

© Галева Г.З., Самойлов А.Н., Расческов А.Ю., Зимнуров И.Ш., 2019

УДК 617.76–091.8–039.42

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.2.93–95

Дебют гистицитоза из клеток Лангерганса с поражения тканей глазницы: два клинических наблюдения

Г.З. Галева^{1, 2}, А.Н. Самойлов¹, А.Ю. Расческов², И.Ш. Зимнуров²

¹ Казанский государственный медицинский университет (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49), ² Детская республиканская клиническая больница МЗ Республики Татарстан (420138, г. Казань, Оренбургский тракт, 140)

Приведены два наблюдения гистицитоза из клеток Лангерганса, клинические проявления которых дебютировали с изменений глазницы, и пациенты впервые по данному поводу обратились к офтальмологу. В первом наблюдении речь идет об изолированном монофокальном поражении в области наружной стенки орбиты с ее локальным лизисом. Во втором наблюдении описан пациент с мультифокальным мультисистемным поражением костной ткани и легких. В обоих случаях при первичном обращении был выставлен другой диагноз.

Ключевые слова: гистицитоз Х, болезнь Таратынова, болезнь Леттерера–Сиве

Гистицитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) – современный термин для обозначения группы заболеваний, характеризующихся локальной или диффузной пролиферацией в тканях одной из форм дифференцированных клеток системы моноцитарных фагоцитов (клеток Лангерганса), известных под названием гистициты. Выделяют три клинические формы заболевания: болезнь Хенда–Шюллера–Крисчена, болезнь Леттерера–Сиве (Абта–Леттерера–Сиве) и эозинофильную гранулему (болезнь Таратынова). Следует отметить, что наиболее распространены в популяции болезни Леттерера–Сиве и Хенда–Шюллера–Крисчена.

Одни авторы рассматривают ГКЛ как аномальный иммунный ответ на неизвестный этиологический стимул [5], другие – как опухолевый процесс [4, 9], третьи считают этиологическими агентами этого заболевания цитомегаловирус и вирус герпеса человека 6-го типа [7], четвертые – генетические изменения (мутации в локусе 17p13 – ген P53) [2]. Важное значение в этиологии форм с поражением легких (наиболее часто встречающихся) придают курению [4].

Анализ эпидемиологии заболевания, по данным различных источников, показал несоответствие сведений о распространенности, как ГКЛ в целом, так и его отдельных форм. Все исследователи сходятся во мнении, что это редкая патология, встречающаяся с частотой 1–5 на 1 млн населения в различных странах мира [1, 4, 8]. Большинство специалистов считает наиболее характерным возрастом дебюта заболевания 20–40 лет [1, 4, 8]. Однако встречаются сообщения о пике заболеваемости в возрасте от 1 года до 4 лет [1, 5]. Широко распространено мнение о преимущественном развитии ГКЛ среди молодых мужчин, но в публикациях последних лет начали говорить об одинаковой частоте заболевания у мужчин и женщин [1, 4, 8].

У большинства специалистов не вызывает сомнений факт, что клетки Лангерганса относятся к популяции дендритных элементов, которые включают две

разновидности: дендритные и интердигитирующие ретикулярные клетки. В норме дендритные клетки играют существенную роль в формировании микроокружения кроветворных элементов костного мозга и лимфоидной ткани тимуса. При этом их роль – регуляция количественного и качественного состава и функциональной активности лимфоцитов. Клетки Лангерганса и другие дендритные клетки – это гистициты, родоначальником которых служит стволовая клетка костного мозга с высоким пролиферативным потенциалом [1]. Клетки Лангерганса встречаются в коже, эпителии слизистых оболочек пищевода и легких, их пролиферация происходит в коже и костях [3].

