

Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,
Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika
(igazgató: Kemény Lajos dr., egyetemi tanár)

Langerhans sejtes histiocytosis felnőttkorban* Langerhans cell histiocytosis in adults

KOROM IRMA DR., VARGA ERIKA DR., ALTMAYER ANITA DR., BALTÁS ESZTER DR.,
OLÁH JUDIT DR., KEMÉNY LAJOS DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A ritka előfordulású Langerhans sejtes histiocytosis (LCH) felnőttkorban változatos tünetekkel jelentkező, ismeretlen etiológiájú megbetegedés. A tradicionális felosztás mellett újabb klasszifikáció alkalmazása javasolt: egy vagy több szervre lokalizálódó és/vagy zavart szervi működéssel kísért formák. A bőrtünetek az esetek 30-50%-ban fordulnak elő.

20 év alatt a SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán 14 beteget kezeltek LCH miatt. A betegek felénél több szervre lokalizálódó, súlyos tünetekkel kísért forma állt fenn. A különböző kezelési módok alkalmazásával 9 betegnél jó illetve kielégítő eredményt lehetett elérni, 5 beteg azonban meghalt. Eredményeiket rövid irodalmi áttekintéssel vetik össze.

Kulcsszavak:
felnőttkori Langerhans sejtes histiocytosis -
bőrtünetek - kezelési módok

SUMMARY

Fourteen patients with adult Langerhans cell histiocytosis (LCH) have been treated over a twenty-year-period at the Department of Dermatology and Allergology, University of Szeged. According to the organ involvement and clinical course different treatment modalities have been employed. Five patients died of the disease and nine patients are improved and symptom-free or well with minor clinical signs.

Adult LCH is a rare disease with unknown etiology. Depending on the organs involved LCH has been classified into three forms: single system disease, multisystem disease and multisystem disease with organ dysfunction. Skin symptoms occur in approximately 50% of cases.

Key words:
adult Langerhans cell histiocytosis -
symptoms - treatment

A histiocytás tumorok származhatnak a Langerhans sejtekből vagy a makrophag/monocyta sejtekből. A kétféle sejtvonal immunhistochemiai módszerekkel és elektronmikroszkópos vizsgálattal jól elkülöníthető.

A Langerhans sejtes histiocytosisra (LCH) a CD1a pozitív dendritikus sejtek proliferatioja jellemző (7). Ritka előfordulású, változatos klinikai megjelenésű, nem tisztázott etiológiájú betegség. Megoszlanak a vélemények, hogy daganatos betegség, immunregulációs zavaron alapuló betegség vagy reaktív kórkép. Számos szervet érinthet, lefolyása a nagy mortalitású, főleg fiatal gyermekkorban fellépő formáktól a krónikus lefolyású, inkább felnőtteken jelentkező kórképekig terjed. A klasszikus osztályozás szerint három típusa ismert a kórképnek: Letterer-Siwe betegség, Hand-Schüller-Christian betegség, eosinophil granuloma; majd 1987-ben a „Histiocytic Society” a betegség három stádiumát különböztette meg: egy szervre lokalizált betegség, multiplex rendszerbetegség, több

szervet érintő (multisystemás) rendszerbetegség szervi funkciózavarokkal.

Chu és mtsai (5) alternatív elnevezésként akut disszeminált LCH, multifocalis krónikus LCH és focalis krónikus LCH formát javasoltak. Prognosztikai faktor az életkor, az érintett szervek száma, az életfontosságú szervek zavart működése.

A felnőttkorban jelentkező LCH 1-2/10⁶, szignifikánsan alacsonyabb, mint a gyermekkorban jelentkező formák. A bőrtünetek gyakorisága 30-50% között mozog az irodalmi adatok alapján.

