

Статья поступила в редакцию 11.07.2022 г.

Загородникова О.А., Яковлев Я.Я., Гаврилова Е.Н., Шабашкевич Е.П., Осокина И.В.
Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
Новокузнецкая городская клиническая больница № 1 им. Г.П. Курбатова,
Кузбасская детская клиническая больница им. проф. Ю.Е. Малаховского,
г. Новокузнецк, Россия

РЕДКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ВРОЖДЕННОГО ГИСТИОЦИТОЗА ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА У НОВОРОЖДЕННОГО МЛАДЕНЦА

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) представляет собой редкое заболевание. ГКЛ не является наследственным, генетически детерминированным заболеванием. Эпидемиология ГКЛ изучена недостаточно.

Цель исследования – представить клинический случай гистиоцитоза из клеток Лангерганса (ГКЛ) у новорожденного и описать трудности его диагностики.

Материалы и методы. Представлен клинический случай ГКЛ у новорожденного мальчика. Ведущим в клинике при рождении был кожный синдром в виде геморрагической сыпи и полиморфных, распространенных элементов на коже туловища, конечностей, волосистой части головы, лице. Первоначально был заподозрен диагноз герпетической инфекции. Однако ввиду отсутствия положительных результатов ПЦР-диагностики, а также сомнений в достоверности диагноза, младенец был выписан с формулировкой по заключительному диагнозу «Инфекционный васкулит невыясненной этиологии». Позже, в возрасте двух месяцев, когда у пациента появились осложнения с мультисистемным поражением костей скелета, легких, костного мозга, по результатам гистологического и иммуногистохимического исследований диагностировали ГКЛ.

Результаты. ГКЛ – довольно редко встречающаяся патология, клиническая картина которой разнообразна и неспецифична, что обуславливает трудности диагностики. В представленном случае для ранней диагностики следовало провести биопсию кожных элементов, что позволило бы своевременно поставить правильный диагноз и предотвратить осложнения.

Ключевые слова: редкое заболевание; гистиоцитоз; клетки Лангерганса; новорожденные; диагностика; мультисистемное поражение

Zagorodnikova O.A., Yakovlev Y.Y., Gavrilo E.N., Shabashkevich E.P., Osokina I.V.

Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians,
Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1 named after G.P. Kurbatov,
Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Y.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia

A RARE DISEASE OF CONGENITAL HISTIOCYTOSIS FROM LANGERHANS CELLS IN A NEW-BORN BABY

Histiocytosis from Langerhans cells (HCL) is a rare disease. HCL is not a hereditary, genetically determined disease. The epidemiology of HCL has not been studied enough.

Purpose of the study – the aim is to present a clinical case of Langerhans cell histiocytosis (HCL) in a newborn and describe the difficulties of its diagnosis.

Basic provisions. A clinical case of HCL in a newborn boy is presented. Leading in the clinic at birth was a skin syndrome in the form of hemorrhagic rash and polymorphic, common elements on the skin of the trunk, limbs, scalp, face. Initially, a diagnosis of herpes infection was made. However, due to the lack of positive results of PCR diagnostics, as well as doubts about the reliability of the diagnosis, the infant was discharged with a formula for the final diagnosis of infectious vasculitis of unknown etiology. Later, at the age of two months, when the patient had complications with multisystem damage to the bones of the skeleton, lungs, bone marrow, according to the results of histological and immunohistochemical studies, HCL was diagnosed.

Conclusion. HCL is a rather rare pathology, the clinical picture of which is diverse and nonspecific, which causes difficulties in diagnosis. In the presented case, a biopsy of the skin elements should have been performed for early diagnosis, which would have allowed to make the correct diagnosis and prevent complications.

