

*Гистиоцитозы в детском  
возрасте.*



Романова О. Н.  
РНПЦДОГ

# *Частота*

---

- Наблюдается у детей от 1 : 200.000 до 1 : 2.000.000 детского населения.
- Соотношение по полу: М:Д - 2:1.

## *Патология.*

---

- Патологические клетки Лангерганса (КЛ) представляют собой гистиоциты, содержащие гранулы Вирбека, которые выглядят как цитоплазматические органеллы в форме теннисной ракетки с прозрачной центральной зоной и служат диагностическим признаком гистиоцитоза из клеток Лангерганса (ГКЛ).

## *Патология.*

---

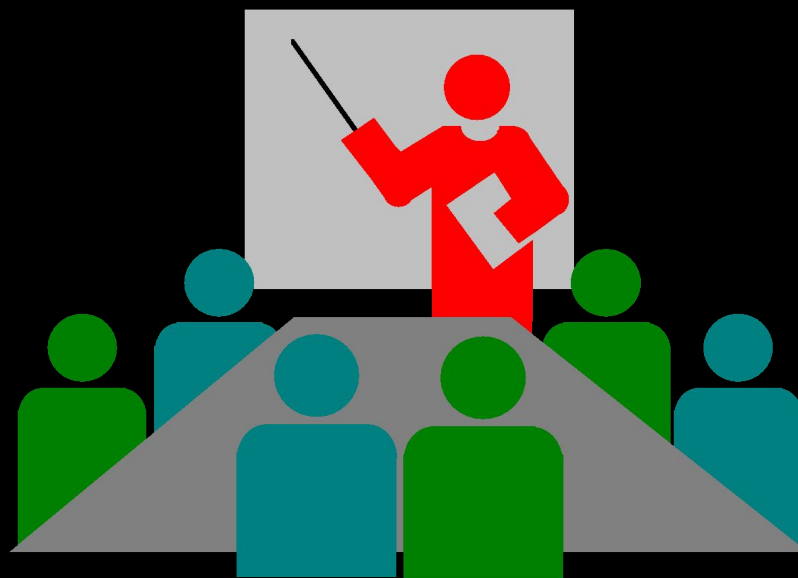
- Гранула Вирбека можно обнаружить с помощью электронной микроскопией. Патологические клетки Лангерганса отличаются от нормальных клеток Лангерганса эпидермиса по иммунофенотипу.

*Иммунофенотип  
патологических клеток  
Лангерганса.*

	CD11c	CD4	CD14	CD1	S100	ГВ
НКЛ	-	$\pm$	-	+	+	+
ПКЛ	+	+	+	+	+	+

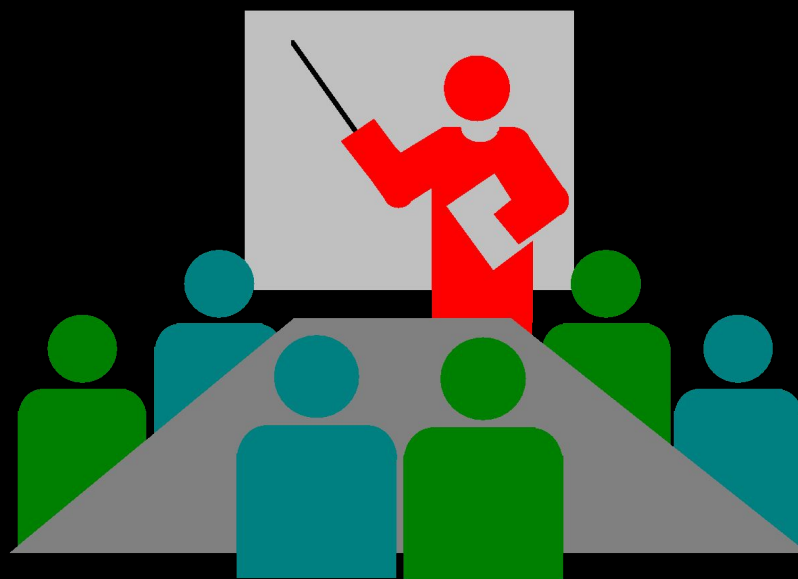
# Стадирование ГКЛ.