Betegek

Az elmúlt 20 évben (1987-2007 között) SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán 14 beteget észleltünk LCH gyanújával, ebből a kivizsgálás során egy betegnél indeterminált sejtes histiocytosis igazolódott, a többi LCH-nak bizonyult. A férfi-nő arány 5:9, az életkori megoszlás 24-91 év, az átlag életkor 53 év volt. Betegeink adatait, tüneteit az 1. táblázat tartalmazza, melyből kitűnik, hogy közel 50%-ban több szervre lokalizált, súlyos klinikai tünetek jelentkeztek. Ugyancsak táblázatban foglaltuk össze (2. táblázat) a kezelési módokat és a kórlefolását.

* Dr. Dobozy Attila akadémikus, egyetemi tanár 70. születésnapjára írt közlemény

Beteg	Kor/ nem	Fej	Hajlat	Egyéb bőrtünet	Geni- tália	Bőrtünet	Csont	Tüdő	Endokrin	Lympho ret. rendszer.
1.	24/♀	-	+	-	-	Pruritus, papulák	-	-	-	-
2.	40/♀	-	+	+	-	Pruritus, papulák, csomók	+	+	-	+
3.	82/♀	+	+	+	-	Pruritus, papulák, plakkok, erosiok	-	-	-	+
4.	47/♀	-	-	+	+	Tömött, ulcerált plakkok, csomók	-	-	-	-
5.	72/♂	+	+	+	-	Pruritus, erythema, plakkok	-	+	-	+
6.*	30/♂	-	-	+	-	Tömött plakkok, csomók	-	+	-	-
7.	68/♀	-	+	+	-	Papulák, plakkok, erosiok	-	-	+	+
8.	91/♀	-	+	+	-	Pruritus, papulák	+	-	-	-
9.	51/♀	-	-	-	+	Vulva erosio, szájnyh. fekély	+	-	+	-
10.	36/♂	+	+	+	+	Papulák, plakkok, erosiok	-	+	+	+
11.	50/♂	-	+	+	-	Pruritus, erythema, plakkok, csomók	-	-	+	+
12.	65/♀	+	+	+	-	Erythema, plakkok, erosiok	-	-	-	+
13.	66/♀	-	+	+	-	Égő nyelv, szájnyh. fekély, papulák	-	-	+	-
14.	56/♂	+	-	+	-	Papulák, csomók, erosiok	-	+	+	+

1. táblázat
Betegeink klinikai adatai

Megbeszélés

Az ismeretlen etiológiájú LCH felnőttkori formájáról esetközlések mellett irodalmi összefoglalók is megjelentek az elmúlt években: *Lieberman és mtsai* 1996-ban (10) 238 esetet elemeztek, *Baumgartner és mtsai* (4), *Arico és mtsai* 2003-ban (3) 274 esetről, *Gotz és Fichter* 2004-ben (8) 58 esetről számolt be. 2008-ban cseh szerzők (1) 18 év időtartam alatt 17 felnőtt beteget észleltek változatos tünetekkel.

Magyar közlemény disszeminált histiocytosis X címmel Dolgos és mtsai-tól (6), *Zubonyai és mtsai-tól* (16), ill.

gyermekkori esetismertetés *Török és mtsai* (15) tollából jelent meg. *Arico* összefoglalója szerint (3) a bőr a 3. leggyakoribb érintett szerv a tüdő és a csont után, főleg akkor, ha a betegség multisystemás formában jelentkezett.

Betegeink bőrtünetei pruritus, papula-plakk-csomó, erosio illetve fekély formájában jelentkeztek, 6 betegnél a fejen, hajjas fejbőrön (1. ábra), 10 betegnél a hajlatok bőrén (2. ábra), 3 betegnél a genitális bőrterületen (4, 9, 10. beteg), 12 betegnél pedig egyéb testtájakon (3. ábra); gyakran egy betegen több lokalizációban is.

