



Обзор

# Гистиоцитоз из клеток Лангерганса как клональное заболевание системы моноцитов/макрофагов

Хынку Е.Ф.<sup>1</sup> • Монаенкова М.К.<sup>2</sup> • Тамразова О.Б.<sup>2</sup> • Таганов А.В.<sup>2</sup> • Гуреева М.А.<sup>2</sup> • Баграмова Г.Э.<sup>2</sup> • Молочков А.В.<sup>1,2</sup>

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) относится к гистиоцитарным пролиферативным заболеваниям, редко встречающимся в клинической практике, однако представляющим значительные трудности как в плане диагностики, так и в плане выбора терапевтических стратегий. Заболевания этой группы входят в сферу деятельности онкологов, но на этапе диагностики пациенты обращаются к педиатрам или дерматологам. В этой связи при ведении пациентов с гистиоцитарными пролиферативными заболеваниями большое значение имеет междисциплинарное взаимодействие и общность подходов врачей разных специальностей к их классификации, диагностике и лечению. Настоящий обзор посвящен пересмотру традиционных представлений об этиопатогенезе ГКЛ.

Накопление данных исследований, посвященных патогенезу ГКЛ, способствовало разработке новых диагностических алгоритмов и методов терапии. После установления факта активации сигнального пути MAPK определена потенциальная точка приложения таргетной терапии. Предложена гипотеза о неопластической природе ГКЛ. В случае ее подтверждения следует ожидать актуализацию диагностических алгоритмов, в частности появится возможность прогнозировать заболевание в зависимости от типа мутаций опухолевого клона. Уникальные особенности ГКЛ, включая клональность пролиферата (предположительно неопластической природы), течение со спонтанными регрессами и частыми рецидивами и тропизм к определенным тканям (органам-мишеням), формируют предпосылки

для дальнейшего углубленного изучения данного заболевания.

**Ключевые слова:** гистиоцитоз из клеток Лангерганса, MAPK-путь, мутация BRAF-V600E, таргетная терапия гистиоцитоза из клеток Лангерганса

**Для цитирования:** Хынку ЕФ, Монаенкова МК, Тамразова ОБ, Таганов АВ, Гуреева МА, Баграмова ГЭ, Молочков АВ. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса как клональное заболевание системы моноцитов/макрофагов. Альманах клинической медицины. 2022;50(7):428–438. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-057.

Поступила 23.11.2021; доработана 01.12.2022; принята к публикации 12.12.2022; опубликована онлайн 16.12.2022

Гистиоцитарные пролиферативные заболевания, или гистиоцитозы, представляют собой гетерогенную группу редких заболеваний, обусловленных патологической пролиферацией макрофагов, дендритных клеток или клеток, происходящих из моноцитов, в различных тканях и органах детей и взрослых [1].

Наиболее распространенный гистиоцитоз с относительно доброкачественным течением – гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ). Согласно современным представлениям, ГКЛ – редкое клональное заболевание системы моноцитов/макрофагов, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией и накоплением дендритных клеток CD1a<sup>+</sup>/CD207<sup>+</sup> в результате непрерывной

иммунной стимуляции [1]. Несмотря на то что заболевание не считается злокачественным, необходимо принимать во внимание типичные для него поздние осложнения, которые нередко приводят к тяжелым последствиям, вплоть до инвалидизации [2].

## Эпидемиология

ГКЛ встречается у пациентов всех возрастных групп [3] с пиком заболеваемости в возрасте от 1 года до 4 лет [3]. У детей заболеваемость ГКЛ колеблется от 2 до 9 случаев на 1 млн населения в год, при этом мальчики заболевают чаще (1,2:1–1,4:1) [4–6]. С возрастом количество заболевших значительно снижается: от 9 случаев на 1 млн



здоровых детей первого года жизни до 0,7 случая на 1 млн у взрослых [5]. Преимущественный дебют в раннем детском возрасте породил гипотезу о наследственном характере ГКЛ [7], которая не подтвердилась. Так, в ходе анализа результатов исследования, проведенного в Дании, из 93 случаев ГКЛ у детей ни один не был классифицирован как семейный [8]. Таким образом, в настоящее время ГКЛ относят к ненаследуемым заболеваниям.

## Классификация

Существует несколько классификаций гистиоцитарных заболеваний, основанных на клинической картине, патогенезе заболевания, морфологическом субстрате инфильтрата и других признаках. Наиболее удобна для клинического применения, на наш взгляд, классификация, предложенная в 2016 г. Международным обществом по изучению гистиоцитозов (Histiocyte Society). Авторы выделили 5 групп гистиоцитозов: “L” (гистиоцитоз клеток Лангерганса, англ. Langerhans-related histiocytoses); “C” (гистиоцитоз кожных и слизистых оболочек, англ. cutaneous and mucocutaneous histiocytoses); “M” (злокачественные гистиоцитозы, англ. malignant histiocytoses); “R” (болезнь Розаи – Дорфмана, англ. Rosai-Dorfman disease) и “H” (гемофагоцитарный лимфоцитоз и синдром активации макрофагов, англ. hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome) [1].

Помимо ГКЛ группа “L” включает в себя болезнь Эрдгейма – Честера, внешнежную ювенильную ксантогранулему, смешанные ГКЛ и болезнь Эрдгейма – Честера. Ранее считалось, что данные формы гистиоцитоза не связаны патогенетически и не имеют клинических корреляций. Однако J. Naoche и соавт. показали, что почти в 20% случаев болезни Эрдгейма – Честера клиническая картина заболевания сходна с ГКЛ [9]. Кроме того, оба заболевания имеют мутации клона, связанные с генами MAPK-пути, более чем в 80% случаев [9]. В группу “C” входят ювенильная ксантогранулема, ксантогранулема у взрослых, солитарная ретикулогистиоцитома, доброкачественный цефальный гистиоцитоз, генерализованный эруптивный гистиоцитоз, прогрессирующий нодулярный гистиоцитоз, диссеминированная ксантома, кожная форма болезни Розаи – Дорфмана, некробиотическая ксантогранулема, мультицентрический ретикулогистиоцитоз и кожные недифференцированные гистиоцитозы. Группа “M” представлена гистиоцитарной саркомой, саркомой индетерминантных клеток,

**Хынку Евгений Федорович** – мл. науч. сотр. отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4368-8469>  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (968) 081 12 17. E-mail: [khyunky\\_ev@mail.ru](mailto:khyunky_ev@mail.ru)

**Монаenkova Мария Кирилловна** – врач-ординатор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8479-1978>. E-mail: [marymona@yandex.com](mailto:marymona@yandex.com)

**Тамразова Ольга Борисовна** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-6718>. E-mail: [ana1t\\_tamrazova@mail.ru](mailto:ana1t_tamrazova@mail.ru)

**Таганов Алексей Викторович** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5056-374X>. E-mail: [matis87177@yandex.ru](mailto:matis87177@yandex.ru)

**Гуреева Марина Александровна** – ассистент, заведующая учебной частью кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8212-6210>. E-mail: [marina.gureeva@mail.ru](mailto:marina.gureeva@mail.ru)

саркомой Лангерганса, саркомой фолликулярных дендритных клеток. Группа “R” включает внешнежную форму болезни Розаи – Дорфмана, ГКЛ недифференцированный. Группу “H” объединяет гемофагоцитарный лимфоцитоз и синдром активации макрофагов. Данная классификация позволяет существенно перегруппировать известные нозологии, исходя из общности патогенеза и гистогенеза, что в значительной степени меняет и лечебно-диагностическую тактику специалистов.

