

И.В.Двораковская, Б.Г.Лисочкин, Е.М.Дембо, Е.Е.Леенман

ГИСТИОЦИТОЗ X ЛЕГКИХ ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА

Государственный научный центр пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург

PULMONARY HISTIOCYTOSIS X FROM LANGERHANS' CELLS

I.V.Dvorakovskaya, B.G.Lisochkin, E.M.Dembo, E.E.Leenman

Summary

Out of the 75 cases of pulmonary histiocytosis X from Langerhans' cells under study, the diagnosis found morphological proof in 54. Alongside cytological and histological tests, we also resorted to electronic microscopic studies, and cell immunotyping with KP-1 (CD-68), MAC-387, and S-100 protein — specific markers of histiocytosis X. This diagnosis is considered proved only when specific markers (Birbeck bodies) and/or the characteristic immunochemical markers of Langerhans' cells — KP-1 (CD-68) and S-100 protein — are identified in the macrophages of lesion sites.

Резюме

Изучено 75 случаев гистиоцитоза X легких из клеток Лангерганса; в 54 случаях диагноз подтвержден морфологически. Помимо цитологического и гистологического исследований, применялись электронно-микроскопическое исследование и иммунотипирование клеток с антителами KP-1 (CD-68), MAC-387, S-100-протеин, которые являются специфическими маркерами гистиоцитоза X. Диагноз гистиоцитоза X считается доказанным лишь при идентификации в макрофагах из очагов поражения специфических маркеров (гранул Бирбека) и/или характерных иммунохимических маркеров клеток Лангерганса: KP-1 (CD-68), S-100-протеин.

Первые случаи изолированного гистиоцитоза X легких были описаны в 1951 году [6], а в 1984 году в литературе опубликовано уже более тысячи случаев гистиоцитоза X легких (ГХ) [4]. Среди всех диссеминированных процессов легких гистиоцитоз X составил 3%, поражаются чаще мужчины молодого возраста [7]. В 1941 году *Farber* впервые отметил морфологическое сходство трех ранее описанных заболеваний — болезни Абта-Леттерера-Зиве, болезни Хенде-Шюллера-Крисчена и эозинофильной гранулемы кости. Наличие патологической пролиферации гистиоцитов при каждом из упомянутых заболеваний позволило [6] в 1953 году объединить их одним понятием "гистиоцитоз X", где символ X указывал на неясную этиологию заболевания. В соответствии с новыми данными о патогенезе этого заболевания Международное сообщество по изучению гистиоцитарных поражений предложило к термину "гистиоцитоз X" добавить "из клеток Лангерганса" [2], что подчеркивает чисто гистогенетическое происхождение клеток, составляющих морфологический субстрат данного заболевания [1,11]. Клетки Лангерганса представляют собой особый тип иммунорегуляторных клеток системы мононуклеарных макрофагов, для которых более характерна функция передачи трансформированных антигенов Т- или В-лимфоцитам, чем фагоцитоза. Данные клетки обнаруживаются в основном в коже и слизистых оболочках [3].

В настоящее время все большее число фактов указывает на то, что это не истинная опухоль, а скорее вторичная пролиферация клеток Лангерганса у больных, имеющих предшествующий дефект иммунитета с образованием или без образования гранулем, как правило, без морфологических признаков атипии [8,11].

Несмотря на то, что объединение трех заболеваний в одно по патогенетическим критериям представляется вполне логичным и закономерным, выраженность клинических симптомов и особенности течения этих разновидностей одного патогенетического процесса варьируют в широких пределах. Так, болезнь Абта-Леттерера-Зиве встречается у детей раннего возраста и характеризуется острым течением, поражением многих органов и систем. Болезнь Хенде-Шюллера-Крисчена имеет хроническое течение, чаще проявляющееся триадой: экзофтальм, несахарный диабет, поражение костей черепа. Эозинофильная гранулема характеризуется локальным поражением различных органов (чаще плоских костей), имеет благоприятное течение.

Проведено обследование 75 больных с ГХ легких, находившихся на лечении в ГНЦП с 1979 по 1996 годы (среди них мужчин 67, женщин 8; средний возраст 26 лет). В 54 случаях диагноз был подтвержден морфологически.

