

Histiocytoza z komórek Langerhansa

ELŻBIETA RADZIKOWSKA

WSTĘP

Histiocytoza z komórek Langerhansa jest jedną z rzadkich chorób płuc powodujących wielotorbielowatą destrukcję mięszu, którą należy różnicować z innymi również rzadkimi chorobami, takimi jak limfangioleiomiomatoza, choroba Birta-Hogg-Dubego, choroba lekkich łańcuchów, limfocytowe śródmiąższowe zapalenie płuc. Choroby te mają głównie charakter proliferacyjny, ale w ich patogenezie istotny jest też element odczynowy. Jedyną chorobą z tej grupy cechującą się tytoniozależnością jest płucna postać histiocytozy z komórek Langerhansa.

DEFINICJA

Histiocytoza z komórek Langerhansa (LCH – Langerhans cell histiocytosis) jest rzadką chorobą o nieznanym etiologii, wywołaną klonalną proliferacją zmienionych geno- i fenotypowo komórek Langerhansa (LC). Komórki LC pochodzą ze szpiku i ponad połowa z nich wykazuje ekspresję onkogenu *BRAF V600E*. Jednak w 20-30% przypadków N-ras, K-ras, a kolejne 20-25% i/oraz ekspresję genów NRAS, ARAS, KRAS i MAP2K1. W przypadku izolowanego zajęcia płuc u osób dorosłych (PLCH – pulmonary Langerhans cell histiocytosis) dochodzi do poliklonalnej proliferacji LC, a choroba ma charakter zarówno reaktywny, jak i rozrostowy.

EPIDEMIOLOGIA

PLCH występuje najczęściej u osób w 3-4 dekadzie życia, zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet – dane z Japonii wskazują, że u kobiet z częstością 0,07/100 000, a u mężczyzn 0,27/100 000.

Prawdopodobnie częstość występowania choroby jest niedoszacowana. Ocenia się ją na 0,2-2/100 000 dzieci <15 r.ż. Nie ma danych dotyczących dorosłych, ale u 3-5% poddawanych otwartej biopsji płuca rozpoznawana jest histiocytoza.

CZYNNIKI RYZYKA

Ponad 90% chorych na PLCH jest palaczami tytoniu, a ok. 20% palaczami marihuany. Nie obserwuje się związku pomiędzy liczbą wypalanych papierosów i czasem palenia, a ciężkością choroby. Notowano sporadyczne zachorowania na izolowaną PLCH u dzieci, u większości z nich zachorowanie wiązano z bierną ekspozycją na dym tytoniowy. Przypadki zachorowań rodzinnych są niezwykle rzadkie.

PODZIAŁ

Ze względu na zajęcie narządowe LCH dzielimy na:

- jednosystemową (SS-LCH – single system LCH) z zajęciem jedno- lub wieloogniskowym jednego organu lub układu
 - kości (pojedyncze lub mnogie ogniska w jednej kości oraz mnogie ogniska w wielu kościach)
 - skóra
 - OUN
 - podwzgórze
 - przysadka mózgowa
 - płuca
 - inne (np. tarczyca, jelita)
- wielosystemową (MS-LCH – multi system LCH) – zajęte chorobą są dwa lub więcej organy lub układy.

Płuca mogą być zajęte w obu postaciach choroby:

- izolowanej
- wielosystemowej (wówczas od początku płuca są jednym z wielu zajętych narządów).

LOKALIZACJA

LCH może występować w każdym narządzie. Stwierdza się zmiany guzkowe i guzowate różnej wielkości, naciekające i niszczące strukturę otaczających tkanek i narządów.

U dorosłych choroba najczęściej zajmuje:

- kości
- płuca
- skórę
- przysadkę mózgową.

U dzieci poza wymienionymi powyżej narządami choroba najczęściej zajmuje:

- narządy limfopoetyczne
 - węzły chłonne
 - wątrobę
 - śledzionę
 - szpik kostny
- cały układ pokarmowy
- ośrodkowy układ nerwowy (OUN).

Przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych istotna jest wiedza, czy zostały zajęte:

- organy krytyczne
 - układ hemopoetyczny
 - śledziona
 - wątroba
 - OUN
 - kości stanowiące ryzyko zajęcia OUN
 - kręgi (możliwe kompresyjne złamanie kręgosłupa i uszkodzenia rdzenia kręgowego)

- kości oczodołu
- wyrostek sutkowaty
- kości klinowe
- kości skroniowe (z uwagi na bliskie sąsiedztwo możliwe uszkodzenie nerwów twarzoczaszki oraz przysadki mózgowej).

