

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-46-55>

# Химиотерапия кладрибином многоочаговой мультисистемной формы болезни Розаи–Дорфмана: обзор литературы и клиническое наблюдение

В.Г. Потапенко<sup>1</sup>, Д.С. Абрамов<sup>2</sup>, В.В. Байков<sup>3</sup>, Т.Л. Григорьева<sup>4</sup>, М.С. Селинкина<sup>4</sup>, Л.О. Никольская<sup>4</sup>, Ж.-Ф. Эмиль<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница №31»; Россия, 197110 Санкт-Петербург, пр-кт Динамо, 3;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела, 1;

<sup>3</sup>НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

<sup>4</sup>ГАУЗ «Городская больница г. Орск»; Россия, 462401 Орск, ул. Докучаева, 2А;

<sup>5</sup>Госпиталь им. Амбруаза Паре; Франция, 92100 Булонь-Бийанкур, пр-кт Шарля-де-Голля, 9;

<sup>6</sup>Версальский университет Сен-Кантен-ан-Ивелин; Франция, 78000 Версаль, Авеню де Пари, 55

**Контакты:** Всеволод Геннадьевич Потапенко [potapenko.vsevolod@mail.ru](mailto:potapenko.vsevolod@mail.ru)

Болезнь Розаи–Дорфмана – самый частый вариант нелангерансоклеточного гистиоцитоза. При одноочаговых формах возможно лучевое или хирургическое лечение. При диссеминированных процессах проводится системная химиотерапия, позволяющая излечить часть пациентов. В статье приведены обзор литературы и клиническое наблюдение пациентки 34 лет с многоочаговой мультисистемной формой болезни Розаи–Дорфмана и поражением костей и плевры. Диагноз был поставлен на основании данных гистологического, иммуногистохимического и молекулярного исследования биоптата опухоли. С ноября 2021 г. пациентке было проведено 6 курсов химиотерапии кладрибином и 8 введений золедроновой кислоты с достижением стойкой ремиссии. Лечение пациентка перенесла удовлетворительно.

**Ключевые слова:** болезнь Розаи–Дорфмана, кладрибин, гистиоцитоз, эмпириополез, MAP2K1

**Для цитирования:** Потапенко В.Г., Абрамов Д.С., Байков В.В. и др. Химиотерапия кладрибином многоочаговой мультисистемной формы болезни Розаи–Дорфмана: обзор литературы и клиническое наблюдение. Онкогематология 2024;19(2):46–55. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-46-55>

## Cladribine chemotherapy of multifocal, multisystemic form of Rosai–Dorfman disease: literature review and case report

V.G. Potapenko<sup>1</sup>, D.S. Abramov<sup>2</sup>, V.V. Baykov<sup>3</sup>, T.L. Grigorieva<sup>4</sup>, M.S. Selinkina<sup>4</sup>, L.O. Nikolskaya<sup>4</sup>, Jean-Francois Emile<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>City Clinical Hospital No. 31; 3 Prospekt Dinamo, Saint Petersburg 197110, Russia;

<sup>2</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow 117197, Russia;

<sup>3</sup>Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

<sup>4</sup>Orsk City Hospital; 2A Dokuchaeva St., Orsk 462401, Russia;

<sup>5</sup>Ambroise Pare Hospital, Assistance Publique-Hopitaux de Paris; 9 Av. Charles de Gaulle, Boulogne-Billancourt 92100, France;

<sup>6</sup>Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines University; 55 Av. de Paris, Versailles 78035, France

**Contacts:** Vsevolod Gennadievich Potapenko [potapenko.vsevolod@mail.ru](mailto:potapenko.vsevolod@mail.ru)

Rosai–Dorfman disease is the most frequent variant of non-Langerhans cell histiocytosis. Local forms can be resected or irradiated. If the process involves multiple organs, systemic chemotherapy can cure some patients. This article includes literature review and a case report of a 34-year-old patient with multifocal, multisystemic form of Rosai–Dorfman disease with bone and pleural involvement. The diagnosis was based on histological, immunohistochemical, and molecular studies of tumor tissue. Since November 2021, 6 courses of chemotherapy with cladribine and 8 infusions of zoledronic acid were carried out with achievement of durable remission. The tolerance was acceptable.

**Keywords:** Rosai–Dorfman disease, cladribine, histiocytosis, emperipolesis, *MAP2K1*

**For citation:** Potapenko V.G., Abramov D.S., Baykov V.V. et al. Cladribine chemotherapy of multifocal, multisystemic form of Rosai–Dorfman disease: literature review and case report. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(2): 46–55. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-46-55>

## Введение

Болезнь Розай–Дорфмана–Дестома, чаще называемая болезнью Розай–Дорфмана (БРД), – редкий вариант нелангергансоклеточного гистиоцитоза. Заболевание впервые было описано в 60-х годах XX века патологами Пьером Дестомом, Хуаном Розай и Рональдом Дорфманом. Основным проявлением болезни было резкое увеличение шейных лимфатических узлов, а при гистологическом исследовании отмечались массивные скопления гистиоцитов в синусах. Авторы назвали заболевание «синусный гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией» [1]. Термин «болезнь Розай–Дорфмана» ранее относился к экстранодальным поражениям, но в дальнейшем стал синонимом болезни вне зависимости от локализации. В первых публикациях БРД была описана у детей, однако позже оказалось, что она развивается и у взрослых; медиана возраста начала заболевания, по некоторым данным, может достигать 56 лет [2].

В соответствии с актуальной классификацией Международного гистиоцитарного общества различные формы БРД рассматриваются в разных группах: вариант с изолированным кожным поражением отнесен к С-группе, а остальные – к R-группе (табл. 1) [3].

Болезнь Розай–Дорфмана встречается как самостоятельное заболевание, так и в ассоциации с аутоиммунными, наследственными и опухолевыми процессами [4, 5].

Изменения показателей крови при БРД, как правило, неспецифичны. Могут наблюдаться лейкоцитоз, поликлональная гипергаммаглобулинемия, повышение скорости оседания эритроцитов, а также гипо- или нормохромная анемия [6].

Типичные гистологические и иммуногистохимические признаки БРД хорошо известны [7]. При БРД обнаруживают крупные гистиоциты с бледно-окрашенной цитоплазмой и характерным иммунофенотипом. Гистиоциты экспрессируют CD68 и S100, отсутствует экспрессия CD1a и лангерина (CD207) [7]. При БРД часто встречается феномен эмпериполеза – интактные лимфоциты, плазмциты или эритроциты обнаруживаются в цитоплазме гистиоцитов. Хотя феномен эмпериполеза и типичен для БРД, но он встречается и при других гистиоцитозах [8]. Клиническая картина и морфологические проявления БРД варьируют у разных пациентов, поэтому необходимо учитывать весь спектр клинических и морфологических данных. Выраженный синусный гистиоцитоз, в том числе с иммуногистохимическими признаками БРД, может быть и реактивным процессом при злокачественных новообразованиях, после протезирования

и в связи с другими причинами [9–15]. В табл. 2 приведен дифференциальный диагноз БРД [7].

