



Д.Ф. Глузман

Д.Ф. Глузман, д.м.н., профессор, Л.М. Склярченко, д.м.н., С.В. Коваль, к.б.н., Т.С. Иванивская, Н.И. Украинская, Л.Ю. Полудненко, Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, г. Киев

Диагностика опухолей из гистиоцитов и дендритных клеток

Новообразования гистиоцитарного происхождения, возникающие из дендритных клеток, относятся к числу крайне редких опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной тканей.

Нормальными аналогами рассматриваемой группы опухолей являются клетки, относящиеся к системе мононуклеарных фагоцитов (СМФ), дендритные клетки, имеющие миелоидное происхождение, а также фолликулярные дендритные клетки (ФДК) и фибробластические ретикулярные клетки (ФРК). Клетки, входящие в СМФ, и антигенпрезентирующие дендритные клетки возникают из общего предшественника — миелоидной стволовой клетки, а предшественниками ФДК и ФРК являются не кроветворные, а мезенхимальные стволовые клетки стромы.

Современные классификации, учитывающие морфологические, иммунофенотипические и молекулярно-генетические признаки клеток, позволяют на гистогенетической основе выделять различные формы опухолей данной категории с присущими им клиническими и прогностическими признаками. Оказалось, что большинство опухолевых поражений, ранее относившихся по чисто описательным морфологическим признакам к новообразованиям гистиоцитарного происхождения и обозначавшихся устаревшими терминами «гистиоцитарная саркома» и «ретикулосаркома», на самом деле возникают из В- или Т-лимфоцитов. Вместо ранее диагностировавшейся гистиоцитарной лимфомы (нодулярной и диффузной) в настоящее время верифицируются такие опухоли, как диффузная лимфома из крупных В-клеток, фолликулярная лимфома, периферические Т-клеточные лимфомы; вместо прежнего злокачественного гистиоцитоза и злокачественного гистиоцитоза кишечника — соответственно анапластическая крупноклеточная лимфома и Т-клеточная лимфома энтеропагического типа и т. д.

Понятие о СМФ как о единой линии клеток, объединенных общностью происхождения и функциональных свойств, окончательно сформировалось в 1970-х гг. и пришло на смену ранее существовавшим представлениям о ретикулоэндотелиальной, или ретикулогистиоцитарной, системе. СМФ включает тканевые макрофаги (гистиоциты) костного мозга, лимфатических узлов, селезенки, соединительной ткани, альвеолярные, плевральные, перитонеальные макрофаги, купферовские клетки печени, остеокласты, клетки микроглии, моноциты, циркулирующие в периферической крови, промоноциты и более ранние костномозговые клетки-предшественники (монобласты, КОЕ-М, КОЕ-ГМ). Эти клетки обладают фагоцитарной активностью, способностью прикрепляться к поверхности стекла и пластика, рецепторами к Fc-фрагменту IgG и комплементу на поверхностных мембранах, рядом общих иммунофенотипических признаков. В эту систему не входят ретикулярные клетки стромы кроветворных и лимфоидных органов, фибробласты и эндотелиальные клетки, которым присуща слабая фагоцитарная активность и у которых отсутствует соответствующий набор антигенных детерминант поверхностных мембран. Клетки СМФ, в т. ч. и наименее дифференцированные, имеют ряд общих энзимохимических признаков, позволяющих их идентифицировать в норме и при ряде патологических процессов и отличать от морфологически сходных клеток иного происхождения. Основным маркером клеток СМФ является определяемая цитохимическими методами высокая активность неспецифической эстеразы (НЭ), ингибируемая фторидом натрия. На результаты определения активности фермента не оказывает особого влияния использование в качестве субстрата реакции α -нафтил-ацетата или нафтол-AS-ацетата. Активность НЭ в монобластах, промоноцитах, моноцитах и макрофагах эффективно подавляется при добавлении в инкубационную среду фторида натрия в концентрации 1,5 мг/мл (0,03М). В то же время этот ингибитор не оказывает влияния на значительно более слабую активность НЭ в других кроветворных и лимфоидных клетках.

В клетках, относящихся к СМФ, при цитохимическом исследовании определяется умеренная или выраженная активность кислой фосфатазы, которая ингибируется ионами тартрата (виннокислого калия-натрия) в концентрации 0,05 М. Из числа других гидролитических ферментов в клетках СМФ определяется активность β -глюкуронидазы, арилсульфатазы. Активность миелопероксидазы (МПО) определяется в части моноцитов периферической крови, моноцитов и промоноцитов костного мозга. Ее уровень значительно ниже, чем в низкодифференцированных клетках гранулоцитарного ряда (миелобластах, промиелоцитах). В гистиоцитах, макрофагах, эпителиоидных клетках реакция при выявлении активности МПО отрицательная. Подобная реакция отмечается в монобластах, промоноцитах, макрофагах при определении активности нафтол-AS-D-хлорацетатэстеразы, являющейся маркером миелобластов и незрелых клеток нейтрофильного ряда. По степени суданофилии при окраске суданом черным В мононуклеарные фагоциты значительно уступают клеткам гранулоцитарного ряда. При проведении PAS-реакции в цитоплазме моноцитов и гистиоцитов отмечается слабое диффузное окрашивание или наличие мелких гранул по периферии. Характерным признаком клеток СМФ, связанным с их фагоцитарной активностью, является высокий уровень лизоцима и α_1 -антитрипсина.

