

Поражения легких при гистиоцитозах

И.Э. Степанян

Гистиоцитозы – группа заболеваний, в основе которых лежит пролиферация клеток системы мононуклеаров. Впервые термин “гистиоцитоз” применили в 1944 г. L. Lichtenstein и H.L. Jaffe. Они же в 1953 г. предложили объединить болезни Хенда–Шюллера–Крисчена, Абта–Леттерера–Сиве и эозинофильную гранулему под общим названием – гистиоцитоз Х.

В основе гистиоцитозов лежат мутации, приводящие к первичной ретикулогистиоцитарной пролиферации со вторичным нарушением липидного обмена. Гистиоцитозы объединяют разнообразные патологические процессы – от единичных доброкачественных очаговых гранул до фатальных неопластических заболеваний.

Среди многочисленных классификаций гистиоцитозов ни одна не может претендовать на универсальность. Гистиоцитозы, как реактивные, так и неопластические, можно подразделить в зависимости от вовлечения одного из двух основных типов клеток гистиоцитарной системы: дендритических клеток (антигенпрезентирующих) или фагоцитирующих гистиоцитов (макрофагов, перерабатывающих антиген) [1]. В результате пролиферации дендритических клеток развиваются **лангергансоклеточные гистиоцитозы** (ЛКГ) и **ювенильная ксантогранулема** (ЮКГ). Доброкачественная пролиферация фагоцитирующих гистиоцитов дает начало многочисленным **нелангергансоклеточным гистиоцитозам** (НЛКГ), наследственным и реактивным, в числе которых синусовый гистиоцитоз (болезнь Розаи–Дорфмана), гистиоцитарный некротизирующий лимфаденит и др. К генерализованным НЛКГ относят диссеминированную ксантому, генерализованный эруптивный гистиоцитоз, прогрессирующий нодулярный гистиоцитоз и мультицентрический ретикулогистиоцитоз [2]. Цитологическая характеристика НЛКГ учитывает преобладание различных типов макрофагов (вакуолизированных, веретенообразных, ксантоматозных, фестончатых) и многоядерных клеток (Тутона, Лангханса, инородных тел), свойственное определенной нозологической форме [3].

Лангергансоклеточный гистиоцитоз

Поражение легких чаще всего встречается у пациентов с ЛКГ, который развивается в результате пролиферации клеток Лангерганса. Кроме того, ЛКГ – единственный гис-

тиоцитоз, при котором возможно изолированное поражение легких.

Болеют ЛКГ чаще мужчины, распространенность заболевания составляет около 2 случаев на 1 млн. человек. Существует мнение, что легочный ЛКГ является заболеванием, обусловленным курением. Однако скорее курение не служит причиной заболевания (особенно в случаях полиорганных поражений), а способствует значительному усугублению поражения легких.

В пораженных органах обнаруживают характерного вида клетки Лангерганса, эозинофилы, гигантские клетки, нейтрофилы и “пенистые” клетки. Клетки Лангерганса представляют собой моноклональную популяцию, что свойственно неопластическим процессам [4].

Проявления ЛКГ можно условно подразделить на общие (недомогание, субфебрилитет), респираторные (кашель, одышка) и внелегочные (обусловленные поражениями костей, кожи, мягких тканей, несхарным диабетом, гепатоспленомегалией и др.).

Диагноз ЛКГ устанавливают на основании совокупности легочных и внелегочных проявлений и подтверждают обнаружением в биоптате легкого или другого пораженного органа клеток Лангерганса и положительной иммуногистохимической реакции на протеин S100, CD1a и виментин.

В нашей клинике за 30 лет мы наблюдали 34 пациента с ЛКГ. Мужчин в этой группе было 26, возраст варьировал от



Рис. 1. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки пациентки на момент выявления заболевания (октябрь 2010 г.).

Игорь Эмильевич Степанян – профессор, ведущий научный сотрудник, зав. терапевтическим отделением ЦНИИ туберкулеза РАМН.

