

BOLESTI HISTIOCITA

SRĐANA ČULIĆ*

Histiocitoze dječje dobi su grupa bolesti koje karakterizira značajna proliferacija ili nakupljanje stanica monocitno-makrofagnog sustava. Zbog toga što se malo zna o etiologiji, patogenezi ili čak patologiji ove bolesti nomenklatura je prilično konfuzna. Histiociti, izuzevši folikularne dendritične stanice, nastaju u koštanoj srži, a svoj karakteristični fenotip razvijaju pod utjecajem različitih citokina kao što su GM-CSF, TNF- α , IL-3 i IL-4. Dijagnostički kriteriji vezani su uz morfoloiju stanice, površinske i citokemijske stanične markere i nalaze elektronske mikroskopije. Prema najnovijoj klasifikaciji ove bolesti se dijele na one promjenjivog i nepredvidivog biološkog ponašanja i maligne bolesti. Svaka od ovih bolesti dijeli se na bolesti dendritičnih stanica i makrofaga. Dvije najčešće bolesti histiocita su histiocitoza Langerhansovih stanica (LCH) i hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH), a od benignih sinus histiocitoza. LCH je bolest nepoznate etiologije, a karakterizira je proliferacija Langerhansovih stanica, koje mogu infiltrirati brojne organe kao što su: koža, limfni čvorovi, koštana srž, jetra, slezena, pluća, kosti, endokrini i probavni sustav. Ako se ne liječi može nastati spontano povlačenje ili diseminacija bolesti i oštećenje vitalnih organa. Dva specifična testa za dokazivanje LCH su pozitivan CD1a glycoprotein i Birbeckove granule. HLH se može prezentirati kao familijarna hemofagocitna limfohistiocitoza (FHLH) - primarna HLH ili hemofagocitni sindrom udružen s infekcijom (IASH) ili malignom bolešću (MASH) - sekundarna HLH. Sinus histiocitoza s masivnom limfadenopatijom nastaje zbog benigne proliferacije histiocita najčešće kod mlađih osoba, traje nekoliko mjeseci i ne ostavlja posljedice na bolesnika.

Deskriptori: BOLESTI HISTIOCITA, DIJETE

UVOD

Histiocitoze su bolesti karakterizirane značajnom proliferacijom i akumulacijom stanica monocitno-makrofagnog sustava. Histiocitima nazivamo dvije grupe imunoloških stanica, dendritične stanice (engl. *dendritic cells*-DC) (Slika 1) i makrofage (Slika 2) (1).

Histiociti, izuzevši folikularne dendritične stanice, nastaju u koštanoj srži, a svoj karakteristični fenotip razvijaju pod utjecajem različitih citokina kao što su čimbenik stimulacije granulocita i makrofaga (engl. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* - GM-CSF),

čimbenik tumorske nekroze (engl. *tumor necrosis factor- α* - TNF- α), interleukina 3 (IL-3) i IL-4. Diferenciraju se u dvije stanične linije, dendritična i monocitno-makrofagna serija. Smjer diferencijacije određuju citokini (Slika 3).

Novija klasifikacija dijeli bolesti histiocita na bolesti različitog biološkog ponašanja i one koje su maligne. Svaka od ovih bolesti je podijeljena u bolesti DC ili bolesti makrofaga. Dijagnozu svake pojedine bolesti postavljamo nakon identifikacije karakteristične stanice pomoću mikroskopa i imunofenotipizacijom. Dva najvažnija tipa histiocitoze, koja se često javljaju u dojenačko doba su histiocitoza Langerhansovih stanica (engl. *Langerhans Cell Histiocytosis* - LCH) i primarna hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH) (2).

Nezrele DC tipa Langerhansovih stanica (engl. *Langerhans Cell* - LC) se nakupljaju kod LCH, dok kod drugih vrsta bolesti histiocita nalazimo stanice

koje nisu LC. Ostale rijetke bolesti, kao što je sinus histiocitoza s masivnom limfadenopatijom (SHML), Rosai Dorfman obično su benigne. Kožne i intersticijalne DC su odgovorne za nastanak juvenilnog xanthogranuloma i diseminiranog xanthoma, dok su makrofazi stanice predominantne u hemofagocitnim sindromima. Internacionalno udruženje Histiocyte Society, koje okuplja kliničare, patologe i laboratorijske znanstvenike, osnovano je 1987. godine. Iste godine je preporučilo klasifikaciju bolesti histiocita, koja je prihvaćena i od Svjetske zdravstvene organizacije. Klasifikacija bolesti histiocita je prikazana u tablici 1 (3).

