

„Hassalloidné“ telieska v pľúcach u dieťaťa s epidermolysis bullosa junctionalis a s Bartovým syndrómom

Katarína Adamicová^{1,2}, Tomáš Balhárek¹, Želmíra Fetisovová³, Yveta Mellová⁴

¹ Ústav patologickej anatómie, Univerzita Komenského Bratislava, Jesseniova lekárska fakulta Martin a Univerzitná nemocnica Martin

² Konzultačné centrum bioptickej diagnostiky kožných ochorení, Univerzitná nemocnica Martin

³ Dermatovenerologická klinika, Univerzita Komenského Bratislava, Jesseniova lekárska fakulta Martin a Univerzitná nemocnica Martin

⁴ Ústav anatómie, Univerzita Komenského Bratislava, Jesseniova lekárska fakulta Martin

SÚHRN

Epidermolysis bullosa a Bartov syndróm sú pomerne presne histopatologicky dokumentované ochorenia. V príspevku autori približujú zaujímavý a doteraz neopísaný úkaz v pľúcach dieťaťa mužského pohlavia s epidermolysis bullosa junctionalis a s Bartovým syndrómom, ktoré zomrelo po 17 dňoch od narodenia a 13 dňoch od vykonania operácie pre atréziu pylora na multiorgánové zlyhanie pri základných vrodených ochoreniach.

Pri histologickom vyšetrení sa v alveolách pľúc našli okrem masívnej prítomnosti penovitých makrofágov aj početné globoidné útvary pripomínajúce morfológicky aj imunohistochemicky Hassallove telieska v týmuse novorodenca. Išlo o acidofilné sférické telieska s koncentrickou skladbou, vo väzivovom tkanive s fokálnou prítomnosťou fibrínu a s ojedinelým dôkazom cytokeratínu AE1/AE3 a cytokeratínu HMW pozitívnych epitelií a s CD68 pozitívnymi histiocytovými elementmi, ktoré autori pracovne nazvali „hassalloidnými“ telieskami. Zaujímavým nálezom bola aj folikulárna kožná štruktúra v centre „hassalloidného“ telieska, ktorá svedčí o aspirácii súčasti kože počas intrauterinného života.

Normálne Apgarovej skóre pri narodení dieťaťa (10/10/10 b.) a závažný histomorfologický nález pri úmrtí dieťaťa najskôr svedčia o patogenetickej formácii „hassalloidných“ teliesok v pľúcach počas 17-dňového života postihnutého dieťaťa.

Kľúčové slová: epidermolysis bullosa junctionalis – Bartov syndróm – „hassalloidné“ telieska v alveolách pľúc – penovité makrofágy

Lungs „Hassalloid’s-like“ bodies in children with epidermolysis bullosa junctionalis and bart’s syndrome

SUMMARY

Epidermolysis bullosa and Bart’s syndrome are fairly accurately documented diseases by histopathology. In the article the authors describe interesting and hitherto undescribed phenomenon in the lungs male infant with epidermolysis bullosa junctionalis and Bart’s syndrome, who died 17 days after birth and 13 days after surgery for pyloric atresia, on multiorgan failure within basic congenital diseases.

Histologically in lung alveoli was found to the massive presence of foamy macrophages and numerous globoid formations resembling morphological and immunohistochemical „Hassall’s“ bodies in a thymus of the newborn. It was an acidophilic spherical bodies concentric tracks in the connective tissue with focal presence of fibrin, as a unique proof CKAE1/AE3 and CKHMW positive epithelial cells and CD68-positive histiocytic elements. An interesting finding was the follicular skin structure in the center „hassalloid’s-like“ body, which suggests an aspiration components of the skin during intrauterine life.

Normal Apgar score at birth of the child (10/10/10 s.) and severe histological features on the death of the child testify for the first pathogenetic formation „hassalloid’s-like“ bodies in the lungs during the 17-day life of a disabled child.

