



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/Review

Rzadkie choroby makrofagów u dorosłych

Rare macrophage diseases in adults



Maciej Machaczka^{1,2,*}, Monika Klimkowska³

¹Medical Faculty, University of Rzeszow, Rzeszow, Poland

²Hematology Center Karolinska, Karolinska University Hospital Huddinge, Stockholm, Sweden

³Department of Clinical Pathology and Cytology, Karolinska University Hospital Huddinge, Stockholm, Sweden

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 29.03.2016

Zaakceptowano: 19.04.2016

Dostępne online: 28.04.2016

Słowa kluczowe:

- limfohistiocytoza hemofagocytarna
- choroba Rosai i Dorfmana
- choroba Gauchera
- choroba Niemann i Picka
- histiocytoza z komórek Langerhansa

Keywords:

- Hemophagocytic lymphohistiocytosis
- Rosai-Dorfman disease
- Gaucher disease
- Niemann-Pick disease
- Langerhans cell histiocytosis

ABSTRACT

Diseases of macrophages are rare entities characterized by the accumulation of macrophages, dendritic cells or monocyte-derived cells in various tissues and organs. This article focuses on macrophage disorders which can be present in adult patients. The review highlights pathogenesis, signs and symptoms, diagnostic criteria and principles of therapy in the most frequent macrophage diseases in adults: hemophagocytic lymphohistiocytosis, Rosai-Dorfman disease, Gaucher disease, Niemann-Pick disease, and Langerhans cell histiocytosis. Since macrophage disorders can be encountered by various medical specialists, basic knowledge of these entities and their diagnostic criteria should be familiar to all physicians, including hematologists.

© 2016 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Histiocytozy to zróżnicowana grupa rzadkich chorób charakteryzujących się gromadzeniem makrofagów, komórek

dendrytycznych lub komórek pochodzących z monocytów (*monocyte-derived cells*) w różnych tkankach i organach [1, 2]. Są to choroby o charakterze proliferacyjnym, wynikające z zaburzeń w układzie monocytów-makrofagów i komórek dendrytycznych, które częściej występują u dzieci niż

* Adres do korespondencji: Hematology Center Karolinska, M54, Karolinska University Hospital Huddinge, SE-141 86 Stockholm, Sweden. Tel.: +46-8-58582663; fax: +46-8-7748725.

Adres email: maciej.machaczka@ki.se (M. Machaczka).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2016.04.006>

0001-5814/© 2016 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

u dorosłych. Nowotwory wywodzące się z makrofagów bądź komórek dendrytycznych stanowią ok. 1% nowotworów stwierdzanych w powiększonych węzłach chłonnych [1].

Przyczyny powstawania histiocytoz mogą być: 1) wrodzone (np. w rodzinnej limfohistiocytocie hemofagocytarnej), 2) związane z odczynową akumulacją komórek zapalnych (np. w reaktywnej limfohistiocytocie hemofagocytarnej), 3) zależne od proliferacji klonalnej patologicznych komórek (np. w histiocytocie z komórek Langerhansa) lub 4) wynikać ze spichrzania w komórkach patologicznych substancji na skutek wrodzonego niedoboru enzymatycznego (np. w chorobie Gauchera czy chorobie Niemann i Picka) [1, 2].

Określenia histiocyt i makroflag są synonimami. Zwyczajowo używa się określenia „makroflag” w pracach poświęconych biologii komórek układu fagocytów jednojądrzastych, należących do łącznej puli monocytów-makroflagów szpiku kostnego, krwi obwodowej i tkanek (zwanych dawniej układem siateczkowo-śródbłonkowym). W nomenclaturze chorób w dalszym ciągu stosowane są określenia „histiocyt” i „histiocytoza” w odniesieniu do chorób, w których centralne zaburzenia dotyczą komórek wywodzących się z monocytów krwi obwodowej, czyli makroflagów i komórek dendrytycznych.

W ostatnich latach dokonano wielu przełomowych odkryć w zakresie patofizjologii i leczenia chorób makroflagów [2, 3].

Klasyfikacja histiocytoz

Przydatny z klinicznego punktu widzenia podział histiocytoz obejmuje choroby makroflagów: 1) zapalne, 2) spichrzeniowe i 3) klonalne (nowotworowe) [1].

Wśród histiocytoz zapalnych, najczęściej u dorosłych występują reaktywne (wtórne) postaci limfohistiocytoty hemofagocytarnej (*hemophagocytic lymphohistiocytosis*; HLH). Ponadto do tej grupy histiocytoz zalicza się chorobę Rosai i Dorfmana [2].

Wśród histiocytoz spichrzeniowych wyróżnia się chorobę Gauchera (typy 1, 2, 3), chorobę Niemann i Picka (typy A, B, C), gangliozydozę czy zespół histiocytarny *sea-blue*. U dorosłych najczęściej spotyka się chorobę Gauchera (typy 1 i 3), a w dalszej kolejności chorobę Niemann i Picka.

Do histiocytoz klonalnych zalicza się zlokalizowaną i układową histiocytozę z komórek Langerhansa oraz guzy lub mięsaki z histiocytów lub komórek dendrytycznych (np. *histiocytic sarcoma*, *Langerhans cell sarcoma*, *interdigitating dendritic cell sarcoma*, *follicular dendritic cell sarcoma*) [1, 2].

Poniżej omówiono najczęstsze choroby makroflagów spotykane u osób dorosłych.

Histiocytozy zapalne

Limfohistiocytoza hemofagocytarnej

Limfohistiocytoza hemofagocytarnej (*hemophagocytic lymphohistiocytosis*; HLH), zwana także zespołem hemofagocytnym (*hemophagocytic syndrome*), to zagrażający życiu zespół objawów chorobowych wynikający z wygórowanego odczynu zapalnego, który jest spowodowany zaburzeniem immunoregulacji

zależnym od różnych czynników wrodzonych i nabytych [3, 4]. Kluczowe dla rozwoju HLH jest upośledzenie mechanizmów wygaszania zapalenia, którego przyczyną jest niedostateczna aktywność cytotoksyczna komórek NK (*natural killer*) oraz cytotoksycznych limfocytów T CD8+ [2, 3].

HLH rozwija się w wyniku nadmiernej, niekontrolowanej aktywacji oraz proliferacji limfocytów T i makroflagów [3, 4]. Komórki te uwalniają nadmierne ilości różnych cytokin – mediatorów zapalenia, jak czynnik martwicy guza α (*tumor necrosis factor- α* ; TNF- α), interferon- γ , interleukina (IL)-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, białko zapalne makroflagów 1 α (*macrophage inflammatory protein-1 α*) czy hematopoetycznych czynników wzrostu (np. GM-CSF), co prowadzi do ich dalszej aktywacji na zasadzie błędnego koła [2–4].

