

Случай врожденного лангергансоклочного гистиоцитоза у ребенка раннего возраста

Т.Т. Валиев¹, Л.А. Махонина¹, А.М. Ковригина², Е.Н. Шолохова², Н.Н. Тупицын²,
И.Н. Серебрякова¹, Г.Л. Менткевич¹

¹НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН;

²НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Тимур Теимурзович Валиев timurvaliev@mail.ru

В настоящей статье приведено детальное описание редкого случая моносистемной формы врожденного лангергансоклочного гистиоцитоза (ЛКГ) у девочки 3-недельного возраста. Впервые приводится описание локального поражения слизистой оболочки полости рта при ЛКГ у новорожденного. Авторы характеризуют морфологические, иммунологические, клинические особенности данной редкой патологии и делают вывод о важности своевременной диагностики для назначения риск-адаптированной терапии при ЛКГ у детей.

Ключевые слова: лангергансоклочный гистиоцитоз, новорожденные, диагностика, лечение

Case of congenital Langerhans cells histiocytosis in an infant

T.T. Valiev¹, L.A. Makhonova¹, A.M. Kovrigina², E.N. Sholokhova², N.N. Tupitsyn², I.N. Serebryakova¹, G.L. Mentkevich¹

¹Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences;

²Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

In this article a rare case of monosystem form of congenital Langerhans cells histiocytosis (LCH) in 3 weeks of age girl was described. Local lesion of oral mucosa of the infant with LCH was first described. Morphological, immunological and clinical features of this rare disease have been characterized. Authors concluded that timely diagnostics is very important to risk-adapted therapy at children with LCH.

Key words: Langerhans cell histiocytosis, newborns, diagnosis, therapy

История изучения лангергансоклочного гистиоцитоза (ЛКГ) насчитывает более 100 лет. За это время взгляды на патогенетические основы этого заболевания претерпели серьезные изменения. Благодаря появлению методов электронной микроскопии, иммуногистохимии, расширению панели диагностических антител была установлена опухолевая природа ЛКГ [1], в основе которой лежит инфильтрация различных органов и тканей злокачественной популяцией активированных клеток Лангерганса, что ведет к морфологическим и функциональным нарушениям. Иммунологическим субстратом ЛКГ являются CD1a⁺, S100⁺ и Langerin-позитивные дендритные клетки [2]. Свое происхождение клетки ЛКГ ведут от стволовой (CD34⁺) клетки, которая благодаря микроокружению дает начало двум популяциям клеток моноцитарно-макрофагальной системы: CD14-позитивные клетки (предшественники тканевых макрофагов) и CD14-негативные клетки (предшественники клеток Лангерганса) [3].

ЛКГ представляет собой редкое заболевание. Сложности дифференциальной диагностики ведут к тому, что данные о заболеваемости колеблются в достаточно широких пределах и составляют, по данным разных авторов, от 0,5 до 6 случаев на 1 млн детского населения. Несколько чаще болеют маль-

чики в возрасте от 0 до 4 лет [4, 5]. Клиническая картина ЛКГ разнообразна и характеризуется поражением костей скелета, кожи, печени, легких, селезенки, лимфатических узлов, костного мозга, центральной нервной системы, развитием дисфункции эндокринной системы [6]. Поражения кожи при ЛКГ могут быть представлены эритематозными везикулопапулезными элементами, часто покрытыми корками. При локализации ЛКГ в паренхиматозных органах, по данным методов инструментальной визуализации, определяются очаговоподобные уплотнения. В случаях поражения костной системы при проведении рентгенологических методов исследования выявляются очаги костной деструкции. Ранее варианты ЛКГ с сочетанными висцеральными поражениями назывались болезнью Абта—Леттерера—Сиве, а генерализованные поражения костной системы — болезнью Хенда—Шюллера—Крисчена.

Степень выраженности поражений органов и их прогностическое влияние различны. Выделяют органы риска (печень, селезенка, костный мозг и легкие), поражение которых является неблагоприятным прогностическим фактором при терапии ЛКГ. Кроме того, при поражении ЦНС, костей лицевого скелета, передней или средней черепной ямки повышается риск рецидива заболевания. Прогноз зависит

от возраста на момент установления диагноза, распространенности процесса и степени повреждения жизненно важных органов. Ранняя диагностика улучшает ответ на терапию при ЛКГ у детей. У детей до года течение ЛКГ крайне агрессивное, с быстрой диссеминацией, поражением нескольких органов и нарушением их функции [7, 8].

