

Синусный гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией (болезнь Розаи—Дорфмана). Обзор литературы и случай из практики

А. Л. Меликян

РЕФЕРАТ

Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai—Dorfman disease). Review of literature and a case report

A. L. Melikyan

SUMMARY

Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai—Dorfman disease) is a nonmalignant rare disease with unknown etiology and benign self-limited course. Nevertheless, histiocytic proliferation in sinuses may be explained as the reactive process in general inflammatory processes and, often, in tumors. Data collected in Hematological Scientific Centre of Russian Academy of Medical Sciences show that different oncological disorders were revealed during follow-up observation in more than 50 % of patients with sinus histiocytosis in lymph nodes. The article presents a review of concurrent publications on Rosai—Dorfman disease with accent on differential diagnosis as well as the case history of a patient observed in department.

Keywords:

sinus histiocytosis, Rosai—Dorfman disease, phenomenon of emperipolesis.

National Research Center for Hematology, Moscow

Контакты: anoblood@mail.ru

Принято в печать: 30 мая 2008 г.

Синусный гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией (болезнь Розаи—Дорфмана) как отдельная нозологическая форма представляет собой неопухоловое редкое заболевание неизвестной этиологии с доброкачественным течением. Однако пролиферация гистиоцитов в синусах может сопровождать как реактивным процессом, так и онкологическим заболеванием. По данным Гематологического научного центра РАМН, более чем у 50 % больных с синусным гистиоцитозом в дальнейшем выявляются онкогематологические заболевания. С целью улучшения дифференциального диагноза в данной статье представлены обобщенные данные литературы и случаи болезни Розаи—Дорфмана из практики.

Ключевые слова

синусный гистиоцитоз, болезнь Розаи—Дорфмана, феномен эмпериполеза.

ВВЕДЕНИЕ

Описанный впервые в 1969 г. Juan Rosai и Ronald Dorfman¹ синусный гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией (СГМЛ), или болезнь Розаи—Дорфмана, представляет собой редкое доброкачественное заболевание из клеток системы фагоцитирующих мононуклеаров, характеризующееся накоплением пролиферирующих гистиоцитов в синусах лимфатических узлов, в результате чего происходит массивное увеличение узла. СГМЛ относится к группе так называемых заболеваний с атипичными клеточными нарушениями лимфатических узлов. Атипия в данном случае проявляется тем, что ненормальное увеличение количества гистиоцитов происходит в результате выраженного фагоцитоза ими клеток лимфоидного ряда. Редкость заболевания, противоречивость различных описаний, неопределенность специфических гистиоцитарных маркеров и четких методов определения клональности, а также существование ряда близких клинических и гистологических состояний реактивного инфекционного и опухолевого происхождения делают это заболевание сложным для диагностики. В связи с этим на данном этапе изучения весьма важно накопление первоначальной базы данных по клиническим случаям СГМЛ с максимально подробным описанием, а также консолидация уже имеющихся данных. Несмотря на то что другие гистиоцитозы, особенно у детей, неоднократно упоминались в отечественной литературе, описания СГМЛ отсутствуют.

Целью данной работы является обзор данных литературы по этой проблеме, а также описание случая СГМЛ из практики Гематологического научного центра РАМН.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология СГМЛ остается неизвестной, и хотя клинические проявления и гистологические данные СГМЛ сходны с наблюдаемыми при инфекционных процессах, микроорганизмы при СГМЛ до настоящего времени не идентифицированы.² В некоторых работах предполагают, что в патогенезе СГМЛ имеет значение повсеместно распространенный вирус герпеса 6-го типа (HHV-6).³ К третьей декаде жизни этим вирусом инфицировано большинство людей, причем вирус пребывает в латентной форме. У лиц с иммунодефицитом этот вирус вызывает различные заболевания. Р. Н. Levine и соавт.³ выявили ДНК HHV-6 у 7 из 9 больных СГМЛ методом гибридизации *in situ*. Lurri и соавт.⁴ обнаружили в аномальных гистиоцитах экспрессию антигенов HHV-6, однако остается неясной роль этой инфекции при СГМЛ. Серологические свидетельства инфекции, вызванной вирусом Эпштейна—Барр, обнаруживаются более чем у 50 % больных СГМЛ,² однако при гибридизации *in situ* на парафиновых срезах не было выявлено признаков латентной или литической инфекции этим вирусом.⁵

По данным молекулярных исследований,⁶ показано, что СГМЛ — поликлональное заболевание. У двух больных СГМЛ женщин при ПЦР была выявлена поликлональная пролиферация X-связанных полиморфных регионов андрогенного рецептора человека (HUMARA, human androgen-receptor gene).

КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

В первых описаниях^{1,7,8} упоминалось заболевание с выраженной двусторонней лимфаденопатией с поражением преимущественно шейных узлов у маленьких детей черной расы. С учетом редкости болезни в Йельском университете в 1990 г. была создана база данных по этой болезни.² Анализ несколько сотен случаев СГМЛ, зарегистрированных в этой базе, показал, что клинические признаки могут быть значительно разнообразнее, чем описанные первоначально.¹ Возраст больных варьировал от новорожденных до 74 лет (в среднем 20,6 года). Часто болеют подростки и дети. Встречалось заболевание повсеместно, подвержены были все расы. Мужчины заболевают в 1,5 раза чаще женщин. Чаще всего поражаются шейные лимфатические узлы, реже — других областей. В 40 % случаев выявляются экстранодальные очаги поражения. Ряд авторов описывают СГМЛ в виде псевдоопухолей в коже,^{9,10} орбите,¹¹ ухе,¹² верхних дыхательных путях,¹³ ЖКТ,¹⁴ мозговых оболочках,^{2,15} и других областях.^{16–18} В большинстве случаев, однако, локализованная лимфаденопатия является первым и единственным проявлением заболевания, за исключением редких больных, у которых агрессивное течение заболевания приводило к поражению жизненно важных органов и смерти. В большинстве случаев заболевание имеет доброкачественное течение, склонное к спонтанной регрессии и сопровождающееся частыми рецидивами, однако большие лимфатические узлы могут персистировать годами. Помимо увеличения лимфатических узлов и экстранодальных очагов наблюдается лихорадка, лейкоцитоз, повышение СОЭ. У большинства больных отмечаются нарушения уровня сывороточных белков в виде умеренной поликлональной гипергаммаглобулинемии. У части пациентов встречаются те или иные признаки поражения иммунной системы: полиартралгия, астма или гемолитическая анемия, предшествующие развитию СГМЛ или развивающиеся в дебюте. Редкие летальные исходы наблюдаются у пациентов с генерализованной лимфаденопатией и нарушениями иммунитета, проявляющимися появлением аутоантител, артритами, гломерулонефритом.² Иногда СГМЛ сочетается с лимфомой

Ходжкина или неходжкинскими лимфомами.^{2,19–23}

Таким образом, классическая клиническая картина СГМЛ характеризуется массивной лимфаденопатией, преимущественным поражением шейных лимфатических узлов, а также экстранодальными очагами поражения, эпизодами повышения температуры тела, аутоиммунными осложнениями, длительным течением, сохранностью общего состояния, спонтанной регрессией болезни. Диагноз, тем не менее, ставится исключительно на основании морфологического исследования биопсийного материала.

МОРФОЛОГИЯ

В литературе хорошо представлена гистологическая картина лимфатического узла при СГМЛ.^{8,24–28} Микроскопическая структура лимфатического узла обычно нарушена за счет резко выраженного расширения синусов, стертости фолликулов и герминальных центров. Характерными признаками являются склерозирование капсулы и перикапсулярное разрастание соединительнотканых волокон и жировой ткани. Растянутые синусы и медуллярные тяжи содержат смешанную популяцию клеток, представленную полиморфно-клеточными лейкоцитами и лимфоцитами, однако преобладающей популяцией являются гистиоциты, характеризующиеся выраженным полиморфизмом. Это крупные клетки с большой светлой, иногда вакуолизированной цитоплазмой с одним или несколькими вогнутыми ядрами. Митозы наблюдаются редко. Внутрицитоплазматические вакуоли содержат фагоцитированные лимфоциты, эритроциты или нейтрофилы. Фагоцитированные гистиоцитами клетки обычно находятся внутри вакуолей и не подвергаются воздействию цитолитических ферментов. Некоторые клетки, особенно лимфоциты, способны жить в вакуолях — феномен **эмпериполеза**; другие — постепенно деградируют, формируя ядерные фрагменты. Некоторые вакуоли содержат только остатки ядер деградировавших клеток или липиды, которые хорошо красятся суданом. Наблюдалось до 20 «проглоченных» клеток в одном гистиоците. В мозговом слое отмечаются многочисленные плазматические клетки, часть из которых двуядерные. Эозинофилы встречаются редко. Некроза также не отмечается. Микроскопическая картина экстранодальных очагов СГМЛ идентична наблюдаемой в лимфатических узлах. Однако существуют и некоторые отличия: экстранодальные очаги характеризуются более выраженным фиброзом, менее выраженным скоплением гистиоцитов и менее выраженным лимфоцитофагоцитозом.^{2,28}

Цитологические препараты лимфатического узла гиперклеточны, с обилием гистиоцитов, фагоцитированных лимфоцитов на фоне реактивации лимфоидной ткани. Гистиоциты обычно с рыхлым ядром и обильной бледной, часто вакуолизированной цитоплазмой и феноменом эмпериполеза. Атипичные гистиоциты содержат гиперхромные ядрышки, некоторые гистиоциты достигают гигантских размеров. На ранних стадиях СГМЛ в мазках можно увидеть множество лимфоцитов и, иногда, иммунобласты.^{29,30} На более поздних стадиях доминируют многочисленные плазматические клетки и тельца Русселя.³¹

Феномен эмпериполеза может быть повторен в клеточной культуре.^{32,33}

ИММУНОГИСТОХИМИЯ

Клетки при СГМЛ хорошо окрашиваются антителами к панмакрофагальным антигенам, такими как CD14, EBМ11 и НАМ56.^{34,35} В большинстве случаев они также окрашиваются антителами к α_1 -антихимотрипсину и α_1 -антитрипсину, что указывает на лизосомную активность гистиоцитов, хотя