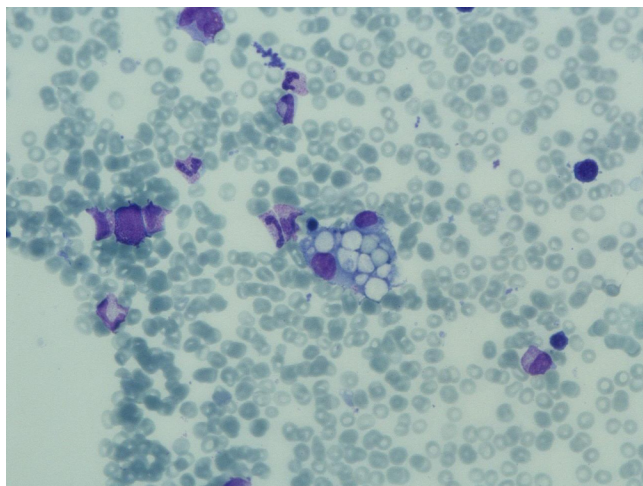
Zależnie od etiologii, wyróżnia się 2 formy HLH: genetyczną (pierwotną) oraz nabytą (wtórną, reaktywną) [3–5]. HLH uwarunkowane genetycznie ujawnia się zwykle w wieku dziecięcym i dzieli się na postaci rodzinne (*familial hemophagocytic lymphohistiocytosis*; FHL) oraz na postaci występujące we wrodzonych zespołach niedoborów immunologicznych [4, 5]. Postacie rodzinne są dziedziczone autosomalnie recesywnie i zależą od występowania różnych mutacji w genach kodujących białka niezbędne dla cytotoksyczności limfocytów (PRF1, UNC13D, STX11, STXBP2) [6–9].

HLH u dorosłych jest najczęściej powodowane przez czynniki nabyte. Reaktywna HLH powstaje w przebiegu chorób zakaźnych (*infection-associated HLH*; I-HLH), autoimmunologicznych (*autoimmune-associated HLH*; A-HLH) – zwanych też zespołem aktywacji makroflagów (*macrophage activation syndrome*; MAS) lub nowotworów (*malignancy-associated HLH*; M-HLH) [10–14]. Do niedawna uważano, że FHL występuje jedynie wśród niemowląt i młodszych dzieci, ale w miarę coraz szerszego zastosowania genetycznych metod diagnostycznych okazało się, że FHL może również ujawniać się w późniejszym wieku (*late-onset FHL*), w tym u dorosłych (zwłaszcza u młodych dorosłych) [15–18].

Wszystkie reaktywne formy HLH, podobnie jak FHL i inne HLH o podłożu wrodzonym, są często wyzwalane przez zakażenie. Takim czynnikiem wyzwalającym są najczęściej infekcje wirusowe, np. wirusem Epsteina i Barr (EBV) [4, 5].

Niezależnie od etiologii, charakterystycznymi objawami klinicznymi HLH są uporczywa gorączka, cytopenia oraz powiększenie śledziony [3–5]. Niespecyficzność tych objawów jest niejednokrotnie przyczyną opóźnienia rozpoznania HLH. Dlatego konieczne jest wykonanie badań dodatkowych, w których stwierdza się typową dla HLH hiperferrytynemię (niezadko >10 000 $\mu\text{g/L}$), hipertrójglicydemię, hipofibrynogenemię, hiponatremię, podwyższenie poziomu bilirubiny i transaminaz wątrobowych czy koagulopatię [3–5, 13, 14]. Badanie cytologiczne i/lub histopatologiczne zajętego narządu (np. szpiku kostnego) może ujawnić akumulację limfocytów i makroflagów (histiocytów), czasem wykazujących hemofagocytozę (Ryc. 1) [4, 12–14]. Należy podkreślić, że hemofagocytoza nie jest kryterium koniecznym do rozpoznania HLH [19]. W postaciach o ciężkim przebiegu dochodzi do zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [3, 13, 20].

Z uwagi na brak specyficznych kryteriów rozpoznania reaktywnego HLH, w diagnostyce tego zespołu u dorosłych należy stosować te same kryteria co w FHL według wytycznych HLH-2004 (Tab. 1) [3].



Ryc. 1 – Limfohistiocytoza hemofagocytyczna – rozmaz z biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego. Aktywowany makrofag na środku ryciny wykazuje intensywną hemofagocytozę komórek hematopoetycznych (barwienie MGG)

Fig. 1 – Hemophagocytic lymphohistiocytosis – bone marrow aspirate smear. An activated macrophage in the middle of the figure shows intense hemophagocytosis of different hematopoietic cell lines (MGG stain)

Leczenie HLH jest trudne, obarczone wieloma komplikacjami oraz wysoką śmiertelnością [3–5]. Powinno być długotrwałe, ponieważ w przeciwnym wypadku często dochodzi do nawrotu choroby. Terapia każdej formy HLH opiera się na wygaszaniu pobudzonego układu immunologicznego poprzez zniszczenie aktywowanych CD8+ limfocytów T i makrofagów oraz usunięciu czynnika wywołującego HLH [3, 4]. W tym celu stosuje się: 1) chemioterapię o działaniu proapoptotycznym (etopozyd 50–150 mg/m²/dawkę i.v.) oraz 2) leki działające immunosupresyjnie na: a) aktywowane makrofagi (etopozyd, glikokortykosterydy, IVIG) i b) limfocyty T (glikokortykosterydy, cyklosporyna A) [3–5]. Do prób leczenia biologicznego HLH z użyciem przeciwciał monoklonalnych anty-CD52 (Campath) należy podchodzić ostrożnie, ponieważ wyniki dotychczasowych obserwacji są sprzeczne [21, 22]. Zastosowanie allogenicznych multipotencjalnych mezenchymalnych komórek zrębowych sugeruje, że ich efekt immunomodulujący może pomagać w uzyskiwaniu pożądanego efektu immunosupresyjnego w HLH [17].

Allogeniczne przeszczepienie komórek hematopoetycznych (allo-SCT) może być skuteczną metodą leczenia nie tylko FHL (czy innych wrodzonych postaci HLH), ale również w przypadku nawrotowych i opornych postaci reaktywnego HLH (np. wywołanych zakażeniem EBV) [3, 23–26]. Również w przypadkach opornego na leczenie, nawrotowego HLH zależnego od nowotworów hematologicznych, allo-SCT może być skuteczną metodą leczenia [20, 27].

