

Katarzyna Połczyńska

Klinika Pediatrii, Hematologii,  
Onkologii i Endokrynologii  
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

## Rzadkie schorzenia hematologiczne u dzieci — histiocytoza komórek Langerhansa, mastocytoza. Możliwe obrazy kliniczne choroby

Rare haematological disorders in children — Langerhans cell histiocytosis, and mastocytosis. Possible clinical pictures of the disease

### STRESZCZENIE

Histiocytoza komórek Langerhansa, a szczególnie mastocytoza, należą do rzadkich schorzeń hematologicznych wieku dziecięcego. Właściwe rozpoznanie tych chorób często bywa trudne.

Mnogość obrazów klinicznych histiocytozy związana jest z różnym stopniem proliferacji i nagromadzenia w tkankach i narządach histiocytów Langerhansa. Cytokiny i prostaglandyny uwalniane przez te komórki mogą doprowadzać do uszkodzenia zajętych procesem chorobowym narządów. Najczęściej dotyczy to skóry, kości, wątroby, mózgu, krwi, śledziony, grasicy, węzłów chłonnych, tkanek miękkich, szpiku kostnego i płuc.

W mastocytozie klonalny rozrost mastocytów w skórze lub narządach wewnętrznych może powodować gwałtownie przebiegające reakcje z udziałem histaminy. Wstrząs anafilaktyczny wywołany wieloma czynnikami stanowi bezpośrednie zagrożenie życia u chorych z mastocytozą. Oba schorzenia, w agresywnej formie, wymagają leczenia cytoredukcyjnego.

Forum Medycyny Rodzinnej 2009, tom 3, nr 6, 480–484

słowa kluczowe: histiocytoza komórek Langerhansa, mastocytoza, dzieci

### ABSTRACT

Langerhans cell histiocytosis, and especially mastocytosis, are rare in childhood and diagnosis of these diseases has often been difficult. A large number of clinical pictures of histiocytosis are associated with the various stages of proliferation of Langerhans histiocytes and their accumulation in the tissues. Cytokines and prostaglandins released by the cells may lead to damage of the organs involved in the course of the disease. The skin, bones, liver, brain, blood, spleen, thymus gland, lymph nodes, soft tis-

Adres do korespondencji:  
dr n. med. Katarzyna Połczyńska  
Klinika Pediatrii, Hematologii,  
Onkologii i Endokrynologii  
GUMed

sue, bone marrow and lungs are most frequently affected. In mastocytosis the clonal increase in mast cells in the skin or internal organs may trigger ongoing violent reactions involving histamine. Anaphylactic shock brought about by a range of factors constitutes a direct threat to the life of the patient with mastocytosis. In their aggressive forms, both disorders call for cytoreductive treatment.

Forum Medycyny Rodzinnej 2009, vol. 3, no 6, 480–484

**key words:** Langerhans cell histiocytosis, mastocytosis, children

**R**zadkie hematologiczne schorzenia rozrostowe wieku dziecięcego we wstępnym okresie choroby stwarzają wiele trudności diagnostycznych. Celowe wydaje się przypomnienie możliwych obrazów klinicznych tych zaburzeń.

### **HISTIOCYTOZA KOMÓREK LANGERHANSA**

Odpowiedź na pytanie, czy jest to choroba o charakterze odczynowym czy rozrostowym, pozostaje, jak dotychczas, niejednoznaczna. U podłoża zaburzenia leży proliferacja i nagromadzenie w tkankach i narządach jednojądrzastych fagocytów, pochodzących od wspólnej komórki pnia, a mających fenotyp histiocyty Langerhansa. Komórki te wytwarzają w nadmiarze cytokiny i prostaglandyny, powodując uszkodzenie zajętych organów. Procesem chorobowym objęte są zwykle te obszary organizmu, w których występowanie wymienionych komórek jest fizjologiczne. Są to: skóra, kości, wątroba, mózg, krew, śledziona, grasica, węzły chłonne, tkanki miękkie, szpik kostny, płuca.

U dzieci histiocytozę podzielono według klasyfikacji *World Health Organization* (WHO) na 3 klasy [1]:

- I. Histiocytoza komórek Langerhansa (historycznie klasa I choroby nazywana histiocytozą X):
  - ziarniniak kwasochłonny,
  - choroba Handa-Schullera-Christiana,
  - choroba Abta-Leterera-Siwego;
- II. Histiocytoza jednojądrzastych fagocytów innych niż komórki Langerhansa:

- choroba Rosai-Dorfmana — histiocytoza zatokowa z masywną limfadenopatią,
  - limfohistiocytoza z hemofagocytozą;
- III. Ostra białaczka monocytowa:
- histiocytoza złośliwa,
  - chłoniak histiocytarny.

U dzieci najczęściej rozpoznaje się histiocytozę komórek Langerhansa (LCH, *Langerhans cell histiocytosis*). Główną cechą patologiczną tego zaburzenia jest obecność w chorych komórkach ziarnistości Birbecka, które można wykryć przy użyciu mikroskopu elektronowego.