PATOGENEZA

Patogeneza LCH nie jest w pełni ustalona. Choroba ma zarówno charakter proliferacyjny, jak i reaktywny, wynikający z nadmiernej akumulacji i zaburzeń apoptozy.

Histiocyty należą do heterogennej grupy komórek dendrytycznych, których funkcja polega na przetwarzaniu i prezentacji antygenów. Komórki Langerhansa są specyficzną podklasą komórek dendrytycznych i występują w skórze, pod nabłonkiem drzewa oskrzelowego oraz innych błon śluzowych, stanowiąc pierwszą linię obrony czy reakcji na egzogenne antygeny. Komórki te są pobudzane przez:

- egzo- i endogenne antygeny
- receptory TLR (Toll-like receptors) zlokalizowane na komórkach bakteryjnych
- czynniki uwalniane z uszkodzonych i obumierających komórek.

Aktywowane LC prezentują antygeny i migrują do okolicznych węzłów chłonnych, indukując odpowiedź immunologiczną. Komórki Langerhansa odgrywają także rolę w powstawaniu tolerancji na nieszkodliwe inhalowane antygeny, zabezpieczając przed nadmierną odpowiedzią zapalną.

CZYNNIKI GENETYCZNE

Zasadniczym mechanizmem choroby jest akumulacja LC, ich kolonalna proliferacja oraz wydłużone przeżycie. Badania ostatnich lat wykazały, że komórki LC charakteryzują się namiętną aktywacją szlaków proliferacyjnych związanych z MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase), a wynikających z mutacji genów tego szlaku metabolicznego (BRAF V600E, NRAS, ARAS, KRAS i MAP2K1). Mutacje te widywane są w szeregu nowotworach między innymi czerniaku czy raku tarczycy i przemawiają za nowotworowym charakterem choroby.

DYM TYTONIOWY

Dym tytoniowy uznawany jest za zasadniczy czynnik indukujący powstawanie płucnej postaci LCH, ale mechanizmy tego procesu jak dotąd nie zostały w pełni poznane.

Dym tytoniowy indukuje proces zapalny w obrębie drobnych dróg oddechowych poprzez:

- uwalnianie wielu cytokin prozapalnych
- rekrutację komórek, które formują histiocytarne ziarniniaki zapalne
 - makrofagów
 - komórek dendrytycznych
 - monocytów
 - eozynofili
 - limfocytów.

Proces remodelingu tkankowego, prowadzący do destrukcji torbielowatej płuc, zachodzi najprawdopodobniej w wyniku aktywacji metaloproteinaz 2 i 9 produkowanych przez komórki dendrytyczne, LC i monocyty.

Palenie tytoniu powoduje gromadzenie się LC w płucach. Zjawisko to obserwowano u zdrowych palaczy oraz u chorych na:

- PLCH

- przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)
- złuszczone zapalenie pęcherzyków płucnych (DIP – desquamative interstitial pneumonia)
- chorobę śródmiąższową z zapaleniem oskrzelików (RB-ILD – respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease).

• Cytokiny

Dym tytoniowy zawiera wiele składników indukujących produkcję cytokin niezbędnych do rekrutacji i aktywacji LC. Wśród tych cytokin najważniejsze znaczenie mają:

- czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α)
- czynnik wzrostowy dla kolonii granulocytno-makrofagalnych (GM-CSF)
- transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β)
- chemokina komórek dendrytycznych (CCL20).

TNF- α

TNF- α produkowany jest przez makrofagi i komórki nabłonka oskrzelowego. Odgrywa kluczową rolę w aktywacji i różnicowaniu LC.

GM-CSF

Komórki nabłonka oskrzelowego i fibroblasty pod wpływem dymu tytoniowego uwalniają GM-CSF, będący silnym czynnikiem mitogennym dla LC. Wykazano nadmierną ekspresję tego czynnika w obrębie nacieków histiocytarnych.

TGF- β

TGF- β poza silnym działaniem proliferacyjnym w stosunku do LC jest zaangażowany w remodeling miąższu płuc oraz włóknienie.

