

# Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (гистиоцитоз X): клиническое наблюдение

И.А. Горланов, Д.В. Заславский, О.К. Минеева, Л.М. Леина, И.Р. Милявская, С.С. Передереев, Е.С. Большакова

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»  
Минздрава России  
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Описан клинический случай гистиоцитоза из клеток Лангерганса (гистиоцитоз X) у девочки двух лет. Приведены основные звенья этиологии и патогенеза с клиническими формами заболевания. Лангергансоклеточный гистиоцитоз (гистиоцитоз X) — редкое заболевание, характеризующееся поражением кожи и внутренних органов.

Ключевые слова: **гистиоцитоз X, гистиоцитоз из клеток Лангерганса.**

Контактная информация: venerology@gmail.com. Вестник дерматологии и венерологии 2013; (1): 51—55.

# Langerhans cell histiocytosis (histiocytosis X): a case study

I.A. Gorlanov, D.V. Zaslavsky, O.K. Mineyeva, L.M. Leina, I.R. Milyavskaya, S.S. Peredereyev, Ye.S. Bolshakova

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health Care of the Russian Federation  
Litovskaya street, 2, 194100, St. Petersburg, Russia

The authors provide a case study of Langerhans cell histiocytosis (histiocytosis X) in a two-year-old girl. They describe major stages of the etiology and pathogenesis as well as clinical forms of the disease. Langerhans cell histiocytosis (histiocytosis X) is a rare disease characterized by lesions of the skin and internal organs.

Key words: **histiocytosis X, Langerhans cell histiocytosis.**

Corresponding author: venerology@gmail.com. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2013; 1: 51—55.

■ Гистиоцитоз Х, или гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ), — термин, используемый для обозначения группы заболеваний, характеризующихся диффузной или очаговой пролиферацией клеток Лангерганса. Заболевание может встречаться в разных возрастных группах, но чаще всего диагностируется в детском возрасте. Частота встречаемости у детей в возрасте от 0 до 14 лет составляет 3—5 случаев на 1 000 000 [1, 2].

Термин «гистиоцитоз Х» был предложен Лихтенштейном в 1953 г. для обозначения заболевания неизвестной этиологии. Дважды десятилетиями позже С. Nezelof и соавт. установили, что тканевые гистиоциты при гистиоцитозе Х являются клетками Лангерганса и содержат уникальные внутриклеточные тельца, названные «гранулами Бирбека». Это открытие послужило переименованию гистиоцитоза Х в гистиоцитоз из клеток Лангерганса [3].

Гетерогенность проявлений гистиоцитоза Х иллюстрируется тем, что он включает три различных заболевания: синдром Абта — Леттерера — Сиве, синдром Хенда — Шюллера — Крисчена и эозинофильную гранулему [1, 2, 4]. Ультраструктурные исследования подтвердили родственность этих трех различных заболеваний, при всех вариантах происходит пролиферация клеток Лангерганса. Клетки Лангерганса имеют костно-мозговое происхождение, этот тип дендритических клеток находится первично в коже, а также в эпителии слизистых оболочек пищевода и легких. В базальном слое эпидермиса они составляют 3—4% от общего количества эпидермоцитов. Клетки Лангерганса относятся к иммунокомпетентным клеткам и выполняют антигенпредставляющую функцию. Является ли гистиоцитоз в полной мере неопластическим заболеванием, остается неясным. Клетки Лангерганса пролиферируют во многих органах, но преимущественно в коже и костях [1, 2].

ГКЛ может начаться в любом возрасте, даже в период новорожденности, но пик заболеваемости приходится на возраст от 1 года до 4 лет. При гистиоцитозе очень часто в патологический процесс вовлекается кожа, и нередко кожные проявления служат основным признаком заболевания. Классическими являются высыпания, напоминающие проявления себорейного дерматита и поражающие кожу волосистой части головы, заушной области, спины, аксиллярной области и промежности. Однако проведение стандартной для себорейного дерматита терапии оказывается неэффективным, что позволяет предположить правильный диагноз. Высыпания представлены милиарными и лентикулярными буровато-розовыми папулами, нередко сочетаются с петехиальной сыпью, мелкими эрозиями и плотными геморрагическими корочками. Иногда папулезные элементы с корочками на поверхности располагаются на ладонях и подошвах, что требует исключения чесотки, особенно у детей младшего возраста [4, 5].

