

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра терапии ИПО

Заведующий кафедрой:
д.м.н., профессор Гринштейн
Юрий Исаевич

РЕФЕРАТ

Тема: «Гистиоцитоз из клеток Лангерганса»

Выполнила:
ординатор 2 года 11 группы
кафедры Терапия ИПО
Мамедова Света

Проверил:
Доцент кафедры терапии
ИПО, д.м.н. Шабалин
Владимир Викторович

Красноярск 2023

Оглавление

Введение	3
Эпидемиология.....	3
Этиология и патогенез.....	4
Клиническая картина.....	6
Диагностика.....	8
Лечение и возможность применения таргетной терапии.....	9
Прогноз	11
Вывод.....	12
Список литературы.....	13

Введение

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса — заболевание, в основе которого лежат аномальная пролиферация и аккумуляция в органах и тканях патологических клеток Лангерганса (ПКЛ), ведущие к локальному повреждению и нарушению функции пораженных органов.

ГКЛ относится к гистиоцитарным болезням. По классификации Гистиоцитарного общества 1997 г., гистиоцитарные заболевания делятся на 3 группы:

- 1-я группа – ГКЛ;
- 2я группа – нелангергансоклочечный гистиоцитоз, гистиоцитоз из мононуклеарных фагоцитов – болезнь Эрдгейма–Честера, болезнь Розаи–Дорфмана;
- 3я группа – злокачественные гистиоцитарные заболевания.

ГКЛ, в свою очередь, классифицируется по распространенности поражения и клиническим проявлениям. Поражение одного органа (кости, мозга или легкого) обычно наблюдается у молодых взрослых. Мультисистемное поражение с острым началом (болезнь Леттерера– Сиве) встречается преимущественно у детей и имеет относительно неблагоприятный прогноз. Синдром Ханда–Шулера–Крисчена наблюдается у детей и подростков и также имеет полиорганное поражение, но более благоприятный прогноз.

Лангергансоклочечный гистиоцитоз — единственный из гистиоцитозов, при котором возможно изолированное поражение легких. Легочный ГКЛ взрослых — интерстициальное заболевание, которое выявляется, по мнению R. Vassallo и соавт. (2002), как изолированное самостоятельное заболевание в 15% случаев и примерно с такой же частотой служит проявлением мультисистемного заболевания.

Эпидемиология

ГКЛ встречается у пациентов всех возрастных групп с пиком заболеваемости в возрасте от 1 года до 4 лет. У детей заболеваемость ГКЛ колеблется от 2 до 9 случаев на 1 млн населения в год, при этом мальчики заболевают чаще (1,2:1– 1,4:1).

С возрастом количество заболевших значительно снижается: от 9 случаев на 1 млн здоровых детей первого года жизни до 0,7 случая на 1 млн у взрослых.

Преимущественный дебют в раннем детском возрасте породил гипотезу о наследственном характере ГКЛ, которая не подтвердилась. Так, в ходе анализа результатов исследования, проведенного в Дании, из 93 случаев ГКЛ у детей ни один не был классифицирован как семейный. Таким образом, в настоящее время ГКЛ относят к ненаследуемым заболеваниям.

У взрослых заболевание возникает в возрасте от 20 до 40 лет, преобладают мужчины. Распространенность ГКЛ составляет 1 случай на 560 тыс. жителей, а среди больных интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ) — 4% . Среди 4596 больных ИЗЛ, наблюдавшихся в клинике пульмонологии НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, больные с легочным ГКЛ составили 4,1%. Большинство исследователей отмечают преобладание лиц мужского пола.

Этиология и патогенез

Представления об этиопатогенезе ГКЛ значительно менялись в течение всего периода его изучения. Среди факторов риска данного заболевания наиболее обсуждаемыми были рентгеновское облучение, контакт с химическими веществами-растворителями, гемотрансфузии в детском возрасте, инфекционные болезни в неонатальном или детском периодах и ряд других. Некоторое время проводился поиск потенциального инфекционного агента, видимо, в связи с наличием выраженного реактивного воспаления в очагах, но никаких признаков персистенции, к примеру, цитомегаловируса или вируса Эпштейна – Барр, обнаружено не было, и данная гипотеза была отклонена.