• Rekrutacja komórek tworzących ziarniniaki

W ekspansji LC odgrywają znaczenie monocyty, których rekrutacja jest również związana z ekspozycją na dym tytoniowy.

OSTEOPONTYNA

Badania związku palenia tytoniu z PLCH wykazały obecność nadmiernej ekspresji osteopontyny w histiocytarnych zmianach płucnych. Osteopontyna jest glikoproteiną o właściwościach chemokiny indukującej aktywność chemotaktyczną makrofagów, monocytów oraz komórek dendrytycznych, w tym LC.

ANTYGENY CD

Aktywowane, patologiczne komórki LC mają silne właściwości limfostymulujące i charakteryzują się zwiększoną ekspresją antygenów CD40, CD80 i CD86.

OBRAZ KLINICZNY

Choroba:

- w 20-30% przypadków przebiega bezobjawowo
- w 20% przypadków pierwszym objawem jest odma opłucnowa (odma występuje u 30-45% pacjentów z PLCH)
- w przebiegu choroby 60% przypadków występują objawy kliniczne, które poprzedzają rozpoznanie o 6 miesięcy, ale często diagnoza stawiana jest po wielu latach obserwacji.

OBJAWY PODMIOTOWE

Objawy choroby związane są z narządową lokalizacją zmian. U chorych na PLCH najczęściej stwierdza się:

- nieproduktywny kaszel
- obniżenie tolerancji wysiłku

- duszność wysiłkową
- zmęczenie
- ubytek masy ciała
- wzmożoną potliwość
- krwiotłucie (rzadko, jedynie u ok. 6% chorych).

W późnych stadiach choroby pojawiają się:

- duszność spoczynkowa
- cechy prawokomorowej niewydolności krążenia

BADANIE PRZEDMIOTOWE

W badaniu przedmiotowym często nie wykrywa się istotnych objawów patologicznych.

Mogą występować:

- ściszenie szmeru płucznego – świsty i furczenia (rzadziej)
- cechy odmy.

W przebiegu LCH obserwuje się wiele zmian narządowych, dlatego konieczne jest przeprowadzenie licznych badań (tab. 1).

● Zmiany skórne

Najczęściej występują w postaci czerwono-brunatnych twarzych guzków, które często samoistnie zanikają, pozostawiając centralne zagłębienie. Na owłosionej skórze głowy

Tabela 1. Badania niezbędne do ustalenia rozległości i aktywności histiocytozy z komórek Langerhansa

Morfologia krwi z rozmazem

CRP, OB

Transaminazy, bilirubina, GGTP, LDH, CK, fibrynogen

Elektrolity, stężenie wapnia, fosforu, kreatynina, mocznik, kwas moczowy w surowicy

Proteinogram

Mocz: badanie ogólne, osmolarność oraz dobowy bilans płynów

TSH, LH, FSH, prolaktyna, estrogeny u kobiet, testosteron u mężczyzn

Czas krwawienia i krzepnięcia, D-dimery

RTG i HRCT klatki piersiowej, CT twarzoczaszki z objęciem kości żuchwy

MRI mózgu i przysadki

USG jamy brzusznej, tarczycy, ewentualnie węzłów chłonnych

Echokardiografia, elektrokardiografia

PET/CT lub niskodawkowa CT całego ciała

Spirometria z próbą rozkurczową, mechanika oddychania z oceną wskaźnika transferu dla CO, badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach – DLco, 6-minutowy test chodu z oceną saturacji SpO₂ w trakcie wysiłku

CRP – białko C-reaktywne; GGTP – γ-glutamylotranspeptydaza; LDH – dehydrogenaza mleczanowa; CK – kinaza kreatynowa; TSH – hormon tyreotropowy; LH – hormon luteinizujący; FSH – hormon folikulotropowy; RTG – rentgenogram; HRCT – tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości; CT – tomografia komputerowa; MRI – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego; USG – ultrasonografia; PET – emisyjna tomografia pozytonowa; CO – tlenek węgla

(ryc. 1a), tułowi oraz w okolicach zgięciowych mogą występować zmiany rumieniowo-krostkowe, przypominające rogowacenie przymieszkowe czy zmiany trądzikowe. Obserwowane bywa też zajęcie paznokci i wałów okołopaznokciowych (ryc. 1b).