Целью терапии ЛКГ является подавление активности и пролиферации гистиоцитов, лимфоцитов и макрофагов. В зависимости от распространенности опухолевого процесса, стратификации больных по группам риска строятся современные программы терапии ЛКГ, которые включают преднизолон, винбластин, 6-меркаптопурин, метотрексат (группа среднего риска) [9], тогда как в программу лечения больных из группы высокого риска входит метотрексат 500 мг/м². В последние годы в терапию рецидивов и рефрактерных форм ЛКГ включают препарат 2-хлордезоксиаденозин, эффективность которого у детей активно изучается [10, 11].

Современные представления о клинко-морфо-иммунологических особенностях ЛКГ основываются на обобщении отдельными клиниками своего небольшого опыта в диагностике и лечении этой редкой патологии, а также описании отдельных клинических случаев [12]. Каждый новый случай ЛКГ, обследованный на современном уровне, вносит большой вклад в расширение нашего понимания этой редкой патологии детского возраста.

Больная В.А. родилась 23.10.2009 от доношенной I беременности, которая протекала без осложнений. Вес при рождении 3530 г, рост 51 см. С рождения родители отмечали у девочки в полости рта сероватое опухолевое образование, и когда ребенку исполнилось 3 недели, обратились к стоматологу, который на основании пункции данного образования заподозрил ЛКГ.

При осмотре в НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 01.12.2009 на твердом небе слева определялось опухолевое образование грязно-серого цвета, выступающее в полость рта, размером около 2,5 см, с ровными и четкими краями, при контакте не кровоточило. Окружающие ткани слизистой оболочки не были изменены (рис. 1). Температура тела 36,8 °С. Кожные покровы — физиологических свойств, при пальпации периферические лимфатические узлы не были увеличены, размеры печени и селезенки соответствовали возрасту ребенка.

При цитологическом исследовании пунктата опухоли (08.12.2009) обращали на себя внимание крупные клетки со складчатыми и дольчатыми ядрами, вокруг которых в обильной эозинофильной цитоплазме определялись мелкие гранулы. Нуклеолы были едва заметными (рис. 2).

10.12.2009 была выполнена биопсия опухолевого образования полости рта. Морфологическая картина характеризовалась скоплениями крупных клеток с наличием ядерных борозд и широкой эозинофильной цитоплазмой

(рис. 3). Среди инфильтрата присутствовали нейтрофильные и эозинофильные гранулоциты.

Иммуногистохимически опухолевые клетки мноморфно экспрессировали CD1a, S-100, HLA-DR, Langerin, многоядерные гистиоидные клетки — CD68 (рис. 4–7). Иммунофенотипирование опухолевого образования методом непрямой реакции иммунофлюоресценции на криостатных срезах проводилось с использованием панели моноклональных антител CD7, CD79a,