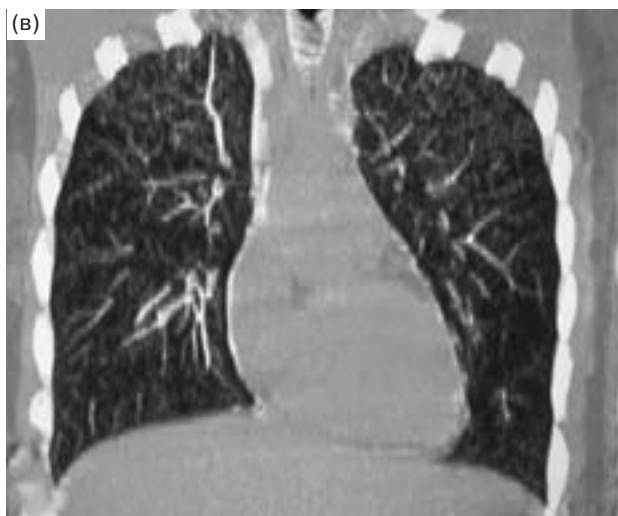
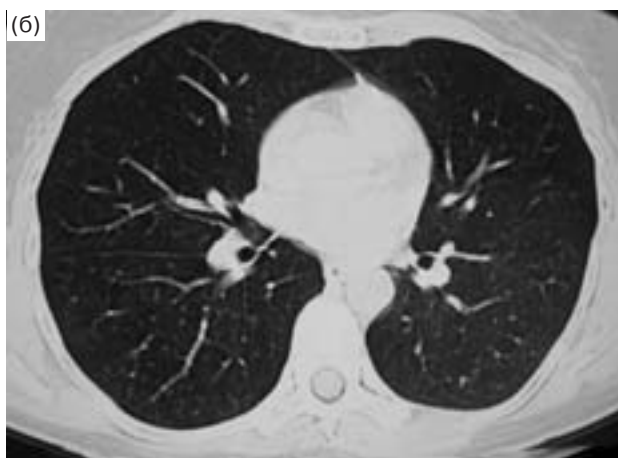
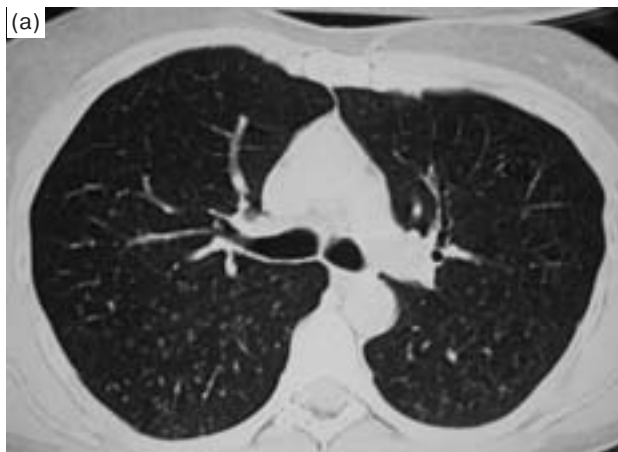


Рис. 2. Компьютерная томография грудной клетки (ноябрь 2010 г.): аксиальные срезы (а, б) и фронтальная реформация (в).

17 до 45 лет, курили 11 человек. Изолированное поражение легких наблюдалось в 24 случаях. Нарушения функции внешнего дыхания и диффузионной способности легких отсутствовали у 15 пациентов. Внелегочные поражения имели место у 10 пациентов: у 5 – костей черепа или позвоночника, у 3 – гипофиза, у 2 – кожи. Длительность на-

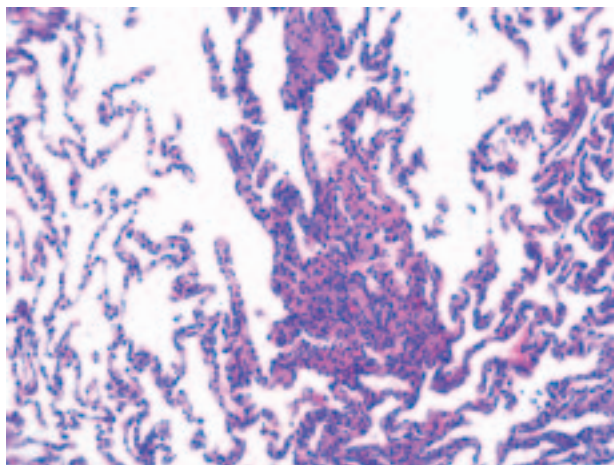


Рис. 3. Гранулема в ткани легкого. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