Key words: rare disease; histiocytosis; Langerhans cells; newborns; diagnosis; multisystem lesion

Гистиоцитозы из клеток Лангерганса (ГКЛ) – это клинически полиморфная группа заболеваний, в основе которых лежит аккумуляция и клональная пролиферация патологических клеток Лангерганса в очаге поражения. По частоте встречаемости ГКЛ значительно уступают лейкозам и лимфомам, а

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2022-3-169-174



TQJZCX

Загородникова О.А., Яковлев Я.Я., Гаврилова Е.Н., Шабашкевич Е.П., Осокина И.В. Редкое заболевание врожденного гистиоцитоза из клеток лангерганса у новорожденного младенца // Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. №3(90). С. 169-174.



сложности дифференциальной диагностики ведут к тому, что данные о заболеваемости колеблются в достаточно широких пределах и составляют, по данным разных авторов, от 0,5 до 6 случаев на 1 миллион детского населения в год. В возрасте до года этот показатель значительно выше и составляет 10 случаев на 1 миллион [1-4]. Заболевание встречается в любом возрасте, пик заболеваемости приходится на возрастную группу с 0 до 4-х лет. Мальчики болеют чаще девочек [1, 5].

Благодаря появлению методов электронной микроскопии, иммуногистохимии, расширению панели диагностических антител, была установлена опухольная природа ЛКГ [6], в основе которой лежит инфильтрация различных органов и тканей злокачественной популяцией активированных клеток Лангерганса, что ведет к морфологическим и функциональным нарушениям. Иммунологическим субстратом ЛКГ являются CD1a+, S100+ и Langerin-позитивные дендритные клетки [7]. Также известно, что в патогенезе задействованы механизмы, характерные как для опухолевых, так и для реактивных процессов. Нет абсолютных доказательств, однозначно подтверждающих ведущую роль одной из этих причин.

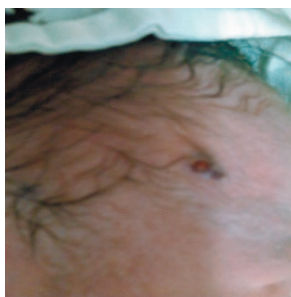
У детей раннего возраста ЛКГ характеризуется мультисистемным поражением с быстрой диссеминацией и вовлечением печени, легких, костей скелета, кожи, печени, легких, селезенки, лимфатических узлов, костного мозга, центральной нервной системы [7, 8]. В литературе мы нашли примеры изолированного поражения слизистой оболочки твердого неба при ЛКГ у новорожденных [9]. Современные представления о клинико-морфо-иммунологических особенностях ЛКГ основываются на обобщении отдельными клиниками своего небольшого опыта в диагностике и лечении этой редкой патологии, а также описании отдельных клинических случаев [10, 11]. Описания ГКЛ у новорожденных встречаются в основном в зарубежной литературе [12-14].

Клинический случай

Мальчик родился в срок, без асфиксии, осенью 2013 года. Мать младенца здорова. Старший ребенок в семье здоров. Настоящая беременность у женщины вторая, протекала с кандидозом. Роды самостоятельные, вторые, осложненные вторичной слабостью родовой деятельности. Масса при рождении 4070 г, длина 49 см. Оценка по шкале Апгар 8-9 баллов. Состояние и самочувствие были удовлетворительными. Прикладывался к груди, сосал активно. С рождения обратили внимание на генерализованный кожный синдром в виде сыпи и полиморфных, распространенных элементов на коже туловища, конечностей, волосистой части головы, лице. Всего от 40 до 50 элементов, от пятны до папулы, размером от точки до крупной горошины, которые в дальнейшем охарактеризовали как множественные гранулематозные разрастания (рис. 1-7). Папулезные элементы от синюшно-багрового

цвета до темно-коричневого по типу «булочки с черникой». Элементы выступали, отмечалась их кровоточивость. Слизистые были интактными.

