

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-99-109

# Болезнь Розаи–Дорфмана (синусовый гистиоцитоз с массивной лимфоаденопатией). Собственное наблюдение и обзор литературы

А.Е. Руднева, Д.С. Абрамов, А.С. Шарлай, Ю.Н. Ликарь, И.Н. Ворожцов, Н.В. Мякова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Болезнь Розаи–Дорфмана (БРД) – редкое заболевание из группы гистиоцитозов, которое встречается в любом возрасте, может поражать практически любые органы и ткани, не имеет патогномичных симптомов и подтверждается только при гистологическом исследовании пораженной ткани. В работе приводится описание успешного лечения ребенка с БРД с поражением лимфатических узлов, носоглотки, подкожной клетчатки, селезенки и костей, включавшего многоэтапное хирургическое вмешательство и химиотерапию, а также представлен обзор литературы, содержащий рекомендации по обследованию и лечению пациентов с БРД. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

**Ключевые слова:** синусовый гистиоцитоз, болезнь Розаи–Дорфмана, лимфоаденопатия, дети, химиотерапия

Руднева А.Е. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (1): 99–109. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-99-109

## Rosai–Dorfman disease (sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy): personal observations and literature review

А.Е. Rudneva, D.S. Abramov, A.S. Sharlay, Yu.N. Likar, I.N. Vorozhtsov, N.V. Myakova

The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Rosai–Dorfman disease (RDD) is a rare histiocytic disorder, which occurs at any age, can affect almost any organs and tissues, does not have pathognomonic symptoms and could be confirmed only by histological examination of the affected tissue. The article describes the successful treatment of a child with RDD with lymph nodes, nasopharynx, subcutaneous tissue, spleen and bones involvement, by multistep surgical treatment and chemotherapy. A review of the literature is provided, including recommendations for the examination and treatment of patients with RDD. The patient's parents agreed to use the information, including the child's photo, in scientific research and publications.

**Key words:** sinus histiocytosis, Rosai–Dorfman disease, lymphadenopathy, children, chemotherapy

Rudneva A.E., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (1): 99–109. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-99-109

**Б**олезнь Розаи–Дорфмана (БРД; Rosai–Dorfman disease), или синусовый гистиоцитоз с массивной лимфоаденопатией, – редкий вариант гистиоцитоза, характеризующийся накоплением активированных гистиоцитов в различных тканях.

БРД встречается во всех возрастных группах – от детей раннего возраста [1] до лиц старше 70 лет [2], средний возраст пациентов – около 20 лет [3]. Частота встречаемости оценивается как 1:200 000, соотношение м:ж составляет 1,4 [4].

Заболевание может протекать в виде поражения одного или нескольких лимфатических узлов, формирования патологических масс в носоглотке, появления мягкотканых образований в коже, различных частях центральной нервной системы (ЦНС), орбите,

паренхиматозных органах, в виде литического поражения костей. Очаги поражения могут быть единичными или сочетаться между собой в любых вариациях [3].

Клинические проявления обычно ограничены местными симптомами в зависимости от пораженного органа. Появление системных симптомов и существенных лабораторных изменений даже при многоочаговом процессе нехарактерно, хотя описаны анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, гипергаммаглобулинемия [3] и повышение С-реактивного белка в крови [2].

Наиболее частая локализация патологического процесса при БРД (около 40% случаев) – шейные лимфатические узлы [3]. Наблюдается их резкое

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 14.02.2022  
Принята к печати 13.01.2023

### Контактная информация:

Руднева Анастасия Евгеньевна, старший научный сотрудник отдела исследования лимфом ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: anastasija.rudneva@fccho-moscow.ru

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 14.02.2022  
Accepted 13.01.2023

### Correspondence:

Anastasiya E. Rudneva, a senior researcher at the Lymphoma Research Department at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia  
E-mail: anastasija.rudneva@fccho-moscow.ru

увеличение до 3–5 см в диаметре, они безболезненны, расположены симметрично, имеют шаровидную форму, не спаяны между собой. При поражении носоглотки локальные проявления сходны с таковыми при аденоидите или синусите, но при этом может обращать на себя внимание несоответствие значительного объема поражения и отсутствия признаков воспаления (лихорадка, интоксикация, изменения в анализах крови).

Поражение ЦНС при интракраниальной локализации чаще затрагивает твердую мозговую оболочку, при визуализации (магнитно-резонансная томография) может напоминать менингиому. Поражение может быть в том числе многоочаговым [5]. Описаны также интра- и экстрадуральные поражения спинно-мозгового канала [6].

Поражение кожи может протекать в виде появления плотных округлых инфильтратов в коже и подкожной клетчатке, безболезненных папул и бляшек на поверхности кожи [7, 8].

Поражение костей может проявляться болевым синдромом или появлением припухлости или отека в пораженной области. При визуализации выявляются литические очаги в структуре костей, в некоторых случаях поражение костной ткани протекает бессимптомно и выявляется только при обследовании [9, 10].

Описаны поражения различных органов – почек, легких, грудных желез, печени, селезенки, орбит, яичек, сердца и крупных сосудов, надпочечников, поджелудочной железы и других отделов желудочно-кишечного тракта [2].

Клинические проявления БРД весьма разнообразны, при этом каких-либо патогномоничных признаков у этого заболевания нет, и диагноз подтверждается только гистологически. Тонкоигольные пункционные биопсии лимфатических узлов и других очагов в тканях обычно оказываются неинформативными, так как не позволяют оценить гистоархитектонику очага поражения, а при экстранодальных формах существует вероятность аспирации материала из прилежащих тканей с реактивными изменениями. Характерной гистологической картиной нодального поражения является массивная инфильтрация медуллярных и субкапсулярных синусов лимфатического узла разновеликими, часто гигантскими гистиоцитами с небольшим ядром и наличием в цитоплазме интактных лимфоцитов, эритроцитов и плазматических клеток – данный признак получил название эмperiоплеза. При экстранодальном поражении гигантские гистиоциты с признаками эмperiоплеза расположены разрозненно среди соединительнотканной стромы. При иммуногистохимическом исследовании крупные гистиоциты сохраняют свой нормальный

иммунофенотип, экспрессируют CD68, Macrophage, CD163, обращает на себя внимание градиентная экспрессия S100, клетки имеют разную интенсивность экспрессии – от совсем слабой до яркой. Отсутствует экспрессия CD1a, Langerin, FXIIIa. Имеется примесь небольшого количества плазматических клеток, связи с IgG4-ассоциированными расстройствами не выявлено. Нодальная и экстранодальные формы морфологически отличаются друг от друга по гистоархитектурному расположению клеток патологического процесса. При классических нодальных формах клетки расположены внутри резко расширенных синусов лимфатических узлов, имеют крупные, вплоть до гигантских, размеры. Экстра-нодальные формы представляют диагностические сложности из-за малого количества патологических клеток, примеси большого объема воспалительного субстрата из сегментоядерных лейкоцитов, лимфоцитов.

