

## Диссеминированная ювенильная ксантогранулема у взрослых. Клиническое наблюдение

Т.Е. Бялик<sup>1</sup>, О.Ю. Якимович<sup>1</sup>, Л.А. Махонова<sup>1</sup>, Д.А. Буров<sup>1</sup>, А.М. Ковригина<sup>2</sup>,  
И.И. Матвеева<sup>1</sup>

### Disseminated juvenile xanthogranuloma in adults. Case report

T.E. Byalik<sup>1</sup>, O.Yu. Yakimovich<sup>1</sup>, L.A. Machonova<sup>1</sup>,  
D.A. Burov<sup>1</sup>, A.M. Kovrigina<sup>2</sup>, I.I. Matveeva<sup>1</sup>

#### SUMMARY

The juvenile xanthogranuloma (Erdheim—Chester disease) is non-Langerhans cell histiocytosis. JXG is a rare benign histiocytic disorder. JXG may be present at birth or arise in infancy. Adult onset is reported infrequently. We present a 33-years old woman with deep juvenile xanthogranuloma.

**Keywords:** xanthogranuloma, treatment.

<sup>1</sup> N.N. Blokhin Cancer Research Center RAMS, Moscow

<sup>2</sup> Hematological Research Center Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow

Контакты: bialik@bk.ru

Принято в печать: 7 декабря 2011 г.

#### РЕФЕРАТ

Диссеминированная ювенильная ксантогранулема (болезнь Эрдгейма—Честера) — редкое заболевание, представляющее собой не-Лангергансо-клеточный гистиоцитоз. Обычно диссеминированная ювенильная ксантогранулема развивается в первые месяцы жизни ребенка, у взрослых это очень редкий процесс. Представляем описание случая развития глубокой ювенильной ксантогранулемы у 33-летней женщины.

#### Ключевые слова:

диссеминированная ювенильная ксантогранулема, лечение.

#### ВВЕДЕНИЕ

Диссеминированная ювенильная ксантогранулема (син.: системная или глубокая ювенильная ксантогранулема) — редкое, клинически агрессивное заболевание, обусловленное пролиферацией крупных гистиоцитов, сходных по морфологическим признакам с дермальной ювенильной ксантогранулемой. Случаи болезни Эрдгейма—Честера (полиоссальный склерозирующий гистиоцитоз) у взрослых и диссеминированной ксантомы могут быть отнесены к диссеминированной ювенильной ксантогранулеме [1–3].

Диссеминированная ювенильная ксантогранулема наиболее часто возникает у младенцев и детей до 10 лет. В то же время это заболевание (гистиоцитоз типа Эрдгейма—Честера) крайне редко встречается у взрослых.

Этиология диссеминированной ювенильной ксантогранулемы неизвестна. У некоторых пациентов заболевание может быть связано с нейрофиброматозом I типа. Вместе с тем показано, что у пациентов с нейрофиброматозом I типа повышен риск обычной ювенильной ксантогранулемы [1, 7].

В отличие от обычной ювенильной ксантогранулемы диссеминированные ее формы возникают в коже только в половине клинических наблюдений

[6]. Локализация диссеминированной ювенильной (системной) ксантогранулемы крайне вариабельна и может вовлекать почки, легкие, мягкие ткани, ЦНС, кости, дыхательные и пищеварительные пути. Среди клинических признаков в дебюте заболевания следует отметить возможную массивную гепатоспленомегалию, анемию, тромбоцитопению [4, 5].

Морфологически глубокая (диссеминированная) ювенильная ксантогранулема характеризуется плотным инфильтратом из крупных одноядерных гистиоцитов с признаками полиморфизма ядер, наличием немногочисленных гигантских клеток Тутона, многоядерных клеток типа инородных тел. Среди выраженного реактивного компонента инфильтрата присутствуют гистиоциты, нейтрофильные и эозинофильные гранулоциты, мелкие лимфоидные клетки. При длительно существующем процессе развивается фиброз ткани [3, 4].

