
Langerhanso ląstelių histiocitozė: klinikinis atvejis

R. Gleiznienė
D. Mažeikienė
U. Matyžėnok

*Lietuvos sveikatos mokslų
universiteto Medicinos akademijos
Radiologijos klinika*

Santrauka. Langerhanso ląstelių histiocitozė (LCH) – liga, pasižyminti didele klinikinių simptomų, neurovizualinių pokyčių įvairove, dažniausiai serga vaikai. Pristatome klinikinį Langerhanso ląstelių histiocitozės atvejį ir apžvelgiame literatūrą. Šiame straipsnyje nagrinėjami LCH etiologiniai faktoriai, pokyčiai tiriant kompiuterinės tomografijos (KT) ir magnetinio rezonanso tyrimo (MRT) metodais, diferencinė diagnostika.

Raktažodžiai: Langerhanso ląstelių histiocitozė, eozinofilinė granuloma, Letterer-Siwe liga, Hand-Schuller-Christian liga, magnetinio rezonanso tomografija, kompiuterinė tomografija.

Neurologijos seminarai 2013; 17(55): 81–85

IVADAS

Langerhanso ląstelių histiocitozė (LCH), anksčiau vadinta histiocitoze X, – liga, kuriai būdinga histiocitų proliferacija, sukelianti lokalius ar sisteminius pažeidimus [1]. Šia liga daugiau serga vaikai – dažniausiai 5–10 metų amžiaus, ir 75 % atvejų pasitaiko asmenims, jaunesniems nei 20 metų amžiaus [2, 3]. LCH būdingas platus klinikinių ir radiologinių požymių spektras, požymiai gali imituoti infekcinius, gerybinius ar piktybinius susirgimus. Šios ligos atveju gali būti pažeidžiamas bet kuris organas, tačiau dažniausiai pažeidžiama retikuloendotelinė sistema (akys, kaulai, oda, kepenys, limfmazgiai ir blužnis) [1]. Taip pat būdingas imuninės sistemos reguliacijos sutrikimas, nenormali histiocitų proliferacija ir granulomų formavimasis [1]. LCH tipiškai pažeidžia ir plokščiuosius kaulus. Kaukolė, dubens kaulai, šonkauliai pažeidžiami daugiau nei 50 % atvejų, apie 30 % visų atvejų sudaro ilgųjų kaulų pažeidimas [1]. Radiologinių tyrimų požymiai priklauso nuo pažeidimo lokalizacijos ir ligos stadijos. Ankstyvam pažeidimui yra būdingos neaiškios ribos, linijinė antkaulio reakcija, kai tuo tarpu vėlyvesnei stadijai būdingos aiškios pažeidimų ribos, sklerotiniai kraštai [1].

KLINIKINIS ATVEJIS

2 m. amžiaus berniukui nuo gimimo buvo stebima mažesnė kairioji akis, kurios plyšys vis siaurėjo. 2 m. amžiuje atsirado darinys kairiojo smilkinio srityje. Buvo atlikta galvos smegenų kompiuterinė tomografija (KT) – kai-

rės akiduobės superolateralinėje dalyje matomas ~2,0 × 0,8 × 2,7 cm dydžio minkštųjų audinių tankio darinys, ekspansiškai ardantis kaulinę sienelę, lokaliai prolabuojantis retrobulbarinio ekstrakranalinio tarpo link (1, 2 pav.). Analogiškos struktūros dariniai buvo matomi ir abipus frontaliai, ir kairėje parietaliai skliauto kauluose (3–5 pav.).

Buvo atlikta darinio biopsija, gautas histologinis atsakymas – Langerhanso ląstelių histiocitozė.

Po metų atlikus galvos smegenų KT tyrimą dinamikoje, atsirado naujų židinių kairėje temporaliai ir dešinėje frontaliai. Buvo nuspręsta atlikti galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografiją (MRT), kurioje pakitusio MR signalo patologiniai židiniai matomi kairės akiduobės superolateralinėje dalyje (6, 7 pav.), abipus infratemporalinėse daubose, kairėje stebima pleištakaulio destrukcija ir neryški darinio prolabcija intrakranialiai (8 pav.). Daugybiniams destrukciniams židiniams skliauto kauluose (9 pav.).