Keywords: epidermolysis bullosa junctionalis – Bart’s syndrome – „hassalloid’s-like“ bodies in the alveoli of the lungs – foamy macrophages

Cesk Patol 2016; 52(3): 174–177

V časopise Česko-slovenská patológia č. 02-2015 bol uverejnený príspevok D. Farkaša a spol. „Neobvyklý pľúcny nález masívneho vyplnenia alveolov penovitými makrofágmi pri kongenitálnej epidermolysis bullosa po aspirácii súčasti plodovej vody u novorodenca prežívajúceho 15 dní bez akýchkoľvek príznakov poškodenia dýchacích funkcií“ (1). Podobný, ale aj iný intraalveolárny pľúcny nález u dieťaťa s diagnózou epidermolysis bullosa junctionalis (EBJ) a s Bartovým syndrómom (BS) sme zistili pri uzatváraní

pitvy chlapca, ktorý zomrel na 17. deň od pôrodu, keď predtým, na štvrtý deň od narodenia, podstúpil laparotómiu s resekciou atretickej časti pylora s následnou anastomózou duodena, ktorého kožný nález už bol publikovaný (2). Zaujímavý pľúcny histopatologický nález „hassalloidných“ teliesok vo farbení HE sa ďalej skúmal tak špeciálnymi farbeniami, ako aj panelom protilátok. Získané nálezy, ktoré autori pokladajú za zaujímavý vývoj pľúcnych patologických zmien pri EBJ a BS, sú obsahom prezentovanej práce.

OPIS PRÍPADU S DÔRAZOM NA PĽÚCNY NÁLEZ

Výber z klinických informácií

Pitvaný chlapec z prvej gravidity, bez pozoruhodností v rodinnej anamnéze. Priebeh gravidity bol do 34. týždňa bez komplikácií. V 34. týždni gravidity sa diagnostikovala parciálna abrupcia placenty a vykonal sa pôrod per sectionem caesaream. Pôrodná

✉ Adresa pre korešpondenciu:

Prof. MUDr. Katarína Adamicová, Ph.D.

Ústav patologickej anatómie UK Bratislava JLF Martin

Kollárova 2, 036 59 Martin

e-mail: adamicova@jfmed.uniba.sk

tel.: +421 434133002, +421 903999653

hmotnosť dieťaťa bola 2 000 g a dĺžka 44 cm. Popôrodná adaptácia novorodenca bola dobrá, Apgarovej skóre 10/10/10 b. Na pravej dolnej končatine bol dominujúci patologický nález – rozsiahly defekt kože od kolena až na dorsum pedis. Okrem spomenutého najväčšieho defektu, na fragilnej a tenkej koži v rozličnej lokalizácii, boli pluzgiere a plochy exulcerácií a exkoriácií. Základná diagnóza po pitve bola predbežne uzavretá ako EBC.

V klinickej správe uvedený a pitvou potvrdený bol aj ventrikuloseptálny defekt srdca a atrézia pylora, odstránená chirurgickým výkonom na štvrtý deň života dieťaťa. Pooperačne dieťa vyžadovalo umelú pľúcnu ventiláciu. Postupne sa zistila pozitívna hemokultúra na dva druhy stafylokokov a progresia bolestivých reakcií dieťaťa. Na deviaty pooperačný deň sa stav pacienta zhoršil, pri minimálnej manipulácii reagoval spazmom a významnou desaturáciou. Napriek kontinuálnej resuscitačnej liečbe nastúpilo multiorgánové zlyhanie a rozvrat vnútorného prostredia. Vo veku 17 dní dieťaťa ošetrojúci lekár konštatoval exitus letalis.

Nekroptický záver

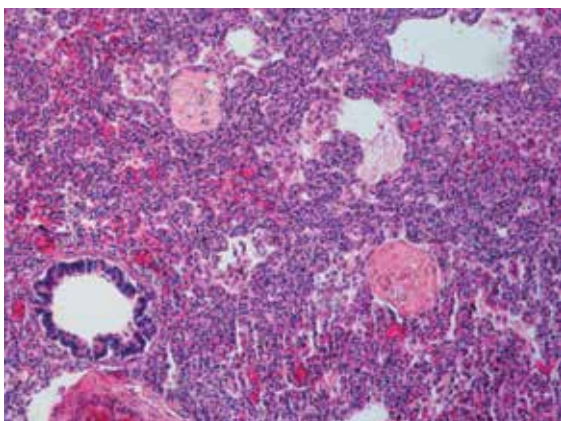
Sekčný a histologický nález nekropsie bol uzavretý ako multiorgánové zlyhanie pri základných chorobách: Epidermolysis bullosa junctionalis, Congenital Localised Absence of Skin (CLAS, resp. Bartov syndróm; 2).