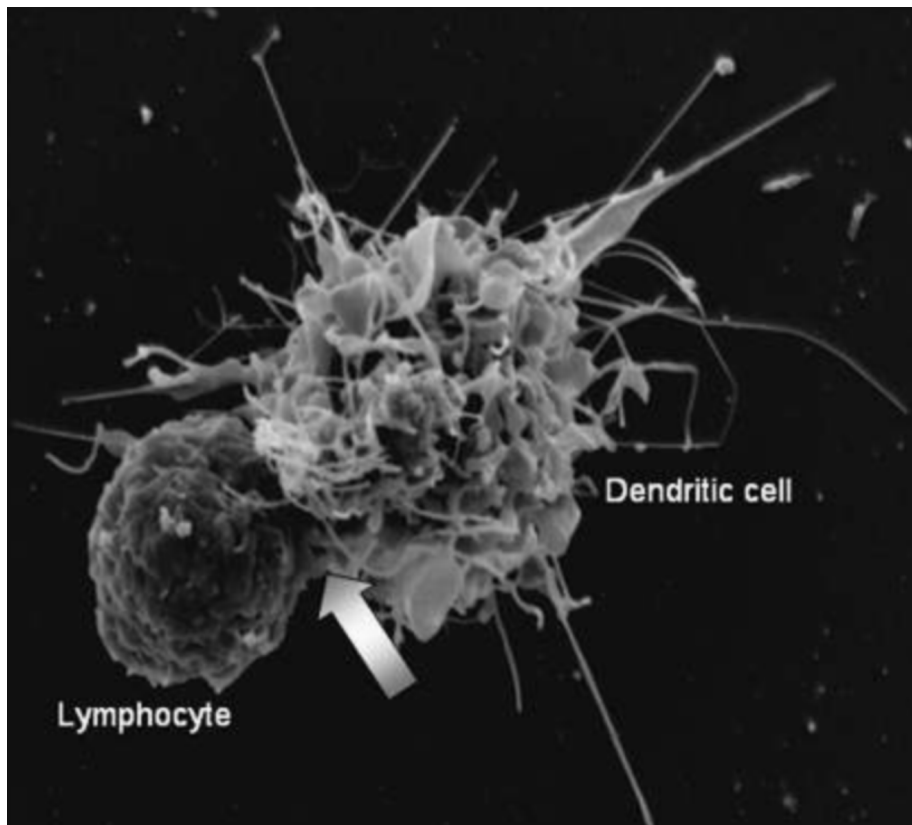
Grupa I

Histiocitoza Langerhansovih stanica

LCH je rijetka bolest koju karakteriziraju stanice slične Langerhansovim stanicama u epidermisu. Poznato je više sinonima za ovu bolest: Histiocitoza X,

*Klinička bolnica Split
Klinika za dječje bolesti
Klinički odjel za hematologiju, onkologiju,
imunologiju i medicinsku genetiku

Adresa za dopisivanje:
Prim. dr. sc. Srđana Čulić, dr. med.
Klinička bolnica Split
21000 Split, Spinčićeva 1
E-mail: srdjana.culic@st.t-com.hr



Preuzeto iz: www.avalon.net/~ajp/introductoryimages.htm

Slika 1.
Dendritična stanica

Figure 1
Dendritic cell

Eozinofilni granulom, Hand-Schuller-Christianova ili bolest Letterer-Siwe. LCH spada u grupu bolesti DC različitog biološkog ponašanja. Javlja se u jedno od 200000 djece, a 76% prije desete godine života. Normalne LC nalaze se primarno u epidermisu, orobukalnom i vaginalnom epitelu. Predstavljaju 1-2% svih epidermalnih stanica, najvažnije su stanice u kutnom imunološkom odgovoru i igraju značajnu ulogu u prezentaciji antigena. Nakon kontakta s antigenom migriraju u regionalne limfne čvorove (LČ) i postaju interdigitalne DC. U koži nalazimo također dendritične stanice koje imaju sposobnost prezentacije antigena ali nemaju Birbeckove granule. Koekspresija S-100 neuroproteina i CD1a antigena je karakteristična za LCH, dok je prisustvo Birbeckovih granula pod elektronskim mikroskopom specifično (Slika 4) (4).

Smatra se da su Birbeckove granule invaginacije stanične membrane, a obično su locirane u blizini Golgijeva apa-

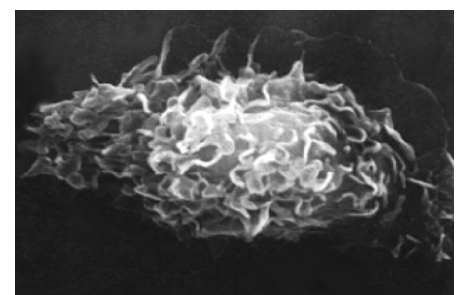
rata u stanici kao rigidne tubularne strukture u promjeru od 34 nm i centralnim dijelom koji naliči na patentni zatvarač. Broj stanica s ovim granulama u LCH lezijama varira od 2-69%. Granule se lakše otkrivaju u ranim lezijama, a rijetke su u jetri, slezeni i probavnom sustavu. Funkcija i porijeklo im je nepoznato, ali neka istraživanja ukazuju da mogu biti povezane s citokinima (5). Monoklono protutijelo O10 otkriva CD1a antigen u parafinskim blokovima tkiva i važno je za potvrdu dijagnoze LCH.