Классификация ГКЛ, предложенная в 2016 г. Histiocyte Society, построена по принципу анализа распространенности патологического процесса, с учетом того, какие органы или системы органов вовлечены в патологический процесс, и степени их вовлеченности [1]. Выделяют 2 основные формы: моноорганный/ограниченный – поражение 1 органа или 1 системы органов (англ. single-system) и полиорганный/распространенный – поражение 2 органов / систем органов и более (англ. multisystem) [3]. При каждой из этих форм могут поражаться любые органы, но в клинической ситуации распространенной формы заболевания особое диагностическое значение приобретают органы системы гемопозеза, центральная нервная система (ЦНС), печень и сердце. Они объединены термином «органы высокого риска», и их поражение должно настораживать специалистов в плане неблагоприятного прогноза; в этом случае необходимо пересматривать дальнейшую тактику ведения пациента [3, 10]. Оправдано также введение понятия «особые локусы» (англ. special sites), включающего кости позвоночника, черепа (глазница, сосцевидный отросток, клиновидная кость или височные кости), поскольку даже при их одноклокальном поражении вследствие непосредственной близости жизненно важных анатомических структур рекомендовано избегать местного лечения и подбирать схему системной терапии. Данная классификация позволяет прогнозировать тяжесть течения и исход заболевания, которые в большей степени зависят не от мультисистемности или моноорганныйности патологического процесса, а от вовлечения в патологический процесс органов высокого риска или особых локусов и степени их вовлеченности.

Классификация Histiocyte Society 2016 г. является общепринятой. Большинство специалистов в России также принимают во внимание иную классификацию, по которой в номенклатуре ГКЛ рассматриваются три отдельных заболевания: эозинофильная гранулема, болезнь Абта – Леттерера – Сиве и болезнь



Хэнда – Шуллера – Кристиана. Эти две классификации могут быть сопоставлены следующим образом: эозинофильная гранулема соответствует ограниченной форме заболевания, болезнь Абта – Леттерера – Сиве – распространенной форме заболевания с вовлечением органов риска, а болезнь Хэнда – Шуллера – Кристиана – так же распространенной форме заболевания, но без вовлечения органов риска.

## Этиология и патогенез

Представления об этиопатогенезе ГКЛ значительно менялись в течение всего периода его изучения. Среди факторов риска данного заболевания наиболее обсуждаемыми были рентгеновское облучение, контакт с химическими веществами-растворителями, гемотрансфузии в детском возрасте, инфекционные болезни в неонатальном или детском периодах и ряд других [11, 12]. Некоторое время проводился поиск потенциального инфекционного агента, видимо, в связи с наличием выраженного реактивного воспаления в очагах, но никаких признаков персистенции, к примеру, цитомегаловируса или вируса Эпштейна – Барр, обнаружено не было, и данная гипотеза была отклонена [13].

Сегодня не вызывает сомнений неопластическая природа ГКЛ, при этом его относят к «спонтанным» пролиферативным процессам, при которых первая мутация, определяющая инициацию клетки и формирование опухолевого клона, – случайное событие. Такой прогресс в понимании механизма развития патологического процесса при ГКЛ был достигнут в основном благодаря использованию методов молекулярной генетики: стало ясно, что при ГКЛ патологические клетки, обнаруживаемые в биоптатах, имеют клональную природу [14] и что эти клетки миелоидного происхождения [15]. G. Badalian-Very и соавт. описали миссенс-мутацию в онкогене *BRAF*, выявляемую примерно в 57% случаев ГКЛ в патологических клетках [16]. Высокая встречаемость мутации *BRAF-V600E* была впоследствии подтверждена несколькими независимыми когортными исследованиями [17, 18].

Ген *BRAF* кодирует серин-треонин-протеинкиназу B-Raf, которая активирует сигнальный путь митоген-активируемой протеинкиназы (МАПК; англ. mitogen-activated protein kinase, MAPK, или Ras → Raf → MEK → ERK). Сигнальный путь MAPK регулирует пролиферацию и дифференцировку

**Баграмова Гаянэ Эрнстовна** – д-р мед. наук, профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4615-7356>

**Молочков Антон Владимирович** – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей<sup>2</sup>; заведующий кафедрой дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6456-998X>. E-mail: [antmd@yandex.ru](mailto:antmd@yandex.ru)

клеток посредством передачи внеклеточных сигналов различным ядерным, цитоплазматическим и мембранносвязанным рецепторам [19, 20]. Соответственно, следствием патологической активации MAPK-пути при ГКЛ становится неконтролируемая дифференцировка и пролиферация дендритных клеток.

Описанные процессы, по видимому, могут быть универсальными в масштабах организма, что получило подтверждение на достаточно массивных выборках пациентов: для идентификации клеток-предшественников у 100 пациентов с ГКЛ и выявленной *BRAF-V600E* мутацией в очагах было проведено исследование, направленное на определение данной мутации и в мононуклеарных клетках периферической крови. По результатам исследования у всех 100 пациентов с ГКЛ с вовлечением органов высокого риска подтвердили наличие мутации *BRAF-V600E* в моноцитах крови. И наоборот, у пациентов с ограниченной формой болезни отсутствовали мононуклеары с *BRAF-V600E* мутациями, а у пациентов с мультисистемной формой заболевания без поражения органов высокого риска они отмечались в небольшом проценте случаев [17]. При последующем анализе клона циркулирующих клеток у всех пациентов с ГКЛ тяжелого течения также идентифицировали мутации *BRAF-V600E* в CD14<sup>+</sup> и миелоидных дендритных клетках CD11c<sup>+</sup> [21].

Еще более интересное наблюдение сделали M.L. Verres и соавт.: им удалось обнаружить мутацию *BRAF-V600E* у CD11c<sup>+</sup>/CD14<sup>+</sup>, полученных при биопсии костного мозга у пациентов с диагнозом ГКЛ тяжелого течения [17].

Как выяснилось впоследствии, активация MAPK-пути возможна не только при мутации *BRAF-V600E*. R. Chakraborty и соавт. выявили повторяющиеся мутации MAP2K1, кодирующего MEK1, в 33–50% случаев ГКЛ, в которых *BRAF* не был мутирован. По мере продолжения поисков дополнительных возможных вариантов активации MAPK появилось сообщение R. Chakraborty и соавт. о мутациях ARAF и ERBB3, также приводящих к задействию пути MAPK [22]. В ходе этого исследования установлено, что степень фосфорилирования ERK остается высокой у пациентов с ГКЛ, даже если у них не выявлены мутации *BRAF-V600E*, MAP2K1 и др.

Ключевая роль патологической активации сигнального MAPK-пути в патогенезе ГКЛ не вызывает сомнений. Почему же при одинаковых

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Российская Федерация



мутациях столь разнятся клинические проявления и характер течения заболевания? Этим вопросом задались К.Р.Н. Lim и соавт.: в своем исследовании ученые установили зависимость тяжести проявлений ГКЛ от стадии дифференцировки миелоидной клетки [15]. Чем более дифференцирована клетка-предшественник в момент возникновения мутации, тем менее серьезные проявления заболевания наблюдаются у пациента [15, 17, 20, 23]. Авторы указывают, что при мутации гена MAPK в гемопоэтических стволовых клетках в костном мозге наиболее вероятно возникновение мультисистемного поражения с вовлечением органов высокого риска. При мутации в клетках-предшественниках дендритных клеток в кровяном русле также стоит ожидать развития мультисистемного ГКЛ, но без вовлечения органов высокого риска.