Czytelnikom szczególnie zainteresowanym zagadnieniem HLH polecamy lekturę opublikowanych przez nas w ostatnich latach artykułów [5, 12–14, 17, 19, 20, 22], w tym w „Acta Haematologica Polonica” [4].

Tabela I – Kryteria diagnostyczne limfohistiocytozy hemofagocytycznej wg klasyfikacji HLH-2004 Table I – Diagnostic criteria of hemophagocytic lymphohistiocytosis according to HLH-2004 classification

Należy ustalić rozpoznanie HLH, jeśli (A) lub (B) jest spełnione:

(A) Wynik diagnostyki molekularnej potwierdzający obecność typowych dla HLH mutacji

(B) Stwierdzenie co najmniej 5 z poniższych 8 kryteriów diagnostycznych:

1. Gorączka
2. Powiększenie śledziony
3. Cytopenia (obejmująca co najmniej 2 linie komórkowe):
 - a. Hemoglobina <90 g/L
 - b. Płytki krwi <100 × 10⁹/L
 - c. Granulocyty obojętnochłonne <1,0 × 10⁹/L
4. Trójglicerydy na czczo ≥3,0 mmol/L i/lub fibrynogen ≤1,5 g/L
5. Hemofagocytoza w szpiku kostnym lub śledzionie lub węzłach chłonnych
6. Obniżona lub nieobecna aktywność komórek NK
7. Ferrytynemia ≥500 μg/L
8. Rozpuszczalny receptor dla IL-2 (sIL-2R, sCD25) ≥2 400 U/L

Choroba Rosai i Dorfmana

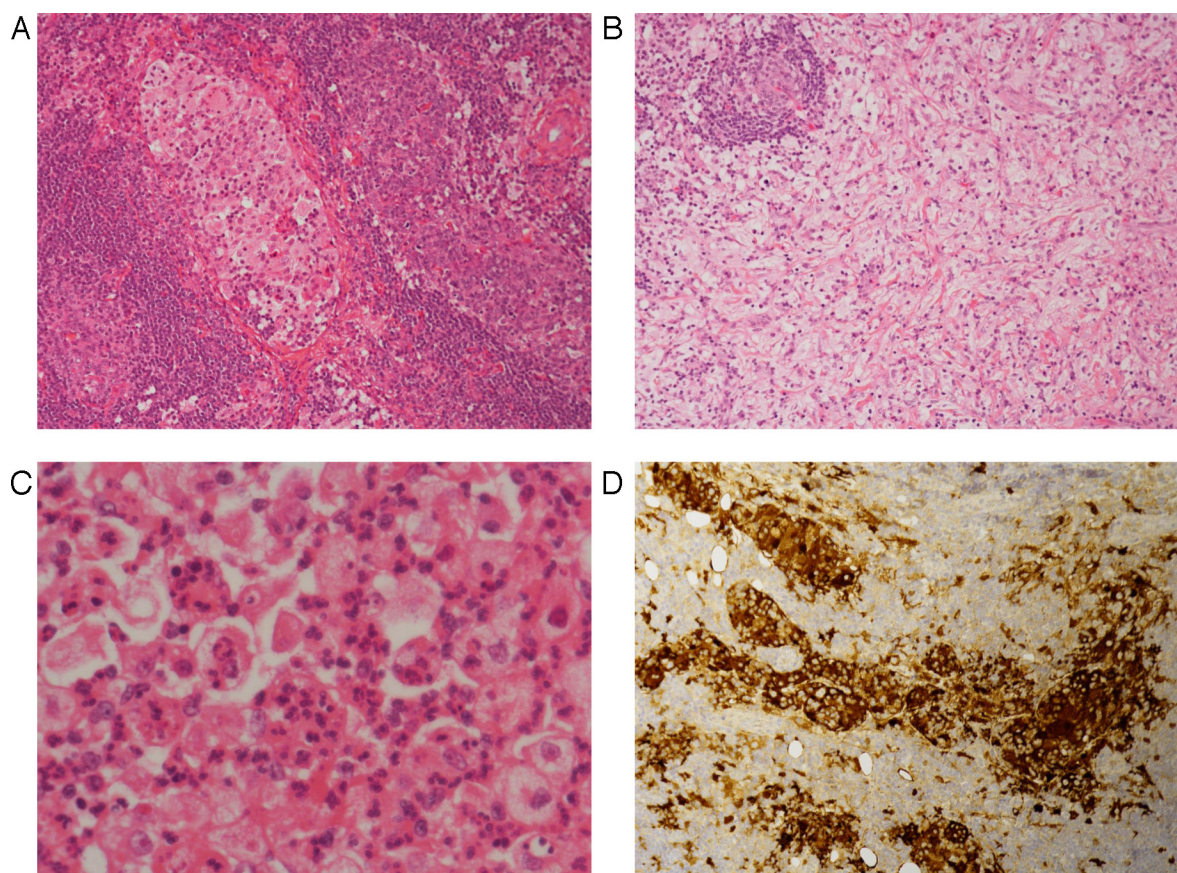
Choroba Rosai i Dorfmana (sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy, Rosai-Dorfman disease; RDD) występuje z częstością 1: 200 000 mieszkańców i dotyczy najczęściej młodych dorosłych w okresie od 2. do 3. dekady życia [1, 28]. RDD dotyczy nieco częściej mężczyzn niż kobiet (M/K = 1,5:1). Etiologia RDD jest nieznaną. Znane są przypadki rodzinnego występowania RDD, w tym u bliźniąt jednojajowych, dlatego przypuszcza się, że istnieje pewna predyspozycja genetyczna do rozwoju RDD [28].

Choroba polega na gromadzeniu nienowotworowych, poliklonalnych histiocytów (Ryc. 2A), które nie spełniają kryteriów rozpoznania komórek Langerhansa. Nacieki z makrofagów w RDD są nieregularne, ale zawsze zaczynają się od nadmiernego poszerzenia zatok chłonnych węzłów przez nacieki z makrofagów. Makrofagi są polimorficzne, mogą być piankowate, wydłużone i niemal wrzecionowate (podobnie jak w mięsaku histiocytarnym, a niekiedy jak w chorobie Gauchera) (Ryc. 2B).

Typową cechą makrofagów w RDD jest emperipoleza, czyli obecność innych komórek wewnątrz cytoplazmy makrofagów (Ryc. 2C). Emperipoleza w RDD może być masywna, z całkowicie wypełnioną komórkami cytoplazmą. Jednak komórki te nie są fagocytowane i niszczone, a tylko „przemieszczają” się przez makrofagi w RDD.