Histopatologija je uniformna bez obzira na težinu kliničke slike. U bazičnoj leziji predominiraju histiociti i patološke LC. LCH nastaje zbog monoklone proliferacije CD1a pozitivnih histiocita. Solitarne koštane lezije, često fatalna diseminirana multisistemska bolest i intermedijalne forme bolesti s multisistemskom infiltracijom su sve monoklone bolesti. Monoklona proliferacija hematopoetskih stanica obično

znači i neoplaziju, ali značajnost monoklonalnosti u LCH ostaje nejasna (6).

Čini se da nekoliko citokina igra ulogu u patogenezi LCH lezija kao što su proinflamatorni citokini IL-6, IL-2, IL-1, IL-8, TNF- α , GM-CSF i LIF dokazani u ovim lezijama. Virusna infekcija kao ključni etiološki uzrok nije dokazana, iako neki virusi mogu potaknuti stvaranje citokina i stimulirati rast LC. Bolest ima širok dijapazon kliničkih manifestacija od potencijalno letalnog multisistemskog procesa do solitarnih koštanih lezija koje se mogu odstraniti kiretažom. Intermedijalne forme karakteriziraju lezije u kostima, koži i mukoznim membranama i mogu biti udružene sa disfunkcijom različitih organa, dijabetes insipidusom ili kroničnom indolentnom bolesti. Najčešće su infiltrirane kosti lubanje, femur, tibija, skapula, čeljust, humerus, kralješci i rebra. RTG ukazuje na litične lezije s ili bez sklerotičnih rubova. Manifestiraju se bolnim otocima oko mjesta infiltracije (Slika 5).

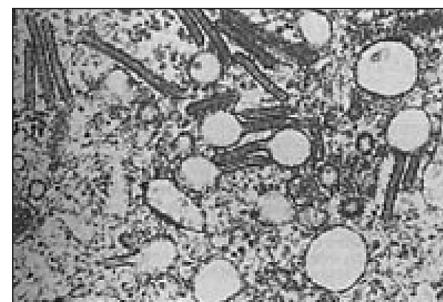
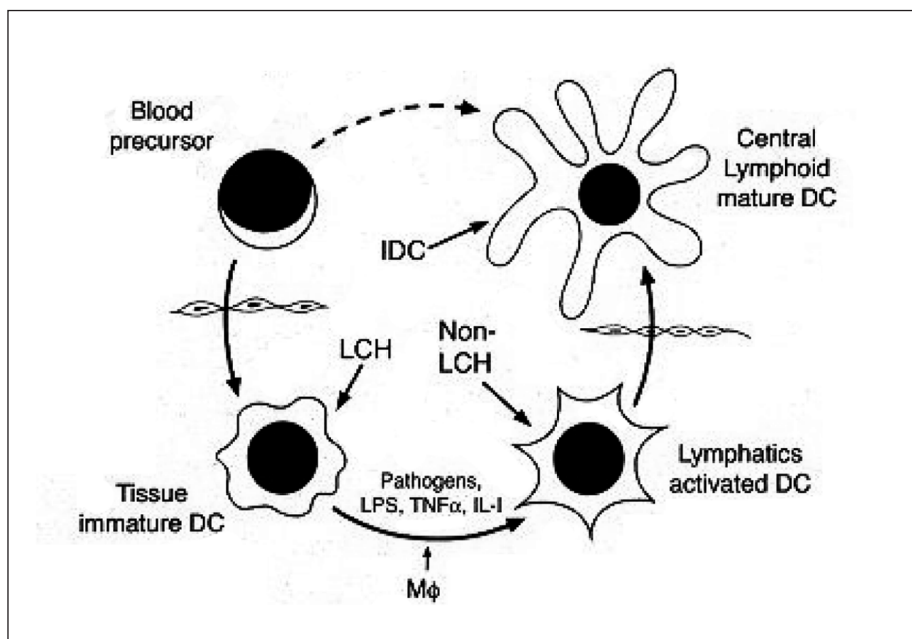
Infiltrati u koži mogu se naći kod više od 80% bolesnika. Izgledaju poput seboroičnih papula, petehijalnih ili purpuričnih, uniformne histologije. Najčešće su u intertriginoznim zonama i lumbosakralnoj regiji. Mogu biti zahvaćeni i nokti. Limfadenopatija može biti jedina manifestacija, a najčešća je kod multisistemskih bolesti ili kao regionalni proces vezan uz infiltraciju pripadajuće koštane ili kožne infiltracije. Najčešće su infiltrirani cervikalni LČ, zatim ingvinalni, aksilarni, medijastinalni i retroperitonealni. Slezena može biti infiltrirana i



Preuzeto iz: uhaweb.hartford.edu/BUGL/immune.htm

Slika 2.
Makrofag

Figure 2
Macrophage



Slika 4.
Birbeckove granule

Figure 4
Birbeck granule

često ne mogu dati pozitivne rezultate, jer su lezije fokalne. Može se razviti kronična respiratorna insuficijencija i fibroza pluća. Češća je u odraslih, ali je opisana i u djece različite životne dobi. Kod multisistemskih bolesti jetra je uvećana u 30-50% slučajeva, ali bez znakova jetrene disfunkcije. Nalazimo hiperplaziju Kupfferovih stanica ili portalnu infiltraciju, holangitis, fibrozu jetre i bilijarnu cirozu.

