



**ГОО ВПО «ДОНМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО»
Институт неотложной и восстановительной
хирургии им. В К Гусака
Кафедра педиатрии №3**

Лимфаденопатия как проявление Лангергансклеточного гистиоцитоза

Зав. кафедрой педиатрии №3
д.мед.н., доц. Дубовая А.В.,
ординатор Задыхайло В.Ю.,
завотд. онкогематологии
для детей Юлдашева С.А.

Лангергансклеточный гистиоцитоз

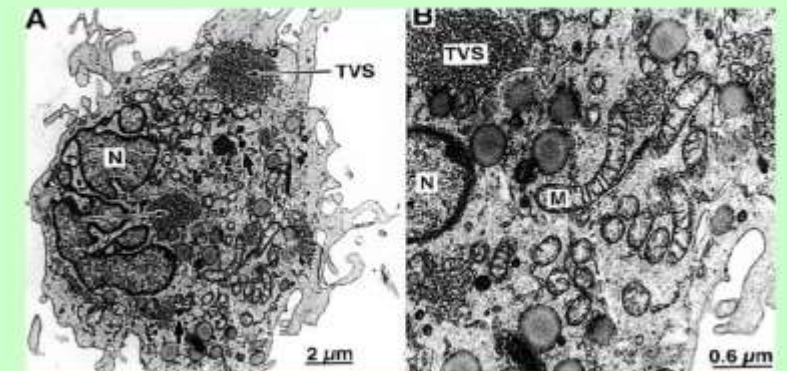
системное заболевание, характеризующееся образованием в тканях **гранул из клеток Лангерганса** (дендритные клетки), которые широко варьируют по своим размерам и могут обнаруживаться в различных органах.

МКБ-Х: D76.0 — гистиоцитоз из клеток Лангерганса, не классифицированный в других рубриках;
C96.0 - болезнь Леттерера-Зиве (нелипидный ретикулоэндотелиоз, ретикулез).

звездчатые тела, имеющие сходство с нервными клетками; их иммунологическая функция была выяснена спустя столетие: особый вид дендритных клеток, проводящих нервный импульс. Впоследствии они получили название «**клетки Лангерганса**».



Дендритные клетки



Распространенность:

- ◆ 0,5-2 случаев на 100 000 детского населения (4-5 больных на 1 млн детского населения (по данным ВОЗ)).
- ◆ Преобладание мальчиков над девочками (2:1 соответственно).
- ◆ Пик заболеваемости – 1-3 года.

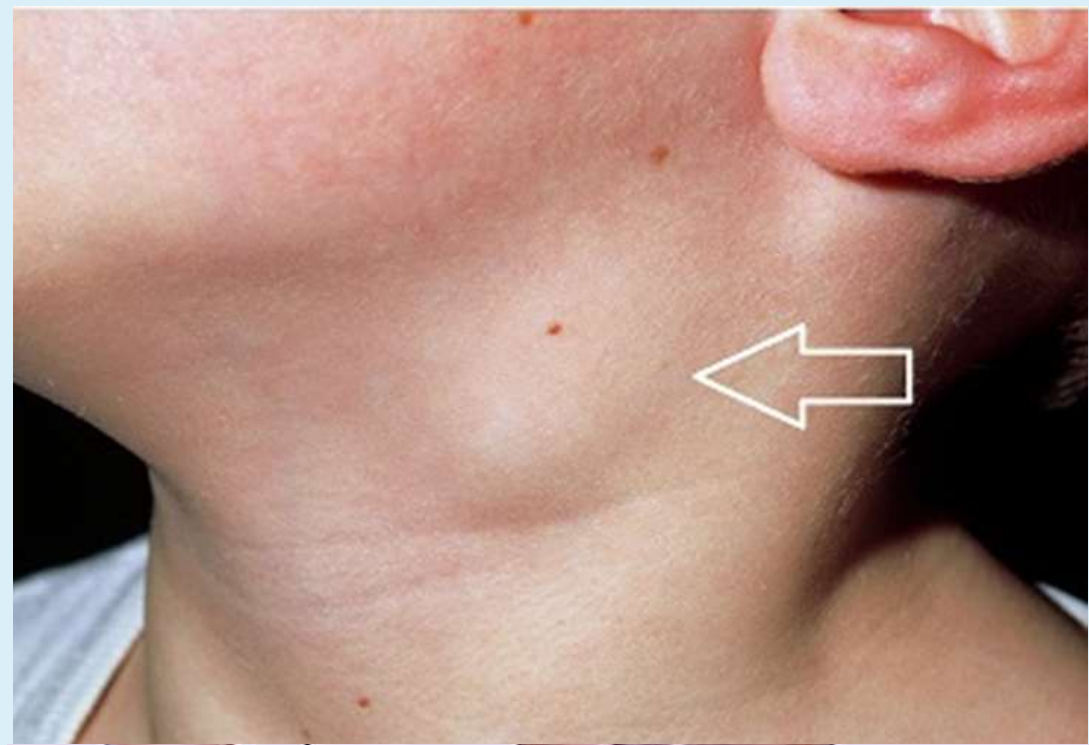
Этиология и патогенез:

