

УДК 616.155-091.8

## МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГИСТИОЦИТОЗОВ: НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

М.А. Травин, Т.А. Агеева, А.П. Надеев, Е.А. Щедрина

Опухоли гистиоцитарного происхождения – редкая патология, развивающаяся из дендритных клеток и макрофагов. В работе проанализировано 728 прижизненных исследований биопсийного материала, из которых гистиоцитозы составили 5 наблюдений. 3 наблюдения были отнесены к группе лангергансоклеточных гистиоцитозов, 2 наблюдения – к группе злокачественных гистиоцитозов. Приведены их морфологическая и иммуногистохимическая характеристики. Гистиоцитозы представляют собой разнородную и крайне редко встречающуюся патологию, что вызывает диагностические сложности и требует комплексного подхода к диагностике и последующей терапии заболеваний. Данные заболевания могут протекать под “маской” других заболеваний с вовлечением кожи и лимфатического региона.

*Ключевые слова:* гистиоцитоз; макрофаги; дендритные клетки; клетки Лангерганса; иммуногистохимическое исследование; патоморфология.

## ГИСТИОЦИТОЗДОРДУН МОРФОЛОГИЯЛЫК МҮНӨЗДӨМӨСҮ: ТАЖРЫЙБАДАН БАЙКОО

Гистиоцитардык шишиктер – дендрит клеткаларынан жана макрофагтардан өнүккөн сейрек патология. Бул эмгекте 728 биопсиялык материалды тирүү кезинде изилдөө талдоого алынды, анын ичинде 5 байкоо жүргүзүүнү гистиоцитоздор түздү. 3 байкоо жүргүзүү лангергансоклеткалык гистиоцитоздордун тобуна киргизилди, 2 байкоо жүргүзүү – залалдуу гистиоцитоздордун тобуна кирет. Алардын морфологиялык жана иммуногистохимиялык мүнөздөмөсү келтирилди. Гистиоцитоздор ар түрдүү жана өтө сейрек кездешүүчү патология болуп эсептелет, мунун өзү дартты аныктоодо оордук жаратат, оорунун дартын аныктоо жана андан ары дарылоодо комплекстүү мамилени талап кылат. Бул оорулар тери жана лимфа аймагы тартылган башка оорулардын караанында өтүшү мүмкүн.

*Түйүндүү сөздөр:* гистиоцитоз; макрофагдар; дендрит клеткалары; Лангерганс клеикалары; иммуногистохимиялык изилдөөлөр; патоморфология.

## MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HISTIOCYTOSIS: A CASE REPORT

М.А. Travin, Т.А. Ageeva, А.Р. Nadeev, Е.А. Shchedrina

Tumors of histiocytic origin are rare pathology developing from dendritic cells and macrophages. In this work 728 intravital researches of biopsy material were analyzed, 5 observations of which were made of histiocytosis, 3 observations were assigned to the group of langerhans-cells histiocytosis, 2 observations - to the group of malignant histiocytosis. Their morphological and immunohistochemical characteristics are provided. Histiocytosis is a heterogeneous and extremely rare pathology, which causes diagnostic difficulties and requires an integrated approach to diagnosis and subsequent therapy of diseases. These diseases can occur under the "mask" of other diseases involving the skin and lymphatic region.

*Keywords:* histiocytosis; macrophages; dendritic cells; Langerhans cells; immunohistochemical study; pathomorphology.

**Актуальность.** Опухоли гистиоцитарного происхождения – достаточно редкая группа заболеваний, которые развиваются из клеточных субпопуляций, дифференцирующихся в мононуклеарные фагоциты и дендритные клетки (ДК). Среди

опухолей лимфоидной ткани злокачественные гистиоцитозы встречаются менее чем в 1 % наблюдений и развиваются в любом возрасте [1, 2]. Данная группа заболеваний характеризуется чрезвычайно многообразием клинических проявлений –

от доброкачественно протекающих вариантов до диссеминированных агрессивных форм, быстро приводящих к летальному исходу. Злокачественные гистиоцитозы подразделяют на три категории: лангергансоклочечные, нелангергансоклочечные и злокачественные гистиоцитозы [3]. В дальнейшем было описано более 100 различных подтипов опухолей гистиоцитарного происхождения, что потребовало создания новой классификации, в основу которой легли клинические, радиографические, морфологические, иммунофенотипические, генетические и молекулярные особенности.