Рис. 1. Опухоль слизистой оболочки полости рта больной В. до начала терапии

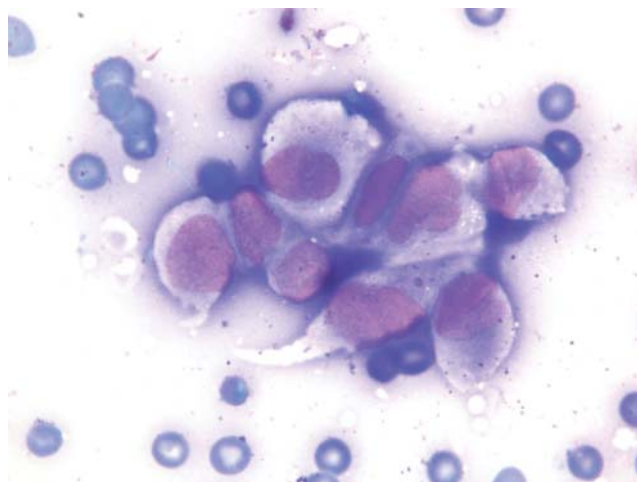


Рис. 2. Цитологическая картина пунктата опухоли ротовой полости

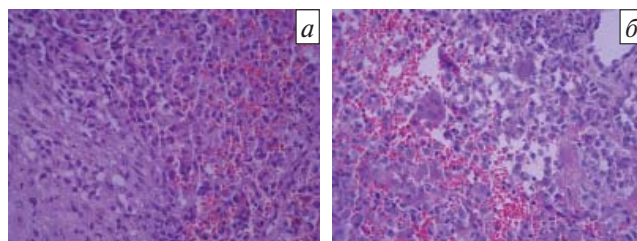


Рис. 3. Лангергансклеточный гистиоцитоз. Окраска гематоксилин-эозином: а — фрагмент слизистой оболочки, покрытой многослойным плоским эпителием, субэпителиально — инфильтрат из крупных клеток с округло-овальными и складчатыми/бобовидными ядрами, широкой слабо эозинофильной цитоплазмой; б — среди инфильтрата видны нейтрофильные и эозинофильные гранулоциты, присутствуют отдельные гигантские многоядерные гистиоидные клетки.

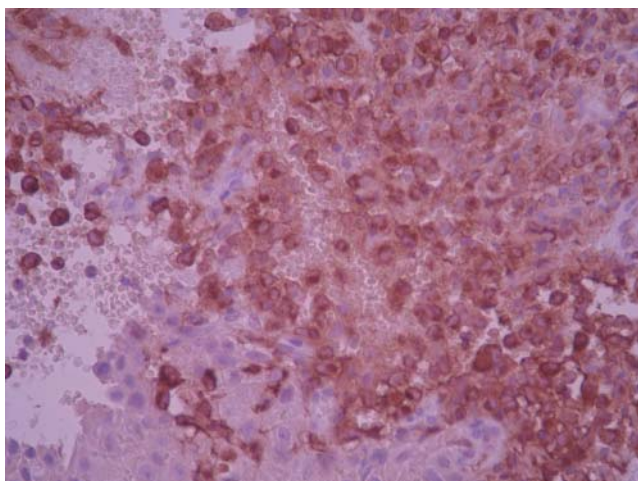


Рис. 4. Клетки инфильтрата экспрессируют Langerin (CD207) — перинуклеарная, гранулярная реакция. Иммуноферментный метод

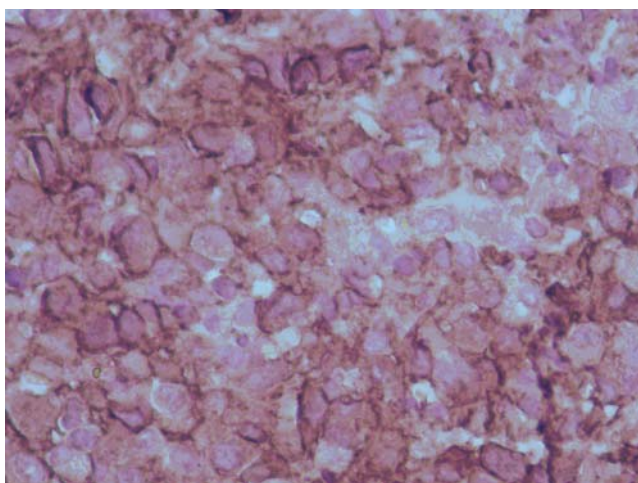


Рис. 5. Клетки инфильтрата экспрессируют CD1a (мембранная реакция). Иммуноферментный метод

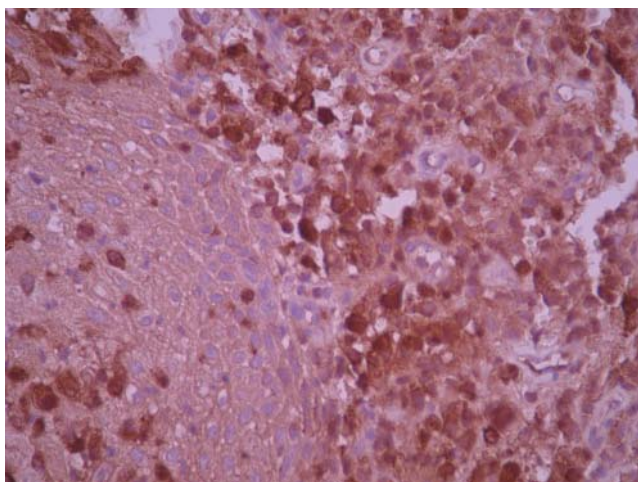


Рис. 6. Клетки инфильтрата экспрессируют S-100 (ядерно-цитоплазматическая реакция). Иммуноферментный метод

CD68 и CD1a. Опухолевые клетки в 100% экспрессировали антиген CD1a, на части опухолевых клеток отмечена экспрессия антигена CD68. В опухолевой ткани присутствовали единичные Т- и В-лимфоциты.