- Стадирование ГКЛ:
- Группа А: только кость или кость с вовлечением первичного звена л/у, собирающих лимфу из данной зоны и/или с вовлечением прилежащих мягких тканей.



# Стадирование ГКЛ.

- Стадирование ГКЛ:
- Группа В:кожа и/или других слизистых оболочек только или с вовлечением связанных поверхностных л/у.



# Стадирование ГКЛ.

- Стадирование ГКЛ:
- Группа С: мягкие ткани и внутренние органы только исключая все выше перечисленное и мультисистемные заболевания: с вовлечением





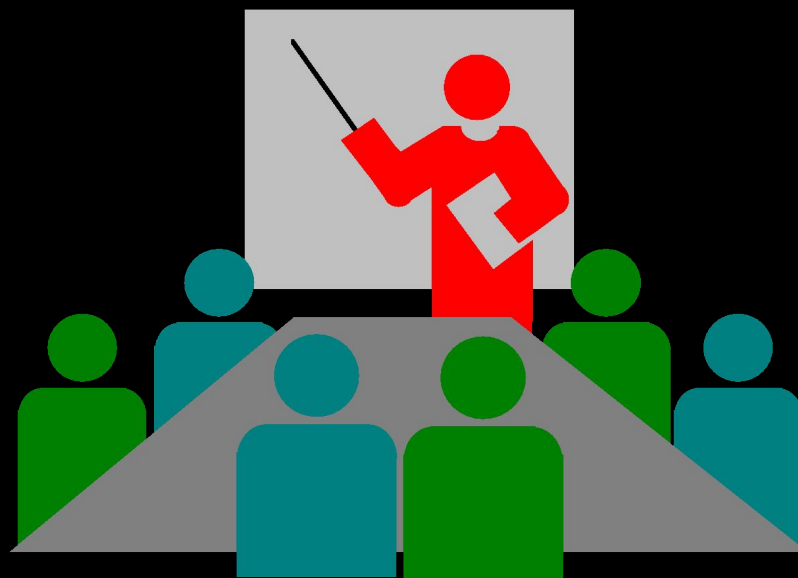
# Стадирование ГКЛ.

- специфических тканей: легких, л/у, головного мозга.
- Группа Д: мульти-системные заболевания с или в сочетании с вышесказанным; каждого отдельного



# Стадирование ГКЛ.

- органа/ткани с вовлечением:кожи, костного мозга, костей).



# *Система стадирования по Greenberger.*

- Стадия I: а) единичный очаг в кости;
- б) множественные очаги в одной кости или в разных.
- Стадия II: а) возраст 24 месяца при диагностике и наличие одного или нескольких пораженных органов и систем: несахарный диабет, зубы и десны, л/у, кожа себорея, любой участок

# *Система стадирования по Greenberger.*

- тела; небольшое поражение легких (например, по рентгенограмме грудной клетки виден инфильтрат при отсутствии клинических симптомов или больших опухолей); единичные очаги в костном мозге.
- Стадия III: а) возраст менее 24 мес при диагностике с поражением любой

# *Система стадирования по Greenberger.*

- системы, упомянутой в стадии II, или:
- б) возраст более 24 мес с поражением печени и(или) селезенки, массивное поражение л/у (узлы 5х5х5 см в нескольких местах выше или ниже диафрагмы), большое поражение легких во всех зонах с явным фиброзом<sup>4</sup> поражение костного мозга.

# *Система стадирования по Greenberger.*

- Стадия IV: селезенка пальпируется более 6 см ниже реберного края, лихорадка дольше 1 мес с поражением каких - либо из органов и систем, упомянутых выше, или всех этих органов и систем, или без такого поражения.
- Стадия V: особый моноцитоз в периферической крови (более 20%) помимо

# *Система стадирования по Greenberger.*

- признаков стадий III - IV.
- Пересмотренная система Lahey:
- дисфункцию печени констатируют в том случае, если имеется гипопроteinемия (менее 5,5 г/дл общего белка и(или) менее 2,5 г/дл альбумина), асцит или гипербилирубинемия (общий билирубин сыворотки более 1,5 мг/дл).