5 betegnél találtunk tüdő, 3 betegnél csontérintettséget, 5 betegnek volt diabetes insipidusa, 8 betegnél pedig a

Beteg	Sebészi kezelés	Helyi steroid	Systemás steroid	PUVA	Cytostaticum	Lefolyás
1.	-	+	-	-	-	Panaszmentes
2.	+	+	+	-	-	Javult
3.	-	+	-	-	-	Exitus
4.	+	+	-	-	-	Panaszmentes
5.	-	+	+	-	+	Exitus
6.*	-	+	+	+	+	Exitus
7.	-	+	+	-	+	Exitus
8.	-	-	-	-/+	-	Exitus
9.	-	+	+	-	-	Panaszmentes
10.	-	-	+	-	+	Jelentős javulás
11.	-	+	-	-	+	Javult
12.	-	+	+	-	-	Javult
13.	-	+	-	-	-	Javult
14.	-	+	-	-	+	Javult

2. táblázat

Betegeinknél alkalmazott kezelések és a kórlefordulás



1. ábra

Hajas fejbőr papulosus tünetei (14. beteg)



3. ábra

Különböző súlyosságú bőrtünetek a törzsön (13. és 7. beteg)



2. ábra

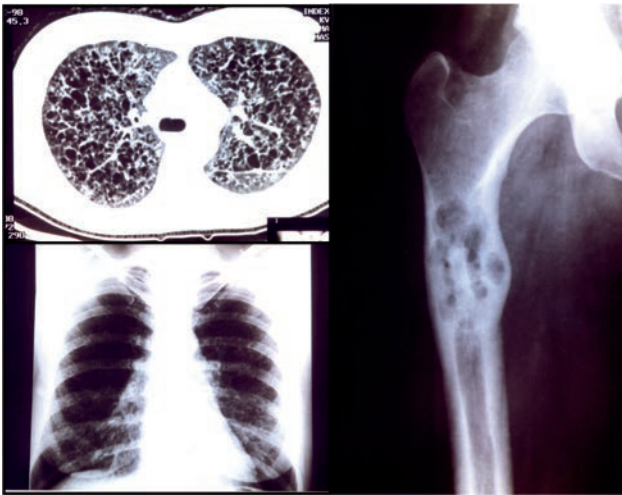
Hajlatok és genitális bőrterület tünetei (10. beteg)

lymphoreticularis rendszer érintettsége volt kimutatható. 1 betegünk idiopathiás thrombocytopeniában szenvedett (12. beteg).

2. betegünkél a bőrtünetek mellett a jobb femuron osteolytikus csontlesio, a mellkas-rtg és CT felvételen dif-fúz „honey-comb like” interstitialis betegség, multiplex apró cysták voltak kimutathatók (4. ábra).

A diagnózist az érintett szervből végzett szövettani vizsgálat biztosítja. A bőrben lévő infiltrátumban Langerhans sejteket, lymphocytákat és eosinophil granulocytákat találunk. Immunhistochemiailag a Langerhans sejtek felszínén a CD1a antigén kimutatható, emellett a sejtek S100 protein pozitívak (5. ábra). Elektronmikroszkóppal a Birbeck granulomok kimutatása kórjelző lehet (6. ábra). Vannak közlések egy relatíve új monoclonalis antitestről, a langerinről (CD207), amely közvetlenül a Birbeck granulomokhoz kapcsolódó II. típusú transzmembran fehérje ellen képződik (11, 12).

A betegség gyanújakor a diagnózis és a terápia miatt szükséges staging vizsgálatok végzése: csontscintigraphia, mellkas- és csontrentgen, hasi UH, rutin laboratóriu-