На этапе родильного дома в общем анализе крови по Cito! сразу после рождения отмечался сдвиг формулы влево, наличие миелоцитов, юных форм, и повышенный уровень эозинофилов без повышения уровня лейкоцитов, нейтрофильный индекс составлял 0,2 (Hb 185 г/л, эр $4,85 \times 10^{12}$ /л, количество лейкоцитов – $12,4 \times 10^9$ /л; Э 15 %, М 1 %, Ю 2 %, П 5 %, С 36 %, Л 33 %, М 8 %, норм 12/100, тромбоцитов 163×10^9 /л, ретикулоцитов 34 %, Нт 0,56). В биохимическом анализе крови без патологических изменений, нарушений гемостаза также не выявлено. Проведение дифференциальной диагностики на этапе родильного дома было невозможным, поэтому младенца перевели с диагнозом: ВУИ (предположительно из группы TORCH) с очагами экстрамедуллярного кроветворения в дерме? Его состояние было стабильным без витальных наруше-



Рисунки 1-7
Гранулематозные разрастания на коже
Figures 1-7
Granulomatous growths on the skin

Рисунки 8–10
Изменения в костях
Figures 8–10
Bone Changes

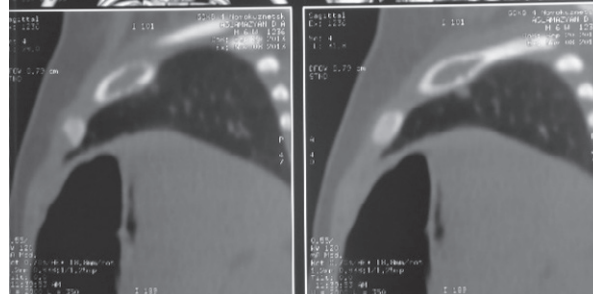
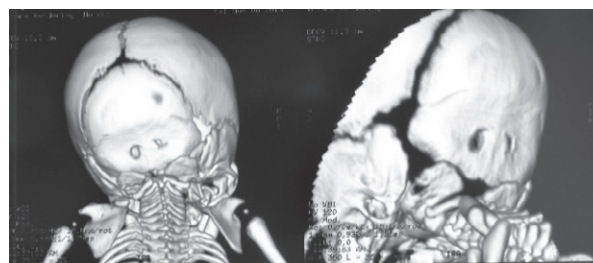
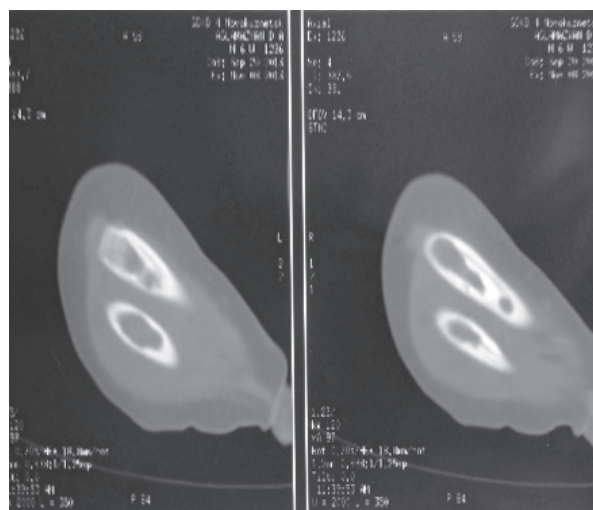
ний, наблюдалась видимая желтуха, показатели коагуляционного гемостаза были в пределах нормы. По характеру высыпаний предполагалась инфекция из группы вируса герпеса. Начали противовирусную терапию ацикловиром. Ребенок был на полном энтеральном питании, соматически сохраненный, что позволило перевести его в отделение патологии новорожденных, где было продолжено лечение ацикловиром, несмотря на полученный отрицательный результат по ИФА и ПЦР крови на герпетическую инфекцию. В круг дифференциального диагноза были включены инфекции TORCH-комплекса, врожденный лейкоз, нейробластома. Ребенок был осмотрен узкими специалистами (онкогематологом, дерматологом, окулистом, неврологом, оториноларингологом), которые не выявили у младенца специфических изменений, характерных для профиля их специальности. К сожалению, онкогематолог тоже «не узнал» заболевание у пациента. Ребенок, с учетом кожного геморрагического синдрома, был выписан домой с диагнозом: «Инфекционный васкулит невыясненной этиологии».