# *Система стадирования по Greenberger.*

- Пересмотренная система Lahey:
- дисфункцию легких констатируют в том случае, если имеются учащенное дыхание, одышка, цианоз, кашель, пневмоторакс или выпот в плевре;
- дисфункцию гемопоэза констатируют, если имеется анемия (гемоглобин менее 10 гр/дл), лейкопения (число лейкоцитов



# *Система стадирования по Greenberger.*

- Пересмотренная система Lahey:
- менее 4000/мм<sup>3</sup>), нейтропения (число нейтрофилов менее 1500/мм<sup>3</sup>) или тромбоцитопения (число тромбоцитов менее 100 000/мм<sup>3</sup>);
- благоприятный прогноз ассоциируется с отсутствием дисфункции органов и систем. Неблагоприятный прогноз

# *Система стадирования по Greenberger.*

- Пересмотренная система Lahey:
- ассоциируется с наличием дисфункции одной или нескольких систем.
- Группы риска по классификации Юго - западной онкологической группы: дисфункция органов определяется по системе Lahey. Больные без дисфункции органов старше 2 лет относятся к группе

# *Система стадирования по Greenberger.*

---

- низкого риска. Группа промежуточного риска включает детей до 2 лет без дисфункции органов. Больные любого возраста с поражением органов относятся к группе высокого риска.

# Система стадирования по Osband

- Фактор:
  - возраст в момент  
выявления:
  - более 2
  - менее 2
  - число пораженных  
органов:
  - менее 4
- Очки:
  - 0
  - 1
  - 0

# *Система стадирования по Osband*

- Фактор:
  - более 4
  - наличие дисфункции печени, легких или системы гемопоэза, по определению Lahey:
  - нет
  - есть
- Очки:
  - 1
  - 0
  - 1

# *Система стадирования по Osband*

---

- Стадия:
  - I
  - II
  - III
  - IV
- Число очков:
  - 0
  - 1
  - 2
  - 3

## *Клинические проявления.*

---

- Клинические проявления зависят от места поражения, числа вовлеченных в процесс органов с наличием или без нарушения их функций.
- **Кости.** Поражения костей является распространенным симптомокомплексом у детей старше 2-х лет и проявляется локальными болями, иногда в сочетании

## *Клинические проявления.*

- с мягкотканной опухолью. Поражения костей орбиты приводят к экзофтальму; при поражении десен и челюсти наблюдается преждевременное выпадение зубов или повреждения. Могут также иметь место боли в спине и уменьшение высоты позвонков. Редко может наблюдаться компрессия



# *Клинические проявления.*

---

- спинного мозга.
- **Кожа:** себорейная экзема, петехия и пурпура; гранулематозные язвенные повреждения; ксантоматозные повреждения; бронзовая кожа.
- **Легкие:** вовлечение легких может быть повлечь за собой дисфункцию органа, которая проявляется тахипное, диспное,

## *Клинические проявления.*

- цианоз, кашель, пневмоторакс, плеврит. Рентгенографически можно видеть уплотнения или инфильтраты в виде диффузных кистозных изменений, узловую инфильтрацию, обширные фиброзы.
- **Печень:** признаки дисфункции печени - гипопротеинемия, асцит, отеки,

## *Клинические проявления.*

---

- гипербилирубинемия без признаков гемолиза На пункционной биопсии печени могут быть признаки холестаза, обусловленного склерозирующим холангитом, с поражением внутрипеченочных протоков или пролиферацией гистиоцитарных клеток в перипортальных зонах. Возможно

## *Клинические проявления.*

---

- развитие портальной гипертензии и кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода. Печеночная недостаточность, обусловленная билиарным циррозом встречается редко.
- Система кроветворения: анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения. Наличие большого

