



Contents lists available at ScienceDirect

## Acta Haematologica Polonica

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/achaem](http://www.elsevier.com/locate/achaem)

### Praca poglądowa/Review

## Rzadkie choroby makrofagów u dorosłych

### Rare macrophage diseases in adults



Maciej Machaczka<sup>1,2,\*</sup>, Monika Klimkowska<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Medical Faculty, University of Rzeszow, Rzeszow, Poland

<sup>2</sup>Hematology Center Karolinska, Karolinska University Hospital Huddinge, Stockholm, Sweden

<sup>3</sup>Department of Clinical Pathology and Cytology, Karolinska University Hospital Huddinge, Stockholm, Sweden

#### INFORMACJE O ARTYKULE

##### Historia artykułu:

Otrzymano: 29.03.2016

Zaakceptowano: 19.04.2016

Dostępne online: 28.04.2016

##### Słowa kluczowe:

- limfohistiocytoza hemofagocytarna
- choroba Rosai i Dorfmana
- choroba Gauchera
- choroba Niemann-Picka
- histiocytoza z komórek Langerhansa

##### Keywords:

- Hemophagocytic lymphohistiocytosis
- Rosai-Dorfman disease
- Gaucher disease
- Niemann-Pick disease
- Langerhans cell histiocytosis

#### ABSTRACT

Diseases of macrophages are rare entities characterized by the accumulation of macrophages, dendritic cells or monocyte-derived cells in various tissues and organs. This article focuses on macrophage disorders which can be present in adult patients. The review highlights pathogenesis, signs and symptoms, diagnostic criteria and principles of therapy in the most frequent macrophage diseases in adults: hemophagocytic lymphohistiocytosis, Rosai-Dorfman disease, Gaucher disease, Niemann-Pick disease, and Langerhans cell histiocytosis. Since macrophage disorders can be encountered by various medical specialists, basic knowledge of these entities and their diagnostic criteria should be familiar to all physicians, including hematologists.

© 2016 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

### Wstęp

Histiocytozy to zróżnicowana grupa rzadkich chorób charakteryzujących się gromadzeniem makrofagów, komórek

dendrytycznych lub komórek pochodzących z monocytów (*monocyte-derived cells*) w różnych tkankach i organach [1, 2]. Są to choroby o charakterze proliferacyjnym, wynikające z zaburzeń w układzie monocytów-makrofagów i komórek dendrytycznych, które częściej występują u dzieci niż

\* Adres do korespondencji: Hematology Center Karolinska, M54, Karolinska University Hospital Huddinge, SE-141 86 Stockholm, Sweden. Tel.: +46-8-58582663; fax: +46-8-7748725.

Adres email: [maciej.machaczka@ki.se](mailto:maciej.machaczka@ki.se) (M. Machaczka).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2016.04.006>

0001-5814/© 2016 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

u dorosłych. Nowotwory wywodzące się z makrofagów bądź komórek dendrytycznych stanowią ok. 1% nowotworów stwierdzanych w powiększonych węzłach chłonnych [1].

Przyczyny powstawania histiocytoz mogą być: 1) wrodzone (np. w rodzinnej limfohistiozyzie hemofagocytarnej), 2) związane z odczynową akumulacją komórek zapalnych (np. w reaktywnej limfohistiozyzie hemofagocytarnej), 3) zależne od proliferacji klonalnej patologicznych komórek (np. w histiozyzie z komórek Langerhansa) lub 4) wynikać ze spichrzania w komórkach patologicznych substancji na skutek wrodzonego niedoboru enzymatycznego (np. w chorobie Gauchera czy chorobie Niemann i Picka) [1, 2].

Określenia histiocyt i makroflag są synonimami. Zwyczajowo używa się określenia „makroflag” w pracach poświęconych biologii komórek układu fagocytów jednojądrzastych, należących do łącznej puli monocytów-makroflagów szpiku kostnego, krwi obwodowej i tkanek (zwanych dawniej układem siateczkowo-śródbłonkowym). W nomenclaturze chorób w dalszym ciągu stosowane są określenia „histiocyt” i „histiozyza” w odniesieniu do chorób, w których centralne zaburzenia dotyczą komórek wywodzących się z monocytów krwi obwodowej, czyli makroflagów i komórek dendrytycznych.

W ostatnich latach dokonano wielu przełomowych odkryć w zakresie patofizjologii i leczenia chorób makroflagów [2, 3].

## Klasyfikacja histiocytoz

Przydatny z klinicznego punktu widzenia podział histiocytoz obejmuje choroby makroflagów: 1) zapalne, 2) spichrzeniowe i 3) klonalne (nowotworowe) [1].

Wśród histiocytoz zapalnych, najczęściej u dorosłych występują reaktywne (wtórne) postaci limfohistiozyzy hemofagocytarnej (*hemophagocytic lymphohistiocytosis*; HLH). Ponadto do tej grupy histiocytoz zalicza się chorobę Rosai i Dorfmana [2].

Wśród histiocytoz spichrzeniowych wyróżnia się chorobę Gauchera (typy 1, 2, 3), chorobę Niemann i Picka (typy A, B, C), gangliozydozę czy zespół histiocytarny *sea-blue*. U dorosłych najczęściej spotyka się chorobę Gauchera (typy 1 i 3), a w dalszej kolejności chorobę Niemann i Picka.