Последующая госпитализация проведена в детское хирургическое отделение с диагнозом: «Абсцесс волосистой части головы». Ребенку было проведено оперативное лечение: вскрытие и дренирование гнойника (на месте бывшего элемента). Рана зажила вторичным натяжением. При обследовании в хирургическом отделении дважды выявлялся повышенный уровень α -фетопroteина (300,2 Ед/мл и 674,0 Ед/мл), но настороженности это не вызвало.

В возрасте 1,5 месяцев ребенок вновь был госпитализирован в неврологическое отделение детской больницы, когда появились жалобы на снижение мышечного тонуса в левой руке, ограничение движения в этой же конечности. Медицинский персонал отделения отмечал, что во время физиолечения (электрофорез, парафин) и массажа ребенок сильно беспокоился, плакал. Помимо выраженного болевого синдрома, отрицательная динамика проявилась отечностью и ограничением движений в правых руке и ноге. При рентгенологическом исследовании голеней в двух проекциях (рис. 8 и 10) определялось утолщение костей правой голени с деструкцией проксимального метафиза берцовых костей до 1,5–3 см, малоберцовых 1–2,5 см (рис. 8, 9, 10). Мягкие ткани утолщены, уплотнены. Слева деструкция диафиза большеберцовой кости $0,5 \times 1,5$ см с периостальными наслоениями.

На краниограммах (рис. 11) — деструкция в лобной кости справа $1,2 \times 0,6 \times 1,0$ см и в теменной кости до 0,6 см. По снимку ОГК (рис. 9, 12) утолщение боковой поверхности VII ребра, участок деструкции в передних отделах III–V ребер с их вздутием, деструктивные изменения в левой лопатке и отсутствие ее контуров, очаги в легких, печени.

За неделю до двухмесячного возраста ребенок поступает в отделение детской онкологии с выраженным болевым синдромом. Физическое развитие ребенка к возрасту двух месяцев выше среднего — масса 6150 г, 54 см, находился на естественном



вскармливания. На коже лица сохранялась пигментация после высыпаний. Имелся отек тыла правой стопы, отек правой голени, органомегалии не отмечалось. По общему анализу крови – анемия (Hb 99 г/л) с повышением СОЭ 25 мм/час, без лейкоцитоза и нейтрофилии. Гемостаз стабильный, по биохимическому анализу крови все показатели в пределах референсных значений, только повышение ЩФ – 1323 Е/л.

После биопсии очага деструкции большеберцовой кости правой ноги провели цитологическое исследование, выявленные изменения соответствовали эозинофильной гранулеме кости. Иммуногистохимическое исследование, проведенное в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева г. Москвы, выявило, что опухолевые клетки экспрессируют CD1a+, S100+, CD68 и Langtrин, заключение о наличии у ребенка гистиоцитоза из клеток Лангерганса. Диагноз: «Гистиоцитоз из клеток Лангерганса. Мульти-системная форма (с поражением костей скелета, легких, костного мозга – анемия). Группа высокого риска. Выявленный в ноябре 2013 года».