W RDD nacieki makrofagów mogą dominować w węzle chłonnym, szerzyć się poza system sinusoid, a nawet poza sam węzeł chłonny (wzrost destrukcyjny). Histiocyty te wykazują ekspresję CD14, HLA-DR, CD68, CD163, S100 (Ryc. 2D) oraz fascyny. Natomiast nie stwierdza się na nich ekspresji CD1a i langeryny. W RDD wydzielane są czasem przez makrofagi cytokiny IL-1β i TNF-α, które odpowiadają za objawy ogólne w tej chorobie.

Większość pacjentów z RDD nie ma objawów ogólnych, ale ok. 25% chorych ma gorączkę, poty nocne, utratę masy ciała i złe samopoczucie [2, 28]. Masywne, niebolesne jedno- lub obustronne powiększenie szyjnych węzłów



Ryc. 2 – Choroba Rosai i Dorfmana – węzeł chłonny: (A) zajęcie sinusoidy (1) przez makrofagi; (B) nacieki z makrofagów w węzle chłonnym; (C) emperipoleza makrofagów (zdjęcia A–C: barwienie HE); (D) barwienie S100+

Fig. 2 – Rosai-Dorfman disease – lymph node: (A) sinusoid involvement (1) by macrophages; (B) infiltration of macrophages in the lymph node; (C) emperipolesis of macrophages (figures A–C: HE stain); (D) staining of S100+

chłonnych występuje u prawie 90% pacjentów. Zdarza się także zajęcie innych grup węzłów chłonnych.

U 25–40% chorych stwierdza się lokalizację pozawęzłową RDD. Najczęściej zajęta jest skóra (16% przypadków) [28]. Zmiany skórne są niebolesne, grudkowo-plamiste, o czerwonym lub niebieskawym zabarwieniu. Guzki podskórne mogą być zlokalizowane na całym ciele. Rzadko zmiany w RDD mogą się lokalizować w kościach (np. czaszki), prowadząc do ich destrukcji i naciekania sąsiadujących tkanek.

W badaniach laboratoryjnych chorych z RDD stwierdza się niedokrwistość choroby przewlekłej (rzadziej hemolityczną), leukocytozę, neutrofilie, umiarkowanie podwyższenie OB, hiperferrytynemię, a także poliklonalną hipergamaglobulinemię [2, 28].

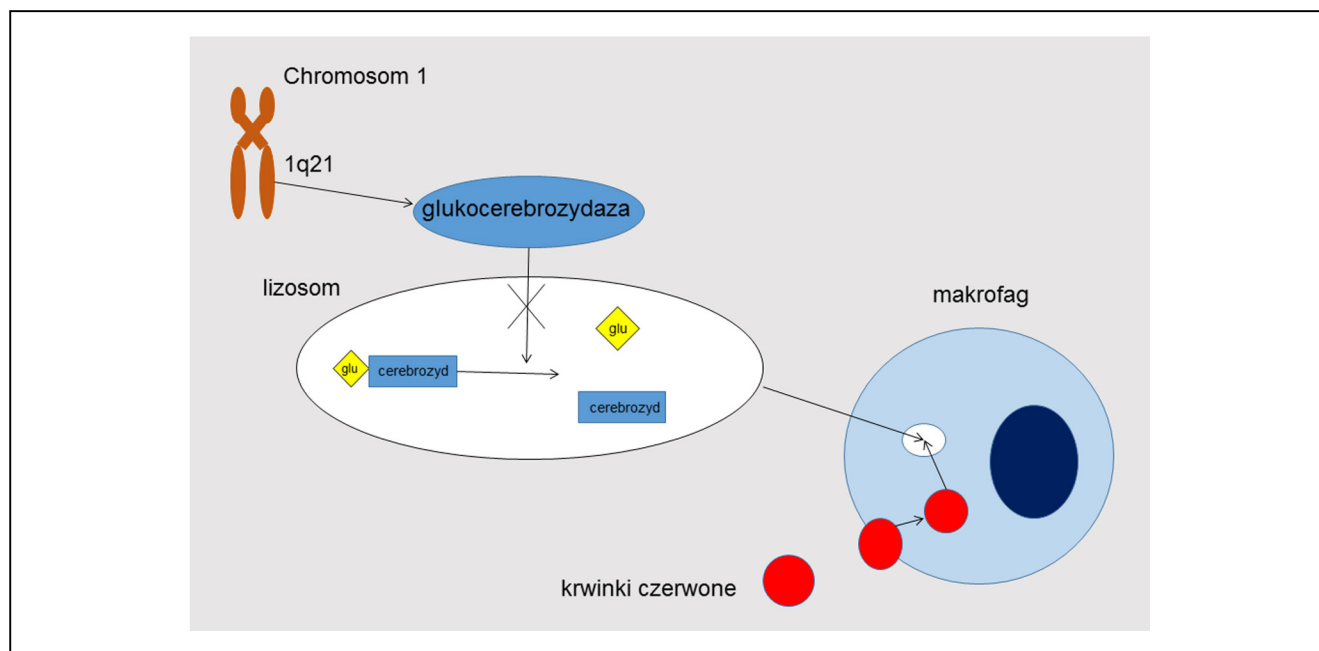
Spontaniczna regresja choroby występuje u ok. 80% pacjentów z RDD. W leczeniu RDD stosuje się chirurgiczne usunięcie zmian, sterydoterapię (np. deksametazon), 2-chlorodeoksyadenozynę czy kłofarabinę [2]. W fazie prób klinicznych jest zastosowanie w RDD imatinibu, rituximabu czy azatiopryny. Rokowanie w RDD jest stosunkowo dobre, ale ok. 5–11% pacjentów umiera z powodu tej choroby.

Histiocytozy spichrzeniowe

Choroba Gauchera

Choroba Gauchera (Gaucher disease; GD) to dziedziczona w sposób autosomalny recesywny, najczęstsza lizosomalna choroba spichrzeniowa (częstość występowania 1: 50 000–200 000 mieszkańców) [29]. GD jest najczęściej powodowana przez mutacje punktowe genu glukocerebrozydazy GBA1 (1q21). Znanych jest ponad 300 mutacji GBA1, a najczęstsze z nich to c.1226A>G (N370S) oraz c.1448T>C (L444P), występujące u ponad połowy pacjentów z GD [30].