## *Клинические проявления.*

---

- числа гистиоцитов в аспирате костного мозга не рассматривается как доказательство дисфункции костного мозга.
- **Лимфатические узлы:** увеличение в размерах чаще шейные.
- **ЦНС.**

# *Клинические проявления ГКЛ.*

- Клинические признаки:
- повреждения костей:
- только костей
- экзофтальм
- среднего уха
- аномалии зубов
- Частота наблюдения %:
- 78
- 40
- 15 - 25
- 20 - 30
- 20

# *Клинические проявления ГКЛ.*



- Клинические признаки:
- кожа и слизистые оболочки:
- себорейный дерматит
- гингивостоматит
- язвы ЖКТ
- Частота наблюдения %:
- 35 - 45

# *Клинические проявления ГКЛ.*

- Клинические признаки:
- поражения легких
- дисфункция органа
- гепатоспленомегалия
- дисфункция печени
- ЛАП
- поражения к/м
- Частота наблюдения %:
- 25 - 30
- 25 - 30
- 30
- 30



# *Клинические проявления ГКЛ.*

- Клинические признаки:
- вовлечение гипофиза:
- несахарный диабет;
- задержка роста;
- задержка полового развития.
- Частота наблюдения %:
- 15 - 20

# *Клинические проявления ГКЛ.*

- Клинические признаки:
- ЦНС:
- температура, потеря веса, сонливость, раздражительность.
- Разнообразные симптомы и признаки:
- Частота наблюдения %:
- общие
- редко

# *Клинические проявления ГКЛ.*



- Клинические признаки:
- инфильтрация ЦНС, атрезия желчных ходов, синдром верхней полой вены, энтероколит.
- Частота наблюдения %:
- редко

# *Лабораторная диагностика*

---

- Гемоглобин и гематокрит
- уровень лейкоцитов и формула
- число тромбоцитов
- функциональные печеночные пробы: АлАТ, АсАТ, ЩФ, билирубин. Общий белок, альбумин;
- Коагулограмма: ПВ, АПТВ, ТВ, ФА

# *Лабораторная диагностика*

---

- Рентгенография грудной клетки
- скелетограмма
- УЗИ
- КТГ
- сцинтиграфия костей с технецием
- ЯМР, если рентгенограмма и сцинтиграфия с технецием негативны

# Лабораторная диагностика

---

Показания

Тесты

кратность

Анемия,  
лейкопения  
или  
тромбоцитоп  
ения

Костномозгов  
ая пункция и  
трепанобиопс  
ия

Через 6  
месяцев

# Лабораторная диагностика

---

Показания

Тесты

кратность

Изменения на  
рентгенограф  
ии, тахипное,  
интерокостал  
ьные  
втягивания

Функциона  
легких

Каждые 6  
месяцев

# Лабораторная диагностика

---

Показания

Тесты

кратность

Пациенты с  
изменением  
на рентгеног-  
рамме, кото-  
рым ХТ пока-  
зана,

Бронхоальвео-  
лярный  
лаваж,  
биопсия  
легких



# Лабораторная диагностика

---

Показания	Тесты	кратность
Необъяснима я хроничес- кая диарея с признаками малъабсорбц ии	Исследование тонкого кишечника с биопсией	При наличии симптомов

# Лабораторная диагностика

Показания	Тесты	кратность
Дисфункция печени	Биопсия печени	Выполняется для дифф. диагностики с циррозом
Гормональные и неврологические нарушения	КТ головного мозга	Каждые 6 месяцев

# Лабораторная диагностика

---

Показания	Тесты	кратность
Полость рта	Рентгенограф ия челюсти, консультация хирурга	Каждые 6 месяцев
Эндокринные нарушения	Исследование гормональног о статуса	При признаках

# *Лабораторная диагностика*

---

Показания	Тесты	кратность
Выделения из уха. Потеря слуха	Консультация ЛОР и аудиограмма	Каждые 6 месяцев

## *Лечение.*

---

- Химиотерапия показана пациентам:
- 1) с вовлечением в патологический процесс более чем трех органов, так как повышается частота летального исхода;
- 2) с признаками дисфункции органов;
- 3) с рецидивом и/или прогрессированием процесса несмотря на изначальную минимальную терапию.