Материал, полученный при трансбронхиальной или открытой биопсии легких и биопсии кожи фиксиро-

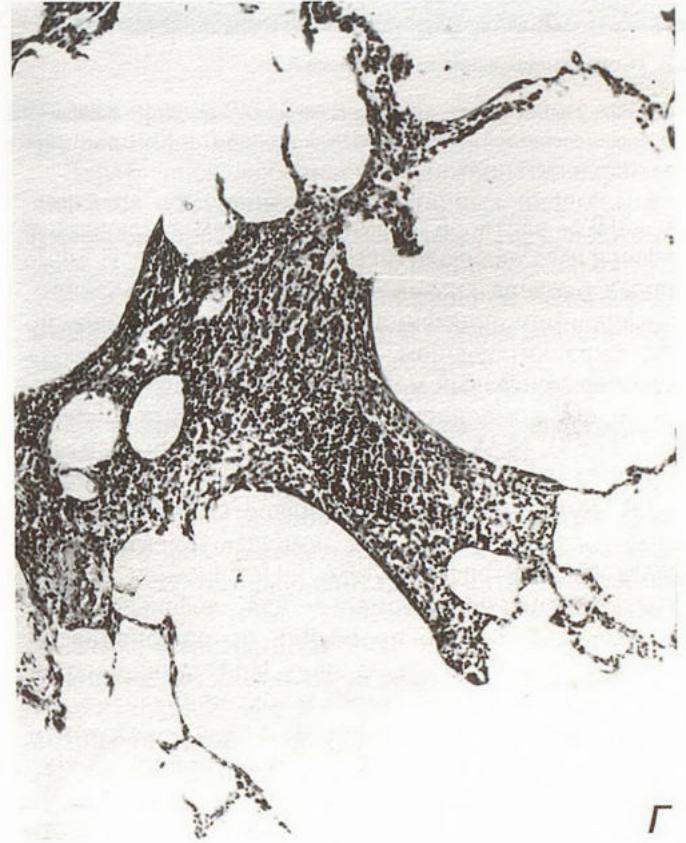
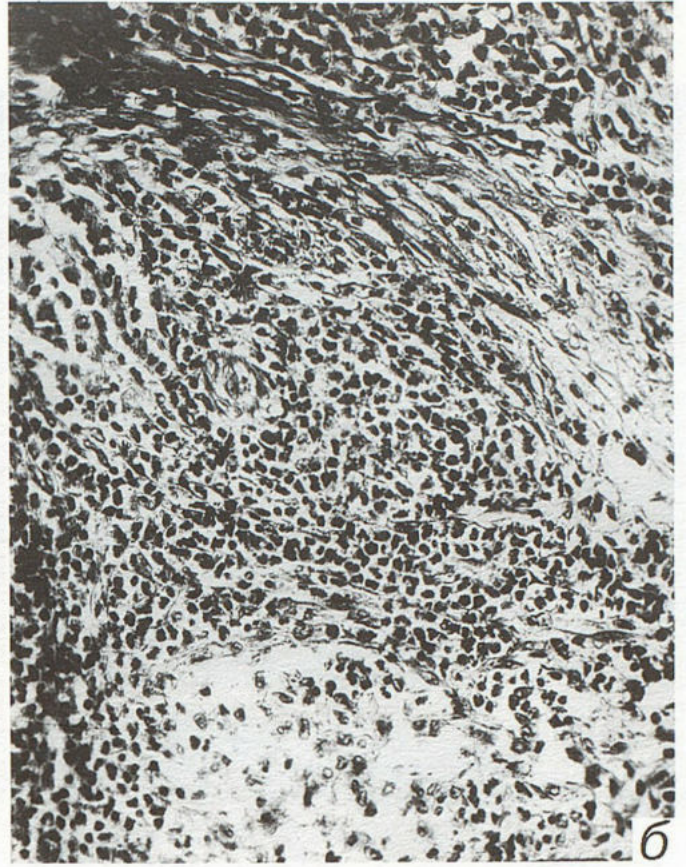
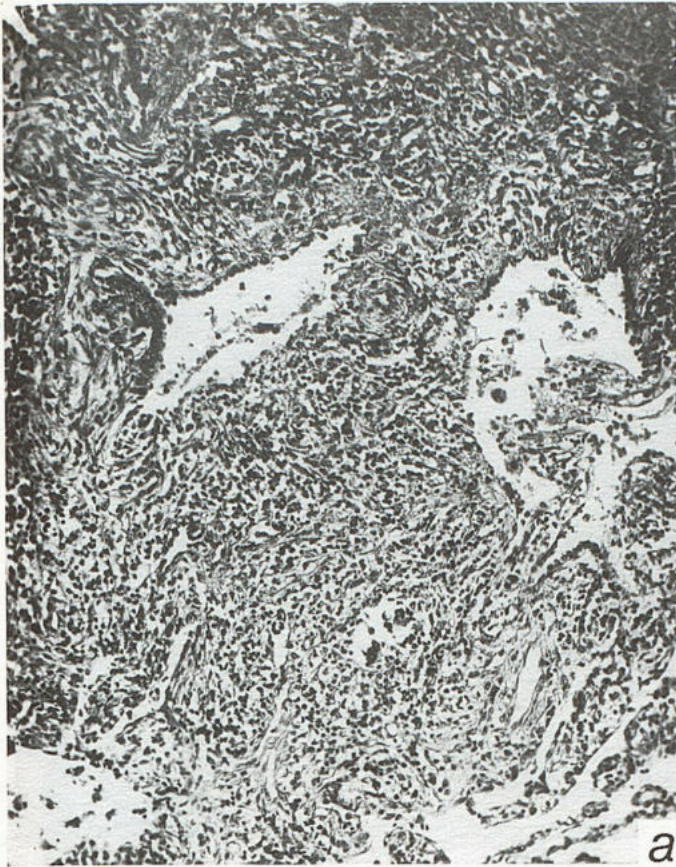


