

Histiotsütoosid

Ilona Muoni
III a. resident

Histiotsütoosid

Haiguste rühm, mille patofüsioloogiliseks aluseks on **histiotsüütide liig**

```
graph TD; A[histiotsüütide liig] --> B[neoplastiline proliferatsioon]; A --> C[reaktiivne proliferatsioon];
```

neoplastiline
proliferatsioon

reaktiivne
proliferatsioon

Histiotsüüt



- On **prekursor-rakk**
- Tsütokiinide toimele areneb histiotsüüdist:
 - makrofaag
 - monotsüüt
 - dendriitrakk
 - Langerhansi rakk

- Monotsüüdi, makrofaagi põhiülesanne on fagotsütoos
- Dendriitrakk esitleb antigeeni T- ja B-lümfotsüütidele, lisaks omab apoptootilist aktiivsust
- Langerhansi rakk vastutab koelise immuunsuse eest: liigub lümfisõlme, esiteb antigeeni lümfotsüütidele ja põhjustab T-lümfotsüütide transformatsiooni dendriitrakkudeks

Histiotsütooside klassifikatsioon (WHO)

- I Langerhansi rakkude histiotsütoos (LCH)

- II - Mononukleaarne histiotsütoos, mis ei ole Langerhansi rakkudest tingitud
 - Perekondlik ja reaktiivne hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos
 - Siinushistiotsütoos massiivse lümfadenopaatiaga (Rosai-Dorfmani haigus)
 - Juveniilne ksantogranuloom (JXG)
 - Retikulohistiotsütoom

- III Maliigsed histiotsütoosid
 - Äge monotsütaarne leukeemia
 - Maliigne histiotsütoos
 - Tõeline histiotsütaarne lümfoom

WHO klassifikatsioon lihtsustatult

I rühm - Langerhansi rakkude histiotsütoos

II rühm - beniigsed histiotsütoosid

III rühm - maliigsed histiotsütoosid

Histiotsütoosi Seltsi klassifikatsioon

1. Dendriitrakkudega seotud histiotsütoosid:

1. Langerhansi rakkude histiotsütoos
2. ksantogranuloom

2. Makrofaagidega seotud histiotsütoosid:

1. perekondlik ja reaktiivne hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos
2. siinushistiotsütoos massiivse lümfadenopaatiaga

3. Maliigsed histiotsütoosid:

1. monotsütaarne leukeemia
2. dendriitrakkudega seotud
3. lokaalne või makrofaagidega seotud
4. dissemineeritud (maliigne histiotsütoos)

Langerhanssi rakkude histiotsütoos (LCH)

LCH epidemioloogia

- esinemissagedus: 4...5,4/ 1000000
- aladiagnoositud (*Cartensen, 1993*)
- mehed/naised: 1,5:1 (mitme organi haaratuse puhul 1,9:1)
- igas vanuses
- laste haigestumustipp 1...3 a. vanuselt
- nii kaasasündinud kui omandatud vorm

LCH etioloogia

- põhjus pole täpselt teada
- võimalikud etioloogilised/patofüsioloogilised faktorid:
 - viirusinfektsioonid – herpes viirus (*Leahy, 1993*)
 - tsütokiinide ja lümfotsüütide düsfunktsioon (*Egeler, 1999*)
 - neoplastiline reaktsioon
 - geneetika (*Corbeel et al. 2004*)
- seos *in vitro* viljastamisega (*Kallen, 2005*)

