

Skórne manifestacje zaburzeń hematologicznych – histiocytoza

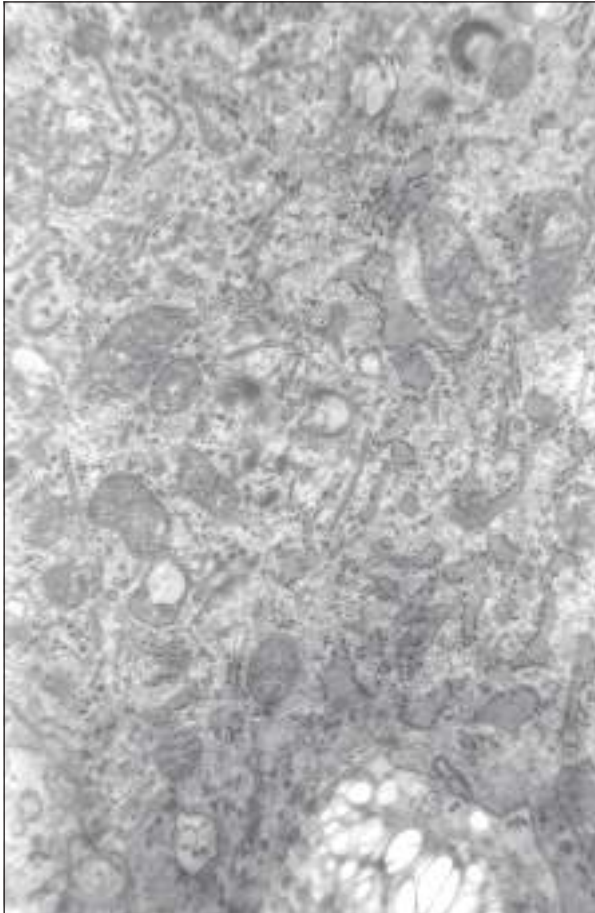
Magdalena Lange

Wprowadzenie

Histiocytoza stanowi dużą grupę różnorodnych chorób, której istotą jest proliferacja i akumulacja komórek histiocytarnych w skórze, układzie kostnym i innych narządach wewnętrznych. Zwyczajowo używany historyczny termin histiocyty obejmuje następujące typy komórek: 1. komórki Langerhansa, 2. monocyty/makrofagi oraz 3. komórki dendrytyczne skóry. Według aktualnego modelu hematopoezy monocyty, makrofagi i większość komórek dendrytycznych (włączając komórki CD1a+ podobne do komórek Langerhansa) pochodzą ze wspólnych progenitorowych komórek CD34+, CD38+, IL-3Rα+, CD45RA⁻ szpiku kostnego o ograniczonej zdolności do różnicowania się. Komórki Langerhansa o immunofenotypie S-100+, CD1a+, CD207+, cechujące się obecnością ziarnistości Birbecka widocznych w mikroskopie elektronowym (ryc. 1), spełniają w naskórku funkcje komórek prezentujących antygen (*antigen presenting cell* – APC). Makrofagi, których dojrzałą postacią występującą w tkankach określa się mianem histiocytów, obdarzone są zdolnością fagocytozy i funkcją APC.

Komórki dendrytyczne skóry dzieli się na 2 podtypy:

- Podtyp 1 z fenotypem komórek dendrytycznych skóry CD63+ i obecnością czynnika XIIIa, występujący głównie w warstwie brodawkowatej skóry – ma zdolność fagocytozy i funkcję APC, bierze udział w procesach zapalnych, w produkcji kolagenu i gojeniu ran.
- Podtyp 2 to dendrocyty CD34+, rezydujące w warstwie siateczkowej skóry – ich znaczenie jest słabo poznane. Zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) wyróżnia się 3 kategorie jednostek chorobowych należących do grupy histiocytoz:
 - Schorzenia komórek dendrytycznych: histiocytoza z komórek Langerhansa, młodzieńcza postać *xanthogranuloma juvenile* i schorzenia pokrewne, pojedyncze zmiany typu histiocytoma z fenotypem komórek dendrytycznych, choroba Erdheima-Chesterera oraz wtórne choroby z komórek dendrytycznych.
 - Schorzenia zależne od makrofagów: pierwotny i wtórny zespół hemofagocytowy, choroba Rosai-Dorfmana (*sinus histiocytosis with massive lymphopathy*), pojedyncze zmiany typu histiocytoma z komórek o fenotypie makrofagów.



