

ՀՏԴ 616.15

DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.3-14

Լանգերհանս բջջային հիստիոցիտոզ. մեկ հիվանդություն՝ թաքնված բազմաթիվ դիմակների տակ

Ա.Ա. Ավագյան^{1,2,3}, Ս.Հ. Դանելյան¹, Ի.Վ. Խալաթյան^{1,2,3},
Լ.Մ. Քրմոյան^{1,2,3}, Ռ.Խ. Պապյան^{1,2,3}

¹Մ. Հերացու անվ. Երևանի պետական բժշկական համալսարան
0025, Երևան, Կոթրյունի փ., 2

²Ռ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոն

³Հայաստանի մանկական քաղցկեղի և արյան հիվանդությունների կենտրոն
0014, Երևան, Ներսիսյան փ., 7

Բանալի բառեր. Լանգերհանս բջջային հիստիոցիտոզ, ախտորոշում, մանկական քաղցկեղ, արյան համակարգ, չարորակ հիվանդություն

Լանգերհանս բջջային հիստիոցիտոզը (ԼԲՀ) արյան համակարգի հազվադեպ հիվանդություն է, որը բնութագրվում է տարբեր օրգան-համակարգերում Լանգերհանսի բջիջների անկանոն պրոլիֆերացիայով և կուտակմամբ: Հիվանդության ախտորոշումը բարդ գործընթաց է՝ պայմանավորված հիվանդության դրսևորումների լայն սպեկտրով: Տվյալ աշխատանքի նպատակն է ամփոփել Լանգերհանս բջջային հիստիոցիտոզի ընդհանուր բնութագրերը, կլինիկական պատկերը, ախտորոշման առանձնահատկություններն ու դժվարությունները և վարման ժամանակակից մոտեցումները:

Նյութը և մեթոդները

«PubMed» որոնման համակարգի միջոցով իրականացվել է գրականության վերլուծություն «Լանգերհանսի բջիջների հիստիոցիտոզ» թեմայի վերաբերյալ: Որոնման արդյունքները ներառել են մետա-վերլուծություններ, ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտություններ, կլինիկական փորձարկումներ, ուսումնական ձեռնարկներ:

Արդյունքները և քննարկումը

ԼԲՀ-ով դեպքերը որպես կանոն բաժանվում են երկու խմբի՝ եղակի համակարգային և բազմահամակարգային ԼԲՀ: Ախտահա-

բումները կարող են լինել մեկօջախային և բազմաօջախային: Կլինիկական դրսևորումների սպեկտրը լայն է՝ տատանվելով ասիմպտոմ մեկուսացված մաշկային կամ ոսկրային ախտահարումից մինչև սուր, տարածուն, կայծակնային, կյանքին սպառնացող, բազմահամակարգային ախտահարումներ, որը կարող է դրսևորվել տենդով, մաշկային ցանով, անեմիայով, թրոմբոցիտոպենիայով, լիմֆադենոպաթիայով, հեպատոսպլենոմեգալիայով և այլ դրսևորումներով: ԼԲՀ-ն ախտորոշվում է կլինիկապաթոլոգիական հատկությունների հիման վրա՝ ելնելով տիպիկ կլինիկական նշաններից և ախտահարված հյուսվածքի բիոպտատի հիստոլոգիական և իմունոհիստոքիմիական հետազոտության արդյունքներից: ԼԲՀ-ի բուժումը կախված է ախտահարման տեղակայումից և հիվանդության տարածվածությունից՝ ներառելով հիվանդի հսկողություն, վիրահատական, քիմիաթերապևտիկ, իմունոթերապիա և ճառագայթային բուժում:

Պայմանավորված հիվանդության բազմաբնույթ ոչ սպեցիֆիկ դրսևորումներով, որոնք շատ հաճախ քողարկվում են այլ հիվանդությունների ներքո, ԼԲՀ-ի ախտորոշումը շարունակում է մարտահրավերային լինել բժիշկների համար: Ախտորոշման ընթացքն ավելի դյուրին դարձնելու համար կարևոր է պատշաճ ճանաչել ԼԲՀ-ի կլինիկական դրսևորումների լայն շրջանակը:

Ընդհանուր բնութագիրը

Լանգերհանս բջջային հիստիոցիտոզը (ԼԲՀ) արյան համակարգի հազվադեպ հիվանդություն է, որը բնութագրվում է տարբեր օրգան-համակարգերում Լանգերհանսի բջիջների անկանոն պրոլիֆերացիայով և կուտակմամբ [26, 33]: Ի տարբերություն նորմալ Լանգերհանսի բջիջների, որոնք մաշկում և լորձաթաղանթներում գտնվող մասնագիտացված դենդրիտային բջիջներ են, ախտաբանական Լանգերհանսի բջիջներն առաջանում են միելոիդ շարքի բջիջ-նախորդներից, որոնք հետագայում տարբերակվում են մոնոցիտների, մակրոֆագերի և դենդրիտային բջիջների [8]: Պատմականորեն այս երկու տեսակի բջիջների նույնականացումը պայմանավորված է եղել դրանց ֆենոտիպերի նմանությամբ՝ CD1a, HLA-DR, S-100 էքսպրեսիայով, ցիտոպլազմատիկ Բիրբեկի հատիկների առկայությամբ [11]:

Համաճարակաբանություն

ԼԲՀ-ն համարվում է հազվադեպ հիվանդություն, ավելի հաճախ հանդիպում է երեխաների և երիտասարդների շրջանում: Ըստ տարբեր հետազոտությունների՝ ԼԲՀ-ի տարեկան հիվանդացությունը կազմում է 2-9 դեպք 1 միլիոն <15 տարեկան երեխայի հաշվարկով [44]: Հիվան-

դությունը հանդիպում է բոլոր տարիքային խմբերում, սակայն հիվանդության պիկը համարվում է 1-3 տարեկան հասակը, մեծահասակների մոտ այն հանդիպում է հազվադեպ [56]: Հիվանդների 5-10%-ի մոտ հիվանդությունն ախտորոշվում է ծնվելու պահին կամ դրանից անմիջապես հետո [52]:

Ըստ որոշ հետազոտությունների՝ հիվանդությունն ավելի հաճախ հանդիպում է արական սեռի մոտ. արական և իգական սեռերի փոխհարաբերությունը կազմում է մոտ 2.5:1 [16, 46]:

ԼԲՀ-ի թոքային ձևը հազվադեպ հիվանդություն է, որը հիմնականում առաջանում է ծխախոտ օգտագործող մեծահասակների մոտ և չի հանդիպում երեխաների շրջանում: Բացառությամբ ԼԲՀ-ի թոքային ձևի՝ այլ կապ շրջակա միջավայրի գործոնների հետ հայտնաբերված չէ: ԱՄՆ-ում անցկացված համաճարակաբանական ուսումնասիրությունը ցույց է տվել կապը հիվանդացության ավելի բարձր մակարդակի և պերինատալ վարակների, ինչպես նաև ծնողների վրա քիմիական նյութերի ազդեցության միջև [32]:

Ռիսկի գործոնները և ախտաճագում

Հիվանդության ռիսկի գործոնների մեջ են մտնում քիմիական լուծիչների, աշխատավայրում մետաղների, գրանիտի և փայտի փոշու ազդեցությունը ծնողների վրա, քաղցկեղի ընտանեկան պատմությունը, վահանազեղձի հիվանդության անհատական և ընտանեկան պատմությունը, պերինատալ վարակները, էթնիկ պատկանելությունը և ռասան, ընտանիքի ցածր սոցիալ-տնտեսական մակարդակը, մանկական տարիքում պատվաստումների ոչ պատշաճ իրականացումը [40]:

Հիվանդության պարոզենեզը վերջնականապես պարզաբանված չէ: Տարիներ շարունակ համարվել է, որ ԼԲՀ-ն ունի ոչ նեոպլաստիկ, բորբոքային բնույթ [15]: Այս տեսակետին նպաստել են ԼԲՀ-ին բնորոշ մի շարք առանձնահատկություններ, որոնց պատկանում են հիվանդության սպոնտան հետաճը, բորբոքային ինֆիլտրատի և զանգվածային ցիտոկինների առկայությունն ախտահարված օջախներում [8]: Այս մոտեցումը փոփոխման է ենթարկվել 1994 թվականին, երբ առաջին անգամ հրապարակվել են զեկույցներ Լանգերհանսի բջիջների կլոնալ ծագման վերաբերյալ [54]: Սակայն մոտ 20 տարի է պահանջվել՝ ԼԲՀ-ի մոլեկուլային հիմքերը հայտնաբերելու համար, երբ մի շարք գիտնականներ հայտնաբերել են BRAF-V600E գենի մուտացիա ԼԲՀ-ի դեպքերի մեծ մասում (դեպքերի 38%-69%), [8]: BRAF-V600E գենի մուտացիան բերում է MAPK (միտոգեն-ակտիվ պրոտեին կինազա) ազդանշանային ուղու մշտական ակտիվացման, որի միջոցով կապ է հաստատվում արտաքին գործոնների (աճի գործոններ, հոր-