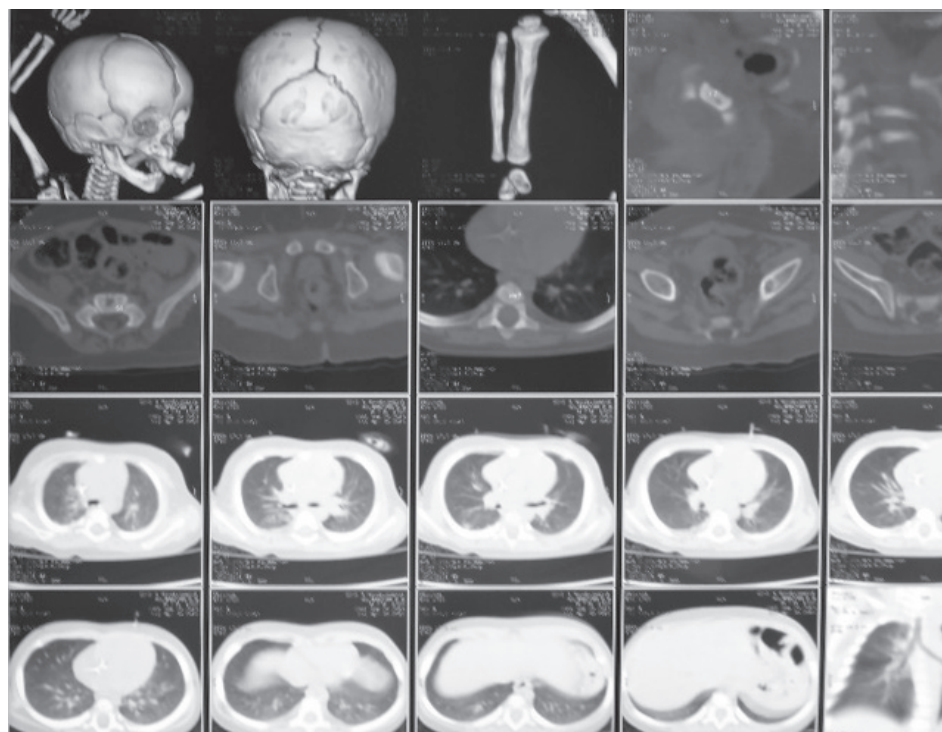
С двухмесячного возраста ребенка начато лечение по протоколу LCH-III. С учетом малого возраста ребенка интенсификация I дозы цитостатиков редуцированы на 50 %.

На снимках, представленных ниже (рис. 13), видно восстановление костной и легочной ткани в местах очагов деструкции.

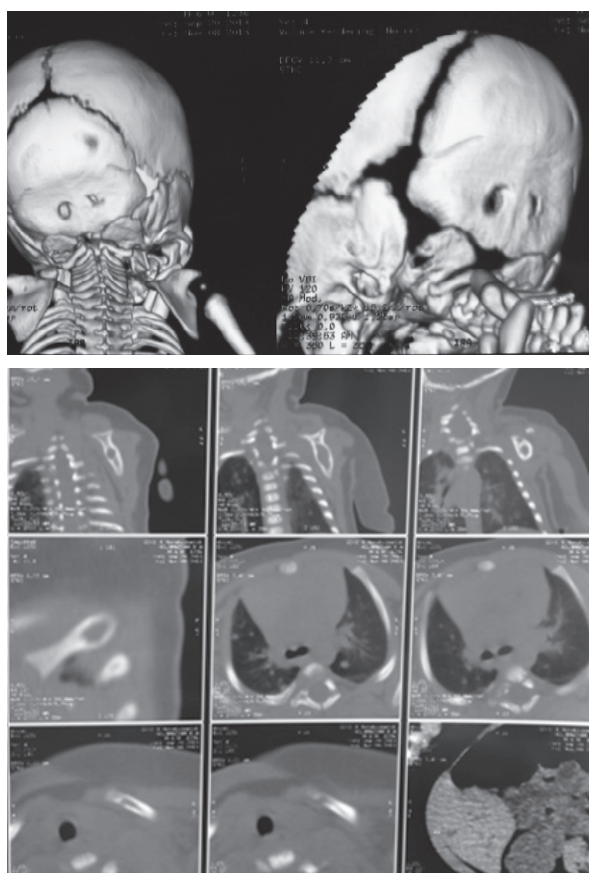
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный пример, случай редкого заболевания, диагностика которого заключается в основном в проведении своевременной биопсии очагов пораже-

Рисунок 13
Динамика
восстановления тканей
Figure 13
Dynamics of tissue repair



Рисунки 11-12
Изменения в костях черепа и грудной клетки
Figures 11-12
Changes in the bones of the skull and chest



ния (в данном случае — кожи). Несвоевременная диагностика процесса может привести к тяжелому течению заболевания, плохо поддающемуся лечению, а нередко — к летальному исходу.