В связи с ранним возрастом ребенка радиоизотопные исследования с Ga-67 и Tc-99 на предмет

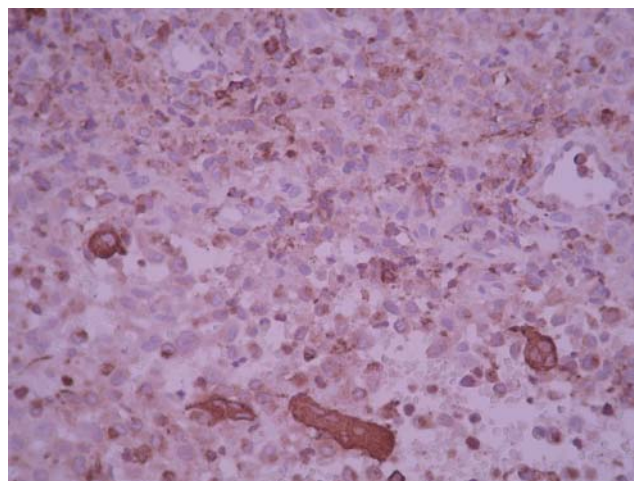


Рис. 7. Среди субстрата присутствуют отдельные многоядерные гистиоидные клетки, экспрессирующие CD68, клетки инфильтрата CD68 — негативны. Иммуноферментный метод

поражения костной системы не проводились, поскольку в ряде работ была показана крайне низкая чувствительность и специфичность данного метода [13, 14]. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) и рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) черепа и покровных костей лицевого скелета костно-деструктивные изменения в исследованных отделах скелета не выявлены.

В общем и биохимическом анализах крови патологических изменений обнаружено не было. По данным коагулограммы — нормокоагуляция.

Таким образом, на основании клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования был установлен диагноз: ЛКГ, монофокальная форма с поражением слизистой твердого и мягкого неба слева.

С 14.12.2009 была начата терапия по протоколу ICH-III для детей с локальным опухолевым процессом. Данный протокол позволил получить высокие показатели выживаемости и включает в себя интенсивную фазу I (преднизолон 40 мг/м²/сут 1–28-й день, отмена к 42-му дню *per os*; винбластин 6 мг/м² введение в 1, 7, 14, 21, 28, 35-й дни в/в струйно), интенсивную фазу II (преднизолон 40 мг/м²/сут 1–3, 7–9, 14–16, 21–23, 28–30, 35–37-й дни *per os*; винбластин 6 мг/м² введение в 1, 7, 14, 21, 28, 35-й дни в/в струйно) и поддерживающую фазу, продолжающуюся 42 дня (преднизолон 40 мг/м²/сут 1–5-й дни каждого цикла *per os*; винбластин 6 мг/м² введение в 1-й день каждого цикла в/в струйно; 6-меркаптопурин 50 мг/м²/сут ежедневно *per os*; метотрексат 20 мг/м² введение в 1-й день каждого цикла *per os*) [15].

Лечение девочка переносила удовлетворительно и по окончании интенсивной фазы I и II отмечено уменьшение размеров опухоли до 2 см, отсутствие променации в ротовую полость.

По данным РКТ, проведенной в феврале 2010 г., деструктивных изменений в костях черепа выявлено не было, отмечено неравномерное утолщение мягких тканей левой половины полости рта по ходу твердого и мягкого неба.

При проведении УЗИ в феврале 2010 г. данных за опухолевое поражение других органов и систем не получено.

В ходе динамического наблюдения (март — декабрь 2010 г.) остаточная опухоль ротовой полости составляла около 1,5 см. При РКТ (июль 2010 г.) поражений костей черепа не выявлено, отмечалось утолщение мягких тканей левой половины твердого неба. При биопсии места бывшего опухолевого образования и цитологическом исследовании опухолевые клетки не были обнаружены.

В настоящее время ребенок получает поддерживающую фазу терапии. При осмотре на месте первичной локализации опухоли определяется пятно, цвет которого приближается к цвету окружающих тканей (рис. 8).