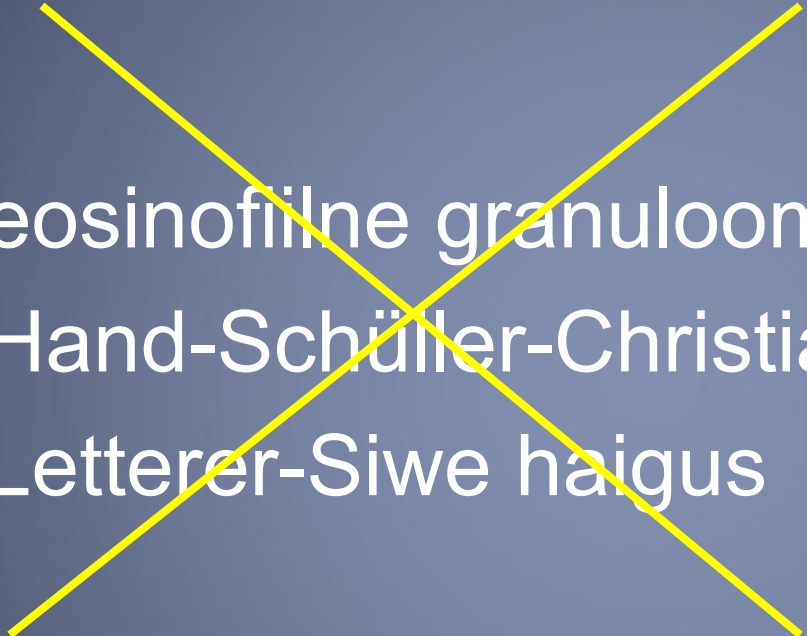
LCH

- luud
- nahk
- maks
- kops
- põrn
- hematopoeetiline süsteem

LCH vana klassifikatsioon

1. eosinofiilne granuloom
2. Hand-Schüller-Christiani haigus
3. Letterer-Siwe haigus

LCH vana klassifikatsioon

1. eosinofiilne granuloom
 2. Hand-Schüller-Christiani haigus
 3. Letterer-Siwe haigus
- 

LCH uus klassifikatsioon

- töötati välja rahvusvaheliste uuringute käigus (*Gadner 2001*, keemiaravi I ja II faasi uuringud)
- põhineb maksa, kopsu, põrna ja vereloome süsteemi haaratusel (nn. ohustatud elundid)
- 3 rühma:
 1. multisüsteemne haaratus, sealhulgas vähemalt ühe nn. ohustatud elundi haaratus
 2. multisüsteemne haaratus, mis ei hõlma nn. ohustatud elundeid
 3. ühe süsteemi haaratus (näiteks luud)

LCH kliiniline sümptomaatika

- sõltub avaldumisvormist ja haaratud elunditest, organite säilunud funktsioonist
- lokaalne vorm on tihti asümptomaatiline (luulesioonid)

LCH luudes



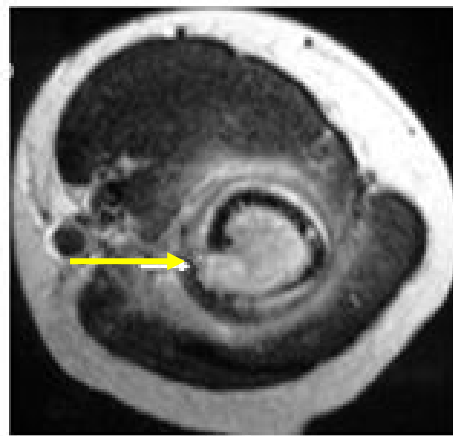
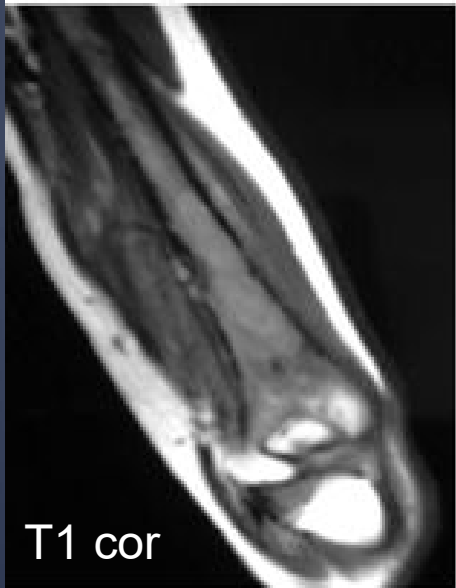
- Luulesioonid on 78%-l patsientidest¹:
 - 49% koljuluud
 - 23% vaagnaluud
 - 17% reieluu
 - 11% orbita
 - lülikehad, roided

LCH luulesioonid



- lüütilised kolded
- üksikud või mitmed
- sageli asümptomaatilised

- toruluudes sekundaarsed fraktuurid



T1 cor

T2 ax fatsat

Rö:

- lokaalne kortikaalne defekt (nool)
- periostaalne reaktsioon

MRT:

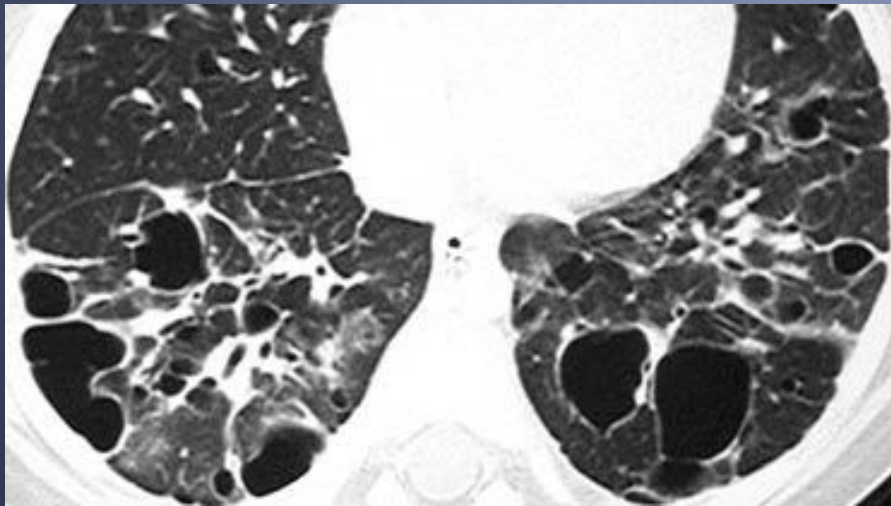
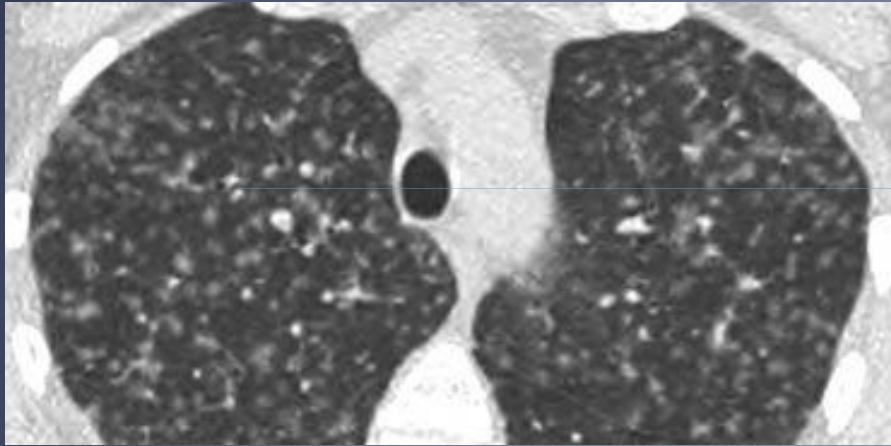
- kortikaalne defekt
- säsi infiltratsioon
- luuväline lisamass (nool)
- turse

LCH nahal



- 50%-l patsientidest nahalesioonid
- erütematoossed naasatud
- petehhiad serroosete naastudega, noodulid
- peanahk on hell, ei sügele
- võib tekkida alopeetsia
- sageli paraneb spontaanselt

LCH kopsus



- 20...40%-l patsientidest
- seos suitsetamisega (90%)
- köha, düspnoe
- ülasagarates
- algfaasis noodulid (granuloomid histiotsüütide ja eosinofiilidega)
- hiljem asenduvad noodulid fibroosiga, tekivad ebakorrapäraseid tsüstid
- 20%-l pneumotooraks, pleuraefusioon

LCH kesknärvisüsteemis

- esineb harva
- on aladiagnoositud (Prayer, 2004)
- süsteemse vormi korral

- hüpotaalamuse-hüpofüüsi funktsioonihäired → kasvuhormooni defitsiit, magediabeet
- väikeaju düsfunktsioon, koordinatsioonihäired (*Rosenfield, 1990*)
- võimalikud on ka mahulised lesioonid

- Viini radioloogide uurimustöö

D.Prayer et al. MR Imaging Presentation of Intracranial Disease Associated with Langerhans Cell Histiocytosis. *American Journal of Neuroradiology*. 25:880-891, May 2004