Считается, что в патогенезе гистиоцитозов ведущая роль принадлежит мутациям генов, кодирующих митогенактивируемые протеинкиназы (МАРК). Наиболее изучен путь киназ, регулируемых внеклеточно (Extracellular Regulated Kinases). Так, до трети пациентов имеют мутации генов *NRAS*, *KRAS*, *MAP2K1* и реже *BRAF* [16–20].

Клинические проявления БРД зависят от локализации очагов. Ранее считали, что БРД проявляется почти исключительно двусторонней симметричной шейной лимфаденопатией, однако позже было показано, что до 43 % больных в дебюте имеют экстранодальное поражение [4], в частности с вовлечением глаз, центральной нервной системы, органов грудной и брюшной полости [4]. Описаны и симптомы интоксикации, аналогичные В-симптомам [21]. От 5 до 10 % больных имеют поражения костей, обычно в сочетании с вовлечением других органов [4]. Поражение центральной нервной системы регистрируется у менее 5 % пациентов с БРД, причем 75 % приходится на поражение головного и 25 % – спинного мозга [22]. При этом исследование спинномозговой жидкости, как правило, показывает неспецифичные изменения в виде лимфоцитарного плеоцитоза, эмпериполеза, гипогликемии, гиперпротеинарии [23]. Таким образом, симптомы БРД неспецифичны.

Терапия БРД в настоящее время не разработана. При запросе в поисковой системе PubMed по ключевым словам “Rosai–Dorfman disease” индексируются статьи, большинство которых являются описанием маленьких групп или отдельных пациентов. При локализованных формах оправдано хирургическое удаление или облучение. Описана эффективность метотрексата, ритуксимаба, иматиниба, кладрибина, глюкокортикостероидов, леналидомида у больных с прогрессированием после местной терапии, а также при системных формах [24–26]. Появляются публикации, посвященные таргетным препаратам – ингибиторам МАРК-пути.

Одна из основных проблем в использовании ингибиторов МАРК – токсичность препаратов. Так, в работе J.P. Abeukoop и соавт. показана эффективность кобиметиниба у 16 пациентов [27]. Частота общего ответа составила 69 %, однако нежелательные явления II степени и выше были зарегистрированы у 12 (75 %) пациентов, при этом 9 (56 %) больным потребовалось снижение дозы или отмена препарата. Нежелательные явления и доступность – основные лимитирующие факторы, поэтому многими экспертными группами

Таблица 1. Классификация гистиоцитозов и новообразований, происходящих из макрофагов и дендритных клеток

Table 1. Classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages

Группа Group	Описание группы Group description	Заболевание Disease
L	Группа гистиоцитоза из клеток Лангерганса и родственных новообразований Group of Langerhans cells histiocytosis and related neoplasms	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гистиоцитоз из клеток Лангерганса</li> <li>• Гистиоцитоз из недетерминированных клеток</li> <li>• Болезнь Эрлгейма—Честера</li> <li>• Смешанный гистиоцитоз из клеток Лангерганса/болезнь Эрлгейма—Честера</li> <li>• Langerhans cells histiocytosis</li> <li>• Indeterminate cell histiocytosis</li> <li>• Erdheim—Chester disease</li> <li>• Mixed Langerhans cells histiocytosis/Erdheim-Chester disease</li> </ul>
C	Гистиоцитозы с поражением кожи и слизистых оболочек Cutaneous and mucocutaneous histiocytoses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кожный нелангергансоклеточный гистиоцитоз:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– ксантогранулема: ювенильная ксантогранулема, ксантогранулема взрослых, солитарная ретикулогистиоцитоза, доброкачественный гистиоцитоз кожи головы и шеи, генерализованный эруптивный гистиоцитоз, прогрессирующий нодулярный гистиоцитоз</li> <li>– нексантогранулемные: кожная форма болезни Розаи—Дорфмана, некробиотическая ксантогранулема, другие кожные нелангергансоклеточные гистиоцитозы неуточненные</li> </ul> </li> <li>• Кожный нелангергансоклеточный гистиоцитоз со значительным системным компонентом</li> <li>• Cutaneous non-Langerhans cell histiocytosis:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– XG family: juvenile xanthogranuloma, adult xanthogranuloma, solitary reticulohistiocytoma, benign cephalic histiocytosis, generalized eruptive histiocytosis, progressive nodular histiocytosis</li> <li>– Non-XG family: cutaneous form of Rosai—Dorfman disease, necrobiotic xanthogranuloma, cutaneous histiocytoses not otherwise specified</li> </ul> </li> <li>• Cutaneous non-Langerhans cell histiocytosis with a major systemic component</li> </ul>
R	Болезнь Розаи—Дорфмана и неклассифицированные Rosai—Dorfman disease and unclassified	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Семейная болезнь Розаи—Дорфмана</li> <li>• Спорадическая болезнь Розаи—Дорфмана: классическая, экстранодальная, болезнь Розаи—Дорфмана, сочетающаяся с неоплазией или иммунным заболеванием, неклассифицируемая</li> <li>• Другие гистиоцитозы, не вошедшие в группы C, L, M, H</li> <li>• Familial Rosai—Dorfman disease</li> <li>• Sporadic Rosai—Dorfman disease: classical, extranodal, neoplasia- or immune disease-associated Rosai—Dorfman disease, unclassified</li> <li>• Other histiocytoses not included in groups C, L, M, H</li> </ul>
M	Малигнизированные: злокачественный гистиоцитоз и саркомы — гистиоцитарная, из индердигитирующих клеток, клеток Лангерганса, недетерминированных клеток Malignant: malignant histiocytosis and sarcomas — histiocytic, from inderdigitating cells, Langerhans cells, indeterminate cells	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Первичный злокачественный гистиоцитоз</li> <li>• Вторичный злокачественный гистиоцитоз (следующий за или ассоциированный с другим гемобластозом)</li> <li>• Primary malignant histiocytosis</li> <li>• Secondary malignant histiocytosis (following or associated with another hematological malignancy)</li> </ul>
H	Гемофагоцитарный синдром и синдром активации макрофагов Hemophagocytic syndrome and macrophage activation syndrome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Первичный гемофагоцитарный синдром: наследуемые состояния, связанные с дефектом одного гена</li> <li>• Вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (наследуемый не по закону Менделя)</li> <li>• Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз неуточненного/неизвестного генеза</li> <li>• Primary hemophagocytic syndrome: inherited conditions associated with single gene defect</li> <li>• Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (not Mendelian inheritance)</li> <li>• Hemophagocytic lymphohistiocytosis of uncertain/unknown origin</li> </ul>

рекомендовано применение ингибиторов МАРК только при рефрактерности к нетаргетной химиотерапии [24].