Сегодня не вызывает сомнений неопластическая природа ГКЛ, при этом его относят к «спонтанным» пролиферативным процессам, при которых первая мутация, определяющая инициацию клетки и формирование опухолевого клона, – случайное событие. Такой прогресс в понимании механизма развития патологического процесса при ГКЛ был достигнут в основном благодаря использованию методов молекулярной генетики: стало ясно, что при ГКЛ патологические клетки, обнаруживаемые в биоптатах, имеют клональную природу и что эти клетки миелоидного происхождения. G. Badalian-Very и соавт. описали миссенс-мутацию в онкогене BRAF, выявляемую примерно в 57% случаев ГКЛ в патологических клетках. Высокая встречаемость мутации BRAF-V600E была впоследствии подтверждена несколькими независимыми когортными исследованиями.

Ген BRAF кодирует серин-треонин-протеинкиназу B-Raf, которая активирует сигнальный путь митоген-активируемой протеинкиназы (МАПК; англ. mitogen-activated protein kinase, MAPK, или Ras→Raf→MEK→ERK). Сигнальный путь MAPK регулирует пролиферацию и дифференцировку клеток посредством передачи внеклеточных сигналов различным ядерным, цитоплазматическим и мембранносвязанным рецепторам. Соответственно, следствием патологической активации MAPK-пути при ГКЛ становится неконтролируемая дифференцировка и пролиферация дендритных клеток.

Описанные процессы, по видимому, могут быть универсальными в масштабах организма, что получило подтверждение на достаточно массивных выборках пациентов:

для идентификации клеток-предшественников у 100 пациентов с ГКЛ и выявленной BRAF- V600E мутацией в очагах было проведено исследование, направленное на определение данной мутации и в мононуклеарных клетках периферической крови. По результатам исследования у всех 100 пациентов с ГКЛ с вовлечением органов высокого риска подтвердили наличие мутации BRAF-V600E в моноцитах крови. И наоборот, у пациентов с ограниченной формой болезни отсутствовали мононуклеары с BRAF-V600E мутациями, а у пациентов с мультисистемной формой заболевания без поражения органов высокого риска они отмечались в небольшом проценте случаев.

При последующем анализе клона циркулирующих клеток у всех пациентов с ГКЛ тяжелого течения также идентифицировали мутации BRAF-V600E в CD14+ и миелоидных дендритных клеток CD11c+. Еще более интересное наблюдение сделали M.L. Berres и соавт.: им удалось обнаружить мутацию BRAF-V600E у CD11c+/CD14+ , полученных при биопсии костного мозга у пациентов с диагнозом ГКЛ тяжелого течения.

Как выяснилось впоследствии, активация MAPK-пути возможна не только при мутации BRAF-V600E. R. Chakraborty и соавт. выявили повторяющиеся мутации MAP2K1, кодирующего MEK1, в 33–50% случаев ГКЛ, в которых BRAF не был мутирован. По мере продолжения поисков дополнительных возможных вариантов активации MAPK появилось сообщение R. Chakraborty и соавт. о мутациях ARAF и ERBB3, также приводящих к задействию пути MAPK. В ходе этого исследования установлено, что степень фосфорилирования ERK остается высокой у пациентов с ГКЛ, даже если у них не выявлены мутации BRAF-V600E, MAP2K1 и др.

Ключевая роль патологической активации сигнального MAPK-пути в патогенезе ГКЛ не вызывает сомнений. Авторы указывают, что при мутации гена MAPK в гемопоэтических стволовых клетках в костном мозге наиболее вероятно возникновение мультисистемного поражения с вовлечением органов высокого риска. При мутации в клетках-предшественниках дендритных клеток в кровяном русле также стоит ожидать развития мультисистемного ГКЛ, но без вовлечения органов высокого риска.

Описанные выше изменения определяют первый этап патогенеза заболевания с формированием неопластического субстрата, на фоне чего наблюдается дальнейшее развитие патологического процесса. Известно, что при ГКЛ за пролиферацией дендритных клеток и миграцией их в очаги поражения следует формирование специфических воспалительных инфильтратов, рост которых приводит к проявлению симптомов заболевания. Другими словами, необходимо понимать, что в очагах помимо неопластических процессов происходит активация Т-лимфоцитов патологическими дендритными клетками и развитие воспаления. В составе данных инфильтратов часто

оказывается значительное число клеток CD1a+/CD207+ (8% от общего числа), а также эозинофилов, макрофагов, лимфоцитов, регуляторных Т-клеток. При этом дендритные клетки экспрессируют в большом количестве костимуляторные молекулы Т-клеток и провоспалительные цитокины.

Современное представление о патогенезе ГКЛ позволило определить точку приложения таргетной терапии – клетки с мутацией BRAF-V600E. Основной задачей выступает блокада сигнального пути MAPK в патологических дендритных клетках, и к препаратам с таким механизмом действия относятся вемурафениб (способен ингибировать прицельно протеинкиназу BRAF), кобиметиниб (ингибирует MEK1/2), дабрафениб (конкурентно ингибирует RAF-киназу).