При гистиоцитозе у новорожденных детей преобладают везикулезно-буллезные высыпания, которые могут быть расценены как врожденная ветряная оспа или герпетическая инфекция. Петехиальные и другие геморрагические элементы часто ассоциируются с тромбоцитопенией. Реже высыпания представлены узловатыми, гранулематозными и язвенными образованиями, излюбленной локализацией которых является область промежности. При диссеминированной форме ГКЛ в патологический процесс могут вовлекаться слизистые оболочки, на деснах возникают эритема, геморрагии, эрозии. Иногда эрозии на деснах у детей в дебюте заболевания могут быть единственным проявлением гистиоцитоза. Результатом тяжелого гингивита является деструкция костей альвеолярных отростков и челюстей и выпадение зубов. Поражение кожи наружного слухового прохода приводит к развитию хронического наружного отита. В дальнейшем при присоединении поражения внутренних органов наступает летальный исход. Наиболее частой причиной смерти оказываются дыхательная и сердечная недостаточность, развивающаяся вследствие поражения легких [1, 2].

Синдром Абта — Леттерера — Сиве — самая тяжелая форма заболевания. Болезнь начинается остро на первом, реже на втором году жизни, а в некоторых случаях может быть врожденной. Дети заметно отстают в физическом и психомоторном развитии, у них плохой аппетит, бледная кожа, они плохо прибавляют в массу тела. Заболевание начинается внезапно с повышения температуры до 38—40 °С, затем лихорадка приобретает гектический тип. На коже волосистой части головы, груди, в межлопаточной области появляются лихеноидные папулы желто-коричневатого цвета и петехии. Папулы быстро покрываются желтовато-серыми, жирными на ощупь чешуйко-корочками, особенно выраженными на коже волосистой части головы. Как правило, первоначально ребенку ставится ошибочный диагноз — себорейный или атопический дерматит. В дальнейшем в центре папул появляется некроз с последующим образованием штампованных рубчиков. Изменения на коже могут сопровождаться мокнутием и сильным зудом, что приводит к образованию геморрагических корочек. Помимо себорейных зон папулезная и петехиальная сыпь может локализоваться также в нижней части живота и на бедрах. Наряду с лихеноидными папулами, петехиями и точечными рубчиками могут наблюдаться инфильтративно-опухолевидные образования со склонностью к распаду. Кровоточащие эрозии и язвы чаще всего появляются на слизистой оболочке полости рта и в промежности. Помимо кожных проявлений у детей обычно развивается средний гнойный отит и мастоидит. Может отмечаться увеличение периферических лимфатических узлов, которые достигают величины от фасоли до грецкого ореха. Наблюдается увеличение печени и селезенки.

В периферической крови выявляются гипохромная анемия с анизо- и пойкилоцитозом, гипохромией, лейкопения, нейтрофилез со сдвигом влево, моноцитоз, тромбоцитопения, увеличение СОЭ, снижение показателей времени свертывания и кровотечения [5—7].

При рентгенологическом исследовании обнаруживаются многочисленные очаги деструкции костей черепа, конечностей, плоских костей таза, ребер, иногда лопаток, выявляются зоны декальцификации, остеолитизис [5].