Histologický nález v pľúcach

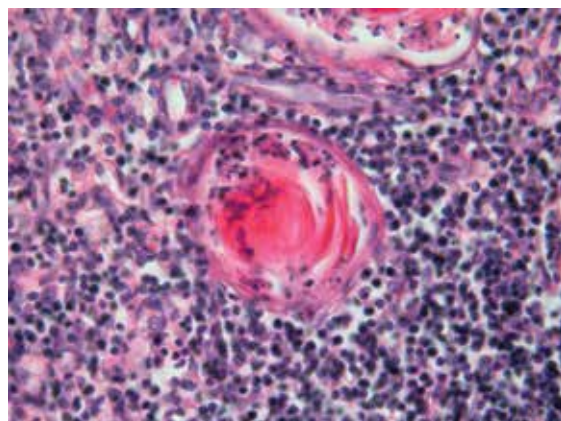
Histologicky okrem typického kožného nálezu pri uvedených diagnózach bol zaujímavý aj nález na pľúcach, ktoré boli makroskopicky primerane veľké (32 g pravé pľúca/28 g ľavé

pľúca), anatomicky konfigurované a správne lobulizované. Pod pleurou aj na reze boli ložiská krvácania. Parenchým obidvoch pľúc bol tuhší, menej elastický, presiaknutý, slabšie odýchaný, mal nehomogénny škvŕnitý vzhľad, bez iných ložiskových zmien. Korelátom makroskopických zmien bol histologický nález alveolárne konfigurovaného parenchýmu, so znakmi intraalveolárneho edému a difúzneho alveolárneho poškodenia s odlúpaním pneumocytov. Niekde sa zaznamenali prejavy exsudácie fibrínu, potvrdené farbením fosfowolfrámovým hematoxylínom, a lipofágická reakcia bez výraznejšej zápalovej celulózie. V tkanive pľúc sa nachádzali penovité makrofágy a v niektorých alveolách, najmä periférne, bol zachytený prekvapujúci dominantný nález acidofilných sférických teliesok s koncentrickou skladbou (obr. 1), histomorfologicky pripomínajúcich početné Hassallove telieska v týmuse zomretého dieťaťa (obr. 2). Tieto útvary v pľúcach, ktoré autori pracovne nazvali „hassalloidné“ telieska, mali veľkosť v priemere cca od 50 µm do 120 µm, centrálnu hyalínovo degenerovaný materiál, okolo ktorého bol vytvorený zreteľnejší alebo menej zreteľný plášť plochých buniek. V niektorých sférických telieskach bolo možné pozorovať aj dystrofickú kalcifikáciu, ojedinelé lymfocyty a penovité makrofágy. V jednom prípade sa v „hassalloidnom“ teliesku našiel drobný vlasový folikul so znakmi autolýzy (obr. 3).

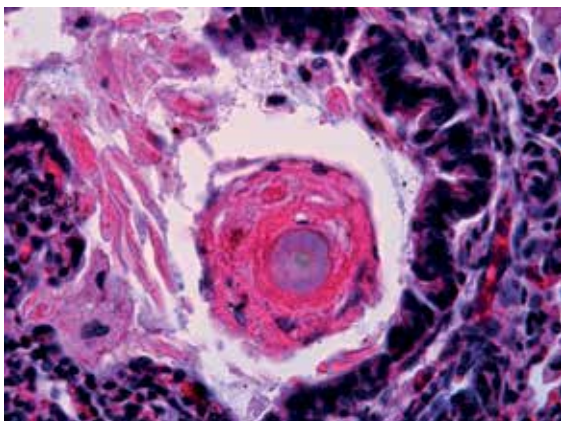
Špeciálnymi farbeniami, Massonovým modrým trichrómom, sa dokázala fibrotizácia opisovaných útvarov (obr. 4) a metódou PTAH ojedinele drobné zvyšky fibrínového exsudátu (obr. 5). Imunohistochemicky zvyšky buniek v globoidných útvaroch reagovali pozitívne pri použití protilátok CK AE1/AE3 (obr. 6) a CKHMW. Okrem pozitívnej reakcie uvedených cytokeratínov



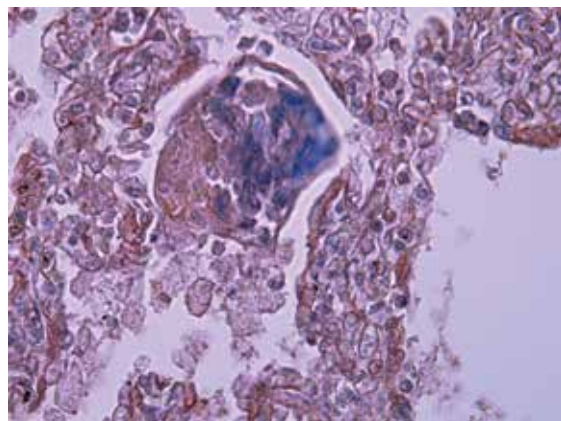
Obr. 1. Pľúcny parenchým 17-dňového dieťaťa s nálezom „hassalloidných“ teliesok (HE, 120x).