До конца не изучены

- ◆ Генетическая мутация клональных CD1a+ гистиоцитов.
- ◆ У 50% пациентов в патологических клетках Лангерганса выявляют соматическую мутацию V600E в гене BRAF.
- ◆ Большое значение имеют нарушения клеточного иммунитета.
- ◆ **Основной механизм** развития заболевания - клональная пролиферация патологических клеток Лангерганса и аномальная регуляция взаимодействия клеток иммунной системы в очагах поражения.

Клиническая картина

- ◆ Костная система
- ◆ Кожа
- ◆ Лимфатические узлы
- ◆ Селезенка, печень
- ◆ Костный мозг
- ◆ Легкие
- ◆ Желудочно-кишечный тракт
- ◆ Вилочковая железа
- ◆ Центральная нервная система
- ◆ Эндокринная система



Диагностика:

- ◆ **Анамнез** (лихорадка, боль, раздражительность, задержка физического развития, пониженный аппетит, диарея, полидипсия, полиурия, рецидивирующий отит, кожная сыпь, изменения поведения).
- ◆ **Осмотр** (температуру тела, сыпь на коже головы и туловища, геморрагические элементы на коже, кровотечения, желтушность, бледность, отделяемое наружного слухового прохода, аномалии строения орбиты, изменения на твердом нёбе, аномалии десен, аномалия роста зубов, лимфаденопатия, наличие мягкотканых образований, одышка, тахипноэ, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, гепато- и спленомегалия, периферические отеки, неврологическая симптоматика (парезы/параличи черепных нервов, атаксия), изменения на глазном дне (отек диска зрительного нерва).

Лабораторные и инструментальные исследования:

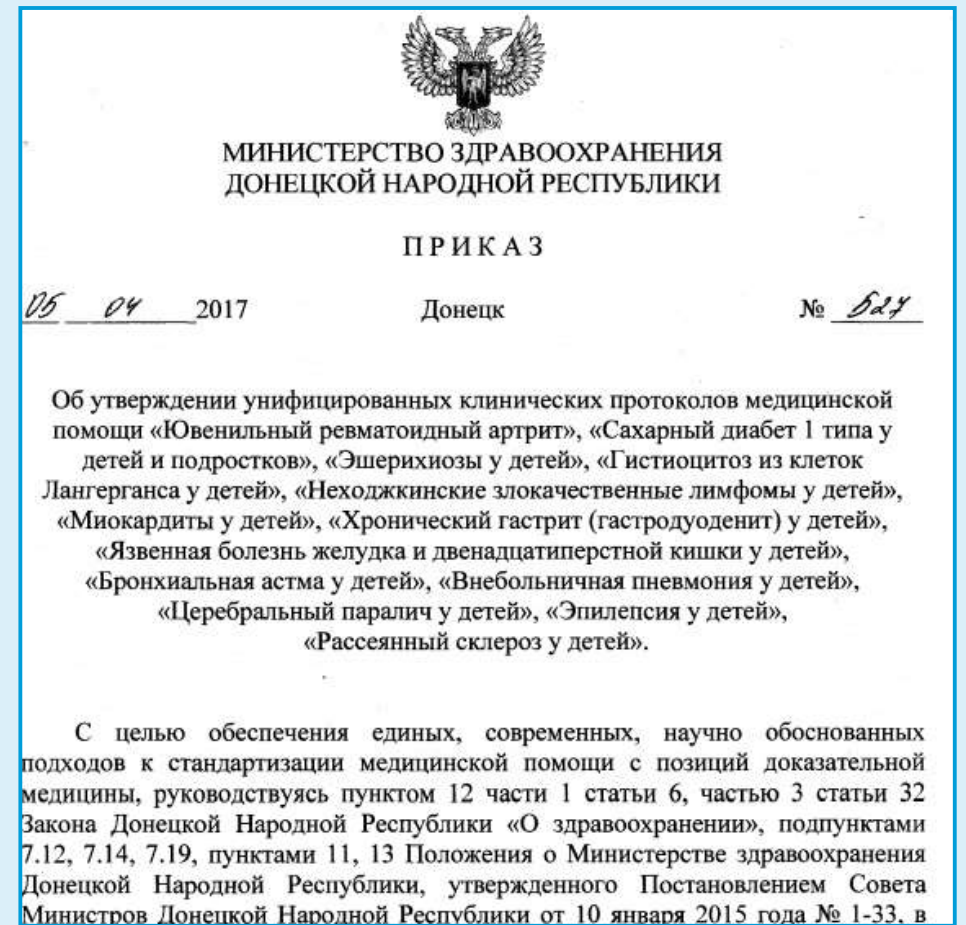
Минимальный обязательный объем обследования:

- клинический анализ крови: гемоглобин, гематокрит, лейкоциты, лейкоцитарная формула, тромбоциты;
- биохимический анализ крови: ферритин сыворотки, железо сыворотки, трансферрин, АЛТ, АСТ, билирубин общий/фракции, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, общий белок, альбумин, креатинин, мочевина, электролиты;
- коагулограмма: фибриноген, АЧТВ, протромбиновый индекс;
- рентгенография грудной клетки: прямая и боковая проекция;
- КТ грудной клетки;
- УЗИ брюшной полости;
- обзорная рентгенография скелета;
- общий анализ мочи, проба Зимницкого;
- гистологическое и иммуногистохимическое исследование биопсийного материала;
- иммуногистохимическое исследование с окраской на CD 1a и СБ207(лангерин)

Принципы лечения

В соответствии с унифицированным клиническим протоколом медицинской помощи «Гистиоцитоз из клеток Лангерганса у детей» от 05.04.2017 г. Приказ МЗ ДНР №527

Настоящие рекомендации разработаны на основании синтеза результатов международных исследовательских протоколов.



Пациент Дмитрий, 2 года 4 месяца

Находился в отделении онкогематологии для детей ИНВХ с 10.09.19 по 16.09.19

Жалобы:

- повышение температуры тела до фебрильных цифр,
- увеличение лимфатических узлов шеи,
- увеличение в размерах живота,
- плохой аппетит,
- отсутствие прибавки в массе тела,
- сыпь на коже.

Анамнез заболевания

- **Начало сентября 2018 г.** - дизурические явления, в анализе мочи – соли, получал канефрон.
- **Конец сентября 2018 г.** - папулезная сыпь на коже, присоединился отит.
- **Октябрь 2018 г.** – гнойный шейный лимфаденит, по поводу которого был прооперирован в г. Мариуполь (без гистологического исследования).
- **Середина октября 2018 г.** - присоединилась лихорадка, сохранялась лимфаденопатия шейных л/у, обследован в гематологическом отделении г. Запорожье. Были исключены: лейкоз, лимфома.
- Rö – черепа: дефекты костей не выявлены.
- Получал заместительные гемотрансфузии.
- Уставлен диагноз: Первичный иммунодефицит.
- В **марте 2019 г.** перенес корь, после чего появилось серозное отделяемое из наружных слуховых проходов. Отит носил рецидивирующий характер.