В пользу опухолевой этиологии заболевания свидетельствуют иммуногистохимические различия между двумя видами клеток Лангерганса – нормальными кожными дендроцитами и клетками, выявляемыми в пораженных органах [4, 9]. Наиболее общепринятая теория патогенеза ГКЛ говорит о нарушении дифференцировки ретикулярных клеток на ранней стадии, при этом они аккумулируются в физиологических и атипичных местах, где, продуцируя цитокины (интерлейкин-4 и фактор некроза опухоли) и простагландины, вызывают локальные повреждения [1, 5].

Болезнь Леттерера–Сиве – самая тяжелая форма ГКЛ, характеризующаяся лихорадкой, потерей веса, лимфаденопатией. Локальные очаги формируются в коже (экзематозные изменения), костях и легких, отмечается гепатоспленомегалия. Чаще в патологический процесс вовлекаются кости свода черепа, челюсти, ребра, позвоночник и пирамидки височной кости (что сопровождается средним гнойным отитом, мастоидитом) [3, 5].

Несколько более легким клиническим течением отличается болезнь Хенда–Шюллера–Крисчена. Ее обязательным признаком считаются дефекты костей (люки, в форме географической карты), обнаруживаемые рентгенологически. Чаще поражаются кости черепа, реже – грудина, позвонки и кости таза. Поражение челюсти сопровождается выпадением зубов. Факультативные признаки формируют триаду симптомов: экзофтальм (за счет разрастаний в ретробульбарной

клетчатке), несахарный диабет, изменения кожи (экзантема на голове, плотные плоские узелки). Полная триада встречается достаточно редко, патология костей регистрируется у 80 %, диабет – у 50 %, экзофтальм – у 10 % больных [5].

Наиболее редкая клиническая форма ГКЛ – эозинофильная гранулема, или болезнь Таратынова. В литературе она описана менее подробно, чем другие. Протекает относительно доброкачественно. Общее состояние пациентов, как правило, не нарушается. Болезнь характеризуется наличием инфильтратов, пронизанных эозинофилами, в печени, селезенке, легких и головном мозге. Может проявляться одним или несколькими остеолитическими инфильтратами в длинных трубчатых или плоских костях. Преимущественно болеют дети и лица молодого возраста, чаще мужчины. Описаны случаи изолированных гранулем в тимусе, коже, мочевом пузыре, гипоталамусе, легких, желудочно-кишечном тракте. Пациенты предъявляют жалобы на боли в пораженных костях и припухлость прилежащих тканей. В подавляющем большинстве случаев страдает верхняя или нижняя челюсть, при этом воспаляется слизистая оболочка ротовой полости, развиваются отек, некроз и изъязвление десен с расшатыванием и выпадением зубов. Встречаются единичные описания поражения сосцевидного отростка височной кости с хроническим средним отитом. Костные изменения могут сопровождать себорейный дерматит волосистой части головы и мелкие желтоватые или коричневые узелки на туловище [2, 3, 6, 7]. Приводим собственные наблюдения.

Наблюдение 1. Пациент К., 17 лет, поступил в офтальмологическое отделение ДРКБ МЗ РТ 05.10.2017 г. Ранее обращался в центральную районную больницу по месту жительства с жалобами на отек правого нижнего века без признаков воспаления. В ходе обследования в КДМЦ г. Нижнекамска были диагностированы двухсторонний гайморит, отек нижнего века, очаг деструкции латеральной стенки правой глазницы.

При поступлении в ДРКБ общее состояние удовлетворительное, кожные покровы чистые, дыхание не нарушено, тоны сердца ритмичные. К моменту госпитализации отек нижнего века справа купировался и во время нахождения в ДРКБ появлялся только два раза на один-два дня. Глазное яблоко справа спокойное, экзофтальма нет, подвижность в полном объеме. Роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, влага прозрачная, радужка структурная, зрачок округлый, в центре, реакция на свет живая, хрусталик прозрачный, стекловидное тело прозрачное. Глазное дно: диск зрительного нерва розовый, границы четкие, сосуды обычного калибра, макулярная зона

без патологии, периферия сетчатки без очаговых изменений. Левый глаз без патологии.