Zbog infiltracije timusa može nastati teška kortikalna atrofija i displazija timusa i posljedična disfunkcija T limfocita. Kod 18% bolesnika može biti infiltrirana koštana srž pa nastaje pancitopenija. Ne-

Preuzeto iz: <http://www.histio.org/society/LCH/Childhood/jaffe2.shtml>

Slika 3.
Diferencijacija histiocita
Figure 3
Differentiation of histiocytes

uvećana kod multisistemskih bolesti (5% bolesnika).

Infiltracija pluća može biti izolirana ili vezana uz multisistemsku bolest. Na-

staje u 25% bolesnika, kod kojih u 80% slučajeva nastaju kaverne ili cistične formacije. U bronhalnom lavatu naći će se veliki broj CD1a pozitivnih histiocita. Bronholavaža i transbronhalna biopsija

Tablica 1.
Klasifikacija bolesti histiocita u djece
Table 1
Classification of histiocytic disorders

Klasa	Sindrom	Tip stanice	Normalna stanična funkcija	Dijagnostičke karakteristike stanice
I	Histiocitoza Langerhansovih stanica	Langerhansove (dendritične) stanice	Prezentacija antigena	Birbeckove granule pod elektronskim mikroskopom, CD1 pozitivne stanice monocitno-makrofagnog sustava
II	Hemofagocitna limfocitocitoza - genetička - reaktivna	Mononuklearni fagociti	Procesuiranje antigena, fagocitoza	Negativne Birbeckove granule i CD1, pozitivna nespecifična esteraza
III	Maligne bolesti histiocita - Akutna monocitna leukemija (FAB M5) - Maligna histiocitoza - Pravi histiocitni limfom	Maligne stanice monocitno-makrofagnog sustava		Maligne morfološke karakteristike s staničnim bilježima klase II
IV	Ostali histiocitni sindromi - Sinus histiocitoza s masivnom limfadenopatijom (Rosai-Dorfmanova bolest) - Juvenilni xanthogranulom - Reticulohistiocitom	Mononuklearni fagociti	Procesuiranje antigena, fagocitoza	Negativne Birbeckove granule i CD1, pozitivna nespecifična esteraza



Slika 5.
Osteolitička žarišta na kostima lubanje i humerusa

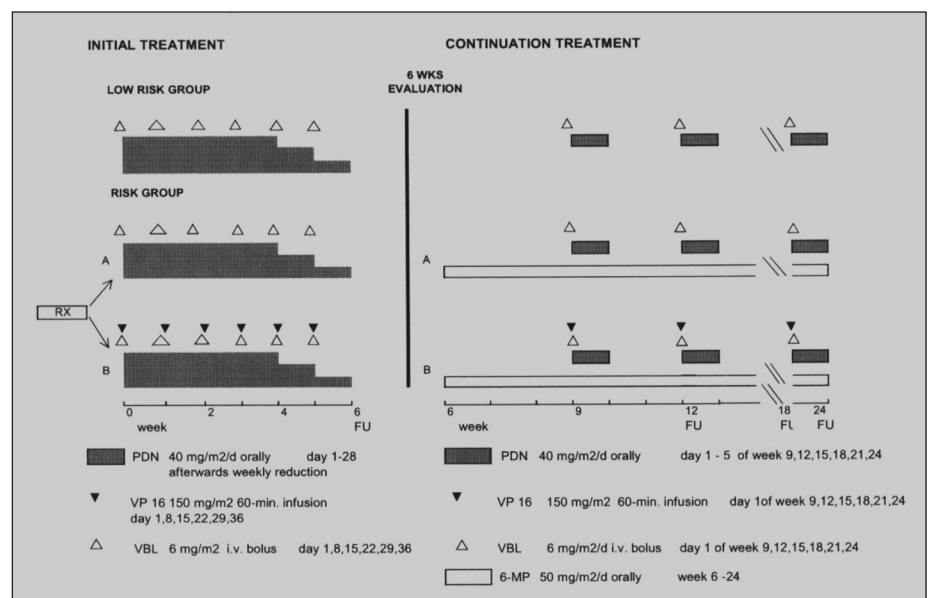
Figure 5
Osteolytic bone lesions in the skull and humerus

urološke disfunkcije se javljaju u 1-4% bolesnika: konvulzije, povećani intrakranijalni pritisak, gubitak sluha, tremor i atrofija optikusa. Najčešće su zahvaćeni pituitarno-hipotalamička osovina, hipotalamus i cerebellum. Gastrointestinalni sustav je izuzetno rijetko zahvaćen pa su povraćanje, proljev i enteropatija zbog gubitka proteina iznimno rijetki.