Клинически ксантогранулему можно разделить на три группы: 1) с преимущественным вовлечением кожи; 2) поражение кожи с вовлечением внутренних органов; 3) с преимущественным поражением мягких тканей. У большинства пациентов имеются кожные проявления, которые характеризуются солитарным очагом, иногда — несколькими папулами

<sup>1</sup> РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

<sup>2</sup> ФГБУ ГНЦ МЗСР РФ, Москва

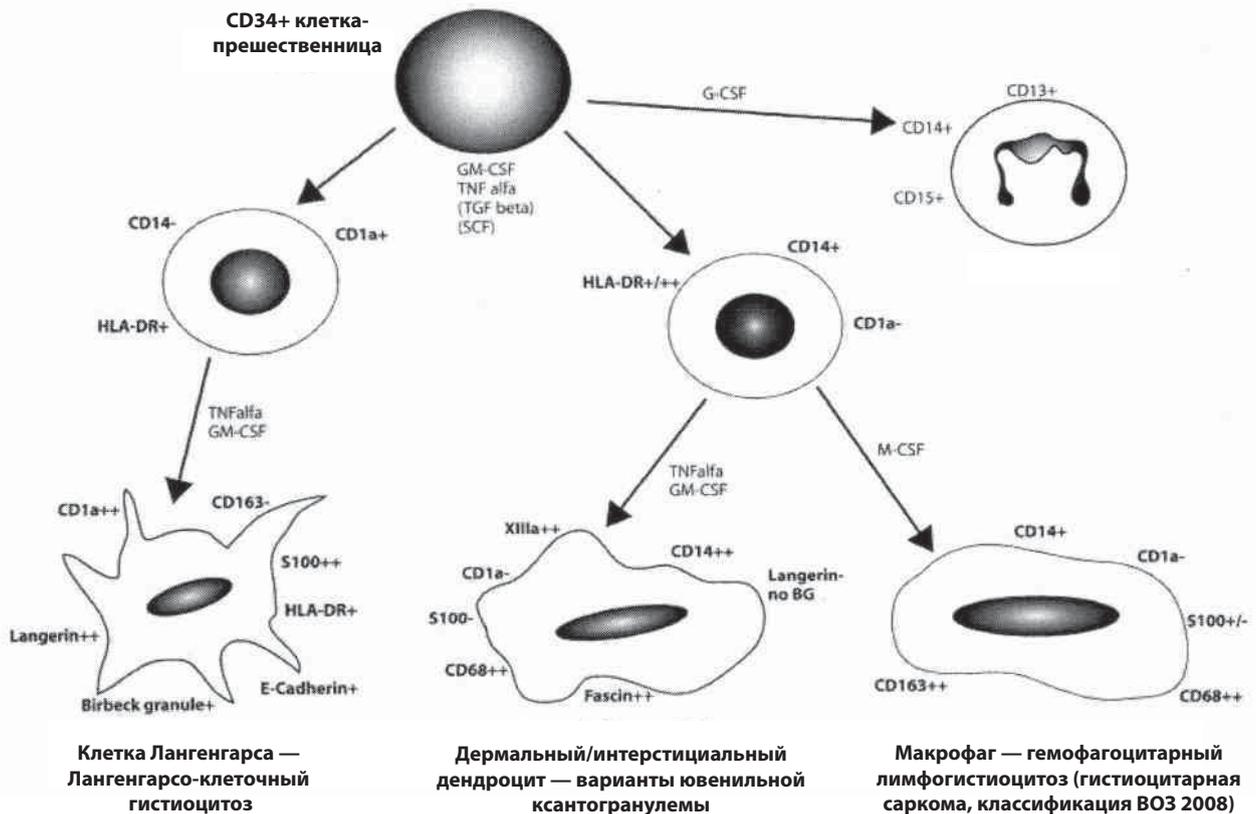


Рис. 1. Схема развития дермального дендрита (клетка Тутона) (цит. по [1])