Болезнь Хенда — Шюллера — Крисчена также является системным хроническим заболеванием, возникающим в возрасте от 8 мес. до 7—8 лет и старше. Заболевание начинается с недомогания, быстрой утомляемости, потери аппетита, появления жажды. У  $\frac{1}{3}$  больных отмечаются полиморфные высыпания диссеминированных, слегка шелушащихся папул желтоватого цвета. Кроме того, обнаруживаются эритематозно-сквамозные пятна, петехии, мелкие ксантомы, кровянистые корочки, точечные рубчики. Геморрагический компонент сыпи выражен слабее, чем при болезни Абта — Леттерера — Сиве. Папулы, расположенные в естественных складках, могут эрозироваться и изъязвляться, что обычно сопровождается присоединением вторичной пиококковой и кандидозной инфекции. У всех больных отмечаются бледность и сухость кожи. Помимо поражения кожи для этого заболевания характерна типичная триада признаков: экзофтальм, множественные деструктивные изменения в костях, признаки несахарного диабета (жажда, полиурия с низкой относительной плотностью мочи (1,000—1,002) при отсутствии в ней сахара). Деструкция височной кости и соцевидного отростка ведет к среднему отиту, поражение костей глазницы — к экзофтальму, а челюстей — к выпадению зубов. Несахарный диабет чаще развивается у пациентов с изменениями в костях основания черепа. При поражении центральной нервной системы могут наблюдаться гиперрефлексия, дизартрия, поражение черепных нервов, реже — судорожный синдром. Иногда наблюдается аномалия Арнольда — Киари (пролабирование миндалин мозжечка). Нейропсихические расстройства приводят к снижению концентрации внимания, потере памяти. Выявляется увеличение периферических лимфатических узлов, печени и селезенки. При лабораторных исследованиях у больных наблюдаются анемия разной степени выраженности, нередко — гиперхолестеринемия. На рентгенограммах органов грудной клетки определяется усиление прикорневого рисунка легких [8, 9].

При очаговом гистиоцитозе X (эозинофильная гранулема) общее состояние больных практически не нарушено. Могут отмечаться боли, отек над остеолитическим очагом. При поражении челюстей возможны их переломы и выпадение зубов. На слизистой оболочке рта и половых органов иногда могут образовываться длительно не заживающие язвы [1, 4, 5].

Выделяют врожденный саморазрешающийся ретикулогистиоцитоз, который характеризуется появлением множественных красновато-коричневых папул, везикул и узлов на коже лица, волосистой части головы, реже — на туловище. Высыпания появляются с рождения, затем процесс регрессирует. Состояние пациентов при этой форме заболевания практически не страдает [10].

В биоптатах кожи, полученных из очагов поражения, обнаруживают инфильтрацию тканей клетками Лангерганса, гигантскими многоядерными клетками. При иммуногистохимическом исследовании выявляется положительная реакция на антиген CD1, S-100.

Диагноз ГКЛ ставится на основании клинических данных, гистологического исследования — выявление типичных клеток Лангерганса, которые имеют положительные маркеры S-100 и СВ1а. При электронной микроскопии выявляются гранулы Бирбека в цитоплазме клеток.

Прогноз у пациентов с гистиоцитозом различен и зависит от многих факторов. Чем в более раннем возрасте началось заболевание, тем пессимистичнее его прогноз. Другие прогностические факторы включают в себя тип заболевания, площадь поражения кожи, вовлечение в патологический процесс висцеральных органов и ответ организма на проводимую терапию. Летальность увеличивается при прогрессирующем течении заболевания или наличии осложнений, которые включают в себя скелетные дефекты костей и зубов, несахарный диабет, другие эндокринопатии, поражение легких, сердца и центральной нервной системы. Несахарный диабет, который проявляется полиурией, жаждой, встречается в среднем у 15—25% пациентов, может быть поздним осложнением заболевания, которое вначале проявлялось лишь поражением кожи.