Этиология процесса точно не определена. Показано отсутствие клональности гистиоцитов, характер их пролиферации рассматривается как реактивный, однако триггер процесса не выявлен [3]. В последние годы появляются свидетельства об участии в патогенезе различных гистиоцитарных процессов, активирующих мутации в генах *NRAS*, *KRAS*, *MAP2K1*, и *ARAF*. В случае БРД выявлены мутации в генах *ARAF*, *KRAS*, *NRAS* [11–13], *BRAF* [14], *MAP2K1* [12, 15]. Обнаружение этих мутаций может свидетельствовать в том числе о клональности и неопластическом характере процесса, по крайней мере, в некоторых случаях БРД [2].

Описано сочетание БРД с системными заболеваниями: системной красной волчанкой (СКВ) [16], аутоиммунной гемолитической анемией (АИГА) [17], злокачественными процессами [10, 18, 19] и иммунодефицитными состояниями [20].

Зарегистрированы случаи семейной БРД в рамках синдрома Н (Faisalabad syndrome), аутосомно-рецессивного генетического заболевания, вызванного мутацией в гене *SLC29A3*, при котором встречается поражение лимфатических узлов, кожи и носоглотки. Синдром также характеризуется гиперпигментацией, гипертрихозом, гепатоспленомегалией, потерей слуха, аномалиями сердца, гипогонадизмом, низким ростом, гипогликемией и *hallux valgus* (отклонение большого пальца стопы кнаружи). В семейные варианты БРД также включают вариант, который ассоциирован с аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом (АЛПС; дефицит FAS), вызванным мутациями в гене *TNFRSF6* [4].

Течение заболевания может быть различным, описаны как спонтанные регрессии или отсутствие продолженного роста после тотального удаления (40–50% случаев) [2], так и рефрактерные варианты

с прогрессирующим или рецидивирующим течением и даже летальным исходом [21, 22].

Общепринятого подхода к лечению БРД не разработано. Выбор терапии зависит от агрессивности течения заболевания, локализации и клинической ситуации. При возможности рекомендуется тотальное хирургическое удаление пораженных лимфоузлов. Если радикальное хирургическое удаление неосуществимо (например, при наличии множественных очагов), применяются лучевая терапия, стероиды, иммунодепрессанты, различные режимы низко- и среднетозовой химиотерапии. В последние годы с открытием роли мутаций в генах, ответственных за сигнальные пути (*KRAS*, *MAP2K1*) в патогенезе БРД, проводятся исследования по эффективности ингибитора киназ MEK1/2 при рефрактерном течении заболевания [23].

В патологоанатомическом отделении НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с 2014 г. диагностировано 30 случаев БРД различных локализаций. Возраст зарегистрированных пациентов от 1 до 16 лет. Восемь детей после постановки диагноза обращались в Центр им. Дмитрия Рогачева за лечебной или консультативной помощью. Лишь у 1 из этих 8 пациентов (множественное поражение костей) документирована спонтанная регрессия процесса, остальным потребовалась системная терапия в связи с рецидивами или невозможностью полной резекции очагов.

В качестве клинического примера мы приводим случай, когда процесс дебютировал с классического поражения шейных лимфатических узлов и носоглотки, прогрессировал с поражением кожи, подкожной клетчатки, костей, лимфатических узлов других групп и селезенки и был успешно купирован системной химиотерапией и хирургической санацией в несколько этапов. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка, 2012 года рождения, росла и развивалась без особенностей. Онкологических и наследственных заболеваний у родственников нет. В возрасте 3 лет 8 месяцев (август 2016 г.) возникло увеличение лимфатических узлов шеи с обеих сторон. Лихорадки, катаральных явлений не отмечалось. Педиатром назначена антибактериальная терапия, которая не привела к уменьшению размеров лимфоузлов. В региональной клинике 14.09.2016 проведена биопсия подчелюстного лимфатического узла, гистологическое заключение в 3 патологических лабораториях, включая патологоанатомическое отделение НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, – синусовый гистиоцитоз (БРД).

Впервые обратилась в Центр им. Дмитрия Рогачева в октябре 2016 г. с жалобами на затрудненное носовое дыхание, увеличенные шейные лимфатические узлы. При осмотре: подчелюстные лимфатические узлы с обеих сторон до 5 см в диаметре, деформирующие контуры шеи, овоидной формы, безболезненные, эластичные. Нижне-шейные, подмышечные, паховые лимфатические узлы до 1 см в диаметре. Носовое дыхание отсутствует, переносица расширена, отечна. В остальном – без особенностей.

Компьютерная томография (КТ) головы и шеи с контрастом (*рисунок 1*) выявила значительное неравномерное билатеральное увеличение размеров поднижнечелюстных, околояремных лимфоузлов и узлов заднего треугольника, максимальным размером 3,1 × 2,3 см, снижение пневматизации обеих верхнечелюстных пазух. Соустья с обеих сторон обтурированы. Ячейки решетчатой кости субтотально заполнены мягкотканым содержимым. Клиновидный синус пневматизирован на треть за счет утолщения слизистой и содержимого. Носовые ходы проходимы на небольшом протяжении в области среднего и нижнего носового хода справа. В дистальных отделах носоглотки отмечается полная обтурация просвета за счет мягких тканей, вероятно, обусловленного увеличением глоточной миндалины.

В хирургическом отделении НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева 03.11.2016 были выполнены удаление подчелюстных лимфатических узлов с обеих сторон, аденотомия, двусторонняя полисинусотомия с удалением патологического субстрата. Гистологическое исследование материала – БРД (*рисунок 2*).

Через 6 нед после хирургической санации, в январе 2017 г., вновь возникли жалобы на увеличение подчелюстных лимфатических узлов, больше справа, затруднение носового дыхания, храп по ночам. На КТ головы и шеи от 01.02.2017 с обеих сторон определяются конгломераты увеличенных околояремных лимфатических узлов общими максимальными размерами справа 3 × 3 × 5 см, слева до 3,5 × 4,5 × 5 см, отдельные поднижнечелюстные лимфатические узлы до 2,5 × 2 × 3 см. Гипертрофия всех лимфоидных структур кольца Пирогова–Вальдейера. Правая верхнечелюстная пазуха тотально заполнена патологическим содержимым, левая верхнечелюстная пазуха, основная пазуха и ячейки решетчатого лабиринта – субтотально.