Важные данные получены при изучении с помощью моноклональных антител иммунофенотипа различных по степени зрелости клеток СМФ. На их поверхностных мембранах определяются рецепторы Fc-фрагмента IgG (CD64, CD32, CD16), рецепторы комплемента C3d, C3dg и iC3b (CD21) и C3b, C4b (CD35). Специфическим маркером клеток моноцитарно-макрофагального ряда является антиген CD14 — гликопротеин с молекулярной массой 55 кД, функционирующий как высокоаффинный рецептор липополисахаридов. Антиген CD14 появляется впервые на стадии монобласта, в процессе созревания клеток СМФ уровень его экспрессии на поверхностных мембранах повышается.

На зрелых моноцитах и гистиоцитах/макрофагах обнаруживается также экспрессия следующих антигенов: HLA-DR, CD11b, CD11c, CD49a (α_1 -цепь интегрина), CD49b (α_2 -цепь интегрина), CDw12, CD13, CD15, CD15s, CD15u, CD15su, CDw17, CD33, CD36 (молекула адгезии и агрегации тромбоцитов, рецептор-мусорщик окисленных липопротеинов низкой плотности), CD38, CD68, CD84, CD85, CD86, CD87, CD89 (индуктор фагоцитоза), CD91, CDw92, CDw93, CD101 (участвует в активации

Т-клеток), CD102 (молекула клеточной адгезии — ICAM-2), CD115 (рецептор КСФ-1), CD116 (рецептор КСФ-ГМ), CDw119 (рецептор ИФ γ), CDw121b (рецептор ИЛ-1 α и ИЛ-1 β), CD123, CDw128a, CDw128 β , CDw136, CD148, CD153, CD155, CD157, CD163, CD164, CD165, CD166, CD168, CD169, CD170, CD171, CD172 α , CD180, CD184, CD195, CDw197, CD204, CD206, CD212, CD213a1, CD220, CD224, CD226, CD227, CD230, CD232, CD244, CD245. Большинство из указанных антигенов не являются специфическими исключительно для клеток СМФ, так как выявляются на различных субпопуляциях гранулоцитов, Т- и В-лимфоцитов, клетках других органов и тканей. Тем не менее, некоторые из них могут быть эффективно использованы для идентификации опухолей гистиоцитарной природы и дифференциации с другими патологическими процессами. Так, антиген CD68, который выявляется и на незрелых клетках гранулоцитарного ряда, признан лучшим маркером трансформированных гистиоцитов при работе со срезами тканей, заключенных в парафин. Подобным же образом мкАТ к антигену CD4, ассоциированному с фенотипической субпопуляцией Т-лимфоцитов-хелперов, дают перекрестную реакцию не только со зрелыми моноцитами и макрофагами, но и менее дифференцированными клетками этого ряда и в некоторых случаях могут помочь в установлении природы патологических клеток.

К категории дендритных антигенпрезентирующих клеток относятся клетки Лангерганса и интердигитирующие дендритные клетки (ИДК).

Клетки Лангерганса впервые были обнаружены в коже, но выявляются также в слизистых оболочках, тимусе, Т-клеточных зонах лимфатических узлов и селезенки. Специфическим для клеток этого типа является наличие определяемых при ультраструктурном исследовании своеобразных цитоплазматических органелл — гранул Бирбека, значение которых остается до конца не выясненным.