Представленная статья – часть работы Городской клинической больницы № 31 (Санкт-Петербург) по изучению гистиоцитозов у взрослых. Ранее были опубликованы клинические наблюдения пациентов с БРД,

ALK(+)-гистиоцитозами, болезнью Кикучи–Фуджимото, первые собственные данные по молекулярной диагностике и обзор литературы, посвященной гистиоцитозу из клеток Лангерганса [28–35].

Течение БРД варьирует у разных больных, поэтому описания клинических наблюдений имеют практический

Таблица 2. Дифференциальный диагноз болезни Розай–Дорфмана (БРД)

Table 2. Differential diagnosis of Rosai–Dorfman disease (RDD)

Заболевание Disease	Общие гистологические признаки Same histological features	Дифференциальные признаки, свойственные заболеванию, указанному в столбце 1 Differential signs characteristic of the disease indicated in column 1
Гистиоцитоз из клеток Лангерганса Langerhans cells histiocytosis	Избыток гистиоцитов в синусах лимфатических узлов Гистиоциты экспрессируют S100 Описаны сочетания гистиоцитоза из клеток Лангерганса и БРД Excess of histiocytes in the lymph nodes sinuses S100 expression by histiocytes Combinations of Langerhans cell histiocytosis and RDD have been described	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Эозинофилия и некрозы</li> <li>• Ядра гистиоцитов неправильной формы с бороздками/складками</li> <li>• Более узкая цитоплазма</li> <li>• Нет эмпериполеза</li> <li>• Гранулы Бирбека в цитоплазме гистиоцитов</li> <li>• Иммунофенотип: S100(+), CD1a(+), CD207/лангерин(+)</li> <li>• Клетки Лангерганса в значительной части случаев моноклональны</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eosinophilia and necrosis</li> <li>• Irregularly shaped histiocyte nuclei with grooves/folds</li> <li>• Narrower cytoplasm</li> <li>• No emperipolesis</li> <li>• Birbeck granules in the cytoplasm of histiocytes</li> <li>• Immunophenotype: S100(+), CD1a(+), CD207/langerin(+)</li> <li>• Langerhans cells are monoclonal in a significant proportion of cases</li> </ul>
Хроническое гранулематозное воспале-ние Chronic granulomatous inflammation	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Скопления гистиоцитов определяются не только в синусах</li> <li>• Имеются признаки острого или хронического воспаления, встречаются некрозы</li> <li>• Многоядерные клетки и эпителиоидные гистиоциты, которые морфологически отличаются от гистиоцитов при БРД</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clusters of histiocytes are detected not only in the sinuses</li> <li>• There are signs of acute or chronic inflammation, necrosis occurs</li> <li>• Multinucleated cells and epithelioid histiocytes, which are morphologically different from histiocytes in RDD</li> </ul>
IgG4-ассоци-рованное заболевание IgG4-associated disease	У части пациентов с БРД присутствует склероз и увеличено число IgG4(+)-плазматических клеток, в том числе выше пороговых значений. Эти признаки чаще встречаются в экстранодальных очагах БРД Some patients with RDD have sclerosis and an increased number of IgG4(+) plasma cells, including those above threshold values. These signs are more common in extranodal RDD lesions	Поражения лимфатических узлов могут напоминать: <ul style="list-style-type: none"> <li>• мультицентрическую форму болезни Кастлемана;</li> <li>• прогрессивную трансформацию герминативных центров;</li> <li>• фолликулярную гиперплазию;</li> <li>• воспалительную псевдоопухоль</li> </ul> Lymph node lesions may resemble: <ul style="list-style-type: none"> <li>• multicentric form of Castleman's disease;</li> <li>• progressive transformation of germinal centers;</li> <li>• follicular hyperplasia;</li> <li>• inflammatory pseudotumor</li> </ul> Признаки IgG4-ассоциированного заболевания: <ul style="list-style-type: none"> <li>• склероз и увеличение количества IgG4(+)-плазматических клеток (диагностический порог: IgG4/IgG – 40 % и количество IgG4(+)-плазматических клеток &gt;100 в поле зрения при большом увеличении);</li> <li>• отсутствуют S100(+)-гистиоциты и эмпериполез</li> </ul> Signs of IgG4-associated disease: <ul style="list-style-type: none"> <li>• sclerosis and an increase IgG4(+) plasma cells number (diagnostic threshold: IgG4/IgG – 40 % and the number of IgG4(+) plasma cells &gt;100 per field of view at high magnification);</li> <li>• there are no S100(+) histiocytes and emperipolesis</li> </ul>
Метастатическая меланома или карцинома Metastatic melanoma or carcinoma	Клетки опухоли часто определяются в синусах лимфатического узла Tumor cells are often detected in lymph node sinuses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Цитологическая атипия, часто – большое количество митотических фигур</li> <li>• Иммунофенотип: меланома: S100(+), HMB-45(+), MART-1(+)/ карцинома: кератины(+), S100(–)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cytological atypia, often – a large number of mitotic figures</li> <li>• Immunophenotype: melanoma: S100(+), HMB-45(+), MART-1(+); carcinoma: keratins(+), S100(–)</li> </ul>