При осмотре 06.02.2017 обнаружено также увеличение пахового лимфатического узла справа. К 14.02.2017 отмечено появление множественных безболезненных участков инфильтрации диаметром до 1 см в коже и подкожной клетчатке туловища и конечностей.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)/КТ всего тела с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ) (рисунки 3) проведена 15.02.2017, были выявлены множественные очаги накопления радиофармпрепарата (РФП): в лимфатических узлах шеи, средостения, брюшной полости, в паховом лимфоузле справа, в лимфоидной ткани носоглотки, ткани,

инфильтрирующей пазухи, костях, подкожной клетчатке.

В феврале–марте 2017 г. в 2 этапа были проведены хирургические вмешательства: аденотомия, удаление подчелюстных лимфатических узлов справа и двусторонняя эндоскопическая полисинусотомия. Гистологическое заключение по удаленным тканям прежние – БРД.

#### Рисунок 1

КТ головы и шеи с контрастированием от 27.10.2017. Выявлены значительное увеличение лимфатических узлов шеи с обеих сторон (А) и патологическое содержимое носоглотки (Б)

#### Figure 1

CT of the head and neck with contrast enhancement, 27.10.2017. Significant enlargement of lymph nodes on both sides of the neck (A) and abnormal masses in the nasopharynx (B)



#### Рисунок 2

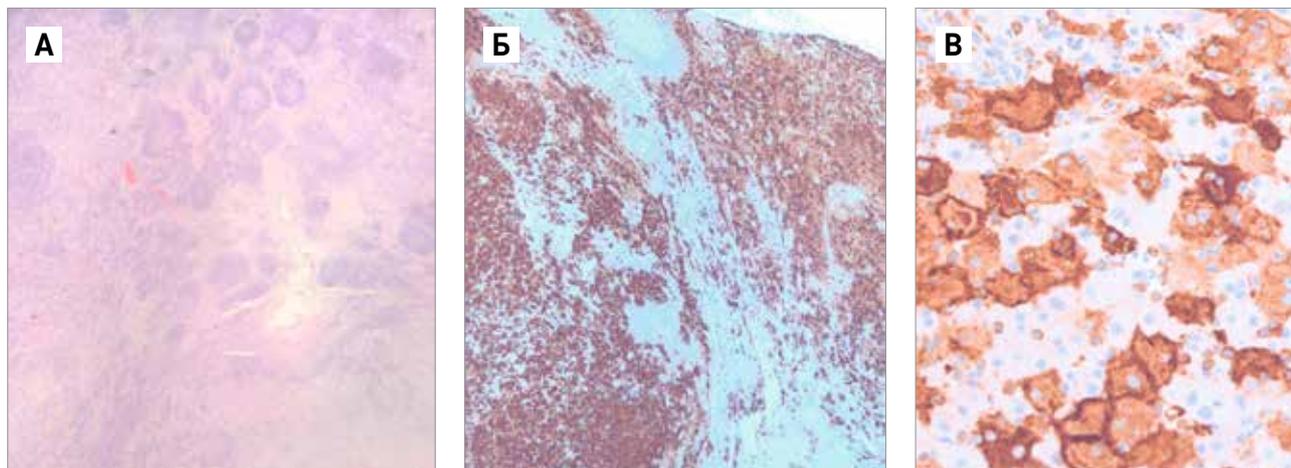
Микроскопическая картина биоптатов лимфатических узлов

А – микроскопически структура лимфатического узла представляет собой резидуальные лимфоидные фолликулы с расширенными парафолликулярными зонами за счет выраженных синусов, заполненных крупными гистиоцитами и эпителиоидного вида клетками (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ ); Б – экспрессия S100-антигена разной степени интенсивности на гистиоцитарных элементах как основного субстрата патологического процесса (иммуногистохимическое исследование,  $\times 100$ ); В – экспрессия CD163 декорирует гигантские одноядерные эпителиоидные клетки и гистиоциты, в цитоплазме которых отчетливо различимы ядра интактных лимфоцитов (иммуногистохимическое исследование,  $\times 400$ )

#### Figure 2

Microscopic appearance of the lymph node biopsy specimens

А – microscopically, the structure of the lymph node is residual lymphoid follicles with expanded parafollicular areas due to pronounced sinuses filled with large histiocytes and epithelioid cells (H&E staining,  $\times 100$ ); Б – expression of the S100 antigen of varying intensity on histiocytic elements as the main substrate of the pathological process (IHC,  $\times 100$ ); В – expression of CD163 decorates giant mononuclear epithelioid cells and histiocytes with clearly distinguishable intact lymphocytes within the cytoplasm (IHC,  $\times 400$ )



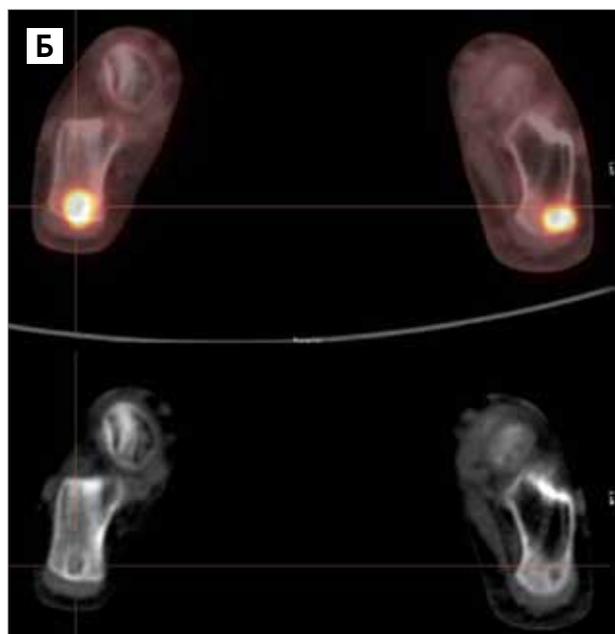
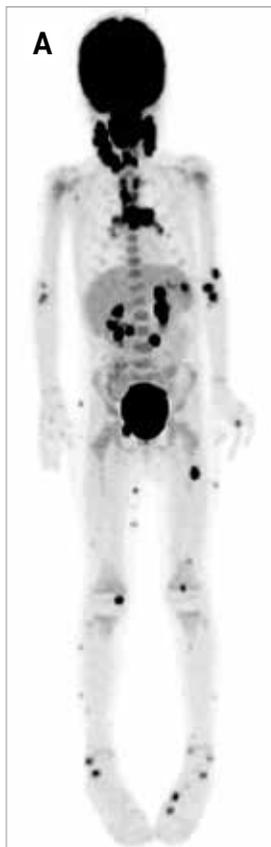
Учитывая многоочаговый характер процесса (лимфатические узлы, пазухи носа, кости, мягкие ткани, селезенка) и невозможность радикального хирургического лечения, было принято решение о проведении системной терапии. В апреле–мае 2017 г. было проведено 2 курса химиотерапии COP: циклофосфан 750 мг/м<sup>2</sup> и винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> в день 1, преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> в дни 1–5. После первого курса очаги в подкожной клетчатке стали менее плотными, но полного их регресса не произошло. Увеличение пахового лимфатического узла сохранялось. После