Тем не менее по-прежнему сохраняется актуальность дальнейшего изучения патогенеза для нахождения новых терапевтических мишеней. Поиск направлен на альтернативные способы активации пути MAPK (ведь он задействован в 100% случаев ГКЛ, но мутации – BRAF-V600E, MAP2K1 и др. – выявляются лишь в 80%), а также на препараты, применение которых было бы возможно и при других видах мутаций, приводящих к активации MAPK-пути.

Клиническая картина

Клиническая картина заболевания разнообразна и зависит от локализации очагов поражения. В патологический процесс могут быть вовлечены следующие органы и системы: скелет, кожа, лимфатические узлы, наружное ухо, печень, селезенка, костный мозг, легкие, эндокринные железы, центральная нервная система, желудочнокишечный тракт, тимус и др.

Поражение костной системы встречается в 60—80% случаев. Поражение носит характер штампованных остеолитических очагов с четким контуром на рентгенограммах и выраженным мягкотканым компонентом. Характерная локализация: свод черепа, глазница, тело позвонка, диафизы трубчатых костей, кости таза, ребра, сосцевидный отросток. Поражение костей орбиты сопровождается экзофтальмом. При поражении костей, несущих осевую нагрузку, характерно развитие патологических переломов. В динамике мягкотканый компонент инволюционирует, лигические очаги заживают с формированием краевого склероза. Срок заживления остеолитических очагов варьирует от нескольких месяцев до нескольких лет.

Поражение кожи встречается в 40—50% случаев. Поражение носит характер распространенного дерматита. Пятнисто-папулезная сыпь с характерным бурым оттенком, корочками, геморрагическим компонентом. Характерная локализация: кожа головы,

паховые складки, подмышечные впадины, туловище, заушная область, наружный слуховой проход.

Поражение лимфатических узлов встречается в 10—15% случаев. Выявляется локальная либо генерализованная лимфаденопатия. Увеличение регионарных лимфоузлов, ассоциированное с участками специфического дерматита. Лимфатические узлы могут образовывать конгломераты.

Наружное ухо. Характерно длительное, рецидивирующее течение наружного отита, не отвечающего на антимикробную терапию. Часто ошибочно диагностируется отомикоз.

Поражение печени встречается в 10—15% случаев. Клинически проявляется гепатомегалией, желтухой, а также симптомами, ассоциированными с печеночноклеточной недостаточностью (периферические отеки, кровоточивость, энцефалопатия) и/или холестазом (зуд, ксантомы, дефицит жирорастворимых витаминов). В исходе поражения печени формируются цирроз и портальная гипертензия.

Селезенка. Выявляется спленомегалия и ассоциированные с ней явления гиперспленизма. Костный мозг. Поражение костного мозга встречается в 10% случаев и ведет к его недостаточности: развитию анемии, тромбоцитопении, лейкопении и нейтропении. Клинически цитопенический синдром проявляется симптомами анемии, кровоточивостью и инфекционными осложнениями, характерными для глубокой нейтропении.

Поражение легких встречается в 10% случаев и может протекать бессимптомно либо проявляется одышкой, кашлем, снижением толерантности к физической нагрузке. Рентгенологически выявляются мелкоочаговые инфильтративные тени, на месте которых формируются множественные тонкостенные кисты и буллы. Спонтанный или индуцированный терапией разрыв субплевральных кист может приводить к рецидивирующему пневмотораксу с развитием острой дыхательной недостаточности. В исходе поражения может формироваться фиброз легких и легочная гипертензия.

Эндокринные железы. Наиболее характерно поражение задней доли гипофиза с формированием несахарного диабета, клинически проявляющимся полиурией и полидипсией. Встречается тотальное поражение гипофиза с развитием пангипопитуитаризма. Поражение щитовидной железы, поджелудочной железы и других желез внутренней секреции может сопровождаться нарушением их функции с соответствующими клиническими проявлениями.

Поражение центральной нервной системы может носить очаговый дегенеративный характер либо характер объемного образования. Клиническая симптоматика включает

общемозговые симптомы и очаговый неврологический дефицит, характер которого определяется локализацией поражения.

. Поражение желудочно-кишечного тракта проявляется клиникой энтероколита: тошнотой/рвотой/срыгиванием, диареей, гемоколитом. В редких случаях, развивается экссудативная энтеропатия с потерей сывороточного белка.

Диагностика

При сборе анамнеза необходимо обратить внимание на следующие элементы: лихорадку, боли, раздражительность, задержку физического развития, пониженный аппетит, диарею, полидипсию, полиурию, рецидивирующий отит, кожную сыпь, активность, изменения поведения.