Анамнез заболевания (продолжение)

- **Апрель-май 2019 г.** - обследован в ХО РДКБ:
- **СКТ:** выявлен участок/образование с обызвествлением в левом надпочечнике, в теле Th9 и в L1 – очаги пониженной плотности, гепатолиенальный синдром.
- Исключены болезни накопления в лаборатории селективного скрининга г. Москва.
- Rö – графия от 18.05.2019 г. – норма.
- Проводилось исследование костного мозга цитологическое – МПЗ нет;
- **17.05.2019 г.** – гистологическое исследование трепаната обеих подвздошных костей: обнаружены клетки, подозрительные на метастатическое поражение.
- Иммунолог РДКБ: ПИД, с-м Дункана?
- Заключение референтной лаборатории «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ»: данных за опухолевый процесс нет.

Анамнез заболевания (продолжение):

- В **июле 2019 г.** вновь значительно увеличились шейные лимфатические узлы.
- В **августе** (22.08.2019 г.) в ХО РДКБ проведена диагностическая биопсия увеличенных шейных л/у справа. Заключение: Гистиоцитоз.
- Заключение референтной лаборатории «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ» с проведением ИГХ: «Лангерганс клеточный гистиоцитоз».
- Ребенок был переведен в профильное отделение ООГД ИНВХ.

Анамнез жизни:

- Ребенок от I беременности, I физиологических родов. Масса при рождении – 3700 г. К груди приложен в роддоме.
- Вакцинирован: БЦЖ в роддоме + вирусный гепатит, 2 АКДС.
- Из «детских» инфекций перенес корь.
- Онкологический семейный анамнез не отягощен.
- Диагностирована врожденная лактазная недостаточность.
- Эпид. анамнез без особенностей.

Объективно:

Общее состояние ребенка очень тяжелое. На волосистой части головы, на границе между кожей и волосами – ксантоматозная сыпь (папулезная, покрыта «медовыми» корочками); за ушными раковинами папулезные высыпания, покрытые «медовыми» корочками, также высыпания просматриваются в наружных слуховых проходах, небольшое серозное отделяемое в результате мокнутия.



Объективно:

- На коже нижней части живота и паха обильная папулезная сыпь ярко-красного цвета, также единичные элементы сыпи на коже туловища и спины.
- Шея увеличена в размерах за счет увеличенных л/узлов всех шейных групп: в виде пакетов до 3*4 и 4*4см.
- В подмышечных и паховых областях л/узлы не увеличены.
- Видимые слизистые чистые, бледно-розовые.



Объективно:

- В легких пуэрильное дыхание, хрипов нет.
- Тоны сердца ритмичные, систолический шум в I, V т.а.
- Живот значительно увеличен в окружности, пупок сглажен.
- Пальпируются органы: печень +5 см ниже края реберной дуги по правой среднеключичной линии, селезенка - у входа в малый таз.
- Дефектов костей «шишек» при пальпации костей черепа и костей конечностей не определяется.



Диагностические исследования

- **Группа крови** O (I) Rh(+) положительный. Дата 10.09.2019г
- **Анализ крови** от 11.09.2019г.: HBsAg — отрицательный.
- **Миелограмма** от 24.07.2019г. (амб.): бласты: 5,25; промиелоциты: 1,0; миелоциты: 16,25; юные: 3,0; п/я: 6-5; с/я: 16,75; (э): 3,25; лимфоциты: 1.25; моноциты: 0.5; эритробласты: 3,0; нормобласты(б): 17,0; (п): 25,25; (о): 1.0. Индекс Л-Э 1,17:1. Индекс созревания нейтрофилов: 0,8. Индекс созревания эритробластов: 0,57. МКЦ росток сохранен, функция активна.

Выводы: Препараты костного мозга клеточные. Эритроидный росток расширен, эритропоэз по нормобластическому типу. МКЦ функция сохранена.