մոններ և այլն) և բջջակորիզի միջև, ինչը բերում է բջջի պրոլիֆերացիայի, տարբերակման և ապոպտոզի համար պատասխանատու գեների ակտիվացման [8, 10]: Պետք է շեշտել, որ BRAF-V600E գենի մուտացիան բնորոշ չէ միայն ԼԲՀ-ին, այն հայտնաբերվում է նաև քաղցկեղի այլ տեսակների դեպքում, ինչպիսիք են լեյկեմիաները, մելանոմաները, թոքի ուռուցքը և այլն:

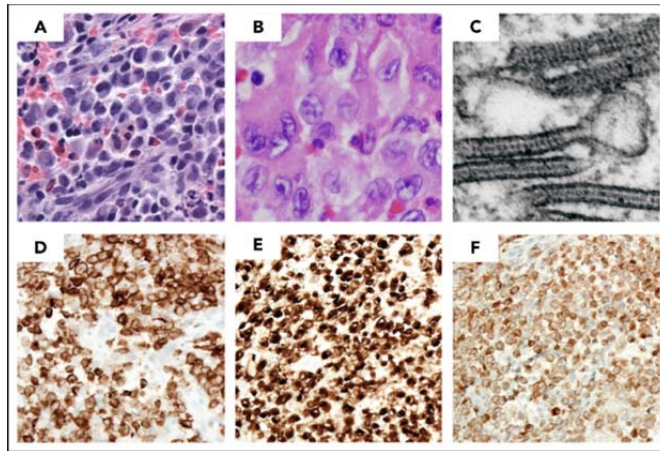
Լանգերհանսի բջիջները միելոիդ շարքի դենդրիտիկ բջիջներ են, ինչը հաստատվել է բջիջների էքսպրեսիայի ենթարկված գեների ուսումնասիրություններով, որոնց միջոցով ցույց է տրվել նրանց հստակ տարբերությունը մաշկի Լանգերհանսի բջիջներից, որոնք դենդրիտիկ բջիջների նման էքսպրեսիայի են ենթարկում CD1a և CD207 անտիգենները [5]: Դրանց միելոիդ ծագումն ապացուցում են նաև այն փաստերը, որ ախտաբանական Լանգերհանսի բջիջները, որոնք կրում են BRAF V600E գենի մուտացիա, կարող են հայտնաբերվել CD34+ ցողունային և ավելի հասուն միելոիդ դենդրիտիկ բջիջներում, ինչն ապացուցում է, որ ԼԲՀ-ն կլոնալ միելոիդ չարորակ հիվանդություն է [10]:

Հյուսվածաբանական և ախտաբանական պատկերը

Հյուսվածաբանական և ախտաբանական պատկերը ներառում է էոզինոֆիլներով, T լիմֆոցիտներով, նեյտրոֆիլներով, մակրոֆագերով, բազմամիջուկային հսկա բջիջներով և Լանգերհանսի բջիջներով բորբոքային ներսփռանք [16, 24]: Լանգերհանսի բջիջները մեծ չափերի (10–15 մկմ տրամագծով), օվալաձև և միակորիզ, ծավաձ կորիզով («սուրճի հատիկի նման» կամ «երիկանման»), դիսկրետ միջուկով և միատարր էոզինոֆիլ ցիտոպլազմով բջիջներ են (նկար 1՝ A, B), [24, 41]: Ցիտոպլազմիկ Բիրբեկի հատիկները, որոնք ունեն թենիսի ռակետի տեսք, կարելի է հայտնաբերել էլեկտրոնային մանրադիտակի միջոցով (նկար 1՝ C), [41]: Հատուկ ֆլյուրեսցենտային ակտիվություն ունեցող հակամարմինների կիրառմամբ Լանգերհանսի բջիջներն էքսպրեսիայի են ենթարկում CD207 (Լանգերին), CD1a և S100 տրանսմեմբրանային սպիտակուցները (նկար 1՝ D, E, F), [16, 24]:

Դասակարգումը

Ելնելով ախտորոշման պահին հիվանդության մեջ օրգանների և օրգան-համակարգերի ընդգրկվածությունից՝ հիվանդները բաժանվում են երկու խմբի՝ եզակի համակարգային ԼԲՀ-ով և բազմահամակարգային ԼԲՀ-ով (աղյուսակ 1), [22]: Եզակի համակարգային ԼԲՀ-ի մեջ ընդգրկված է լինում միայն մեկ օրգան կամ օրգան-համակարգ, որը կարող է լինել ոսկրային համակարգը, մաշկը, ավշային հանգույցները



Նկար 1. ԼԲՀ-ի հյուսվածաբանական և ախտաբանական պատկերը

Նկարում ԼԲՀ-ի ախտահարման տիպիկ հյուսվածաբանական պատկերն է՝ ախտաբանական հիստոցիտներով և բորբոքային ինֆիլտրատով, որը ստացվել է ոսկրային բիոպտատից: Հեմատոքսիլին-էոզինով ներկված են գունատ ցիտոպլազմայով և երիկամի տեսք ունեցող կորիզներով հիստիոցիտները (A-B): Բիրբեկի հատիկներն էլեկտրոնային մանրադիտակի վրա (C), իմունոհիստոքիմիական հետազոտությամբ խիստ դրական Լանգերին/CD207(D), CD1a (E) և S100a (F): (աղբյուր՝ Carlos Rodriguez-Galindo, Carl E. Allen, Langerhans cell histiocytosis, Blood, 2020)

(որը չի առաջացել ԼԲՀ-ով այլ օրգանի ախտահարման հետևանքով), թոքերը, կենտրոնական նյարդային համակարգը և այլն (վահանագեղձ, ուրցագեղձ), [22]: Ընդ որում պրոցեսի մեջ կարող է ընդգրկված լինել մեկ օջախ՝ ունիֆոկալ ԼԲՀ (մեկ ոսկրի կամ ավշային հանգույցի ախտահարում) կամ բազմաթիվ օջախներ՝ մուլտիֆոկալ ԼԲՀ (բազմաթիվ ոսկրերի կամ ավշային հանգույցների ախտահարում), [22]: Բազմահամակարգային ԼԲՀ-ի դեպքում ախտահարված են լինում երկու կամ ավելի օրգաններ կամ օրգան-համակարգեր՝ երբեմն ընդգրկելով ռիսկի օրգանները (փայծաղ, լյարդ և/կամ ոսկրածուծ), [22]: Եզակի կամ բազմահամակարգային հիվանդությունների միջև տարբերությունը կարևոր է թե՛ բուժման, թե՛ պրոգնոզի համար [24]:

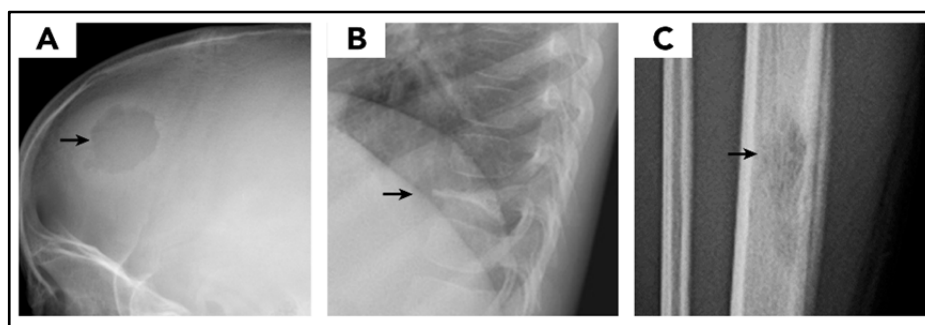
Կլինիկական պատկերը և դրսևորումները

Հիվանդության կլինիկական պատկերը կախված է ախտահարման օջախի տեղակայումից և ախտահարման աստիճանից [56]: Կլինիկական դրսևորումների սպեկտրը լայն է՝ տատանվելով ասիմպտոմ մեկուսացված մաշկային կամ ոսկրային ախտահարումից մինչև սուր, տարածուն, կայծակնային ընթացքով, կյանքին վտանգ սպառնացող, բազմահամակարգային ախտահարում [29]: Ըստ հաճախականության