Dijabetes insipidus može nastati prije ili za vrijeme manifestacije LCH. Poliurija i polidipsija (6-8 litara dnevno) može pobuditi sumnju da se radi o LCH. Čest je kod bolesnika sa zahvaćenim kostima lubanje. Retardacija rasta može biti kasna komplikacija LCH zbog nedostatka hormona rasta kao i hipotireoza zbog infiltracije štitnjače. Multisistemska LCH često završava smrtno, ali može i ostaviti različita oštećenja u djece. Bernstrand je u svom istraživanju utvrdio da 51% bolesnika (33% multisistemska bolest, 67% vezana uz samo jedan sustav) prežive bez trajnih oštećenja, ali kod bolesnika s multisistemskom bolesti 19% ima oštećenja CNS-a (7).

Pri donošenju plana liječenja potrebno je ustanoviti stadij bolesti (multisistemska ili vezana uz jedan sustav). Neki od oblika ne zahtijevaju liječenje, dok je kod drugih potrebno primijeniti agresivno liječenje. Ako je bolest vezana uz jedan sustav najčešće kost, koža ili LČ primjena kortikosteroida može biti

dostatna. Multisistemska bolest se liječi polikemoterapijom, kortikosteroidima ili interferonom (8, 9). Bolesnici diljem svijeta danas se mogu liječiti standardiziranim protokolima koje donosi Histiocyte Society. Danas je to vrlo moćna stručna organizacija koja promovira nove načine liječenja i distribuira nova saznanja diljem svijeta (Slika 6).



Preuzeto iz: HS LCH III (2nd version: January 2002) Treatment protocol of the Third International Study for Langerhanscell Histiocytosis

Slika 6.
Plan liječenja LCH
Figure 6
Treatment plan LCH

Prognoza

Prognoza ovisi o dobi, zahvaćenosti organa, diseminaciji bolesti i odgovoru na terapiju. Multisistemska bolest razvija 60% bolesnika mlađih od tri godine i 50% ih preživi. Značajno lošiju prognozu imaju dojenčad kao i djeca koja imaju multisistemska bolest. Dob bolesnika kod dijagnoze je jedan od prognostičkih faktora, tako da što je bolesnik mlađi prognoza je lošija. Ako je broj zahvaćenih organa veći uz izraženu disfunkciju organa prognoza je lošija, naročito ako je zahvaćen hematopoetski sustav, jetra ili pluća.

Grupa II

Hemofagocitna limfohistiocitoza

Hemofagocitna limfohistiocitoza je prezentirana različitim spektrom nasljednih ili stečenih stanja, koje karakterizira poremećaj imunomsne regulacije različite težine. Klinička slika je posljedica pojačanog upalnog odgovora uzrokovanog hipersekrecijom proinflammatoryh citokina kao što su IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-10 i stimulirajućeg faktora makrofaga (M-CSF). Ove medijatore luče aktivira-

Tablica 2.

Dijagnostički kriteriji za HLH (autori Janka i Schneider)

Table 2

Diagnostic criteria for HLH (authors Janka and Schneider)

- Familijarna bolest/poznati genski defekt
- Klinički i laboratorijski kriteriji (5/8)
 - Temperatura
 - Splenomegalija
 - Citopenija ≥ 2 stanične linije
 - Hemoglobin < 90 g/L (ispod 4 tjedna < 120 g/L)
 - Neutrofilni $< 1 \times 10^9$ /L
 - Hipertrigliceridemija i/ili hipofibrinogenemija
 - Trigliceridi ≥ 3 mmol/L
 - Fibrinogen $< 1,5$ g/L
 - Feritin ≥ 500 μ g/L
 - sCD25 ≥ 2400 U/ml
 - Smanjena ili odsutna aktivnost NK stanica
 - Hemofagocitoza u koštanoj srži, CNS-u ili limfnim čvorovima

Evidentni simptomi od strane CNS-a sa srednjom pleocitozom i/ili povišenim proteinima, povećanim transaminazama i bilirubinom, LDH > 1000 U/L

ni limfociti T i histiociti koji infiltriraju sva tkiva, što dovodi do tkivne nekroze i oštećenja organa. Upalni citokini su odgovorni za nastanak karakterističnih markera za ovu bolest kao što su, citopenija, koagulopatija i povišeni trigliceridi. Ovi bolesnici imaju teško oštećenje citotoksične funkcije NK stanica i citotoksičnih limfocita T (10). U tablici 2 prikazani su dijagnostički kriteriji za HLH (11).

U HLH spadaju dva različita entiteta, koje je ponekad teško razlikovati. To su familijarna hemofagocitna limfohistiocitoza (FHLH) - primarna HLH i stečena sekundarna hemofagocitna limfohistiocitoza (SHLH). Za razliku od SHLH koja se može javiti u bilo kojoj životnoj dobi i može spontano proći, FHLH je fatalna urođena bolest, koja se najčešće javlja u dojenačko doba i ranom djetinjstvu.