Проведено обследование – лабораторные показатели в норме. По данным рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) в правой глазнице имелся очаг деструкции латеральной стенки и мягкотканый компонент размером 16×11×20 мм, накапливающий контраст, в проекции очага деструкции (рис. 1). Все приглашенные для консультации специалисты (оториноларинголог, челюстно-лицевой хирург, онкогематолог) сошлись во мнении о необходимости биопсии.

10.10.2017 г. выполнена трансконъюнктивальная орбитотомия по стандартной методике. Обнаружен дефект кости в области наружной стенки орбиты, около краев дефекта в толще мягких тканей находились множественные мелкие костные фрагменты и новообразованная ткань темно-красного цвета студенисто-слизистой консистенции без капсулы. Фрагменты кости и новообразованной ткани взяты на гистологическое исследование. Послеоперационный период проходил без особенностей, рана конъюнктивы зажила первичным натяжением.

Гистохимическое описание: на фоне эозинофильных и нейтрофильных лейкоцитов атипичные гистицитоподобные клетки с крупными ядрами и мелковакуолизированной цитоплазмой; встречаются многоядерные клетки. По цитологической картине – подозрение на ГКЛ (эозинофильная гранулема). После иммуногистохимического подтверждения диагноза пациент переведен в онкогематологическое отделение, где было осуществлено стандартное обследование на наличие поражения других органов. Очаг в орбите оказался изолированным, в связи с чем пациент отпущен под наблюдение офтальмолога и онкогематолога без проведения системной химиотерапии.

Наблюдение 2. Пациент В., 10 месяцев, поступил в офтальмологическое отделение ДРКБ МЗ РТ 04.12.2018 г. с жалобами на гематому век правого глаза. Из анамнеза выяснено, что 25.11.2018 г. упал с высоты своего роста и ударился лицом о край дивана. Гематома и отек век справа появились 29.11.2018 г.

Объективно: общее состояние удовлетворительное, кожные покровы чистые, дыхание не нарушено, тоны сердца ритмичные. Локально: отек век правого глаза, гематома нижнего века, глазная щель сомкнута, экзофтальм с небольшим смещением глазного яблока к носу. Правое глазное яблоко спокойное, подвижность в полном объеме. Роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, влага прозрачная, радужка структурная, зрачок округлый, в центре, реакция на свет живая, хрусталик прозрачный, стекловидное тело прозрачное. Глазное дно: диск зрительного нерва розовый, границы четкие, сосуды обычного калибра, макулярная зона без патологии, периферия сетчатки без очаговых изменений. Левый глаз без патологии.

По данным РКТ в мягких тканях правой скуловой области определялось овальное образование размером 22×30,3×25,5 мм с плотностью 25–35 НУ, в капсуле, накапливающее контрастное вещество. Образование распространялось на полость правой

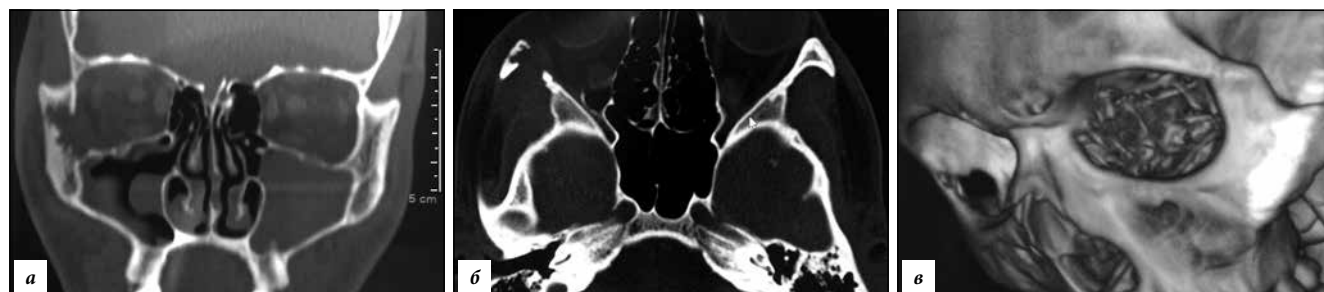


Рис. 1. РКТ орбит пациента К.:

а – фронтальная проекция, б – сагиттальная проекция, в – объемная реконструкция.