Терапия ГКЛ зависит от клинической формы и распространенности заболевания. У пациентов с изолированным поражением кожи возможна спонтанная ремиссия. Топические стероиды эффективны в редких случаях. Системная терапия обоснована у больных с мультиорганным поражением и поражением костей. При болях проводят хирургическое лечение, обкалывание очагов поражения глюкокортикоидами и лучевую терапию. При системных и распространенных формах ГКЛ используется полихимиотерапия — винбластин и этопозид. Эти препараты в настоящее время признаны наиболее эффективными. Системные глюкокортикостероиды могут использоваться в качестве стартовой терапии. Другие методы лечения включают терапию циклоспорином А, интерфероном- $\alpha$  и пересадку костного мозга [11].

В отечественной литературе имеются немногочисленные описания ГКЛ. Постановка правильного диагноза требует дифференциальной диагностики со многими заболеваниями кожи у детей [12, 13].

### Приводим наше наблюдение

Девочка 2 лет находилась на лечении в кожной клинике Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии с 19.03.2012 г. по 09.04.2012 г. Диагноз при направлении: атопический дерматит, осложненный вторичной пиодермией. Из анамнеза: первые изменения на коже аногенитальной области, туловища и волосистой части головы появились в возрасте 8—9 мес. и постепенно прогрессировали. С 1,5 лет отмечается потеря массы тела на фоне снижения аппетита.

При поступлении в клинику состояние расценивалось как среднетяжелое. При осмотре обращали на себя внимание признаки интоксикации. Девочка капризничала, негативно реагировала на осмотр, обращало на себя внимание пониженное питание ребенка, землисто-серый цвет и повышенная сухость кожи, яркие потрескавшиеся губы, экзофтальм. При осмотре границы сердца не расширены, тоны отчетливые, ритмичные, частота сердечных сокращений — 100 в минуту. Над легкими перкуторно ясный легочный звук. Дыхание жестковатое, равномерно проводится по всем отделам, хрипов нет. Живот мягкий, умеренная гепатомегалия +2,0 см, селезенка не увеличена.

Поражение кожи носило распространенный характер, располагаясь на волосистой части головы, туловище и в паховых областях. Кожа головы была покрыта плотно сидящими жирными чешуйко-корочками, склеивающими волосы (рис. 1). По периферии просматривались мелкоузелковые лихеноидные элементы желтовато-коричневого цвета. На туловище в области груди, живота, спины — обильная густо расположенная лихеноидная папулезная сыпь буроватого цвета, сгущающаяся в области паховых и подмышечных складок (рис. 2). Некоторые элементы покрыты

геморрагическими корочками. Между лихеноидными папулами располагались россыпи петехиальных элементов. В области спины высыпания представлены крупноочаговым инфильтратом, покрытым плотными серозно-геморрагическими корочками (рис. 3). По периферии инфильтрата видны многочисленные нежные штампованные рубчики.

При обследовании в клиническом анализе крови: Hb 120 г/л, эр.  $5,0 \cdot 10^{12}/л$ , л.  $12,1 \cdot 10^9/л$ , с. н. 62%, лимф. 33%, мон. 5%; СОЭ 40 мм/ч. Показатели биохимического анализа крови без патологии. В миелограмме патологии не выявлено.



Рис. 2. Очаги папулезной инфильтрации с четкими границами в аногенитальной области, участки атрофии в складках. Обильная папулезная сыпь с геморрагическим компонентом, единичные рубчики на коже живота



Рис. 1. Многочисленные милиарные узелки розового цвета, частично покрытые рыхлыми корочками желтого цвета, на коже лба и волосистой части головы



Рис. 3. Множественные сливающиеся узелковые элементы розового цвета, массивные гнойно-геморрагические корки на коже спины

Результаты УЗИ органов брюшной полости: гепатомегалия.

Гистологическое исследование: в серии гистологических препаратов, приготовленных из доставленного материала, фрагмент кожи. Субэпидермально в центре с инвазией в эпидермис визуализируется мономорфный инфильтрат. Элементы, его формирующие, среднего и крупного размера, с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, овальными, относительно гиперхромными ядрами. Распределение хроматина тонкодисперсное, в отдельных ядрах визуализируется одно нечеткое ядрышко. Проведено иммуногистохимическое исследование, по результатам которого клетки инфильтрата позитивны к CD1a и S-100.