Заболевание Disease	Общие гистологические признаки Same histological features	Дифференциальные признаки, свойственные заболеванию, указанному в столбце 1 Differential signs characteristic of the disease indicated in column 1
Анапластическая крупноклеточная лимфома Anaplastic large cell lymphoma	Клетки лимфомы могут расти в синусах и растягивать их Lymphoma cells can grow in sinuses and stretch them	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Опухолевые клетки крупного размера, с подковообразными ядрами</li> <li>• Иммунофенотип: CD30(+), Т-клеточные антигены(+), ALK1(+/-), S100(-)</li> <li>• Определяются моноклональные реаранжировки Т-клеточного рецептора</li> <li>• t(2;5)(p23,q35) имеют до 75 % пациентов с ALK(+)</li> <li>• Tumor cells are large, with horseshoe-shaped nuclei</li> <li>• Immunophenotype: CD30(+), T-cell antigens(+), ALK1(+/-), S100(-)</li> <li>• Monoclonal rearrangements of the T-cell receptor are detected</li> <li>• t(2;5)(p23,q35) is detected in up to 75 % of patients with ALK(+)</li> </ul>
Гистиоцитарная саркома Histiocytic sarcoma	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Опухолевые клетки замещают структуры лимфатического узла, а не только накапливаются в синусах</li> <li>• Есть цитологическая атипия и фигуры митоза</li> <li>• Опухолевые гистиоциты могут проявлять фагоцитарную активность</li> <li>• Эмпериполез не истинный и неярко выраженный</li> <li>• Tumor cells replace lymph node structures rather than just accumulate in the sinuses</li> <li>• There is cytological atypia and mitotic figures</li> <li>• Tumor histiocytes may exhibit phagocytic activity</li> <li>• Emperipolesis is not true and not clearly expressed</li> </ul>
Классическая лимфома Ходжкина Classic Hodgkin's lymphoma	Локализация опухолевых клеток в синусах лимфатических узлов возможна, однако встречается редко Localization of tumor cells in lymph nodes sinuses is possible, but rare	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Имеются клетки Рид–Штернберга и Ходжкина</li> <li>• Иммунофенотип: CD30(+), CD15(+/-), CD45/LCA(-), Pax-5dim, S100(-)</li> <li>• There are Reed–Sternberg and Hodgkin cells</li> <li>• Immunophenotype: CD30(+), CD15(+/-), CD45/LCA(-), Pax-5dim, S100(-)</li> </ul>
Токсоплазменный лимфаденит Toxoplasma lymphadenitis	—	<p>Диагностическая триада:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• скопления моноцитоподобных В-клеток в синусах</li> <li>• фолликулярная гиперплазия</li> <li>• скопления эпителиоидных гистиоцитов в реактивных герминативных центрах</li> </ul> <p>Diagnostic triad:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• accumulations of monocytoid B cells in the sinuses</li> <li>• follicular hyperplasia</li> <li>• accumulations of epithelioid histiocytes in reactive germinal centers</li> </ul>
Синусный гистиоцитоз Sinus histiocytosis	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>• В лимфатических узлах картина неспецифической гиперплазии</li> <li>• Гистиоциты цитологически не похожи на гистиоциты при БРД: меньше по размеру, цитоплазмы меньше, нет эмпериполеза</li> <li>• Nonspecific hyperplasia in the lymph nodes</li> <li>• Histiocytes are cytologically not similar to histiocytes in RDD: smaller in size, less cytoplasm, no emperipolesis</li> </ul>
<b>Заболевания с мутацией SLC29A3</b> Diseases with the SLC29A3 mutation		
Фейсалабадский гистиоцитоз Faisalabad histiocytosis	Гистологически напоминает БРД Histologically resembles RDD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Наблюдается у детей</li> <li>• Полоска 11q25, аутосомно-рецессивное наследование</li> <li>• Нейросенсорная тугоухость и контрактуры</li> <li>• Observed in children</li> <li>• 11q25 aberration, autosomal recessive inheritance</li> <li>• Sensorineural hearing loss and contractures</li> </ul>
Н-синдром H-syndrome	Кожные изменения могут иметь гистологические признаки БРД, в том числе эмпериполез Skin changes may have histological RDD features, including emperipolesis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Наблюдается у детей</li> <li>• Уплотненные, гиперпигментированные кожные бляшки с гипертрихозом</li> <li>• Увеличение печени, пороки сердца, потеря слуха и гипогонадизм</li> <li>• Observed in children</li> <li>• Indurated, hyperpigmented skin plaques with hypertrichosis</li> <li>• Enlarged liver, heart defects, hearing loss and hypogonadism</li> </ul>
PHID-синдром PHID-syndrome	Кожные изменения могут иметь гистологические признаки БРД, в том числе эмпериполез Skin changes may have histological RDD features, including emperipolesis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Наблюдается у детей</li> <li>• Пигментный гипертрихоз и инсулинозависимый сахарный диабет</li> <li>• Observed in children</li> <li>• Pigmentary hypertrichosis and insulin-dependent diabetes mellitus</li> </ul>

интерес. Цель работы – представить проявления заболевания и лечение пациентки с многоочаговой мультисистемной формой БРД.

### Клинический случай

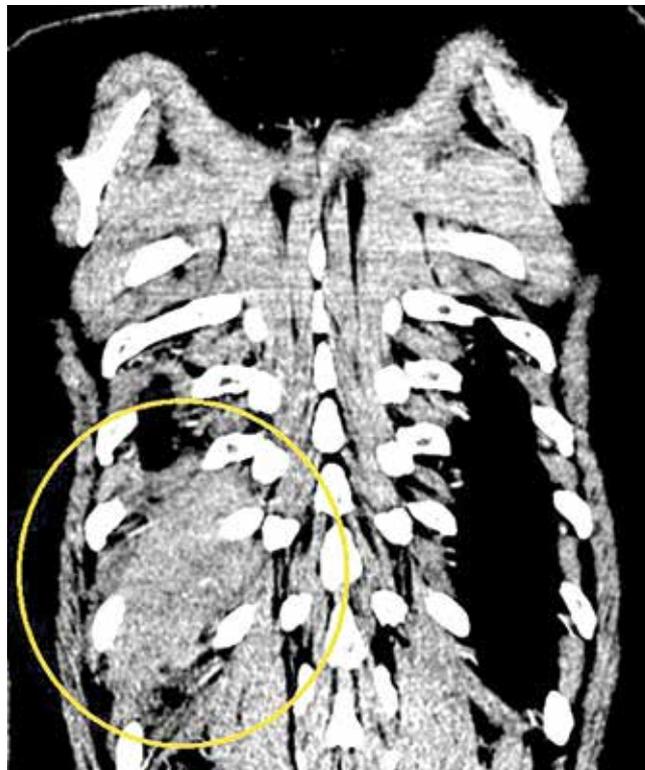
**Пациентка, 34 лет, в январе 2021 г. стала отмечать боль в спине. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) грудного отдела позвоночника и компьютерной томографии органов грудной клетки была выявлена деструкция заднего отростка X ребра справа и тела Th10. В костальной плевре правого легкого обнаружены одно крупное мягкотканное (40–50 единиц Хаунсфилда) и множественные более мелкие гиперденсные образования с четкими контурами, размерами до 10 мм. Крупное гиперваскулярное образование размером 79 × 34 × 20 мм имело неровный контур и находилось по ходу X и XI ребер. Определялась инвазия в межреберные мышцы и мягкие ткани предпозвоночного пространства. Результаты компьютерной томографии представлены на рис. 1, 2.**

В апреле 2021 г. пациентке проведены резекция мягких тканей грудной стенки, задних отростков IX, X и XI ребер с экзартикуляцией головок, плоскостная резекция тела Th10 и X корешка справа с пластикой грудной стенки местными тканями. Биоптат направлен в патологоанатомическое отделение.