Моноциты, макрофаги, гистиоциты (тканевые резидентные макрофаги) и ДК относятся к системе мононуклеарных фагоцитов, которые выполняют множество функций: фагоцитоз, презентация антигена с помощью молекул главного комплекса гистосовместимости с активацией Т-клеточного звена иммунитета, уничтожение клеток и их фрагментов, погибших путем апоптоза и др. [4, 5]. *In vitro* моноциты могут дифференцироваться в любой вариант мононуклеарных фагоцитов, при этом считается, что в нормальных условиях макрофаги и субпопуляции ДК, в том числе и клетки Лангерганса, являются самоподдерживающимися субпопуляциями [6].

В классификации опухолей гистиоцитарного происхождения выделяют группу “L” (лангергансоклочечные гистиоцитозы), группу “C” (кожные и мукокутаные гистиоцитозы), группу “M” (злокачественные гистиоцитозы), группу “R” (болезнь Розаи – Дорфмана и нелангергансоклочечные гистиоцитозы) и группу “H” (гемофагоцитарный синдром).

**Материалы и методы.** Исследовали материал, полученный путем эксцизионной биопсии лимфоузлов и опухолевых образований различной локализации у пациентов с направлением на иммуногистохимическое исследование опухолей. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином по стандартному протоколу. После патогистологического исследования проводили иммунофенотипирование опухолей с использованием панели моноклональных антител CD1a, CD21, CD45, CD68kp-1, CD68pg, HLA-DR, S-100. Индекс пролиферативной активности оценивался полуколичественным подсчетом позитивно окрашенных ядер с использованием антитела Ki-67.

**Результаты исследований.** За период 2012–2015 гг. на базе АНО Региональный центр высоких медицинских технологий (Новосибирск) было проведено 728 иммуногистохимических исследований у пациентов с различными лимфопролиферативными заболеваниями. Выявлено 5 случаев гистиоцитарных новообразований, что составило 0,69 %

от всех случаев злокачественных новообразований лимфоидной ткани.

В группу “L” (лангергансоклочечные гистиоцитозы) были отнесены 3 наблюдения.

#### **Пример 1**

**Мужчина, 26 лет.** Проведена биопсия легкого и образцы направлены для морфологического исследования с клиническим диагнозом: Туберкулез легких? Метастазы из невыявленного первичного очага? Опухолевый паттерн представлен сливающимися многочисленными склерозированными гранулемами, состоящими из среднего размера светлых клеток со скудной слабоэозинофильной цитоплазмой, напоминающие гистиоциты. Ядра клеток вытянутые, складчатые, изрезанные и дольчатые, со светлым хроматином и редко встречающимися ядрышками. Встречаются эпителиоидные клетки, зрелые лимфоидные элементы и единичные гигантские многоядерные клетки по типу инородных тел, гранулы гемосидерина и угольного пигмента. В некоторых гранулемах определяются небольшие зоны некроза, обильно инфильтрированного эозинофилами с примесью малых лимфоцитов. Формируются эозинофильные абсцессы. Позитивное иммуногистохимическое окрашивание с антителами CD1a, S100, CD68pg. Индекс маркера пролиферации Ki67 составил 16 %. Патоморфологическое заключение: Лангергансоклочечный гистиоцитоз с поражением лёгких.

#### **Пример 2**

**Женщина, 62 года.** Клинический диагноз: Рак ротоглотки справа. Опухолевый субстрат представлен разрастанием крупных светлых клеток со скудной эозинофильной цитоплазмой, формирующей тяжи и солидные поля, которые расположены под многослойным плоским эпителием. Фоновый компонент представлен эозинофилами, малыми лимфоцитами, плазмочитами. Позитивное иммуногистохимическое окрашивание с антителами CD1a, S100, CD68pg, CD68kp-1. Индекс мечения маркера пролиферации Ki67 составил 8 %. Патоморфологическое заключение: Лангергансоклочечный гистиоцитоз с поражением миндалин.

#### **Пример 3**

**Женщина, 45 лет.** Клинический диагноз: Лимфома? Морфологический субстрат представлен солидным паттерном из опухолевых гистиоцитов с фоновым компонентом, состоящим из эозинофилов, малых лимфоцитов. Позитивное иммуногистохимическое окрашивание с антителами CD1a, S100, CD68pg, CD68kp-1. Индекс мечения маркера пролиферации Ki67 составил 66 %. Патогистологическое заключение: Лангергансоклочечный гистиоцитоз с высоким пролиферативным индексом.