Описанные выше изменения определяют первый этап патогенеза заболевания с формированием неопластического субстрата, на фоне чего наблюдается дальнейшее развитие патологического процесса.

Известно, что при ГКЛ за пролиферацией дендритных клеток и миграцией их в очаги поражения следует формирование специфических воспалительных инфильтратов, рост которых приводит к проявлению симптомов заболевания [24]. Другими словами, необходимо понимать, что в очагах помимо неопластических процессов происходит активация Т-лимфоцитов патологическими дендритными клетками и развитие воспаления [25]. В составе данных инфильтратов часто оказывается значительное число клеток CD1a<sup>+</sup>/CD207<sup>+</sup> (8% от общего числа), а также эозинофилов, макрофагов, лимфоцитов, регуляторных Т-клеток. При этом дендритные клетки экспрессируют в большом количестве костимуляторные молекулы Т-клеток и провоспалительные цитокины [26, 27].

Современное представление о патогенезе ГКЛ позволило определить точку приложения таргетной терапии – клетки с мутацией BRAF-V600E. Основной задачей выступает блокада сигнального пути MAPK в патологических дендритных клетках, и к препаратам с таким механизмом действия относятся вемурафениб (способен ингибировать прицельно протеинкиназу BRAF), кобиметиниб (ингибирует MEK1/2), дабрафениб (конкурентно ингибирует RAF-киназу) [10].

Тем не менее по-прежнему сохраняется актуальность дальнейшего изучения патогенеза для нахождения новых терапевтических мишеней. Поиск направлен на альтернативные способы

активации пути MAPK (ведь он задействован в 100% случаев ГКЛ, но мутации – BRAF-V600E, MAP2K1 и др. – выявляются лишь в 80%), а также на препараты, применение которых было бы возможно и при других видах мутаций, приводящих к активации MAPK-пути.

## Клиническая картина

Для ГКЛ характерно многообразие клинических проявлений, которые зависят от пораженных органов и степени их поражения. При ограниченной форме заболевания возможно спонтанное выздоровление, в тяжелых случаях часто наблюдается неуклонно быстрое прогрессирование вплоть до летального исхода [28].

Несмотря на вероятность поражения любого органа, можно выделить наиболее частые локализации очагов: кости позвоночника и черепа (60%), легкие (50%), кожный покров (15%), гипофиз/гипоталамус (10%) и лимфатические узлы (5%) [29].

**Эозинофильная гранулема (болезнь Таратынова, ограниченная форма)** – доброкачественная форма ГКЛ, при которой, как правило, выявляются остеолитические очаги в плоских (более 50% случаев) [30, 31] или длинных трубчатых костях скелета. Предполагают, что участки остеолитического формирования формируются за счет повышенного образования остеокластов, а также гигантских остеокластоподобных многоядерных клеток, которые обнаруживаются в очагах поражения костной ткани в количестве, значительно превышающем норму. Повышенную активность данных клеток можно объяснить высокой концентрацией лигандов рецептора-активатора ядерного фактора каппа-B (RANKL), а также интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-альфа. Большинство патологических клеток CD1a<sup>+</sup> и Т-лимфоцитов, окружающих патологические дендритные клетки, экспрессируют RANKL, что играет ключевую роль в резорбции костной ткани.

Чаще болеют молодые люди и дети, пик заболеваемости приходится между 5 и 10 годами. Эозинофильная гранулема составляет 70–80% от всех случаев ГКЛ у детей [32, 33].

При этой форме достаточно редко поражаются кожа и слизистые оболочки, также имеются единичные описания поражений легких у детей (менее 1% случаев) [34, 35]. Одиночные очаги в костях при ГКЛ встречаются значительно чаще, чем множественные [36]. Наблюдается схожесть поражения костной ткани у детей с ГКЛ с таковым у взрослых при множественной миеломе

(характерно преобладание деструктивных поражений в осевом скелете). К наиболее частым симптомам при поражении костей у пациентов с ГКЛ относятся боль, отек над местом повреждения, нередко возникают патологические переломы, но не исключено и бессимптомное течение. Если очаги ГКЛ локализируются в области височной кости, симптомы могут имитировать воспаление среднего уха или сосцевидного отростка, сопровождаясь тугоухостью, вплоть до полной глухоты [30, 33, 36]. Инфильтраты в области верхней и нижней челюстей вызывают патологическую подвижность зубов вследствие деминерализации костей и трудно поддающегося лечению гингивита («синдром слабых зубов») [33, 36]. Патологические переломы верхней или нижней челюсти также весьма распространенный характерный симптом ГКЛ.

Кожные высыпания неспецифичны и наблюдаются при многоочаговом поражении. Обычно высыпания характеризуются возникновением множества папулезных элементов в ретроаурикулярной и перианальной областях. Достаточно часто младенцам ошибочно устанавливают диагноз себорейного дерматита из-за схожести клинической картины. Течение заболевания хроническое, иногда возможна спонтанная ремиссия. Переход в распространенную форму происходит редко. Прогноз благоприятный, частота рецидивов после успешного лечения составляет 16% [33, 37].

**Болезнь Абта – Летгерера – Сиве** (распространенная форма заболевания с вовлечением органов риска) преимущественно развивается у детей в возрасте от 6 до 24 месяцев, чаще у мальчиков (м/ж = 2:1) [33]. Однако случаи заболевания были описаны во всех возрастных группах, даже у пожилых людей. Наиболее неблагоприятный прогноз у детей в возрасте до 2 лет: в этой группе без лечения уровень смертности может достигать 50%. Заболевание начинается остро, характерно молниеносное течение.

С особым вниманием следует относиться к поражению ЦНС при ГКЛ: помимо необратимого несахарного диабета вследствие формирования специфических инфильтратов в гипоталамо-гипофизарной системе возможно также развитие нейродегенеративного процесса [38, 39]. Это приводит к серьезным инвалидизирующим осложнениям, например, к задержке развития у детей, психомоторным нарушениям в связи с поражением мозжечка и др. Кроме того, возрастает риск смертельного исхода, поскольку инфильтраты или дегенеративный процесс могут возникнуть в стволе головного мозга [40].

На коже отмечаются эритематозно-сквамозные, напоминающие распространенный себорейный дерматит, и эрозивные высыпания, локализованные преимущественно на голове и в крупных складках (рис. 1). В тяжелых случаях высыпания на коже приобретают генерализованный характер, наблюдаются петехиальные кровоизлияния (рис. 2), при этом поражение ладоней и подошв служит неблагоприятным прогностическим признаком [37, 41]. Высыпания также могут быть представлены папулами, в центре которых формируется некроз (рис. 3). Элементы склонны к слиянию, на их поверхности отмечаются плотные серебристо-желтые чешуйки и/или корки, нередко с геморрагическим компонентом. При отторжении корочек обнажаются язвенные дефекты [42].