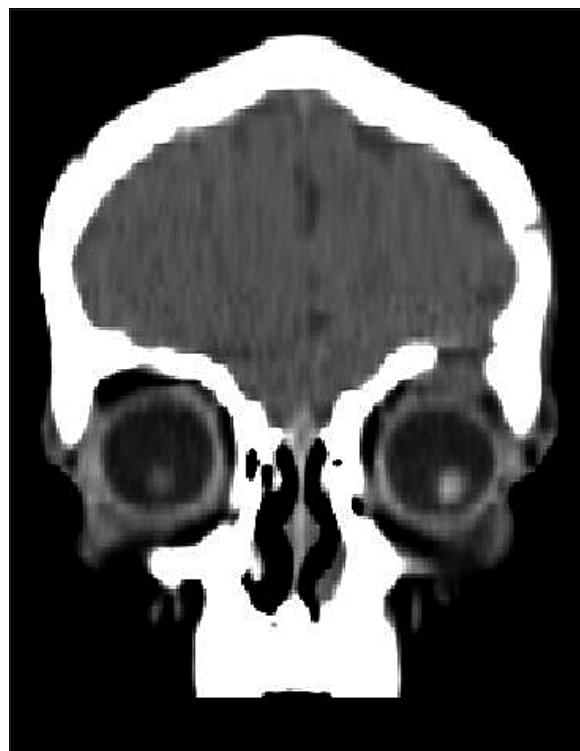
APTARIMAS

Histiocitozė – grupė proliferacinių susirgimų, kuriems būdinga įvairių audinių infiltracija, histiocitų akumuliacija ir imuninis poveikis. Terminu „histiocitas“ apibūdinami keli tipai ląstelių: monocitai / makrofagai, dermos / intersticinės dendritinės ląstelės ir Langerhanso ląstelės [4].

Naujausia histiocitozių klasifikacija paremta tuo, kokios ląstelės vyrauja infiltrate. Skiriama Langerhanso ląstelių histiocitozė (I klasė), ne-Langerhanso ląstelių histiocitozė (II klasė) ir piktybinė histiocitozė (III klasė). Pastaruoju metu dar kartą peržiūrėta klasifikacija, ir siūloma histiocitozes skirstyti į: *dendritinių ląstelių susirgimus* – tai Langerhanso ląstelių histiocitozė, antriniai dendritinių ląstelių procesai, juvenilinė ksantogranuloma ir solitarinė histiocitoma su dendritiniu fenotipu; *su makrofagais susijusius susirgimus* – tai pirminis ir antrinis hemofagocitinis sindromas, Rosai–Dorfman liga, solitarinė histiocitoma su makrofagų fenotipu; ir *piktybinius histiocitų*

Adresas:

*Dr. R. Gleiznienė
LSMU Radiologijos klinika
Eivenių g. 2, LT-50009 Kaunas
El. paštas rymangleiz@gmail.com*

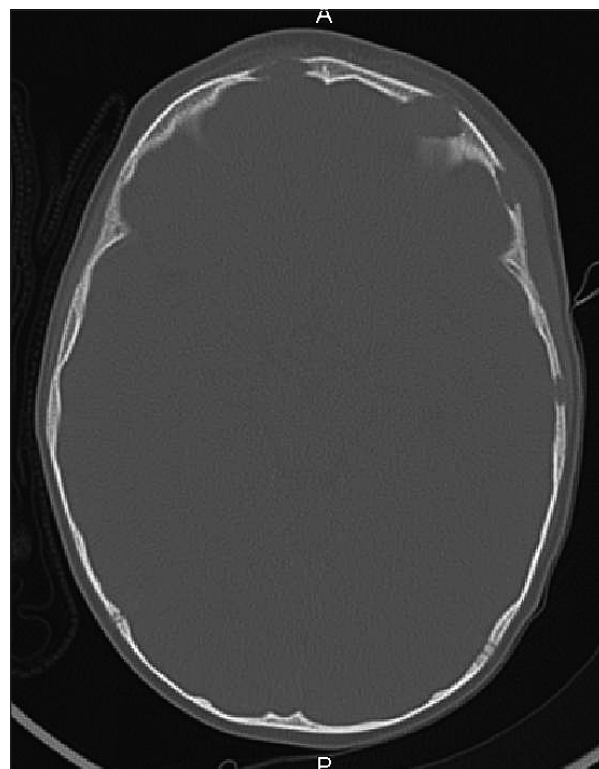


1, 2 pav. KT aksialinė ir koronarinė plokštuma

Kairės akiduobės superolateralinėje dalyje minkštųjų audinių tankio darinys, ekspansiškai ardantis kaulinę sienelę, lokaliai prolabuojantis retrobulbarinio ekstrakalinio tarpo link.

susirgimus, jiems priklauso leukemijos, susijusios su monocitais, ekstrameduliniai monocitiniai tumorai ir histiocitinė sarkoma, susijusi su dendritinėmis ląstelėmis arba makrofagais [4].