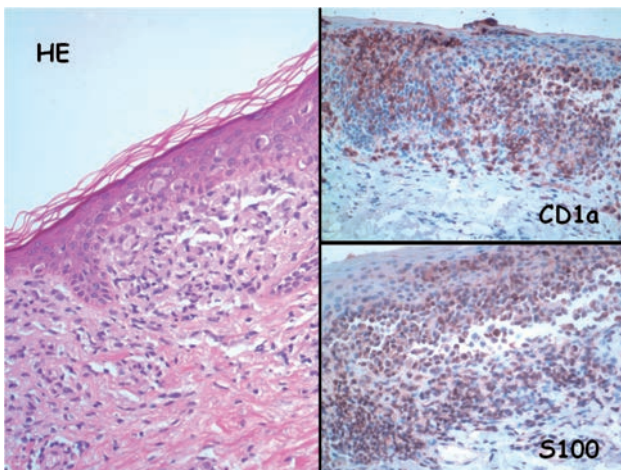
4. ábra

Tüdő és csont érintettséget igazoló elváltozások képalkotó vizsgálatokkal



7. ábra

Axillaris bőrtünetek, majd belső steroid és methotrexat kezelés utáni tünetmentes állapot (10. beteg)



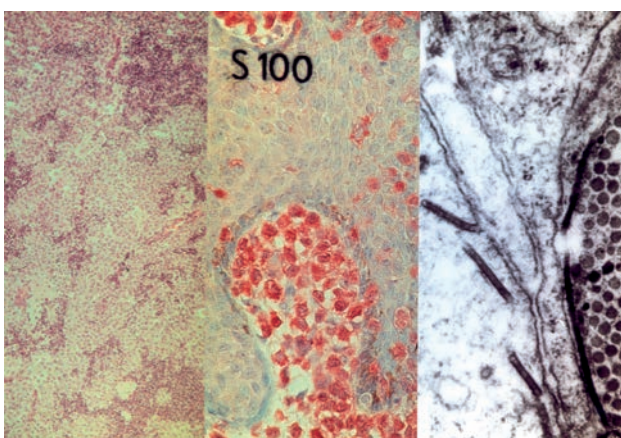
5. ábra

A hámban és a dermisben lévő Langerhans sejtek, erős diffúz CD1a és S100 protein pozitívítás (13. beteg)



8. ábra

Langerhans sejtes histiocytosis bőrtünetei, helyi steroid és belső methotrexat kezelés utáni állapot (14. beteg)



6. ábra

Langerhans sejtek HE, S100 protein festéssel, valamint elektronmikroszkóppal a jellegzetes Birbeck granulumok (4. beteg)

mi vizsgálatok, HRCT, légzésfunkció, csont MRI, endokrinológiai kivizsgálás, endoszkópos vizsgálatok, esetenként csontvelő biopszia, nőgyógyászati vizsgálat.

Differenciál diagnosztikailag a bőrtünetek a genodermatosisok közül a keratinizációs zavarokkal járó Darier betegséget, hólyagos betegségeket (Hailey-Hailey), impetiginizáció esetén bakteriális és atkás infekciót utánozhatnak (9). Az indeterminált sejtes histiocytosis klinikailag hasonló képpel járhat, de a Bierbeck granulumok hiánya elkülöníti a kórképet az LCH-től (6. beteg) (13).

A kezelési lehetőségek a klinikai tünetek és a szervi érintettség alapján különbözőek.

Stockschlaeder és Sucker (14) összefoglaló közleményükben ismertetik a 2004-ben készült első nemzetközi tanulmányban javasolt terápiás elveket (LCH-AI), majd a további terápiás lehetőségeket a betegség különböző manifesztációiban. *Allen és McClain* (2) terápiás protokollok mellett a betegség múltját, jelenét és jövőbeli terápiás lehetőségeit taglalják 2007-ben megjelent közleményükben.

Sebészi eltávolítás, helyi és systemás steroid kezelés, PUVA kezelés, irradiáció, retinoidok, cytostaticumok (vinblastine, etoposide, cyclophosphamid, methotrexate) mellett fontos a megfelelő szubsztitúciós kezelés.