Летальные исходы чаще всего связаны с развитием дистресс-синдрома при поражении легких, с острой печеночной недостаточностью при поражении печени, инфильтрацией ствола головного мозга, кровотечениями при поражении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Если при первичном обращении пациента выявляется изолированное поражение кожи, необходимо наблюдать за ним в динамике, так как изменения во внутренних органах нередко происходят намного позже. На данный момент нельзя утверждать, что изолированное поражение кожного покрова исключает вовлечение в патологический процесс внутренних органов, даже при многолетнем благоприятном течении патологического процесса, о чем сообщили G. Tuysuz и соавт. в отчете о 25-летнем наблюдении пациентов с диагнозом ГКЛ [43].

У пациентов с поражением легких может развиться непродуктивный кашель, одышка, боль в области грудной клетки и/или спонтанные рецидивирующие пневмотораксы [35]. Могут поражаться органы риска: ЦНС, костный мозг, щитовидная железа, кости, печень, селезенка. Поражение ЖКТ у детей с данной формой ГКЛ встречается редко, но также ассоциируется с плохим прогнозом [44], проявляется рвотой, болью в животе, трудно купируемой диареей, потерей веса, меленой, в крайне тяжелых случаях может осложниться перфорацией стенок кишечника [45].

В 10% случаев при данной форме ГКЛ наблюдается летальный исход, у трети детей – регресс заболевания, а у остальных – волнообразное течение (в регрессировавших на фоне лечения очагах спустя некоторое время возникает реактивация процесса или образуются новые инфильтраты в других локализациях).



**Рис. 1.** Ребенок 2 месяцев с диагнозом гистиоцитоза из клеток Лангерганса (болезнь Абта – Леттерера – Сиве). *Status localis*: патологический кожный процесс островоспалительного характера, симметричный, локализован на волосистой части головы и представлен множественными розовыми папулами, поверхность которых покрыта обильными желтыми корками. В центре ряда папул формируются некрозы с геморрагическим компонентом (из личного архива А.В. Молочкова)



**Рис. 2.** Ребенок 2 месяцев с диагнозом гистиоцитоза из клеток Лангерганса (болезнь Абта – Леттерера – Сиве). *Status localis*: патологический кожный процесс носит островоспалительный характер, распространенный, симметричный, локализован на волосистой части головы, коже туловища, ягодиц, ладонях и стопах, в паховых и подмышечных складках. Высыпания представлены множественными розово-красными лентикулярными папулами, сливающимися в области ягодиц, паховых и подмышечных складках. Поверхность папул в области туловища покрыта обильными желтыми корками с геморрагическим компонентом (из личного архива А.В. Молочкова)



**Рис. 3.** Ребенок 2 месяцев с диагнозом гистиоцитоза из клеток Лангерганса (болезнь Абта – Леттерера – Сиве). *Status localis*: патологический кожный процесс распространенный, симметричный, носит островоспалительный характер, локализован на коже волосистой части головы, туловища, ягодиц, ладонях и стопах, в паховых и подмышечных складках. Высыпания в области подмышечных впадин представлены вегетирующими, мацерированными, эрозированными бляшками, сливающимися пустулезными элементами (из личного архива А.В. Молочкова)

Примерно у половины пациентов формируются отдаленные осложнения, связанные с нервной, гепатобилиарной, гипоталамо-гипофизарной, опорно-двигательной и другими системами, которые могут беспокоить пациента даже спустя 10 лет от момента установления диагноза ГКЛ. Риск возникновения рецидива заболевания составляет приблизительно 30%, реактивация процесса возможна после 2 лет клинической ремиссии [46].

При **болезни Хэнда – Шуллера – Кристиана** (распространенная форма заболевания без вовлечения органов риска) первые признаки возникают в детском возрасте (чаще от 2 до 6 лет), но заболевание может встречаться во всех возрастных группах [37].

Полиморфное поражение кожи наблюдается примерно в 30% случаев. Патологический кожный процесс представлен эритематозно-папулезными высыпаниями с желтовато-коричневым оттенком. Характерная локализация сыпи – область волосистой части головы и грудины, межлопаточная область. Высыпания могут также располагаться в крупных складках, где отмечают узловатые элементы с изъязвлением на поверхности. Описаны случаи поражения слизистых оболочек ротовой полости и кожи промежности. Реже заболевание выражено диссеминированными эритематозно-сквамозными папулами, похожими

на проявления болезни Абта – Леттерера – Сиве, но в меньшем количестве и без геморрагического компонента. После разрешения элементов сыпи могут образовываться поствоспалительные рубцы [37, 41].

Вовлечение в процесс внутренних органов чаще всего описывается классической триадой: несхарный диабет, связанный со специфическим поражением гипоталамо-гипофизарной системы, остеолитические дефекты кости и экзофтальм. Увеличение в размере патологических инфильтратов гипоталамо-гипофизарной системы и в костях турецкого седла приводит к развитию несхарного диабета, клинически сопровождающегося полиурией и полидипсией. Несхарный диабет – распространенное (до 50% случаев) и потенциально необратимое явление при болезни Хэнда – Шуллера – Кристиана. Манифестация его может произойти спустя годы после или за несколько лет до установления диагноза [37, 41, 47, 48]. Экзофтальм наблюдается приблизительно у 10% пациентов и возникает вследствие поражения костей черепа, а именно периорбитальной области, которое может сопровождаться нарушением зрения вплоть до его полной потери (рис. 4) [30, 41, 46]. Поражение костей наблюдается у 80% пациентов с данной формой заболевания, у трети пациентов мишенью становятся легкие. В процесс могут вовлекаться ребра,



**Рис. 4.** Ребенок 2,3 года с диагнозом гистиоцитоза из клеток Лангерганса (болезнь Хэнда – Шуллера – Кристиана). Наблюдается формирующийся правосторонний экзофтальм (из личного архива А.В. Молочкова)

лопатки, кости таза. Прогноз более благоприятный, чем при болезни Абта – Леттерера – Сиве, однако, поскольку поражение глазничных, височных, сосцевидных костей ассоциировано с высоким риском развития дегенеративного процесса в ЦНС, стандартной тактикой должно быть длительное динамическое наблюдение (например, при помощи магнитно-резонансного томографического исследования головного мозга) [39].

### Диагностика

Установка диагноза ГКЛ нередко сопряжена со значительными трудностями вследствие разнообразной клинической картины и отсутствия международных общепринятых алгоритмов диагностики. Заподозрить ГКЛ следует при выявлении жалоб на боли в костях и жалоб, характерных для несахарного диабета, а также при возникновении характерной сыпи [29]. Золотым стандартом диагностики признано гистологическое исследование патологического очага с иммуногистохимией. Идентификация характерных клеток и наличие маркеров, таких как CD1a и/или CD207 (Langerin), позволяют верифицировать диагноз ГКЛ [23]. Кроме того, в биопсийном материале возможно определение генетической мутации V600E гена *BRAF* методом полимеразной цепной реакции [29]. В ряде случаев рекомендуется позитронно-эмиссионная томография с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой для определения оптимального (с точки зрения информативности и безопасности) места взятия биопсии.

Рекомендуемые лабораторные исследования включают общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмму, общий анализ мочи. Минимальные требования к инструментальным методам исследования – ультразвуковое исследование органов брюшной полости (особое внимание уделяют размеру и структуре печени и селезенки, оценивают брюшные лимфатические узлы), рентген органов грудной клетки, обзорная рентгенография скелета. Применение

дополнительных лабораторных и инструментальных методов диагностики рекомендуется после определения показаний к ним (например, оценка эндокринного статуса и магнитно-резонансная томография головного мозга у пациентов с полиурией и полидипсией) [29].