Рис.1. Морфологическая картина гистицитоза X.

а. Гистиоцитарный инфильтрат, располагающийся в стенке бронхиолы и межальвеолярных перегородках. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 90$. б. Скопление эозинофилов. Окраска азур-эозином. $\times 160$. в. Светлые клетки с пенистой цитоплазмой и многоядерные гигантские клетки. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 160$. г. На фоне эмфиземы не большие гистиоцитарные инфильтраты. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 120$.

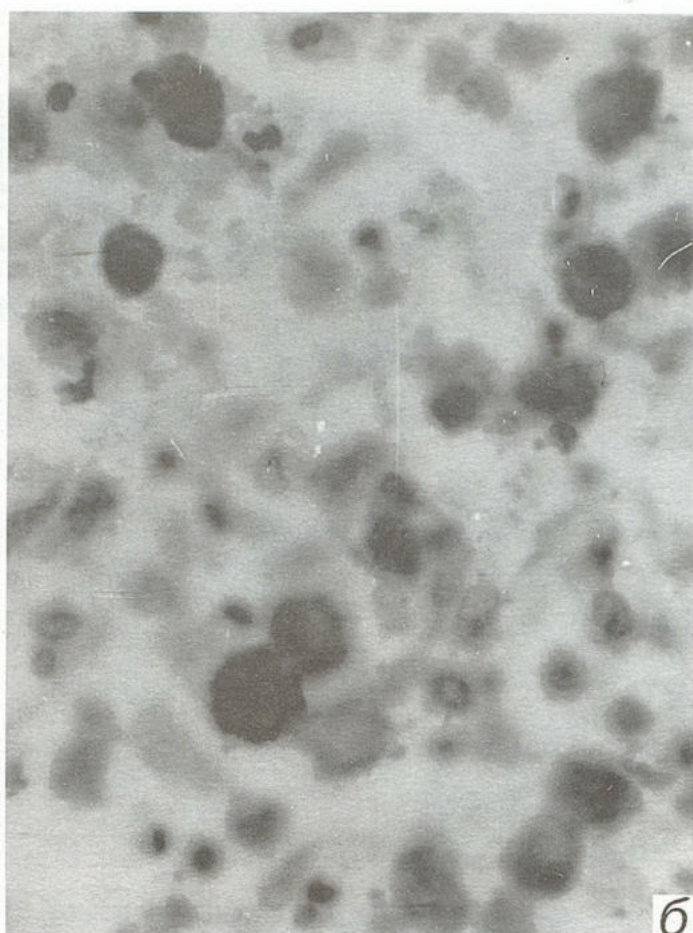
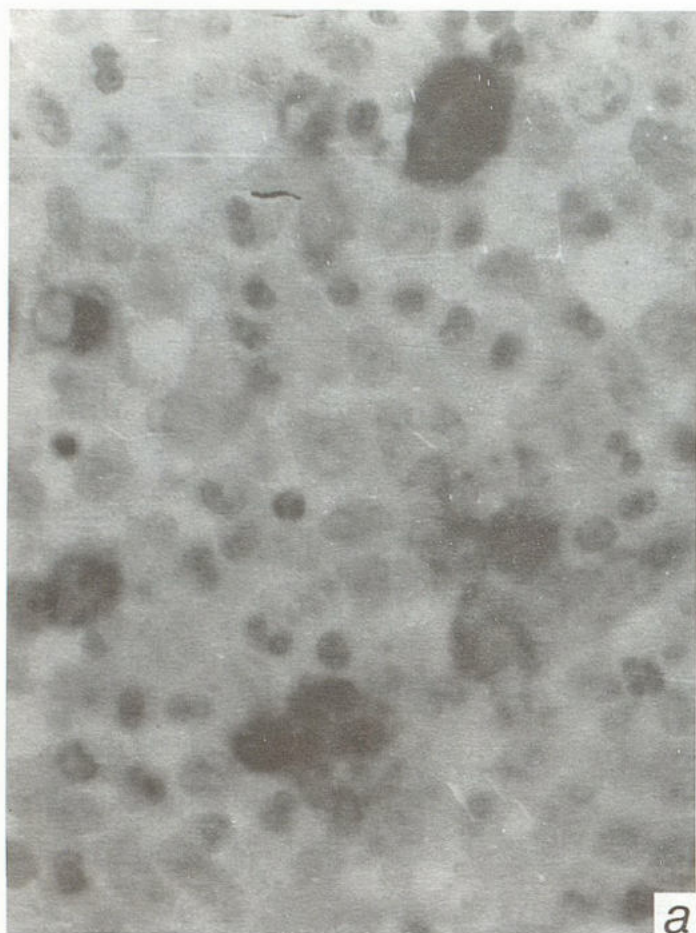


Рис.2. Иммунотипирование гистиоцитоза X.

а. При реакции с антителами KP-1 (CD68) в лимфоидном инфильтрате выявляются многочисленные гистиоциты. Положительное окрашивание в виде цитоплазматических гранул. Авидин-биотиновый метод, окраска гематоксилином. $\times 300$. б. В гистиоцитах выявляется белок S-100. Положительное окрашивание цитоплазмы и ядер. ПАП-метод, окраска гематоксилином. $\times 300$.

вали в 10% растворе формалина, затем заключали в парафин и изготавливали гистологические срезы. Помимо обычных окрасок срезов гематоксилином и эозином, пикрофуксином, применяли импрегнацию серебром по Футу, окраски суданом IV, азур-эозином, а также иммунопероксидазный метод с использованием авидин-биотинового компонента и моноклональных антител KP-1 (CD-68), MAC-387, S-100-протеин и проводилась реакция на общелейкоцитарный антиген. У 36 больных ГХ легких исследовали жидкость бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) с помощью электронного микроскопа. Центрифугат ЖБАЛ фиксировали в смеси глютаральдегида-параформальдегида, дофиксировали четырехокисью осмия, проводили по общепринятой схеме и заливали в аралдит-эпон. Полутонкие срезы, полученные на микротоме ЛКВ, окрашивали толуидиновым синим; ультратонкие — уранил-ацетатом и цитратом свинца и исследовали в электронном микроскопе УЕМ-100SX при ускоряющем напряжении 80 KW.