Genetska HLH - primarna HLH

To je nasljedna autosomno recesivna bolest kod koje je poremećena imunosna regulacija. Možemo je podijeliti u dvije podgrupe:

- Familijarna hemofagocitna limfohistiocitoza (FHLH)

- Imunosne deficijencije:

- Chédiak-Higashi sindrom (CHS)
- Griscelli sindrom (GS)
- X-vezani limfoproliferativni sindrom

Obije grupe karakterizira oštećena funkcija NK stanica.

Familijarna hemofagocitna limfohistiocitoza (FHLH)

Nazivamo je još familijarna eritrofagocitna limfohistiocitoza (FEL). Opisali su je 1952. godine Farquhar i Claireaux kod dvoje blizanaca u novorođenačkoj dobi, kod kojih je bolest bila brzog toka i završila letalno. Javlja se kod jednog na 50000 rođenih. To je bolest koja se javlja u dojenačko doba i kod malog djeteta. Može se javiti već prvog dana života i do 7. godine, dok se u 80% bolesnika javlja prije druge godine života (12). Bolest može biti provocirana infekcijom. Početak bolesti je nespecifičan, dijete je razdražljivo, febrilno, odbija hranu, ima proljev, a izražene su i neurološke manifestacije poremećaj svijesti,

konvulzije, hemipareza. Bolest je teška i smrtonosna, a manifestira se još i hepatosplenomegalijom i pancitopenijom. Od biokemijskih parametara povišeni su trigliceridi i feritin. Karakteristično je nemaligno nakupljanje aktiviranih limfocita T i histiocita u jetri, slezeni, LČ i CNS-u. Uvijek je prisutna hipercitokinemija, a broj NK stanica i citotoksičnih limfocita T je nizak, poremećena im je funkcija ili ih uopće nema (10).

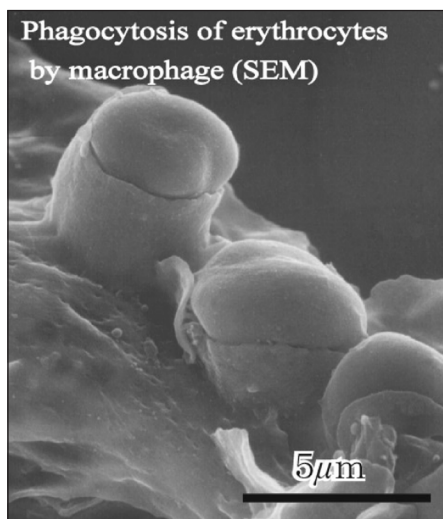
Ova rijetka bolest je rapidno progresivna, a karakterizirana je nekontroliranim aktivacijom limfocita T i makrofaga. U nekih bolesnika je opisana mutacija perforin gena. Može se javiti i nakon dugotrajnog mirnog perioda tijekom kojeg nisu evidentna odstupanja u imunološkom statusu, što potvrđuje hipotezu da je za nastanak simptoma potreban trigger (13). Liječenje mora započeti odmah i ima za cilj da se suprimira pojačani inflamatorni odgovor pomoću imunosupresivnih i imunomodulatornih lijekova (antitimocitni globulin, ciklosporin A) i kemoterapije. Kemoterapija derivatima epipodofilotoksina, etoposid (VP-16) i tenipozid (VM-26) kombiniranih s kortikosteroidima (deksametazon) i intratekalnim metotreksatom inducira remisiju bolesti. Primjenom transplantacije krvotvornih matičnih stanica uz protokol liječenja HLH-94 znatno je popravila prognozu bolesti. Iznimno je važno početi liječenje što ranije (14). Kemoterapijom induciramo remisiju, a transplantacijom krvotvornih matičnih stanica je jedino moguće izliječiti bolest (15).

Imunosne deficijencije CHS, GS i X - vezani limfoproliferativni sindrom

To su bolesti koje se prezentiraju različitim kliničkom slikom i kod kojih se HLH razvija sporadično.

Sekundarna hemofagocitna limfohistiocitoza (SHLH)

Može se javiti u bilo kojoj dobi i može se spontano povući. Većina bolesnika nema prethodno imunodeficijenciju. Teška infekcija može potaknuti snažnu imunosnu aktivaciju monocitno makrofagnog sustava, proliferaciju histiocita i hemofagocitozu. Najčešće je udružena



Preuzeto iz: gak.med.kagawa-u.ac.jp/~daigin/eng_info/Hisol...

Slika 7.
Eritrofagocitoza
Figure 7
Erythrophagocytosis

s virusnom infekcijom pa je nazivamo virusni hemofagocitni sindrom (engl. *virus-associated hemophagocytic syndrom* - VAHS). Sindrom također može nastati nakon imunosnog stresa uzrokovanog bakterijama, parazitima (engl. *infection-associated hemophagocytic syndrom* - IAHS) ili malignom bolesti (engl. *malignancy-associated hemophagocytic syndrom* - MAHS).