նվազման՝ հիվանդությունը սովորաբար ընդգրկում է հետևյալ օրգանները՝ ոսկրերը (79%), մաշկը (36%), հիպոֆիզը (25%), լյարդը (16%), ոսկրածուծը (15%), փայծաղը (14%), ավշային հանգույցները (13%), թոքերը (13%) և կենտրոնական նյարդային համակարգը (5%), [56]: Երիկամներն ու սեռական գեղձերը սովորաբար ընդգրկված չեն լինում [51]:

Սովորաբար ոսկրային մեկուսացված ախտահարումներով դեպքերը հանդիպում են 5-ից 15 տարեկան հասակում, մինչդեռ բազմահամակարգային ԼԲՀ ավելի հաճախ հանդիպում է մինչև 5 տարեկան հասակը [16, 29]: Մինչև 1 տարեկան երեխաների շրջանում բազմահամակարգային հիվանդության դեպքում գերակշռում են մաշկի ախտահարումները [51]: Սուր տարածուն բազմահամակարգային ԼԲՀ-ն առավել հաճախ հանդիպում է մինչև 2 տարեկան երեխաների մոտ [56]: Համակարգային նշանները՝ տենդը, ընդհանուր թուլությունը և քաշի կորուստը, կարող են դիտվել ինչպես եզակի համակարգային, այնպես էլ բազմահամակարգային ԼԲՀ-ով հիվանդների մոտ: Մանկական հասակում մոտ 50% դեպքերում նկատվել է ջերմության բարձրացում [49]:

Ոսկրերը: Ոսկրային համակարգն ամենահաճախ ախտահարվող օրգան-համակարգն է [56]: Միաօջախային ախտահարումը հանդիպում է ավելի հաճախ, քան բազմաօջախայինը [42]: Հիմնականում օջախները տեղակայվում են գանգում, ողերում, վերջույթներում, կոնքում և կողոսկրերում [16]: Չնայած որոշ դեպքերում ոսկրային ախտահարումներն ասիմպտոմ են, հիվանդների մոտ հաճախ դիտվում են ցավ և շոշափվող գոյացություն ախտահարման շրջանում [56]: Այլ ախտանշանների մեջ են մտնում ախտահարված շրջանում բուրբ նվազող



Նկար 2. ԼԲՀ-ով ոսկրերի ախտահարման օջախների ռենտգեն պատկերներ՝ գանգի ախտահարում (A), ողի մարմնի տափակեցում («vertebra plana»), (B), ազդրի ախտահարում (C), (աղբյուր՝ Carlos Rodriguez-Galindo, Carl E. Allen, Langerhans cell histiocytosis, Blood, 2020)

ցավը, քաշի կորուստը և շարժումների սահմանափակումը [56]: Տիպիկ ռադիոլոգիական նշանները ներառում են գանգի ոսկրերի եզակի «պերֆորատիվ» լիտիկ ախտահարում, ողի մարմնի տափակեցում («vertebra plana») և երկար ոսկորների էնդոստալ այտուց (նկար 2), [16, 41, 42]:

Մաշկը: Չնայած մաշկային դրսևորումներն ավելի հազվադեպ են հանդիպում, քան ոսկրայինները, ըստ որոշ հետազոտությունների՝ դրանք մոտավորապես 80% դեպքերում հիվանդության առաջին դրսևորումներն են և հաճախ հիվանդության ախտորոշման համար առաջնային նշանները [43]: Հիվանդության դրսևորումները շատ բազմազան են, ինչը հանգեցնում է սխալ ախտորոշման բարձր ռիսկի (16%), [27]: Ախտահարումները կարող են լինել մեկուսացված կամ տարածուն, ինչպես նաև եզակի կամ բազմակի [26, 56]: Ըստ Չինաստանում իրականացված ռետրոսպեկտիվ հետազոտության, որի մեջ ուսումնասիրվել են ԼԲՀ-ի 918 դեպք (նորածիններից մինչև 65 տարեկան հասակ), 510 հիվանդի մոտ (56%) նկատվել են մաշկային ախտահարումներ, որոնցից 106-ի մոտ (12%)՝ որպես հիվանդության առաջնային դրսևորումներ [27]:

Մաշկային ընդհանուր դրսևորումներն են սեբորեային դերմատիտին նման ցանը (նկար 1A), էրիթեմատոզ (կարմրաշագանակագույն կեղևներով), թեփոտումով պապուլաներ (մակուլո-պապուլաներ), վահանիկներ, բծեր և էկզեմատոզ ախտահարումներ (նկար 1B և 1C), [24–26, 29, 43]: Մաշկային ախտահարումները հիմնականում տեղակայվում են գլխամաշկում, որովայնում, կրծքավանդակում, մեջքի շրջանում և մաշկային ծալքերում [26, 56]: Մաշկային ծածկույթների ախտահարումները սովորաբար ավելի ծանր ընթացք և խոցոտվելու հակում են ունենում [25, 51]: Մաշկային այլ դրսևորումներից են պետեխիաները, պուրպուրաները, հիպոպիգմենտացված մակուլաները, պապուլաները, վեզիկուլաները (բուլլաները) բշտերը, պուստուլաները, հանգույցները և բծերը [26, 56]: Կարող են առաջանալ նաև լնդերի հիպերտրոֆիա, բերանի խոռոչի լորձաթաղանթի խոցեր և ախտահարումներ [25, 56]: Եղունգների ախտահարումը համեմատաբար հազվադեպ է դիտվում և կարող է դրսևորվել ենթաեղունգային հիպերկերատոզի, պուստուլաների, պուրպուրաների, պարոնիխիաների, էրիթեմաների, օնիխաուքսիսի և օնիխոլիզիսի տեսքով [26, 56]: Բնածին ինքնաբուժվող ԼԲՀ-ն (նաև հայտնի է որպես Հաշիմոտո-Պրիցկերի հիվանդություն) միայն մաշկի ախտահարմամբ ուղեկցվող հիվանդություն է, որը սովորաբար դրսևորվում է ծնվելուց անմիջապես հետո կամ ծնվելուց որոշ ժամանակ անց որպես ասիմպտոմ բազմակի կամ

ավելի հազվադեպ՝ եզակի կարմրաշագանակագույն պապուլաների կամ հանգույցների տեսքով, որոնք հաճախ կեղևապատվում կամ խոցոտված են [37]: Չնայած օջախներ կարող են առաջանալ մարմնի ցանկացած մասում, բայց ամենից հաճախ դրանք տեղակայվում են վերջույթների վրա [37]:



Նկար 3. Գլխամաշկի վրա սերոբեռային դերմատիտին նման ցան, որը դրսևորվում է մաշկից թեթևակի բարձրացված պապուլաների տեսքով՝ ծածկված դեղնադարչնագույն թեփուկներով (A): Էրիթեմատոզ թեփուկավոր պապուլաներ գլխի վրա (B): Էրոզիվ էրիթեմատոզ ցան ձախ աճուկային շրջանում (C), (աղբյուր՝ Leung A. K. C., Lam J. M., Leong K. F. Childhood Langerhans cell histiocytosis: a disease with many faces, World Journal of Pediatrics, 2019)

Էնդոկրին համակարգը: Կենտրոնական ծագման (նեյրոգեն) ոչ շաքարային դիաբետը ԼԲՀ-ի ամենատարածված էնդոկրին դրսևորումն է, առաջանում է Լանգերհանսի բջիջներով հիպոթալամո-հիպոֆիզար համակարգի ախտահարման հետևանքով, որը հանգեցնում է հետևի հիպոֆիզի գեղձից հակադիուրետիկ հորմոնի սեկրեցիայի խանգարման [23]: Հիպոթալամո-հիպոֆիզար համակարգի ախտահարումը դիտվում է բազմահամակարգային հիվանդությամբ հիվանդների $\leq 50\%$ -ի մոտ: Հորմոնալ այլ խանգարումներ զարգանում են ընդհանուր առմամբ հիվանդների 20% -ի մոտ: Երկրորդ ամենատարածված էնդոկրինոպաթիան աճի հորմոնի անբավարարությունն է (10%), [20]: Վահանաձև գեղձի ախտահարումը հազվադեպ է նկարագրված գրականության մեջ. ընդհանուր առմամբ արձանագրվել է մոտ 75 դեպք, որոնք սովորաբար դրսևորվում են գեղձի դիֆուզ (59%) կամ հանգուցավոր (26%) անցավ մեծացմամբ, որը կարող է ունենալ էութիրեոիդ (41%), հիպոթիրեոիդ (20%) կամ ենթակլինիկական հիպոթիրեոիդ (11%) բնույթ [35]:

Թոքերը: Մեկուսացված թոքային ԼԲՀ սովորաբար հանդիպում է 20 -ից 40 տարեկան մեծահասակների շրջանում, և առնվազն 90% -ը

նշում են տվյալ պահին կամ նախկինում ծխախոտի օգտագործում: Մեկուսացված թոքային ձևը ԼԲՀ-ով պայմանավորված մեծահասակների մահացության հիմնական պատճառն է, 5 և 10-ամյա ապրելիության ցուցանիշները կազմում են համապատասխանաբար՝ 74% և 64% [7]: Թեև մեկուսացված թոքային հիվանդությունը հազվադեպ է հանդիպում երեխաների մոտ (<1%), թոքերի ընդգրկումը պրոցեսի մեջ հաճախ է հանդիպում բազմահամակարգային հիվանդության դեպքում ($\leq 41\%$) և սովորաբար դրսևորվում է տախիպնոեով, հազով և կրծքավանդակի շրջանում ցավերով (56%): Ախտանիշների սրությունը և ընթացքը կարող են տարբեր լինել՝ ասիմպտոմից մինչև արագ պրոգրեսիվող շնչառական անբավարարություն [14]:

Լյարդը: Լյարդի ախտահարում դիտվում է բացառապես բազմահամակարգային ԼԲՀ-ով հիվանդների մոտ: Հիվանդությունը կարող է դրսևորվել միայն հեպատոմեգալիայի կամ ֆունկցիոնալ խանգարումների (լյարդի ֆերմենտների մակարդակի բարձրացում, հիպոպրոտեինեմիա և հիպոալբումինեմիա), կամ դեղնուկի տեսքով, որն առաջանում է հիստիոցիտոզով պայմանավորված սկլերոզացնող խոլանգիտի հետևանքով [26, 56]:

Ավշային հանգույցները: Լիմֆատիկ հանգույցների ներգրավվածությունն ավելի հաճախ հանդիպում է մանկական հասակում հանդիպող բազմահամակարգային հիվանդության դեպքում [24]: Մեկուսացված ավշային հանգույցների ախտահարումը հազվադեպ է հանդիպում [18, 26] և հիմնականում ավելի մեծ տարիքի երեխաների և մեծահասակների մոտ [18]:

Ոսկրածուծը: Արյունաստեղծ համակարգի ներգրավումը կարող է հանգեցնել անեմիայի, լեյկոպենիայի և/կամ թրոմբոցիտոպենիայի: Անեմիան կարող է դրսևորվել գունատության, ընդհանուր թուլության, անորեքսիայի, գլխապտույտների և դյուրագրգռության տեսքով [26, 56]: Լեյկոպենիա ունեցող հիվանդների մոտ կարող են առաջանալ կրկնվող վարակներ, իսկ թրոմբոցիտոպենիա ունեցող հիվանդները կարող են ունենալ արյունահոսություն:

Կենտրոնական նյարդային համակարգը: Կենտրոնական նյարդային համակարգի (ԿՆՀ) ախտահարումը հանդիպում է ԼԲՀ-ով հիվանդների 5%-ի մոտ [34]: Էթմոիդ, ակնակապիճային, քունքային կամ այտային ոսկորների ախտահարման դեպքում կա կենտրոնական նյարդային համակարգի ընդգրկման բարձր

հավանականություն (25%), [56]: Կենտրոնական ծագման ոչ շաքարային դիաբետը, որն առաջանում է հիպոթալամո-հիպոֆիզար համակարգի ախտահարման հետևանքով, հանդիպում է հիվանդների 25%-ի մոտ [50]: Կախված ԿՆՀ-ի ախտահարման տեղակայումից՝ ի հայտ են գալիս այլ կլինիկական դրսևորումներ՝ գլխացավ, գլխապտույտ, փսխում, դիպլոպիա, ատաքսիա, մտավոր խանգարումներ, անձի փոփոխություն և նոպաներ:

Ախտորոշումը և տարբերակիչ ախտորոշումը

ԼԲՀ-ն ախտորոշվում է կլինիկապաթոլոգիական նշանների հիման վրա՝ ելնելով տիպիկ կլինիկական նշաններից և ախտահարված հյուսվածքի բիոպսիայի հյուսվածաբանական/իմունոհիստոքիմիական հետազոտությունից [17]:

Սովորաբար հիվանդի գնահատման համար անհրաժեշտ են հետևյալ լաբորատոր թեստերը՝ արյան ընդհանուր քննություն, բիոքիմիական քննություն՝ C-ռեակտիվ սպիտակուց, ասպարտատամինոտրանսֆերազ (ԱՍՏ), ալանինամինոտրանսֆերազ (ԱԼՏ), գամա-գլյուտամիլտրանսֆերազ (ԳԳՏ), կրեատինին, էլեկտրոլիտներ, ընդհանուր սպիտակուց, ալբումին, իմունոգլոբուլիններ (քանակական), լակտատդեհիդրոգենազ (ԼԴՀ), ֆերիտին, միզաթթու, միզանյութ, կոագուլոգրամա, մեզի ընդհանուր քննություն, որովայնի ուլտրաձայնային հետազոտություն, կրծքավանդակի ռենտգեն քննություն [17]:

ԼԲՀ ախտորոշումը դրվում է բիոպտատի հյուսվածաբանական և իմունոհիստոքիմիական (ԻՀՔ) քննության հիման վրա [26]: Նախընտրելի է բիոպտատը վերցնել ոսկրի օստեոլիտիկ օջախից կամ մաշկի ախտահարված հյուսվածքից [17]: Հյուսվածաբանական քննությամբ հետազոտվող նյութում հայտնաբերվում են ախտաբանական Լանգերհանսի բջիջներ [31], որոնց առկայությունը պետք է հաստատել կամ CD1a և CD207-դրական իմունոհիստոքիմիական հետազոտության, կամ էլեկտրոնային մանրադիտակով Բիբբեկի հատիկների հայտնաբերման միջոցով [21]: Վերջինս նախկինում ԼԲՀ-ի ախտորոշման «ոսկե ստանդարտ» է, սակայն ներկայումս կիրառելիությունը նվազել է՝ պայմանավորված ժամանակի և ֆինանսական սահմանափակումներով [17]:

Հնարավորության դեպքում պետք է որոշել BRAF V600E գենը: ԼԲՀ-ի կասկածով բոլոր հիվանդների մոտ BRAF մուտացիայի որոշումն այժմ համարվում է ստանդարտ գործընթաց, սակայն ոչ բոլոր բժշկական հաստատություններում է այն հասանելի [56]: Պետք է նշել, որ BRAF V600E գենի մուտացիան հիվանդության անբարենպաստ

գործոն է և հիմնականում հանդիպում է բազմահամակարգային ԼԲՀ-ի դեպքում [12]: ԼԲՀ ունեցող հիվանդների մոտ 65%-ի մոտ դենտրիտիկ բջիջներում հայտնաբերվում է այս մուտացիան [9]: Եթե ախտահարված բջիջների քանակը 5%-ից քիչ է (ստանդարտ ԴՆԹ սեքվենավորման մեթոդներով չի հայտնաբերվում), կարելի է կատարել պոլիմերազային շղթայական ռեակցիա (ՊՇՌ) կամ որոշել այս մուտացիան կրող շրջանառող բջիջների քանակը [10]:

Այն հիվանդներին, որոնք ունեն հեպատոսպլենոմեգալիա, անհայտ ծագման ցիտոպենիա կամ 2 տարեկանից փոքր տարիք, ցուցված է կատարել ոսկրածուծի միակողմանի ասպիրացիոն և տրեպան բիոպսիա՝ anti-CD1a-ն, և/կամ anti-CD207-ը (langerin) և anti-CD163-ը որոշելու նպատակով, ինչով հաստատել կամ ժխտել ԼԲՀ-ն [16, 24]:

Ոչ շաքարային դիաբետի կասկածի դեպքում պետք է վաղ առավոտյան վերցնել մեզի նմուշ՝ մեզի խտության, օսմոլարության և ջրային դեպրիվացիայի թեստի իրականացման համար [19]: Հիպոֆիզի դիսֆունկցիայի դեպքում պետք է իրականացնել էնդոկրին համակարգի ամբողջական հետազոտություն [19]: Հիպոֆիզի մեկուսացված ախտահարման ախտորոշման համար կարող է պահանջվել հիպոֆիզի բիոպսիա, սակայն հաշվի առնելով միջամտության ինվազիվ բնույթը՝ դրա նպատակահարմարությունը կախված է ախտահարման չափից և նյարդավիրաբույժի հմտությունից [6]: Հիպոֆիզի մեկուսացված ախտահարման կասկածի դեպքում ախտորոշման ճշտմանը կարող է նպաստել ծայրամասային արյան մեջ կամ ողնուղեղային հեղուկում BRAF V600E-ի հայտնաբերումը, որը թերևս թույլ չի տալիս տարբերակել ԼԲՀ-ն Էրդեյմ-Չեստերի հիվանդությունից [6]: Նման դեպքերում նպատակահարմար է սկսել էմպիրիկ բուժումը՝ հետագայում մագնիսառեզոնանսային շերտագրության (ՄՌՇ) միջոցով գնահատելով հիվանդության պատասխանը բուժմանը [6]:

Ճառագայթային ախտորոշման մեթոդներից կիրառվում են որովայնի ուլտրաձայնային հետազոտությունը (ՈւՁՀ), կրծքավանդակի ռենտգեն քննությունը, համակարգչային շերտագրությունը (ՀՇ), մագնիսառեզոնանսային շերտագրությունը (ՄՌՇ), ոսկրային սցինտիգրաֆիան, պոզիտրոն-էմիսիոն շերտագրությունը (ՊԷՇ): ՀՇ հետազոտությունը ցուցված է այն բոլոր դեպքերում, երբ կա թոքի, ակնակապիճի, պտկաձև ելունի, ողերի կամ կոնքի ախտահարման կասկած [30]: Գադոլինիումի կոնտրաստով գլխուղեղի ՄՌՇ քննությունը ցուցված է ԿՆՀ-ի ախտահարման նշաններ կամ ԿՆՀ-ի ախտահարման բարձր ռիսկ ունեցող բոլոր հիվանդներին [17]: Լյարդի կամ փայծաղի ախտահարման կասկածի դեպքում պետք է իրականացնել ՀՇ կամ ՄՌՇ հետազոտություն [25, 26]:

Տարբերակիչ ախտորոշում

ԼԲՀ-ի ախտորոշումը դժվար է իրականացնել՝ պայմանավորված տարբեր օրգան-համակարգերում կլինիկական դրսևորումների բազմազանությամբ [56]:

ԼԲՀ-ն ուսկրերում, ավշային հանգույցներում, ուրցագեղձում, լյարդում կամ փայծաղում տեղակայման դեպքում կարող է կլինիկորեն նմանվել լիմֆոմաներին, սովիդ ուռուցքներին կամ ԿՆՀ ուռուցքներին [56]: Մաշկի ախտահարումը կարող է նմանվել վասկուլիտին, մաշկային լիմֆոմային կամ Էրդիեյմ-Չեստերի հիվանդության (ԷՉՀ) դեպքում՝ մաշկի ախտահարմանը [56]: Թոքերի ախտահարումը կարող է նման լինել թոքերի ցանկացած ինտերստիցիալ հիվանդությունների կլինիկական դրսևորմանը [56]:

ԼԲՀ-ն իմունաֆենոտիպավորման և հյուսվածաբանական հետազոտություններով պետք է տարբերակել հիստիոցիտային և դենդրիտային բջիջների այլ հիվանդություններից, այլ չարորակ ուռուցքներից և հեմոֆագոցիտային, լիմֆոհիստիոցիտային և մակրոֆագային ակտիվացման համախտանիշներից [56]:

- **Լանգերհանսի բջջային սարկոմա (ԼԲՍ)** – ԼԲՍ-ն դժվար է տարբերել ԼԲՀ-ից, քանի որ դրանց իմունաֆենոտիպային առանձնահատկությունները միանման են և երբեմն կարող են համատեղվել: ԼԲՍ-ի դեպքում CD1a-ն և Լանգերինը նույնպես դրական են, սակայն այն ունի արտահայտված չարորակ բջջաբանական հատկություններ՝ արտահայտված միտոտիկ ակտիվություն ատիպիկ միտոզներով և բջջային ատիպիայով, որոնք պարտադիր նշաններ են ԼԲՍ-ի ախտորոշման համար [13]:
- **Էրդիեյմ-Չեստերի հիվանդություն (ԷՉՀ)** – հազվադեպ հանդիպող բազմահամակարգային հիստիոցիտային խանգարում է, առավել հաճախ նկատվում է մեծահասակների մոտ, հաճախ նմանվում է ԼԲՀ-ին: Հիստիոցիտային ինֆիլտրացիան հանգեցնում է տարբեր օրգան-համակարգերի քսանտոգրանուլոմատոզ ինֆիլտրատների (օրինակ՝ մաշկի, թոքերի, ոսկրերի, ուղեղային, դիմային, օրբիտալ և ռետրոօրբիտալ հյուսվածքների, հիպոֆիզի, հետորովայնային տարածության, սիրտանոթային համակարգի): Այս բջիջները կարող են շատ նման լինել յուվենիլ քսանտոգրանուլոմայի բջիջներին, քանի որ երկու հիվանդություններն էլ, ամենայն հավանականությամբ, ծագում են միևնույն մաշկային/ինտերստիցիալ դենդրոցիտներից: Երկար խոդովակավոր ուսկրերում ցավերն ու սիմետրիկ օստեոսկլերոտիկ ախտահարումները կարող են հուշել այս

ախտորոշման մասին, որը հաստատվում է բիոպսիայով և հետագա հյուսվածաբանական քննությամբ, որը ցույց է տալիս հիստիոցիտներ՝ ոչ լանգերհանսյան առանձնահատկություններով (օրինակ՝ CD1a և S-100- սպիտակուցների նկատմամբ բացասական էքսպրեսիա):

- **Յուվենիլ քսանտոգրանուլոմա (ՅՔԳ)** – ՅՔԳ-ն մաշկային դենդրոցիտների ֆենոտիպի հիստիոցիտային բջիջների բարորակ պրոլիֆերատիվ հիվանդություն է: Այն պատկանում է ոչ Լանգերհանս բջջային հիստիոցիտոզների մեծ խմբին և, որպես կանոն, հանդիպում է վաղ մանկական հասակում: ՅՔԳ-ն ի հայտ է գալիս կյանքի առաջին երկու տարիների ընթացքում որպես առանձին կարմրավուն կամ դեղնավուն պապուլա կամ հանգույց մաշկի վրա, առավել հաճախ՝ գլխի, պարանոցի և իրանի վերին շրջանում: Հյուսվածաբանորեն բնութագրվում է փրփրուն կամ Տուտոնի հսկա բջիջների առկայությամբ: Սովորաբար ՅՔԳ-ն ինքնալավացող հիվանդություն է: Երբեմն մաշկային ախտահարումները կարող են բազմակի լինել: Արտամաշկային կամ համակարգային ձևերը (գլխուղեղ, թոքեր, երիկամներ, փայծաղ, լյարդ, ոսկրածուծ և ռետրոօրբիտալ ուռուցքներ) չափազանց հազվադեպ են հանդիպում և կապված են մահացության բարձր մակարդակի հետ:
- **Բազմակի միելոմա** - ԼԲՀ-ի ոսկրերի օստեոլիտիկ ախտահարումները կարող են նմանվել բազմակի միելոմայի ժամանակ դիտվող ոսկրային ախտահարումներին [57]: Սակայն ԼԲՀ-ն հեշտությամբ կարելի է տարբերակել բազմակի միելոմայից՝ հյուսվածաբանորեն և իմունահիստոքիմիական առանձնահատկությունների հիման վրա, ինչպես նաև բազմակի միելոմայով հիվանդի արյան շիճուկում մոնոկլոնալ սպիտակուցի առկայությամբ [57]:
- **Հեմոֆագոցիտար լիմֆոհիստիոցիտոզ (ՀԼՀ)** – ՀԼՀ-ն և դրա հետ կապված մակրոֆագի ակտիվացման համախտանիշները համակարգային խանգարումներ են, որոնց դեպքում ոչ ուռուցքային հիստիոցիտները ներթափանցում են հյուսվածքներ: Ի տարբերություն ԼԲՀ-ի՝ այս խանգարումները կարող են դրսևորվել ոսկրածուծում հեմոֆագոցիտների զգալի ակտիվությամբ և բնորոշվում են տենդով, սպլենոմեգալիայով և մի շարք լաբորատոր տվյալների շեղումներով (ֆերրիտին, ԱԼՏ/ԱՍՏ և այլն) և/կամ հիվանդության հիմքում ընկած գենետիկական խանգարումներով [55]:
- **Ռոզայ-Դորֆմանի հիվանդություն (սինուսային հիստիո-**