## *Лечение.*

---

- Алгоритмы, показывающие расширение интенсивности ХТ при ГКЛ:
- **1 этап** лечения: пульс терапия высокими дозами метилпреднизолона: 30 - 40 мг/кг/ день в/в 3 дня подряд, повторяется каждые 3 - 4 недели X 2 раза;
- показания: 1) является изначальной терапией для всех пациентов с ГКЛ, для

## *Лечение.*

---

- которых ХТ считается показана; 2) как попытка избежать облучение; 3) как терапия при прогрессировании заболевания, если нет ответа на другую цитотоксическую терапию и изначальную глюкокортикостероидную.
- **2 этап:** при отсутствии ответа или при прогрессировании заболевания:

## *Лечение.*

- винбластин 6 мг/м<sup>2</sup>/неделю в/в 12 недель и преднизолон 1 мг/кг/день внутрь 12 недель.
- **3 этап:** при отсутствии ответа или развитии прогрессирования заболевания показана следующая терапия: цитозар 100 мг/м<sup>2</sup> подкожно 1, 2, 3, 4 дни недели - 0, 2, 5, 8, 12, 17, 23, 29, 35 недели;



## *Лечение.*

- винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 раз в неделю числом 0, 2, 5, 8, 12, 17, 23, 29, 35 недели (максимальная доза 2 мг);
- преднизолон внутрь 40 мг/м<sup>2</sup> 4 недели, затем 20 мг/м<sup>2</sup> - до 46 недели, затем с 46 - 52 неделю постепенное снижение дозы. Эта схема приводит к развитию ремиссии у 60 - 65% пациентов.

## *Лечение.*

- При слабом ответе или развитии рефрактерного заболевания может быть предложено введение випезида 16 или комбинированная терапия винкристином, циклофосфамидом, адриамицином, и преднизолоном.
- А) Випезид 16 100 - 150 мг/м<sup>2</sup>/день в/в 2 - х часовая инфузия 3 дня подряд,

## *Лечение.*

- каждые 3 - 4 недели и последний 3 месяц в зависимости от ответа.
- Б) винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> в/в в 8, 15, 22, 29 дни;
- циклофосфамид - 400 мг/м<sup>2</sup> в/в - 15 и 29 дни;
- адриамицин - 20 мг/м<sup>2</sup> в/в - 1, 2 дни;
- преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь 1 - 29 дни.

## *Лечение.*

---

- Частота введения - каждые 4 недели; общее число курсов - 9.
- Циклоспорин - эффективный препарат при лечении ГКЛ с дисфункцией органов и при прогрессировании заболевания. Циклоспорин ингибирует цитокин - связывающую клеточную активность, которая играет роль при развитии ГКЛ.

## *Лечение.*

---

- Схема: циклоспорин 6 мг/кг 2 раза в день внутрь 6 месяцев в зависимости от уровня циклоспорина в крови: уровень 150 - 250 нг/мл. При полной ремиссии заболевания, которая достигнута через 2 месяца от начала лечения, лечение циклоспорином продлевается до 6 месяцев и затем снижается до 6 мг/кг 1

## *Лечение.*

---

- раз в день при уровне 100 - 150 нг/мл следующие 6 месяцев - общая длительность терапии 12 месяцев. Преднизолон в дозе 2 мг/кг/день присоединяется к лечению циклоспорином через 2 месяца при наличии частичного ответа. Циклоспорин отменяется через 2 месяца при

## *Лечение.*

---

- отсутствии ответа.
- Триметоприм сульфаметоксазол назначается для профилактики пневмоцисты каринии 3 раза в неделю.
- Винбластин 5 мг/м<sup>2</sup> в неделю в/в заменяет преднизолон у пациентов. Которые достигли ремиссию после 2 месяцев лечения циклоспорином и преднизолоном.