число лизосом может варьировать в широких пределах, вплоть до их отсутствия.³⁶ Эти результаты свидетельствуют о том, что клетки при СГМЛ принадлежат к макрофагально-гистиоцитарной группе. Однако еще неясно, к какому конкретно представителю этой группы можно их отнести, поскольку почти во всех случаях СГМЛ происходит экспрессия белка S100, являющаяся специфическим маркером интердигитирующих клеток в лимфатических узлах и клеток Лангерганса в коже, хотя клетки при СГМЛ отличаются от последних морфологически.³⁵⁻³⁷ В обоих типах клеток выражена экспрессия аспарагиновых протеиназ: катепсина D (характерного для антигенпредставляющих клеток) и катепсина E (маркера макрофагального происхождения). В клетках СГМЛ происходит также экспрессия молекул адгезии, характерных для циркулирующих моноцитов: CD11b+, CD11c+, CD18+, CD62L+, CD103+.³⁸ Хотя CD1a обычно не выявляется в клетках при СГМЛ, существуют противоречивые публикации на этот счет.³⁵

Таким образом, главные гистологические признаки, которые необходимо учитывать при постановке диагноза болезни Розаи—Дорфмана, следующие: расширение синусов лимфатических узлов и накопление в них пролиферирующих гистиоцитов, стертость фолликулов, макрофаги, заполненные липидами, клетки с фагоцитированными лимфоцитами (феномен эмпериполеза). Иммуногистохимически СГМЛ характеризуется гистиоцитами, положительными на макрофагальные маркеры, белок S100, маркеры лизосомной активности и отрицательными на CD1a.

ЦИТОГЕНЕТИКА

Полноценно исследовано только два случая СГМЛ: в одном обнаружен нормальный кариотип, в другом — незначительный гиподиплоидный клон с отсутствием хромосомы 20.³⁹

ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время лечения СГМЛ не разработано.^{40,41} В большинстве случаев прогноз благоприятный, поэтому чаще всего оправдана выжидательная тактика и активное наблюдение за больным. Назначение кортикостероидов показано при аутоиммунных осложнениях. При агрессивных формах СГМЛ используют различные комбинации кортикостероидов и алкилирующих химиопрепаратов, но эффект лечения не изучен из-за недостаточного количества наблюдений.⁴² Имеются единичные сообщения о выздоровлении ребенка после лечения метотрексатом и 6-меркаптурином⁴³ и достижения ремиссии кожной формы СГМЛ на фоне приема талидомида.⁴⁴

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальный диагноз необходимо проводить со следующими заболеваниями: синусный гистиоцитоз как неспецифическая реакция лимфатических узлов на инфекцию или опухоль (лимфофагоцитоза не выявляется, окраска на белок S100 положительна только у некоторых изолированных клеток); злокачественный гистиоцитоз, при котором выявляются агрегаты клеток, выраженная клеточная атипия, частые митозы; гранулематозное поражение с характерными эпителиоидно-клеточными гранулемами, многоядерными гигантскими клетками и некрозами; эозинофильная гранулема (большое количество эозинофилов); болезнь Хенда—Шюллера—Крисчена (характерные поражения скелета); болезнь Леттерера—Сиве (встречается у младенцев, характерны поражения кожи); болезнь Ход-

жкина (отсутствие расширения синусов, присутствие клеток Штернберга).^{2,27,28,41}

Стоит еще раз подчеркнуть чрезвычайно большое значение проведения дифференциального диагноза СГМЛ с другими синусными гистиоцитозами, поскольку зачастую они являются реактивными проявлениями онкологических заболеваний. Ниже мы приводим данные ретроспективного анализа ГИЦ РАМН,⁴⁵ дающие представление о спектре заболеваний и состояний, способных вызывать синусный гистиоцитоз. Отчетливая, хотя и разной выраженности, реакция со стороны синусов, проявляющаяся их расширением и накоплением в них гистиоцитов, наблюдалась в гистологических препаратах лимфатических узлов у 38 (9 %) из 423 больных с неопухольными лимфаденопатиями. В ряде случаев изменения были настолько выражены, что гистологом был установлен диагноз болезни Розаи—Дорфмана. Результаты дополнительных исследований показали, что болезнь Розаи—Дорфмана — диагноз исключения. Из 38 больных с синусным гистиоцитозом у 19 (50 %) в дальнейшем (при повторных биопсиях) были диагностированы опухоли: 8 случаев лимфогранулематоза, 5 — В- и Т-клеточных лимфом, 3 — рака (рак носоглотки, легкого, желудка), 2 — миелоидных опухолей (хронический миеломоноцитарный лейкоз и хронический эозинофильный лейкоз) и 1 случай миеломы. Кроме того, в этой группе было 4 случая бактериальных инфекций, 3 — вирусных инфекций, 4 — аутоиммунных заболеваний, в 7 случаях причина реактивного синусного гистиоцитоза не установлена. Частое выявление синусного гистиоцитоза разной степени выраженности в краевых, прилежащих к опухоли лимфатических узлах поддерживает гипотезу о том, что синусный гистиоцитоз может быть проявлением иммунного ответа на опухоль. Таким образом, синусный гистиоцитоз — это частый признак опухоли. Выявление выраженного синусного гистиоцитоза должно быть показанием к повторной биопсии или онкопоиску, особенно у больных, имеющих генерализованную лимфаденопатию или конгломераты лимфатических узлов. Только у одной пациентки в этой группе установлен диагноз истинной идиопатической болезни Розаи—Дорфмана.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больная Б. Н. И., 1960 г. р., заболела в 1998 г., когда появилась боль в крупных суставах — голеностопных, коленных, локтевых, лучезапястных. Заболевание началось в виде острого артрита, сопровождаясь болью, гиперемией кожи над суставами. Последовательность вовлечения суставов: коленные и голеностопные → локтевые → лучезапястные. Пациентка была подробно обследована в НИИ ревматологии, диагноз установлен был. Терапия нестероидными противовоспалительными препаратами привела к купированию симптомов острого артрита.