Langerhanso ląstelių histiocitozė yra dažniausias su dendritinėmis ląstelėmis susijęs susirgimas. Apima tokius susirgimus – eozinofilinę granuliomą, Letterer-Siwe ligą, Hand-Schuller-Christian ligą. Tikslī šios ligos etiologija



3, 4 pav. KT aksialinė plokštuma

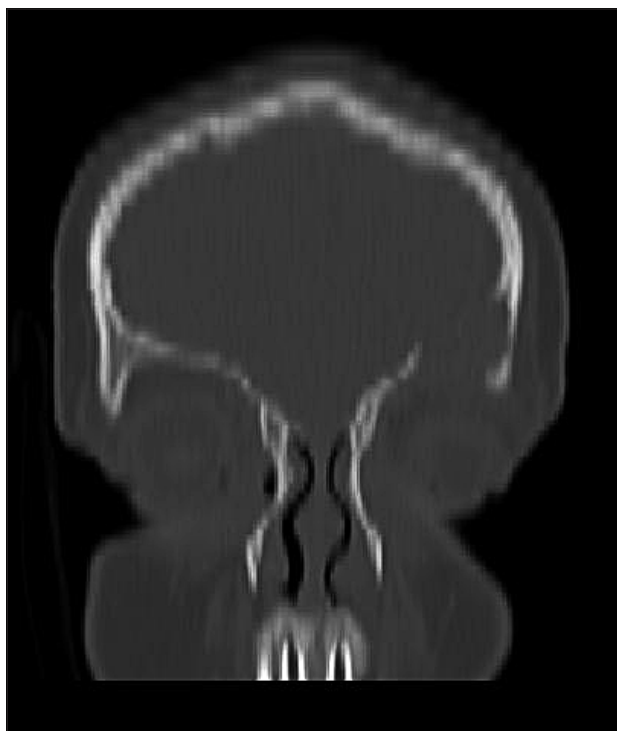
Minkštųjų audinių dariniai, ardantys skliauto kaulą abipus frontaliai ir kairėje parietaliai.

nėra žinoma. Nustatytas ryšys tarp LCH ir motinos šlapimo takų infekcijos neštumo metu, žindymo problemų ir vartojamų vaistų bei kraujo perpylimų kūdikiams per pirmus šešis mėnesius. Taip pat patikimi duomenys nustatyti tarp multisisteminės LCH ir kūdikių postnatalinės infekcijos, vėmimo ir viduriavimo, vartojamų vaistų, tuo tarpu vieną organų sistemą pažeidžianti LCH yra labiau susijusi su skydliaukės ligomis [5].

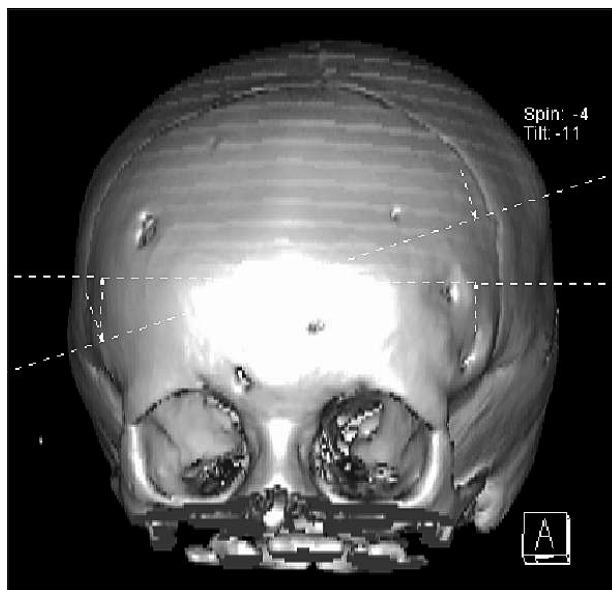
Langerhanso ląstelių histiocitozei būdingas platus klinikinis pasireiškimas. Kliniškai LCH subklasifikuojama į tris ligos pasireiškimo laipsnius ir lokalizacijas: lokalizuota vienos sistemos liga, daugiažidininė vienos sistemos liga ir multisisteminė liga. Pažeidimo lokalizacija yra prognostiškai labai svarbi. Kaulų čiulpai, plaučiai, kepenys ir blužnis – „rizikos organai“ [5].