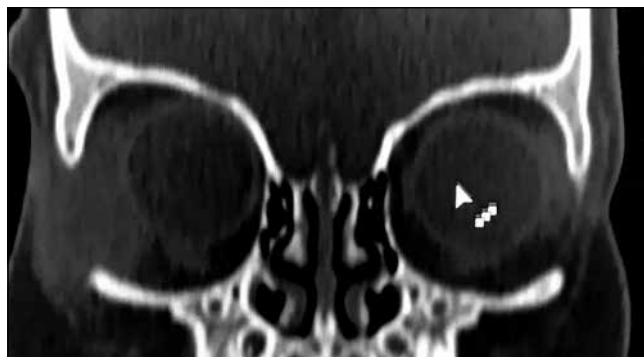


Рис. 2. РКТ орбит пациента В. во фронтальной проекции.

орбиты через разрушенную латеральную стенку (лизирован лобный отросток, а в нижних отделах незначительно лизирован скуловой отросток лобной кости), тесно прилежало к слезной железе и главному яблоку. Глазное яблоко смещено медиально и кпереди (рис. 2).

08.12.2018 г. проведена операция для взятия биопсии. Интраоперационно в новообразовании обнаружена полость, откуда получено большое количество темной лизированной крови. Гистологически визуализирован полиморфный инфильтрат, представленный преимущественно клетками овальной формы с обильной эозинофильной цитоплазмой и эксцентрично расположенным крупным ядром с вырезкой. Данные клетки при иммуногистохимическом исследовании экспрессировали CD1a, CD13, CD14, CD68, CD163, белок S100 и Langerin (экспрессия CD23 отрицательная). Также в новообразовании определялось большое количество гигантских многоядерных клеток с обильной цитоплазмой. Заключение: гистиоцитоз из клеток Лангерганса.

При дальнейшем обследовании онкогематологом выявлено мультисистемное поражение с мультифокальными изменениями костей правой орбиты, левой лопатки, тела правой подвздошной кости и легких, гепатомегалия. В настоящее время пациент получает лечение по протоколу в онкогематологическом отделении.

В обоих случаях клинические проявления ГКЛ дебютировали с поражения глазницы. В первом примере представлена редкая форма гистиоцитоза – болезнь Таратынова. Изолированное поражение наружной стенки глазницы, по данным литературы, встречается гораздо реже, чем поражение костей верхней и нижней челюсти. Отек в проекции пораженных тканей был выражен слабо, появлялся кратковременно и имел летучий характер. Боли в области очага не беспокоили.

Во втором случае речь, вероятно, идет о болезни Леттерера–Сиве. У пациента обнаружилось мультифокальные поражения костей и легких. При этом не было нарушено общее состояние, отсутствовали лихорадка, потеря веса, лимфоаденопатия и поражение кожи. Интерес вызывает дебют клинических проявлений – гематома век после незначительной травмы, появившаяся на четвертый день после нее.

