

Lymfomu podobný průběh agresivní multisystémové histiocytózy z Langerhansových buněk – editorial

K. Veselý

I. patologicko-anatomický ústav Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednostka prof. MUDr. Markéta Hermanová, Ph.D.

Szturz P et al. Lymfomu podobný průběh agresivní multisystémové histiocytózy z Langerhansových buněk v dospělosti a přínos PET/CT vyšetření při hodnocení difúzní metabolické aktivity v plicním parenchymu. *Vnitř Lék* 2001; 56(11): 1177–1193.

Dendritické buňky jsou nefagocytující akcesorní buňky imunitního systému, klasifikované do 6 základních skupin:

1. folikulární
2. Langerhansovy
3. interdigitující
4. intersticiální
5. plazmocytoidní
6. fibroblastické retikulární

Folikulární dendritické buňky (FDC) prezentují antigen B buňkám a jsou lokalizované v zárodečných centrech lymfatických folikulů. Jde o relativně velké buňky, někdy vícejaderné, které mají tendenci tvořit trsy s lymfocyty. Při imunohistochemickém vyšetření jsou nejčastěji CD21 a CD35 pozitivní, přičemž mohou být pozitivní i lymfoidní a myeloidní markery. Nejsou odvozené z kostní dřeně. Zachytávají antigeny pomocí receptorů komplementu (jako je CD21) a prezentují je B-lymfocytům, a hrají tak klíčovou roli v maturationálním procesu v průběhu imunitní odpovědi.

Langerhansovy buňky (LC) jsou dobře definovanou subpopulací dendritických buněk, převážně osídluje epidermis a sliznice s dlaždicovým epitelem, kde dlí mezi keratinocyty. Jedinečná je jejich exprese CD1a a langerinu, spolu s expresí S-100 proteinu.

Charakteristickým ultrastrukturálním znakem je přítomnost cytoplazmatických Birbeckových granul. Pravidelně migrují do T buněčných oblastí drénujících lymfatických uzlin, kde prezentují antigeny T-lymfocytům.

Interdigitující dendritické buňky (IDDC) jsou lokalizovány v interfolikulárních oblastech periferních lymfatických tkání. Jsou podobné Langerhansovým buňkám, rovněž exprimují S-100 protein, nicméně jsou konstantně CD1a negativní a ultrastrukturálně postrádají Birbeckova granula. Vykonnávají mnoho pomocných funkcí, které posilují imunitní odpověď. Prezentují antigen T-lymfocytům a aktivují je, někdy ovšem indukují imunologickou toleranci. Mají schopnost zachytávat antigeny na tělesných površích a migrovat do T buněčných oblastí v lymfatických uzlinách a slezině.

Intersticiální dendritické buňky (IDC) a makrofágy je dosti obtížné odlišit, jejich morfologie a imunofenotyp se překrývají a k diskriminaci intersticiálních dendritických buněk, které jsou skutečnými antigen prezentujícími buňkami a makrofágů, krátce žijících fagocytujících zánětlivých buněk, je třeba funkčních analýz. Současné poznatky však spíše naznačují existenci kontinua mezi těmito buněčnými typy.

Plazmocytoidní dendritické buňky jsou vzácné, méně dobře definované antigen prezentující buňky. Charakter jejich migrace se spíše podobá lymfocytům. Z kostní dřeně cestují do T buněčných oblastí periferních lymfatických orgánů. Rovněž infiltrují různé tumory a kožní zánětlivé afekce. Jsou velmi výkonným producentem interferonů typu I.

Tab. 1. WHO klasifikace nádorů z dendritických buněk.

- histiocytární sarkom
- histiocytóza z Langerhansových buněk
- sarkom z Langerhansových buněk
- sarkom z interdigitujících dendritických buněk
- sarkom z folikulárních dendritických buněk
- tumor z fibroblastických retikulárních buněk
- tumor z indeterminovaných dendritických buněk
- diseminovaný juvenilní xantogranulom

Fibroblastické retikulární buňky představují stromální podpůrné elementy v lymfatických uzlinách a jsou dosti vágně charakterizované.

Současná WHO klasifikace tumorů hemopoetických a lymfoidních tkání z roku 2008 v kategorii histiocytárních a dendritických nádorů zahrnuje spektrum proliferací odvozených z myeloidní linie, s výjimkou sarkomu z folikulárních dendritických buněk a tumoru z fibroblastických retikulárních buněk, které nejsou derivované z kostní dřene (tab. 1). Nádor z blastických plazmocytoidních dendritických buněk (dříve znám jako blastický NK buněčný lymfom) je tvořen primitivními buňkami a nyní je zařazen do kategorie akutních leukemií.