Летом 2001 г. пациентка впервые обратила внимание на увеличение до 3 см в диаметре пахового лимфатического узла слева. Заболеваний в регионарной зоне, объясняющих увеличение этого лимфатического узла, не отмечалось. Стандартное обследование не позволило установить диагноз, в связи с чем была выполнена биопсия лимфатического узла. В гистологическом препарате выявлена реактивная гиперплазия (препараты не сохранились). На протяжении заболевания, начиная с 2001 г., в крови выявлялась нормохромная анемия (Hb 88–110 г/л, эритроциты 3,0–3,3 × 10¹²/л), повышение СОЭ до 63 мм/ч. В мае 2002 г. вновь отмечено увеличение паховых лимфатических узлов, на этот раз — двустороннее. Снова появилась боль в суставах. Пациентка была обследована в онкологическом диспансере.

При обследовании получены следующие данные: множественное увеличение лимфатических узлов в шейной, надключичных, подмышечных и паховых областях до 3 см, увеличение внутрибрюшных лимфатических узлов до 3,5 см. В печени: множественные очаговые кистозные образования, при этом размеры печени и селезенки не изменены. Рентгенограмма грудной клетки без особенностей. В общем анализе крови: Нв 112 г/л, эритроциты $4,1 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 221×10^9 /л, лейкоциты 11×10^9 /л (палочкоядерные — 5 %, сегментоядерные — 75 %, эозинофилы — 1 %, базофилы — 1 %, лимфоциты — 11 %, моноциты — 7 %), СОЭ 51 мм/ч. Общий белок 98 г/л, гиперфибриногенемия (6,6 г/л). При скинтиграфическом исследовании костей скелета очаги повышенного накопления ^{99m}Tc пирофосфата выявлены в лобной кости, верхней челюсти слева, плечевых, локтевых, лучезапястных, коленных, голеностопных суставах, в области проксимального метафиза левой бедренной кости, в дистальных отделах диафизов большеберцовых костей, средней трети диафиза левой локтевой кости. Картина не была характерна для опухолевого поражения. Предполагено, что очаги накопления обусловлены микропереломами, что может встречаться при несовершенном остеогенезе.

Была сделана повторная **биопсия пахового лимфатического узла**, на основании которой установлен диагноз синусный гистиоцитоз. Проводилась терапия нестероидными противовоспалительными препаратами, на фоне которой получено временное улучшение.

В 2003 г. пациентка впервые обратила внимание на наличие кожных высыпаний, представляющих собой пигментированные пятна, эволюционирующие во внутрикожные узлы (рис. 1). Внутрикожные очаги характеризовались медленным ростом, спонтанным исчезновением и вновь появлением других элементов. Самые большие очаги достигали 3–4 см в диаметре. Зуда никогда не отмечалось.

В январе 2004 г. большая перенесла травму — перелом левой большеберцовой кости; в мае 2005 г. — перелом правой большеберцовой кости. Оба перелома возникли после незначительных травм. По поводу обоих переломов был проведен остеосинтез. Во время операции обращено внимание на чрезвычайную хрупкость костей. Фрагмент костной ткани был взят на гистологическое исследование. В препарате выявлены обширный фиброз, новообразование костных балок, признаки хронического воспалительного процесса. В 1999 г. был перелом левого лучезапястного сустава в типичном месте при падении на руку.

В июне 2006 г. пациентка стала отмечать слабость. 24 июля 2006 г. была экстренно госпитализирована в реанимационное отделение больницы по месту проживания с диагнозом анемия тяжелой степени неясного генеза. При обследовании в крови: Нв 20 г/л, эритроциты $0,71 \times 10^{12}$ /л, ретикулоциты 5 %, тромбоциты 180×10^9 /л, лейкоциты 19×10^9 /л (палочкоядерные — 5 %, сегментоядерные — 84 %, лимфоциты — 10 %, моноциты — 1 %), СОЭ 80 мм/ч. Выявлено увеличение уровня сывороточного билирубина до 96,9 мкмоль/л (прямой — 16,5 мкмоль/л, непрямой — 80,4 мкмоль/л), общий белок 108 г/л, АСТ 306 ЕД/л (норма до 40 ЕД/л), АЛТ 213 ЕД/л (норма до 40 ЕД/л), мочевиная кислота 645 ммоль/л. На основании этих данных констатирована аутоиммунная гемолитическая анемия. Ведение больной осуществлялось совместно с нашей клиникой. На фоне терапии преднизолоном в дозе 1 мг/кг массы тела быстро получен хороший эффект в виде купирования анемии. Далее пациентка была подробно обследована в ГНЦ РАМН.