Langerhanso ląstelių histiocitozės diagnostika paremta išsamios anamnezės surinkimu, klinikiniais duomenimis, histologiniais ir imunologiniais tyrimais. 50–80 % yra būdingas odos pažeidimas. Pacientams, kuriems įtariama LCH, turi būti atliekamas išsamus fizinis ištyrimas, įvertinant ir kūno svorį bei ūgį, atliekamas pilnas kraujo ištyrimas, krešumo faktorių įvertinimas, taip pat reikia įvertinti kepenų fermentus ir šlapimo tyrimą. Atliekamos krūtinės ląstos organų ir skeleto rentgenogramos. Pradinių tyrimų metu nustatytus pakitimus, tikslinga išsamiau ištirti atliekant specifinius tyrimus: kaulų čiulpų ištyrimą, plaučių, kepenų biopsiją, galvos smegenų kompiuterinę tomografiją ir magnetinio rezonanso tyrimą, kurio metu ypač atkreipiant dėmesį į hipotalaminę – pituitarinę sritį, be to, būtinas endokrinologo ištyrimas [4, 5].

Kaip jau minėta, LCH gali pažeisti bet kurią organų sistemą, bet ligos išplitimas ir organų pažeidimas dažnai pri-



6 pav. KT kauliniu Kerneliu, koronarinė plokštuma
Kairės akiduobės stogo destruktija.

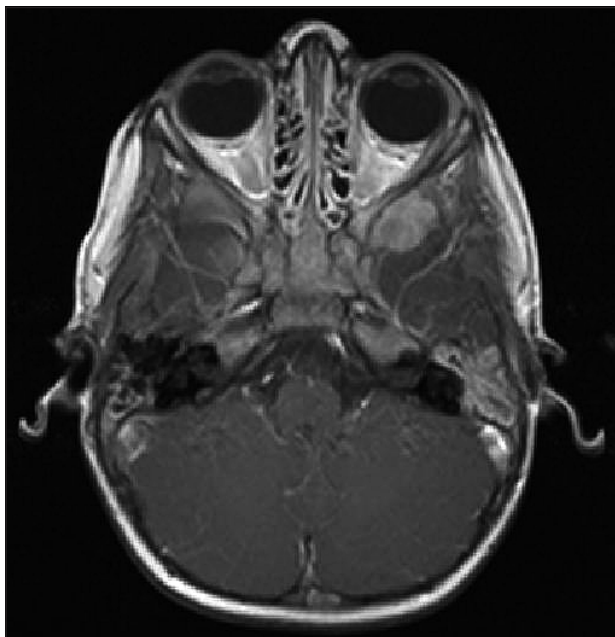


5 pav. 3 D vaizdai, matoma skliauto kaulų destruktija.

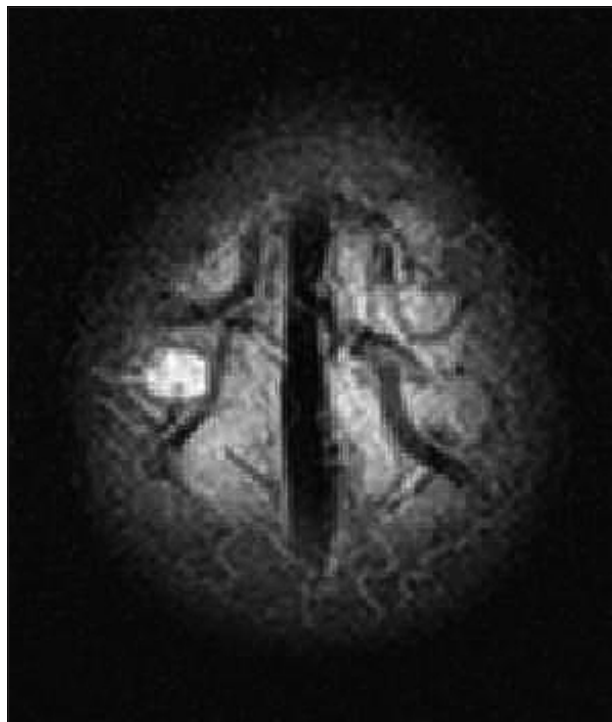
klauso nuo amžiaus – 51–71 % vaikų iki 4 metų amžiaus būdingas multiorganinis pažeidimas, tuo tarpu 69–72 % suaugusiųjų pažeidžiama viena organų sistema: dažniausiai kaulai (52 %), plaučiai (40 %), o oda – tik 7 % atvejų [4].