или узловатыми элементами. Элементы располагаются на волосистой части головы, верхней половине туловища, конечностях. Кожная форма часто протекает бессимптомно и может регрессировать спонтанно. В некоторых случаях возможно хирургическое лечение. Внекожные формы — редкое проявление ксантогранулемы, встречаются в 5–10 % случаев и могут проявляться глубоким поражением мягких тканей и вовлечением внутренних органов: глаз, ротоглотки, легких, печени, селезенки, перикарда, яичек, ЖКТ, ЦНС; крайне редко в процесс может вовлекаться костный мозг. Поражение глаз и орбиты как внекожная форма встречается почти в 10 % случаев [8–10].

Большинство внекожных нарушений также может регрессировать спонтанно, но поражение ЦНС и глаз требует системного лечения. В работе D.R. Frey и соавт. [8] в группе из 36 детей описано 2 смертельных случая от прогрессирования диссеминированной ювенильной ксантогранулемы с вовлечением ЦНС, летальный исход был также констатирован при поражении печени [9].

Диссеминированная ювенильная ксантогранулема может быть связана с другими заболеваниями, такими как нейрофиброматоз I типа и ювенильный миеломоноцитарный лейкоз [7].

Обычно диссеминированная ювенильная ксантогранулема развивается в первые 9 мес. жизни. В 50 % случаев встречается у младенцев в возрасте до 6 мес., иногда наблюдается у детей до 3 лет и только изредка у взрослых [11].

Представляем случай диссеминированной ювенильной ксантогранулемы с глубоким поражением мягких тканей бедра у 33-летней женщины.

#### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная П., 33 года, поступила в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в июле 2009 г. с жалобами на наличие объемного образования в области левого бедра (рис. 2).

Из анамнеза: в 1999 г. пациентка заметила объемное образование в области левого бедра, которое стала медленно расти. За медицинской помощью обратилась в августе 2003 г. в связи с нарастанием болевого синдрома в области левого тазобедренного сустава. При обследовании в КДО МОНИКИ обнаружен левосторонний коксартроз. Отмечалась отечность мягких тканей левого бедра (больше в верхней трети), относительное (за счет бедренного сегмента) укорочение конечности до 3 см. Движения в левом тазобедренном суставе существенно ограничены, вызывают болезненные ощущения. Узловых образований в области левого бедра не было. 19.08.03 г. выполнено тотальное эндопротезирование левого тазобедренного сустава протезом Sulzer. Во время операции выявлены выраженные дегенеративные изменения головки тазобедренного сустава, вертлужная впадина и другие кости таза интактны. В 2009 г. вновь появилось объемное образование в области левого бедра, отмечался постепенный его рост. В июле 2009 г. больная обратилась в РОНЦ РАМН.

При обследовании в РОНЦ РАМН проведено КТ таза и левого бедра с внутривенным контрастированием 04.08.09 г.: после эндопротезирования левого тазобедренного сустава от уровня подвздошной кости слева, окружая ее и распространяясь на левое бедро, определяется массивная опухоль, состоящая из отдельных сливающихся узлов. Верхний полюс опухоли распространяется в полость таза через паховую область и через грушевидное отверстие; размер опухоли в нижнем ректальном пространстве составляет 6,1 × 4,8 см; размер второго узла, расположенного по ходу поясничной мышцы, — 6,5 × 4,0 см. Опухоль также распространяется на левую ягодичную область. Ягодичные мышцы и мышцы бедра инфильтрированы, уплотнены, общий размер опухоли составляет 18,4 × 13,5 × 25,0 см.