VAHS karakterizira pancitopenija i histiomonocitna proliferacija u koštanoj srži. Bolesnik ima temperaturu, hepatosplenomegaliju, poremećenu jetrenu funkciju i poremećaj koagulacije. Može ga uzrokovati EBV, CMV, varičela-zoster virus i adenovirus. VAHS mogu razviti imunološki suprimirani bolesnici. Fulminantni oblici mogu biti udruženi s EBV infekcijom. Serumski feritin raste, a može se razviti i diseminirana intravaskularna koagulacija. Reaktivni hemofagocitni sindrom može nastati uz maligni limfom ili sistemski lupus eritematodes.

Hemofagocitni sindrom može nastati i kod leishmanioze, malarije, herpes simpleks virusne infekcije, salmonelle, stafilokokne infekcije, a smrtnost je visoka (39%) (16). MAHS je najčešći uz non-Hodgkin limfom (60%), zatim uz akutnu leukemiju, LCH ili histiocitni sarkom. Djeca mlađa od tri godine imaju lošu prognozu (17).

Grupa III

Maligne bolesti histiocita

Tri najznačajnije forme maligne bolesti histiocita su maligna histiocitoza, akutna monoblastična leukemija (FABM5) i pravi histiocitni limfom. Ove bolesti su vrlo rijetke i mogu vrlo brzo dovesti do smrti bolesnika. Kod maligne histiocitoze bolesnik je febrilan, iscrpljen, ima žuticu, limfadenopatiju, hepatosplenomegaliju, pancitopeniju sa subkutanom infiltratima. Nađe se i enteropatija uz gubitak proteina zbog histiocitne infiltracije lamine proprije tankog crijeva. Normalna građa limfnih čvorova je uništena zbog difuzne proliferacije malignih histiocita. Jetra, slezena i koštana srž su također infiltrirani histiocitima uz eritrofagocitozu (Slika 7). Prije primjene agresivne kemoterapije i transplantacije krvotvornih matičnih stanica ove bolesti su završavale smrtno u roku nekoliko sedmica ili mjeseci.

Grupa IV

U ovu grupu bolesti spadaju: sinus histiocitoza s masivnom limfadenopatijom Rosai-Dorfman, juvenilni xantho-granulom i retikulohistiocitom

Sinus histiocitoza s masivnom limfadenopatijom Rosai-Dorfman

Sinus histiocitoza s masivnom limfadenopatijom (SHML) Rosai-Dorfman prvi put su je opisali 1969. godine Rosai i Dorfman (18). To je benigna proliferacija histiocita, koja se najčešće vidi u ranijoj dobi. Obično traje nekoliko mjeseci i ne ostavlja nikakve posljedice. Najčešće zahvaća cervikalne limfne čvorove, ali može nastati i ekstra nodalno (19). Iako je bolest benignog toka neki izvještaji navode da infiltrati kod SHML mogu izazvati i smrt (20). Bolesnici mogu imati temperaturu, povišenu sedimentaciju i granulocitozu. U literaturi neke slučajeve povezuju s EBV ili HHV-6 infekcijom (21). Poremećaj unutar citokinske mreže je dokazao Mathur kod ovih bolesnika i to značajno snižene vrijednosti IFN- α , značajno povišene vrijednosti IL-4 (22). Bolesnici imaju značajno povećane limfne čvorove unutar kojih nalazimo dila-

taciju subkapsularnih i medularnih sinusa sa značajnom proliferacijom histiocita u njima (Slika 8).

ZAKLJUČAK

U posljednjih nekoliko godina učinjen je značajan napredak u razumijevanju bolesti histiocita u djece, u nomenklaturi i klasifikaciji. Poboljšana je dijagnostika i mogućnost razlikovanje različitih oblika bolesti. Tako danas sa sigurnošću možemo postaviti dijagnozu LCH, HLH ili SHLH. Iako je nastanak ovih bolesti još uvijek zagonetka za kliničare i znanstvenike, postignut je značajan napredak u liječenju, što je uvelike poboljšalo prognozu. Histiocyte Society kao ekspertna grupa, gdje su udruženi brojni kliničari i znanstvenici diljem svijeta, će svakako svojim aktivnostima doprinijeti boljem razumijevanju ove bolesti, a primjenom novih terapijskih protokola i uspješnijem liječenju.

LITERATURA

1. Beverley PC, Egeler RM, Arceci RJ, Pritchard J. The Nikolas Symposia and histiocytosis. *Nat Rev Cancer* 2005; 5 (6): 488-94.
2. Huang F, Arceci R. The histiocytoses of infancy. *Semin Perinatol* 1999; 23 (4): 319-31.
3. Pritchard J, Broadbent V. Histiocytosis - An Introduction. *Br J Cancer Suppl* 1994; 23: 1-3.
4. Chu T, Jaffe R. The normal Langerhans cell and the LCH cell. *Br J Cancer Suppl* 1994; 23: 4-10.
5. Hanau D, Fabre M, Schwmitt DA, Garaud JC, Pauly G, Cazenave JP. Appearance of Birbeck granule-like structures in anti-T6 antibody-treated human epidermal Langerhans cells. *J Invest Dermatol* 1988; 90: 298-304.