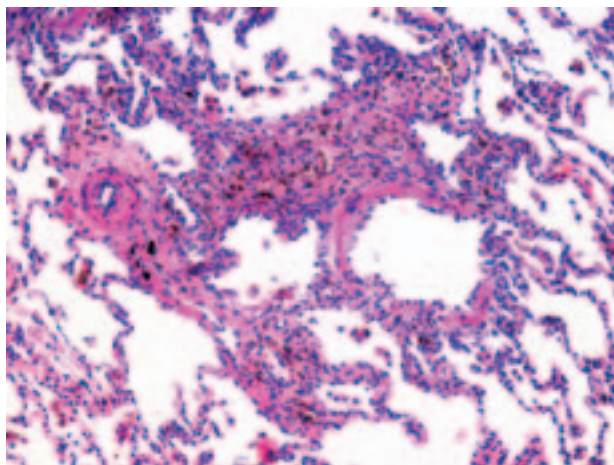


Рис. 4. Перибронхиальная гранулема. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

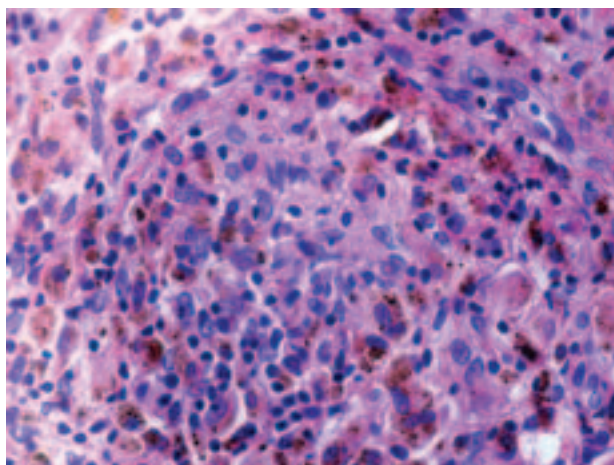


Рис. 5. Клетки Лангерганса в гранулеме. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$.

блюдения за пациентами составила от 6 мес до 21 года. В большинстве случаев заболевание прогрессировало медленно, у отдельных пациентов наблюдалась стабилизация состояния. У одной пациентки после 6-месячного курса терапии глюкокортикостероидами была достигнута полная регрессия диссеминации в легких и рецидивы не возникали в течение последующих 2 лет наблюдения.

Приводим **клиническое наблюдение**. В январе 2011 г. в ЦНИИТ РАМН была госпитализирована женщина 44 лет с жалобами на умеренную слабость, эпизоды повышения температуры тела. Пациентка не курит, с профессиональными вредностями не контактировала. Диффузные изменения в легких были выявлены на флюорограмме в октябре 2010 г. при обследовании по поводу «острого бронхита» (рис. 1). После дообследования в противотуберкулезном диспансере диагноз туберкулеза был исключен. В ноябре 2010 г. была выполнена компьютерная томография грудной клетки, на которой в легких выявлялась тотальная го-могенная очаговая диссеминация (рис. 2). При бронхоскопии был проведен бронхоальвеолярный лаваж (лимфоциты 2%, нейтрофилы 8%) и чрезбронхиальная биопсия (материал неинформативен).

При поступлении аускультативные нарушения в легких отсутствовали. В клиническом анализе крови отклонений не отмечалось. Жизненная емкость легких 109% от должной, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду 102% от должного, диффузионная способность легких 74% от должной, насыщение гемоглобина кислородом 92%. По данным ультразвукового исследования патологические изменения в органах брюшной полости и забрюшинного пространства отсутствовали.

Диагноз оставался неясным, что послужило показанием к видеоассистированной торакоскопической биопсии легкого (краевая резекция S1–2 справа). Гистологические препараты (рис. 3–6) были изучены патологами ЦНИИТ РАМН (проф. Л.Н. Лепеха) и НИИ пульмонологии ФМБА России (проф. А.Л. Черняев, докт. мед. наук М.В. Самсонова). В ткани легкого большинство стенок альвеол тонкие, обычного строения. В стенках альвеол, бронхиол и перибронхиально встречаются неправильной формы гранулемы из крупных гистиоцитов с большим светлым ядром и эозинофильной цитоплазмой (клеток Лангерганса), пигментированных бурых макрофагов, единичных эозинофилов, лимфоцитов. Отдельные гранулемы полностью замещены соединительной тканью. Иммуногистохимическое окрашивание на CD1a дало положительный результат (см. рис. 6).