При цитохимическом исследовании в клетках Лангерганса в отличие от гистиоцитов и макрофагов определяется невысокая активность кислой фосфатазы, НЭ, α_1 -антихимо tripsина. В то же время в них выявляется активность α -D-маннозидазы и АТФазы, отсутствующих в гистиоцитах. На поверхностных мембранах клеток Лангерганса экспрессируются антиген CD1a, определяются, но более вариательно, CD1b и CD1c. При иммуноцитохимическом исследовании на поверхности клеток Лангерганса обнаруживается Са₂-связывающий белок S-100 (кислый белок с молекулярной массой 21 кД, состоящий из двух полипептидных цепей — S-100a и S-100b), не выявляемый на моноцитах, гистиоцитах и макрофагах. Белок S-100 известен как иммуноцитохимический маркер клеток меланомы. Помимо этого, белок S-100 содержится в клетках некоторых опухолей соединительнотканного происхождения, части клеток шванном и практически не обнаруживается в клетках опухолей лимфоидной и эпителиальной природы. В качестве возможного маркера клеток Лангерганса рассматривается антиген CD83, низкий уровень экспрессии которого определяется также на активированных лимфоцитах. Кроме того, на поверхностных мембранах клеток Лангерганса присутствуют изоформы общелейкоцитарного антигена (CD45RA, CD45RO, CD45RC), определяются низкий уровень антигенов миелоидных клеток (CD33, CD13, CD14, CD15), Т-клеточных антигенов (CD2, CD5, CD4), ряд нелинейных антигенов (HLA-DR, CD43, CD48, CD148). Отражением функциональной активности клеток Лангерганса, в частности способности к взаимодействию с Т-лимфоцитами и миграции, является высокий уровень экспрессии молекул адгезии, в т. ч. лигандов антигена CD11a (CD54, CD50, CD102), различных типов интегринов (β_1 -интегринов — α_1 - α_9 , α_V ; α_2 -интегринов — CD11a, CD11b, CD11c; β_2 -интегринов — α_{11} V), антигена CD44, синдекана (CD138, рецептор белков внеклеточного матрикса). Клетки Лангерганса характеризуются низкой плотностью антигенов CD68 (лиганд E-селектина) и CD106 (V-CAM), экспрессия которого усиливается при действии ИЛ-4. Антигенпредставляющая функция клеток Лангерганса обусловлена наличием рецепторов к Fc-фрагментам IgG: CD32 (Fc γ RII), CD64 (Fc γ RI), CD5a-компонента комплемента (CD88). Клетки Лангерганса CD55- и CD59-позитивны, что определяет их устойчивость к комплементзависимому лизису. Клетки Лангерганса взаимодействуют с лектином арахиса, выявляющийся антиген Томсена-Фриденрейха в O-гликозильных цепях гликопротеинов. Обнаруживающийся в клетках Лангерганса антиген CD205 с молекулярной массой 200 кД обладает структурным сходством с лектинами клеточной поверхности макрофагов (MMR), участвует в поглощении, переработке антигенов и в межклеточных взаимодействиях. В гранулах Бирбека и на поверхностных мембранах клеток Лангерганса определяется также антиген CD207 (трансмембранный лектин II типа — лангерин), обладающий специфичностью к маннозе и функционирующий как рецептор эндоцитоза. В клетках Лангерганса обнаружен также антиген CD208, относящийся к семейству ассоциированных с лизосомами мембранных белков.

ИДК, подобно клеткам Лангерганса, дают положительную реакцию при иммуноцитохимическом выявлении белка S-100. В ИДК экспрессируется высокий уровень антигенов главного комплекса гистосовместимости II класса (МНС II). В активированных липополисахаридами или фактором некроза опухолей (ФНО) ИДК определяется антиген CD208. На поверхностных мембранах ИДК, локализованных в паракортикальной зоне лимфатических узлов, экспрессируются антигены CD1a, CD1b, CD1c.

ФДК относятся к категории немигрирующих, обнаруживаются в виде сети в зародышевых центрах лимфоидных фолликулов лимфатических узлов и селезенки. Их функция — представление антигена В-лимфоцитам. Комплексы антиген-антитело сохраняются в органеллах ФДК, называемых инкосомами. Без ФДК невозможна активация В-лимфоцитов в лимфоидных фолликулах. На поверхностных мембранах ФДК определяются антигены CD21, CD23 и CD35, не экспрессируется общелейкоцитарный антиген CD45.

ФРК — еще один тип стромальных клеток, определяющихся в лимфатических узлах в посткапиллярных венолах. ФРК, имеющие, вероятно, мезенхимальное происхождение, участвуют в транспорте цитокинов и других медиаторных молекул. Опухоли, возникающие из ФРК, в соответствии с классификацией ВОЗ (2001) не относятся

| Таблица. Цитохимические и иммунофенотипические признаки клеток Лангерганса, гистиоцитов/макрофагов, ИДК и ФДК | | | | |
|---|--------------------|-----|-----|-----------------------|
| Маркерные реакции | Клетки Лангерганса | ИДК | ФДК | Гистиоциты/ макрофаги |
| Кислая фосфатаза | + | + | + | ++ |
| Неспецифическая эстераза | + | + | + | ++ |
| Антигены МНС II класса | ++ | + | - | + |
| Fc _γ -рецептор | + | - | - | + |
| CD21 | - | - | ++ | + |
| CD35 | - | - | ++ | + |
| CD2 | - | - | - | - |
| CD4 | + | - | - | + |
| CD1a | + | - | - | - |
| CD68 | - | - | - | + |
| CD163 | - | - | - | + |
| Лангерин | + | - | - | - |
| Фасцин | - | + | + | -/+ |
| Лизоцим | - | - | - | + |
| Нейронспецифическая энолаза | - | - | - | + |

к числу новообразований кроветворной и лимфоидной тканей, однако при их развитии в лимфатических узлах необходимо проведение дифференциального диагноза с опухолями, возникающими из ИДК и ФДК. Трансформированные ФРК, как и их нормальные клетки-аналоги, при иммуноцитохимическом исследовании дают положительную реакцию при выявлении виментина, гладкомышечного актина, десмина; в отличие от новообразований из ФДК и ИДК на их поверхностных мембранах не экспрессируются антигены CD21, CD35 и белок S-100.