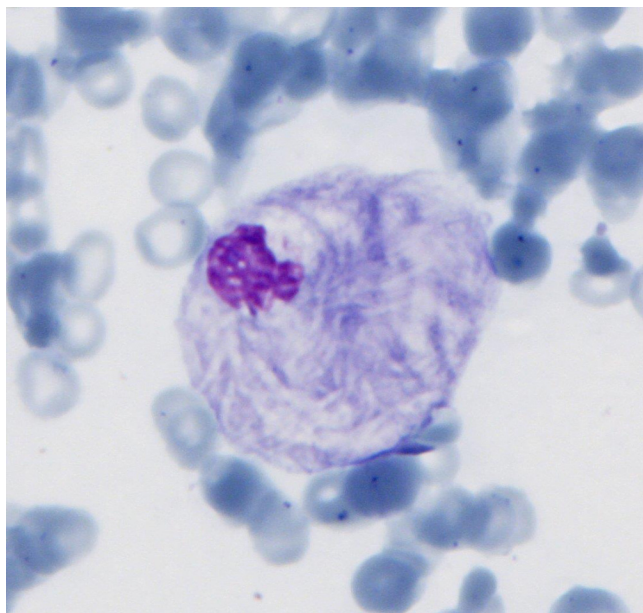
Krytyczne obniżenie aktywności glukocerebrozydazy, enzymu lizosomalnego niezbędnego m.in. do rozkładu glikosfingolipidów błon komórkowych, prowadzi do rozpoczęcia spichrzenia nierozłożonego glukocerebrozidu w komórkach (Ryc. 3). Proces ten zachodzi w różnych tkankach i organach w niejednakowym stopniu, a najbardziej wyrażony jest w układzie monocytów-makrofagów z powodu ich aktywności fagocytarnej. Makrofagi wypełnione glukocerebrozidem nazywa się „komórkami Gauchera” (Ryc. 4) [31–33].



Ryc. 3 – Schematyczne przedstawienie patogenezy choroby Gauchera spowodowanej niedoborem aktywności enzymu lizosomalnego glukocerebrozydazy

Fig. 3 – Schematic presentation of the pathogenesis of Gaucher disease caused by deficient activity of the lysosomal enzyme glucocerebrosidase

Objawy GD są bardzo różnorodne, a większość z nich zależy od dysfunkcji układu monocytów-makrofagów i dotyczy 4 tzw. domen choroby: hematologicznej, trzewnej, kostno-szkieletowej i neurologicznej [29, 31, 34, 35]. Obraz kliniczny GD może się znacznie różnić pomiędzy poszczególnymi pacjentami czy nawet chorym rodzeństwem.



Ryc. 4 – Komórka Gauchera – rozmaz z biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego (barwienie MGG)

Fig. 4 – Gaucher cell in the bone marrow aspirate smear (MGG stain)

Dla celów klinicznych wyróżnia się 3 typy GD w zależności od występowania objawów neurologicznych (typy 2 i 3) lub ich nieobecności (typ 1) [29, 36, 37]. Typ 1 choroby Gauchera (GD1), tzw. typ dorosłych, jest najczęściej spotykaną formą tej choroby. Objawami wiodącymi w GD1 są różnego stopnia małopłytkowość, splenomegalia, niedokrwistość, powiększenie wątroby oraz zmiany kostne [34]. Chociaż GD1 ma znacznie łagodniejszy przebieg w porównaniu z typami neuropatycznymi, to jednak u pewnych chorych może dawać ciężkie objawy już w okresie wczesnodziecięcym, a nieleczony lub niewłaściwie leczony prowadzi do śmierci pacjenta przed osiągnięciem przez niego wieku dorosłego [35, 38].

Stwierdzenie komórek Gauchera w badaniach morfologicznych szpiku kostnego, śledzony czy wątroby jest jednak niewystarczające do ustalenia rozpoznania GD. Wynika to z możliwości występowania tzw. komórek pseudo-Gauchera w chorobach przebiegających ze zwiększonym obrotem szybko dzielących się komórek, takich jak nowotwory hematologiczne (szpiczak plazmocytowy, zespoły mielodysplastyczne, chłoniaki niezaiaricze) czy niektóre zakażenia (HIV, gruźlica) [29]. W badaniu w mikroskopie optycznym komórki pseudo-Gauchera są nie do odróżnienia od komórek Gauchera.

Z tego względu ostateczne rozpoznanie GD powinno zostać potwierdzone oznaczeniem aktywności enzymatycznej glukocerebrozydazy w krwinkach białych chorego, która typowo jest znacznie obniżona lub nieobecna [29, 31, 34]. Obecnie dostępny jest także szybki diagnostyczny test przesiewowy w kierunku GD, tzw. test „suchej kropli krwi” [39]. W celu jego nieodpłatnego wykonania należy się skontaktować z przedstawicielem firmy Genzyme albo Shire.

Po wykonaniu oznaczeń enzymatycznych, w celu potwierdzenia rozpoznania GD wskazane jest zbadanie mutacji w *GBA1* chorego (możliwe do wykonania z testu „suchej kropli krwi”) [29].

Metodą leczenia z wyboru zaawansowanej GD1 oraz każdej GD typu 3 jest stosowanie enzymatycznej terapii zastępczej, polegającej na regularnym dożylnym podawaniu brakującego enzymu glukocerebrozydazy [29, 40]. Czytelników zainteresowanych bardziej szczegółowym omówieniem GD odsyłamy do opublikowanych przez nas w ostatnich latach artykułów [31–35, 38, 40], w tym w „Acta Haematologica Polonica” [29, 41–43].

Choroba Niemannna i Picka

Choroba Niemannna i Picka (*Niemann-Pick disease*) to heterogenna grupa schorzeń dziedziczących się autosomalnie recesywnie, która należy do lizosomalnych chorób spichrzeniowych [39]. Pacjent jest kierowany do hematologa z powodu występowania hepatosplenomegalii i cytopenii. Szpik kostny chorych zawiera typowe piankowate makrofagi (komórki Niemannna i Picka) z małymi kropelkami w cytoplazmie. Mogą też występować tzw. histiocyty *sea-blue*.

Typy A i B choroby Niemannna i Picka (NP-A i NP-B) są spowodowane niedoborem enzymu sfingomielinazy. Z kolei

typ C choroby Niemannna i Picka (NP-C) jest wynikiem mutacji w genach *NPC1* lub *NPC2*, które odgrywają duże znaczenie w wewnątrzkomórkowym transporcie cholesterolu [39]. W wyniku tego dochodzi w NP-C do gromadzenia cholesterolu i sfingomieliny w komórkach.