При **осмотре**: кушингоидный синдром, множественные подкожные узлы на конечностях. Пальпировались все группы периферических лимфатических узлов размером до 3 см,

довольно плотной консистенции, подвижные. Печень и селезенка не увеличены. По данным **УЗИ**: внутрибрюшные лимфатические узлы не увеличены. В **общем анализе крови**: Нв 124 г/л, эритроциты $3,75 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 387×10^9 /л, лейкоциты 14×10^9 /л (палочкоядерные — 4 %, сегментоядерные — 85 %, моноциты — 3 %, лимфоциты — 8 %), СОЭ 48 мм/ч. Прямая проба Кумбса положительна. В **биохимическом анализе крови**: белок 68 г/л, альбумины 35 г/л, глобулины 33 г/л, мочевиная кислота 216 ммоль/л, холестерин 5,6 ммоль/л, креатинин 41 ммоль/л, билирубин 13 мкмоль/л, АСТ 15 ЕД/л, АЛТ 35 ЕД/л, ЛДГ 561 ЕД/л (норма до 480 ЕД/л), ЩФ 160 ЕД/л (норма до 92 ЕД/л). В анализе мочи гемосидерина не выявлено.

При **рентгенографии всех костей скелета** обнаружен диффузный остеопороз практически во всех костях. В проксимальных эпифизах большеберцовых и малоберцовых костей, в субхондральных отделах локтевых, лучезапястных и голеностопных суставов выявлены участки кистовидных просветлений костной ткани, суставные щели несколько сужены (рис. 2). Проксимальный эпифиз левой малоберцовой кости, локтевой отросток левой и дистальный эпифиз левой локтевой кости увеличены в объеме за счет вздутия. Указанная картина заставляла думать об остеоидистрофических изменениях.

При **скинтиграфии костей скелета** выявлены множественные очаговые поражения: очаг гиперфиксации препарата в области левой лобной кости размером $1,5 \times 2,0$ см с увеличением интенсивности включения радиопрепарата до 100 % по сравнению с контралатеральной стороной (норма — до 30 %); очаг в области XI–XII ребра слева размером 2×2 см (увеличение интенсивности включения относительно симметричной стороны до 70 % при норме 30 %). Кроме того, повышенное накопление радиопрепарата было обнаружено в области левой верхней челюсти, средней трети грудины, локтевых и лучезапястных суставов с обеих сторон, коленных и голеностопных суставов (большая слева). В проксимальных эпифизах большеберцовых и малоберцовых костей, надколенника видны участки кистовидных просветлений костной ткани (см. рис. 2).

Была сделана **биопсия подмышечного лимфатического узла** (рис. 3). В гистологических препаратах двух лимфатических узлов (от 2002 и 2006 гг.) рисунок строения обоих узлов нарушен. Просветы синусов резко расширены, заполнены набухшими слущенными клетками эндотелия, макрофагами, сидерофагами, плазматическими клетками, лейкоцитами. Обращали на себя внимание обилие плазматических клеток и отложения белковых масс. При иммуногистохимическом исследовании выявлен обычный клеточный состав фолликулов и паракортикальных зон. В паракортикальных отделах преобладали клетки CD4+. В просветах расширенных синусов видны преимущественно клетки S100+ (гистиоциты) (рис. 4). В парафолликулярных зонах и в просветах синусов относительно много клеток CD68+ (рис. 5), а также CD38+ и CD138+. В цитологическом препарате много макрофагов с явлениями эмпериполеза (рис. 6). **Лимфограмма**: лимфоциты 1 %, пролимфоциты 3,5 %, иммунобласты 1,5 %, плазматические клетки 1 %, лимфоциты 87,5 %, сегментоядерные нейтрофилы 5,5 %. Исследование Т- и В-клеточной клональности не выявило клональных перестроек.

В **биоптате кожи**: очаговое разрастание плазматических клеток, малых лимфоцитов, макрофагов, массивные зоны склероза и гиалиноза (рис. 7).

При **двукратном иммунохимическом исследовании** выявлена поликлональная гипергаммаглобулинемия с повышением уровня IgG до 454 МЕ/мл (превышение нормы в 3 раза) и IgA до 320 МЕ/мл (превышение нормы в 2 раза). Умеренное увеличение количества циркулирующих иммунных комплексов. Моноклональной секреции не было.



Рис. 1. Экстранодальные очаги поражения кожи при болезни Розаи—Дорфмана



Рис. 2. Кистозные изменения в костях при болезни Розаи—Дорфмана

При исследовании костномозгового кроветворения (миелограмма пунктата костного мозга и гистологическое исследование трепанобиоптата подвздошной кости) не было выявлено данных, свидетельствующих о специфическом поражении.

На момент последнего наблюдения (май 2008 г.) больная жива и, несмотря на распространенность поражений, качество жизни практически не снижено. Продолжительность болезни 10 лет.

Клинико-морфологическую картину у данной больной можно обобщить следующим образом.