При сканировании скелета 27.08.09 г.: на обзорных скинтиграммах определяются очаги повышенного накопления радиофармпрепарата в левой подвздошной кости и



Рис. 2. (а, б) Внешний вид больной

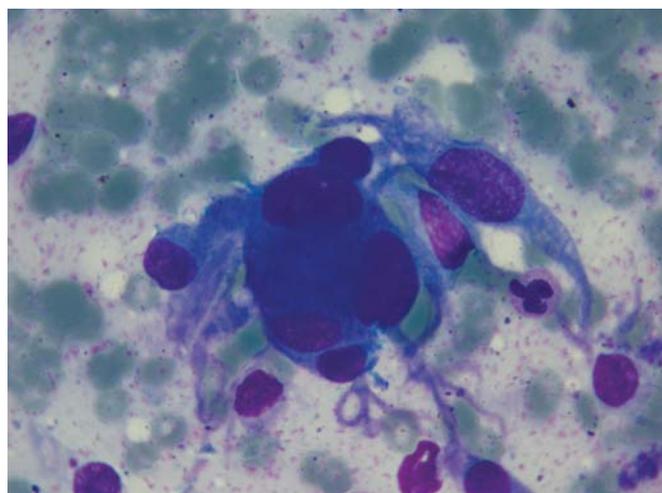


Рис. 3. Цитологическая картина мазка-отпечатка биоптата опухоли. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

в области проксимального отдела левой бедренной кости с массивным внекостным компонентом. В гемограмме и биохимическом анализе отклонений нет.

Миелограмма от 20.10.09 г.: пунктат умеренноклеточный. Данные миелограммы в пределах нормы. При гистологическом исследовании костного мозга 20.10.09 г.: в межбалочных пространствах нормоклеточный костный мозг, представленный элементами всех ростков кроветворения. При рентгенографии грудной клетки 16.10.09 г.: в легких без очаговых и инфильтративных изменений; корни структурны; синусы свободны. При УЗИ 21.10.09 г.: шейно-надключичные, подключичные, подмышечные лимфоузлы не увеличены. При исследовании брюшной полости и забрюшинного пространства, области малого таза увеличенные лимфоузлы не выявлены, печень, селезенка не увеличены, без очаговых изменений. В паховой области лимфоузлы до  $2,8 \times 0,8$  см — реактивные изменения. В мягких тканях левого бедра опухолевое образование, переднезадний размер которого до 13 см. Глубокие вены левой ноги визуализируются от уровня нижней трети бедра и ниже, без признаков тромбоза.

30.07.09 г. выполнена биопсия мягких тканей левого бедра.

Цитологическое исследование мазков-отпечатков биоптата опухоли 02.08.09 г.: полиморфные округлые и овальные клетки с широкой серо-голубой цитоплазмой, ядром, расположенным преимущественно эксцентрично с включениями в цитоплазме (гистиоцитарная природа клеток), встречаются веретенообразные формы (рис. 3).

Морфоиммуногистохимическое исследование 12.08.09 г.: фрагменты фиброзно-жировой ткани и фрагменты скелетной мышцы, в одном из которых обнаружены поля из крупных округлых клеток с 1–2 округлыми или овальными ядрами, вакуолизированной (пенистой) цитоплазмой с эозинфильным включением. Фигуры митоза не обнаружены. Среди крупных клеток определяется смешанно-клеточный реактивный инфильтрат с наличием лимфоцитов и нейтрофилов. Крупные клетки с пенистой цитоплазмой экспрессируют CD68, CD163, CD45. Морфоиммуногистохимическая картина соответствует глубокой ювенильной ксантогранулеме.