- 1993-2004 a.
- uuringus osales 20 riiki, 63 haiglat
- 163 patsienti tõestatud LCH-ga, 55 kontrollisikut
- patsientide vanus: 0,4...47 a.
- sooline suhe (M:N) 1,5:1
- peaaju MRT-uuring tehti keskmiselt 1,2 a. pärast LCH diagnoosimist

Tulemused:

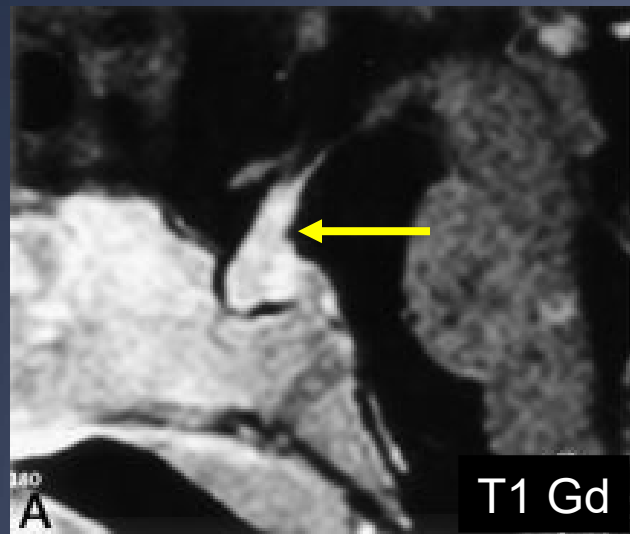
- 56% luulised lesioonid (näo)koljuluudes
- 29% ajukelmetega seotud lesioonid
- 6% *plexus choroideuse* lesioonid

- 50% infundibulumi paksenemine, kontrasteerumine
- 29% infundibulumi atroofia
- 28% hüpofüüsi tsüstjas muutus

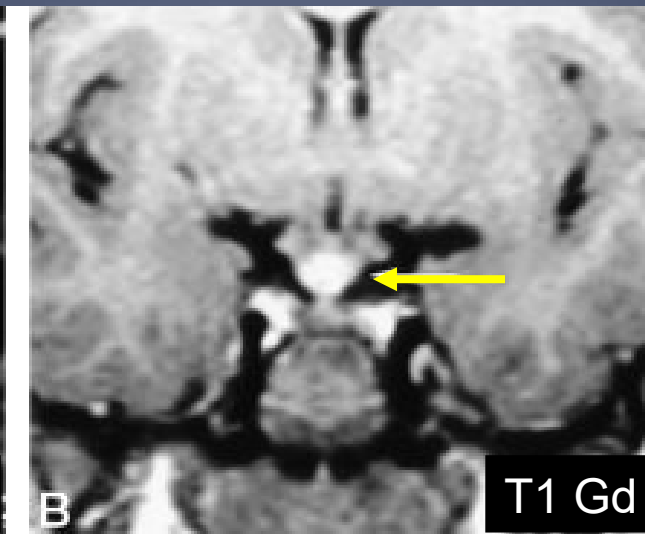
- 55% paranasaalsiinuste või mastoidrakustiku varjustus
(versus 20% kontrollisikutel)

- 70% Virchow-Robini ruumide rõhutatus
(versus 27% kontrollisikutel)