● Zmiany kostne

Ponad 50% przypadków izolowanych zmian kostnych stwierdza się u dzieci <5 r.ż. Zmiany w postaci bolesnych ubytków osteolitycznych i mas guzowatych najczęściej wykrywa się w:

- sklepieniu czaszki
- kościach twarzoczaszki (zwłaszcza w żuchwie, kościach oczodołu i wyrostku sutkowatym) (ryc. 2)
- żebrach (ryc. 3)
- łopatkach
- kościach miednicy.

Szczególnie niebezpieczne jest zajęcie kości powodujące objawy z ucisku i uszkodzenia otaczających struktur:

- kości kręgosłupa
- podstawy czaszki
- oczodołu (ryc. 4).

● Objawy uszkodzenia przysadki mózgowej

Obserwuje się:

- moczówkę prostą (u 10-20% dorosłych chorych) jako wynik uszkodzenia tylnego płata przysadki
- zaburzenia hormonalne (rzadko) jako wynik niedoczynności przedniego płata przysadki.

Często zajęcie przysadki mózgowej wywołuje jedynie objawy kliniczne i zaburzenia endokrynologiczne, a zmiany są



Rycina 1. Zmiany histiocytarne na skórze głowy (a), paznokciach i wałach okołopaznokciowych (b)

niewidoczne w badaniach obrazowych (w tym również w dynamicznym badaniu metodą rezonansu magnetycznego).

• Nadciśnienie płucne

Nadciśnienie płucne rozwija się u >10% chorych na PLCH. Nie koreluje z nasileniem zmian w płucach i wynika z zajęcia naczyń płucnych.

BADANIA OBRAZOWE

W tabeli 1 przedstawiono niezbędne badania radiologiczne służące do oceny poszczególnych układów, które mogą być zajęte procesem chorobowym.

Biorąc pod uwagę najczęstsze lokalizacje zmian, szczególną rolę odgrywają badania:

- układu kostnego
- płuc
- przysadki mózgowej.

W celu oceny rozległości i aktywności choroby należy w miarę możliwości wykonać badanie hybrydowe pozytonowej tomografii emisyjnej z tomografią komputerową (PET/TK). W pozostałych przypadkach zalecane jest wykonanie badania niskodawkowej tomografii komputerowej całego kośćca.

• RTG klatki piersiowej

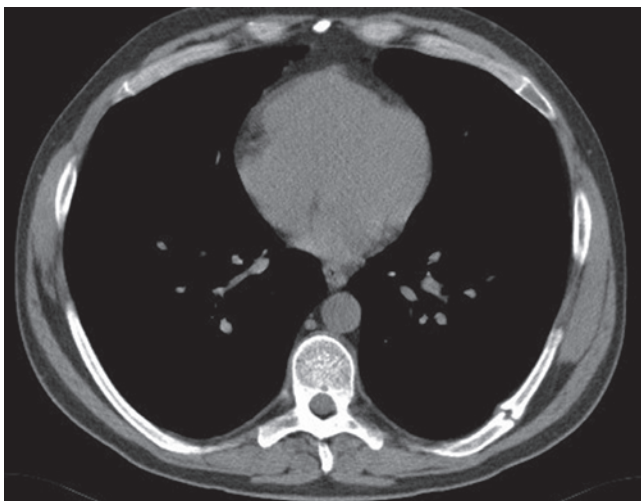
Wartość rutynowanego badania radiologicznego klatki piersiowej jest ograniczona, wielokrotnie bowiem zmiany są niewielkie i niemożliwe do uwidocznienia.

U chorych z zaawansowaną chorobą widoczne są zmiany zajmujące górne i środkowe pola płucne:

- guzki
- zmiany guzkowo-siateczkowe
- zmiany torbielkowe (ryc. 5).