С 02.11.09 по 07.02.10 г. проводилось лечение по протоколу NHL-BFM-95: 1-й блок — дексаметазон 20 мг в/в в 1–5-й день, метотрексат 1800 мг в/в в 1-й день, винкристин 2 мг в/в в 1-й день, цитарабин 300 мг в/в 2 раза в сутки в 4–5-й день, этопозид 180 мг в/в в 4–5-й день, ифосфамид 1000 мг в/в в 1, 3 и 4-й дни, 2000 мг в/в во 2-й и 4-й дни; 2-й блок — дексаметазон 20 мг в/в в 1–5-й день, метотрексат 3000 мг в/в в 1-й день, винкристин 2 мг в/в в 1-й день, циклофосфамид 360 мг в/в в 1–5-й день, доксорубин 40 мг в/в в 4–5-й день; 3-й блок — дексаметазон 36 мг в/в в 1–5-й день, цитарабин 3000 мг в/в 2 раза в сутки в 1–2-й день, этопозид 200 мг в/в в 3, 4 и 5-й дни, винкристин 2 мг в/в в 1-й день. За этот период проведено три блока 1-го цикла и один (блок АА) 2-го цикла. Лечение переносила хорошо, из осложнений отмечались стоматит, энтеропатия, тромбоз подкожной вены шеи. После проведения лечения прогрессирования болезни выявлено не было, уменьшился объем бедра за счет декомпрессии, но по данным КТ узловые образования остались прежнего размера. С 22.03.10 по 30.08.10 г. больная получала винбластин 10 мг 1 раз в 3 нед., преднизолон 50 мг внутрь в 1–5-й день, меркаптопурин 10 мг внутрь ежедневно, метотрексат 50 мг в/в 1 раз в неделю. После проведенного лечения при КТ 09.10.10 г.: массивная многоузловая опухоль пахово-подвздошной области слева, охватывающая левый тазобедренный сустав, с распространением на ягодичную и ректальную область, размером  $20 \times 16 \times 17$  см (рис. 4).

При повторном гистологическом исследовании 11.10.2010 г.: на фоне фиброзно-жировой ткани сохраняется немногочисленная гистиоцитарная инфильтрация клетками с атипичными ядрами и светлой цитоплазмой. Учитывая неэффективность проводимого лечения, было принято решение о смене терапии.

С 01.11 по 30.11.10 г. проведено два курса полихимиотерапии: винбластин 10 мг в/в в 1-й день, этопозид 180 мг в/в в 1–4-й день, преднизолон 75 мг внутрь в 1–9-й день.

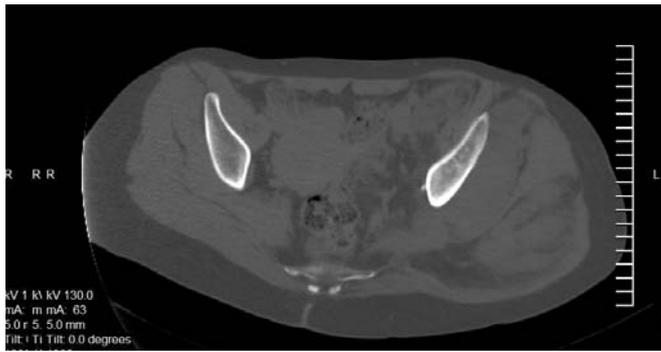


Рис. 4. Компьютерная томограмма таза и левого бедра в процессе лечения

С 17.12 по 21.12.10 г. проведен курс лечения кладрибином 8 мг в/в в 1–5-й день; с 14.01 по 16.01.11 г.: кладрибин 8 мг в/в в 1–3-й день и цитарабин 180 мг в/в 2 раза в сутки в 1–3-й день. Лечение было прервано на 4-й день из-за развития глубокой нейтропении. На фоне лечения отмечается уменьшение объема левого бедра. С 16.02.11 по 02.06.11 г. больная получила 5 курсов поддерживающей терапии кладрибином 8 мг в/в в 1–3-й день. При КТ левого бедра и мягких тканей левой ягодичной области 27.05.11: множественные узлы в верхней трети левого бедра и вокруг тазобедренного сустава, распространяющиеся в полость таза, размером 18,5 × 13,5 × 25,0 см. По сравнению с предыдущим исследованием имеет место изменение структуры опухоли: среди плотного однородного инфильтрата имеются неоднородные рыхлые участки неправильной формы, что говорит о замещении опухоли фиброзной тканью (рис. 5).