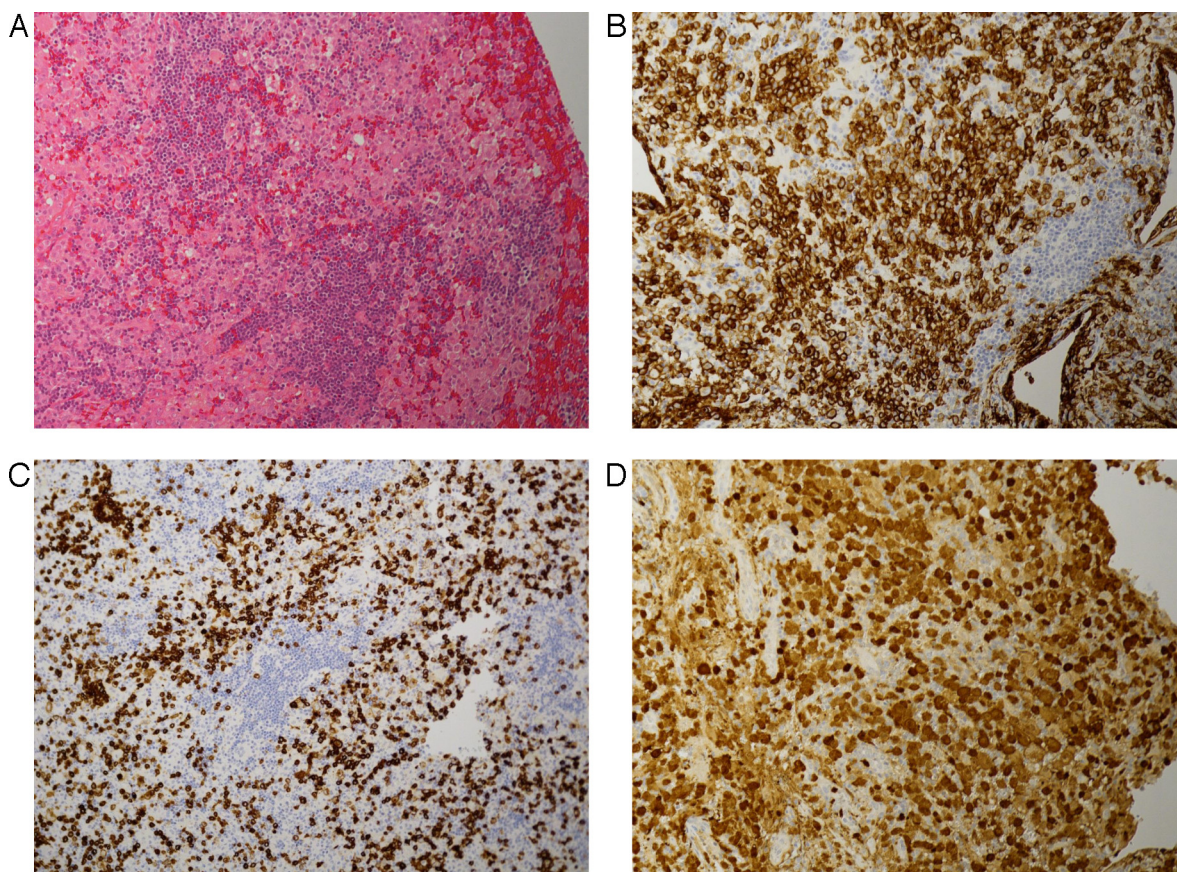
Przebieg kliniczny choroby Niemannna i Picka różni się w zależności od typu choroby. NP-A to ciężka, niemowlęca, letalna postać choroby, która przebiega z postępującym zajęciem układu nerwowego. NP-B to choroba ujawniająca się w późniejszym okresie życia, bez zajęcia układu nerwowego, z obecną u wielu chorych hepatosplenomegalią. W NP-C typowo występują objawy neurologiczne i hepatosplenomegalia; częste jest przeżycie do wieku dorosłego.

W chwili obecnej nie ma żadnego skutecznego leczenia NP-A i NP-B. Natomiast do terapii NP-C został zaaprobowany w Unii Europejskiej w 2008 r. miglustat (*Zavesca*®, *Actelion*) [39].

Histiocytozy klonalne

Histiocytoza z komórek Langerhansa

Histiocytoza z komórek Langerhansa (*Langerhans cell histiocytosis*; *LCH*) jest klonalną proliferacją nowotworową komórek



Ryc. 5 – Histiocytoza z komórek Langerhansa – węzeł chłonny: (A) nieregularne nacieki z dużych kwasochłonnych komórek (barwienie HE); (B) barwienie CD1A+; (C) barwienie CD207+ (*langerin*+); (D) barwienie S100+

Fig. 5 – *Langerhans cell histiocytosis* – lymph node: (A) irregular infiltration of large eosinophilic cells (HE stain); (B) staining of CD1A+; (C) staining of CD207+ (*langerin*+); (D) staining of S100+

typu Langerhansa, które wykazują ekspresję CD1A, CD207 (langeryny) i białka S100 (Ryc. 5), a w badaniu ultrastrukturalnym stwierdza się w nich ziarnistości Birbecka [2, 44, 45]. Ziarnistości Birbecka to charakterystyczne pałki widoczne w obrazie mikroskopu elektronowego, niektóre z buławkami na końcu. Składają się one ze skompresowanych błon komórkowych, takich jak otaczające je różne organelle komórkowe, a w środku zawierają langerynę (CD207) (Ryc. 6).

LCH jest preferowanym określeniem, zastępującym starsze synonimy tej choroby, jak histiocytoza X, ziarniak kwasochłonny (postać płucna, dotyczy prawie wyłącznie palaczy), choroba Handa, Schüllera i Christiana (zmiany wieloogniskowe), choroba Abta, Letterera i Siwego (zmiany rozsiane lub zajęcie narządów trzewnych).

Częstość występowania LCH u dorosłych wynosi od 1 do 2 przypadków na 1 milion mieszkańców i jest mniejsza niż u dzieci (5–9 przypadków na 1 milion osób). Prawie cztery razy częściej chorują mężczyźni (M:K = 3,7:1) [44]. Częstsze jest też występowanie LCH wśród rasy białej w porównaniu z przedstawicielami innych ras. Średni wiek wystąpienia objawów LCH to 30. miesiąc życia, ale LCH może ujawniać