W najmłodszej grupie wiekowej histiocytoza ma najczęściej charakter uogólniony, może przebiegać z gorączką, upośledzając funkcję zajętych procesem chorobowym narządów wewnętrznych. Najczęściej obserwowane objawy kliniczne to: wysypki skórne, bóle kostne, guzki w obrębie owłosionej skóry głowy, wytrzeszcz gałki ocznej, zaburzenia rozwojowe, powiększenie węzłów chłonnych, wątroby, śledziony.

Zajęcie procesem chorobowym układu kostnego może dotyczyć każdej kości, najczęściej jednak zajęte są kości pokrywy czaszki, udowe, ramienne i kręgosłupa.

Obserwowany często wytrzeszcz gałki ocznej spowodowany jest obecnością nacieków histiocytarnych w obrębie kości oczodołu. Podobnie objawy moczówki prostej powstają wskutek uszkodzenia tylnej części przysadki mózgowej, gdy naciezione



**Bardzo częstą lokalizacją choroby jest skóra. Czasami zajęcie jej jest jedynym objawem chorobowym, co znacznie utrudnia rozpoznanie. Najczęstsze zmiany to łojotokowa wysypka rumieniowa**

są kości czaszki tej okolicy. Znane jest również występowanie wielohormonalnej niewydolności przysadki mózgowej w przebiegu LCH [1]. Bywało, że pacjenci, przed ustaleniem rozpoznania, szukali pomocy u specjalistów z dziedziny endokrynologii lub ortopedii z powodu dominującego w obrazie klinicznym niedoboru wzrostu i opóźnionego dojrzewania płciowego oraz wola lub kompresyjnego złamania kręgow wola lub kompresyjnego złamania kręgow spowodowanego zmianami chorobowymi w kościach kręgosłupa [2].

Dla zmian w układzie kostnym charakterystyczne są pojedyncze lub mnogie ogniska osteolizy, bez odczynu kościotwórczego, stwierdzane w badaniach radiologicznych. Dlatego to badanie należy do obowiązkowych w przypadkach podejrzenia LCH. Klinicznie zmiany kostne mogą być niebolesne albo może im towarzyszyć ból i obrzmienie tkanek. Zniszczenie tkanki kostnej szczęk może powodować tak zwany objaw ruchomych zębów. Możliwe są również patologiczne złamania kości objętych procesem chorobowym.

Rozważa się obecnie możliwość diagnozowania zmian kostnych w histiocytozie przy zastosowaniu mniej inwazyjnych metod ultrasonograficznych [3].

Bardzo częstą lokalizacją choroby jest skóra. Czasami zajęcie jej jest jedynym objawem chorobowym, co znacznie utrudnia rozpoznanie. Najczęstsze zmiany to łojotokowa wysypka rumieniowa, która może obejmować skórę całego ciała lub ograniczone obszary, jak okolice pach, pachwin, szyi. W niektórych przypadkach zmiany są bardzo skąpe i mają charakter pojedynczych wykwitów.

W Klinice Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii w Gdańsku leczono dziecko z histiocytozą, u którego w wywiadzie dominowały zmiany skórne w obrębie owłosionej skóry głowy mylnie interpretowane jako grzybica i leczone bez efektu przez około 2 lata (ryc. 1). Pierwszym objawem choroby u wielu dzieci są nawracające wycieki z ucha. Może również dochodzić do powiększenia węzłów chłonnych, nawet o bardzo znacznym stopniu nasilenia. W uogólnionych postaciach LCH, o ciężkim przebiegu klinicznym, często występują cechy zajęcia szpiku kostnego: niedokrwistość, małopłytkowość i neutropenia we krwi obwodowej.

Może również dochodzić do objawów niewydolności oddechowej wskutek nacieków śródmiąższowych w tkance płucnej. Niekiedy obserwowane jest znaczne powiększenie wątroby i śledziony, z towarzyszącym wodobrzuszem.

Przebieg kliniczny histiocytozy komórek Langerhansa jest u poszczególnych chorych nieprzewidywalny — od samoistnych regresji do uogólniania się choroby, z zagrożeniem życia wskutek niewydolności objętych procesem chorobowym narządów i układów. Często zdarza się, że choroba ma przebieg nawracający lub przewlekły, z zaostrzeniami.

### **MASTOCYTOZA**

Jest to rzadkie, przewlekłe schorzenie, w którym dochodzi do patologicznego, klonalnego, rozrostu mastocytów, czyli komórek tucznych, w skórze lub w narządach we-



Rycina 1. Charakterystyczne zmiany skórne w histiocytozie komórek Langerhansa

wewnętrznych albo jednocześnie w tych lokalizacjach. Dochodzi do znacznego nadmiaru mastocytów w organizmie. W warunkach prawidłowych komórki tuczne występują poza układem krążenia, w tkankach całego organizmu, stanowiąc element układu immunologicznego.

W stanie silnego pobudzenia uwalniają wiele substancji biorących udział w reakcjach obronnych, wywołując objawy układowe, w tym wstrząs anafilaktyczny.

Jednym z głównych uwalnianych czynników jest histamina, która wywołuje obrzęk, świąd, rumień skóry, bóle i zawroty głowy, nudności, bóle brzucha, biegunkę, spadek ciśnienia tętniczego. W przypadku naciekania przez mastocyty tkanek i narządów może dojść do upośledzenia ich funkcji.