**Рисунок 3**  
ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ от 15.02.2017

А – проекция максимальной интенсивности; Б – КТ- и ПЭТ/КТ-изображения области пяточных костей. Видны множественные очаги повышенного метаболизма в увеличенных лимфатических узлах, в лимфоидной ткани носоглотки, селезенке, костях, подкожной клетчатке (А). На КТ в режиме костного окна хорошо различимы литические очаги в пяточных костях, соответствующие очагам повышенного метаболизма по данным ПЭТ (Б)

**Figure 3**  
<sup>18</sup>F-FDG PET/CT from 15.02.2017

A – a maximum intensity projection; Б – CT and PET/CT images of the calcaneus. Multiple foci of increased metabolism are visible in the enlarged lymph nodes, the lymphoid tissue of the nasopharynx, the spleen, bones and subcutaneous tissue (A). On CT in the bone window mode, lytic foci in the calcaneus are clearly visible, corresponding to the foci of increased metabolism according to PET (B)



второго блока отмечено появление новых подкожных очагов.

В июне 2017 г. проведены эксцизионная биопсия шейных лимфоузлов справа и пахового лимфоузла справа, удаление экстранодального (кожного) очага на латеральной поверхности правого плеча. Гистологическое заключение прежнее – БРД (рисунок 4).

Таким образом, было констатировано отсутствие ответа на терапию COP. Проведено 3 курса кладрибина в дозе 6 мг/м<sup>2</sup> в дни 1–3 с интервалом 21 день.

По данным ПЭТ/КТ от 21.09.2017 после 3 курсов (рисунок 5) – выраженная положительная динамика в виде уменьшения количества очагов и интенсивности накопления РФП в подкожной клетчатке, исчезновение очага в селезенке (SUV не более 2,9 в лимфатических узлах, 1,5 в костных очагах, 1,9 в подкожных образованиях).

Терапия кладрибином продолжена. После 6 курсов по данным ПЭТ/КТ (декабрь 2017 г.) количество очагов и интенсивность накопления РФП без существенной динамики.

Проведено генетическое исследование ранее полученных биоптатов (полимеразная цепная реакция, прямое секвенирование по Сэнгеру): мутаций *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *MAP2K1* в качестве точек приложения для таргетной терапии в субстрате не выявлено.

С декабря 2017 г. была начата терапия 6-меркаптопурином (6-МП) в стартовой дозе 50 мг/м<sup>2</sup> ежедневно + метотрексат 30 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю с коррекцией доз по уровню лейкоцитов (поддерживался в пределах 2,5–3,5 тыс/мкл). Перерывов в терапии не отмечалось.

На контрольной ПЭТ в июне 2018 г. – увеличение метаболической активности в лимфатических узлах и мягких тканях носоглотки, максимально до 5,1 мм, сохранение очагов в коже и подкожной клетчатке, SUV 1,84, размером до 7 мм. В костях – участки разрежения костной ткани с ободком склероза, максимально до 10 мм, без метаболической активности. В лимфоузлах шеи SUV до 3,9. В июле 2018 г. проведено удаление образования носоглотки, подподбородочного лимфатического узла. Гистологически – БРД.

Продолжена прежняя терапия. Клинически отмечалась постепенная регрессия очагов. По данным ПЭТ/КТ от июня 2019 г. впервые зарегистрирован полный метаболический ответ: очагов патологического накопления РФП в костях, мягких тканях, лимфатических узлах не выявлено.

Терапия 6-МП и метотрексатом прекращена с ноября 2019, когда длительность ее составила 24 мес. Проводятся регулярное наблюдение, контроль ПЭТ/КТ. В декабре 2021 г., через 24 мес после прекращения поддерживающей терапии, признаков реактивации процесса нет.

**Рисунок 4**

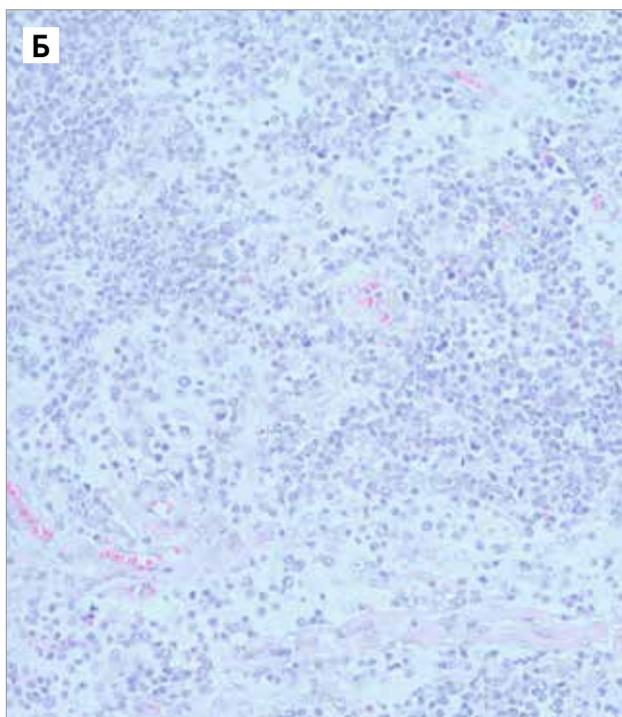
Микроскопическая картина патологических изменений в очаге поражения кожи

А – в дерме определяются плохо отграниченный очаг поражения (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ ); Б – патологический очаг представлен плотными скоплениями гистиоцитов и крупных эпителиоидных клеток с обильной цитоплазмой и признаками эмпириоплеза (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ )

**Figure 4**

Microscopic appearance of the skin lesion

А – microscopically in the dermis, a poorly demarcated lesion is identified (H&E staining,  $\times 100$ ); Б – the pathological focus is represented by dense accumulations of histiocytes and large epithelioid cells with abundant cytoplasm and signs of emperipolesis (H&E staining,  $\times 400$ )

**ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

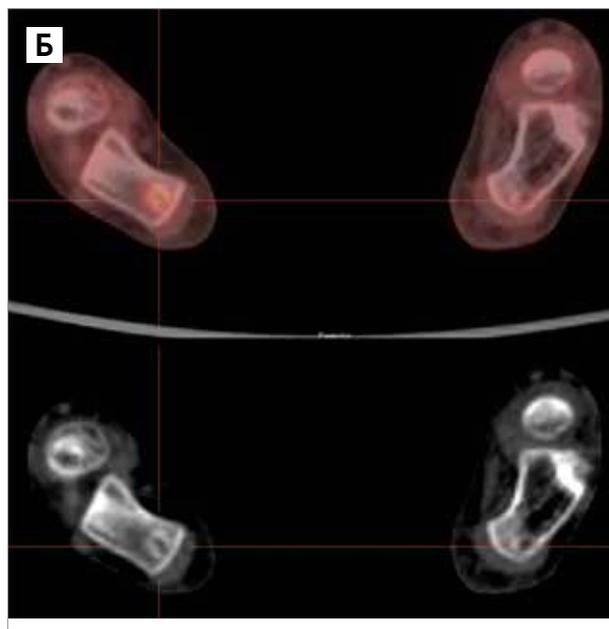
БРД впервые описана патологом Pierre Paul Louis Lucien Destombes в 1965 г., затем в 1969 г. – патологами Juan Rosai и Ronald Dorfman как синусный гистиоцитоз с массивной лимфоаденопатией (название БРД впервые было употреблено в 1973 г. и в дальнейшем закрепилось как синоним, в последнее время иногда встречается название Rosai–Dorfman–Destombes disease). В 1984 г. в регистре, который

**Рисунок 5**  
ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ от 21.09.2017

А – проекция максимальной интенсивности; Б – КТ- и ПЭТ/КТ-изображения области пяточных костей. Количество очагов повышенного метаболизма и интенсивность накопления РФП снизились по сравнению с февралем 2017 г.

**Figure 5**

$^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT, 21.09.2017  
А – a maximum intensity projection; Б – CT and PET/CT images of the calcaneus. The number of the hypermetabolic foci and isotope accumulation intensity decreased in comparison with February 2017



вели авторы, было 215 случаев [21], в 1990 г. – 423, включая экстранодальные поражения [24]. С 1990 г. упоминаний о регистре нет, но постепенно накапливаются описания случаев или серий случаев заболевания в литературе.

К настоящему моменту база PubMed при формулировке запроса “Rosai–Dorfman” выдает около 1400 статей, вышедших начиная с 1976 г., из них половина опубликованы за последние 10 лет. Ежегодно количество публикаций увеличивается на несколько статей. В 2020 г. зарегистрировано их максимальное количество – 109. Публикации можно встретить в журналах по хирургии, эндокринологии, кожным заболеваниям, рентгенологии и др.

В 2016 г. Гистиоцитарным обществом (Histiocyte Society) предложена новая классификация гистиоцитарных заболеваний [25]. БРД в этой классификации относится к группе R гистиоцитозов, изолированная кожная форма – к группе С.

Классификация собственно БРД (рисунок 6) носит описательный характер и не является основой для определения прогноза или выбора терапии.

В 2018 г. по результатам 32-й ежегодной встречи Гистиоцитарного общества, состоявшейся в октябре 2016 г., в журнале Blood были опубликованы рекомендации по диагностике и терапии БРД [3]. В работе подчеркивается, что крупные проспективные исследования по БРД отсутствуют.

К настоящему моменту на портале Clinical trials зарегистрировано 3 проспективных исследования, касающихся БРД: регистрационное (International Rare Histiocytic Disorders Registry, IRHDR) [26], исследо-

вание эффективности кобиметиниба (высокоселективный аллостерический ингибитор киназ MEK1/2) при рефрактерном течении различных вариантов гистиоцитоза (Cobimetinib in Refractory Langerhans Cell Histiocytosis (LCH), and Other Histiocytic Disorders) [23] и изучение памяти, мышления и визуализации головного мозга у взрослых пациентов с гистиоцитозами (A Study of Memory, Thinking, and Brain Imaging in Adults With Histiocytosis) [27]. Окончание регистрационного исследования планируется в 2024 г.

На основании анализа публикаций можно составить обобщенный «портрет» заболевания, но привычной для гематолога стратификации на группы риска, позволяющей обоснованно выбрать терапевтический подход, пока не существует. В рекомендациях 2018 г. специально указано, что степень достоверности не может быть приведена из-за немногочисленности и разрозненности публикаций. Нет общепринятого стадирования (выделяется только изолированная кожная форма, отнесенная к другой группе гистиоцитозов, нежели остальные формы), не выявлены факторы риска прогрессии или рефрактерного течения. Большинство обобщающих статей написаны на ретроспективных материалах и анализе накопленных в разных клиниках случаев. Ни национальных, ни международных групп по проспективному формированию протоколов терапии БРД не сформировалось.

Для врача практически любой специальности гистологический диагноз БРД может оказаться неожиданным, так как заболевание встречается

#### Рисунок 6

Схематическая классификация БРД, предложенная Histiocyte Society [25]  
ЮРА – ювенильный ревматоидный артрит; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

Figure 6

A schematic classification of Rosai–Dorfman disease (RDD) proposed by the Histiocyte Society [25]

AIHA – autoimmune hemolytic anemia; ALPS – autoimmune lymphoproliferative syndrome; SLE – systemic lupus erythematosus; JRA – juvenile rheumatoid arthritis; HIV – human immunodeficiency virus



достаточно редко, не имеет патогномичных признаков, необязательно сопровождается системными симптомами и крайне многообразно в своих проявлениях. К практикующему гематологу чаще всего обратится или пациент с увеличенными шейными лимфатическими узлами, когда в первую очередь будет заподозрен лимфопролиферативный процесс, или с уже установленным гистологическим диагнозом при поражении нелимфоидных органов.

Согласно рекомендациям 2018 г., обследование пациента с впервые выявленной БРД должно включать в себя оценку распространенности процесса и исключение состояний, с которыми может быть ассоциировано заболевание, в первую очередь аутоиммунных и злокачественных процессов [3].