По результатам биопсии у пациентки верифицирован диагноз лангергансоцитоза легких. С учетом преимущественно продуктивного характера изменений в ткани легких был назначен метилпреднизолон в дозе 12 мг/сут.

Для лечения прогрессирующего ЛКГ легких используют комбинацию глюкокортикостероидов и цитостатиков (циклофосфамид, винкристин), а также ингибиторы факто-

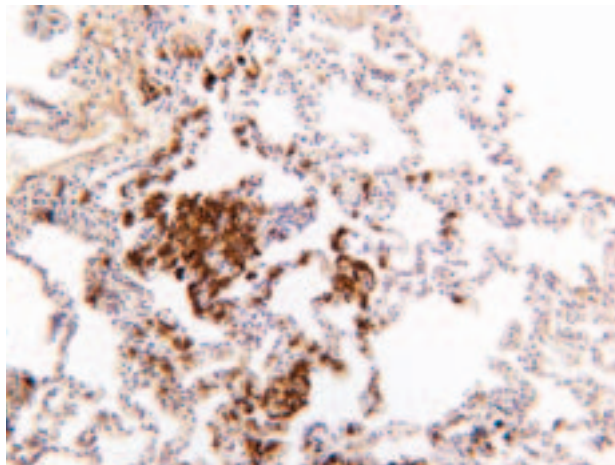


Рис. 6. Препарат ткани легкого, иммуногистохимическое окрашивание на CD1a.

ров роста (иматиниб). При нарушении бронхиальной проходимости назначают бронходилататоры длительного действия. В случаях тяжелой дыхательной недостаточности необходимо проведение кислородотерапии, а распространенное прогрессирующее поражение легких является показанием для трансплантации легких.

Болезнь Эрдгейма–Честера

Болезнь Эрдгейма–Честера – редкая форма диссеминированного НЛКГ с вовлечением многих органов. Характерны симметричный остеосклероз, поражения глазниц, гипоталамуса и задней доли гипофиза, кожи, сердца. Описаны отдельные случаи диффузных интерстициальных процессов в легких [5].

Болезнь Эрдгейма–Честера встречается чаще у женщин 25–70 лет. Основные легочные симптомы – одышка и сухой кашель. На рентгенограммах в верхних отделах легких определяются диффузные интерстициальные инфильтраты. При компьютерной томографии выявляют утолщение висцеральной плевры и междольковых перегородок, сетчатую деформацию легочного рисунка и симптом «матового стекла» [6].

В биоптатах легких выявляют инфильтраты из «пенистых» гистиоцитов, лимфоцитов и клеток Тютон перилимфатической локализации. Инфильтраты обнаруживают в висцеральной плевре, междольковых перегородках и бронхососудистых пучках [6].

Гистиоциты дают положительное окрашивание на CD68 и CD163, но не на CD1a и S100. Электронная микроскопия выявляет липидные вакуоли и не обнаруживает гранул Бирбека [7].

Болезнь Розаи–Дорфмана

Болезнь Розаи–Дорфмана (синусовый гистиоцитоз) – доброкачественное заболевание неустраненной этиологии, которое характеризуется массивной лимфаденопатией. Определяется положительное иммуногистохими-

ческое окрашивание гистиоцитов на протеин S100 и CD68. Описаны случаи формирования в рамках генерализованного процесса фокусных образований в легких, имитирующих опухоли. Течение болезни доброкачественное, возможна спонтанная регрессия [8, 9].

Мультицентрический ретикулогистиоцитоз

Мультицентрический ретикулогистиоцитоз – редкий НЛКГ, проявляющийся узелковыми образованиями на коже и деструктивным артритом. Диагноз подтверждают обнаружением в биоптатах кожи специфических онкоцитарных гистиоцитов и многоядерных гигантских клеток с эозинофильной матовой цитоплазмой [10]. Описан случай выявления у пациента с мультицентрическим ретикулогистиоцитозом узловых образований в легких и печени, биопсия которых подтвердила их связь с основным заболеванием [11].