В нашем случае диагностический этап можно было свести к минимуму, если бы провели биопсию необычных образований на коже, что позволило бы не получить осложнений и своевременно начать лечение. К сожалению, в своей многолетней практике неонатологов с подобным заболеванием у новорожденного младенца основная группа авторов ста-

ти встретились впервые. Мальчику в ноябре 2022 года исполнится 9 лет. Успешно учится в школе. Регулярно наблюдается у онкогематологов, рецидивов по ГКЛ за прошедшие годы не имел.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Rumyantsev AG, Maschan AA, Maschan MA, Novichkova GA. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis in children. М., 2015. 17 p. Russian (Румянцев А.Г., Масчан А.А., Масчан М.А., Новичкова Г.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гистиоцитоза из клеток Лангерганса у детей. М., 2015. 17 с.)
- Odynets YuV, Piddubna IM, Makieieva NI. Histiocytosis of Langerhans cells in children. *Child's health*. 2016; 4(72): 89-91. Russian (Одинец Ю.В., Поддубная И.Н., Макеева Н.И. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса у детей //Здоровье Ребенка. 2016. № 4(72). С. 89-91.)
- Minkov M. Multisystem Langerhans cell histiocytosis in children: current treatment and future directions. *Paediatr Drugs*. 2011; 13(2): 75-86.
- Morren M-A, Broecke KV, Vangeebergen L, Sillevs-Smitt JH, Van Den Berghe P, Hauben E, et al. Diverse Cutaneous Presentations of Langerhans Cell Histiocytosis in Children: A Retrospective Cohort Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2016; 63(3): 486-492. doi: 10.1002/pbc.25834
- Volkova EN, Bronin GO, Vyisotskaya TA, Finogenova NA, Tiganova OA, Nepokulchitskaya NV. Results of a retrospective monocenter study of histiocytosis from Langerhans cells in children. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2009; 88 (4): 33-40. Russian (Волкова Е.Н., Бронин Г.О., Высоцкая Т.А., Финогенова Н.А., Тиганова О.А., Непокучицкая Н.В. Результаты ретроспективного моноцентрового исследования гистиоцитоза из клеток Лангерганса у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2009. Т. 87, № 3. С. 33-40.)
- Makhonova LA, Durnov LA. Histiocytic diseases in children. М.: MIA, 2004. P. 93. Russian (Махонова Л.А., Дурнов Л.А. Гистиоцитарные заболевания у детей. М.: МИА, 2004. С. 93.)
- Novichkova GA, Minkov M, Maschan MA, et al. Histiocytosis. In: Clinical oncohematology. Ed. M.A. Volkova. М.: Medicine, 2007. P. 891-911. Russian (Новичкова Г.А., Минков М., Масчан М.А. и др. Гистиоцитозы. В кн.: Клиническая онкогематология. Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2007. С. 891-911.)
- Faizullina RM, Gafurova RR, Shangareeva ZA, Tikhonova IV, Dunaev YuK. Langerhans cell histiocytosis: clinical case of a difficult diagnosis. *Doctor.Ru*. 2019; 9(164): 25-29. Russian (Файзулина Р.М., Гафурова Р.Р., Шангареева З.А., Тихонова И.В., Дунаев Ю.К. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса – трудный диагноз (клинический случай) //Доктор. Ру. 2019. № 9(164). С. 25-29.) doi: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-25-29
- Valiev TT, Makhonova LA, Kovrigina AM, Sholokhova EN, Tupitsyn NN, Serebryakova IN, Mentkevich GL. Case of congenital langerhans cells histiocytosis in an infant. *Oncohematology*. 2011; 6(2): 19-23. Russian (Валиев Т.Т., Махонова Л.А., Ковригина А.М., Шолохова Е.Н., Тупицын Н.Н., Серебрякова И.Н., Менткевич Г.Л. Случай врожденного лангергансоцитоза у ребенка раннего возраста //Онкогематология. 2011. Т. 6, № 2. С. 19-23.)
- Widodo I, Sahara N, Dwianingsih EK, Ferronika P. Case series of cutaneous Langerhans cell histiocytosis in Indonesian children; The clinicopathological spectrum. *Dermatol Reports*. 2020; 12(2): 8777. doi: 10.4081/dr.2020.8777
- Yakovlev YY, Manerov FK, Andriyanova OI, Dudkin SA, Matveeva NV, Selivanova NV, et al. The case of Langerhans cell histiocytosis (Abt-Letterer-Siwe disease) in twin girls. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2018; 97(4): 141-145. Russian (Яковлев Я.Я., Манеров Ф.К., Андриянова О.И., Дудкин С.А., Матвеева Н.В., Селиванова Н.В., и др. Случай гистиоцитоза из клеток Лангенгарса (болезни Abt-Letterer-Siwe) у девочек-близнецов //Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2018. Т. 97, № 4. С. 141-145.)
- Stein SL, Paller AS, Haut PR, Mancini AJ. Langerhans Cell Histiocytosis Presenting in the Neonatal Period. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001; 155(7): 778-783. doi: 10.1001/archpedi.155.7.778
- Alvarez AF, Patel ShP, Brasher MI, Ruggiero JaE, Aneji Ch. Langerhans cell histiocytosis: Presentation in a preterm neonate. *Cancer Rep (Hobo-ken)*. 2022; 5(2): e1472. doi: 10.1002/cnr2.1472
- Battistella M, Freitag S, Teillac DH, Brousse N, de Prost Y, Bodemer C. Neonatal and early infantile cutaneous langerhans cell histiocytosis: comparison of self-regressive and non-self-regressive forms. *Arch Dermatol*. 2010; 146(2): 149-156. doi: 10.1001/archdermatol.2009.360.