1. Затяжная лимфаденопатия, обусловленная синусным гистиоцитозом на протяжении 10 лет.
2. Экстранодальные поражения с образованием подкожных очагов, типичных для СГМЛ (лимфоцитарная, макрофагальная и плазмоклеточная инфильтрация).
3. Плазмоклеточная инфильтрация кожи и лимфатических узлов носит реактивный характер, поскольку нет моно-

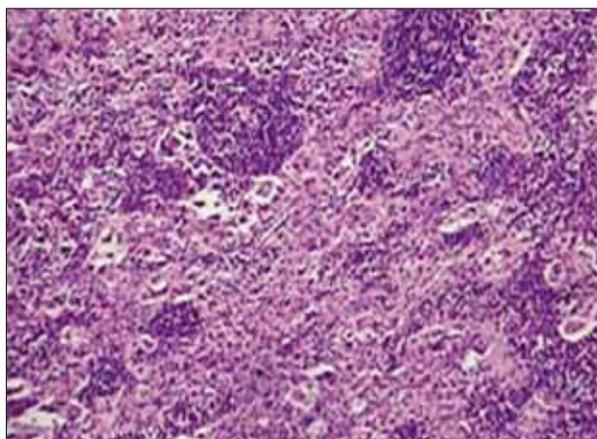


Рис. 3. Болезнь Розаи—Дорфмана. Лимфатический узел. Синусы резко расширены за счет пролиферации гистиоцитов. Небольшие округлые скопления лимфоидных клеток. Фолликулы с редуцированными зародышевыми центрами. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

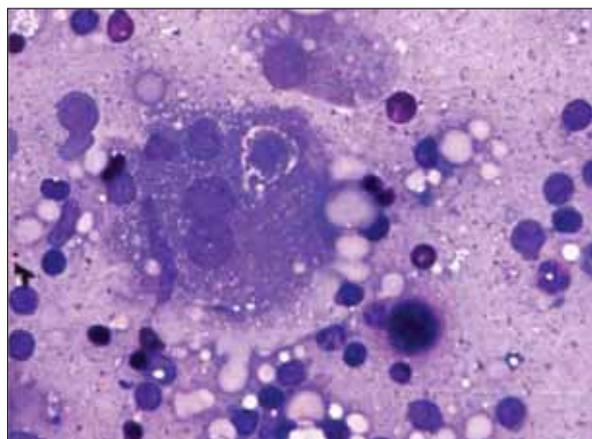


Рис. 6. Болезнь Розаи—Дорфмана. Отпечаток лимфатического узла. Внутри крупного макрофага отчетливо видна вакуоль, содержащая лимфоцит с интактной структурой — феномен эмпериполеза. Окраска азур-эозином, $\times 1000$

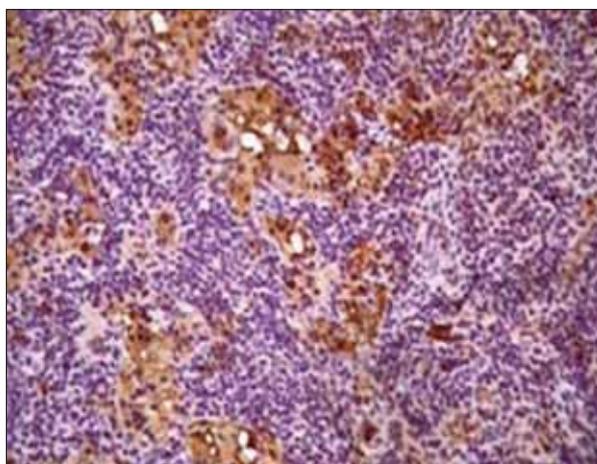


Рис. 4. Болезнь Розаи—Дорфмана. Лимфатический узел. Гистиоциты S100+ в синусах. Окраска анти-S100-пероксидазой, $\times 40$

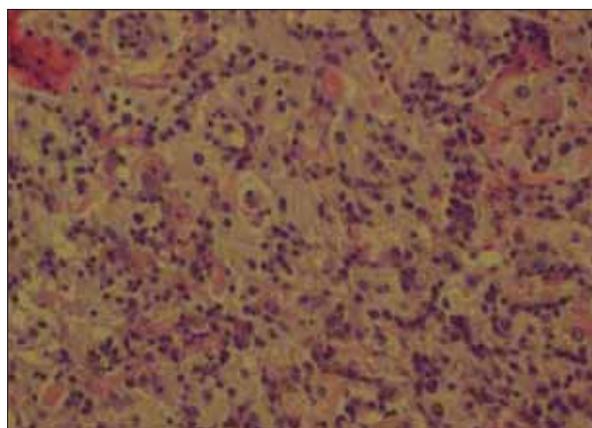


Рис. 7. Болезнь Розаи—Дорфмана. В биоптате подкожного образования разрастание малых лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов, фиброза. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

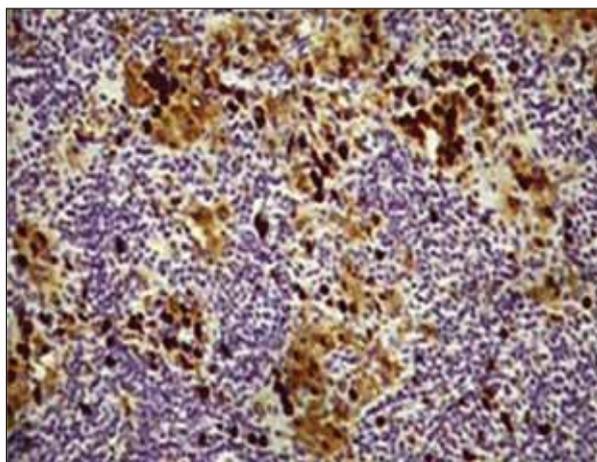


Рис. 5. Болезнь Розаи—Дорфмана. Лимфатический узел. Гистиоциты CD68+ в синусах. Окраска анти-CD68-моноклональными антителами, $\times 40$

- клональной секреции и не выявляется клональных ДНК-перестроек генов иммуноглобулинов.
4. Остеодистрофический костный процесс с неоднократными патологическими переломами, морфологически проявляющийся признаками хронического воспаления и фиброза. В трехкратных исследованиях выявля-

ны множественные очаги накопления радиофармпрепарата.