Rycina 2. Ubytki osteolityczne w kości żuchwy formujące obraz pływających zębów



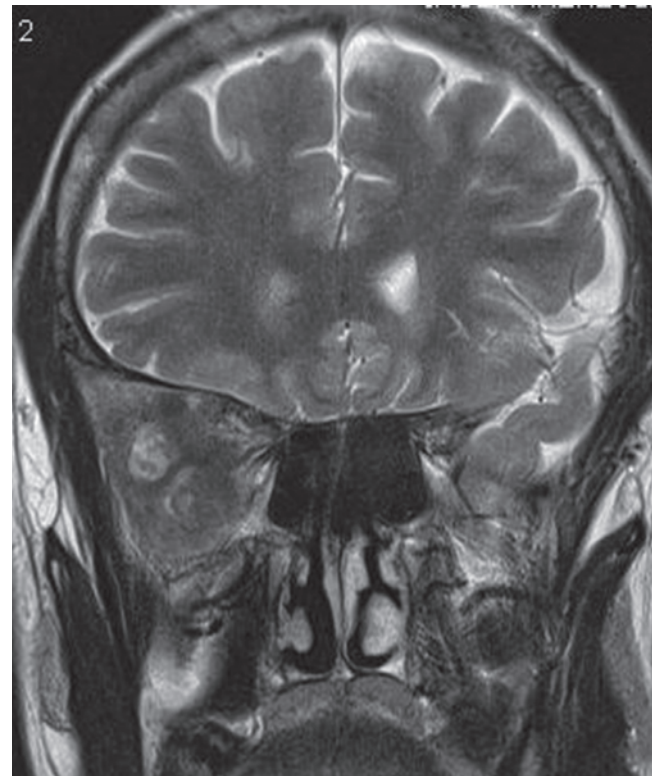
Rycina 3. Ubytek osteolityczny w obrębie żebra

Objętość płuc jest najczęściej w normie lub zwiększona. Często obserwowane są zmiany opłucnowe (w postaci pogrubienia), wynikające z przebytych odm opłucnowych.

• Tomografia komputerowa

Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (TKWR/HRCT – high resolution computed tomography) jest najważniejszym badaniem obrazowym w PLCH. Do typowych zmian należą:

- guzki śródkielichowe
- guzki z jamką centralną lub bez niej
- różnokształtne torbiele: początkowo grubościenne,



Rycina 4. Rezonans magnetyczny. Naciek histiocytarny w okolicy oczodołu prawego



Rycina 5. RTG klatki piersiowej. Obustronnie drobne przestrzenie powietrzne odpowiadające torbielkom oraz liczne zlewające się guzki. Zmiany przeważają w górnych i środkowych polach płucnych

które mogą łączyć się ze sobą, tworząc obraz tzw. liści koniczynki; w późniejszych stadiach choroby – większe i cienkościenne

- odma opłucnowa (często).

U dzieci zmiany z reguły występują równomiernie w obu płucach. U większości dorosłych chorych (>90%) kąty przeponowo-żebrowe nie są zajęte procesem chorobowym (ryc. 6-8). U osób starszych, wieloletnich palaczy tytoniu mogą być widoczne dodatkowo cechy POChP (przede wszystkim torbiele rozedmowe).

W przypadku nadciśnienia płucnego stwierdza się powiększoną sylwetkę serca i poszerzoną tętnicę płucną.

BADANIA LABORATORYJNE

U chorych na LCH stężenie markerów zapalnych w surowicy jest podwyższone.

U chorych na moczwówkę prostą stwierdza się:

- hiperosmolarność surowicy
- obniżony ciężar właściwy moczu
- hipoosmolarność moczu.

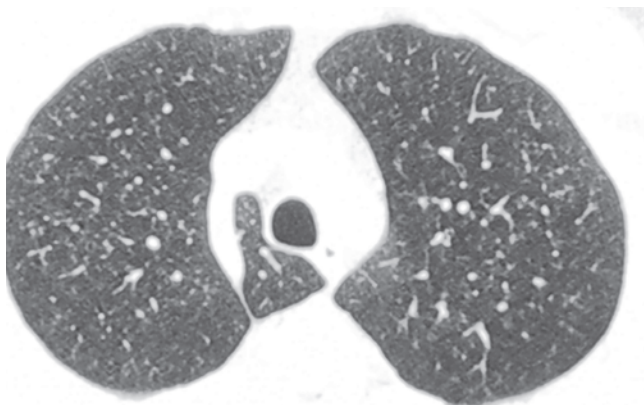
Zmiany w wątrobie objawiają się:

- zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych
- podwyższonym stężeniem bilirubiny.