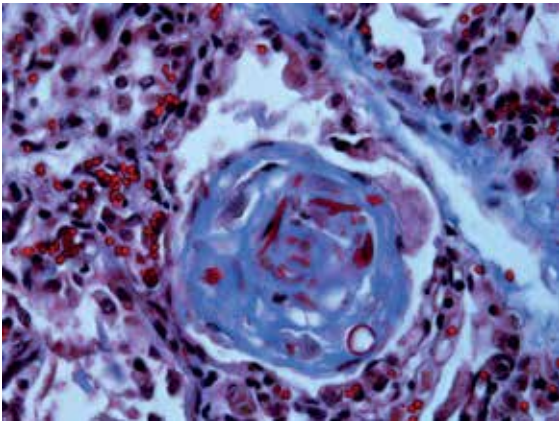
Obr. 2. Týmus s Hassallovým telieskom 17-dňového nezrelého novorodenca (HE, 240x).



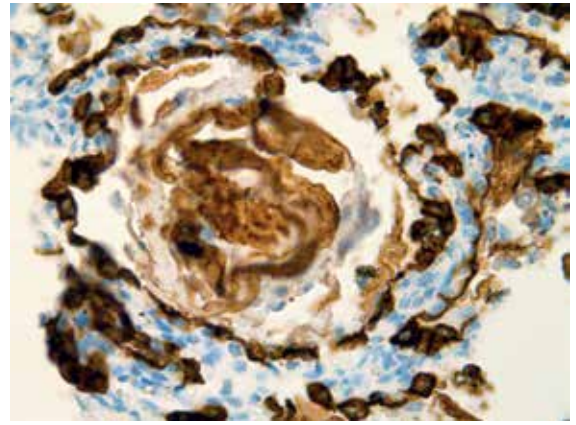
Obr. 3. Pľúcne „hassalloidné“ teliesko s epitelovou folikulárnou štruktúrou kože zachytenou v bronchu (HE, 240x).



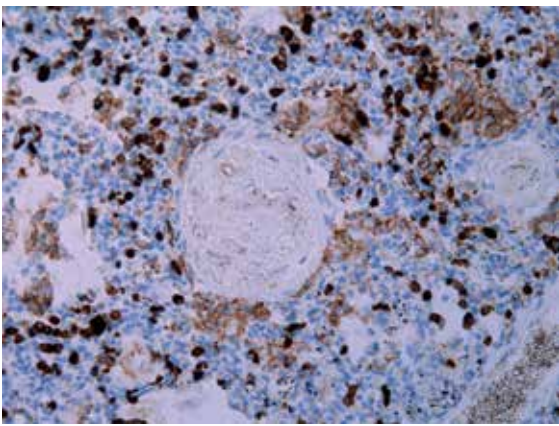
Obr. 4. Zvyšky fibrínovej exsudácie v pľúcnom „hassalloidnom“ teliesku v alveole (PTAH, 240x).



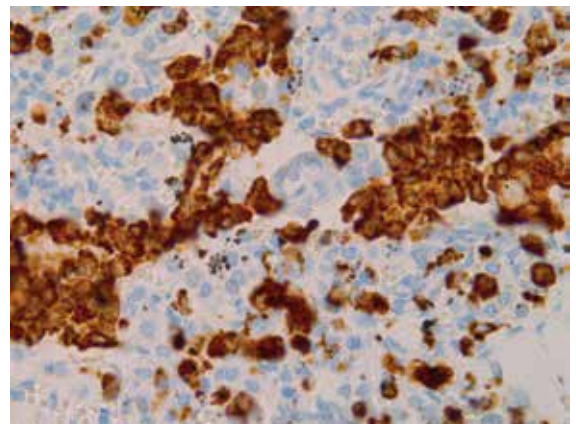
Obr. 5. Pľúcne „hassaloidné“ teliesko s fibrotizáciou a zvyškami bunkového komponentu (Massonov modrý trichróm, 240x).



Obr. 6. Epitelové bunky pozitívne reagujúce s CKAE1/AE3 prítomné v pľúcnom parenchýme aj v bunkách „hassaloidných“ teliesok (anti CKAE1/AE3, 240x).