В морфологической картине ГХ необходимо выделять специфические изменения (инфильтраты и гранулемы эозинофильно-гистиоцитарного строения в сочетании с мелкоочаговым склерозом) и неспецифические (вторичная прогрессирующая десмопластическая трансформация легочной ткани, сосудов, мелких бронхов и

бронхиол с развитием эмфиземы, “сотового легкого” и булл). С этими процессами связано нарастание клинической симптоматики, отражающей нарушение функции дыхания и развитие спонтанного пневмоторакса, а именно выявление рентгенологически кистозно-буллезных изменений, являющихся характерным признаком ГХ. Реже встречались мелкоочаговые образования на фоне сетчатой перестройки легочного рисунка. Нарушение вентиляционной способности обнаружилось у большинства больных. Диффузионная способность легких также значительно снижена.

Гистологическое исследование биопсийного материала позволило выделить морфологические признаки ранней и поздней (фиброзной) стадии заболевания. На поздней стадии заболевания морфологическая картина теряет свои специфические черты, что значительно затрудняет возможность постановки правильного диагноза. В развитии процесса следует выделять определенные стадии морфогенеза: гранулематозную и фиброзную.

Ранняя стадия заболевания характеризуется наличием инфильтратов небольших размеров, расположенных преимущественно перибронхиально, периваскулярно, в межальвеолярных перегородках; клетки в инфильтратах располагаются диффузно, местами с

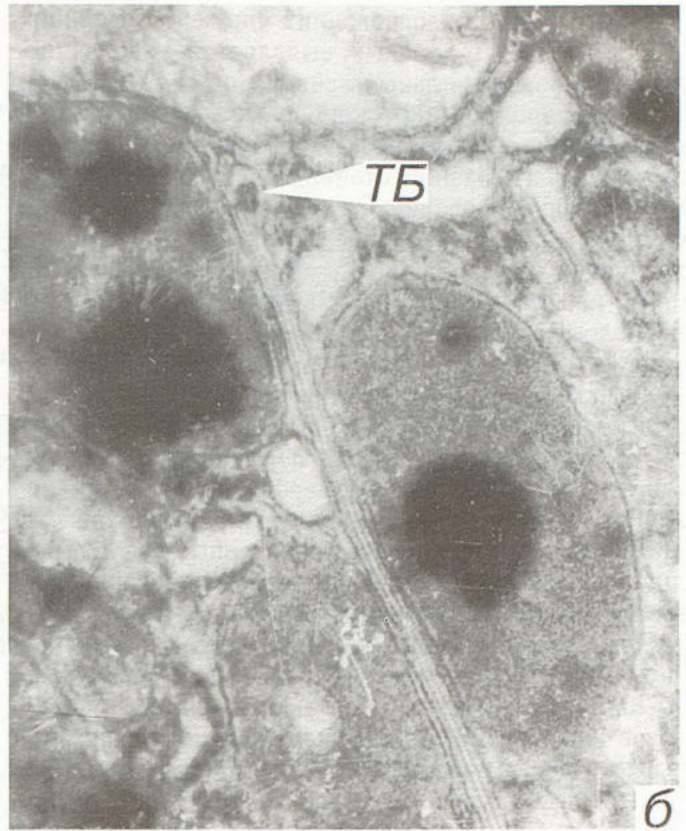
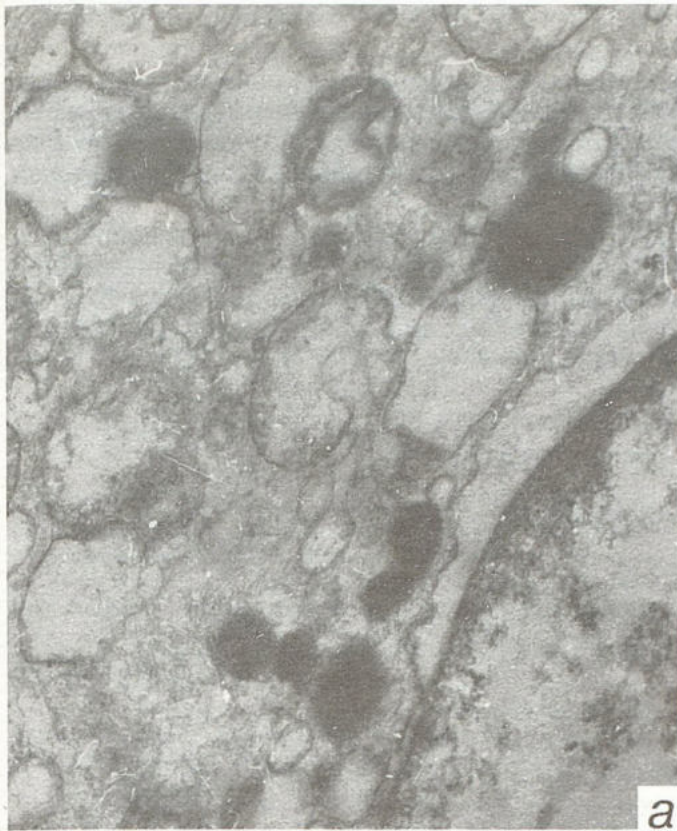