Таким образом, при современной диагностике опухолей гистиоцитарного происхождения и возникающих из дендритных клеток с использованием иммуноцитохимических и молекулярно-генетических методов, помимо присущих их клеткам маркерных признаков, необходимо учитывать ряд иммунофенотипических особенностей Т- и В-лимфоцитов на разных этапах антигенеза и антигензависимой дифференцировки (табл.).

Опубликованная в 2008 г. классификация опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ включает следующие формы новообразований, возникающих из гистиоцитов и дендритных клеток: гистиоцитарная саркома; опухоли, возникающие из клеток Лангерганса; саркома из ИДК; саркома из ФДК; другие редкие опухоли из дендритных клеток; диссеминированная ювенильная ксантогранулема.

Гистиоцитарная саркома

Редко встречающаяся опухоль, представленная, как правило, крупными клетками с цитоморфологическими и иммунофенотипическими признаками, присущими зрелым тканевым гистиоцитам. В ряде случаев обнаруживается у больных с новообразованиями средостения, возникающими из зародышевых клеток (злокачественными тератомами), с компонентами опухолей из клеток желточного мешка или без таковых. Поскольку клетки тератомы *in vitro* могут дифференцироваться в клетки различных линий гемопоэза, полагают, что гистиоцитарные опухоли могут возникать также из полипотентных зародышевых клеток. Кроме того, отмечено возникновение гистиоцитарных сарком, ассоциированных со злокачественными лимфомами, миелодисплазией или лейкозами. В большинстве случаев заболевание диагностируется у людей старше 40 лет, но может выявляться и у детей, и в младенческом возрасте; обнаруживается почти одинаково часто в лимфатических узлах и коже. Примерно у одной трети

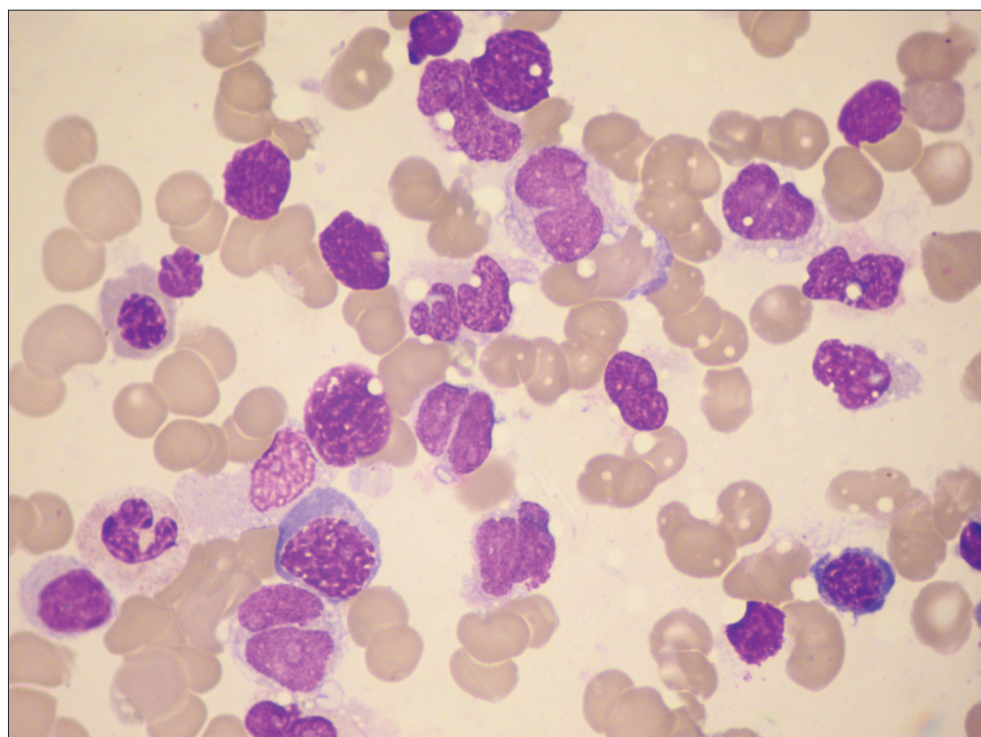


Рис. 1. Клетки гистиоцитарной саркомы в костном мозге (× 900)

больных выявляются экстранодальные очаги поражения, преимущественно в кишечнике. У больных даже с солитарной опухолью могут обнаруживаться симптомы общего характера, такие как лихорадка, потеря массы тела. Кожные проявления варьируют от высыпаний на коже до единичных или немногочисленных опухолевидных образований на туловище и конечностях. Довольно часто имеют место признаки спленомегалии и гепатомегалии, панцитопении. При исследовании костей скелета могут определяться очаги остеолитического поражения.