При сборе анамнеза необходимо обратить внимание на наличие системных симптомов (лихорадка, ночная потливость, потеря веса, слабость). Необходимо уточнить семейный анамнез: родственные отношения между родителями, аутоиммунные заболевания у родителей и сиблингов, наличие родственников с иммунодефицитными состояниями (инфекционные заболевания, смерть в раннем возрасте) или злокачественными заболеваниями. Помимо рутинных процедур педиатрического/терапевтического осмотра необходимо оценить состояние всей поверхности кожи, всех групп пери-

ферических лимфоузлов, также обратить внимание на признаки, которые могут указывать на семейную форму БРД.

Для оценки распространенности процесса наиболее рациональным представляется проведение ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в режиме «от макушки до стоп», поскольку это исследование позволяет одномоментно оценить наличие очагов поражения во всех органах и тканях [28]. При обнаружении патологической метаболической активности может понадобиться прицельное исследование очагов, например магнитно-резонансная томография костей.

Рекомендации по лабораторным исследованиям представлены в *таблице 1*.

Как сказано выше, единого терапевтического подхода при БРД не разработано. Большинство исследователей едины в том, что в 40–50% случаев локального течения процесса заболевание регрессирует самостоятельно или не рецидивирует после хирургического удаления [2], однако к настоящему моменту невозможно выделить какие-либо прогностические факторы, которые могли бы указывать на вероятность спонтанного разрешения или прогрессии, а также допустимые сроки наблюдения до начала лекарственной терапии.

В *таблице 2* представлены предложенные консенсусом рекомендации по терапии БРД в зависимости

**Таблица 1**

Лабораторные исследования при первично выявленной БРД (по Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai–Dorfman–Destombes disease [3])

**Table 1**

Recommendations on laboratory testing in patients diagnosed with primary RDD (according to the Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai–Dorfman–Destombes disease [3])

Исследование Test	Примечания Notes
Общий анализ крови с дифференциальным подсчетом лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов Complete blood count with differential, erythrocyte sedimentation rate	
Иммуноглобулины сыворотки Serum immunoglobulins	
Панель АЛПС, АНФ, РФ, HLA-B27 ALPS panel, ANA, RF, HLA-B27	Если есть основания предполагать аутоиммунное заболевание If autoimmune disease is suspected
Биохимия крови: функция печени, почек, мочевая кислота, лактатдегидрогеназа Complete metabolic panel, coagulation parameters, uric acid, lactate dehydrogenase	
Коагулограмма Coagulogram	
Проба Кумбса, гаптоглобин, ретикулоциты Coombs test, haptoglobin, reticulocyte count	При наличии анемии Patients with anemia
Секвенирование биоптата, поиск мутаций в сигнальных путях RAF–RAS–MEK–ERK (KRAS, MAP2K1) Next-generation sequencing of lesional tissue for mutations in the RAF–RAS–MEK–ERK pathway (KRAS, MAP2K1)	Поиск мишени для таргетной терапии в тяжелых и рефрактерных случаях Targeted capturing in severe or refractory cases
Костномозговая пункция Bone marrow aspiration/biopsy	При наличии цитопении или нарушениях в формуле крови In case of cytopenia or abnormal peripheral blood smear
Люмбальная пункция Lumbar puncture	Для очагов в головном мозге, недоступных для биопсии; на БРД указывает плеоцитоз с видимым эмпериполезом For brain lesions inaccessible for biopsy; CSF pleocytosis with emperipolesis visible upon cytologic examination is indicative of RDD
Исследование биоптата на PDGFR $\alpha$ / $\beta$ и c-Kit Check lesional tissue for PDGFR $\alpha$ / $\beta$ and c-Kit	
Исследование герминальных мутаций в SLC29A3 Germline mutations in SLC29A3	Если предполагается семейная форма If familial RDD is suspected

Примечание. АНФ – антиядерный фактор; РФ – ревматоидный фактор.  
Notes. ANF –antinuclear factor; RF – rheumatoid factor.

Таблица 2

Рекомендации по терапии БРД (по Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai–Dorfman–Destombes disease [3])

Table 2

RDD treatment recommendations (according to the Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai–Dorfman–Destombes disease [3])