Рис.3. Ультраструктура макрофагов при гистиоцитозе Х.

а. Макрофаги с гетерофагосомами. $\times 40\ 000$. б. Тельца Бирбека в макрофаге. $\times 70\ 000$.

образованием гранул. Инфильтраты состоят из гистиоцитарных клеток разной степени зрелости с овальным, почковидным или круглым ядром с нежным равномерно распределенным хроматином; ядра в одних клетках располагаются центрально, в других — эксцентрично, митозы редки. Кроме того, встречаются поля крупных клеток со светлой “пустой” цитоплазмой, а также лимфоциты, плазматические клетки, незначительное количество нейтрофилов и эозинофилов (рис.1, а). Количество эозинофилов может варьировать от единичных клеток до многочисленных скоплений с формированием эозинофильных гранул, дающих положительную реакцию при окраске азур-эозином (рис.1, б). Клеточные инфильтраты разделены коллагеновыми и ретикулиновыми волокнами. В инфильтратах встречаются крупные светлые клетки с пенистой цитоплазмой, располагающиеся поодиночке или скоплениями, а также — многоядерные гигантские клетки (рис.1, в). Иногда в гранулемах видны мелкие очаги некроза. При окраске суданом IV отдельные светлые клетки содержат суданофильные включения. На ранних стадиях заболевания в очагах поражения имеется большое количество клеток Лангерганса, по мере развития процесса число их уменьшается.

Разнообразная морфологическая картина имеет место при поздней стадии развития заболевания. На одних препаратах видны небольшие участки фиброза, на других — эмфизематозные поля, на третьих — буллезные образования. Лишь при тщательном изучении

многих срезов удается выявить небольшие гистиоцитарные инфильтраты (рис.1, г).

Характерной особенностью большинства наблюдений является сочетание гистиоцитарных инфильтратов с фиброзом, иррегулярной эмфиземой, признаками формирования булл. При исследовании нескольких участков биоптата и даже разных уровней одного участка можно найти инфильтрацию и в более поздние стадии морфогенеза в виде “сотового” легкого.

Применение иммуноморфологического метода дает более полную морфофункциональную характеристику клеточного инфильтрата при ГХ легких. Проведение иммунотипирования клеток инфильтрата позволяет подтвердить более точно морфологический диагноз. На фоне резко выраженной иммунопероксидазной реакции на общелейкоцитарный антиген в лимфоцитах обнаруживается отчетливая экспрессия этого же антигена в гистиоцитах.

В этих же клетках выявляется иммунная реакция с антителами КР-1 и S-100-протеин, которые являются специфическими маркерами ГХ. При использовании антител КР-1 продукт реакции локализуется в цитоплазме в виде мелких гранул (рис.2, а), а антитела к белку S-100 дают диффузное окрашивание цитоплазмы и ядер (рис.2, б).

В лаважной жидкости преобладают макрофагальные элементы, часть которых содержит гранулы синезеленого пигмента (окраска цитологических мазков по Романовскому-Гимзе), причем на поздних стадиях коли-

чество макрофагов, содержащих пигмент, увеличивается [9], у 1/3 больных выявляется увеличение количества эозинофильных лейкоцитов (10—20%).