При осмотре необходимо обратить внимание на следующие элементы: температуру тела, рост, вес, окружность головы, оценку полового развития, сыпь на коже головы и туловища, геморрагические элементы на коже, активные кровотечения, желтушность, бледность, отделяемое наружного слухового прохода, аномалии строения орбиты, изменения на твердом нёбе, аномалии десен, аномалии роста зубов, лимфаденопатию, наличие мягкотканых образований, одышку, тахипноэ, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, размеры печени, селезенки, периферические отеки, неврологическую симптоматику (парезы/параличи черепных нервов, атаксия), изменения на глазном дне (отек диска зрительного нерва).

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Минимальный обязательный объем обследования:
- клинический анализ крови: гемоглобин, гематокрит, лейкоциты, лейкоцитарная формула, тромбоциты;
- биохимический анализ крови: ферритин сыворотки, железо сыворотки, трансферрин, АЛТ, АСТ, билирубин обгций/фракции, щелочная фос-фатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, общий белок, альбумин, креа-тинин, мочевины, электролиты;
- коагулограмма: фибриноген, АЧТВ, протромбиновый индекс;
- рентгенография грудной клетки: прямая и боковая проекция
- КТ грудной клетки;
- УЗИ брюшной полости;
- обзорная рентгенография скелета;
- общий анализ мочи, проба Зимницкого;
- гистологическое и иммуногистохимическое исследование биопсийного материала;
- иммуногистохимическое исследование с окраской на CD 1a и CB207(лангерин).

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса может поразить любую систему жизнедеятельности организма, для верификации зоны и объема поражения необходимо использовать дополнительные тестирующие методики (табл. 1).

Показание	Исследование	Консультация специалистов
Дыхательная недостаточность, изменения на рентгенограмме, мультифокальное поражение с вовлечением органов риска	Исследование функции внешнего дыхания	
Полиурия, полидипсия, снижение относительной плотности мочи, задержка физического развития, низкорослость, гипоталамический синдром, галакторея, задержка или преждевременное половое развитие	МРТ головного мозга с контрастированием (гадолиний): T ₁ , T ₂ , FLAIR	Эндокринолог
Остеолитическое поражение костей черепа с интракраниальным распространением мягкотканного компонента	МРТ головного мозга с контрастированием (гадолиний)	
Поражение десен, выпадение/рассшатывание зубов	Ортопантомография, КТ нижней и верхней челюсти с трехмерной реконструкцией	Челюстно-лицевой хирург, стоматолог
Отделяемое из слухового прохода, глухота	МРТ головного мозга с контрастированием (гадолиний), аудиометрия	Отоларинголог
Нарушение зрения, неврологическая симптоматика	МРТ головного мозга с контрастированием (гадолиний)	Невролог, офтальмолог
Длительная диарея, мальабсорбция	Эндоскопическое исследование с биопсией	Гастроэнтеролог
Изменения в клиническом анализе крови (исключая железодефицитную анемию)	Аспирация костного мозга, трепанобиопсия костного мозга	

Лечение и возможность применения таргетной терапии

Сегодня не существует международного стандартизированного подхода к терапии пациентов с ГКЛ. Активно применяются следующие схемы:

1. При лечении ограниченного поражения кожного покрова назначаются топические глюкокортикостероиды (ГКС) как препараты первой линии, при диффузном поражении – системные ГКС (преднизолон) с винбластином (12 месяцев). В случае неэффективности препаратов первой линии используют препараты второй линии:

метотрексат, 6-меркаптопурин, азатиоприн, талидомид, кладрибин, цитарабин. Возможно назначение ПУВА-терапии, что следует из большого количества сообщений о ее высокой эффективности при рефрактерной форме ГКЛ. При возникшем рецидиве возможно повторное применение ПУВА-терапии. Однако применение ПУВА-терапии имеет ограничения: продолжительность лечения детей старшего возраста сокращена, а детям в возрасте до 12 лет данная терапия вовсе противопоказана из-за большого количества наблюдаемых побочных эффектов.