Вариант терапии Treatment	Режим, дозы Dose, schedule	Показания Indications	Комментарии Comments
1	2	3	4
Наблюдение Observation		Неосложненное увеличение лимфатических узлов. Бессимптомная кожная БРД. Полностью удаленный единственный очаг Uncomplicated adenopathy. Asymptomatic cutaneous RDD. Postoperatively in case of resected unifocal disease	Возможно при наличии минимального остатка после хирургической резекции Consider for lesions with minimal residual disease after surgery
Кортикостероиды Corticosteroids	Преднизолон 40–70 мг или 1 мг/кг/сут с постепенным снижением дозы. Дексаметазон 8–20 мг/сут с постепенным снижением дозы Prednisone 40–70 mg or 1 mg/kg per d followed by tapering. Dexamethasone 8–20 mg per d followed by tapering	Поражение лимфатического узла или кожи, сопровождающееся какими-либо симптомами. Нерезецируемое или многоочаговое экстранодальное поражение Symptomatic nodal or cutaneous disease. Nonresectable or multifocal extranodal disease requiring systemic treatment	Продолжительность ответа на лечение неизвестна. Оптимальная продолжительность терапии неизвестна, возможны ранние рецидивы. После терапии стероидами рассмотреть возможность применения других препаратов Responses are unpredictable in duration. The optimal duration of treatment is unknown, early relapses are registered. After successful steroid treatment: consider second-line agents to maintain response
Резекция Surgical resection		Единый экстранодальный очаг. Интракраниальное, интраспинальное поражение, процесс в пазухах или в дыхательных путях Unifocal extranodal disease. Cranial, spinal, sinus, or airway disease	Возможны местные рецидивы, для которых потребуется системная терапия Local recurrences can occur, in which case systemic treatment should be considered
Сиролимус Sirolimus	2,5 мг/м <sup>2</sup> /сут на 18 мес с постепенным снижением за 6 мес 2.5 mg/m <sup>2</sup> per d for 18 mo, then tapering over 6 mo		Целесообразно при БРД, ассоциированной с АЛПС Reasonable first choice in ALPS-related RDD
Лучевая терапия Radiotherapy	30–50 Гр 30–50 Gy	Рефрактерный процесс, сопровождающийся какими-либо симптомами, образования, недоступные для резекции, рецидивировавшие после резекции, или при противопоказаниях к системной терапии Refractory or symptomatic disease not amenable to resection, recurrent disease after resection, or contraindications to systemic therapy	Режим фракционирования не разработан. Может рассматриваться как адъювантная терапия после удаления интракраниальных или интраспинальных процессов с остаточным немассивным образованием No established fractionation schedule. Can also be considered as adjuvant treatment after the resection of cranial or spinal lesions with residual but not bulky disease
<b>Химиотерапия</b> Chemotherapy			
Кладрибин Cladribine	5 мг/м <sup>2</sup> /сут в течение 5 дней с интервалом в 28 дней, всего 6 циклов 5 mg/m <sup>2</sup> per d for 5 d, every 28 d for up to 6 cycles	Тяжелое диссеминированное или рефрактерное течение. Поражение ЦНС Severe, disseminated, or refractory disease. CNS involvement	Может вызывать миелосупрессию с соответствующим риском инфекций Can cause myelosuppression with associated infections
Метотрексат Methotrexate	20 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в неделю 20 mg/m <sup>2</sup> per wk	Многоочаговое, кожное поражение или поражение ЦНС Multifocal, skin, or CNS disease	Целесообразно в качестве поддерживающей терапии после резекции. Оптимальная продолжительность неизвестна Reasonable as maintenance therapy after surgery or steroids. The optimal duration is unknown
6-МП + метотрексат 6-mercaptopurine + methotrexate	50 мг/м <sup>2</sup> /сут + 20 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в неделю 50 mg/m <sup>2</sup> per d + 20 mg/m <sup>2</sup> per wk		
Алкалоиды барвинка Vinca alkaloids	Стандартные дозировки, винбластин обычно в сочетании с преднизолоном Standard doses, vinblastine usually combined with prednisone		Продолжительность терапии и степень ответа не установлены Variable responses, the optimal duration is unknown
<b>Иммунотерапия</b> Immunomodulatory			
Талидомид Thalidomide	50–300 мг в день 50–300 mg per d	Рефрактерные кожные поражения Refractory cutaneous form	Оптимальная длительность и степень ответа не установлены. Возможны кожные высыпания, нейропатия The optimal dose and duration are unknown. Variable responses. Toxicities include skin rash and neuropathy
Леналидомид Lenalidomide	Неизвестно Unknown	Рефрактерное течение Refractory disease	Возможна миелосупрессия. Кожные высыпания и нейропатия меньше, чем при применении талидомида Myelosuppressive but neuropathy and skin rash are less severe than in patients treated with thalidomide

1	2	3	4
Ритуксимаб Rituximab	500 мг/м <sup>2</sup> с интервалом 1–2 нед, 2–6 циклов, возможно, в сочетании с химиотерапией 500 mg/m <sup>2</sup> per dose every 1 or 2 wk for 2–6 cycles – alone or with chemotherapy	Рефрактерное течение или сочетание с аутоиммунными процессами Refractory nodal and immune-related disease	Механизм действия неясен. Документированы случаи отсутствия ответа или рецидивов The mechanism of action is not well understood. There are reports of refractory or relapsed disease
Иматиниб Imatinib	400–600 мг/сут в течение 7 мес 400–600 mg per d for 7 mo	Рефрактерное течение/рецидив Refractory/relapsed disease	Ответ может быть различным. Возможно, эффективен только в PDGFRα/β-позитивных случаях Variable responses May work only in PDGFRα/β+ cases
Клинические исследования Clinical trials			
Кобиметиниб Cobimetinib	На этапе исследования Per trial guidelines	Рефрактерное течение Refractory disease	Эффективен при болезни Эрдгейма–Честера Several case reports on successful treatment of Erdheim–Chester disease with cobimetinib
Клофарабин Clofarabine	25 мг/м <sup>2</sup> /сут в течение 5 дней с интервалом в 28 дней, всего 6 циклов 25 mg/m <sup>2</sup> per d for 5 d, every 28 d for 6 cycles	Тяжелое диссеминированное или рефрактерное течение. Поражение ЦНС Severe, disseminated, or refractory disease. CNS involvement	Миелотоксичен. Высокая стоимость. Продолжаются проспективные исследования Myelosuppressive and expensive. Ongoing prospective studies

Notes. CNS – central nervous system

от возможности хирургического удаления, локализации поражения и других факторов [3].

Описанный в данной работе случай – редкое для детского возраста течение БРД с сочетанием нодального и экстранодального поражения с локализацией в подкожной клетчатке, костях и селезенке. По классификации БРД случай относится к спорадической экстранодальной форме, поскольку отсутствуют указания на семейную форму, а признаков других системных или аутоиммунных заболеваний более чем за 5 лет наблюдения за ребенком не появилось.

Крайне важной в установлении степени распространенности заболевания оказалась ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ, позволившая выявить абсолютно бессимптомное поражение костей и селезенки и очаги в мягких тканях, не определявшиеся при осмотре. В дальнейшем ПЭТ-КТ также оказалась эффективной в качестве метода оценки ответа на терапию.

Необходимость системного лечения возникла в связи с прогрессией заболевания после хирургической санации. При первоначальном выборе терапии (циклофосфан + винкристин + преднизолон) мы руководствовались необходимостью избрать наименее токсичный с учетом возраста ребенка (менее 4 лет), но достаточно интенсивный курс лечения, однако он оказался неэффективным. Применение кладрибина позволило сократить объем поражения, а полная и длительная регрессия очагов была достигнута на терапии 6-МП и метотрексатом. Поскольку рекомендаций по длительности терапии не разработано, при отмене лечения мы руководствовались достижением полного регресса заболевания и отсутствием реактивации в течение 6 мес.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БРД – многоликое заболевание, которое может быть верифицировано только на основании гистологического исследования пораженной ткани. Поскольку спектр возможной локализации очень широк и охватывает практически все ткани и органы, с этой патологией может столкнуться врач любой специальности. Важно помнить о необходимости гистологической верификации неясных очаговых поражений с помощью открытой биопсии. В план первичного обследования пациента с подтвержденной БРД рекомендуется включать ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ для выявления бессимптомных очагов. Терапевтические опции, если системное лечение оказывается необходимым, достаточно разнообразны, а относительно медленное течение заболевания позволяет сменить лечебную тактику, если ответ на первично выбранную терапию недостаточен.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## ORCID

**Rudneva A.E.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6628-0760>  
**Abramov D.S.** ORCID: <https://orcid.org/0000-00033-3664-2876>  
**Sharlay A.S.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5354-7067>  
**Likar Yu.N.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6158-2222>  
**Vorozhtsov I.N.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3932-6257>  
**Myakova N.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