23.06.11 г. выполнена биопсия опухолевого образования верхней трети левого бедра. Гистологическое заключение: кусочки мышечно-жировой, фиброзно-жировой ткани с ангиоматозом, участками отека, склероза. В одном из кусочков соединительной ткани присутствуют гистиоцитные клетки с округло-овальными ядрами, широкой слабоэозинофильной цитоплазмой. Описанный выше инфильтрат следует отнести к субстрату ксантогранулемы.

Имеет место замещение опухоли соединительной тканью, клетки Тунтона обнаруживаются только в одном из кусочков биопсийного материала.

Данные изменения следует расценивать как положительный эффект от проводимой химиотерапии.

В дальнейшем планируется поддерживающее лечение, включающее кладрибин 8 мг в/в в 1–3-й день каждые 3 нед.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Диссеминированная ювенильная ксантогранулема — довольно редкое заболевание, чаще всего проявляющееся кожными поражениями. В настоящее время насчитывается около 350 описаний этого заболевания [12]. По сообщению Histiocytosis Association of America, частота возникновения этого заболевания неизвестна [13].

Кожные проявления в большинстве случаев протекают бессимптомно, неудобство доставляет лишь косметический дефект. Как правило, кожная форма диссеминированной ювенильной ксантогранулемы может регрессировать спонтанно, и лишь в редких случаях необходимо хирургическое вмешательство. Вовлечение мягких тканей и внутренних органов требует проведения системного лечения. У взрослых кожные поражения также бывают наиболее частым проявлением диссеминированной ювенильной ксантогранулемы, но в отличие от таковых у детей эти образования не подвергаются спонтанной регрессии и проводимое лечение (курсы



Рис. 5. Компьютерная томограмма таза и левого бедра после лечения

полихимиотерапии или облучение) дают незначительный эффект. Заболевание имеет более злокачественные черты, и в итоге часто развиваются неконтролируемые инфекции и аутоиммунные процессы [4, 5, 14]. Дифференциальный диагноз следует проводить с ретикулогистиоцитомой, гистиоцитарной саркомой. Эти опухоли имеют сходные иммунофенотипические черты, и для более достоверной диагностики необходимо исследование гистологического образца с помощью электронной микроскопии. Клетки Тунтона имеют характерные особенности. Это крупные клетки полигональной или веретенообразной формы, с бледной цитоплазмой и большим числом лизосом, содержащих липиды преимущественно в вакуолях, не ограниченных мембраной, не имеют хорошо очерченных границ.

Четкие рекомендации по лечению этого заболевания отсутствуют. В основном используют химиотерапевтические программы, разработанные для Лангергансо-клеточного гистиоцитоза. Международной организацией Histiocyte Society предложены протоколы лечения LCH I, LCH II, LCH III (базисные препараты винбластин, этопозид, преднизолон). Эффективность этих программ лечения составляет около 80 %. Полная ремиссия или значительная регрессия опухолевого процесса были достигнуты у 50 % больных. У 31 % пациентов наблюдалась стабилизация заболевания. Для лечения рефрактерных форм используют кладрибин в монорезиме или в сочетании с цитарабином [15].

Пуриновые аналоги, в частности кладрибин и пентостатин, применяются для лечения гистиоцитозов с 1993 г. [16]. В работе S. Weitzman и соавт. 15 ранее без эффекта леченных больных получали кладрибин в монорезиме, у 6 из них была достигнута полная регрессия заболевания, у 3 — частичная, у 6 пациентов эффекта от проводимого лечения не наблюдалось [17]. Международные исследования II фазы также демонстрируют хорошую активность кладрибина при лечении рефрактерных форм Лангергансо-клеточного гистиоцитоза. Общий эффект составил более 50 % [18, 19]. Следует отметить, что регрессия опухолевого образования, как свойственно гранулематозным процессам, часто протекает с замещением пролиферирующих клеток соединительной тканью и формированием фиброза. Видимые объемы опухоли могут измениться несущественно, и эффективность терапии следует подтверждать гистологическим исследованием оставшейся опухоли, отсутствием в инфильтрате клеток Тунтона и пролиферирующих гистиоцитов.