- 40% nucleus dentatuse muutused

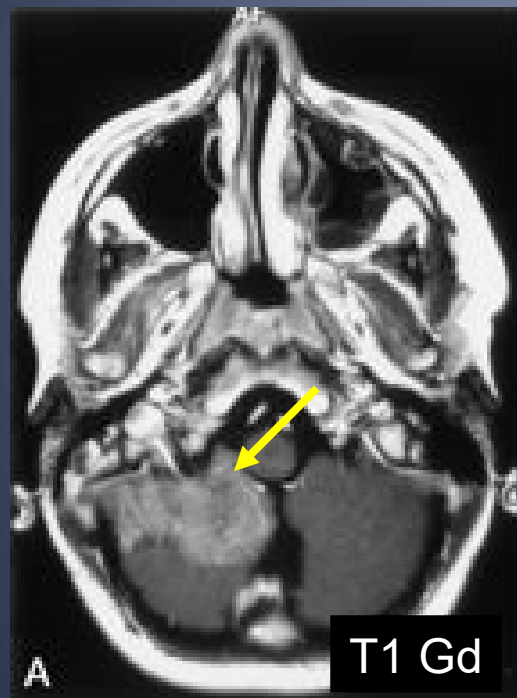


T1 Gd



T1 Gd

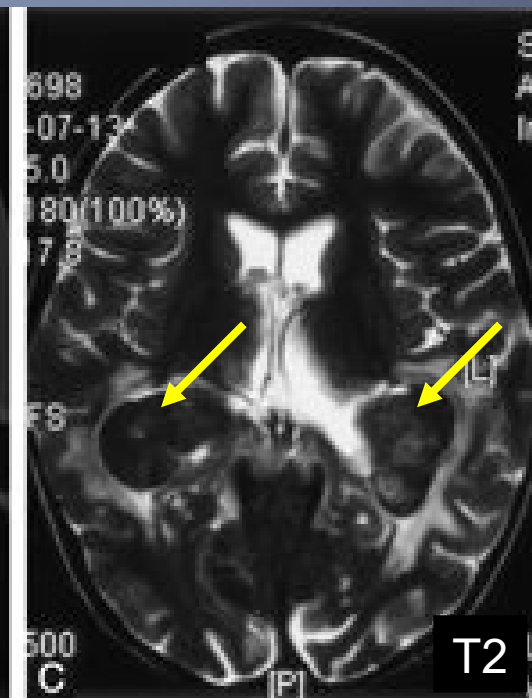
kontrasteeruv infundibulum
(kliiniliselt magediabeet)



T1 Gd

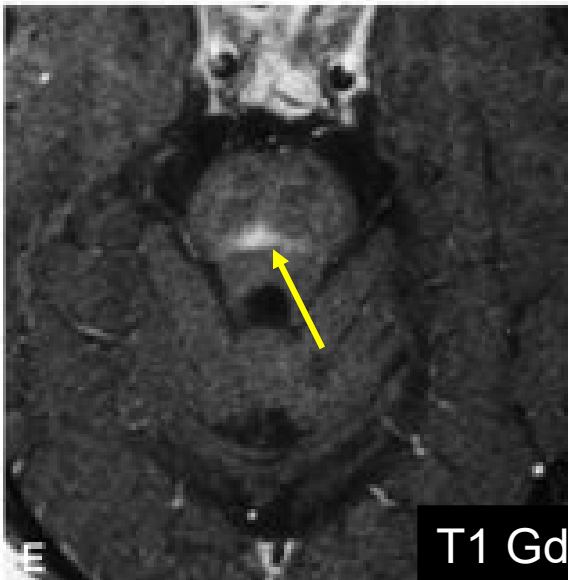
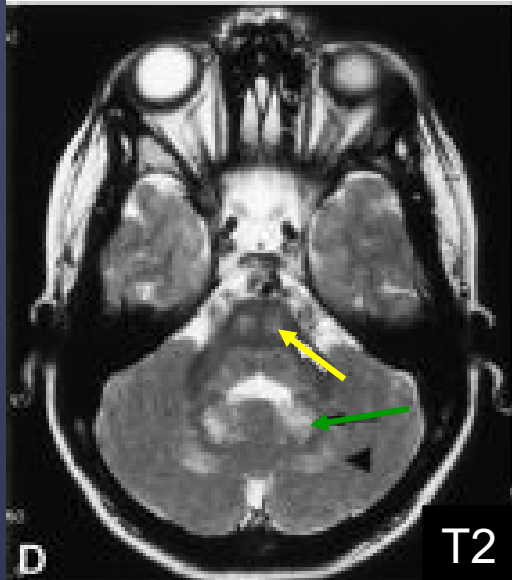
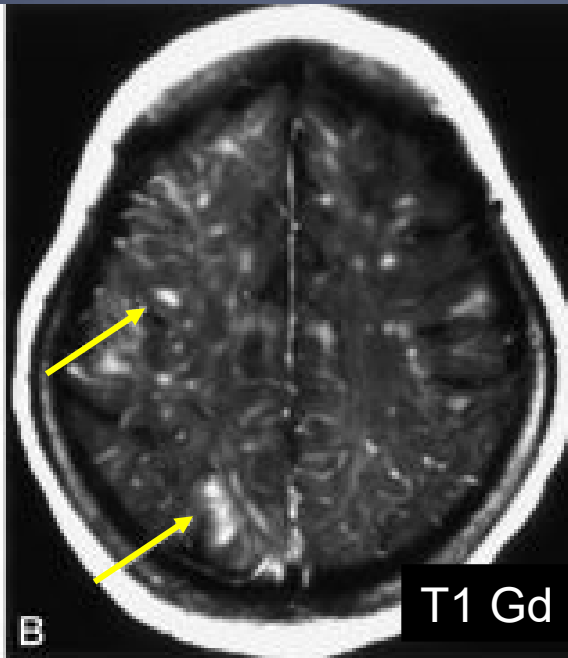
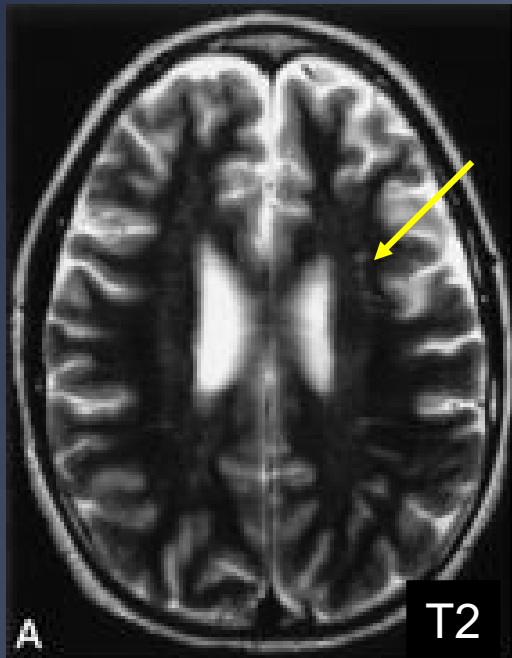