## Литература

- Di Dio F., Mariotti I., Coccolini E., Bruzzi P., Predieri B., Iughetti L. Unusual presentation of Rosai–Dorfman disease in a 14-month-old Italian child: a case report and review of the literature. *BMC Pediatr* 2016; 16: 62.
- Goyal G., Ravindran A., Young J.R., Shah M.V., Bennani N.N., Patnaik M.M., et al. Clinicopathological features, treatment approaches, and outcomes in Rosai–Dorfman disease. *Haematologica* 2020; 105 (2): 348–57.
- Abla O., Jacobsen E., Picarsic J., Krenova Z., Jaffe R., Emile J.-F., et al. Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai–Dorfman–Destombes disease. *Blood* 2018; 131 (26): 2877–90.
- Bruce-Brand C., Schneider J.W., Schubert P. Rosai–Dorfman disease: an overview. *J Clin Pathol* 2020; 73 (11): 697–705.
- Antuña Ramos A., Alvarez Vega M.A., Alles J.V., Antuña García M.J., Meilán Martínez A. Multiple involvement of the central nervous system in Rosai–Dorfman disease. *Pediatr Neurol* 2012; 46 (1): 54–6.
- Hong C.S., Starke R.M., Hays M.A., Mandell J.W., Schiff D., Asthagiri A.R. Redefining the Prevalence of Dural Involvement in Rosai–Dorfman Disease of the Central Nervous System. *World Neurosurg* 2016; 90: 702.
- Ahmed A., Crowson N., Magro C.M. A comprehensive assessment of cutaneous Rosai–Dorfman disease. *Ann Diagn Pathol* 2019; 40: 166–73.
- Потекаев Н.Н., Львов А.Н., Бобко С.И., Миченко А.В., Кочетков М.А., Важбин Л.Б. и др. Кожная форма болезни Розаи–Дорфмана. *Клиническая дерматология и венерология* 2017; 16 (1): 30–9.
- Mosheimer B.A., Oppl B., Zandieh S., Fillitz M., Keil F., Klaushofer K., et al. Bone Involvement in Rosai–Dorfman Disease (RDD): a Case Report and Systematic Literature Review. *Curr Rheumatol Rep* 2017; 19 (5): 29.
- Dong R.F., Gong L.H., Zhang W., Li L., Sun X.Q., Zhang M., et al. Primary intraosseous Rosai–Dorfman disease: a clinicopathological analysis of fourteen cases. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2020; 49 (9): 904–9.
- Diamond E.L., Durham B.H., Haroche J., Yao Z., Ma J., Parikh S.A., et al. Diverse and Targetable Kinase Alterations Drive Histiocytic Neoplasms. *Cancer Discov* 2016; 6 (2): 154–65
- Garces S., Medeiros L.J., Patel K.P., Li S., Pina-Oviedo S., Li J., et al. Mutually exclusive recurrent *KRAS* and *MAP2K1* mutations in Rosai–Dorfman disease. *Mod Pathol* 2017; 30 (10): 1367–77.
- Shanmugam V., Margolske E., Kluk M., Giorgadze T., Orazi A. Rosai–Dorfman Disease Harboring an Activating *KRAS* K117N Missense Mutation. *Head Neck Pathol* 2016; 10 (3): 394–9.
- Richardson T.E., Wachsmann M., Oliver D., Abedin Z., Ye D., Burns D.K., et al. *BRAF* mutation leading to central nervous system Rosai–Dorfman disease. *Ann Neurol* 2018; 84 (1): 147–52.
- Suryaprakash S., George A., Langenburg S., Savaşan S. Pediatric recurrent Rosai–Dorfman disease with germline heterozygous *SLC29A3* and somatic *MAP2K1* mutations. *Ann Hematol* 2020; 99 (12): 2965–7.
- Gupta A., Arora P., Batrani M., Sharma P.K. Multifocal cutaneous Rosai–Dorfman disease masquerading as lupus vulgaris in a child. *An Bras Dermatol* 2018; 93 (5): 766–8.
- Danisious T., Hettiarachchi M., Dharmadasa C., Jayaweera H. Rosai–Dorfman disease with renal involvement and associated autoimmune haemolytic anaemia in a 12-year-old girl: A case report. *BMC Pediatr* 2020; 20 (1): 470.
- Zanelli M., Goteri G., Mengoli M.C., Capelli D., De Marco L., Valli R., et al. Rosai–Dorfman Disease Involving Bone Marrow in Association With Acute Myeloid Leukemia. *Int J Surg Pathol* 2019; 27 (4): 396–8.
- Moore J.C., Zhao X., Nelson E.L. Concomitant sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai–Dorfman Disease) and diffuse large B-cell lymphoma: a case report. *J Med Case Rep* 2008; 2: 70.
- Швец О.А., Абрамов Д.С., Хорева А.Л., Першин Д.Е., Києва А.М., Пшонкин А.В. Лимфаденопатия по типу болезни Розаи–Дорфмана у пациента с синдромом Вискотта–Олдрича: сложности диагностики. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020; 19 (1): 108–15.
- Foucar E., Rosai J., Dorfman R.F. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. An analysis of 14 deaths occurring in a patient registry. *Cancer* 1984; 54 (9): 1834–40.
- Veloso J.D.C., Siqueira S.A.C., Zerbini M.C.N. Rosai–Dorfman disease: a rare entity diagnosed at autopsy. *Autops Case Rep* 2013; 3 (1): 23–8.
- Cobimetinib in Refractory Langerhans Cell Histiocytosis (LCH), and Other Histiocytic Disorders. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04079179>
- Foucar E., Rosai J., Dorfman R. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai–Dorfman disease): review of the entity. *Semin Diagn Pathol* 1990; 7 (1): 19–73.
- Emile J.F., Abla O., Fraitag S., Horne A., Haroche J., Donadieu J., et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* 2016; 127 (22): 2672–81.
- International Rare Histiocytic Disorders Registry (IRHDR) . [Electronic resource] URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02285582> (access 14.02.2022).
- A Study of Memory, Thinking, and Brain Imaging in Adults With Histiocytosis. [Electronic resource] URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03127709> (access 14.02.2022).
- Mahajan S., Nakajima R., Yabe M., Dogan A., Ulaner G.A., Yahalom J., et al. Rosai–Dorfman Disease – Utility of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT for Initial Evaluation and Follow-up. *Clin Nucl Med* 2020; 45 (6): e260–6.