### Лечение и возможность применения таргетной терапии

Сегодня не существует международного стандартизированного подхода к терапии пациентов с ГКЛ. Активно применяются следующие схемы:

1. При лечении ограниченного поражения кожного покрова назначаются топические глюкокортикостероиды (ГКС) как препараты первой линии, при диффузном поражении – системные ГКС (преднизолон) с винбластином (12 месяцев) [46]. В случае неэффективности препаратов первой линии используют препараты второй линии: метотрексат, 6-меркаптопурин, азатиоприн, талидомид, кладрибин, цитарабин. Возможно назначение ПУВА-терапии, что следует из большого количества сообщений о ее высокой эффективности при рефрактерной форме ГКЛ. При возникшем рецидиве возможно повторное применение ПУВА-терапии. Однако применение ПУВА-терапии имеет ограничения: продолжительность лечения детей старшего возраста сокращена, а детям в возрасте до 12 лет данная терапия вовсе противопоказана из-за большого количества наблюдаемых побочных эффектов.

2. В случае ограниченного поражения костной системы возможны несколько видов деструкции очагов: хирургическое иссечение или применение мехлорэтамину, имихимода и фотодинамической терапии [46]. Если имеются единичные поражения 1 кости, проводят кюретаж с последующим введением кортикостероидов внутрь очага, при количестве очагов более 3 в нескольких костях рекомендуется назначение ГКС с винбластином в качестве системной терапии.

3. Изолированное поражение легких у пациентов с ГКЛ принято лечить системными ГКС (преднизолон). Есть данные об отсутствии рецидивов в течение двухлетнего периода наблюдения после лечения системными ГКС [49]. Кроме того, при резистентных формах ГКЛ оправдано назначение метотрексата, применение которого приводило к полному разрешению высыпаний через 2 месяца от начала терапии. Обращает на себя внимание возможность одновременного применения метотрексата и преднизолона у детей: при данной тактике отмечена хорошая переносимость терапии. Отметим также, что у взрослых после



терапии азатиоприном наблюдали 14-месячный безрецидивный период. Лечение производными витамина А (изотретиноин, ацитретин) в течение 8 месяцев тоже показало отсутствие рецидивов в течение 5-летнего наблюдения [49].

4. При мультисистемной форме заболевания отдают предпочтение винбластину или преднизолону, минимальный курс составляет 12 месяцев. В случае недостаточной эффективности пациентам низкого риска могут быть назначены кладрибин, цитарабин и клофарабин в качестве монотерапии либо в комбинации, пациентам высокого риска – комбинация кладрибина и цитарабина, а также трансплантация стволовых гемопоэтических клеток [49]. Ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа и анти-CD1a антитела В пока не вошли в широкую практику, хотя и имеются немногочисленные сообщения об их успешном применении [49].

Ввиду изменений в представлениях о патогенезе заболевания было выдвинуто предположение о возможности применения таргетной терапии ГКЛ. В ряде исследований было показано, что мутация BRAF-V600E связана с более высоким риском развития рефрактерного и рецидивирующего ГКЛ у пациентов как с ограниченной, так и с распространенной формой заболевания. Например, пациенты с BRAF-мутацией имеют более низкую частоту ответа на терапию первой линии винбластином/преднизолоном (78% против 97%) [46]. Учитывая тот факт, что гиперактивация пути MAPK была обнаружена во всех случаях ГКЛ, независимо от выявленных мутаций, таргетная терапия направлена на подавление сигнального пути митоген-активирующей протеинкиназы. В настоящее время на различных этапах исследований находятся следующие таргетные препараты: вемурафениб, дабрафениб (ингибиторы BRAF), траметиниб, кобиметиниб (ингибиторы MEK), сорафениб (ингибитор ARAF). Генно-инженерная биологическая терапия должна быть высокоиндивидуализированной, поскольку мутации BRAF могут быть представлены различными вариантами, а не только BRAF-V600E [46]. Эффективность генно-инженерной биологической терапии в лечении ГКЛ пока оценить сложно, так как исследования ограничены и проводились в основном у взрослых пациентов [46]. Недавнее международное исследование вемурафениба с участием 54 педиатрических пациентов с рефрактерным мультисистемным ГКЛ показало 100% общий ответ (полный ответ в 70% и частичный – в 30% случаев), полученный после 8 недель монотерапии

вемурафенибом (20 мг/кг/день). Однако у 80% пациентов после отмены вемурафениба возникла реактивация ГКЛ. Повторное введение препарата было эффективным у 75% реактивированных пациентов [50]. В предыдущих исследованиях вемурафениба также отмечено, что хотя пациенты достигли отличных показателей ответа, после отмены препарата наблюдались частые рецидивы [51, 52]. Дабрафениб – еще один вариант лечения рефрактерного ГКЛ с высоким риском. Данный препарат представляет собой селективный ингибитор киназы BRAF; как сообщается, он характеризуется лучшей переносимостью по сравнению с вемурафенибом [53]. По данным педиатрического исследования, проведенного в Китае с участием 20 пациентов, у которых была диагностирована рефрактерная форма ГКЛ, общий уровень объективного ответа на монотерапию дабрафенибом составил 65%, а общий уровень контроля заболевания – 75% [54]. Стоит также учитывать тот факт, что при отмене препарата у многих пациентов возникают рецидивы. В связи с этим актуально проведение проспективных исследований, результаты которых ответят на вопросы об оптимальной продолжительности цитостатической таргетной терапии и ее комбинациях с другими методами лечения.

## Заключение

Эволюция представлений об этиопатогенезе ГКЛ позволила значительно расширить спектр подходов к диагностике ГКЛ. Несмотря на сохраняющуюся роль морфологических исследований как верифицирующего метода, определение моноклеарных клеток с характерными мутациями в патологических очагах или периферической крови существенно облегчает установление диагноза при стертой клинической картине или неоднозначных результатах других методов исследований. Необходимо отметить, что молекулярно-генетические исследования за счет своей простоты и невысокой стоимости могут рассматриваться как скрининговые методы и при внедрении в рутинную клиническую практику позволят значительно расширить охват обследуемых пациентов, входящих в группы риска. Своевременное установление диагноза при ГКЛ – одна из важнейших клинических задач с учетом того, что даже при невыраженной симптоматике заболевания, существующего продолжительное время, прогноз может быть неблагоприятным как относительно характера течения ГКЛ, так и формирования необратимых отдаленных осложнений и риска смертельного исхода.