Nádorové proliferace Langerhansových buněk mají dvě morfologické varianty. Histiocytóza z Langerhansových buněk (LCH, dříve histiocytóza X) má buňky cytologicky blandní, zatímco buňky sarkomu vykazují cytologické atypie, mají zřetelně maligní znaky, je multiorgánové postižení a více než 50% mortalita. Typická buňka LCH je velká s objemnou acidofilní cytoplazmou, s jádrem s podélným zářezem, jehož tvar je připodobňován ke kávovému zrnu. Nádorové buňky exprimují antigen CD1a, jehož průkaz je nezbytný pro diagnózu, a dále S-100 protein a langerin. LCH postihuje zejména pacienty v pediatrické věkové skupině. Klasické syndromy zahrnují eozinofilní granulom kosti, Hand-Schüller-Christianovu chorobu s multisystémovým postižením s klasickou triádou defektů lebky, diabetes insipidus a exoftalmem; a konečně Letterer-Siweovu nemoc s rozsáhlým postižením kůže, jater, plic, kostní dřene, lymfatických uzlin a dalších orgánů. Prognóza je u všech forem nepříznivější v závislosti na rostoucím

počtu postižených lokalit. Od LCH je nutné odlišit plicní histiocytózu z Langerhansových buněk, která je intersticiálním plicním onemocněním postihujícím zejména dospělé kuřáky cigaret a jež je obecně považována za reaktivní neklonální proces. Nicméně i ona může vést k systémovým příznakům, významné plicní fibróze a respiračnímu selhání.

Nádory/sarkomy z interdigitujících dendritických buněk jsou charakterizovány agresivním chováním v 1/3 případů. Nejčastější lokalizací jsou lymfatické uzliny hlavy a krku, tříselné lymfatické uzliny, mandle, slezina, plíce a další extranodální místa. Tyto nádory je nutné odlišit od nádorů z folikulárních dendritických buněk, které jsou obvykle CD21 a CD35 pozitivní při imunohistochemickém vyšetření. Vyloučení nádoru z Langerhansových buněk napomáhá CD1a negativita při imunohistochemickém vyšetření. Rovněž parakortikální lokalizace infiltrace v lymfatické uzlině indikuje korektní diagnózu.

Nádory/sarkomy z folikulárních dendritických buněk mohou postihovat lymfatické uzliny, lymfatické tkáně mimo uzliny, mandle, nazofarynx, slezinu, a rovněž extranodální lokalizace – např. plíce, žaludek, měkké tkáně – jsou dobře dokumentované. Typicky se manifestují jako nebolestivá dobře ohraničená masa. Konstituční symptomy jsou vzácné. Mají obvykle dobrou prognózu, i když menšina případů vykazuje tendenci k lokální invazi a zakládání vzdálených metastáz, nejčastěji do plic. V optické mikroskopii mají nádorové buňky velikost zhruba makrofágu, vřetenitý či oválný tvar a rostou solidně ve storiformním, fascikulárním a vřetenitě uspořádaní. Imunohistoche-

mická analýza odhaluje typický fenotyp s CD21 a CD35 pozitivitou.

Tumor z indeterminovaných dendritických buněk či histiocytóza z indeterminovaných dendritických buněk je považován za nádor prekursorů Langerhansových buněk a má podobné klinické a patologické rysy jako LCH. Postihuje zejména dospělé a má odlišný imunofenotyp nádorových buněk, které jsou slabě CD1a pozitivní, ale langerin negativní. Ultrastrukturálně nejsou Birbeckova granula.

Tolik krátký přehled věnovaný problematice vzácných nádorů z dendritických buněk. Jejich rozpoznání vyžaduje aplikaci morfologických, imunohistochemických a někdy i elektron-mikroskopických analýz a nutnou integraci klinických obrazů a nálezů zobrazovacích metod. Jejich úspěšné identifikaci rovněž napomáhá rostoucí povědomí o těchto jednotkách, které by měly být zvažovány v diferenciální diagnóze řady dalších nenádorových i nádorových onemocnění. Jejich relativní raritnost nicméně torpéduje možnost získání rozsáhlejších zkušeností s terapií i ve velkých onkologických centrech.

Literatura

1. Kairouz S, Hashash J, Kabbara W et al. Dendritic cell neoplasms: an overview. *Am J Hematol* 2007; 82: 924–928.
2. Soilleux EJ. Recent advances in mastocytosis and neoplasms of probable monocytic/dendritic cell lineage. *Diagn Histopathol* 2009; 16: 182–205.
3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press 2008.

prim. MUDr. Karel Veselý, Ph.D.
www.fnusa.cz
e-mail: karel.vesely@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 3. 6. 2010