

Ghid de diagnostic si tratament in Boala Erdheim-Chester

Autori: Dr. Daniela Georgescu

Dr. Camelia Stancioaica

I. Definitie:

Boala Erdheim-Chester (Erdheim-Chester Disease: ECD) face parte din categoria **bolilor histiocitare**(1).

Tulburările histiocitare reprezintă un grup de boli rare caracterizate prin infiltrarea în țesut a histiocitelor și celulelor dendritice. Cele mai frecvent întâlnite boli histiocitare sunt: histiocitoza cu celule Langerhans, Boala Erdheim-Chester, boala Rosai-Dorfman și limfohistiocitoza hemofagocitară (2).

ECD este o **boala clonală** asociata cu **mutații recurente BRAF V600E** la peste 50% dintre pacienți. Alte mutații care implică calea **MAPK-ERK** sau **PI3K-AKT** pot fi frecvent detectate (3).

Diagnosticul este **histopatologic, prin biopsie tisulara, inclusiv teste de imunohistochimie**. Caracteristicile **histopatologice** ale ECD includ **infiltrare tisulara cu histiocite spumoase care sunt pozitive pentru CD68/CD163 și negative pentru CD1a și langerină (CD207)**.

II. Prezentare clinică si teste/consulturi necesare diagnosticului:

ECD poate implica orice organ; cu toate acestea, este observată în special în **oase, SNC și sistemul cardiovascular**.

Tabloul clinic caracteristic: durere osoasă, mers anormal, slăbiciune, tulburari de vedere, cu scăderea acuitatii vizuale, poliurie și polidipsie. Simptomele constituționale sub formă de febră, pierdere în greutate, oboseală și transpirație apar la 28% dintre pacienții cu ECD (4).

Pentru diagnostic este necesara abordarea holistica multidisciplinara, fiind de multe ori un diagnostic de excludere, prin:

1. Analize: hemoleucogramă completă, funcția hepatică, funcția renală, ionograma cu nivelul de sodiu, proteina C-reactivă, osmolalitatea serică și urinară și nivelurile de hormoni gonadotropinici si electroforeza proteinelor serice, imunograma, screening viral, enzime cardiace, LDH, beta2microglobulina.

2. Consult ortopedie si Teste Imagistice:

CT/ RMN si PET/CT precum si biopsie tisulara.

Constatarea **osteosclerozei simetrice a metadiafizei oaselor lungi** de la nivelul membrelor inferioare (în jurul genunchilor) este prezentă la aproape 90% dintre pacienții cu ECD, **cu sau fără dureri osoase** (2).

3. Consult cardiologic, cu EKG, Ecografie cardiaca, RMN cardiac si dozare enzime cardiace: Troponina, ProBNP, LDH, CK.

Manifestările **cardiovasculare** afectează mai mult de 50% dintre pacienții cu ECD (2). Cea mai frecventă anomalie este ingrosarea circumferentiala a tesuturilor moi din jurul aortei toracice și abdominale, observată la tomografia computerizată ca o „**aortă acoperită**” (semnul aortei). Alte manifestări includ **infiltrarea pseudo-tumorală a atriului drept, vizualizată la RMN ca masă tumorală**. În plus, pot apărea și **hipertensiune arterială, boala coronariană și pericardita**. Cu toate acestea, **leziunile valvulare și defectele de conducere sunt rare**.

4. Consult pneumologic cu Spirometrie si Bronhoscopie cu lavaj bronhoalveolar.

Afectarea **pulmonară** este de obicei **asimptomatică sau se poate prezenta cu tuse, dispnee, infiltrari pulmonare** și observarea unui model **restrictiv** la spirometrie. Lavajul bronhoalveolar ar putea evidenția **macrofage încărcate cu lipide**.

5. Consult neurologic, cu RMN cerebral si teste cognitive.

SNC este implicat la 40-50% dintre pacienți (2), în principal sub formă de **afectare cerebeloasă și pontină**, provocând astfel simptome cerebeloase **progresive**.

6. Consult oftalmologic, cu examen fund de ochi.

Poate apărea **afectare periorbitală** unilaterală sau bilaterală, care duce la **exoftalmie, durere oculară sau cecitate**.

7. Consult medicina interna si/ sau nefrologie: 60% dintre pacienții cu ECD prezintă **afectare abdominală și pelvină**, inclusiv infiltrare a țesuturilor perinefretice, ducând la aspectul caracteristic de „**rinichi păros**”. Pot apărea **hidronefroză, fibroză retroperitoneală și infiltrarea tesuturilor moi cu aspect de masa tumorală**.