Slika 8.
Sinus histiocitoza
Figure 8
Sinus histiocytosis

6. Broadbent V, Gadner H, Komp DM, Ladisch S. Histiocytosis Syndromes in Children: II. Approach to the Clinical and Laboratory Evaluation of Children with Langerhans Cell Histiocytosis. Clinical Writing Group of the Histiocyte Society. Med Pediatr Oncol 1989; 17 (6): 492-5.
7. Bernstrand C, Sandstedt B, Ahstrom L, Henter JI. Long-term follow-up of Langerhans cell histiocytosis: 39 years' experience at a single centre. Acta Paediatr 2005; 94 (8): 1073-84.
8. Broadbent V, Gadner H. Current therapy for Langerhans cell histiocytosis. Hematol Oncol Clin North Am 1998; 12 (2): 327-38.
9. Culic S, Jakobson A, Culic V, Kuzmic I, Scukanec-Spoljar M, Primorac D. Etoposide as the basic and interferon-alpha as the maintenance therapy for Langerhans cell histiocytosis: A RTC. Pediatr Hematol Oncol 2001; 18 (4): 291-4.
10. Janka G, Zur Stadt U. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 2005; 82-8.
11. Janka GE, Schneider EM. Modern management of children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. Br J Haematol 2004; 124 (1): 4-14.
12. Loy TS, Diaz-Arias AA, Perry MC. Familial Erythrophagocytic Lymphohistiocytosis. Semin Oncol 1991; 18 (1): 34-8.
13. Busiello R, Adriani M, Locatelli F, Galgani M, Fimiani G, Clementi R, Ursini MV, Racioppi L, Pignata C. Atypical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood 2004; 103 (12): 4610-2.
14. Henter JI, Samuelsson-Horne A, Arico M, Egeler RM, Elinder G, Filipovich AH, Gadner H, Imashuku S, Komp D, Ladisch S, Webb D, Janka G; Histiocyte Society. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. Blood 2002; 100 (7): 2367-73.
15. Verbsky JW, Grossman WJ. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Diagnosis, pathophysiology, treatment, and future perspectives. Ann Med 2006; 38 (1): 20-31.
16. Gurgey A, Secmeer G, Tavil B, Ceyhan M, Kuskonmaz B, Cengiz B, Ozen H, Kara A, Cetin M, Gumruk F. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. Pediatr Infect Dis J 2005; 24 (12): 1116-7.
17. Veerakul G, Sanpakit K, Tanphaichitr VS, Mahasandana C, Jirarattanasopa N. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: an analysis of etiology and outcome. J Med Assoc Thai 2002; 85 (Suppl 2): 530-41.
18. Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: a pseudolymphomatous benign disorder. Analysis of 34 cases. Cancer 1972; 30: 1174-88.
19. Foucar E, Rosai J, Dorfman RF, Eyman YM. Immunologic abnormalities and their significance in sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. Am J Clin Pathol 1984; 82: 515-25.
20. Foucar E, Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. An analysis of 14 deaths occurring in a patient registry. Cancer 1984; 54 (9): 1834-40.
21. Mathur A, Kamat DM, Filipović AH, Steinbuch M, Shapiro RS. Immunoregulatory abnormalities in patients with Epstein-Barr virus-associated B cell lymphoproliferative disorders. Transplantation 1994; 57 (7): 1042-45.
22. Mathur A, Kamat DM, Filipović AH, Steinbuch M, Shapiro RS. Immunoregulatory abnormalities in patients with Epstein-Barr virus-associated B cell lymphoproliferative disorders. Transplantation 1994; 57 (7): 1042-45.

Summary

HISTIOCYTIC DISORDERS

S. Čulić

The childhood histiocytoses are the group of diseases in which there is a prominent proliferation or accumulation of cells of monocyte-macrophage system. Lack of understanding of the etiology, pathogenesis and even pathology had led to confusion in nomenclature. Histiocytes, excluding follicular dendritic cells, are derived from bone marrow and develop their characteristic phenotype under the influence of cytokines such as GM-CSF, TNF- α , IL-3 and IL-4. The diagnostic criteria include the combination of cellular morphology, cell surface and cytochemical markers and electron microscopic findings. The current classification divides the disorders into those of varied (and often unpredictable) biological behavior and those that are malignant. Each of these is subdivided into diseases of the dendritic cells and macrophage-related conditions. The two forms of histiocytosis most often encountered in children are Langerhans cell histiocytosis (LCH) and Haemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH) and indolent sinus histiocytosis. LCH is characterized by proliferation of Langerhans cells and can lead to infiltration of skin, lymph nodes, bone marrow, liver, spleen, lungs, bones, endocrine system and gastrointestinal tract. Untreated can resolve spontaneously or it can disseminate and damage vital organs. Detection of the CD1a glycoprotein and of Birbeck granules are two most specific tests for LCH. HLH comprises two different conditions familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHLH) - primary HLH and infection-associated hemophagocytic syndrome (IAHS) - secondary HLH. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy is a benign histiocytic proliferation seen in younger patients, it is usually indolent lasting several months but not endangering the patient.

Descriptors: HISTIOCYTIC DISORDERS, CHILD