При гистологическом исследовании выявлен массивный клеточный инфильтрат в фиброзной строме. Среди



**Рис. 1.** Компьютерная томография грудной клетки. Образование плевры правого легкого отмечено желтыми линиями  
**Fig. 1.** Chest computer tomography. Tumor of the right pleura marked by yellow lines



**Рис. 2.** Компьютерная томография грудной клетки. Образование плевры правого легкого отмечено желтым овалом

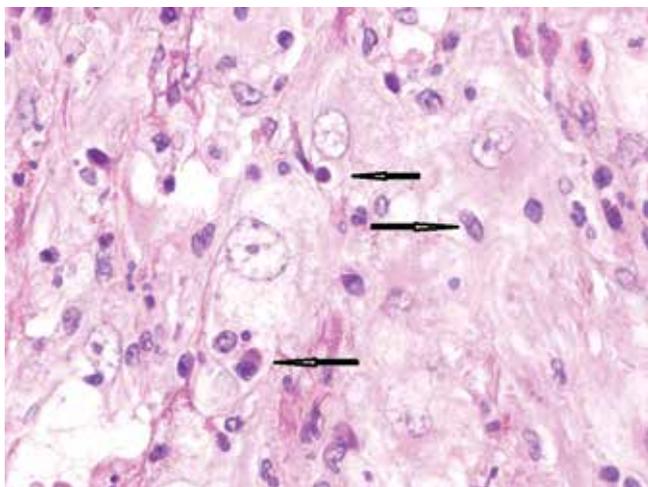
**Fig. 2.** Chest computer tomography. Tumor of the right pleura marked by yellow round

лимфоплазмоцитарного инфильтрата определялись скопления крупных макрофагов с крупными пузырьковидными ядрами, широкой светлой цитоплазмой и признаками эмбриополеза (рис. 3).

В гистиоцитах обнаружена экспрессия PU.1, CD163, S100 и OCT2. Отдельные клетки окрашивались в реакции с антителами к pERK. Экспрессия Pax-5 и CD1a отсутствовала. При микроскопии в поле зрения при большом увеличении обнаруживалось до 20 плазматических клеток с экспрессией IgG4. При панельном секвенировании нового поколения выявлена мутация 5-го (максимального) класса патогенности MAP2K1 с.607G>A, p.(Glu203Lys) с вариантной аллельной частотой 4,5 % (панель секвенирования ДНК состояла из 69 генов, включающих мутации, описанные при гистиоцитозах, миелоидных опухолях, и генов, кодирующих MAPK [36]). Диагностирована БРД с поражением плевры и костей.

После оперативного лечения боль в спине разрешилась. Однако по данным МРТ грудного отдела позвоночника через 2 мес после операции на уровне Th8–Th12 обнаружено кистозно-солидное объемное образование размером до 27 × 45 × 134 мм с четким неровным контуром; в образовании и в телах указанных позвонков накапливалось контрастное вещество. Диагностировано прогрессирование.

При позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с глюкозой, выполненной через 4 мес после операции (17.08.2021),



**Рис. 3.** Гистологическое исследование биоптата образования (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ ). Видны типичные для болезни Розаи–Дорфмана крупные гистиоциты с крупным ядром, широкой бледной цитоплазмой. Лимфоциты и нейтрофилы в цитоплазме указаны стрелками (эмпериполез)

**Fig. 3.** Tumor tissue (hematoxylin and eosin staining,  $\times 400$ ). The large histiocytes typical of Rosai–Dorfman disease with a large nucleus, broad pale cytoplasm. Lymphocytes and neutrophils in the cytoplasm are indicated by arrows (emperipolesis)

отмечены новые очаги и метаболическая активность в области оперативного лечения (максимальное накопление радиофармацевтического препарата (standardized uptake value,  $SUV_{max}$ ) 3,54). Кроме этого, обнаружилось метаболически активное объемное образование с деструкцией верхней челюсти в области альвеолярной дуги и твердого нёба. Образование размером  $23 \times 20 \times 15$  мм с  $SUV_{max}$  18,72 прорастало в полость носа и частично разрушало сошник и нижние носовые раковины. В просвете позвоночного канала на уровне Th11–Th12, а также в правом межпозвоночном отверстии Th11–Th12 обнаружено 2 активных очага до  $12 \times 7$  мм с  $SUV_{max}$  13,48. В аорте  $SUV_{max}$  составило 1,54, в печени – 2,47. Выполнена повторная биопсия образования в ротовой полости. Подтверждено поражение гистиоцитозом Розаи–Дорфмана.

В течение 2 мес состояние больной продолжало ухудшаться. На твердом нёбе появилось ощущение инородного тела. Опять выросла боль в спине и появились признаки миелокомпрессии: к началу ноября 2021 г. из-за слабости в ногах пациентка могла передвигаться только с опорой на ходунки.

В ноябре 2021 г. проведен 1-й курс химиотерапии кладрибином. Доза была выбрана стандартная:  $5 \text{ мг/м}^2$  5 дней подряд, 1 раз в 28 дней до 6 курсов. В последующий месяц после начала терапии состояние стабилизировалось. По результатам контрольной МРТ в позвоночном канале на уровне грудного отдела сохранялось контрастное образование размером  $74 \times 11,8 \times 37,2$  мм с сужением просвета канала и компрессией спинного мозга. Химиотерапия была продолжена. В связи с поражением костной ткани с января 2022 г. начата терапия золедроновой кислотой по  $4 \text{ мг}$  1 раз в 3 мес до 2 лет.

После 3-го курса, через 3 мес после начала химиотерапии, началось улучшение. Больная отметила уменьшение боли и исчезновение потребности в ежедневном приеме анальгетиков. Пациентка расширила двигательный режим и вместо ходунков стала использовать трость. После 4-го курса исчезла опухоль твердого нёба. На ее месте осталась ямка. Продолжено лечение по запланированной программе до апреля 2022 г. Положительная динамика сохранялась: через 2 мес исчезла необходимость в опоре при движении.

Переносимость химиотерапии была удовлетворительна. Из нежелательных явлений отмечалась выраженная лимфопения, которая появилась после 1-го курса и сохранялась весь период наблюдения. Инфекционных осложнений не зафиксировано.

При повторной ПЭТ/КТ с глюкозой, выполненной в мае 2022 г., через месяц после завершения лечения, отмечено сохранение метаболической активности в костях лицевого черепа. Сохранялось мягкотканное образование в альвеолярных отростках верхних челюстей и полости носа со сцинтиграфическим размером  $36 \times 30$  мм и  $SUV_{max}$  14,6. Очаги неравномерной патологической гиперфиксации радиофармацевтического препарата ( $SUV_{max}$  7,6) в позвоночном канале отмечены на уровне Th11–L1 и в межпозвоночных отверстиях на уровне Th11–12. Однако, несмотря на это, боль устойчиво уменьшалась и общее самочувствие пациентки становилось лучше. В соответствии с критериями Международного гистиоцитарного общества достигнут хороший ответ. Продолжено динамическое наблюдение.

При повторной ПЭТ/КТ, выполненной еще через год (май 2023 г.), подтверждена положительная динамика. На уровне оперативного вмешательства в позвоночном канале снизилась метаболическая активность до  $SUV_{max}$  2,2. Образование в области альвеолярных отростков верхних челюстей и полости носа уменьшилось до  $31 \times 18$  мм, и активность снизилась до 7,3 ( $SUV_{max}$  пула крови 1,74,  $SUV_{max}$  печени 2,39). Пациентка свободно передвигается, водит машину и ведет привычный образ жизни. Период наблюдения – 24 мес (апрель 2024 г.).