Таким образом, приведенный клинический случай является крайне редкой врожденной формой ЛКГ, диагностированной на этапе локального процесса. Изолированное поражение слизистой оболочки твердого неба при ЛКГ у новорожденных не описано, поэтому наше наблюдение расширяет современные представления о спектре клинических проявлений данного заболевания.

У детей раннего возраста ЛКГ характеризуется мультисистемным поражением с быстрой диссеминацией и вовлечением печени, легких, костного мозга. Большая опухолевая масса, мультиорганный характер поражения и нарушение функций жизненно важных органов объясняют крайне неудовлетворительные результаты терапии таких больных, что диктует необходимость привлечения внимания педиатров и врачей



Рис. 8. Состояние слизистой оболочки ротовой полости больной В. после окончания основного курса терапии

других специальностей к данной редкой патологии. Наша клиника располагает данными диагностики и лечения более 600 детей с впервые установленным диагнозом ЛКГ [16, 17], но ни в одном случае не наблюдалось изолированного поражения слизистой оболочки ротовой полости у новорожденного. В нашем случае диагностический этап удалось свести к минимуму, поскольку при обращении к стоматологу была выполнена пункционная биопсия опухолевого образования и заподозрен ЛКГ. Девочка была направлена в специализированное отделение, где на основании клинкоморфоиммунологических характеристик опухоли был установлен правильный диагноз и проведена терапия по программе LCH-III с хорошим эффектом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Махонова Л.А., Дурнов Л.А. Гистиоцитарные заболевания у детей. М.: МИА, 2004. С. 93.
2. Новичкова Г.А., Минков М., Масчан М.А. и др. Гистиоцитозы. В кн.: Клиническая онкогематология. Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2007. С. 891–911.
3. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th Ed. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2008. P. 439.
4. Волкова Е.Н., Бронин Г.О., Высоцкая Т.А. и др. Результаты ретроспективного моноцентрового исследования гистиоцитоза из клеток Лангерганса у детей. Педиатрия 2009;87(3):33–40.
5. Buchman L., Emami A., Wei J.L. Primary head and neck Langerhans cell histiocytosis in children. Otolaryngol Head Neck Surg;135:312–7.
6. Лукина Е.А. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса. В рук. по гематологии под ред. акад. А.И. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2003. С. 36–39.
7. Krstovski N., Janic D., Docmanovic L. et al. Clinical characteristics and survival of children with Langerhans cell histiocytosis. Spr Arh Celok Lek 2008;136(9–10):514–8.
8. Mosterd K., van Marion A., van Steensel M.A. Neonatal Langerhans cell histiocytosis: a rare and potentially life-threatening disease. Int J Dermatol 2008;47(1):10–2.
9. Солопова Г.Г., Байдилядина Д.Д., Жарикова Л.И. и др. Применение 2-хлордезоксиаденозина в терапии гистиоцитоза из клеток Лангерганса у детей. Онкогематология 2010;3:8–15.
10. Imamura T., Sato T., Shiota Y. et al. Outcome of pediatric patients with Langerhans cell histiocytosis treated with 2 chlorodeoxyadenosine: a nationwide survey in Japan. Int J Hematol 2010 May;91(4):646–51.
11. 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 Dec 15;53(7):1271–6.
12. Stein S.L., Paller A.S., Haut P.R. et al. Langerhans Cell Histiocytosis Presenting in the Neonatal Period. Arch Pediatr Adolesc Med;155:778–83.
13. Connolly L.P., Treves S.T. Assessing the limping child with skeletal scintigraphy. J Nucl Med 1998 Jun;39(6):1056–61.
14. Freeman S.J., Sonoda L.I., Seshadri N. et al. What is the significance of solitary bony abnormalities on bone scintigrams of children with malignancy? Pediatr Hematol Oncol 2010 Aug;27(5):380–6.
15. Allen C.E., McClain K.L. Langerhans cell histiocytosis: a review of past, current and future therapies. Drugs Today (Barc) 2007 Sep;43(9):627–43.
16. Махонова Л.А. Гистиоцитозы у детей. В рук. по детской онкологии под ред. акад. Л.А. Дурнова. М.: Миклош, 2003. С. 316–24.
17. Пичугина Л.Ю. Клиническое течение и лечение диссеминированных форм лангерганскоклеточного гистиоцитоза у детей. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1999. С. 163.