Betegeink közül két esetben (2. és 4. beteg) sebészi kimetszésre volt szükség, 2 beteg kapott fénykezelést. Közülük az indeterminált sejtes histiocytosisos betegünkénél (6. beteg) átmeneti javulás következett be, míg idősebb nőbetegünkénél (4. beteg) általános állapotromlás és gyors progresszió miatt csak egy alkalommal volt mód a fénykezelésre. A belső kezelések közül elsősorban a szteroid és a methotrexate terápia (6 illetve 7 betegnél) hozott eredményt. A helyi szteroid kezelés gyakran jó kiegészítő terápiás mód volt (7-8. ábra). Új kezelési eljárásokról szintén jelentek meg közlemények: CD1a antigén elleni monoclonalis antitest használata, immunmoduláló szer (thalidomid) adása, anti CD52 monoclonalis ellenanyag, alemtuzumab alkalmazása (14).

A betegség lefolyása és prognózisa több tényezőtől függ: beteg-, betegség- és kezelésfüggő. 14 betegünk közül ötöt elvesztettünk, 9 jó, illetve kielégítő állapotban van a megfelelő szubsztitúciós kezelés, illetve egyéb kiegészítő kezelés mellett. Rendszeres kontrollvizsgálatok, gondozás szükséges, a betegség recidívája, illetve a második malignomák korai felismerése, megelőzése miatt.

IRODALOM

1. Adam Z. és mtsai.: Langerhans cell histiocytosis in adult patients—a disease with many faces. Experience of a centre and an overview of the disease symptoms. *Vnitr Lek.* (2008) 54, 1063-80.
2. Allen C. E., McClain K.L.: Langerhans cell histiocytosis: a review of past, current and future therapies. *Drugs Today (Barc)* (2007) 43, 627-43.
3. Arico M. és mtsai.: Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer* (2003) 39, 2341-48.
4. Baumgartner I. et al.: Langerhans'-cell histiocytosis in adults. *Med Pediatr Oncol* (1997) 28, 9-14.
5. Chu T.: Langerhans cell histiocytosis. *Australas J Dermatol* (2001) 42, 237-42.
6. Dolgos J. és mtsai.: Disszeminált histiocytosis X. *Orv. Hetil.* (1988) 129, 663-66.
7. Favara B. E. és mtsai.: Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee on histiocytic/reticulum cell proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. *Med. Pediatr Oncol* (1997) 29, 157-166.
8. Gotz G., Fichter J.: Langerhans'-cell histiocytosis in 58 adults. *Eur.J.Med.Res.* (2004) 9, 510-14.
9. Kartono F. és mtsai.: Crusted norwegian scabies in an adult with Langerhans cell histiocytosis. Mishaps leading to systemic chemotherapy. *Arch. Dermatol* (2007) 143, 626-28.
10. Lieberman P. H. és mtsai.: Langerhans cell (eosinophilic) granulomatosis. A clinicopathologic study encompassing 50 years. *Am J Surg Pathol*, (1996) 20, 519-52.
11. McKee P. H., Calonje E, Granter SR: Cutaneous lymphoproliferative diseases and related disorders. In: *Pathology of the skin with clinical correlations* (McKee PH, Calonje E, Granter SR) 3rd ed. Philadelphia Elsevier Mosby (2005) 1457-68.
12. Satter E. K., High W. A.: Langerhans cell histiocytosis: A case report and summary of the current recommendations of the Histiocyte Society. *Dermatology Online Journal* (2008) 14, 3.
13. Sidoroff A. és mtsai.: Indeterminate cell histiocytosis—a clinicopathological entity with features of both X and non-X histiocytosis. *Br. J. Dermatol* (1996) 134, 525-32.
14. Stocksclaeder M. és Sucker C.: Adult Langerhans cell histiocytosis. *Eur. J. Haematol.* (2006) 76, 363-68.
15. Török L. és mtsai.: Perianalis fekély, mint a gyermekkori Langerhans-sejtes histiocytosis vezető tünete. *Orv. Hetil.* (1998) 139, 433-35.
16. Zubonyai C. és mtsai.: Disszeminált histiocytosis X felnőttkori esete. *Orv. Hetil.* (1996) 137, 1371-74.