Obr. 7. Prítomnosť makrofágov v pľúcnom parenchýme a iba minimálna reakcia histiocytového markera CD68 v „hassaloidných“ telieskach (anti CD68, 120x).



Obr. 8. Imunohistochemický dôkaz CD68 makrofágov v pľúcnom parenchýme. Obráz koreluje s nálezmi Farkaša D. a spol. (1; anti CD68, 240x).

sa zistila nepatrná či stopová ložisková pozitivita pri použití CD68 histiocytového markera (obr. 7), ktorý však bol výrazne pozitívny pri detekcii makrofágov v alveolách (obr. 8). Ostatné vyšetrenia boli v „hassaloidných“ telieskach negatívne (tab. 1, tab. 2). Znaky aspirácie mekónia, cievne anomálie, intersticiálny

emfyzém alebo jednoznačné hyalínové membrány sa nezistili v nijakej z početných excízií. Pri hodnotení nekroptických excízií autori kriticky vzali do úvahy aj určitý stupeň autolýzy tkaniva, aj keď corpus bol pitvaný už na druhý deň po úmrtí dieťaťa, ale v letnom mesiaci pri transporte z inej lokality.

Tab. 1. Použité protilátky.

Protilátka	Klon	Riedenie	Firma
EMA	E29	1 : 1 000	DAKO
CKAE1/AE3	AE1/AE3	Flex	DAKO
CKHMW	34BE12	1 : 400	DAKO
CEA		Flex	DAKO
CK5/6	D5/16B4	Flex	DAKO
H Aktín	1A4	1 : 100	DAKO
CD34	Qbend 10	1 : 250	DAKO
CD68	PGM1	1 : 75	DAKO
Vimentín	V9	1 : 1 800	DAKO
p63	4A4	1 : 40	Biogenex
TTF1	867G3/1	Flex	DAKO
LCA	2B11+PD7/26	Flex	DAKO
S-100		Flex	DAKO

Tab. 2. Reakcia pľúcnych „hassaloidných“ teliesok pri použití imunohistochemických metód.

IHCH protilátka	Výsledok reakcie
EMA	negat.
CKAE1/AE3	fokálne pozit.
CKHMW	fokálne pozit.
CEA	negat.
CK5/6	negat.
HA	negat.
CD34	negat.
CD68	fokálne pozit.
Vimentín	negat.
p63	negat.
TTF1	negat.
LCA	negat.
S-100	negat.

DISKUSIA

Apgarovej skóre pitvaného nezrelého novorodenca s EBJ a BS bolo po pôrode 10/10/10 b., čo zodpovedá norme. Vo štvrtom dni života sa vykonala operácia atrezie pylora v celkovej anestézii. Po operácii dieťa vyžadovalo umelú pľúcnu ventiláciu, ako aj analgetickú, antibiotickú a diuretickú liečbu, podanie trombocytového koncentrátu, katecholamínov a substitúciu hypoalbuminémie. Napriek kontinuálnej resuscitačnej liečbe nastúpilo multiorgánové zlyhanie a rozvrat vnútorného prostredia a vo veku 17 dní dieťa exitovalo. Výrazný histopatologický nález na pľúcach možno dávať do súvislosti s umelou pľúcnou ventiláciou a s ďalšími život ohrozujúcimi zdravotnými komplikáciami, resp. ich terapiou v pooperačnom období dieťaťa.

Je zaujímavé, že dieťa, ktoré opísal Farkaš a spol. (1), malo podobnú diagnózu (EB), ako sme určili aj v našej pitve, žilo približne rovnako dlho (15 dní, resp. 17 dní náš prípad) a zomrelo podobne ako v nami vyšetrenom prípade na multiorgánové zlyhanie s rozvojom sepsy. Pľúcny nález nahromadenia penovitých makrofágov, ktoré takmer kompletne vyplňali väčšinu alveol, sme našli aj v excíziách z pľúc nášho prípadu, nález „hassalloidných“ teliesok sme však zaznamenali len v našom prípade. Na základe morfológie možno supponovať, že ide o inveterovaný prejav zápalového exsudatívneho produktu (zvyšky fibrínu potvrdené metódou PTAH) s následnou fibrózou štruktúry rozpoznanej v klasickom farbení HE aj potvrdenou Massonovým trichrómom.