7 pav. MRT T2W koronarinė plokštuma
Pakitusio MR signalo patologiniai židiniai kairės akiduobės superolateralinėje dalyje.



8 pav. MRT T1W po kontrastavimo, aksialinė plokštuma
Pakitusio MR signalo patologiniai židiniai abipus infratemporalinėse daubose.



9 pav. MRT T2W/FLAIR, aksialinė plokštuma
Destrukcijos židynys dešinėje skliauto kauluose.

Lokaliu odos, limfmazgių ar skeleto pažeidimui būdinga gera ligos prognozė. Kaulų pažeidimas – būklė, dažniausiai apibūdinama kaip eozinofilinė granuloma, kuri pasireiškia skausmingu patinimu [5]. Gali būti solitarinis arba daugybinis kaulų pažeidimas. Klinika – lokalus skausmas, patinimas, papildomos masės. Stuburo pažeidimui būdingas stiprus skausmas, sustingimas, skoliozė, galimos įvairios neurologinės komplikacijos. Dažniausiai pacientus simptomai vargina daugiau nei du mėnesius, tačiau kai kuriais atvejais ligos pradžia gali būti tyli. Lokali kaulų LCH dažnai neatskiriama nuo infekcinio pažeidimo, kadangi pacientams būdingas subfebrilus karščiavimas, padidėjęs eritrocitų nusėdimo greitis, švelni leukocitozė, normochrominė anemija. Visi šie pakitimai nustatomi ir esant osteomielitui [1, 3].

Solitarinė LCH gali pažeisti bet kurį kaulą, tačiau dažniau pažeidžiami plokštieji kaulai: daugiau nei 50 % pakitimų nustatoma kaukolėje, stubure, dubens kauluose, šonkauliuose, apatiniame žandikaulyje [1, 3]. Kaukolėje smilkinkaulis, ypač uolinė jo dalis ir mastoidinės celės, yra dažniausia LCH pažeidimo lokalizacija, taip pat dažnai pažeidžiamas skliautas, turkiabalnio ir akiduobės sritys [1]. Izoliuotas apatinio žandikaulio ir šonkaulių pažeidimas dažniausiai diagnozuojamas suaugusiesiems. Dubens LCH pažeidimo atveju pakitimai matomi srityse virš gūžduobių, klubakaulių sparnuose, taip pat sėdynkaulių ir gaktikaulių šakose [1, 3]. 25–35 % atvejų gali būti pažeisti ilgieji kaulai, dažniausiai šlaunikaulis, žastikaulis ir blauzdikaulis. Diafizė pažeidžiama 58 %, metafizė – 28 %, metadiafizė – 12 %, epifizė – tik 2 % atvejų. Ilgųjų kaulų pažeidimas daugiau būdingas vaikams. Torakalinėje stuburo dalyje dažniausiai yra pažeidžiami slankstelių kūnai [1].

Solitarinio pažeidimo dydis varijuoja nuo 1 iki 15 cm (vidurkis – 4–6 cm). Esant multisisteminei LCH, pažeidimo dydis gali varijuoti nuo 1 iki 25 cm (vidurkis – 5–10 cm) [1].

Radiologiniai požymiai yra įvairūs, labai priklauso nuo pažeidimo vietos. Kaukolėje matomi vienas ar keli apvalūs, ovalūs ~1–4 cm diametro osteoliziniai židiniai. Pažeidimai dažnai turi aiškias ribas. Abiejų, vidinės ir išorinės, plokštelių įtraukimas į procesą sukelia dvigubo kontūro ar nuožulnaus krašto vaizdą. Kartais osteolizinio pažeidimo viduje gali būti matomas sekvestras, parodantis likusį kaulą. Sekvestras geriau matomas KT vaizduose ir yra laikomas diagnostiniu eozinofilinės granulomos požymiu [3]. Rentgenologiniai eozinofilinės granulomos radiniai kaukolėje panašūs į veninius ežerėlius, arachnoidines granuliacijas, taip pat eozinofilinę granulomą reikėtų diferencijuoti su epidermoidinėmis cistomis ar hemangiomomis [3].