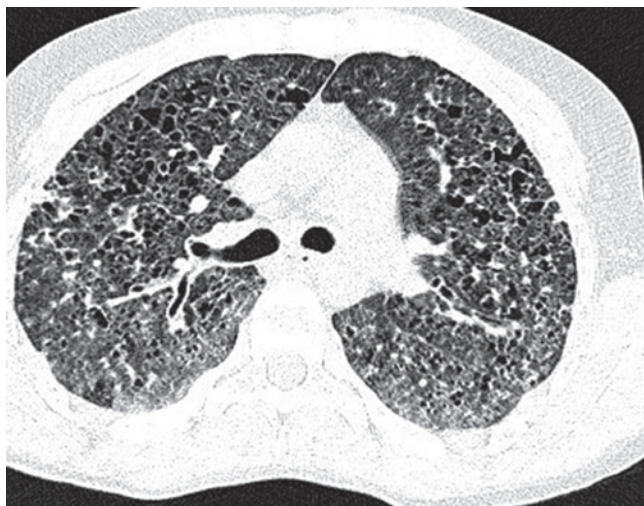
BADANIA CZYNNOŚCIOWE PŁUC

• Spirometria i pletyzmografia

U chorych na PLCH występują różnorodne zaburzenia wentylacji płuc:



Rycina 6. HRCT. Drobne guzki wewnątrzrazikowe widoczne w obu polach płucnych



Rycina 7. HRCT. Liczne guzki i torbiele o dobrze zaznaczonych ścianach, łączące się w lakularne przestrzenie powietrzne

- zmiany o typie obturacyjnym z cechami rozedęcia płuc, stosunkowo często o charakterze częściowo odwracalnym (najczęściej)
- obniżenie pojemności życiowej płuc (VC) i całkowitej objętości płuc (TLC) (rzadziej, najczęściej u chorych, którzy wielokrotnie przeszli odmy i pleurodezy).

Najczęstsze zaburzenie stanowi obniżenie zdolności dyfuzji gazów w płucach DLCO (70-90% chorych).

• Sześciominutowy test chodu

W sześciominutowym teście chodu (6MWT – 6-minute walk test) stwierdza się głównie spadki SpO₂ w trakcie wysiłku, a w zaawansowanych stadiach choroby również zmniejszenie pokonywanego dystansu.

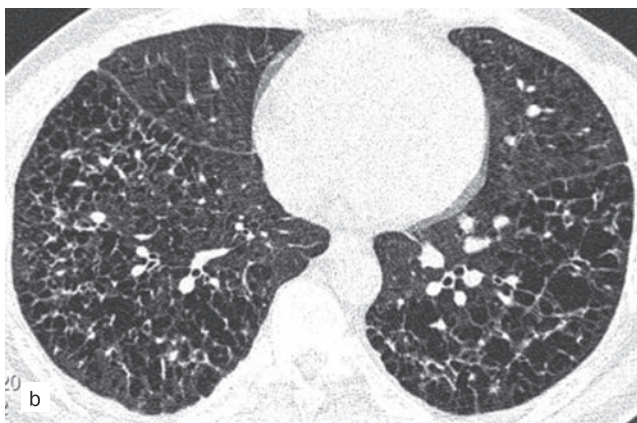
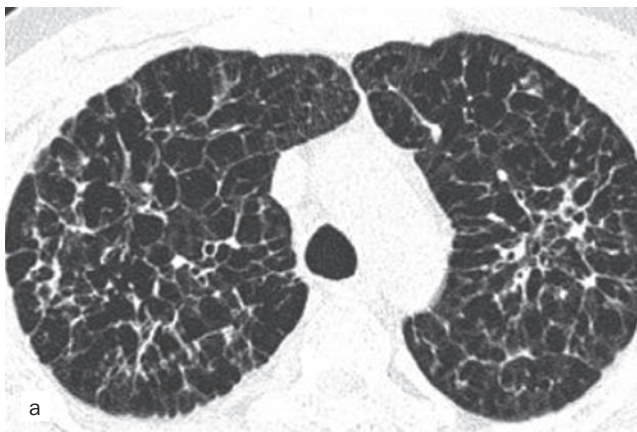
BRONCHOSKOPIA

W badaniu bronchoskopowym nie ma zmian charakterystycznych dla PLCH. Przeprowadza się je w celu wykluczenia innych chorób, w tym głównie infekcyjnych.