2. В случае ограниченного поражения костной системы возможны несколько видов деструкции очагов: хирургическое иссечение или применение мехлорэтамина, имихимода и фотодинамической терапии. Если имеются единичные поражения 1 кости, проводят кюретаж с последующим введением кортикостероидов внутрь очага, при количестве очагов более 3 в нескольких костях рекомендуется назначение ГКС с винбластином в качестве системной терапии.
3. Изолированное поражение легких у пациентов с ГКЛ принято лечить системными ГКС (преднизолон). Есть данные об отсутствии рецидивов в течение двухлетнего периода наблюдения после лечения системными ГКС. Кроме того, при резистентных формах ГКЛ оправдано назначение метотрексата, применение которого приводило к полному разрешению высыпаний через 2 месяца от начала терапии. Обращает на себя внимание возможность одновременного применения метотрексата и преднизолона у детей: при данной тактике отмечена хорошая переносимость терапии. Отметим также, что у взрослых после терапии азатиоприном наблюдали 14-месячный безрецидивный период. Лечение производными витамина А (изотретиноин, ацитретин) в течение 8 месяцев тоже показало отсутствие рецидивов в течение 5-летнего наблюдения.
4. При мультисистемной форме заболевания отдают предпочтение винбластину или преднизолону, минимальный курс составляет 12 месяцев. В случае недостаточной эффективности пациентам низкого риска могут быть назначены кладрибин, цитарабин и клофарабин в качестве монотерапии либо в комбинации, пациентам высокого риска – комбинация кладрибина и цитарабина, а также трансплантация стволовых гемопоэтических клеток. Ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа и анти-CD1a антитела В пока не вошли в широкую практику, хотя и имеются немногочисленные сообщения об их успешном применении.

В настоящее время на различных этапах исследований находятся следующие таргетные препараты: вемурафениб, дабрафениб (ингибиторы BRAF), траметиниб, кобиметиниб (ингибиторы MEK), сорафениб (ингибитор ARAF). Генно-инженерная

биологическая терапия должна быть высокоиндивидуализированной, поскольку мутации BRAF могут быть представлены различными вариантами, а не только BRAF-V600E.

Эффективность генно-инженерной биологической терапии в лечении ГКЛ пока оценить сложно, так как исследования ограничены и проводились в основном у взрослых пациентов

Прогноз

Течение ГКЛ разнообразно и непредсказуемо – от бессимптомных форм до тяжелого прогрессирующего поражения легких, сопровождающегося дыхательной недостаточностью. У 25 % пациентов наблюдается самопроизвольный регресс, у 50 % – стабильное течение, у 25 % – прогрессирование заболевания.

С неблагоприятным прогнозом связывают такие факторы, как пожилой возраст, длительные симптомы, полиорганное поражение, крупные кистозные полости и "сотовое легкое" на КТВР, резко сниженные показатели диффузионной способности легких, обструктивный тип нарушения вентиляции, длительная терапия ГКС и наличие легочной гипертензии. Наиболее распространенной причиной смерти у таких пациентов является дыхательная недостаточность. Однако дыхательная недостаточность у части пациентов возникает не только вследствие гистиоцитоза, но и по причине развития эмфиземы при длительном анамнезе курения. У пациентов с гистиоцитозом также повышена распространенность злокачественных заболеваний крови, в т. ч. Лимфомы.

Вывод

Эволюция представлений об этиопатогенезе ГКЛ позволила значительно расширить спектр подходов к диагностике ГКЛ. Несмотря на сохраняющуюся роль морфологических исследований как верифицирующего метода, определение моноклеарных клеток с характерными мутациями в патологических очагах или периферической крови существенно облегчает установление диагноза при стертой клинической картине или неоднозначных результатах других методов исследований.

Своевременное установление диагноза при ГКЛ – одна из важнейших клинических задач с учетом того, что даже при невыраженной симптоматике заболевания, существующего продолжительное время, прогноз может быть неблагоприятным как относительно характера течения ГКЛ, так и формирования необратимых отдаленных осложнений и риска смертельного исхода.

Список литературы

1. Латышев В.Д., Лукина Е.А. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса у взрослых: современные возможности терапии. Клиническая онкогематология. 2021;14(4):444–54.
2. Корнеева М.С., Батманова Н.А., Валиев Т.Т., Киргизов К.И. Современные подходы к лечению рецидивов и рефрактерных форм гистиоцитоза из клеток Лангерганса. Обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(2):92–8
3. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса как клональное заболевание системы моноцитов/макрофагов / Е. Ф. Хынку, М. К. Монаенкова, О. Б. Тамразова [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2022. – Т. 50, № 7. – С. 428-438.
4. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса с поражением легких и кожи / И. В. Двораковская, М. Г. Рыбакова, О. П. Баранова [и др.] // Медицинский альянс. – 2022. – Т. 10, № 4. – С. 33-42
5. : Потапенко В.Г., Байков В.В., Зинченко А.В., Потихонова Н.А. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса у взрослых: обзор литературы. Онкогематология 2022;17(4):16–32