Таким образом при дебюте клинических проявлений ГКЛ с поражения тканей глазницы первоначально пациентам выставлялся другой диагноз (реактивный отек как проявление гайморита в первом случае, гематома век – во втором). Это связано с редкостью данного заболевания в практике врачей-офтальмологов, которым при диагностике поражений глазницы следует проявлять онкологическую настороженность.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Ариэль Б.М., Двораковская И.В., Рыбакова М.Г., Маркушевич Е.В. Гистиоцитоз легких из клеток Лангерганса как проблема клинической морфологии // Вопросы онкологии. 2014. Т. 60, № 1. С. 109–117.
2. Ariehl B.M., Dvorakovskaya I.V., Rybakova M.G., Markusevich E.V. Pulmonary histiocytosis from Langerhans cells as a problem of clinical morphology // *Prakticheskaya Meditsyna*. 2014. Vol. 60, No. 1. P. 109–117.
3. Войтковская К.С., Самсонова М.В., Черняев А.Л., Карчевская Н.А. Лангергансоцитоз легких: клиническое наблюдение мужчины 32 лет // *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2013. № 1. С. 34–38.
4. Vojtkovskaya K.S., Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Karchevskaya N.A. Langerhans cell lung histiocytosis: a clinical case of a 32-year-old male // *Klinicheskaya i Eksperimentalnaya Morfologiya*. 2013. No. 1. P. 34–38.
5. Горланов И.А., Заславский Д.В., Минеева О.К. [и др.]. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (гистиоцитоз X): клиническое наблюдение // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2013. № 1. С. 51–55.
6. Gorlanov I.A., Zaslavskij D.V., Mineeva O.K. [et al.]. Histiocytosis from Langerhans cells (histiocytosis X): clinical observation // *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2013. No. 1. P. 51–55.
7. Степанян И.Э. Легочный гистиоцитоз из клеток Лангерганса: факты и гипотезы // *Практическая пульмонология*. 2014. № 1. С. 30–33.
8. Stepanyan I.Ye. Pulmonary histiocytosis from Langerhans cells: facts and hypotheses // *Prakticheskaya pulmonologiya*. 2014. No. 1. P. 30–33.
9. Юсупова Л.А., Юнусова Е.И., Гараева З.Ш., Мавлютова Г.И. Гистиоцитоз X // *Практическая медицина*. 2014. № 8. С. 7–10.
10. Yusupova L.A., Yunusova Ye.I., Garayeva Z.Sh., Mavlyutova G.I. Histiocytosis X // *Practical Medicine*. 2014. No. 8. P. 7–10.
11. Flores-Stadler E.M., Gonzalez-Crussi F., Greene M. [et al.]. Indeterminate-cell histiocytosis: Immunophenotypic and cytogenetic findings in an infant // *Med. Pediatr. Oncol.* 1999. Vol. 32. P. 250–254.
12. Kawakubo Y., Kishimoto H., Sato Y. [et al.]. Human Cytomegalovirus infection in foci of Langerhans cell histiocytosis // *Virchows Arch.* 1999. Vol. 434. P. 109–115.
13. Wee S.H., Kim N.S., Chang S.N. [et al.]. Generalized eruptive histiocytoma: A pediatric case // *Pediatr. Dermatol.* 2000. Vol. 17. P. 453–455.
14. Yu R.C., Chu C., Buluwela L. [et al.]. Clonal proliferation of Langerhans' cells in Langerhans' cell histiocytosis // *Lancet*. 1994. Vol. 343. P. 7677–7768.

Поступила в редакцию 13.02.2019.

DEBUT OF LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS WITH ORBITAL TISSUE DAMAGE: TWO CLINICAL OBSERVATIONS

G.Z. Galeeva^{1,2}, A.N. Samoylov¹, A.Yu. Raschoskov², I.Sh. Zimnurov²

1 Kazan State Medical University (49 Butlorov St. Kazan 420012 Russian Federation), 2 Republican Children's Clinical Hospital Ministry of Health of Tatarstan (140 Orenbursky Path, Kazan 420059 Russian Federation)

Summary: The article represents two observations of histiocytosis from Langerhans cells the clinical manifestations of which debuted with changes in the orbit and patients saw an ophthalmologist on this issue for the first time. The first observation describes an isolated monofocal injury in outer wall with its local lysis. The second case describes a patient with multifocal multi-system injury of bone tissue and lungs. In both cases a different diagnosis was made at the initial examination.

Keywords: histiocytosis X, Taratynov's disease, Letterer–Sive disease