8. Consult dermatologic cu biopsia formatiunilor tumorale: Pot apărea **manifestări cutanate**, cum ar fi **xantelasmaele și xantoamele periorbitale**.

9. Consult endocrinologic: Manifestările **endocrine** pot fi prezente în >50% din cazurile de ECD, inclusiv **diabet insipid, disfuncție erectilă și insuficiență de hormoni gonadotropinici**.

10. Consult Hematologic: pot apărea pancitopenii, pancitoza sau monocitoza - se recomanda **biopsie osteomedulara**, cu examen histopatologic si teste imunohistochimice, avand in vedere **prevalenta crescuta a asociierilor cu malignitati mieloides**.(3).

11. NGS: pentru **calea BRAF V600E și MAPK-ERK**.

III. Evaluare pretratament:

Istoricul trebuie să includă simptome de durere osoasă, mers anormal, slăbiciune, tulburări de vedere, poliurie și polidipsie. Simptomele constituționale sub formă de febră, pierdere în greutate, oboseală și transpirație apar la 28% dintre pacienții cu ECD (4). A fost raportat un caz de ECD cu scădere ponderală de 50 kg și fără afectare osoasă scheletică (5).

Pe lângă **examinări** cardiovasculare, toracice, cognitive și neurologice, trebuie efectuat un examen fizic complet pentru leziuni cutanate, tumefierea țesuturilor moi, xantelasme și examen fund de ochi. Investigațiile pretratament trebuie să includă hemoleucogramă completă, funcția hepatică, funcția renală, ionograma cu nivelul de sodiu, proteina C-reactivă, osmolalitatea serică și urinară și nivelurile de hormoni gonadotropinici și imunelectroforeza, imunograma, screening viral, enzime cardiace, LDH.

Pe lângă **IHC și examinarea morfologică a țesutului implicat**, trebuie efectuată analiza mutațiilor și secvențierea de generație următoare (**NGS**) pentru calea **BRAF V600E și MAPK-ERK**.

Se recomandă **scanări FDG-PET-CT pentru fiecare pacient la momentul inițial**. **RMN-ul cardiac și RMN-ul cerebral** sunt, de asemenea, recomandate la momentul diagnosticării, deoarece sunt sensibile pentru identificarea afectării asimptomatice a organelor respective în cadrul ECD.

IV. Tratament:

Inițiat pentru **toți** pacienții diagnosticați cu ECD, **cu excepția** pacienților asimptomatici doar cu boală osoasă sau a celor care prezintă doar diabet insipid (5).

A. Corticoterapia sistemică, terapia chirurgicală sau radioterapia pot fi utilizate pentru pacienții cu afectarea osoasă, mase tumorale mari sau edeme și dureri, ca și terapie de **faza acută, simptomatică**.

Anakinra: 100 mg sc/zi sau 2 mg/kg/zi – se recomandă în special pentru dureri osoase sau simptomele constituționale din faza acută, care nu sunt controlate de corticoterapia sistemică și/sau radioterapia sau la care corticoterapia sau radioterapia nu se pot efectua.

B. Terapie convențională de prima linie:

1. Interferon alfa sau Interferon alfa pegilat sunt prevăzute în ghiduri ca și terapie de prima intenție, dar aceste medicamente **nu sunt disponibile pentru pacienții cu ECD**.

2. Cladribina în monoterapie: pentru cazurile **BRAF V600E- negative** sau **pentru cele care nu răspund, nu tolerează sau pentru care terapia cu interferon nu este disponibilă**.

Doză: 0,10 ug/kg/zi sc sau 5 mg/mp/zi , în zilele 1 până la 5, pe un ciclu de 28 de zile. Dacă pacientul răspunde după 2 cicluri, se pot administra până la 2 cicluri suplimentare. Se recomanda profilaxie antipneumocystis și antivirală în timpul terapiei și timp de câteva luni după finalizare.

C. Terapie conventionala in linia 2 si subsecvente:

- 1. Sirolimus 2mg oral/zi (8-12 ng/ml) plus Prednison 1mg/kgc/zi.**
- 2. Imatinib:** 400 mg oral/zi.
- 3. Infliximab 5mg/kg iv la 6 saptamani.**
- 4. Tocilizumab 8mg/kg iv la 4 saptamani sau 162 mg sc/saptamana.**
- 5. Methotrexat - 7.5-25 mg oral sau sc/saptamana sau**
- HDMTX 3,5 g/mp iv.