При электронно-микроскопическом исследовании клеток лаважной жидкости основную массу составляли макрофаги разной степени зрелости. Молодые формы характеризовались округлым ядром, митохондриями, хорошо развитым аппаратом Гольджи и шероховатым ретикулумом, первичными и вторичными лизосомами, расположенными как в перинуклеарной, так и в околомембранной цитоплазме. Основную массу составляли зрелые "старые" макрофаги диаметром 15—20 мкм с эксцентрически расположенным ядром, часто неправильной формы и с многочисленными ауто- и гетеросомами (рис.3, а). Последние могли достигать значительных размеров, часто занимали большую часть цитоплазмы клетки. В цитоплазме макрофагов обнаруживались характерные для ГХ гранулы Бирбека, представляющие собой небольшие образования с булавовидными утолщениями на конце (рис.3, б). Частота обнаружения телец Бирбека на нашем материале составила 57%. Лимфатические узлы при ГХ поражались приблизительно в 30% случаев (в первую очередь поражались паракортикальные отделы, что соответствует локализации нормальных клеток Лангерганса).

Заключение

При решении морфологических задач следует учитывать комплекс клинико-рентгенологических и морфологических показателей, которые позволяют установить этапы течения заболевания. В частности, полученные морфологические данные свидетельствуют о том, что эозинофильно-гистиоцитарный характер инфильтрата и гранулемы являются маркерами активности процесса; тенденция к фиброзированию характерна для латентного течения ГХ. Морфологическая картина изменений при ГХ не всегда коррелирует с клиническими проявлениями заболевания, что может быть обусловлено мозаичным характером поражения, волнообразным стадийным течением. Эти же особенности патологического процесса определяют разнообразие морфологических изменений в пределах одного и того же случая.

Учитывая многообразие клинических и морфологических проявлений ГХ легких для точной постановки диагноза, нельзя ограничиваться одним методом: сделать окончательный вывод можно лишь на основании оценки результатов гистологического, цитологического, иммуноморфологического и электронно-микроскопического исследований.

Диагноз ГХ считается доказанным лишь при идентификации в макрофагах из очагов поражения специфических ультраструктурных маркеров (гранул Бирбека) и/или характерных иммунохимических маркеров клеток Лангерганса — антител КР-1 (CD-68), S-100-протеин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Луговская С.А., Лукина Е.А., Цветаева Н.В. Морфофункциональная характеристика мононуклеарных фагоцитов лейкоконцентрата венозной крови больных гистиоцитозами // Тер. арх.— 1994.— № 4.— С.49—53.
2. Лукина Е.А. Гистиоцитозы как заболевания макрофагальной системы // Там же.— 1996.— № 7.— С.82—88.
3. Ben-Ezra Y.M., Koo C.H. Langerhans cell histiocytosis and malignancies of the M-Pire system // Am. J. Clin. Pathol.— 1983.— Vol.99.— P.464—471.
4. Crystal R.G., Bitterman P.B., Rennard S.G., Hance A.G., Keogh B.A. Interstitial lung diseases of unknown cause disorder characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract // N. Engl. J. Med.— 1984.— Vol.310, № 4.— P.235—244.
5. Farber S. The nature of "solitary or eosinophilic granuloma" of bone // Am. J. Pathol.— 1941.— Vol.17.— P.625—629.
6. Farinacci C.G., Jeffrey H.C., Lockey R.W. Eosinophilic granuloma of the lung // U. S. Armed Forces Med. J.— 1951.— Vol.2.— P.1085—1093.
7. Foucar K., Foucar E. The mononuclear phagocyte and immunoregulatory effector (M-Pire) system; evolving, concepts // Semin. Diagn. Pathol.— 1990.— Vol.7.— P.4—18.
8. Gonzales C.L., Yaffe E.S. The histiocytosis; clinical presentation and differential diagnosis // Oncology.— 1990.— № 4.— P.47—60.
9. Lichtenstein L., Histiocytosis X. Integration of eosinophilic granuloma of the bone "Letterer-Siwe diseases" and "Schuller-Christian diseases" as related manifestations of a single nosologic entity // Arch. Pathol.— 1953.— Vol.56.— P.84—102.
10. Meier B., Phyner K., Medici T.C., Kistler L.G. Eosinophilic granuloma of the skeleton with involvement of the lung // Eur. J. Respir. Dis.— 1983.— Vol.64.— P.551—556.
11. Soler P., Kambouchner M., Valeyre D., Hance A.G. Pulmonary langerhans cell granulomatosis (histiocytosis X) // Ann. Rev. Med.— 1992 — Vol.43.— P.105—115.

Поступила 22.05.97.