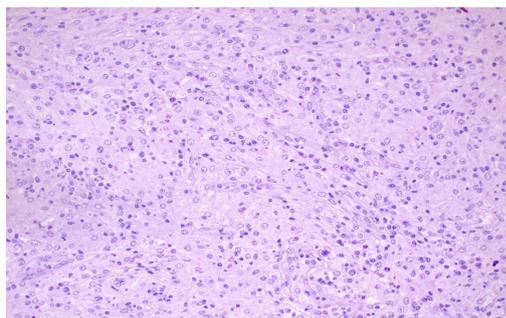


Рисунок 1 – Злокачественный гистиоцитоз, группа “М”: гистиоцитарная саркома. В дерме выявляется инфильтрат из опухолевых гистиоцитов с хорошо выраженной вакуолизированной и просветлённой цитоплазмой. Окраска гематоксилином и эозином, ув. × 200

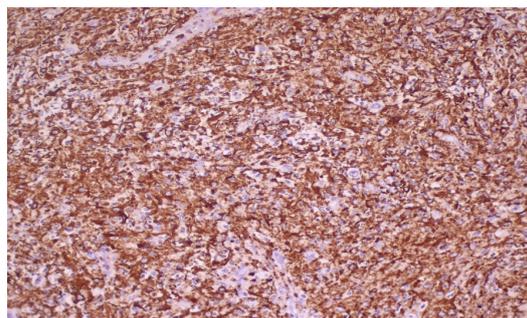


Рисунок 2 – Гистиоцитарная саркома. Положительная реакция опухолевых клеток с антителом CD68pg. Иммуногистохимическая реакция. Докраска гематоксилином, ув. × 200

В группу “М” (злокачественные гистиоцитозы) отнесен случай наблюдения мужчины 38 лет, клинически представленный генерализованным поражением кожи в виде красно-коричневых бляшек диаметром 3–6 мм. Клинический диагноз: Гистиоцитоз? Опухолевый субстрат представлен крупноклеточным солидным паттерном из атипичных полиморфных гистиоцитов со слабовыраженным фоновым компонентом (рисунок 1). Позитивное иммуногистохимическое окрашивание с антителами CD45, S100, CD68pg (рисунок 2), CD68kp-1, HLA-DR. Получены негативные реакции с антителом CD1a. Индекс мечения маркера пролиферации Ki 67 составил 48 %. Патоморфологическое заключение: злокачественный нелангергансоклочечный гистиоцитоз с поражением кожи.

Также в группе “М” мы наблюдали женщину 51 года с клиническим диагнозом: Лимфома. Лимфома Ходжкина? Опухолевый паттерн был представлен разрастанием разнонаправленных пучков, нодулей и тяжей из веретеновидных клеток с просветлённой цитоплазмой. Позитивное иммуногистохимическое окрашивание с антителами CD21, HLA-DR, негативная реакция с антителами CD1a, S100, CD68pg, CD68kp-1. Индекс мечения маркера пролиферации Ki67 составил 6 %. Патоморфологическое заключение: Вторичный злокачественный нелангергансоклочечный гистиоцитоз, вариант саркомы из фолликулярно-дендритических клеток.

В группах “R”, “C” и “H” собственных наблюдений не было.

Таким образом, гистиоцитозы представляют собой разнородную и крайне редко встречающуюся патологию, что вызывает диагностические

сложности и требует комплексного подхода к диагностике и последующей терапии заболеваний. Отсутствие собственных наблюдений в ряде групп может быть обусловлено регионарными особенностями, а также тем фактом, что данные заболевания могут протекать под “маской” других заболеваний с вовлечением кожи и лимфатического региона.

#### Литература

1. Favara B.E., Feller A.C., Pauli M. et al. Contemporary classification of histiocytic disorders // *Med Pediatr Oncol*. 1997. № 29. P. 157–66.
2. Pileri S.A., Grogan T.M., Harris N.L. et al. Tumours of histiocytes and accessory dendritic cells: an immunohistochemical approach to classification from the International Lymphoma Study Group based on 61 cases // *Histopathology*. 2002. № 41. P. 1–29.
3. Writing Group of the Histiocyte Society. Histiocytosis syndromes in children // *Lancet*. 1987. № 1 (8526). P. 208–209.
4. Collin M., McGovern N., Haniffa M. Human dendritic cell subsets // *Immunology*. 2013. 140 (1). P. 22–30.
5. Guilliams M., Ginhoux F., Jakubzick C. et al. Dendritic cells, monocytes and macrophages: a unified nomenclature based on ontogeny // *Nat Rev Immunol*. 2014. 14 (8). P. 571–578.
6. Jean-François Emile, Oussama Abla, Sylvie Fraitag et. al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages // *Blood*. 2016. № 127. P. 2672–2681.