Zaujímavý nález formácie „hassalloidnej“ štruktúry okolo drobného vlasového folikula možno vysvetliť aspiráciou plodovej vody pri vážnom vrodennom deskvamatívnom kožnom ochorení novorodenca a následnou zápalovou proliferatívnou reakciou v jeho okolí.

Podoba sférických útvarov v pľúcach s Hassallovými telieskami v týmuse nebola iba morfológická, ale aj na úrovni imunohistochemického vyšetrenia, ktoré v nich potvrdilo pozitívitu polyklonálnych cytokeratínov, tak ako vo všetkých vývinových

štádiách Hassallových teliesok opisuje literatúra v normálnom ľudskom týmuse (3,4). Odlišnosťou bola prítomnosť S-100 pozitivity v dendritických bunkách Hassallových teliesok, ktoré sme v našom materiáli z pľúc nedokázali (4).

Patogenéza týchto zatiaľ neopísaných patologických štruktúr v pľúcach nie je známa (5). Na základe vyššie uvedených zistení sa možno domnievať, že ide o zaujímavý obraz zápalových zmien v pľúcnych alveolách, spôsobených zápalovou exsudáciou a proliferáciou v okolí odlúpaných epitélií, makrofágov či aspirovaných kožných štruktúr (6,7). Nález masívnej prítomnosti penovitých makrofágov v pľúcach môže v prípadoch intrauterinnej asfyxie z akejkoľvek príčiny s nejakým stupňom autolýzy kože alebo v prípadoch úmrtia novorodenca v popôrodnom období s poškodením kože signalizovať už intrauterinne prebiehajúce kongenitálne ochorenie kože, čo by mohlo byť indikáciou rodičov na genetické vyšetrenie.

ZÁVER

V kazuistike sa prezentoval nález „hassalloidných“ teliesok v alveolách 17-dňového novorodenca s EBJ a BS, ktoré zomrelo na 13. deň od operácie atrezie pylora na multiorgánové zlyhanie. Pozoruhodný, okrem už nami publikovaných zmien, bol aj pľúcny nález, v ktorom okrem vyplnenia alveol penovitými makrofágmi sa nachádzali aj globoidné štruktúry „hassalloidnej“ morfológie s prítomnosťou zvyškov fibrínovej exsudácie, výraznej proliferácie väziva a reziduálnych epitélií aj histiocytov. Prekvapujúci bol aj nález folikulovej štruktúry kože v centre intraalveolárneho „hassalloidného“ útvaru.

PREHLASENIE

Autor práce prehlasuje, že v súvislosti s témou, vznikom a publikácií tohto článku nie v konflikte záujmov a vznik ani publikácia článku neboli podporené žiadnou farmaceutickou firmou. Toto prehlásenie sa týka i všetkých spoluautorov.

LITERATURA

1. **Farkaš D, Švajdler M ml., Fröhlichová L, Šprláková J, Farkašová Iannaccone S, Szép Z, Nyitrayová O.** Neobvyklý pľúcny nález masívneho vyplnenia alveolov penovitými makrofágmi pri kongenitálnej epidermolysis bullosa po aspirácii súčastí plodovej vody u novorodenca prežívajúceho 15 dní bez akýchkoľvek príznakov poškodenia dýchacích funkcií. *Cesk Patol* 2015; 51(2): 89–93.
2. **Adamicová K, Balhárek T, Lúčanová L, Nyitrayová O, Fetisovová Ž.** Bartov syndróm asociovaný s epidermolysis bullosa junctionalis a s atreziou pylora: nekroptická kazuistika. *Cesk Patol* 2014; 50(4): 155–158.
3. **Weissferdt A, Moran CA.** Immunohistology of the mediastinum. In: **Dabbs DJ.** Diagnostic immunohistochemistry. Theranostic and genomic applications (4th ed). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2014: 363–385.
4. **Raica M, Encica S, Motoc A, Cimpean AM, Scridon T, Barsan M.** Structural heterogeneity and immunohistochemical profile of Hassall corpuscles in normal human thymus. *Ann Anat* 2006; 188: 345–352.
5. **Gilbert-Barness E, Debich-Spicer DE.** Handbook of Pediatric Autopsy Pathology. Totowa, New Jersey; 2005: 531.
6. **Tacha D.** Immunohistochemistry of the skin. CE update immunology, histology, chemistry. *Lab Med* 2003; 34(4): 311–316.
7. **Kessell A.** Epithelial cell markers. 2013 <http://www.antibodies-online.com/news/2/485/Epithelial+Cell+Markers/>