Ювенильная ксантогранулема

Ювенильная ксантогранулема представляет собой доброкачественный гранулематоз, в основе которого лежит пролиферация гистиоцитов (кожных дендроцитов). Ювенильную ксантогранулему впервые описал в 1905 г. H.G. Adamson как наследственную множественную ксантому кожи у новорожденных. Патогенез болезни не установлен, триггерами ее развития могут стать различные инфекции или физические факторы.

Гистологически изменения при ЮКГ представлены скоплениями гистиоцитов, лишенных гранул Бирбека, и специфичными гигантскими многоядерными клетками Туттона, в которых ядра расположены в виде кольца по периферии и окружают гомогенную эозинофильную цитоплазму в центре клетки.

Заболевание обычно манифестирует как врожденное или в возрасте до 6 мес образованием на коже головы и шеи узелков красновато-желтого цвета различного размера. У мальчиков болезнь встречается в 12 раз чаще, чем у девочек. Возможны изолированные и мультисистемные поражения костей, глаз, легких, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, сердца, яичек, ротоглотки. У взрослых ЮКГ встречается редко и обычно проявляется солитарными кожными образованиями.

Мы наблюдаем пациентку, у которой ЮКГ манифестировала в возрасте 21 года поражением кожи лица, а спустя 2 года была выявлена диссеминация в легких. Гистоло-

гическая картина изменений в биоптатах кожи и легких оказалась идентичной [12].

Поражение легких при ЮКГ имеет место в 1/6 случаев и проявляется двусторонними множественными мелкими или крупными узлами, распространенными интерстициальными изменениями либо плотными круглыми изолированными опухолевидными образованиями однородной структуры без кальцинации и регионарной лимфаденопатии.

Диагноз ЮКГ подтверждают гистологическим исследованием биоптатов пораженных органов, в которых обнаруживают четко очерченные узелки, образованные скоплениями гистиоцитов. В 85% случаев в них присутствуют типичные для ЮКГ клетки Туттона. Гистиоциты и гигантские клетки при ЮКГ имеют макрофагальные маркеры CD68, но у них отсутствует маркер CD1a и протеин S100.

Ювенильная ксантогранулема в большинстве случаев регрессирует спонтанно. Изменения на коже могут исчезать полностью или оставлять после себя участки атрофии и пигментированные рубцы. Имеются сообщения об успешном применении химиотерапии, лучевой терапии и хирургического лечения в случаях поражения внутренних органов или для устранения косметических дефектов при поражениях кожи.

Заключение

Поражения легких, обусловленные нелангерганскоклеточными гистиоцитозами, встречаются крайне редко, как правило в рамках полиорганных процессов. Изолированное поражение легких свойственно лангерганскоклеточному гистиоцитозу и имеет характерные рентгенологические, цитологические, гистологические и иммуногистохимические признаки, которые позволяют установить диагноз.

Список литературы

1. Gonzalez C.L., Jaffe E.S. // Oncology (Williston Park). 1990. V. 4. P. 47.
2. Seward J.L. et al. // J. Am. Acad. Dermatol. 2004. V. 50. P. 116.
3. Zelger B.W. et al. // Am. J. Dermatopathol. 1996. V. 18. P. 490.
4. Gong L. et al. // J. Int. Med. Res. 2010. V. 38. P. 1099.
5. Chung J.H. et al. // Respiriology. 2005. V. 10. P. 389.
6. Egan A.J. et al. // Am. J. Surg. Pathol. 1999. V. 23. P. 17.
7. Gong L. et al. // Pathol. Res. Pract. 2009. V. 205. P. 601.
8. Ali A., Mackay D. // Thorax. 2009. V. 64. P. 908.
9. Shi S.S. et al. // Chin. Med. J. (Engl.). 2009. V. 122. P. 873.
10. Malik M.K. et al. // Clin. Dermatol. 2006. V. 24. P. 486.
11. Yang H.J. et al. // Clin. Exp. Dermatol. 2009. V. 34. P. 183.
12. Степанян И.Э. и др. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2009. № 3. С. 51.