Наряду с расширением диагностических возможностей, новые данные о патогенезе заболевания позволили определить точки приложения таргетной терапии. Такие препараты, как вемурафениб, дабрафениб, траметиниб превосходят по эффективности системные ГКС, классически

применяющиеся при ГКЛ, при этом обладают меньшей токсичностью, что особенно важно для пациентов детского возраста. Препараты могут применяться как основа терапии или использоваться как вторая или третья линия при неэффективности традиционных методов лечения. ☞

## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Участие авторов

Е.Ф. Хынку, М.К. Монаенкова – поиск и анализ литературы, обработка исходного материала, написание текста; О.Б. Тамразова А.В. Молочков – редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; А.В. Таганов – анализ литературы, написание текста, оформление рисунков; М.А. Гуреева

и Г.Э. Баграмова – концепция и дизайн статьи, редактирование текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

## Литература / References

1. Emile JF, Abia O, Fraïtag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J, Requena-Caballero L, Jordan MB, Abdel-Wahab O, Allen CE, Charlotte F, Diamond EL, Egeler RM, Fischer A, Herrera JG, Henter JI, Janku F, Merad M, Picarsic J, Rodriguez-Galindo C, Rollins BJ, Tazi A, Vassallo R, Weiss LM; Histiocyte Society. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016;127(22):2672–2681. doi: 10.1182/blood-2016-01-690636.
2. Donadieu J, Rolon MA, Pion I, Thomas C, Doz F, Barkaoui M, Robert A, Deville A, Mazingue F, David M, Brauner R, Cabrol S, Garel C, Polak M; French LCH Study Group. Incidence of growth hormone deficiency in pediatric-onset Langerhans cell histiocytosis: efficacy and safety of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):604–609. doi: 10.1210/jc.2003-030907.
3. Girschikofsky M, Arico M, Castillo D, Chu A, Doberauer C, Fichter J, Haroche J, Kaltsas GA, Makras P, Marzano AV, de Menthon M, Micke O, Passoni E, Seegenschmiedt HM, Tazi A, McClain KL. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:72. doi: 10.1186/1750-1172-8-72.
4. Alston RD, Tatevossian RG, McNally RJ, Kelsey A, Birch JM, Eden TO. Incidence and survival of childhood Langerhans cell histiocytosis in Northwest England from 1954 to 1998. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(5):555–560. doi: 10.1002/pbc.20884.
5. Letterer E. Aleukamische Retikulo lose (ein Beitrag zu den proliferation Erkrankungen des Retikuloendothelial apparatus). *Frankfurt Ztschr Pathol*. 1924;30:377. German.
6. Aricò M, Haupt R, Russotto VS, Bossi G, Scapaticci S, Danesino C. Langerhans cell histiocytosis in two generations: a new family and review of the literature. *Med Pediatr Oncol*. 2001;36(2):314–316. doi: 10.1002/1096-911X(20010201)36:2<314::AID-MPO1072>3.0.CO;2-1.
7. Siwe SA. Die Reituloendotheliose-ein neues Krankheitsbild under den Hepatosplenomegalien. *Z Kinderheilkd*. 1933;55:212–247. German.
8. Carstensen H, Ornvold K. The epidemiology of Langerhans cell histiocytosis in children in Denmark, 1975–1989. *Med Pediatr Oncol*. 1993;21:387–388.
9. Haroche J, Arnaud L, Cohen-Aubart F, Hervier B, Charlotte F, Emile JF, Amoura Z. Erdheim-Chester disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(4):412. doi: 10.1007/s11926-014-0412-0.
10. Farber S. The nature of “solitary or eosinophilic granuloma” of bone. *Am J Pathol*. 1941;17:625–626.
11. Lichtenstein L. Histiocytosis X; integration of eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease, and Schüller-Christian disease as related manifestations of a single nosologic entity. *AMA Arch Pathol*. 1953;56(1):84–102.
12. Hamre M, Hedberg J, Buckley J, Bhatia S, Finlay J, Meadows A, Nesbit M, Smithson A, Robison L. Langerhans cell histiocytosis: an exploratory epidemiologic study of 177 cases. *Med Pediatr Oncol*. 1997;28(2):92–97. doi: 10.1002/(sici)1096-911x(199702)28:2<92::aid-mpo2>3.0.co;2-n.
13. McClain K, Jin H, Gresik V, Favara B. Langerhans cell histiocytosis: lack of a viral etiology. *Am J Hematol*. 1994;47(1):16–20. doi: 10.1002/ajh.2830470104.
14. Yu RC, Chu C, Buluwela L, Chu AC. Clonal proliferation of Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. *Lancet*. 1994;343(8900):767–768. doi: 10.1016/s0140-6736(94)91842-2.
15. Lim KPH, Milne P, Poidinger M, Duan K, Lin H, McGovern N, Abhyankar H, Zinn D, Burke TM, Eckstein OS, Chakraborty R, Sengal A, Scull B, Newell E, Merad M, McClain KL, Man TK, Ginhoux F, Collin M, Allen CE. Circulating CD1c+ myeloid dendritic cells are potential precursors to LCH lesion CD1a+CD207+ cells. *Blood Adv*. 2020;4(1):87–99. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000488.
16. Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, MacConaill LE, Brandner B, Calicchio ML, Kuo FC, Ligon AH, Stevenson KE, Kehoe SM, Garraway LA, Hahn WC, Meyerson M, Fleming MD, Rollins BJ. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2010;116(11):1919–1923. doi: 10.1182/blood-2010-04-279083.
17. Berres ML, Lim KP, Peters T, Price J, Takizawa H, Salmon H, Idoyaga J, Ruzo A, Lupo PJ, Hicks MJ, Shih A, Simko SJ, Abhyankar H, Chakraborty R, Leboeuf M, Beltrão M, Lira SA, Heym KM, Bigley V, Collin M, Manz MG, McClain K, Merad M, Allen CE. BRAF-V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups. *J Exp Med*. 2014;211(4):669–683. doi: 10.1084/jem.20130977.
18. Cui L, Zhang L, Ma HH, Wang CJ, Wang D, Lian HY, Li WJ, Zhang Q, Li N, Wang TY, Li ZG, Zhang R. Circulating cell-free BRAF V600E during chemotherapy is associated with prognosis of children with Langerhans cell histiocytosis. *Haematologica*. 2020;105(9):e444–447. doi: 10.3324/haematol.2019.229187.
19. Yang SH, Sharrocks AD, Whitmarsh AJ. MAP kinase signalling cascades and transcriptional regulation. *Gene*. 2013;513(1):1–13. doi: 10.1016/j.gene.2012.10.033.
20. Allen CE, Ladisch S, McClain KL. How I treat Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2015;126(1):26–35. doi: 10.1182/blood-2014-12-569301.
21. Héritier S, Emile JF, Barkaoui MA, Thomas C, Fraïtag S, Boudjema S, Renaud F, Moreau A, Peuchmaur M, Chassagne-Clément C, Djoud F, Rigau V, Moshous D, Lambilliotte A,