Do histiocytoz klonalnych zalicza się zlokalizowaną i układową histiozyzoę z komórek Langerhansa oraz guzy lub mięsaki z histiocytów lub komórek dendrytycznych (np. *histiocytic sarcoma*, *Langerhans cell sarcoma*, *interdigitating dendritic cell sarcoma*, *follicular dendritic cell sarcoma*) [1, 2].

Poniżej omówiono najczęstsze choroby makroflagów spotykane u osób dorosłych.

## Histiozyza zapalne

### Limfohistiozyza hemofagocytarne

Limfohistiozyza hemofagocytarne (*hemophagocytic lymphohistiocytosis*; HLH), zwana także zespołem hemofagocytnym (*hemophagocytic syndrome*), to zagrażający życiu zespół objawów chorobowych wynikający z wygórowanego odczynu zapalnego, który jest spowodowany zaburzeniem immunoregulacji

zależnym od różnych czynników wrodzonych i nabytych [3, 4]. Kluczowe dla rozwoju HLH jest upośledzenie mechanizmów wygaszania zapalenia, którego przyczyną jest niedostateczna aktywność cytotoksyczna komórek NK (*natural killer*) oraz cytotoksycznych limfocytów T CD8+ [2, 3].

HLH rozwija się w wyniku nadmiernej, niekontrolowanej aktywacji oraz proliferacji limfocytów T i makroflagów [3, 4]. Komórki te uwalniają nadmierne ilości różnych cytokin – mediatorów zapalenia, jak czynnik martwicy guza  $\alpha$  (*tumor necrosis factor- $\alpha$* ; TNF- $\alpha$ ), interferon- $\gamma$ , interleukina (IL)-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, białko zapalne makroflagów 1 $\alpha$  (*macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$* ) czy hematopoetycznych czynników wzrostu (np. GM-CSF), co prowadzi do ich dalszej aktywacji na zasadzie błędnego koła [2–4].

Zależnie od etiologii, wyróżnia się 2 formy HLH: genetyczną (pierwotną) oraz nabytą (wtórną, reaktywną) [3–5]. HLH uwarunkowane genetycznie ujawnia się zwykle w wieku dziecięcym i dzieli się na postaci rodzinne (*familial hemophagocytic lymphohistiocytosis*; FHL) oraz na postaci występujące we wrodzonych zespołach niedoborów immunologicznych [4, 5]. Postacie rodzinne są dziedziczone autosomalnie recesywnie i zależą od występowania różnych mutacji w genach kodujących białka niezbędne dla cytotoksyczności limfocytów (PRF1, UNC13D, STX11, STXBP2) [6–9].

HLH u dorosłych jest najczęściej powodowane przez czynniki nabyte. Reaktywna HLH powstaje w przebiegu chorób zakaźnych (*infection-associated HLH*; I-HLH), autoimmunologicznych (*autoimmune-associated HLH*; A-HLH) – zwanych też zespołem aktywacji makroflagów (*macrophage activation syndrome*; MAS) lub nowotworów (*malignancy-associated HLH*; M-HLH) [10–14]. Do niedawna uważano, że FHL występuje jedynie wśród niemowląt i młodszych dzieci, ale w miarę coraz szerszego zastosowania genetycznych metod diagnostycznych okazało się, że FHL może również ujawniać się w późniejszym wieku (*late-onset FHL*), w tym u dorosłych (zwłaszcza u młodych dorosłych) [15–18].

Wszystkie reaktywne formy HLH, podobnie jak FHL i inne HLH o podłożu wrodzonym, są często wyzwalane przez zakażenie. Takim czynnikiem wyzwalającym są najczęściej infekcje wirusowe, np. wirusem Epsteina i Barr (EBV) [4, 5].

Niezależnie od etiologii, charakterystycznymi objawami klinicznymi HLH są uporczywa gorączka, cytopenia oraz powiększenie śledziony [3–5]. Niespecyficzność tych objawów jest niejednokrotnie przyczyną opóźnienia rozpoznania HLH. Dlatego konieczne jest wykonanie badań dodatkowych, w których stwierdza się typową dla HLH hiperferrytynemię (niezadko >10 000  $\mu\text{g/L}$ ), hipertrójglicydemię, hipofibrynogenemię, hiponatremię, podwyższenie poziomu bilirubiny i transaminaz wątrobowych czy koagulopatię [3–5, 13, 14]. Badanie cytologiczne i/lub histopatologiczne zajętego narządu (np. szpiku kostnego) może ujawnić akumulację limfocytów i makroflagów (histiocytów), czasem wykazujących hemofagocyzoę (Ryc. 1) [4, 12–14]. Należy podkreślić, że hemofagocyzoza nie jest kryterium koniecznym do rozpoznania HLH [19]. W postaciach o ciężkim przebiegu dochodzi do zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [3, 13, 20].

Z uwagi na brak specyficznych kryteriów rozpoznania reaktywnego HLH, w diagnostyce tego zespołu u dorosłych należy stosować te same kryteria co w FHL według wytycznych HLH-2004 (Tab. 1) [3].

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3328069>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3328069>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)