D. STUDII CLINICE si COMBINATII

E. Terapii tintite:

1. Vemurafenib (inhibitor al kinazei BRAF): este indicat ca **terapie de primă linie pentru pacienții cu ECD BRAF V600E mutată** sau ca **terapie de a doua linie pentru cei care sunt refractari la terapia conventionala de primă linie. (6,7).**

Doza recomandată este de **480 mg – 960 mg oral de două ori pe zi**, până la progresia bolii sau intoleranță.

Pot fi necesare reduceri ale dozei în funcție de toxicitate și/sau efecte secundare. Toxicitățile frecvente includ oboseală, artralgie, dureri de cap, leziuni cutanate multiple, **prelungirea intervalului QTc**, edem periferic și diaree. Expunerea prelungită la vemurafenib poate provoca carcinom cu celule scuamoase.

Dabrafenib (inhibitor BRAF): 75-150 mgx2/zi oral (se incepe cu 50-75 mgx2/zi) - mai bine tolerat.

2. Inhibitorii MEK: Cobimetinib sau Trametinib: pentru cazurile **refractare recidivante cu mutații MAPK/ERK**, sau pentru **cazurile nou diagnosticate cu afectare multisistemică sau implicarea cardiaca sau SNC.**

Cobimetinib: 20 - 60 mg/zi oral timp de 21 de zile, ca parte a unui ciclu de 28 de zile.

Trametinib 1-2mg/zi oral

Pacienții tratați cu inhibitori MEK pot suferi **de toxicități cardiace și retiniene si dermatologice**, prin urmare, se recomandă **ecocardiograma, consult dermatologic și oftalmologic, cu examenul fund de ochi. (4).**

Unele cazuri pot prezenta fuziuni rare ale ALK, NTRK, RET sau mutații CSF1R, iar **inhibitori specifici ai kinazei** pot fi luați în considerare pentru aceste situații, în funcție de disponibilitate.

V. Evaluarea răspunsului la tratament:

Lipsa criteriilor validate de raspuns la tratament

FDG PET-CT pentru evaluarea raspunsului metabolic dupa 3-6 luni de tratament:

- **Raspuns complet metabolic: nivel de captare redus la limita fiziologica de captare de organ.**
- **Raspuns partial metabolic cu imbunatatire clinica: nivelul de captare se reduce, fata de evaluarea pretratament, dar depaseste limita fiziologica de captare de organ, iar pacientul are o evolutie clinica imbunatatita.**
- **Lipsa raspuns/ progresie: lipsa reducerii sau cresterea nivelului de captare, fata de evaluarea pretratament, fara imbunatatire clinica sau prezenta semnelor de progresie clinica.**

Intervalul dintre scanări poate fi crescut odată ce boala s-a stabilizat, dupa obtinerea raspunsului complet sau partial metabolic cu imbunatatire clinica.

Evaluarea Imagistica specifică de organ (CT, RMN): după 3 luni de la initierea terapiei și apoi la fiecare 6 luni. Odată ce se obține **stabilizarea bolii**, scanările trebuie **repetate doar dacă sunt indicate de modificări ale stării clinice sau ale valorilor de laborator: CRP.**

Bibliografie:

1. Hind Abdin Salama et al. Highlights of the Management of Adult Histiocytic Disorders: Langerhans Cell Histiocytosis, Erdheim-Chester Disease, Rosai-Dorfman Disease, and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, Vol. 21, No. 1, e66-75^a 2020 Elsevier Inc.
2. Goyal G, Young JR, Koster MJ, et al. The Mayo Clinic Histiocytosis Working Group Consensus Statement for the Diagnosis and Evaluation of Adult Patients With Histiocytic Neoplasms: Erdheim-Chester Disease, Langerhans Cell Histiocytosis, and Rosai-Dorfman Disease. Mayo Clinic Proc 2019; 94:P2054-71.
3. Goyal G, Heaney ML, Collin M, et al. Erdheim-Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. Blood 2020; 135:1929-45.
4. Diamond EL, Reiner AS, Buthorn JJ, et al. A scale for patient-reported symptom assessment for patients with Erdheim-Chester disease. Blood Adv 2019; 3:934-8.

5. Salama H, Kojan S, Abdulrahman S, Azzumeea F, Alhejazi A. Erdheim-Chester disease with no skeletal bone involvement and massive weight loss. *Case Rep Hematol* 2017; 2017:3862052.
6. Diamond EL, Subbiah V, Craig Lockhart A, et al. Vemurafenib for BRAF V600-mutant erdheim-chester disease and langerhans cell histiocytosis analysis of data from the histology-independent, phase 2, open-label VE-BASKET study. *JAMA Oncol* 2018; 4:384-8.
7. Diamond EL, Dagna L, Hyman DM, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. *Blood* 2014; 124:483-92.