- Mazingue F, Kebaili K, Miron J, Jeziorski E, Plat G, Aladjidi N, Ferster A, Pacquement H, Galambrun C, Brugières L, Leverger G, Mansuy L, Paillard C, Deville A, Armari-Alla C, Lutun A, Gillibert-Yvert M, Stephan JL, Cohen-Aubart F, Haroche J, Pellier I, Millot F, Lescoeur B, Gandemer V, Bodemer C, Lacave R, Hélias-Rodzewicz Z, Taly V, Geissmann F, Donadieu J. BRAF Mutation Correlates With High-Risk Langerhans Cell Histiocytosis and Increased Resistance to First-Line Therapy. *J Clin Oncol.* 2016;34(25):3023–3030. doi: 10.1200/JCO.2015.65.9508.
22. Chakraborty R, Hampton OA, Shen X, Simko SJ, Shih A, Abhyankar H, Lim KP, Covington KR, Trevino L, Dewal N, Muzny DM, Doddapaneni H, Hu J, Wang L, Lupo PJ, Hicks MJ, Bonilla DL, Dwyer KC, Berres ML, Poulikakos PI, Merad M, McClain KL, Wheeler DA, Allen CE, Parsons DW. Mutually exclusive recurrent somatic mutations in MAP2K1 and BRAF support a central role for ERK activation in LCH pathogenesis. *Blood.* 2014;124(19):3007–3015. doi: 10.1182/blood-2014-05-577825.
23. Berres ML, Allen CE, Merad M. Pathological consequence of misguided dendritic cell differentiation in histiocytic diseases. *Adv Immunol.* 2013;120:127–161. doi: 10.1016/B978-0-12-417028-5.00005-3.
24. Kambouchner M, Basset F, Marchal J, Uhl JF, Hance AJ, Soler P. Three-dimensional characterization of pathologic lesions in pulmonary langerhans cell histiocytosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(11):1483–1490. doi: 10.1164/rccm.2201050.
25. Rodriguez-Galindo C, Allen CE. Langerhans cell histiocytosis. *Blood.* 2020;135(16):1319–1331. doi: 10.1182/blood.2019000934.
26. Bechan GI, Egeler RM, Arcucci RJ. Biology of Langerhans cells and Langerhans cell histiocytosis. *Int Rev Cytol.* 2006;254:1–43. doi: 10.1016/S0074-7696(06)54001-X.
27. Senechal B, Elain G, Jeziorski E, Grondin V, Patey-Mariaud de Serre N, Jaubert F, Beldjord K, Lellouch A, Glorion C, Zerah M, Mary P, Barkaoui M, Emile JF, Boccon-Gibod L, Josset P, Debré M, Fischer A, Donadieu J, Geissmann F. Expansion of regulatory T cells in patients with Langerhans cell histiocytosis. *PLoS Med.* 2007;4(8):e253. doi: 10.1371/journal.pmed.0040253.
28. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, Schäfer E, Nanduri V, Jubran R, Egeler RM, Janka G, Micic D, Rodriguez-Galindo C, Van Gool S, Visser J, Weitzman S, Donadieu J; Euro Histo Network. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(2):175–184. doi: 10.1002/pbc.24367.
29. Goyal G, Young JR, Koster MJ, Tobin WO, Vasallo R, Ryu JH, Davidge-Pitts CJ, Hurtado MD, Ravindran A, Sartori Valinotti JC, Bennani NN, Shah MV, Rech KL, Go RS; Mayo Clinic Histiocytosis Working Group. The Mayo Clinic Histiocytosis Working Group Consensus Statement for the Diagnosis and Evaluation of Adult Patients With Histiocytic Neoplasms: Erdheim-Chester Disease, Langerhans Cell Histiocytosis, and Rosai-Dorfman Disease. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(10):2054–2071. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.02.023.
30. Morimoto A, Oh Y, Shioda Y, Kudo K, Imamura T. Recent advances in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Int.* 2014;56(4):451–461. doi: 10.1111/ped.12380.
31. Zinn DJ, Chakraborty R, Allen CE. Langerhans Cell Histiocytosis: Emerging Insights and Clinical Implications. *Oncology (Williston Park).* 2016;30(2):122–132, 139.
32. Ratzinger G, Zelger B. Histiocytoses. In: Plewig G, French L, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M, editors. *Braun-Falco's Dermatology.* Berlin – Heidelberg: Springer; 2020.
33. Бутова ЮС, Скрипкина ЮК, Иванова ОЛ. Дерматовенерология: Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 896 с. [Butova YuS, Skripkina YuK, Ivanova OL. [Dermatovenereology: National guidelines. Summary]. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 896 p. Russian.]
34. Braier J, Latella A, Balancini B, Castaños C, Rosso D, Chantada G, Ripoli M, Goldberg J. Outcome in children with pulmonary Langerhans cell Histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;43(7):765–769. doi: 10.1002/pbc.20112.
35. Ronceray L, Pötschger U, Janka G, Gadner H, Minkov M; German Society for Pediatric Hematology and Oncology, Langerhans Cell Histiocytosis Study Group. Pulmonary involvement in pediatric-onset multisystem Langerhans cell histiocytosis: effect on course and outcome. *J Pediatr.* 2012;161(1):129–133.e1–3. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.12.035.
36. Khung S, Budzik JF, Amzallag-Bellenger E, Lambilliotte A, Soto Ares G, Cotten A, Boutry N. Skeletal involvement in Langerhans cell histiocytosis. *Insights Imaging.* 2013;4(5):569–579. doi: 10.1007/s13244-013-0271-7.
37. Ohl L, Mohaupt M, Czeloth N, Hintzen G, Kifard Z, Zwirner J, Blankenstein T, Henning G, Förster R. CCR7 governs skin dendritic cell migration under inflammatory and steady-state conditions. *Immunity.* 2004;21(2):279–288. doi: 10.1016/j.immuni.2004.06.014.
38. Singhi AD, Montgomery EA. Gastrointestinal tract langerhans cell histiocytosis: A clinicopathologic study of 12 patients. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(2):305–310. doi: 10.1097/PAS.0b013e31820654e4.
39. Bhatia P, Singh M, Sharma M, Sharma A, Kakkar N, Radhika S, Trehan A, Bansal D. BRAF V600E mutation in childhood Langerhans cell histiocytosis correlates with multisystem disease and poor survival. *Blood Cells Mol Dis.* 2020;82:102356. doi: 10.1016/j.bcmd.2019.102356.
40. Cohen Aubart F, Idbaih A, Emile JF, Amoura Z, Abdel-Wahab O, Durham BH, Haroche J, Diamond EL. Histiocytosis and the nervous system: from diagnosis to targeted therapies. *Neuro Oncol.* 2021;23(9):1433–1446. doi: 10.1093/neuonc/noab107.
41. Abdellaoui M, Benatiya AI, Bhallil S, Tahri H. Localisation orbitaire de l'histiocytose langerhansienne dans sa forme multiviscérale [Orbital location of multivisceral Langerhans-cell histiocytosis]. *Arch Pediatr.* 2011;18(6):665–668. French. doi: 10.1016/j.arcped.2011.03.018.
42. Morren MA, Vanden Broecke K, Vangeebergen L, Sillevis-Smitt JH, Van Den Bergh P, Hauben E, Jacobs S, Van Gool SW. Diverse Cutaneous Presentations of Langerhans Cell Histiocytosis in Children: A Retrospective Cohort Study. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(3):486–492. doi: 10.1002/pbc.25834.
43. Tuysuz G, Yildiz I, Ozdemir N, Adaletli I, Kurugoglu S, Apak H, Dervisoglu S, Bozkurt S, Celkan T. Langerhans Cell Histiocytosis: Single Center Experience of 25 Years. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2019;11(1):e2019035. doi: 10.4084/MJHID.2019.035.
44. Khung S, Budzik JF, Amzallag-Bellenger E, Lambilliotte A, Soto Ares G, Cotten A, Boutry N. Skeletal involvement in Langerhans cell histiocytosis. *Insights Imaging.* 2013;4(5):569–579. doi: 10.1007/s13244-013-0271-7.
45. Yoon HS, Lee JH, Michlitsch J, Garcia-Carega M, Jeng M. Langerhans Cell Histiocytosis of the Gastrointestinal Tract: Evidence for Risk Organ Status. *J Pediatr.* 2019;212:66–72.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.05.003.
46. Minkov M, Pötschger U, Grois N, Gadner H, Dworzak MN. Bone marrow assessment in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;49(5):694–698. doi: 10.1002/pbc.21227.
47. Marchand I, Barkaoui MA, Garel C, Polak M, Donadieu J; Writing Committee. Central diabetes insipidus as the inaugural manifestation of Langerhans cell histiocytosis: natural history and medical evaluation of 26 children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(9):E1352–E1360. doi: 10.1210/jc.2011-0513.
48. Prosch H, Grois N, Prayer D, Waldhauser F, Steiner M, Minkov M, Gadner H. Central diabetes insipidus as presenting symptom of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;43(5):594–599. doi: 10.1002/pbc.20102.
49. Krooks J, Minkov M, Weatherall AG. Langerhans cell histiocytosis in children: Diagnosis, differential diagnosis, treatment, sequelae, and standardized follow-up. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(6):1047–1056. doi: 10.1016/j.jaad.2017.05.060.
50. Egeler RM, van Halteren AG, Hogendoorn PC, Laman JD, Leenen PJ. Langerhans cell histio-



cytosis: fascinating dynamics of the dendritic cell-macrophage lineage. *Immunol Rev.* 2010;234(1):213–232. doi: 10.1111/j.0105-2896.2009.00883.x.