### Обсуждение

Болезнь Розаи–Дорфмана относится к редким клональным (но незлокачественным) гистиоцитозам. Течение заболевания может варьировать. По данным групповых исследований, примерно половина пациентов с БРД – больные с диссеминированными мультисистемными формами [19], как и в представленном наблюдении.

У пациентки ведущей жалобой была боль из-за поражения костей. Кости при БРД страдают редко. Очаги остеолитического характера могут иметь, по разным данным, от 3,6 до 5 % пациентов [4, 19]. Данные исследования с участием 15 пациентов показали, что оссалгия – самое частое проявление заболевания [37].

Кладрибин относится к классу антиметаболитов. Он показал высокую антипролиферативную активность

при злокачественных опухолях из клеток моноцитарно-макрофагальной дифференцировки, в том числе гистиоцитозах [38]. Опубликованы единичные [39, 40] и групповые клинические данные, которые свидетельствуют о высокой эффективности препарата. В одной из самых крупных работ V. Sathyanarayanan и соавт. показаны результаты лечения кладрибином 5 пациентов с БРД. Медиана количества курсов кладрибина – 6 (2–7). У всех достигнуто улучшение. Частота общего ответа была 80 %, при этом у 1 пациента через 29 мес констатировано прогрессирование, а у остальных ответ сохраняется. Медиана наблюдения составила 38,5 (6–76) мес [2]. Аналогичные результаты получены и в исследовании клиники Мейо у 6 пациентов [41]. Высокая эффективность кладрибина позволяет ожидать длительной ремиссии у представленной больной.

В связи с остеолитическим процессом пациентка получала золедроновую кислоту. Для пациентов с гистиоцитозами использование ингибиторов костной резорбции (бисфосфонатов и блокаторов RANK/RANKL-рецепторов), в том числе в качестве противоопухолевых препаратов, обосновано патогенетически [42], так как остеокласты и гистиоциты/макрофаги имеют общий гистогенез. В ретроспективном многоцентровом исследовании D. Chellapandian и соавт. изучена эффективность монотерапии бисфосфонатами в смешанной группе ( $n = 18$ ) взрослых и детей с медианой возраста 23,7 (5,7–38,3) года. У всех был дебют или первый рецидив многоочагового и мультисистемного гистиоцитоза. Все пациенты указали на уменьшение оссалгии. У 13 (72 %) зафиксировано полное исчезновение костных ( $n = 13$ ), а также кожных ( $n = 1$ ), гипофизарных ( $n = 1$ ) и легочных ( $n = 1$ ) очагов. У 2 больных отмечен частичный ответ, у 3 ответ не зафиксирован. Трехлетняя выживаемость без прогрессирования составила 75 % [43]. Других наблюдений крупных

групп пациентов с монотерапией гистиоцитозов ингибиторами костной резорбции пока не опубликовано. Поэтому использование ингибиторов костной резорбции в качестве противоопухолевых препаратов нуждается в увеличении доказательной базы. Тем не менее нельзя исключить, что стойкий противоопухолевый эффект у представленной пациентки был обусловлен как кладрибином, так и золедроновой кислотой.

Для контроля полноты ответа использовалась ПЭТ/КТ. Одна из проблем применения ПЭТ/КТ с глюкозой состоит в низкой специфичности используемого радиофармацевтического препарата, но метод эффективен и рекомендован у больных гистиоцитозом из клеток Лангерганса и при БРД [44, 45]. Так, по результатам ретроспективного анализа группы из 28 пациентов X. Lu и соавт. ПЭТ/КТ привела к уточнению распространенности процесса у 16 пациентов, из них лечение было изменено у 14 (87,5 %) больных. При этом эффективная терапия сопровождалась кратным уменьшением метаболической активности [46]. Аналогичные результаты получены и в других исследованиях [47, 48].

Несмотря на то что ПЭТ/КТ в целом эффективна при стадировании и оценке ответа на лечение БРД, но в настоящем наблюдении трактовать результаты исследования было сложно. Вопреки разрешению жалоб и уменьшению размера образования метаболическая активность в образованиях осталась на прежнем уровне. Возможно, это было связано с противоопухолевым эффектом золедроновой кислоты или с транзиторной постцитостатической воспалительной саркоидной реакцией.

### Заключение

Терапия кладрибином у пациентки с БРД привела к стойкому ответу при удовлетворительной переносимости.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rosai J., Dorfman R.F. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. A newly recognized benign clinicopathological entity. *Arch Pathol* 1969;87(1):63–70.
- Sathyanarayanan V., Issa A., Pinto R. Rosai–Dorfman disease: the MD Anderson Cancer Center experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019;19(11):709–14. DOI: 10.1016/j.clml.2019.06.013
- Emile J.F., Ablu O., Fraitag S. et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* 2016;127(22):2672–81. DOI: 10.1182/blood-2016-01-690636
- 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.
- Должанский О.В., Пальцева Е.М., Морозова М.М. и др. Солитарная эпителиоидная гемангиоэндотелиома в сочетании с нодлярным паренхиматозным амилоидозом легкого и болезнью Розаи–Дорфмана. *Архив патологии* 2018;80(2):52–9. Dolzhanskiy O.V., Paltseva E.M., Morozova M.M. et al. Solitary epithelioid hemangi endothelioma in combination with nodular parenchymal amyloidosis of the lung and Rosai–Dorfman’s disease. *Arkhiv patologii = Archive of Pathology* 2018;80(2):52–9. (In Russ.).
- Jordan M.B., Hult A., Filipovich A. Histiocytic Disorders. In: *Hematology: Basic Principles and Practice*. Elsevier Inc, 2018.
- Medeiros L.J., Miranda R.N. *Diagnostic pathology: lymph nodes and extranodal lymphomas*. 2<sup>nd</sup> edn. Print Book & E-Book, 2017.
- Diamond E.L., Dagna L., Hyman D.M. et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim–Chester disease. *Blood* 2014;124(4):483–92. DOI: 10.1182/blood-2014-03-561381
- Ковригина А.М. Морфологическая характеристика реактивных изменений лимфоузлов. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика* 2009;2(4):297–305. Kovrigina A.M. Morphological characteristics of reactive changes in lymph nodes. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental’nyye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Fundamental Research and Clinical Practice* 2009;2(4):297–305. (In Russ.).