KT luuaken



T2

A. ekstraaksiaalne ajukelmega seotud kontrasteeruv mahuline lesioon. B. kaltsifikatsioonid, vasaku maksillaarsinuse varjustus. C. bilateraalsed hüpointensiivsed massid *plexus choroideustes*, valgeaine hüperintensiivsus



- A. Virchow-Robini ruumide rõhutatus
- B. kontrasteeruvad lesioonid, millest mõned on mahulised

D. T2 hüperintensiivsed lesioonid ponsi keskosas (kollane nool), *nucleus dentatus* (roheline nool), ümbritsevas valgeaines

E. kontrasteeruv lesioon ponsi keskosas (kliiniliselt düsartria, ataksia)

LCH mujal

- 30% patsientidest lümfadenopaatia (kaelal), kopsuvormi korral ka mediastiinumis
- maksa transaminaaside ja bilirubiini taseme tõus
- splenomegalia
- keskkõrva põletik – tüsistusena kurtus
- igemepõletik, hammaste väljalangemine, suulimaskesta veritsused

LCH diagnoos

- kliiniline kahtlus
- biopsia ja immunohistoloogia:
 - morfoloogilised muutused
 - Birbecki graanulid lesioonides
 - positiivne CD1a antigeen lesioonide rakkudes
- spetsiifiliste laborinäitejate tõus:
 - adenosiinfosfataas
 - S-100 proteiin
 - alfa-D-mannosidaas
 - maapähkli-letsitiin

LCH diagnoos

- radioloogilised uuringud:
 - luude röntgenülesvõte
 - UH lümfisõlmede hindamiseks
 - KT kopsust
 - MRT peaajust (kontrastainega)
 - ortopantogramm
 - *PET (uuringud alles käivad)
- endokriinne staatus (magediabeet, kasvuhormoon)
- funktsionaaldiagnostika (hingamis-, kuulmistestid)

LCH ravi

- 10...20% spontaanne paranemine (*Musculo*, 2003)
- ravijuhised puuduvad
- üksiku luulesiooni ravi on küretaaž (*Arceci*, 1998), vajadusel kiiritusravi (*Jahraus*, 2004)
- nahalesioonid --> toopiline kortikosteroidravi, 0.02% nitrosalv (*Hoeger*, 2000)
- multisüsteemse vormi korral keemiaravi (ühe või mitme preparaadiga),bioloogiline ravi, luuüdi siirdamine