Заключение: гистиоцитоз из клеток Лангерганса.

После установления диагноза для проведения лечения девочку перевели в отделение онкогематологии городской детской больницы.

### Заключение

ГКЛ является потенциально смертельным заболеванием, в исходе которого имеет большое значение ранняя постановка диагноза. Заподозрить ГКЛ можно даже на основании только кожных проявлений. Следует обращать внимание на сочетание стойких изменений на коже и патологии со стороны внутренних органов. Пациенты с ретикулогистиоцитозом обычно лечатся педиатрами-онкологами или онкогематологами и нуждаются в продолжительном наблюдении для выявления и лечения поздних осложнений. ■

## Литература

1. William L. Weston, Alfred T. Lane, Joseph G. Morelli. Color Textbook of Pediatric Dermatology. Third edition. Mosby; 2002.
2. Hurwitz. Clinical pediatric dermatology. Fours edition. Elsevier saunders, 2011.
3. Nezelof C., Basset F., Rousseau MF Histiocytosis X histogenetic arguments for a Langerhans cell origin. Biomedicine 1973 Sep; 18(5): 365—71.
4. Zhu Li, Yanqiu Li, Xiaoying Qu et al. Two case report studies of Langerhans cell histiocytosis with an analysis of 918 patients of Langerhans cell histiocytosis in literatures published in China. Int J Dermatol 2010; 49: 1169—1174.
5. Minkov M. Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children. Paediatr Drugs 2011; 13(2): 75—86.
6. Larralde M. Langerhans cell histiocytosis in children under one year. Arch Argent Pediat 2008; 106(3): 269—72.
7. Weitzman S. Langerhans cell histiocytosis: update for the pediatrician. Curr Opin Pediat 2008; 20: 23—9.
8. Chu T. Langerhans cell histiocytosis. Aust J Dermatol 2001; 42 Issue 4: 237—242.
9. Muller J. Garamini M., Hauser P. et al. Hungarian experience with Langerhans cell histiocytosis in childhood. Pediat Hematol Oncol 2006; 23: 135—142.
10. Aviner Sh., Roner M., London D., Tobar A., Zangen Sh. Langerhans cell histiocytosis in premature baby presenting with skin-isolated: case report and literature review. Acta Paediatr 2008; 97: 1749—1757.
11. Satter E.K., High W.A. Langerhans cell histiocytosis: a review of the current recommendations of the histiocyte society. Pediat Dermatol 2008; 25: 291—295.
12. Novickova G.A., Minkov M., Maschan M.A. et al. Clinical Haematology and Oncology. (Клиническая онкогематология). Под ред. М.А. Волковой М.: Медицина, 2007; 891—911. [Новичкова Г.А., Минков М., Масчан М.А. и др. Клиническая онкогематология. Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина 2007; 891—911.]
13. Valiev T.T., Makhonova L.A., Kovrigina A.M. et al. Case of congenital Langerhans cells histiocytosis in an infant. Oncohematology 2011; (2): 19—22. [Валиев Т.Т., Махонова Л.А., Ковригина А.М. и др. Случай врожденного Лангергансоклеточного гистиоцитоза у ребенка раннего возраста. Онкогематология 2011; (2): 19—22.]

об авторах: ►

И.А. Горланов — д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии СПбГПМУ, Санкт-Петербург

Д.В. Заславский — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии СПбГПМУ, Санкт-Петербург

О.К. Минеева — врач кожной клиники СПбГПМУ, Санкт-Петербург

Л.М. Леина — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии СПбГПМУ, Санкт-Петербург

И.Р. Милявская — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии СПбГПМУ, Санкт-Петербург

С.С. Передерев — врач-онколог клиники СПбГПМУ, Санкт-Петербург

Е.С. Большакова — зав. кожной клиникой СПбГПМУ, Санкт-Петербург