10. Швец О.А., Абрамов Д.С., Хорева А.Л. и др. Лимфаденопатия по типу болезни Розай–Дорфмана у пациента с синдромом Вискотта–Олдрича: сложности диагностики. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2020;19(1):108–15.  
Shvets O.A., Abramov D.S., Khoreva A.L. et al. Lymphadenopathy by the type of Rosai–Dorfman disease in a patient with Wiskott–Aldrich syndrome: diagnostic difficulties. *Voprosy gematologii/ onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/ Oncology and Immunopathology* 2020;19(1):108–15. (In Russ.).
11. Соколовский Е.В., Михеев Г.Н., Рыбакова М.Г. и др. Синусный гистиоцитоз кожи лица нелангергансового типа (кожная форма болезни Розай–Дорфмана). Вестник дерматологии и венерологии 2018;94(5):66–71.  
Sokolovskiy E.V., Mikheev G.N., Rybakova M.G. et al. Sinus histiocytosis of the skin of the face of the nonlangerganic type (cutaneous form of Rosai–Dorfman disease). *Vestnik dermatologii i venerologii = Bulletin of Dermatology and Venereology* 2018;94(5):66–71. (In Russ.).
12. Knösel T., Meisel H., Borgmann A. et al. Parvovirus B19 infection associated with unilateral cervical lymphadenopathy, apoptotic sinus histiocytosis, and prolonged fatigue. *J Clin Pathol* 2005;58(8): 872–5. DOI: 10.1136/jcp.2004.022756
13. Bakr F., Webber N., Fassih H. et al. Primary and secondary intralymphatic histiocytosis. *J Am Acad Dermatol* 2014;70(5): 927–33. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.11.024
14. Vaamonde R., Cabrera J.M., Vaamonde-Martin R.J. et al. Silicone granulomatous lymphadenopathy and silicomas of the breast. *Histol Histopathol* 1997;12(4):1003–11.
15. Потапенко В.Г., Леенман Е.Е., Потихонова Н.А. и др. Лихорадка, ассоциированная с металлоконструкцией. Клиническое наблюдение. Журнал инфектологии 2019;12(3):126–9. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-126-130  
Potapenko V.G., Leenman E.E., Potikhonova N.A. et al. Fever associated with hardware. Clinical observation. *Zhurnal infektologii = Journal Infectology* 2019;12(3):126–9. (In Russ.). DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-126-130
16. Lee L.H., Gasilina A., Roychoudhury J. et al. Real-time genomic profiling of histiocytoses identifies early-kinase domain BRAF alterations while improving treatment outcomes. *JCI Insight* 2017;2(3):e89473. DOI: 10.1172/jci.insight.89473
17. Garces S., Medeiros L.J., Patel K.P. et al. Mutually exclusive recurrent *KRAS* and *MAP2K1* mutations in Rosai–Dorfman disease. *Mod Pathol* 2017;30(10):1367–77. DOI: 10.1038/modpathol.2017.55
18. Chen J., Zhao A.L., Duan M.H. et al. Diverse kinase alterations and myeloid-associated mutations in adult histiocytosis. *Leukemia* 2022;36(2):573–6. DOI: 10.1038/s41375-021-01439-3
19. Chang L., Qiao B., Cai H. et al. Clinical phenotypes, molecular analysis, and outcomes of patients with Rosai–Dorfman disease. *Leukemia* 2023;37(11):2297–300. DOI: 10.1038/s41375-023-02032-6
20. Латышев В.Д., Лукина Е.А. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса у взрослых: современные возможности терапии. Клиническая онкогематология 2021;14(4):444–54. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-4-444-45  
Latshev V.D., Lukina E.A. Langerhans cell histiocytosis in adults: modern possibilities of therapy. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2021;14(4):444–54. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-4-444-45
21. Al-Khateeb T.H. Cutaneous Rosai–Dorfman disease of the face: a comprehensive literature review and case report. *J Oral Maxillofac Surg* 2016;74(3):528–40. DOI: 10.1016/j.joms.2015.09.017
22. Sandoval-Sus J.D., Sandoval-Leon A.C., Chapman J.R. et al. Rosai–Dorfman disease of the central nervous system: report of 6 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2014;93(3):165–75. DOI: 10.1097/MD.000000000000030
23. Nalini A., Jitender S., Anantaram G. et al. Rosai–Dorfman disease: case with extensive dural involvement and cerebrospinal fluid pleocytosis. *J Neurol Sci* 2012;314(1–2):152–4. DOI: 10.1016/j.jns.2011.10.002
24. Abl O., Jacobsen E., Picarsic J. et al. Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai–Dorfman–Destombes disease. *Blood* 2018;131(26):2877–90. DOI: 10.1182/blood-2018-03-839753
25. Chen H.H., Zhou S.H., Wang S.Q. et al. Factors associated with recurrence and therapeutic strategies for sinonasal Rosai–Dorfman disease. *Head Neck* 2011;34(10):1504–13. DOI: 10.1002/hed.21832
26. Потеекаев Н.Н., Львов А.Н., Бобко С.И. и др. Кожная форма болезни Розай–Дорфмана. Клиническая дерматология и венерология 2017;16(1):30–9. DOI: 10.17116/klinderma201716130-38  
Potekayev N.N., L'vov A.N., Bobko S.I. et al. Cutaneous form of Rosai–Dorfman disease. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology* 2017;16(1):30–9. (In Russ.). DOI: 10.17116/klinderma201716130-38
27. Abeykoon J.P., Rech K.L., Young J.R. et al. Outcomes after treatment with cobimetinib in patients with Rosai–Dorfman disease based on KRAS and MEK alteration status. *JAMA Oncol* 2022;8(12):1816–20. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.4432
28. Потапенко В.Г., Байков В.В., Зинченко А.В., Потихонова Н.А. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса у взрослых: обзор литературы. Онкогематология 2022;17(4):16–32. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-16-32  
Potapenko V.G., Baykov V.V., Zinchenko A.V., Potikhonova N.A. Langerhans cell histiocytosis in adults: literature review. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(4):16–32. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-16-32
29. Потапенко В.Г., Байков В.В., Маркова А.Ю. и др. Болезнь Кикучи–Фуджимото: обзор литературы и четыре клинических наблюдения. Онкогематология 2022;17(4):48–59. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-48-59  
Potapenko V.G., Baykov V.V., Markova A.Yu. et al. Kikuchi–Fujimoto disease: literature review and report of four cases. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(4):48–59. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-48-59
30. Kemps P.G., Picarsic J., Durham B.H. et al. ALK+ histiocytosis: a new clinicopathologic spectrum highlighting neurologic involvement and responses to ALK inhibition. *Blood* 2022;139(2):256–80. DOI: 10.1182/blood.2021013338.
31. Потапенко В.Г., Байков В.В., Горбунова А.В. и др. Определение терапевтических мишеней у пациентов со злокачественными гистиоцитозами с помощью методов молекулярной диагностики. Вестник гематологии 2021;17(2):71. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-17-2-71  
Potapenko V.G., Baykov V.V., Gorbunova A.V. et al. Determination of therapeutic targets in patients with malignant histiocytosis using molecular diagnostic methods. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology* 2021;17(2):71. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-17-2-71
32. Потапенко В.Г., Криволапов Ю.А., Леенман Е.Е. и др. Хирургическое лечение гистиоцитарной опухоли неизвестного злокачественного потенциала. Клиническое наблюдение. Клеточная терапия и трансплантация 2021;10(3):46–8. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-10-3-46-8  
Potapenko V.G., Krivolapov Yu.A., Leenman E.E. et al. Surgical treatment of histiocytic tumor of unknown malignant potential. Clinical observation. *Kletochnaya terapiya i transplantatsiya = Cellular Therapy and Transplantation* 2021;10(3):46–8. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-10-3-46-8
33. Потапенко В.Г., Климович А.В., Евсеев Д.А. и др. Злокачественные гистиоцитозы у взрослых. Гематология и трансфузиология 2022;67(2):281–2. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-67-2-281-2  
Potapenko V.G., Klimovich A.V., Evseev D.A. et al. Malignant histiocytosis in adults. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2022;67(2):281–2. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-67-2-281-2
34. Potapenko V.G., Baykov V., Orlov S. et al. Crizotinib in treatment of atypical ALK-rearranged histiocyte tumor. Case report. *Pediatric Blood Cancer. NJ USA: WILEY*, 2023. 38 p.
35. Papo M., Haroche J., Da Silva M. et al. High prevalence of vulvar and hepatic manifestations in a series of 18 histiocytosis with brafed mutations. *Blood* 2023;142(Suppl1):6392. DOI: 10.1182/blood-2023-174667