Ryc. 1. Fragment komórki Langerhansa z charakterystycznymi ziarnistościami Birbecka w cytoplazmie. Obraz mikroskopowo-elektronowy.

- Złośliwe histiocytozy: białaczki monocytowe, pozaszpikowy guz monocytowy lub mięsak, mięsak histiocytarny z komórek dendrytycznych, mięsak histiocytarny z makrofagów lub z komórek dendrytycznych.

Histiocytozy tradycyjnie dzieli się na 3 zasadnicze klasy:

- histiocytozy z komórek Langerhansa (*Langerhans cell histiocytosis* – LCH),
- histiocytozy z komórek innych niż Langerhansa (*non-Langerhans cell histiocytosis* – non-LCH),
- histiocytozy złośliwe.

Choroby te występują u osób w każdym wieku. Poszczególne jednostki różnią się charakterem i lokalizacją zmian oraz przebiegiem klinicznym i rokowaniem, w zależności od rodzaju zajętych narządów. W tabeli 1 przedstawiono klasyfikację nowotworów z komórek histiocytarnych i dendrytycznych zaproponowaną przez WHO w 2008 r.

Histiocytoza z komórek Langerhansa

Histiocytoza z komórek Langerhansa jest rzadko występującą chorobą, obecnie zaliczaną do nowotworowych chorób mieloproliferacyjnych, której istotą jest proliferacja i akumulacja w tkankach nieprawidłowych komórek dendrytycznych odpowiadających pod względem morfologii i immunofenotypu komórkom Langerhansa występującym w skórze i błonach śluzowych. LCH najczęściej zajmuje: układ kostny i skórę, rzadziej węzły chłonne, wątrobę, śledzionę, płuca, błony śluzowe, jelita, ośrodkowy układ nerwowy, przysadkę, grasicę oraz układ krwiotwórczy.

Tabela 1. Klasyfikacja nowotworów z komórek histiocytarnych i dendrytycznych (na podst.: Campo E. i wsp., 2011)

Mięsak histiocytarny (*histiocytic sarcoma*)

Histiocytoza z komórek Langerhansa (*Langerhans cell histiocytosis*)

Mięsak z komórek Langerhansa (*Langerhans cell sarcoma*)

Mięsak z komórek dendrytycznych palczastych (*interdigitating dendritic cell sarcoma*)

Mięsak z komórek dendrytycznych grudek chłonnych (*follicular dendritic cell sarcoma*)

Nowotwór z komórek dendrytycznych siateczki (*fibroblastic reticular cell tumor*)

Nieokreślony nowotwór z komórek dendrytycznych (*indeterminate dendritic cell tumor*)

Rozsiany młodzieńczy żółtakoziarniniak (*disseminated juvenile xanthogranuloma*)

Po raz pierwszy chorobę tę opisał Lichtenstein w 1953 r. pod nazwą *Histiocytosis X*. W 1973 r. Nezelof odkrył kluczową rolę komórek Langerhansa w jej patogenezie. W 1987 r. *Histiocytic Society* wprowadziło obowiązującą obecnie nazwę histiocytoza z komórek Langerhansa.

Częstość występowania LCH nie jest dokładnie znana. Szacuje się, że zapadalność w Europie wynosi 4–8/1 mln dzieci oraz 1–2/1 mln dorosłych rocznie. W ok. 75% przypadków LCH dotyczy dzieci, w 90% rozwija się przed 30. r.ż. Częściej chorują ludzie rasy białej niż rasy czarnej.