ցիտոգով զանգվածային լիմֆադենոպաթիա) - Մակրոֆագ-կախյալ հազվադեպ հիվանդություն է, որն առավել հաճախ արտահայտվում է որպես համակարգային հիվանդություն՝ ազդելով ավշային հանգույցների և այլ օրգանների վրա, սակայն հազվադեպ է սահմանափակվում միայն մաշկով [58]: Թեպետ Ռոզայ-Դորֆմանի հիվանդության և ՀԼՀ-ի ախտաբանական բջիջները մակրոֆագերն են (S100+, CD68+, CD1a-), Ռոզայ-Դորֆմանի հիվանդությունը հյուսվածաբանորեն տարբերվում է մյուս հիստիոցիտային հիվանդություններից, քանի որ մակրոֆագերն իրենց ցիտոպլազմայում ունեն նորմալ լիմֆոցիտներ (էմպերիպոլեզ)՝ ի տարբերություն ՀԼՀ-ի հեմոֆագոցիտոզի [58]:

Վարումը

ԼԲՀ-ի բուժումը կախված է ախտահարման տեղակայումից և հիվանդության տարածվածությունից: ԼԲՀ-ի յուրաքանչյուր դեպք, որն ախտորոշվում է երեխաների (0-18տ.) և երիտասարդների (19-25տ.) շրջանում, ենթակա է մուլտիդիսցիպլինար մոտեցման, որը պետք է ընդգրկի հետևյալ մասնագետներին՝ առաջնային օդակի բժիշկ, ախտաբան, ճառագայթային թերապևտ, մանկական ուռուցքաբան, ռեաբիլիտոլոգ, մանկական բուժքույր, սոցիալական աշխատող, մանկական հոգեբան:

Ռիսկի գնահատում

ԼԲՀ-ն հետերոգեն հիվանդությունների խումբ է, որը կարող է դրսևորվել և՛ որպես մեկ օրգանի ախտահարմամբ ընթացող ցածր ռիսկայնությամբ հիվանդություն, և՛ տարածուն բազմաօրգանային սուր և քրոնիկ հիվանդացությամբ և մահացությամբ ընթացող հիվանդություն (բազմաօրգանային ախտահարմամբ հիվանդություն ռիսկի օրգանների ընդգրկմամբ), [30]: Ախտորոշելիս ռիսկի գնահատումն իրականացվում է՝ հաշվի առնելով հիվանդության տարածվածությունը և ռիսկի օրգանների ախտահարման առկայությունը կամ բացակայությունը (ոսկրածուծ, լյարդ, փայծաղ), [30]: Պացիենտներին բաժանում են երեք խմբի՝ եզակի համակարգային ԼԲՀ, ցածր ռիսկի բազմահամակարգային ԼԲՀ, բազմահամակարգային ԼԲՀ՝ ռիսկի օրգանների ախտահարմամբ [30]:

- **Եզակի համակարգային ԼԲՀ** - մուլտիֆոկալ կամ ունիֆոկալ օջախները հայտնաբերվում են մաշկում, ոսկրերում, ավշային հանգույցներում (բացառությամբ ԼԲՀ լիտիկ օջախը դրենավորող ավշային հանգույցի), թոքերում, ԿՆՀ-ում կամ այլ

հազվադեպ հանդիպող հատվածներում (թիմուս, վահանագեղձ): Պացիենտները սովորաբար չունեն համակարգային նշաններ (օր.՝ քաշի կորուստ, տենդ), [30]:

- **Բազմահամակարգային ԼԲՀ** – հիվանդներն ունենում են երկու և ավելի օրգանների ախտահարում՝ ռիսկի օրգանների ընդգրկմամբ կամ առանց դրանց: Ռիսկի օրգաններն են ոսկրածուծը, լյարդը և/կամ փայծաղը, վերջիններս ասոցիացված են ավելի անբարենպաստ պրոգնոզի հետ [30]: Չնայած, ըստ որոշ հետազոտությունների, թոքերը ևս կարելի է դասել ռիսկի օրգանների շարքում, սակայն եզրակացվել է, որ դրանց ախտահարումը քիչ է կապված անբարենպաստ ելքերի հետ [30]: Ի տարբերություն ռիսկի օրգան հասկացության՝ կա նաև ԿՆՀ-ի ախտահարման ռիսկային տեղակայում հասկացությունը, որը ներառում է պտկաձև, թրածև ելունների, ակնակապիճի, մաղոսկրի կամ քունքոսկրի շրջանները [30]:

Եզակի համակարգային հիվանդություն

Մաշկի մեկուսացված ախտահարման դեպքում խորհուրդ է տրվում հիվանդի հսկողություն առանց հատուկ բուժում իրականացնելու [36, 47]: Դեպքերի մեծ մասում մաշկի մեկուսացված ախտահարումներն ինքնաբերաբար հետ են զարգանում, հատկապես բնածին ինքնաբուժվող ԼԲՀ-ի դեպքերում [53]: Մաշկային մեկուսացված ախտահարումներով դեպքերը պետք է գտնվեն հատուկ հսկողության տակ, քանի որ նրանցից զգալի մասի մոտ կա բազմահամակարգային ԼԲՀ-ի զարգացման բարձր հավանականություն [47, 56]: Որոշ դեպքերում կարող են կիրառվել տեղային կիրառման տակրոլիմուս/կորտիկոստերոիդներ, բերանացի կիրառման մետոտրեքսատ, հիդրօքսյուրիա, թալիդոմիդ կամ պսորալեն և թերապիա՝ ուլտրամանուշակագույն А լույսով [36, 47]:

Ճակատային, պարիետալ կամ ծոծրակային ոսկորի մեկուսացված ախտահարումը (ԿՆՀ ռիսկի հետ չկապված) կարող է բուժվել կուրետաժով՝ ախտահարման օջախ կորտիկոստերոիդների ներմուծման հետ զուգակցված կամ առանց դրա [25, 30, 47, 56]: Պտկաձև, ակնակապիճային, քունքային կամ մաղոսկրի մեկուսացված ախտահարման դեպքում (ԿՆՀ ռիսկի հետ կապված) կարող է պահանջվել բերանացի օգտագործման պրեդնիզոլոնով և ներերակային վինբլաստինով համակցված բուժում [25, 30, 47, 56]: Ողնաշարի կամ ազդրոսկրի ախտահարման դեպքում կարող են արդյունավետ լինել ճառագայթային թերապիան և կորսետների կիրառումը [25, 30, 47, 56]:

Մեկ ավշային հանգույցի ախտահարման դեպքում նախընտրելի է կատարել վիրաբուժական ճանապարհով հեռացում [30, 56]: Եթե առկա են երկու կամ ավելի ռեզիդուար ավշային հանգույցներ, բուժումը բաղկացած է համակարգային կորտիկոստերոիդների կարճ կուրսից [30, 56]: Բուժման հանդեպ ռեզիստենտ ավշային հանգույցների պարագայում կարող է պահանջվել քիմիաթերապիա, ինչպես բազմահամակարգային ԼԲՀ-ի դեպքում [30, 56]:

Բազմահամակարգային հիվանդություն

Այս դեպքում բոլոր հիվանդներին խորհուրդ է տրվում սկզբնական 6 շաբաթ տևողությամբ քիմիաթերապիա վինբլաստին + պրեդնիզոն սխեմայով [30, 56]: Բուժման հետագա մոտեցումը կախված է ինիցիալ թերապիայի հանդեպ պատասխանից, ռիսկի օրգանների (արյունաստեղծ օրգաններ, լյարդ, փայծաղ) սկզբնական ախտահարում ունենալուց/բացակայությունից [30, 56]: Եթե բուժման ֆոնին առկա է դրական դինամիկա, ապա ցուցված է շարունակել բուժման ընթացքը, ընդհանուր՝ 12 ամիս տևողությամբ [30, 56]: Շարունակական քիմիաթերապիան վինբլաստինով և պրեդնիզոնով զուգակցված բուժում է, ռիսկի օրգանների ախտահարում ունեցող հիվանդների համար նաև մերկապտոպոլին [30, 56]: Եթե հիվանդի կողմից ինիցիալ քիմիաթերապիային բավարար պատասխան չի եղել, ապա նպատակահարմար է անցնել երկրորդ շարքի դեղամիջոցներին [30, 56]:

Որոշ դեպքերում, կախված ախտահարման օջախից, կարող է անհրաժեշտություն առաջանալ հավելյալ բուժման, ինչպիսիք են հորմոնալ թերապիան, լսողության վերականգնմանն ուղղված բուժումը և այլն: Բուժման ավարտից հետո հիվանդները պետք է գտնվեն երկարատև հսկողության տակ՝ հիվանդության չկրկնվելու և հետագա բարդություններից խուսափելու համար [56]:

Կանխատեսություն

Հիվանդության կանխատեսումը կախված է մի շարք գործոններից, այդ թվում՝ ախտորոշման պահին հիվանդի տարիքից, հիվանդության զարգացման արագությունից, ընդգրկված օրգանների քանակից և օրգանների ֆունկցիայի խանգարման աստիճանից [23, 45]: ԼԲՀ-ի հետևանքները պահպանվում են հիվանդների ավելի քան 50%-ի մոտ [48]: Ընդհանուր առմամբ եզակի համակարգային ախտահարմամբ դեպքերը հակված են ավելի բարենպաստ արդյունքների, քան բազմահամակարգային ախտահարմամբ հիվանդները՝ «ռիսկի օրգանների» ներգրավմամբ կամ առանց դրա [25, 43]: Մահացության մակարդակը շատ ցածր է եզակի համակարգային ԼԲՀ-ով հիվանդների

շրջանում, մինչդեռ բազմահամակարգային ԼԲՀ-ի դեպքերում մահացության մակարդակը տատանվում է 10-ից 50%-ի սահմաններում [31]: Ամենավատ պրոգնոզն ունեն 2 տարեկանից ցածր երեխաները, ովքեր ունեն տարածուն բազմահամակարգային ԼԲՀ և օրգանների ֆունկցիոնալ խանգարումներ [45]: Երբ օջախը տեղայնացված է լինում ոսկրերում կամ մաշկում, ախտահարումը կարող է ինքնաբերաբար լուծվել մի քանի ամիսների կամ տարիների ընթացքում [31]: Բնածին ինքնաբուժվող ԼԲՀ-ն ունի լավագույն պրոգնոզը, քանի որ մաշկի վնասվածքները հակված են ինքնալավացման ամիսների ընթացքում [5, 37, 50]:

Լանգերհանս բջջային հիստիոցիտոզը բնութագրվում է տարբեր օրգան-համակարգերում Լանգերհանսի բջիջների անկանոն պրոլիֆերացիայով և կուտակմամբ: Պայմանավորված հիվանդության բազմաթիվ տարատեսակ ոչ սպեցիֆիկ դրսևորումներով, որոնք շատ հաճախ քողարկվում են այլ հիվանդությունների տակ, ԼԲՀ-ի ախտորոշումը շարունակում է մարտահրավեր հանդիսանալ տարբեր նեղ մասնագիտացում ունեցող բժիշկների համար: Ախտորոշման գործընթացն ավելի հեշտ դարձնելու համար կարևոր է պատշաճ ճանաչել ԼԲՀ-ի կլինիկական դրսևորումների լայն սպեկտրը:

Ընդունված է 05.04.22

Лангергансоклеточный гистиоцитоз – болезнь, скрывающаяся под множеством масок

**А. А. Авагян, С. О. Данелян, И. В. Халатян, Л. М. Крмоян,
Р. Х. Папян**

Лангергансоклеточный гистиоцитоз (ЛКГ) – это редкое гематологическое заболевание, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией и накоплением клеток Лангерганса в разных органах и системах органов. Зачастую диагностика заболевания является сложной задачей для врача в связи с широким варьированием клинических проявлений ЛКГ.

Цель данной статьи – обобщить характеристики ЛКГ, клинические проявления, особенности и трудности в диагностике, а также современные подходы к лечению заболевания.

Сбор данных был произведен посредством поисковой системы PubMed с использованием запросов по теме «Лангергансоклеточный гистиоцитоз». Собранные материалы включали метаанализы, рандомизированные контролируемые испытания, клинические исследования и учебные пособия.

Пациентов с ЛКГ, как правило, разделяют на две группы в зависимости от степени поражения при постановке диагноза, а именно на моносистемный ЛКГ и мультисистемный ЛКГ. Поражения могут быть унифокальными и мультифокальными. Спектр клинических проявлений довольно широк, варьируя от бессимптомного изолированного поражения кожи или костей до жизненно опасных

состояний с широким вовлечением систем органов. Диагноз основан на типичных клинических проявлениях и гистологическом/иммуногистохимическом исследовании биоптата пораженной ткани. Лечение ЛКГ зависит от локализации поражения и распространенности заболевания, включая наблюдение больного, хирургическое лечение, химиотерапию, иммунотерапию и лучевую терапию.

По причине множественных неспецифических проявлений ЛКГ, которые зачастую маскируются под другими заболеваниями, диагностика ЛКГ по-прежнему является сложной задачей для врачей разных специализаций.

Langerhans Cell Histiocytosis – Disease Hidden Under Many Masks

**A. A. Avagyan, S. H. Danelyan, I. V. Khalatyan, L. M. Krmoyan,
R. Kh. Papyan**

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare hematological disorder characterized by the proliferation and accumulation of Langerhans cells in various organs and organ systems. Often, the diagnosis of the disease is complicated due to the wide variation in the clinical manifestations of LCH. This study aims to summarize the general characteristics of LCH, clinical manifestations, diagnostic features, and difficulties, as well as modern approaches to the treatment of the disease.

Data collection was performed using the PubMed search engine using queries on the topic "Langerhans cell histiocytosis". The collected materials included meta-analyses, randomized controlled trials, clinical trials, and teaching aids.

Patients with LCH are generally divided into two groups based on the degree of involvement at diagnosis: namely monosystem LCH and multisystem LCH. Lesions can be unifocal and multifocal. The spectrum of clinical manifestations is quite wide, ranging from asymptomatic isolated lesions of the skin or bones to life-threatening conditions with wide involvement of organ systems. Diagnosis is based on typical clinical presentation and histological/immunohistochemical examination of a biopsy specimen of the affected tissue. Treatment for LCH depends on the location of the lesion and the extent of the disease, including watchful waiting, surgical removal of the lesion, chemotherapy, immunotherapy, and radiation therapy.

Due to the multiple nonspecific manifestations of LCH, which are often disguised as other diseases, the diagnosis of LCH is still a difficult task for doctors of various specialties.

Գրականություն

1. Allen, C.E. *et al.*: Cell-specific gene expression in Langerhans cell histiocytosis lesions reveals a distinct profile compared with epidermal Langerhans cells. *J Immunol.* 184, 8, 4557–4567 (2010). <https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.0902336>.
2. Allen, C.E. *et al.*: How I treat Langerhans cell histiocytosis. *Blood.* 126, 1, 26–35 (2015). <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2014-12-569301>.
3. Aricò, M. *et al.*: Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer.* 39, 16, 2341–2348, 2003. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(03\)00672-5](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(03)00672-5).
4. Badalian-Very, G. *et al.*: Pathogenesis of Langerhans Cell Histiocytosis, 2012. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020712-163959>.