Цитоморфология. В очагах диффузной пролиферации обнаруживаются крупные мноморфные или полиморфные клетки округлой или овальной формы с обширной цитоплазмой, иногда с признаками фагоцитоза. Ядра клеток, как правило, крупные, нередко располагающиеся эксцентрично. Часто встречаются крупные многоядерные клетки. Среди неопластических клеток (рис. 1) может определяться варьирующее количество реактивных клеток – малых лимфоцитов, плазматических клеток, эозинофилов. Для отличия гистиоцитарной саркомы от морфологически сходных диффузной лимфомы из крупных В-клеток и анапластической крупноклеточной лимфомы необходимо проведение дополнительных исследований с использованием линейно-специфических маркеров. К числу таковых относится обнаружение при ультраструктурном исследовании в широкой цитоплазме многочисленных лизосом при отсутствии гранул Бирбека.

Иммунофенотипические маркеры для опухолей этого типа – антигены CD68, CD163, CD1c и CD14, лизоцим. Так как они могут обнаруживаться и на клетках миелоидного происхождения, важной для верификации гистиоцитарной саркомы является отрицательная реакция при выявлении других, специфических для клеток миелопоэза, антигенов (миелопероксидазы, CD33 и CD34). При иммуноцитохимическом исследовании в клетках гистиоцитарной саркомы обнаруживаются также такие антигены, как CD45, CD45RO, HLA-DR. Отмечается слабая экспрессия белка S-100. Не определяются специфические В- и Т-клеточные маркеры, за исключением антигена CD4, антиген CD30, маркеры дендритных клеток (антигены CD1a, CD21, CD35), цитокератины и антиген мембран эпителиальных клеток.

Цитогенетика. В клетках гистиоцитарных сарком не обнаруживаются клональные перестройки генов IgH и TCR. В редких случаях опухолей средостения выявляются цитогенетические аномалии, присущие герминогенным новообразованиям.

Прогноз. Гистиоцитарные саркомы относятся к категории агрессивно протекающих опухолей, плохо реагирующих на терапию.

Опухоли, возникающие из клеток Лангерганса

Частота опухолей из клеток Лангерганса (ОКЛ) составляет 0,5 случая на 100 тыс. населения; встречаются преимущественно у новорожденных и детей раннего возраста. В 75% случаев диагноз ОКЛ устанавливается у детей в возрасте до 10 лет. Мальчики болеют чаще, чем девочки. Взрослые болеют редко. Отмечается ассоциация с острым лимфобластозом. В анамнезе у больных связь с инфекциями в младенческом возрасте, вакцинацией, воздействием органических растворителей.

В основе развития заболевания лежит опухолевая пролиферация клеток Лангерганса, содержащих гранулы Бирбека и белок S-100 и характеризующихся экспрессией CD1a. Термин ОКЛ пришел на смену старому – «гистиоцитоз X», который использовался для обозначения группы заболеваний, включающей эозинофильную гранулему (болезнь Таратынова), болезнь Хенда-Шюллера-Крисчена, болезнь Леттерера-Зиве.

ОКЛ, подразделяют на две основные подгруппы: гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) и саркому Лангерганса.

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса

Клинические проявления ГКЛ чрезвычайно разнообразны. У некоторых больных выявляются изолированные бессимптомные поражения костей, у других – генерализованные поражения различных органов и систем. Наиболее часто поражаются кости таза, различных отделов позвоночника, ребер. Распространены, особенно у детей раннего возраста, поражения волосистой части головы, туловища, мягких тканей. Нередки поражения слизистой оболочки ротовой полости с гиперплазией десен. Поражение лимфатических узлов (чаще шейных или паховых) может быть ограниченным или иметь вид генерализованной лимфаденопатии. Могут поражаться легкие, органы желудочно-кишечного тракта, печень и селезенка.

Число пораженных органов и систем учитывается при оценке прогноза. Больные ГКЛ подразделяются на две основные категории: с локальными и системными проявлениями процесса. Локализованные поражения костей или вовлечение в процесс до 4 лимфатических узлов одной группы наблюдаются почти у 40% пациентов. У больных с генерализованной формой ГКЛ регистрируются множественные поражения костей скелета и окружающих мягких тканей (подгруппа А); поражения мягких тканей при отсутствии или наличии очагов деструкции костной ткани и поражения внутренних органов без выраженных нарушений их функций (подгруппа В); диссеминированное поражение органов с дисфункцией печени, легких и/или кроветворных органов (подгруппа С).

Наиболее неблагоприятный прогноз отмечается при вовлечении в процесс лимфатических узлов, селезенки, легких и других органов (5-летняя выживаемость – в пределах 50-70%).