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny zależy od lokalizacji i rozległości zmian chorobowych oraz wieku, w którym choroba się rozpoczęła. Zarówno u dzieci, jak i u dorosłych LCH może dotyczyć wyłącznie skóry i wykazywać tendencję do samoistnego ustępowania. Wyróżnia się postać jednoukładową (*single-system LCH* – SS-LCH) – występującą u ok. 55% chorych, oraz wieloukładową (*multisystem LCH* – MS-LCH) – u pozostałych chorych (tab. 2). Występowanie zmian w szczególnie istotnych pod względem anatomicznym i funkcjonalnym miejscach (*special sites*),

takich jak kręgi (z zajęciem tkanek miękkich wewnątrzkręgowych) oraz wyrostek kręgu C2 – upoważnia do podjęcia leczenia ogólnego. Zajęcie kości twarzoczaszki (kości skroniowej, kości klinowej, kości oczodołu kości sitowej) wiąże się z podwyższonym ryzykiem zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (*central nervous system-risk areas*). Niekorzystne pod względem rokowniczym jest także zajęcie ucha, oka i jamy ustnej związane z ryzykiem rozwoju postaci MS-LCH i moczówki prostej.

MS-LCH o ciężkim przebiegu, złym rokowaniu i dużej śmiertelności (do 50%) występuje najczęściej we wczesnym dzieciństwie. Natomiast wielogniskowa SS-LCH jest zwykle rozpoznawana u dzieci powyżej 5. r.ż. Jednogniskowa ograniczona do kości LCH występuje głównie u starszych dzieci.

Patogeneza

Badania molekularne ostatnich lat wskazują, że komórki dendrytyczne tworzące nacieki w LCH nie pochodzą od skórnych komórek Langerhansa, lecz raczej stanowią odmienną populację komórek dendrytycznych pochodzenia szpikowego, które podobnie jak skórne ko-

Tabela 2. Postacie kliniczne histiocytozy z komórek Langerhansa

Postać kliniczna LCH	Cechy charakterystyczne	Lokalizacja narządowa
Jednoukładowa (<i>single-system LCH</i>)	Zajęcie 1 układu Charakter jedno- lub wielogniskowy Zwykle łagodny przebieg choroby Nie występuje gorączka ani utrata masy ciała Rokowanie przeważnie dobre	Kości, skóra, węzły chłonne, płuca, OUN/podwzgórze/przysadka, tarczyca, grasica
Wieloukładowa (<i>multisystem LCH</i>)	Zajęcie 2 lub więcej układów bez zajęcia narządów wysokiego ryzyka (<i>low-risk multisystem – LCH</i>) Rokowanie niepewne	Kości, skóra, węzły chłonne, tarczyca, grasica, CUN/podwzgórze/przysadka, płuca*
	Zajęcie 2 lub więcej układów z zajęciem narządów wysokiego ryzyka (<i>high-risk multisystem – LCH</i>) występuje gorączka i utrata masy ciała Postępujący, ciężki przebieg Rokowanie przeważnie złe	Narządy wysokiego ryzyka (<i>risk organs</i>): układ hematopoetyczny (z zajęciem lub bez zajęcia szpiku kostnego), wątroba, śledziona, płuca* Zmiany guzowate w OUN

OUN – ośrodkowy układ nerwowy; LCH – histiocytoza z komórek Langerhansa.

* Nie wszyscy badacze zaliczają płuca do narządów wysokiego ryzyka.

mórki Langerhansa wykazują ekspresję antygenów powierzchniowych CD1a, CD207 oraz białka S-100. Uważa się również, że monocyty znajdujące się we krwi obwodowej mogą się różnicować w kierunku makrofagów i śródmiąższowych komórek dendrytycznych, a poprzez układ limfatyczny docierać do węzłów chłonnych i narządów obwodowych. Patogeneza LCH pozostaje ostatecznie niewyjaśniona. Uwzględnia się rolę czynników i genetycznych, zaburzeń immunologicznych (m.in. udział aktywowanych limfocytów T regulatorowych), wpływ środowiska zewnętrznego oraz toksyn (m.in. dymu tytoniowego w rozwoju zmian płucnych).