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ЗАГОРОДНИКОВА Ольга Александровна,

654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Тел: 8 (3843) 73-46-91 E-mail: doctor-oa@mail.ru ORCID: 0000-0002-1075-2957

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

ЗАГОРОДНИКОВА Ольга Александровна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры педиатрии и неонатологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.
E-mail: doctor-oa@mail.ru ORCID: 0000-0002-1075-2957

ZAGORODNIKOVA Olga Aleksandrovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of pediatrics and neonatology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.
E-mail: doctor-oa@mail.ru ORCID: 0000-0002-1075-2957

ЯКОВЛЕВ Яков Яковлевич, канд. мед. наук, доцент, и.о. зав. кафедрой педиатрии и неонатологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.
E-mail: yko3@yandex.ru ORCID: 0000-0002-9860-0201

YAKOVLEV Yakov Yakovlevich, candidate of medical sciences, docent, acting head of the department of pediatrics and neonatology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.
E-mail: yko3@yandex.ru ORCID: 0000-0002-9860-0201

ГАВРИЛОВА Елена Николаевна, зав. отделением патологии новорожденных и недоношенных детей, ГБУЗ КДКБ им. проф. Ю.Е. Малаховского, г. Новокузнецк, Россия.
E-mail: nkz-dkb4@kuzdrav.ru

GAVRILOVA Elena Nikolaevna, head of the department of pathology of newborns and premature babies, Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Y.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia.
E-mail: nkz-dkb4@kuzdrav.ru

ШАБАШКЕВИЧ Елена Петровна, детский гематолог, отделение детской онкологии и гематологии, ГБУЗ КДКБ им. проф. Ю.Е. Малаховского, г. Новокузнецк, Россия.
E-mail: elena.shabashkevich@yandex.ru

SHABASHKEVICH Elena Petrovna, pediatric hematologist, department of pediatric oncology and hematology, Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Y.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia.
E-mail: elena.shabashkevich@yandex.ru

ОСОКИНА Ирина Валерьевна, неонатолог, родильный дом, ГАУЗ НГКБ № 1 им. Г.П. Курбатова, г. Новокузнецк, Россия.
E-mail: admin@1gkb-nk.ru

OSOKINA Irina Valerievna, neonatologist, maternity hospital, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1 named after G.P. Kurbatov, Novokuznetsk, Russia. E-mail: admin@1gkb-nk.ru