Показатели периферической крови у больных ГКЛ даже при распространенном процессе не имеют каких-либо специфических особенностей. По мере прогрессирования заболевания может снижаться уровень гемоглобина. Увеличение содержания эозинофилов и моноцитов в лейкограмме не считается характерным. У многих больных отмечается увеличение показателей СОЭ – до 25-30 мм/час. Развитие цитопении, определяемое при исследовании периферической крови, обусловлено вовлечением костного мозга в патологический процесс. Наблюдающиеся при диссеминированных формах ГКЛ повышенное количество в периферической крови В-лимфоцитов и увеличение соотношения CD4⁺/CD8⁺ Т-лимфоцитов (вследствие уменьшения количества CD8⁺-клеток) не относятся к специфическим признакам и не имеют прогностического значения.

Цитоморфология. Цитоморфологическая диагностика ГКЛ основывается на обнаружении в очаге поражения мноморфной популяции клеток диаметром 12-15 мкм, содержащих овальные, почковидные ядра или ядра с изрезанным контуром и нежнопетлистым характером распределения хроматина и довольно широкую беззернистую цитоплазму. Цвет цитоплазмы варьирует от бледно-голубого в большинстве клеток до умеренно базофильного. В части клеток может выявляться выраженная в различной степени вакуолизация цитоплазмы (рис. 2). Среди подобных клеток с характерными цитоморфологическими признаками обнаруживается варьирующее количество эозинофилов, лимфоцитов, нейтрофильных лейкоцитов. Могут встречаться макрофаги с выраженной фагоцитарной активностью, гигантские многоядерные клетки.

Продолжение на стр. 34.

Д.Ф. Глузман, д.м.н. профессор, Л.М. Скляренко, д.м.н., С.В. Коваль, к.б.н., Т.С. Іванівська, Н.І. Українська, Л.Ю. Полуденко.
Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Е. Кавецького
НАН України, г. Київ

Діагностика опухолей из гистиоцитов и дендритных клеток

Продолжение. Начало на стр. 32.

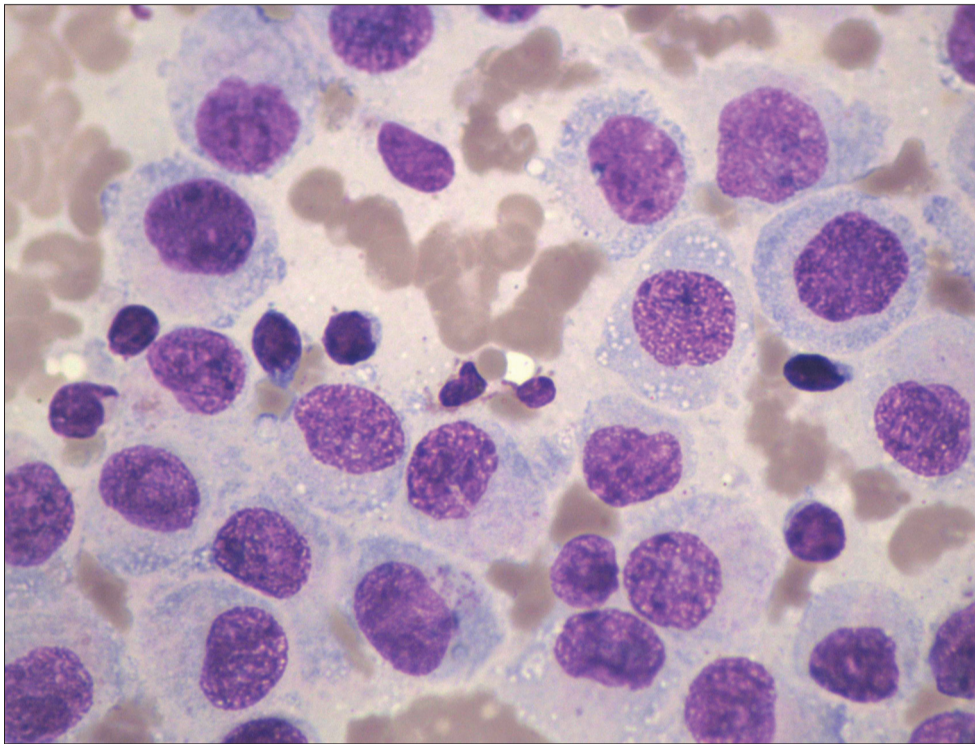


Рис. 2. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (отпечаток опухоли; $\times 900$)

Діагностичне висновок при цитологічному і патогістологічному вивченні отриманого при біопсії матеріала, ґрунтовне на рутинних морфологічних критеріях, слід вважати попереднім і передпозитивним. Діагноз ГКЛ вважається верифікованим в тому випадку, коли істинна природа патологічних кліток підтверджена даними електронномікроскопічного дослідження (обнаруження гранул Бірбека). Гранули Бірбека, що мають вигляд тенісної ракетки, визначаються в очагах ураження в 1-75% кліток. Вони мають довжину близько 200-400 і ширину 30-33 нанометра.