5. Аутоиммунная гемолитическая анемия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагноз синусного гистиоцитоза с массивной лимфаденопатией (болезнь Розаи—Дорфмана) в данном случае был установлен на основании клиники и классических гистологических данных, в т. ч. явлений эмпериполеза, типичной иммуногистохимической характеристики гистиоцитов в синусах. Природа костных изменений остается неуточненной, однако наиболее вероятным представляется процесс, аналогичный образованию других экстранодалных проявлений СГМЛ.

Болезнь Розаи—Дорфмана представляет собой одно из заболеваний, характеризующихся выраженным синусным гистиоцитозом. Стоит еще раз подчеркнуть, что синусный гистиоцитоз как гистологический феномен является, прежде всего, реактивным процессом, сопровождающим целый ряд различных заболеваний. У основной массы (более 50 %, по данным ГНЦ РАМН) больных с выявленным при гистологическом исследовании синусным гистиоцитозом в результате подробных клиничко-лабораторных исследований устанавливается диагноз онкологического заболевания. СГМЛ как отдельная нозологическая единица встречается очень редко, однако при выяснении этиологического диагноза у больно-

го с синусным гистиоцитозом необходимо иметь в виду и болезнь Розали—Дорфмана.

Мы надеемся, что данный случай поможет практически врачу в диагностике еще одного редкого заболевания с