Przeważa pogląd, że w LCH rozrost komórek dendrytycznych odpowiadających pod względem morfologicznym skórnym komórkom Langerhansa ma charakter nowotworowy, jednak w części przypadków nie można udowodnić klonalnego charakteru rozrostu komórek dendrytycznych. Za nowotworowym charakterem LCH przemawia obecność aktywującej mutacji V600E protoonkogenu *BRAF*, wykrywanej w 50–64% przypadków LCH oraz innych mutacji (600DLAT *B-RAF*, T599A *B-RAF* i *MAP2K1*, *ARAF*). W płucnej postaci LCH, wcześniej uważanej za proces reaktywny, mutację V600E *BRAF* wykrywa się w zmianach guzkowych w podobnym odsetku przypadków. Mutacja *BRAF* V600E powoduje konstytutywną aktywację ścieżki sygnałowej kinazy MAPK (*mitogen activated protein kinase*), nazywanej również ścieżką RAS-RAF-ERK. U ok. 50% chorych z niezmutowanym *BRAF* wykrywa się mutację somatyczną *MAP2K1*, która koduje kinazę MEK1, proteinę zaangażowaną w ścieżkę sygnałową MAPK. Co istotne, komórkowa ścieżka sygnałowa RAF-MEK-ERK jest zaangażowana w patogenezę różnych chorób nowotworowych. Ostatnio stwierdzono, że u chorych z *high-risk* LCH mutacja *BRAF* V600E jest wykrywana w progenitorowych komórkach CD34+ szpiku kostnego oraz we krwi obwodowej w komórkach dendrytycznych CD11c+ i monocytach CD14+. Natomiast u chorych z *low-risk* LCH mutację tę stwierdza się tylko w zróżnicowanych komórkach dendrytycznych CD207+ obecnych w ogniskach chorobowych. Obecność mutacji *BRAF* koreluje z rozwojem *high-risk* MS-LCH i opornością na leczenie I rzutu winblastyną z glikokortykosteroidami. Ponadto u pacjentów, u których we krwi obwodowej wykrywa

się mutację *BRAF* V600E, 3-krotnie częściej występują nawroty choroby. Obserwacje te mają zatem znaczenie prognostyczne oraz implikacje terapeutyczne. Inhibitory *BRAF* znajdują bowiem zastosowanie w leczeniu LCH.

Komórki dendrytyczne ulegające proliferacji w LCH pod względem morfologicznym odpowiadają obecnym w skórze komórkom Langerhansa, które są komórkami dendrytycznymi z licznymi wypustkami cytoplazmatycznymi (dendrytami) i dużym, nerkowatego kształtu jądrem z wyraźnym jąderkiem. W ich cytoplazmie występują charakterystyczne organella – ziarnistości Birbecka, które widoczne są w mikroskopie elektronowym. Markerem immunohistochemicznym komórek Langerhansa jest langeryna (CD207), receptor lektynowy typu C, umożliwiający internalizację antygeny w ziarnistości Birbecka. W LCH komórki odpowiadające komórkom Langerhansa oraz towarzyszące im limfocyty, makrofagi i eozynofile uszkodzają tkanki i narządy bezpośrednio przez ich naciekanie oraz pośrednio przez wydzielanie licznych cytokin, co prowadzi do uszkodzenia, włóknienia i martwicy zajętych tkanek. W płucnej postaci LCH wydzielane przez zmieniony działaniem dymu tytoniowego nabłonek oskrzeli cytokiny TNF- α , GM-SCF, TGF- β i chemokina komórek dendrytycznych (CCL20) mogą się przyczyniać do napływu komórek Langerhansa, miejscowego dojrzewania tych komórek i lokalnego pobudzenia limfocytów.

Manifestacje dermatologiczne

Zmiany skórne w przebiegu LCH występują u ok. 40–50% chorych i mają bardzo zróżnicowany charakter. Szacuje się, że w ponad 50% przypadków SS-LCH i MS-LCH zajęcie skóry stanowi objaw kliniczny choroby. Rozpoznanie skórnej postaci LCH u noworodków, niemowląt i małych dzieci wymaga wykluczenia zmian narządowych, gdyż u 40–60% chorych rozwija się MS-LCH. Ograniczona do skóry SS-LCH występuje jedynie w 2% przypadków i wykazuje tendencję do samoistnego ustępowania. Skórna postać SS-LCH dotyczy przede wszystkim dzieci poniżej 1. r.ż., zaś dzieci powyżej 18. m.ż. częściej chorują na MS-LCH.