Esant slankstelių pažeidimui, matoma *vertebra plana* arba visiškas slankstelio kūno kolapsas, šis požymis rodo ligos progresavimą [5].

Odos pažeidimas dažniausiai apima galvos, kaklo, retroaurikulinės, viršutinės krūtinės ląstos dalies, pažastų ir kirkšnių sritis. Odos pažeidimas gali varijuoti nuo makulopapulinio bėrimo iki mazginio pažeidimo. Kai kuriems pacientams bėrimas gali būti su erozijomis, dėl to padidėja paviršinės infekcijos rizika. [5]

Daugiažidininei LCH būdingas difuzinis odos pažeidimas ir daugybiniai skeleto pažeidimai. Taip pat gali būti pažeidžiama burnos ertmė, limfmazgiai, plaučiai ir galvos smegenys. Burnos pažeidimui būdinga infiltracija su išopėjimu, viršutinio ir apatinio žandikaulio erozijos, „pa-

slankūs“ dantys. Hipofizės pažeidimas nustatomas 5–30 % atvejų, sergant LCH, ir pasireiškia necukrinio diabetu [5]. Požymių triada – osteoliziniai kaukolės pažeidimai, egzofthalmas ir necukrinis diabetas – anksčiau buvo apibūdinama kaip Hand-Schuller-Christian liga [5]. Dažniausiai ši liga buvo diagnozuojama jaunesniems nei 5 m. amžiaus pacientams, berniukai sirgo dažniau nei mergaitės (V : M = 1,3 : 1) [1]. Klinika priklausė nuo kaulų ir ekstraosalinio pažeidimo, dažniausiai pasireiškė vidurinės ausies uždegimu, necukrinio diabetu [1]. Necukriniam diabetui būdinga sumažėjusi antidiuretinio hormono sekrecija. Diagnozuojamas daugiausia MRT tyrimu, kurio metu nustatomas sustorėjęs, kaupiantis k/m hipofizės piltuvai ir nėra normalaus neurohipofizės signalo T1W režimu. KT tyrimo metu matomos izodensinės ar hiperdensinės masės, kaupiančios k/m [6]. Taip pat gali būti sutrikusi motorinė ir kognityvinė funkcija. Tokiu atveju yra pažeidžiamos smegenėlės, tiltas, vidurinės smegenys, pažeidimas dažniausiai simetrinis [5]. Esant smegenėlių, pamato branduolių ir tilto pažeidimui, KT vaizduose matomos izodensinės ar hiperdensinės masės, kaupiančios k/m, kaulo destrukcija, MRT T1W režimo vaizduose signalo intensyvumas (SI) gali būti švelniai izointensinis ar hipointensinis, T2W režimo vaizduose SI – hiperintensinis, būdingas k/m kaupimas. Kartais gali būti pažeidžiami dangalai, tuomet MRT SI atitinka minkštųjų audinių signalo intensyvumą (vidutinis SI T1W ir T2W režimų vaizduose su vidutiniu ar ryškiu k/m kaupimu), tokie pakitimai būdingi ir leukeminiams, limfomatoziniams ir karcinomiškiams infiltratams [6].

Kepenų pažeidimas yra dar viena LCH komplikacija, tokiu atveju ligos prognozė dažniausiai yra bloga. LCH sergantiems pacientams su kepenų pažeidimu ar multisistemine liga yra didesnė sklerozuojančio cholangito, kepenų fibrozės ir kepenų nepakankamumo rizika [5].

Letterer-Siwe liga anksčiau buvo taikoma sisteminiams LCH apibūdinti. Jos metu pažeidžiami oda, kaulų čiulpai, kepenys ir plaučiai, dažniausiai serga vaikai iki 2 m. amžiaus. Burnos ertmės ir virškinamojo trakto pažeidimas yra būdingas sunkioms LCH formoms. Pacientai skundžiasi aukšta, sunkiai koreguojama temperatūra, pancitopenija, kepenų nepakankamumu, sukeliančiu hemoragijas ir sepsį. Daugumai ligonių būdingas diseminuotas kaulų pažeidimas, dažniausiai pasireiškiantis kaip difuzinė osteopenija. Letterer-Siwe ligos prognozė yra bloga, liga nepasiduoja gydymui [1, 5].