* ravivõimalused täpsemalt: C.K.Tebbi et al. Histiocytosis. *eMedicine Pediatrics* 12.04.2007

LCH tüsistused

- enam multisüsteemse vormi korral
- ~50% haigestunutest mingi tüsistus
 - 20% kesknärvisüsteemi patoloogia (hormonaalhäired, ataksia) NB! kliiniline progressioon on võimalik ka norm MRT-leiu puhul!
 - kopsufibroos
 - maksafibroos, skleroseeriv kolangiit
 - ortopeedilised probleemid
 - kurtus
 - sekundaarsed vähkkasvajad (leukeemia, kilpnäärmevähk, lümfoomid, kesknärvisüsteemi tuumorid)

Muud histiotsütoosid

Juveniilne ksantogranuloom

- kõige sagedasem mitte-LCH histiotsütoos
- enam lastel
- lokaalse vormi korral spontaanne paranemine
- süsteemne vorm (kesknärvisüsteemi haaratusega) on raske kuluga
- immuunanalüüs
 - positiivne faktor XIIIa
 - fastsiin CD68
 - maapähkli aglutiniini letsitiin-test

Juveniilne ksantogranuloom



- mitmed ~1 cm kollakas-punased nahasõlmed (kaelal, peanahal)
- võimalikud lesioonid ka pehmetes kudedes, luudes, siseorganites (*Freyer, 1996*)



2005 a.

- 13.aastane tüdruk
- 2 kuud valud paremas sääres
- operatsioon koos luubiopsiaga:
 - luuõõnes kohupiima meenutav pehme mass
- histoloogia: vahuja tsütoplasmaga ja väikese ümara tuumaga rakud (ksantoomrakud) → ksantoom
- lõplik kliiniline diagnoos: D76.3 muud histiotsütoosid (ksantogranuloom)

Liiga “ilus”, et olla tõsi???



2006 a.

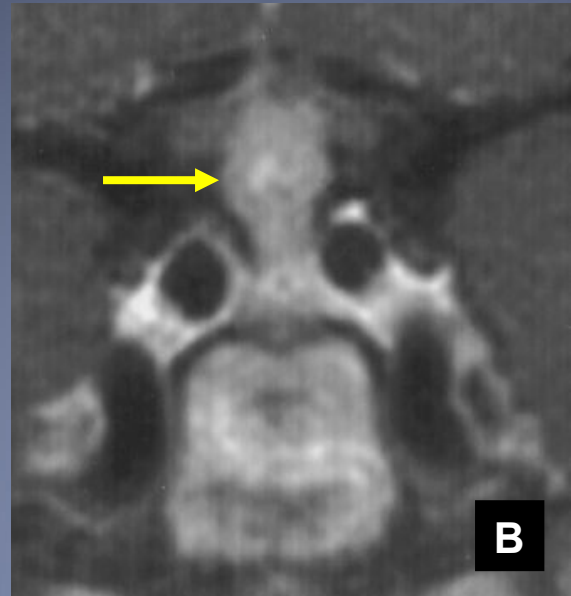
- 1.aasta pärast analoogsed kaebused
 - esialgne diagnoos: ksantogranuloom
 - osteoplastika + biopsia
 - histoloogia: rohkesti hiidrakke, sekundaarne põletikureaktsioon
- ↓
- hiidrakuline luutuumor
(lõplik kliiniline diagnoos)

- kumb histoloogiline vastus on õige?
- kirjanduse andmetel sisaldavad juveniilse ksantogranuloomi lesioonid lisaks histiotsüütidele ka hiidrakke*
- määrav tähtsus on immuunanalüüsidel, mida sellele patsiendile paraku ei tehtud