Klasyfikacja WHO z 2001 roku obejmuje aż 7 postaci choroby — zasadniczo jednak wyróżnia się mastocytozę skórą (*CM, cutaneous mastocytosis*) i postacią układową choroby (*SM, systemic mastocytosis*).

Skórna mastocytoza to heterogenna grupa rzadko występujących dermatoz. Jej czysta postać jest rozpoznawana we wczesnym dzieciństwie i ma charakter pokrzywki barwnikowej. Zwykle jest to łagodna choroba, często ulegająca samoistnej remisji w okresie dojrzewania. W wieku dziecięcym nie występują agresywne postacie choroby, a rokowanie jest zwykle bardzo dobre.

Szacuje się, że tylko u 10% chorych z mastocytozą choroba przybiera formę agresywną.

Najgroźniejszym następstwem, związanym z uwalnianiem mediatorów, jest możliwość wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego. Może dojść do gwałtownego spadku ciśnienia tętniczego, rozszerzenia naczyń krwionośnych albo nadciśnienia, duszności, gorączki. Istnieją czynniki sprzyjające występowaniu napadów anafilaksji. Należą do nich: stres, czynniki fizyczne, wysiłek, zmiana temperatury, podrażnienie, nasłonecznienie, alkohol, podaż leków.

W przypadkach choroby uogólnionej, agresywnej można się spodziewać zmian w obrazie morfologicznym szpiku kostnego, powiększenia wątroby, śledziony, wodobrzusza, zespołu złego wchłaniania, ubytku masy ciała, powiększenia węzłów chłonnych, bólów kostnych w wyniku osteopenii, wzrostu stężenia tryptazy mastocytarnej w surowicy krwi [4, 5].

Agresywna postać choroby występuje głównie w populacji osób dorosłych, u dzieci obserwowana jest jedynie sporadycznie.

### OPIS PRZYPADKU

W 2008 roku do Kliniki Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii w Gdańsku skierowano w celu konsultacji i ewentualnego leczenia cytoredukcyjnego 10-letnią dziewczynkę z rozpoznaną mastocytozą układową. Pierwsze objawy choroby wystąpiły u dziecka prawdopodobnie około 6. roku życia pod postacią pokrzywki barwnikowej oraz okresowo występującego zaczerwienienia skóry. W wywiadzie stwierdzono jednokrotną utratę przytomności, z nieokreślonej przyczyny. W obrębie skóry głowy na granicy linii włosów oraz na tułowieu obserwowano typowe dla tego schorzenia zmiany skórne. We krwi wykazano znacznie podwyższone stężenie tryptazy. W badaniu morfologicznym szpiku kostnego wykazano nasilony rozplem komórek tucznych. Zwiększała się liczba incydentów nagłego zaczerwienienia skóry oraz omdleń. Stan ogólny dziecka pozostawał dobry. Dziewczynka była zmuszona do stałego posiadania przy sobie adrenaliny w ampułkostrzykawce, na wypadek wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego.

W leczeniu zastosowano steroidoterapię, leki przeciwhistaminowe. Uzyskano obniżenie stężenia tryptazy w surowicy, okresowe zmniejszenie częstości występowania napadów uogólnionego zaczerwienienia skóry i utraty przytomności. Zmniejszono dawki enkortonu. Jednak po kilku miesią-



**Najgroźniejszym następstwem, związanym z uwalnianiem mediatorów, jest możliwość wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego**

cach poprawy nawróciły powtarzające się kilkakrotnie w ciągu dnia incydenty zaczerwienienia skóry, bóle kości, wzrastało stężenie tryptazy oraz odsetek komórek kwasochłonnych w rozmazie krwi obwodowej. Po-

nownie zastosowano pełne dawki steroidów, rozważane jest leczenie cytoredukcyjne. Poza incydentami zaostreżeń klinicznych choroby utrzymuje się dobry stan kliniczny pacjentki.

---

### PIŚMIENNICTWO

1. Kowalczyk J.R. Histiocytoza komórek Langerhansa. W: Alicja Chybicka, Krystyna Sawicz-Birkowska (red.). Onkologia i hematologia dziecięca. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008; 286–289.
2. Kamińska H., Korpala-Szczyrska M., Polczyńska K. i wsp. Endokrynologiczne powikłania histiocytozy. Przegląd Lekarski 2005; 62 (12): 1577–1579.
3. Piskunowicz M., Kosiak W., Świętoń D. Ultrasound evaluation of cranial lesions in children with histiocytosis X — do we need CT? Abstract Congresso EUROSON SIUMB 2006; 62.
4. Niedożytko M., Gruchała-Niedożytko M. Mastocytoza — patogeneza, rozpoznanie, leczenie. Alergia Astma Immunologia 2005; 10 (4): 181–186.
5. Niedożytko M. Mastocytoza — rozrostowa choroba komórek tłuszcznych związana z ryzykiem reakcji anafilaktycznej. Pol. Merk. Lek. 2006; XXI (126): 570.