Цитохімія. При ензимохімічному дослідженні клітки Лангерганса дають позитивну реакцію при виявленні активності АТФазы, α -D-маннозидазы, α -нафтилацетатестеразы, в варіюючій ступені інгібуючої фтористим натрієм, кислої фосфатазы, інгібуючої іонами тартрату. В клітках Лангерганса не визначається активність мієлопероксидазы, щелочної фосфатазы, 5'-нуклеотидазы, нафтол-AS-D-хлорацетатестеразы і β -глюкуронідазы.

Імунофенотип неопластических кліток Лангерганса відповідає такому їх нормальних аналогів. Відзначаються виражена експресія антигена CD1a і білка S-100, позитивна реакція при виявленні виментина і антигена HLA-DR, наявність рецепторів, взаємодіючих з лектином арахіса. В субстратних клітках при ГКЛ визначається варіююча слабка позитивна реакція при визначенні антигенів CD45, CD68 і лізоцима, не виявляються лінійноспецифічні і диференцірувальні антигени B- і T-лімфоцитів (за виключенням антигена CD4), не обнаруживается експресія антигена CD34, мієлопероксидазы, антигена мембран епітеліальних кліток і специфічних маркерів ФДК (CD21 і CD35). Показателі проліферативної активності кліток при ГКЛ, визначаються з допомогою мкАТ к ядерному антигену Ki-67, складають близько 10%.

Вопросы патогенеза. Приміненіє молекулярно-генетических методів і ДНК-зондів дозволило передположити клональну природу захворювання. Продовжується інтенсивний пошук генетических порушень, що призводять до появи клона патологічесеских кліток.

Предполагается, что в основе развития ГКЛ лежит нарушение взаимодействия клеток Лангерганса и T-лимфоцитов, приводящее к сбоям в выработке ряда цитокинов. На поверхностных мембранах патологических клеток в отличие от нормальных клеток Лангерганса кожи и слизистых оболочек определяются рецепторы γ -интерферона. Эти клетки взаимодействуют также с мкАТ к рецептору интерлейкина-2 (ИЛ-2) (антигену CD25). Патологические клетки Лангерганса вырабатывают ИЛ-2 и простагландин E2, чем могут быть обусловлены некоторые проявления заболевания при диссеминированной форме ГКЛ (лихорадка, повышенный уровень белков острой фазы и т. д.). Эти факторы, обладающие остеолитической активностью, могут способствовать развитию одиночных или множественных очагов поражения костей скелета. Полагают, что в патогенезе заболевания определенную роль могут играть ФНО, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-15, продуцируемые патологическими клетками Лангерганса.

Саркома из клеток Лангерганса

Это редко встречающаяся опухоль, возникающая de novo в результате пролиферации клеток Лангерганса или вследствие прогрессии ГКЛ. Диагностируется как у взрослых, так и у детей. Характеризуется поражением многих органов (лимфатических узлов, печени, селезенки, легких, костей скелета). При цитологическом исследовании пунктатов опухолей выявляются крупные атипичные клетки, содержащие ядро с нежной структурой хроматина и наличием нуклеол. При ультраструктурном анализе в цитоплазме клеток выявляются гранулы Бірбека. Імунофенотип патологічесеских кліток при саркомі из клеток Лангерганса такой же, как и при ГКЛ: наблюдаются экспресія антигена CD1a і білка S-100, слабая реакція

при определении антигенов CD45, CD68 и лизоцима. Саркоме из клеток Лангерганса присуща высокая проліферативна активність. Содержание клеток, взаимодействующих с мкАТ Ki-67, превышает 20%. Опухоль имеет крайне злокачественное течение.

Саркома из интердигитирующих дендритных клеток

Крайне редкая опухоль, представленная веретенообразными или овальной формы клетками с иммунофенотипическими признаками ИДК. Диагностируется изолированное поражение паракортикальной зоны лимфатических узлов, иногда кожи, кишечника, мягких тканей. У части больных обнаруживаются признаки спленомегалии и гепатомегалии. При прогрессировании заболевания в процесс вовлекаются костный мозг, легкие, почки. Клиническое течение бессимптомное, иногда у больных отмечаются жалобы на слабость, лихорадку, потерю массы тела.

При гистологическом и цитологическом исследовании в составе новообразования наряду с указанными выше неопластическими клетками определяются T-лимфоциты и, изредка, плазматические клетки. При проведении дифференциального диагноза с опухолями из ФДК необходимо основываться на результатах иммуногистохимического исследования. Опухолевые клетки при саркоме из ИДК содержат белок S-100, виментин и дают отрицательную реакцию с мкАТ к антигену CD1a. В них определяется слабая или отрицательная реакция на лизоцим, не выявляются антигены CD45 и CD68, B- и T-клеточные дифференцировочные антигены, антигены CD34, CD30, цитокератины.