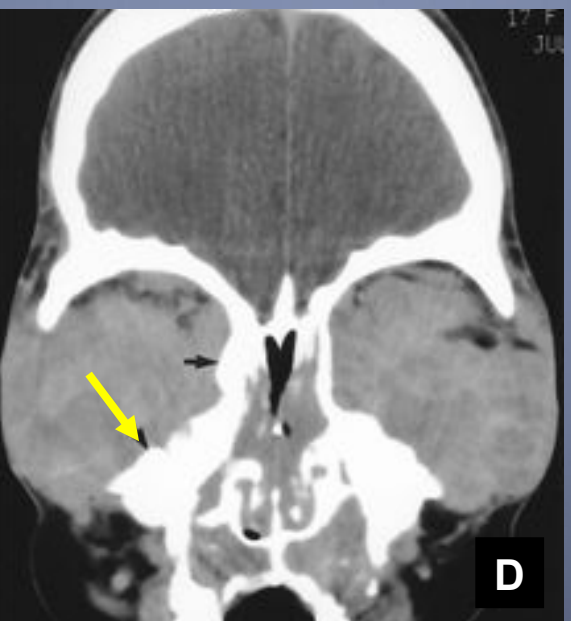
* C.K.Tebbi et al. Histiocytosis. *eMedicine Pediatrics* 12.04.2007

Siinushistiotsütoos (Rosai-Dorfmani haigus)

- massiivne lümfisõlmede suurenemine (kaelal)
- üldsümptomatika (palavik, öine higistamine, liigesvalud), nahalööve
- võimalik luude, kesknärvisüsteemi haaratus
- verepildi muutused (leukotsütoos, immunoglobuliinide tõus, reumatoidfaktori muutub positiivseks)
- sageli paraneb spontaanselt



- A. massiivselt suurenenud lümfisõlm
- B. T1WI Gd: paksenenud infundibulum, hallainega isointensiivselt kontrasteeruv lisamass suprasellaarsel



- C. kontrasteeruvad pehmekeelised lisamassid, eksoftalm, paremal nägemisnärvi kompressioon
- D. orbita hüperostoos

Reaktiivne hemofagotsütaarne sündroom

- taaspöörduv
- tekib viirusinfektsioonide (Epstein-Barri viiruse) ja kasvajate foonil
- kliiniliselt viirusinfektsiooni sümptomaatika
- põrna, maksa, lümfisõlmede suurenemine, nahalööve, pantsütopeenia, koagultasioonihäired

Perekondlik hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos

- autosoom-retsessiivne haigus
- multisüsteemne haigus:
 - hepatosplenomegalia
 - lööve
 - kesknärvisüsteemi lesioonid (valgeaines, ajutüves)
 - vereloomede düsfunktsioon (pansütopeenia)
- ilma ravita fataalne
- raviks luuüdi siirdamine

Kokkuvõte

- histiotsütoosid on aladiagnoositud
- kõige sagedasem histiotsütoos on LCH
- diagnoosi eelduseks on põhjendatud kliiniline kahtlus
 - püsivad verepildi muutused
 - hormonaalhäired (magediabeet, kasvuhormooni defitsiit)
 - nahalööve, kuulmislanguus, ataksia
- määravad on immuunanalüüsid, histoloogia
- radioloogiline leid on mittespetsiifiline

Kokkuvõte

- histiotsütoosile võiks mõelda, kui näeme...
 - lüütilist luulesiooni
 - massiivset lümfisõlmede suurenemist (eriti kaelal)
 - suitsetajal mitmeid noduleid (*tree-in-bud*) ja hiljem ebakorrapäraseid tsüste kopsude ülasagarates
 - hepatosplenomegaaliat (pan-)tsütopeeniat foonil
- kesknärvisüsteemi lesionid esinevad enamasti multisüsteemse vormi korral

Kasutatud kirjandus

1. C.K.Tebbi et al. Histiocytosis. *eMedicine Pediatrics* 12.04.2007
2. P O'Donnell. Evaluation of focal bone lesions: basic principles and clinical scenarios. (<http://imaging.birjournals.org>)
Imaging 2003;15:298-323.
3. D.Prayer et al. MR Imaging Presentation of Intracranial Disease Associated with Langerhans Cell Histiocytosis. *American Journal of Neuroradiology*. 25:880-891, May 2004
4. C.Piggott et al. Juvenile Xanthogranuloma. *eMedicine*. 29.02.08
5. R.J.Woodcock. Sinus Histiocytosis (Rosai-Dorfman Disease) of the Suprasellar Region: MR Imaging Findings-A Case Report. RSNA, 1999.
6. <http://www.nlm.nih.gov/MEDLINEPLUS/ency/article/000068.htm>
7. www.radiologyassistant.nl

Täna tähelepanu eest!