51. Donadieu J, Larabi IA, Tardieu M, Visser J, Hutter C, Sieni E, Kabbara N, Barkaoui M, Miron J, Chalard F, Milne P, Haroche J, Cohen F, Hélias-Rodzewicz Z, Simon N, Jehanne M, Kolenova A, Pagnier A, Aladjidi N, Schneider P, Plat G, Lutun A, Sonntagbauer A, Lehrnbecher T, Ferster A, Efremova V, Ahlmann M, Blanc L, Nicholson J, Lambilliotte A, Boudiaf H, Lissat A, Svojcik K, Bernard F, Elitzur S, Golan M, Evseev D, Maschan M, Idbaih A, Slater O, Minkov M, Taly V, Collin M, Alvarez JC, Emile JF,

Héritier S. Vemurafenib for Refractory Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children: An International Observational Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(31):2857–2865. doi: 10.1200/JCO.19.00456.

52. Heisig A, Sörensen J, Zimmermann SY, Schöning S, Schwabe D, Kvasnicka HM, Schwentner R, Hutter C, Lehrnbecher T. Vemurafenib in Langerhans cell histiocytosis: report of a pediatric patient and review of the literature. *Oncotarget.* 2018;9(31):22236–22240. doi: 10.18632/oncotarget.25277.

53. Kolenová A, Schwentner R, Jug G, Simonsch-Klupp I, Kornauth C, Plank L, Horáková J, Bodová I, Sýkora T, Geczová L, Holter W,

Minkov M, Hutter C. Targeted inhibition of the MAPK pathway: emerging salvage option for progressive life-threatening multisystem LCH. *Blood Adv.* 2017;1(6):352–356. doi: 10.1182/bloodadvances.2016003533.

54. Yang Y, Wang D, Cui L, Ma HH, Zhang L, Lian HY, Zhang Q, Zhao XX, Zhang LP, Zhao YZ, Li N, Wang TY, Li ZG, Zhang R. Effectiveness and Safety of Dabrafenib in the Treatment of 20 Chinese Children with BRAFV600E-Mutated Langerhans Cell Histiocytosis. *Cancer Res Treat.* 2021;53(1):261–269. doi: 10.4143/crt.2020.769.

## Langerhans cell histiocytosis as a clonal disease of mononuclear phagocyte system

E.F. Khyunku<sup>1</sup> • M.K. Monaenkova<sup>2</sup> • O.B. Tamrazova<sup>2</sup> • A.V. Taganov<sup>2</sup> • M.A. Gureeva<sup>2</sup> • G.E. Bagramova<sup>2</sup> • A.V. Molochkov<sup>1,2</sup>

Langerhans cell histiocytosis (LCH) belongs to histiocytic proliferative diseases, which are rare in clinical practice; however they pose significant challenges both for their diagnosis and choice of therapeutic strategies. Histiocytic proliferative diseases are the scope of oncology; nevertheless, at the diagnostic stage the patients are referred to pediatricians or dermatologists. That is why the interdisciplinary interaction of various specialties and common approaches to their classification, diagnosis and treatment are important for the management of patients with histiocytic proliferative disorders.

Accumulation of the studies on the LCH pathophysiology has promoted the development of new diagnostic algorithms and treatment methods. After the fact of MAPK signal pathway activation had been established, the potential target for therapy was identified. Neoplastic nature of LCH has been hypothesized. If confirmed, we can expect actual diagnostic algorithms being elaborated, in

particular, the potential to predict the disease depending on the tumor clone mutation type. The unique characteristics of LCH including proliferate clonality (presumable of neoplastic nature), the disease course with spontaneous regression and frequent relapses and tropism to certain tissues (target organs) make up the grounds for further in-depth studies of the disease.

**Key words:** Langerhans cell histiocytosis, MAPK pathway, BRAF-V600E mutation, target therapy for Langerhans cell histiocytosis

**For citation:** Khyunku EF, Monaenkova MK, Tamrazova OB, Taganov AV, Gureeva MA, Bagramova GE, Molochkov AV. Langerhans cell histiocytosis as a clonal disease of mononuclear phagocyte system. *Almanac of Clinical Medicine.* 2022;50(7):428–438. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-057.

Received 23 November 2021; revised 1 December 2022; accepted 12 December 2022; published online 16 December 2022

**Evgeniy F. Khyunku** – Junior Research Fellow, Department of Dermatovenereology and Dermato-Oncology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4368-8469>

✉ Ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (968) 081 12 17.

E-mail: [khyunky\\_ev@mail.ru](mailto:khyunky_ev@mail.ru)

**Maria K. Monaenkova** – Attending Physician, Chair of Dermatovenereology with a Course of Cosmetology, Continuous Medical Education Faculty<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8479-1978>. E-mail: [marymona@yandex.com](mailto:marymona@yandex.com)

**Olga B. Tamrazova** – MD, PhD, Professor, Chair of Dermatovenereology with a Course of Cosmetology, Continuous Medical Education Faculty<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-6718>.

E-mail: [anait\\_tamrazova@mail.ru](mailto:anait_tamrazova@mail.ru)

**Alexey V. Taganov** – MD, PhD, Professor, Chair of Dermatovenereology with a Course of Cosmetology, Continuous Medical Education Faculty<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5056-374X>.

E-mail: [matis87177@yandex.ru](mailto:matis87177@yandex.ru)

**Marina A. Gureeva** – Assistant Professor, Head of Teaching Department, Chair of Dermatovenereology with a Course of Cosmetology, Continuous Medical Education Faculty<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8212-6210>. E-mail: [marina.gureeva@mail.ru](mailto:marina.gureeva@mail.ru)

**Gayane E. Bagramova** – MD, PhD, Professor, Chair of Dermatovenereology with a Course of Cosmetology, Continuous Medical Education Faculty<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4615-7356>

**Anton V. Molochkov** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Dermatovenereology and Dermato-Oncology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>; Head of Chair of Dermatovenereology with a Course of Cosmetology, Continuous Medical Education Faculty<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6456-998X>. E-mail: [antmd@yandex.ru](mailto:antmd@yandex.ru)

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

### Authors' contributions

E.F. Khyunku and M.K. Monaenkova, literature search and analysis, data management, text writing; O.B. Tamrazova and A.V. Molochkov, text editing, approval of the final version of the manuscript; A.V. Taganov, literature analysis, text writing, preparation of the figures; M.A. Gureeva and G.E. Bagramova, the paper concept and design, text editing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

<sup>1</sup>Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation

<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia; ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russian Federation