нерасшифрованной пока этиологией. В случае набора достаточного количества материала возможно расширение базы данных и дальнейшее изучение этого редкого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- Rosai J., Dorfman R. F. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. A newly recognized benign clinicopathological entity. Arch Pathol. 1969 Jan; 87(1): 63–70.
- Foucar E., Rosai J., Dorfman R. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): review of the entity. Semin. Diagn. Pathol. 1990 Feb; 7(1): 19–73.
- Levine P. H., Jahan N., Murari P. et al. Detection of human herpesvirus 6 in tissues involved by sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease). J. Infect. Dis. 1992 Aug; 166(2): 291–5.
- Luppi M., Barozzi P., Garber R. et al. Expression of human herpesvirus-6 antigens in benign and malignant lymphoproliferative diseases. Am. J. Pathol. 1998; 153: 815–23.
- Tsang W. Y., Yip T. T., Chan J. K. The Rosai-Dorfman disease histiocytes are not infected by Epstein-Barr virus. Histopathology 1994 Jul; 25(1): 88–90.
- Paulli M., Bergamaschi G., Tonon L. et al. Evidence for a polyclonal nature of the cell infiltrate in sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease). Br. J. Haematol. 1995 Oct; 91(2): 415–8.
- Destombes P. Adenitis with lipid excess, in children or young adults, seen in the Antilles and in Mali (4 cases). Bull. Soc. Pathol. Exot. Filiales. 1965 Nov-Dec; 58(6): 1169–75.
- Rosai J., Dorfman R. F. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: a pseudolymphomatous benign disorder. Analysis of 34 cases. Cancer 1972 Nov; 30(5): 1174–88.
- Brenn T., Calonje E., Grant S. R. et al. Cutaneous Rosai-Dorfman disease is a distinct clinical entity. Am. J. Dermatopathol. 2002; 24: 385–91.
- Pitamber H. V., Grayson W. Five cases of cutaneous Rosai-Dorfman disease. Clin. Exp. Dermatol. 2003; 28: 17–21.
- Foucar E., Rosai J., Dorfman R. F. The ophthalmologic manifestations of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. Am. J. Ophthalmol. 1979 Mar; 87(3): 354–67.
- Foucar E., Rosai J., Dorfman R. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. Arch. Otolaryngol. 1978 Dec; 104(12): 687–93.
- Biller H. F., Pilch B. Z. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 52—1981. A 51-year-old man with upper-airway obstruction and lymphadenopathy. N. Engl. J. Med. 1981 Dec 24; 305(26): 1572–80.
- Osborne B. M., Hagemeister F. B., Butler J. J. Extranodal gastrointestinal sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. Clinically presenting as a malignant tumor. Am. J. Surg. Pathol. 1981 Sep; 5(6): 603–11.
- Kessler E., Srujijes C., Toledo E., Shalit M. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy and spinal epidural involvement: a case report and review of the literature. Cancer 1976 Oct; 38(4): 1614–8.
- Buchino J. J., Byrd R. P., Kmetz D. R. Disseminated sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: its pathologic aspects. Arch. Pathol. Lab. Med. 1982 Jan; 106(1): 13–6.
- Mir R., Aftalion B., Kahn L. B. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy and unusual extranodal manifestations. Arch. Pathol. Lab. Med. 1985 Sep; 109(9): 867–70.
- Гаднера Х., Румянцев А. Г. Гистиоцитозы детского возраста. — М., 2005. — С. 153.
- Rangwala A. F., Zinterhofer L. J., Nji K. M., Ferreira P. P. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy and massive hemophagocytosis. An unreported association. Cancer 1990 Feb 15; 65(4): 999–1002.
- Koduru P. R., Susin M., Kolitz J. E. et al. Morphological, ultrastructural, and genetic characterization of an unusual T-cell lymphoma in a patient with sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. Am. J. Hematol. 1995 Mar; 48(3): 192–200.
- Falk S., Stutte H. J., Frizzera G. Hodgkin's disease and sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy-like changes. Histopathology 1991 Sep; 19(3): 221–4.
- Maia D. M., Dorfman R. F. Focal changes of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease) associated with nodular lymphocyte predominant Hodgkin's disease. Hum. Pathol. 1995 Dec; 26(12): 1378–82.
- Меликян А. Л., Никитин Е. А., Капанская И. Б., Франк Г. А. Паранеопластические лимфаденопатии. Тер. арх. 2007; 8: 44–52.
- Lennert K., Niedorf H. R., Bliumcke S., Hardmeier T. Lymphadenitis with massive hemophagocytic sinus histiocytosis. Virchows Arch. B Cell Pathol. 1972; 10(1): 14–29.
- Diebold J., Tixier P., Baufine-Ducrocq H. et al. Lymphadenopathy caused by hemophagocytic sinus histiocytosis (Destombes-Rosai-Dorfman syndrome). Immunologic and histopathologic study of a new case. Ann. Anat. Pathol. (Paris) 1976 Jul-Sep; 21(3): 347–56.
- Lampert F., Lennert K. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: fifteen new cases. Cancer 1976 Feb; 37(2): 783–9.
- Strauchen J. A. Diagnostic histopathology of the lymph node. — New York: Oxford University Press, 1998. — 415 p.
- Joachim H., Rotech H. Joachim's lymph node pathology. — Lippincott Williams & Wilkins, 2006. — 624 p.
- Patel K. D., Rege J. D., Naik L. P. Fine-needle aspiration cytology of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: a case report. Diagn. Cytopathol. 1996 Sep; 15(3): 221–3.
- Stastny J. F., Wilkerson M. L., Hamati H. F., Kornstein M. J. Cytologic features of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. A report of three cases. Acta Cytol. 1997 May-Jun; 41(3): 871–6.
- Layfield L. J. Fine needle aspiration cytologic findings in a case of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman syndrome). Acta Cytol. 1990 Nov-Dec; 34(6): 767–70.
- Pettinato G., Manivel J. C., d'Amore E. S., Petrella G. Fine needle aspiration cytology and immunocytochemical characterization of the histiocytes in sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman syndrome). Acta Cytol. 1990 Nov-Dec; 34(6): 771–7.
- Trautman B. C., Stanley M. W., Goding G. S., Rosai J. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): diagnosis by fine-needle aspiration. Diagn. Cytopathol. 1991; 7(5): 513–6.
- Patel K. D., Rege J. D., Naik L. P. Fine-needle aspiration cytology of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: a case report. Diagn. Cytopathol. 1996 Sep; 15(3): 221–3.
- Bonetti F., Chilosi M., Menestrina F. et al. Immunohistological analysis of Rosai-Dorfman histiocytosis. A disease of S-100+ CD1-histiocytes. Virchows Arch. Pathol. Anat. Histopathol. 1987; 411(2): 129–35.
- Eisen R. N., Buckley P. J., Rosai J. Immunophenotypic characterization of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease). Semin. Diagn. Pathol. 1990 Feb; 7(1): 74–82.
- Miettinen M., Palfakka P., Haveri P., Saxén E. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. A nodal and extranodal proliferation of S-100 protein positive histiocytes? Am. J. Clin. Pathol. 1987 Sep; 88(3): 270–7.
- Quaglino P., Tomasini C., Novelli M. et al. Immunohistologic findings and adhesion molecule pattern in primary pure cutaneous Rosai-Dorfman disease with xanthomatous features. Am. J. Dermatopathol. 1998 Aug; 20(4): 393–8.
- Sacchi S., Artusi T., Selleri L. et al. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: immunological, cytogenetic and molecular studies. Blut. 1990 Jun; 60(6): 339–44.
- Pulsoni A., Angel G., Falcucci et al. Treatment of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: report of a case and literature review. Am. J. Hematol. 2002; 69: 67–71.
- Минков М. Л., Чернов В. М. Синусный гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией. В кн: Гистиоцитозы детского возраста / Под ред. Х. Гаднера, А. Г. Румянцев. — М., 2005. — С. 121–135.
- Goldberg S., Mahadevia P., Lipton M., Rosenbaum P. S. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy involving the orbit: reversal of compressive optic neuropathy after chemotherapy. J. Neuroophthalmol. 1998; 18: 270–5.
- Horneff G., Jurgens H., Hort W. et al. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): response to methotrexate and mercaptopurine. Med. Pediatr. Oncol. 1996; 187–192.
- Tjui J. W., Hsiao C. H., Tsai T. F. Cutaneous Rosai-Dorfman disease: remission with thalidomide treatment. Br. J. Dermatol. 2003; 148: 1060–1.
- Меликян А. Л. Неопухольевые лимфаденопатии: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2008. — 304 с.