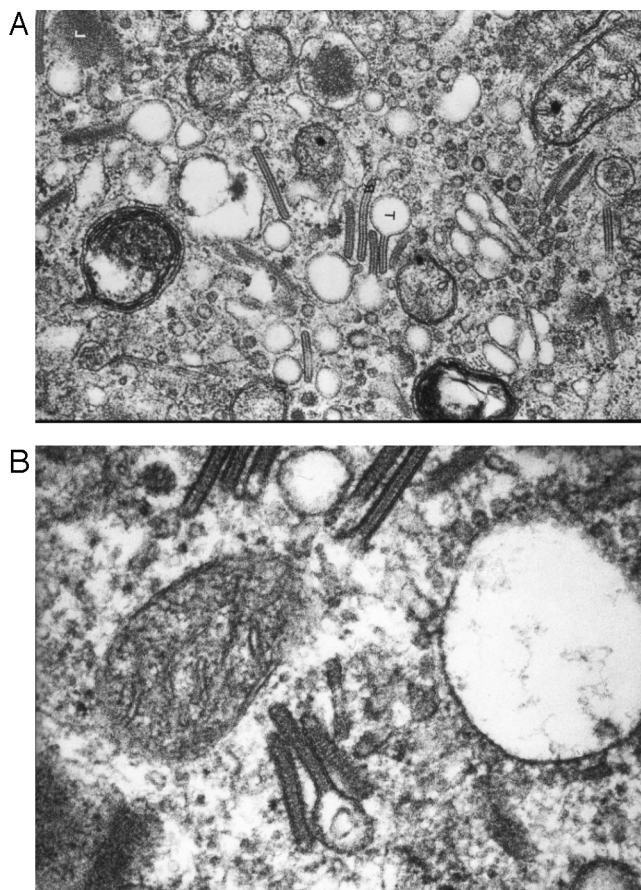
się tuż po urodzeniu aż do IX dekadzie życia. Opisano przypadki występowania rodzinnego LCH, w tym u bliźnięt jednojajowych.

W ostatnim czasie odkryto, że mutacje punktowe genu BRAF-V600E występują ze znaczną częstością (38–57%) w zmianach chorych na LCH [2]. Produktem genu BRAF jest białko zwane B-Raf, będące pośrednią kinazą drogi RAS-RAF-MEK-ERK, z pomocą której sygnały zewnątrzkomórkowe są przekazywane do jądra komórkowego.

W zależności od wieku pacjenta i umiejscowienia zmian choroba może mieć bardzo różny przebieg [2, 44–46]. Objawy, które mogą sugerować początek choroby, to ubytek w kościach sklepienia czaszki, trudna do usunięcia zmiana skórna o wyglądzie jak „ciemieniucha” u noworodka, wysypka grudkowa na skórze tułowia, przewlekły wyciek z ucha, trudne gojenie się zębodołów po usunięciu zębów, bolesność dziąseł z ich naciekiem zapalnym oraz rozchwianiem się i wypadaniem zębów, jedno- lub obustronny wytrzeszcz gałek ocznych, duszność wysiłkowa i krwioplucie (jako objawy zajęcia mięszu płucnego), objawy skazy krwotocznej, powiększenie węzłów chłonnych, powiększenie nadtętna i/lub śledziony, niewyjaśnione stany gorączkowe, nadmierna drażliwość, upośledzone łaknienie czy zmniejszenie masy ciała.

W leczeniu LCH stosuje się sterydy i winblastynę [46]. W przypadkach opornych zastosowanie znajdują kladrybina, klofarabina oraz arabinozyd cytozyny (cytarabina, Ara-C). W trakcie badań klinicznych jest wemurafenib, inhibitor zmutowanego V600 B-Raf, zaaprobowany w USA do leczenia zaawansowanego czerniaka [2]. Warty podkreślenia jest fakt, że z uwagi na rzadkość LCH zaleca się włączanie tych pacjentów do badań wielośrodkowych koordynowanych przez Histiocyte Society.

Rokowanie w LCH u dzieci >2. r.ż. w przypadkach zlokalizowanych jest pomyślne. W postaci uogólnionej, u dzieci młodszych i z dysfunkcją narządów rokowanie jest złe, a śmiertelność wynosi około 20% [46].



Ryc. 6 – Histiocytoza z komórek Langerhansa – (A, B) ziarnistości Birbecka w obrazie mikroskopu elektronowego (dzięki uprzejmości Dr. Pawła Buriana, Szpital Skövde, Szwecja)

Fig. 6 – Langerhans cell histiocytosis – (A, B) Birbeck granules on electron microscopy image (courtesy of Dr. Paweł Burian, Hospital Skövde, Sweden)

Podsumowanie

Choroby makrofagów to różnorodna grupa schorzeń proliferacyjnych, rozwijających się na skutek zaburzeń w układzie monocytów-makrofagów i komórek dendrytycznych. Przydatny klinicznie podział obejmuje: 1) zapalne, 2) spichrzeniowe i 3) klonalne (nowotworowe) choroby makrofagów. Choroby makrofagów są rzadkie i częściej występują u dzieci niż u osób dorosłych. Pomimo że choroby z tej grupy znacznie pogarszają jakość życia dotkniętych nimi osób, a niektóre z nich są wręcz stanem zagrożenia życia chorego, są on rzadko rozpoznawane lub rozpoznanie jest opóźnione. Dlatego konieczna jest poprawa stanu wiedzy o objawach, diagnostyce i możliwościach leczenia chorób makrofagów wśród lekarzy.

Wkład autorów/Authors' contribution

MM – koncepcja pracy, opracowanie przeglądu piśmiennictwa i tekstu artykułu, wykonanie tabeli, edytowanie ilustracji,