➤ Анализ крови клинический

Дата	Нь. г/л	Эр Т/л	ЦП	Рети к %о	Тр г\л	Л 10 ⁹	Соз мм\ч	Лейкоцитарная ф-ла %						Доп.
								п	с	э	б	л	м	
24.07.19	81	3,0	0,8	56	291-	4,0	6	1	40	2	-	46	11	Анизацитоз, пойкилоцитоз умеренно выражен
10.09.19	118	3,2				3,1								
11.09.19	92	3,0	0,9	-	69	2,9	12	1	51			45	2	Анизацитоз выражен
16.09.19	88	2,6	1,0	-	49	1,3	7	5	13		-	28	4	Анизацитоз незначительно выражен

Диагностические исследования (продолжение)

➤ Биохимический анализ крови

Дата	Общ. бил-н Мкмоль/л	Пр. бил-н Мкмоль /л	Непр.би л-н Мкмоль/ л	Аст Е/л	Алт Е/л	Мочевина на Ммоль/ л	Креатинин Мкмоль /л	Общий Белок г/л	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺
10.09.19	57,2	36,1	21,1	14	19	4,7	80,0	37,0	133,0	3,69	
11.09.19	99,3	59,7	39,6	23	16,6				139,2	3,04	0,61
16.09.19	206,6	161,0	45,6	21	43			46	140,2	3,8	1,52

- **Глюкоза крови** — 4,6 ммоль/л. **Свертываемость по Ли-Уайту** 15 мин. **Антитромбин III** 30%.
- **ОАМ** от 11.09.2019: темн.желтая; мутн.; р-ция кислая; белок – 0,21 г/л; глюкоза – нет; эпит.пл. – 3-4 в п/зр.; лейкоциты: 5-7 в п/зр.; эр.неизмен. – един. в п/зр.; слизь – незначит. кол-во.
- **Осмотр окулиста** от 11.09.2019г.: ОУ - умерен. раздражены, отделяемое слизистое. Роговые блестящие. С гл.дна - розовый рефлекс.

Диагностические исследования (продолжение)

➤ УЗИ ОБП 16.09.2019г.:

печень- правая доля 132 мм, левая- 64 мм, **повышенной эхогенности**, однородная. ЖП - не увеличен, стенка – 2,4 мм, конкрементом нет. Поджел. железа – не увеличена, однородная, обычной эхогенности. Почки- обычной формы, размеров, положения. Паренхима- однородная, **повышенной эхогенности**. ЧЛС- не расширены. Селезенка - 157x72 мм., однородная, контуры ровные. Селезеночная вена- 7 мм в диаметре. **В малом тазу наличие свободной жидкости.**

➤ Увеличенных л/узлов в брюшной полости не определяется.

Рентгенография верхних, нижних конечностей от 13.09.2019г.:

- Кости нижних конечностей без видимых деструкций.
- *Эпифизеолиз зоны роста головки правого бедра.*
- Кости верхних конечностей без видимых деструкций.

СКТ головного мозга, шеи, органов грудной полости от 11.09.2019г.: Изменения в мягких тканях подвисочных и крылонебных ямок с обеих сторон и мягких тканях шеи обусловлены основным заболеванием с деструкцией костей черепа, распространением процесса на ретробульбарную клетчатку орбит, левую верхнечелюстную пазуху, базальные отделы височных долей с обеих сторон, клиновидной деформацией Th6 позвонка, очагов остеопластической деструкции в телах Th9, Th11 позвонков.

Расширение желудочков головного мозга и субарахноидальных пространств.



Диагноз

Осн.: Лангерганс-клеточный гистиоцитоз (**C 96.0**) с полиорганным поражением (диссеминация костное, кожи, шейных лимфоузлов, костного мозга, печени).
Группа высокого риска.

Соп.: синдром полиорганной недостаточности.

Выводы:

1. Лимфаденопатия может являться одним из ранних и ведущих симптомов редкого заболевания гистиоцитоза.

2. Лимфаденопатия – междисциплинарная проблема, требующая проведения дифференциальной диагностики с участием детского хирурга, инфекциониста, иммунолога, гематолога.

**СПАСИБО ЗА ВАШЕ
ВНИМАНИЕ!**