Описания случаев диссеминированной ювенильной ксантогранулемы немногочисленны и носят разрозненный

характер. Ввиду редкости заболевания каждое наблюдение очень ценно. Детальное описание каждого случая, разбор проводимых лечебных программ позволят лучше определить течение заболевания и более точно разработать эффективные терапевтические программы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Weitzman S., Jaffe R. Uncommon Histiocytic Disorders: The Non-Langerhans Cell Histiocytoses. *Pediatr. Blood Cancer* 2005; 45: 256–64.
2. Pileri S.A., Grogan T.M., Harris N.L. et al. Tumours of histiocytes and accessory dendritic cells: an immunohistochemical approach to classification from the International Lymphoma Study Group based on 61 cases. *Histopathology* 2002; 41(1): 1–29.
3. Chester W. Over lipoid granulomatosis. *Virchows Arch. Pathol. Anat. Physiol.* 1930; 279: 561–602.
4. Zelger B.W., Sidoroff A., Orchard G. et al. Non-Langerhans cell histiocytoses. A new unifying concept. *Am. J. Dermatopathol.* 1996; 18: 490–504.
5. Chu A.C. The confusing state of the histiocytoses. *Br. J. Dermatol.* 2000; 143: 475–6.
6. Chang M.W. Update on juvenile xanthogranuloma: Unusual Cutaneous and systemic variants. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 1999; 18: 195–205.
7. Zvulunov A., Barak Y., Metzker A. Juvenile xanthogranuloma, neurofibromatosis and juvenile chronic myelogenous leukemia. *Arch. Dermatol.* 1997; 36: 61–7.
8. Freyer D.R., Kennedy R., Bostrom B.C. et al. Juvenile xanthogranuloma: Forms of systemic disease and their clinical implications. *J. Pediatr.* 1996; 129: 227–37.
9. Dehner L.P. Juvenile xanthogranulomas in the first two decades of life: A clinicopathologic study of 174 cases with cutaneous and extracutaneous manifestations. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003; 27: 579–93.
10. Blouin P., Yvert M., Arbion F. et al. Juvenile xanthogranuloma with hematological dysfunction treated with 2CDA-AraC. *Pediatr. Blood Cancer* 2010; 55: 757–60.
11. Parmley V., George D., Fannin L. Juvenile xanthogranuloma of iris in an adult. *Arch. Ophthalmol.* 1998; 116: 337–79.
12. Dagna L., Giralda S., Langheim S. et al. Erdheim-Chester disease: report on case and new insights on its immunopathogenesis. *Oxf. J. Med. Rheumatol.* 2010; 49: 1203–6.
13. Juvenile xanthogranuloma. Histiocytosis Association of America, 2010 ([www.histio.org/site/](http://www.histio.org/site/)).
14. Luz F.B., Gaspar A.P., Kalil-Gaspar N. et al. Multicentric reticulohistiocytosis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2001; 38: 222.
15. Pebbi C.K., Arceci R.J., Loew T.W. Histiocytosis. *Emedicine* 2007: 1–40.
16. Saven A., Figueroa M.L., Piro L.D., Rosenblatt J.D. 2-Chlorodeoxyadenosine to treat refractory histiocytosis X. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 734–5.
17. Weitzman S., Wayne A.S., Arceci R. et al. Nucleoside analogues in therapy of Langerhans cell histiocytosis: a survey of members of the histiocytosis society and review of the literature. *Med. Pediatr. Oncol.* 1999; 33: 476–81.
18. Bernard F., Thomas C., Bertrand Y. et al. Multi-centre pilot study of 2-chlorodeoxyadenosine and cytosine arabinoside combined chemotherapy in refractory Langerhans cell histiocytosis with haematological dysfunction. *Eur. J. Cancer* 2005; 41: 2682–9.
19. Rajendra B., Duncan A., Parslew R., Pizer B.L. Successful treatment of central nervous system juvenile xanthogranulomatosis with cladribine. *Pediatr. Blood Cancer* 2009; 52: 413–5.