weryfikacja całości tekstu. MK – koncepcja pracy, opracowanie tekstu artykułu, wykonanie zdjęć mikroskopowych, weryfikacja całości tekstu.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Lichtman MA. Classification and clinical manifestations of disorders of monocytes and macrophages. W: Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT, reds. Williams Hematology. 8th edition, New York: McGraw-Hill Medical; 2010. p. 983–986. Chapter 70.
- [2] Vaiselbuh SR, Bryceson YT, Allen CE, et al. Updates on histiocytic disorders. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1329–1335.
- [3] Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124–131.
- [4] Machaczka M. Specyfika występowania limfohistiocytozy hemofagocytarnej w okresie wieku dorosłego. *Acta Haematol Pol* 2013;44:307–313.
- [5] Malinowska I, Machaczka M, Popko K, et al. Hemophagocytic syndrome in children and adults. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2014;62:385–394.
- [6] Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 1999;286:1957–1959.
- [7] Feldmann J, Callebaut I, Raposo G, et al. Munc 13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3). *Cell* 2003;115:461–473.
- [8] zur Stadt U, Rohr J, Seifert W, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 (FHL-5) is caused by mutations in Munc18-2 and impaired binding to syntaxin11. *Am J Hum Genet* 2009;85:482–492.
- [9] zur Stadt U, Schmidt S, Kasper B, et al. Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) type-4 to chromosome 6q24 and identification of mutations in syntaxin 11. *Hum Mol Genet* 2005;14:827–834.
- [10] Ramanan AV, Baildam EM. Macrophage activation syndrome is hemophagocytic lymphohistiocytosis – need for the right terminology. *J Rheumatol* 2002;29:1105.
- [11] Roupheal NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 2007;7:814–822.
- [12] Machaczka M, Vaktänäs J. Haemophagocytic syndrome associated with Hodgkin lymphoma and Pneumocystis jiroveci pneumonitis. *Br J Haematol* 2007;138:672.
- [13] Machaczka M, Vaktänäs J, Klimkowska M, Hägglund H. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a retrospective population-based analysis from a single center. *Leuk Lymphoma* 2011;52:613–619.
- [14] Machaczka M, Vaktänäs J, Klimkowska M, Nahi H, Hägglund H. Acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with multiple myeloma. *Med Oncol* 2011;28:539–543.
- [15] Nagafuji K, Nonami A, Kumano T, et al. Perforin gene mutations in adult-onset hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica* 2007;92:978–981.
- [16] Zhang K, Jordan MB, Marsh RA, et al. Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13-4, and STXBP2 are associated with adult-onset familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011;118:5794–5798.
- [17] Mougiakakos D, Machaczka M, Jitschin R, et al. Treatment of familial haemophagocytic lymphohistiocytosis with third-party mesenchymal stromal cells. *Stem Cells Dev* 2012;21:3147–3151.
- [18] Sieni E, Cetica V, Piccin A, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis may present during adulthood: clinical and genetic features of a small series. *PLoS One* 2012;7:e44649.
- [19] Machaczka M, Klimkowska M. Bone marrow assessment in the diagnosis of acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Am J Clin Pathol* 2015;143:308–309.
- [20] Machaczka M, Nahi H, Karbach H, et al. Successful treatment of recurrent malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with a modified HLH-94 immunochemotherapy and allogeneic stem cell transplantation. *Med Oncol* 2012;29:1231–1236.
- [21] Strout MP, Seropian S, Berliner N. Alemtuzumab as a bridge to allogeneic SCT in atypical hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:415–420.
- [22] Machaczka M, Vaktänäs J, Chiang SC, Bryceson YT. Alemtuzumab treatment for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7(10).
- [23] Ohga S, Kudo K, Ishii E, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:299–306.
- [24] Minegishi M, Ohashi Y, Kumaki S, et al. Successful umbilical cord blood transplantation from an unrelated donor for a patient with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:883–886.
- [25] Toubou T, Suga N, Ohga S, et al. Successful unrelated cord blood transplantation for Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease with hemophagocytic syndrome. *Int J Hematol* 2004;80:458–462.
- [26] Yoon HS, Im HJ, Moon HN, et al. The outcome of hematopoietic stem cell transplantation in Korean children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Transplantation* 2010;14:735–740.
- [27] Chang YH, Lu PJ, Lu MY, Wang JS, Tung CL, Shaw CF. Sequential transplants for respective relapse of Hodgkin disease and hemophagocytic lymphohistiocytosis: a treatment dilemma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:778–781.
- [28] Dalia S, Sagatys E, Sokol L, Kubal T. Rosai-Dorfman disease: tumor biology, clinical features, pathology, and treatment. *Cancer Control* 2014;21:322–327.

- [29] Machaczka M. Co hematolog powinien wiedzieć o chorobie Gauchera. *Acta Haematol Pol* 2013;44:301–306.
- [30] Hruska KS, LaMarca ME, Scott CR, Sidransky E. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum Mutat* 2008;29:567–583.
- [31] Machaczka M, Klimkowska M, Regenthal S, Hägglund H. Gaucher disease with foamy transformed macrophages and erythrophagocytic activity. *J Inherit Metab Dis* 2011;34:233–235.
- [32] Machaczka M, Markuszewska-Kuczyńska A, Regenthal S, et al. Clinical utility of different bone marrow examination methods in the diagnosis of adults with sporadic Gaucher disease type 1. *Pol Arch Med Wewn* 2014;124:587–592.
- [33] Markuszewska-Kuczyńska A, Klimkowska M, Regenthal S, et al. Atypical cytomorphology of Gaucher cells is frequently seen in bone marrow smears from untreated patients with Gaucher disease type 1. *Folia Histochem Cytobiol* 2015;53:62–69.
- [34] Machaczka M, Klimkowska M, Hägglund H. Effort bruising disclosing Gaucher disease in a 55-year-old non-Jewish woman. *J Inherit Metab Dis* 2009;32:758–761.
- [35] Machaczka M, Klimkowska M. Novel heterozygous c.798C>G and c.1040T>G mutations in the GBA1 gene are associated with a severe phenotype of Gaucher disease type 1. *Ann Hematol* 2014;93:1787–1789.
- [36] Weiss K, Gonzalez AN, Lopez G, et al. The clinical management of type 2 Gaucher disease. *Mol Genet Metab* 2015;114:110–122.
- [37] Tylki-Szymańska A, Keddache M, Grabowski GA. Characterization of neuronopathic Gaucher disease among ethnic Poles. *Genet Med* 2006;8:8–15.
- [38] Machaczka M, Lerner R, Klimkowska M, Hägglund H. Treatment of multiple myeloma in patients with Gaucher disease. *Am J Hematol* 2009;84:694–696.
- [39] Sokółowska B. Test suchej kropli w diagnostyce choroby Gauchera i Niemann-Picka. *Acta Haematol Pol* 2014;45:216–220.
- [40] Machaczka M, Kämpe Björkqvall C, Wieremiejczyk J, et al. Impact of imiglucerase supply shortage on clinical and laboratory parameters in Norrbottnian patients with Gaucher disease type 3. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2015;63:65–71.
- [41] Lorenz F, Skotnicki AB, Machaczka M. Wartość diagnostyczna i zastosowanie kliniczne biomarkerów oraz ferrytynemii w chorobie Gauchera. *Acta Haematol Pol* 2014;45:149–154.
- [42] Markuszewska-Kuczyńska A, Kämpe Björkqvall C, Lorenz F, et al. Długotrwała pancytopenia po chemioterapii jako objaw demaskujący chorobę Gauchera u pacjentki z rakiem płuca. *Acta Haematol Pol* 2014;45:294–300.
- [43] Markuszewska-Kuczyńska A, Machaczka M. Zarys objawów klinicznych, leczenia oraz trudności w rozpoznawaniu choroby Gauchera. *Acta Haematol Pol* 2015;46:149–157.
- [44] Emile JF, Ablu O, Fraitag S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasm of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* 2016 Mar 10 [Epub ahead of print].
- [45] Monsereenusorn C, Rodriguez-Galindo C. Clinical characteristics and treatment of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015;29:853–873.
- [46] Zinn DJ, Chakraborty R, Allen CE. Langerhans cell histiocytoses: Emerging insights and clinical implications. *Oncology (Williston Park)* 2016;30:122–132. 139.