Biopsja transbronchialna jest diagnostyczna w 10-50% przypadków, co wynika głównie z nierównomiernej dystrybucji zmian. Najczęściej jest przydatna u chorych ze zmianami guzkowymi w obrazie radiologicznym klatki piersiowej. Trzeba zaznaczyć, że prawdopodobieństwo powikłania zabiegu odumą opłucnową jest wysokie, szczególnie u chorych, u których występują torbiele.

PŁUKANIE OSKRZELOWO-PĘCHERZYKOWE (BAL)

Podwyższona liczba komórek CD1a stwierdzona w badaniu płynu z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BAL – bronchoalveolar lavage) i charakterystyczny obraz radiologiczny HRCT klatki piersiowej przemawiają za rozpozna-



Rycina 8. HRCT. Liczne różnokształtne torbiele, najbardziej nasilone w górnych i środkowych polach płucnych, proces chorobowy zaoszczędza kąty przeponowo-żebrowe

niem PLCH. Niestety jedynie u 10-20% chorych liczba komórek wykazujących ekspresję tego antygenu wynosi >5%.

Zwiększony odsetek komórek CD1a w BAL nie jest patognomoniczny dla PLCH i obserwowany bywa u zdrowych palaczy tytoniu oraz chorych na:

- POChP
- gruźlicę
- kryptokokozę.

BADANIE HISTOLOGICZNE

W płucach chorych na PLCH występują zmiany torbielowate oraz guzkowe o średnicy od kilku do 15 mm. W zaawansowanych postaciach choroby guzki zanikają, a formują się zmiany torbielowate.

Początkowo zapalenie z tworzeniem ziarniniaków toczy się w pobliżu drobnych oskrzeli i oskrzelików, w różnym stopniu przechodząc na otaczający miąższ płuca. Często stwierdza się makrofagi obładowane złożami barwnika. W niektórych przypadkach poza zmianami wokół drobnych oskrzelików obserwowane są zmiany naczyniowe różnego stopnia, zarówno w części tętniczej, jak i żyłnej łożyska naczyniowego.

Charakterystyczne dla choroby cysty tworzą się w przestrzeni okołoskrzelikowej, gdzie dodatkowo poza obszarem rozpadających się ziarniniaków dochodzi do destrukcji ściany oskrzeli z tworzeniem się ich dylatacji. W konse-

kwencji powstają wielokształtne twory torbielowate, którym mogą towarzyszyć zmiany rozedmowe oraz rozstrzenie z pociągania. W fazie włóknienia tworzą się też gwiazdkowate blizny i pierścienie włókniste wokół oskrzelików.

W badaniu mikroskopowym w początkowych stadiach choroby dominują słabo uformowane guzki zapalne zlokalizowane w przestrzeniach wokłoskrzelikowych. Następnie naciek zapalny rozprzestrzenia się do przestrzeni międzypęcherzykowych i zaciera architekturę płuca. Guzki zbudowane są z mieszanej populacji komórek zapalnych: limfocytów T, makrofagów, monocytów oraz komórek LC.

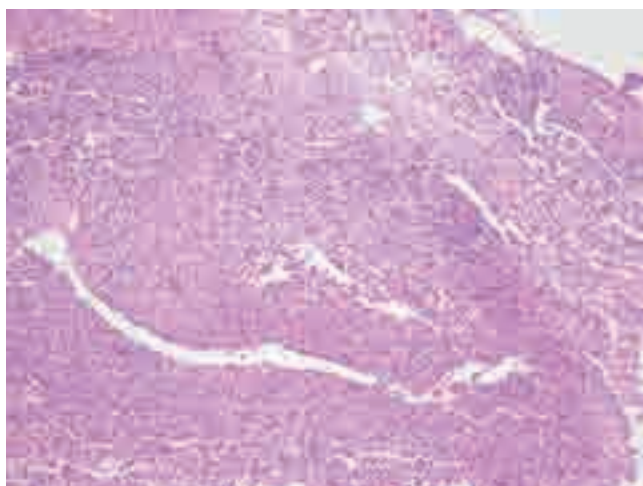
Komórki Langerhansa są stosunkowo duże, o jasnej cytoplazmie i pofałdowanym, podłużnie bruzdowanym jądrze, które swym kształtem przypominają ziarno kawy. W badaniu ultrastrukturalnym w cytoplazmie stwierdza się tzw. ziarnistości Birbecka, które są patognomoniczne dla LC. Są to struktury pentamelarne związane z błoną komórkową, w których skład wchodzi lektyna. Można je także identyfikować za pomocą badania immunohistochemicznego przy użyciu przeciwciał skierowanych przeciwko langerynie, czyli antygenowi anty-CD207. Komórki LC wykazują ekspresję antygenu S-100 oraz CD1a, którego wykrycie stanowi podstawę rozpoznania (ryc. 9-11).