Саркома из фолликулярных дендритных клеток

Относится к числу крайне редко встречающихся опухолей. Проявляется увеличением шейных (30-50%) и других групп лимфатических узлов. Отмечаются и экстра-нодальные очаги поражения (миндалины, селезенка, органы желудочно-кишечного тракта, печень, мягкие ткани, кожа). Клетки опухоли веретенообразной или овальной формы, содержат ядра с везикулярной или нежной зернистой структурой хроматина. При ультраструктурном исследовании выявляются характерные для этих клеток многочисленные длинные отростки цитоплазмы. Гранулы Бірбека отсутствуют. Опухолевые клетки сохраняют иммунофенотип нормальных ФДК (CD21⁺ CD35⁺ CD23⁺). В неопластических клетках наблюдается положительная реакция при иммуногистохимическом выявлении антигена HLA-DR, десмоплакина, виментина, фасцина, антигена мембран епітеліальних кліток. Не определяются в них антигены CD1a, CD3, CD34, CD79a, CD30, цитокератины. Отмечается вариабельная позитивна реакція при виявленні білка S-100 і антигена CD68.

Саркома из ФДК характеризуется вялым течением. После хирургического удаления рецидивы наблюдаются у 40-50% больных.

Другие редкие опухоли из дендритных клеток

К их числу относятся новообразования из дендритных клеток неопределенного типа и ФРК. Помимо этого, несмотря на интенсивные исследования, некоторые из опухолей из дендритных клеток, включая и имеющие признаки гибридных, остаются неклассифицированными. Они могут быть временно обозначены как «опухоль из дендритных клеток, не специфицированные иным образом».

Опухоли из ФРК, обозначаемые также как цитокератинположительные новообразования из интерстициальных ретикулярных клеток, диагностируются очень редко. Клинические признаки крайне вариабельны. Очаги поражения выявляются в лимфатических узлах, селезенке, мягких тканях. По гистологическому строению они напоминают саркому из ИДК или ФДК, но отличаются от них по иммунофенотипическим признакам. Характеризуются наличием тонких коллагеновых волокон. При изучении ультраструктуры в веретенообразных клетках обнаруживаются цитоплазматические выпячивания и некоторые признаки, присущие миофибробластам. При иммуногистохимическом исследовании в неопластических клетках обнаруживается положительная реакция при использовании моноклональных антител к гладкомышечному актину, десмину, цитокератину и антигену CD68.

Опухоли из дендритных клеток неопределенного типа, встречающиеся крайне редко, характеризуются неопластической пролиферацией веретенообразных или округлых клеток, по фенотипическим признакам напоминающих нормальные клетки-аналоги. Очаги поражения, как правило, множественные, с признаками диффузной инфильтрации, локализируются в дерме, но могут распространяться и на слой подкожной жировой клетчатки. Состоят из клеток, напоминающих клетки Лангерганса, с широким ободком эозинофильной цитоплазмы, не содержащей гранулы Бірбека. Могут содержать также гигантские многоядерные клетки. В неопластических клетках постоянно экспрессируются белок S-100 и антиген CD1a. Реакции при выявлении B- и T-клеточных маркеров, антигена CD30, маркера гистиоцитарных клеток антигена CD163, маркеров ФДК CD21, CD23 и CD35 отрицательные. Обнаруживается вариабельная позитивна реакція при визначенні антигенів CD45, CD68, CD4 і лізоцима. Клиническое течение разнообразное — от спонтанной регрессии до быстрого прогрессирования.

Диссеминированная ювенильная ксантогранулема

Большинство диссеминированных форм с поражением внутренних органов встречается у детей до 10 лет. Половина из них выявляется на протяжении первого года жизни. Отмечена ассоциация с нейрофиброматозом I типа, сочетающаяся с повышенным риском возникновения ювенильного миеломоноцитарного лейкоза. Очаги поражения обнаруживаются в коже, мягких тканях. При диссеминированных формах наблюдается поражение слизистой оболочки, особенно верхних дыхательных путей. Нередко отмечается вовлечение в патологический процесс ЦНС, печени, легких, лимфатических узлов и костного мозга. В составе инфильтратов обнаруживаются небольшого размера овальные, иногда веретенообразные клетки со светлой цитоплазмой, гигантские ксантоматозные клетки. Могут выявляться эпителиоидные клетки. В клетках экспрессируются виментин, фасцин, фактор XIIIa, на поверхностных мембранах антигены CD14, CD68, CD163. Реакции при выявлении антигена CD1a и лангерина отрицательные. При диссеминированной ювенильной ксантогранулеме в клетках не обнаруживаются постоянные цитогенетические или молекулярно-генетические аномалии. Продолжается дискуссия о возможном нормальном клеточном аналоге. Вероятно, им может быть дендритическая клетка. Клиническое течение доброкачественное, несмотря на наличие множественных очагов поражения мозга, твердой мозговой оболочки. При системных формах с вовлечением печени и костного мозга проводится такая же терапия, как и при ГКЛ.