36. Hélias-Rodzewicz Z., Donadieu J., Terrones N. et al. Molecular and clinicopathologic characterization of pediatric histiocytoses. *Am J Hematol* 2023;98(7):1058–69. DOI: 10.1002/ajh.26938
37. Demicco E.G., Rosenberg A.E., Björnsson J. et al. Primary Rosai–Dorfman disease of bone: a clinicopathologic study of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 2010;34(9):1324–33. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181ea50b2
38. Carrera C.J., Terai C., Lotz M. et al. Potent toxicity of 2-chlorodeoxyadenosine toward human monocytes *in vitro* and *in vivo*. A novel approach to immunosuppressive therapy. *J Clin Invest* 1990;86(5):1480–8. DOI: 10.1172/JCI114865
39. Aouba A., Terrier B., Vasiliu V. et al. Dramatic clinical efficacy of cladribine in Rosai–Dorfman disease and evolution of the cytokine profile: towards a new therapeutic approach. *Haematologica* 2006;91(12):ECR52.
40. Sasaki K., Pemmaraju N., Westin J.R. et al. A single case of Rosai–Dorfman disease marked by pathologic fractures, kidney failure, and liver cirrhosis treated with single-agent cladribine. *Front Oncol* 2014;4:297. DOI: 10.3389/fonc.2014.00297
41. Goyal G., Ravindran A., Young J.R. et al. Clinicopathological features, treatment approaches, and outcomes in Rosai–Dorfman disease. *Haematologica* 2020;105(2):348–57. DOI: 10.3324/haematol.2019.219626
42. Da Costa C.E., Annels N.E., Faaij C.M. et al. Presence of osteoclast-like multinucleated giant cells in the bone and nonostotic lesions of Langerhans cell histiocytosis. *J Exp Med* 2005;201(5):687–93. DOI: 10.1084/jem.20041785
43. Chellapandian D., Makras P., Kaltsas G. et al. Bisphosphonates in Langerhans Cell Histiocytosis: An International Retrospective Case Series. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2016;8(1):e2016033. DOI: 10.4084/MJHID.2016.033
44. Goyal G., Young J.R., Koster M.J. et al. 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):2054–71. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.02.023
45. Liao F., Luo Z., Huang Z. et al. Application of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in Langerhans cell histiocytosis. *Contrast Media Mol Imaging* 2022;2022:8385332. DOI: 10.1155/2022/8385332
46. Lu X., Wang R., Zhu Z. The value of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in the systemic evaluation of patients with Rosai–Dorfman disease: a retrospective study and literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2023;18(1):116. DOI: 10.1186/s13023-023-02711-8
47. Mahajan S., Nakajima R., Yabe M. et al. Rosai–Dorfman disease—utility of 18F-FDG PET/CT for initial evaluation and follow-up. *Clin Nucl Med* 2020;45(6):e260–6. DOI: 10.1097/RLU.0000000000003014
48. Zhang J., Cui R., Li J. et al. Characterizing Rosai–Dorfman disease with [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT: a retrospective analysis of a single-center study. *Eur Radiol* 2023;33(9):6492–501. DOI: 10.1007/s00330-023-09561-9

**Благодарность.** Авторы благодарят врачей-патологоанатомов к.м.н. Ирину Александровну Шуплецову, д.м.н. Аллу Михайловну Ковригину и весь коллектив отделения патологической анатомии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва) за помощь в установлении диагноза, а также врача-рентгенолога СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» (Санкт-Петербург) Виктора Алексеевича Поспелова за помощь в подборе иллюстраций.

**Acknowledgment.** The authors thank pathologists Ph.D. Irina Aleksandrovna Shupletsova, DSci Alla Mikhailovna Kovrigina and the entire team of the Pathological Anatomy Department of the National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia (Moscow) for assistance in establishing the diagnosis, as well as the radiologist of the City Clinical Hospital No. 31 (Saint Petersburg) Viktor Alekseevich Pospelov for help in selecting illustrations.

#### Вклад авторов

В.Г. Потепенко, Д.С. Абрамов, В.В. Байков, Т.Л. Григорьева, М.С. Селинкина, Л.О. Никольская, Ж.-Ф. Эмиль: разработка концепции и дизайна исследования, предоставление материалов исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи, окончательное одобрение рукописи.

Все авторы внесли равнозначный вклад в подготовку статьи.

#### Authors' contributions

V.G. Potapenko, D.S. Abramov, V.V. Baykov, T.L. Grigorieva, M.S. Selinkina, L.O. Nikolskaya, Jean-Francois Emile: concept and design development, provision of research materials, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing, final article approval.

All the authors equally participated in writing the article.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

В.Г. Потепенко / V.G. Potapenko: <https://orcid.org/0000-0003-2985-0503>

Д.С. Абрамов / D.S. Abramov: <https://orcid.org/0000-0003-3664-2876>

В.В. Байков / V.V. Baykov: <https://orcid.org/0000-0002-9191-5091>

Ж.-Ф. Эмиль / Jean-Francois Emile: <https://orcid.org/0000-0002-6073-4466>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов.** Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

**Compliance with patient rights.** The patient gave written informed consent to the publication of his data.

**Статья поступила:** 29.01.2024. **Принята к публикации:** 28.02.2024.

**Article submitted:** 29.01.2024. **Accepted for publication:** 28.02.2024.