Obserwowane jest duże zróżnicowanie budowy ziarniniaków zapalnych, nawet w obrębie jednego specimenu. W późniejszym stadium choroby w centralnej części guzka tworzy się jamka, która prawdopodobnie jest częścią pozostałego światła oskrzelika lub powstaje w wyniku destrukcji mediowanej przez cytokiny i metaloproteinazy. Zmiany okołoskrzelikowe ewoluują, tworząc symetryczne, gwiazdkowate blizny. Ziarniniakom histiocytarnym mogą towarzyszyć zmiany płucne typu organizującego się zapalenia oraz związane z ekspozycją na dym tytoniowy typu złuszczonego się zapalenia pęcherzyków płucnych, czy RB-ILD.

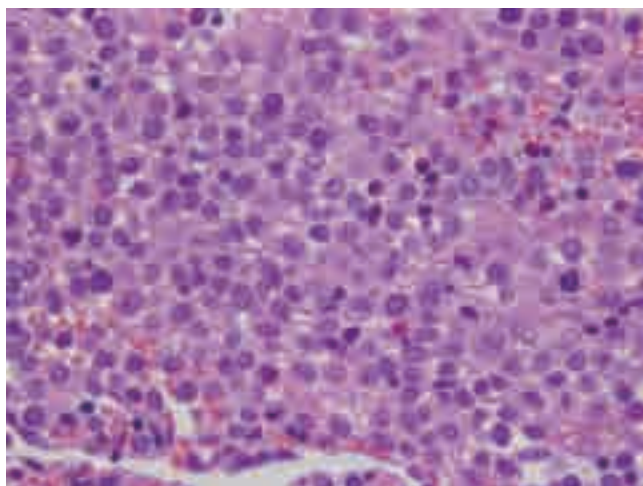
W późnych stadiach choroby zmniejsza się element komórkowy, a nasila destrukcja włóknista płuc dająca obraz tzw. plastra miodu.

ROZPOZNANIE

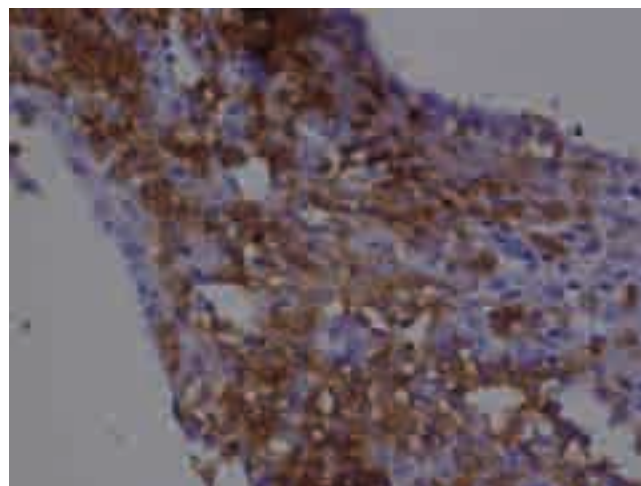
Rozpoznanie LCH powinno być oparte na wynikach badań klinicznego i radiologicznego, ale zasadniczą rolę odgrywa weryfikacja histologiczna uzupełniona badaniami immunohistochemicznymi.



Rycina 9. Słabo uformowany ziarniniak histiocytarny z obecnością centralnej jamki (barwienie hematoksyliną i eozyną [H+E], × 200). Zdjęcie dzięki uprzejmości prof. R. Langfort



Rycina 10. Naciek z komórek Langerhansa. Widoczne komórki z jasną cytoplazmą i pofałdowanymi jądrami, z nielicznymi figurami podziału (barwienie hematoksyliną i eozyną [H+E], × 400). Zdjęcie dzięki uprzejmości prof. R. Langfort



Rycina 11. Barwienie immunohistochemiczne z użyciem przeciwciał CD1a. Silne wybarwienie komórek Langerhansa na złocistobrazowy kolor (× 200) Zdjęcie dzięki uprzejmości prof. R. Langfort