Taip pat gali būti izoliuota plaučių LCH, ja serga išskirtinai jauni suaugusieji. Liga yra susijusi su rūkymu. Plaučių LCH gali sukelti sunkias intersticines plaučių ligas, cor pulmonale ir kvėpavimo nepakankamumą, dėl ko reikalinga netgi plaučių transplantacija. Gydymas – būtina mesti rūkyti, skiriami steroidai [5].

Langerhanso ląstelių histiocitozę reikėtų diferencijuoti su Ewingo sarkoma, kuriai būdinga neaiškių ribų kaulinė destrukcija, galimi patologiniai kaulų lūžiai, minkštųjų audinių komponentas, kuris dažniausiai yra didesnis nei kaulo pažeidimas. Dažniausiai serga 10–15 m. amžiaus vaikai. Liga pažeidžia ilguosius kaulus. LCH taip pat reikėtų diferencijuoti su metastazėmis, joms būdingas daugiažidinis

pažeidimas, KT ir MRT tyrimų metu gali būti matomas minkštųjų audinių komponentas, pakitęs kaulų čiulpų signalas, kontrastinės medžiagos kaupimas, be to, dažniausiai esant metastazėms žinomas ir pirminis navikas [7].

LCH reikėtų diferencijuoti su gigantoceliuliniu naviku, pastarajam būdingas minkštųjų audinių komponentas, ekspansinis, osteolizinis kaulų pažeidimas. Serga dažniau vyresni nei 30 m. amžiaus asmenys [7].

Kai į procesą įtraukta kaukolė, turi būti apsvarstytos ir tokios būklės kaip meningocelė, encefalocelė, *cranium bifidum*, epidermoidinė cista, hemangioma, cholesteatoma, chirurginis defektas ir osteomielitas [8].

Ligos prognozė priklauso nuo to, kiek organų yra pažeista, nuo jų pažeidimo laipsnio, nuo pacientų amžiaus (amžius prognostiniu požyriū svarbus tik tuo atveju, kai yra multiorganinis pažeidimas). Jaunų pacientų su išplitusia liga, multiorganiniu pažeidimu prognozė yra bloga. Ligos prognozė blogesnė, kai pažeista blužnis, kepenys, plaučiai ar hemopoetinė sistema [4].

Gauta:
2012 10 03

Priimta spaudai:
2012 11 23

Literatūra

1. Stull MA, Kransdorf MJ, Devaney KO. Langerhans cell histiocytosis of bone. *Radiographics* 1992; 12: 801–23.
2. Anton Ch. Langerhans cell histiocytosis. <http://education.auntminnie.com/QMachine.ASP?UID=30E0Y3Q4&PageId=5&Sess=3687403> (peržiūrėta 2012 03 23).
3. Nagendra H, Hegde K. Langerhans cell histiocytosis: multifocal eosinophilic granuloma – a case report. *Ind J Radiol Imag* 2006; 16(1): 33–5.
4. Satter EK, High WA. Langerhans cell histiocytosis: a review of the current recommendations of the histiocyte society. *Pediatric Dermatology* 2008; 25: 291–5.
5. Shahlaee AH, Arceci RJ. Histiocytic disorders. In: Arceci RJ, Hann IM, Smith OP, eds. *Pediatric hematology*. 3rd ed. Oxford, UK: Blackwell, 2006; 340–59.
6. Prayer D, Grois N, Prosch H, et al. MR Imaging presentation of intracranial disease associated with Langerhans cell histiocytosis. *AJNR* 2004; 25: 880–91.
7. Ross, Brant-Zawadzki, Moore, et al. Diagnostic imaging. *Spine* 2005; IV(2): 22–7.
8. Tebbi C. Histiocytosis workup. <http://emedicine.medscape.com/article/958026-workup#a0720> (peržiūrėta 2012 05 15).

R. Gleiznienė, D. Mažeikienė, U. Matyzenok

LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS: A CASE REPORT

Summary

Langerhans cell histiocytosis, disease most commonly occurring in children, demonstrates a broad spectrum of clinical and neuroimaging abnormalities. This article presents a clinical case of histiocytosis and presents literature review – etiologic factors, radiological CT and MRI findings, differential diagnoses.

Keywords: Langerhans cell histiocytosis, eosinophilic granuloma, Letterer-Siwe disease, Hand-Schuller-Christian disease, magnetic resonance imaging, computer tomography.