5. *Badalian-Very, G. et al.*: Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 116, 1919–1923, 2010.
6. *Berres, M.L. et al.*: BRAF-V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups. *The Journal of Experimental Medicine*. 211, 4, 669, 2014. <https://doi.org/10.1084/JEM.20130977>.
7. *Berres, M.L. et al.*: Progress in understanding the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis: back to Histiocytosis X? *British Journal of Haematology*. 169, 1, 3–13 (2015). <https://doi.org/10.1111/BJH.13247>.
8. *Bhatia, P. et al.*: BRAF V600E mutation in childhood Langerhans cell histiocytosis correlates with multisystem disease and poor survival. *Blood Cells Mol Dis*. 82, 2020. <https://doi.org/10.1016/J.BCMD.2019.102356>.
9. Borowitz et al.: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 2008.
10. *Braier, J. et al.*: Outcome in children with pulmonary Langerhans cell Histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 43, 7, 765–769, 2004. <https://doi.org/10.1002/PBC.20112>.
11. *Coury, F. et al.*: Langerhans cell histiocytosis reveals a new IL-17A-dependent pathway of dendritic cell fusion. *Nat Med*. 14, 1, 81–87 (2008). <https://doi.org/10.1038/NM1694>.
12. *DiCaprio, M.R., Roberts, T.T.*: Diagnosis and management of langerhans cell histiocytosis. *J Am Acad Orthop Surg*. 22, 10, 643–652, 2014. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-22-10-643>.
13. *Donadieu, J. et al.*: Medical management of langerhans cell histiocytosis from diagnosis to treatment. *Expert Opin Pharmacother*. 13, 9, 1309–1322, 2012. <https://doi.org/10.1517/14656566.2012.688028>.
14. *Edelweiss, M. et al.*: Lymph node involvement by Langerhans cell histiocytosis: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 20 cases. *Hum Pathol*. 38, 10, 1463–1469, 2007. <https://doi.org/10.1016/J.HUMPATH.2007.03.015>.
15. *Grifo, A.H.*: Langerhans cell histiocytosis in children. *J Pediatr Oncol Nurs*. 26, 1, 41–47, 2009. <https://doi.org/10.1177/1043454208323915>.
16. *Grois, N. et al.*: Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr*. 156, 873–881, 2010.
17. *Harmon, C.M., Brown, N.*: Langerhans Cell Histiocytosis: A Clinicopathologic Review and Molecular Pathogenetic Update. *Arch Pathol Lab Med*. 139, 10, 1211–1214, 2015. <https://doi.org/10.5858/ARPA.2015-0199-RA>.
18. *Haupt, R. et al.*: Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer*. 60, 2, 175–184 (2013). <https://doi.org/10.1002/PBC.24367>.
19. *Iraji, F. et al.*: Langerhans Cell Histiocytosis: A Case Report with Unusual Cutaneous Manifestation. *Adv Biomed Res*. 7, 1, 102, 2018. https://doi.org/10.4103/ABR.ABR_119_17.
20. *J Krooks, M.M.A.W.*: Langerhans cell histiocytosis in children: History, classification, pathobiology, clinical manifestations, and prognosis. *J Am Acad Dermatol*. 78, 1035–1044, 2018.
21. *Jezierska, M. et al.*: Langerhans cell histiocytosis in children - a disease with many faces. Recent advances in pathogenesis, diagnostic examinations and treatment. *Postepy dermatologii i alergologii*. 35, 1, 6–17, 2018. <https://doi.org/10.5114/PDIA.2017.67095>.
22. *Leung, A.K.C. et al.*: Childhood Langerhans cell histiocytosis: a disease with many faces. *World Journal of Pediatrics* 2019 15:6. 15, 6, 536–545, 2019. <https://doi.org/10.1007/S12519-019-00304-9>.
23. *Li, Z. et al.*: Two case report studies of Langerhans cell histiocytosis with an analysis of 918 patients of Langerhans cell histiocytosis in literatures published in China. *Int J Dermatol*. 49, 1169–1174, 2010.
24. *Merglová, V. et al.*: Langerhans cell histiocytosis in childhood - review, symptoms in the oral cavity, differential diagnosis and report of two cases. *J Craniomaxillofac Surg*. 42, 2, 93–100, 2014. <https://doi.org/10.1016/J.JCMS.2013.03.005>.
25. *Minkov, M. et al.*: LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS Histiocyte Society Evaluation and Treatment Guidelines, 2009.

26. *Morimoto, A. et al.*: Recent advances in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Int.* 56, 4, 451–461, 2014. <https://doi.org/10.1111/PED.12380>.
27. *Nicholson, H.S. et al.*: The epidemiology of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 12, 2, 379–384, 1998. [https://doi.org/10.1016/S0889-8588\(05\)70517-7](https://doi.org/10.1016/S0889-8588(05)70517-7).
28. *Papadopoulou, M. et al.*: The multiple faces of Langerhans cell histiocytosis in childhood: A gentle reminder. *Mol Clin Oncol.* 8, 3, 2018. <https://doi.org/10.3892/MCO.2017.1539>.
29. *Papo, M. et al.*: Systemic Histiocytosis (Langerhans Cell Histiocytosis, Erdheim-Chester Disease, Destombes-Rosai-Dorfman Disease): from Oncogenic Mutations to Inflammatory Disorders. *Curr Oncol Rep.* 21, 7, 2019. <https://doi.org/10.1007/S11912-019-0810-6>.
30. *Patten, D.K. et al.*: Solitary langerhans histiocytosis of the thyroid gland: a case report and literature review. *Head Neck Pathol.* 6, 2, 279–289, 2012. <https://doi.org/10.1007/S12105-011-0321-8>.
31. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board: Langerhans Cell Histiocytosis Treatment (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries, 2002.
32. *Pettinger, K.J. et al.*: Cutaneous Langerhans cell histiocytosis presenting in a neonate. *Arch Dis Child.* 103, 993, 2018.
33. *Ribeiro, K.B. et al.*: Ethnicity, race, and socioeconomic status influence incidence of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 62, 6, 982–987, 2015. <https://doi.org/10.1002/PBC.25404>.
34. *Rodriguez-Galindo, C., Allen, C.E.*: Langerhans cell histiocytosis. *Blood.* 135, 16, 1319–1331, 2020. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.2019000934>.
35. *S Khung, J.B.E.A.-B.A.L.G.S.A.A.C.*: Skeletal involvement in Langerhans cell histiocytosis. *Insights Imaging.* 4, 569–579, 2013.
36. *S Poompuen, J.C.L.T.*: Diverse cutaneous manifestation of Langerhans cell histiocytosis: a 10-year retrospective cohort study. *Eur J Pediatr.* 178, 771–776, 2019.
37. *Salotti, J.A. et al.*: Incidence and clinical features of Langerhans cell histiocytosis in the UK and Ireland. *Arch Dis Child.* 94, 5, 376–380, 2009. <https://doi.org/10.1136/ADC.2008.144527>.
38. *Satter, E.K., High, W.A.*: Langerhans cell histiocytosis: a review of the current recommendations of the Histiocyte Society. *Pediatr Dermatol.* 25, 3, 291–295, 2008. <https://doi.org/10.1111/J.1525-1470.2008.00669.X>.
39. *Stålemark, H. et al.*: Incidence of Langerhans cell histiocytosis in children: a population-based study. *Pediatr Blood Cancer.* 51, 1, 76–81, 2008. <https://doi.org/10.1002/PBC.21504>.
40. *Thacker, N., Abba, O.*: Pediatric Langerhans cell histiocytosis: state of the science and future directions. Undefined, 2019.
41. TW Chow, W.L.F.C.S.K.W.C.V.L.: Late outcomes in children with Langerhans cell histiocytosis. *Arch Dis Child.* 102, 830–835, 2017.
42. *Uppal, P. et al.*: Clinical profile of Langerhans Cell Histiocytosis at a tertiary centre: a prospective study. *Indian J Pediatr.* 79, 11, 1463–1467 (2012). <https://doi.org/10.1007/S12098-012-0719-7>.
43. *Weitzman, S., Egeler, R.M.*: Langerhans cell histiocytosis: update for the pediatrician. *Curr Opin Pediatr.* 20, 1, 23–29, 2008. <https://doi.org/10.1097/MOP.0B013E3282F45BA4>.
44. Windebank, K., Nanduri, V.: Langerhans cell histiocytosis. *Arch Dis Child.* 94, 11, 904–908, 2009. <https://doi.org/10.1136/ADC.2007.125872>.
45. *WP McCullough, A.P.*: Langerhans cell histiocytosis presenting as chronic otitis externa. *Pediatr Emerg Care.* 33, 67–69, 2017.
46. *Yu, J. De et al.*: Congenital Self-Healing Langerhans Cell Histiocytosis. *Journal of Pediatrics.* 184, 232–232.e1, 2017. <https://doi.org/10.1016/J.JPEDS.2017.01.040>.
47. *Yu, R.C. et al.*: Clonal proliferation of Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. *Lancet.* 343, 767–768, 1994.

48. UpToDate - Clinical features and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis, https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-hemophagocytic-lymphohistiocytosis?topicRef=8385&source=see_link, last accessed 2021/12/15.
49. UpToDate - Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of Langerhans cell histiocytosis, https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-langerhans-cell-histiocytosis?source=history_widget, last accessed 2021/12/10.
50. UpToDate - Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis, https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-clinical-features-laboratory-manifestations-and-diagnosis?sectionName=DIAGNOSIS&topicRef=8385&anchor=H25&source=see_link#H25, last accessed 2021/12/15.
51. UpToDate - Peripheral lymphadenopathy in children: Etiology, https://www.uptodate.com/contents/peripheral-lymphadenopathy-in-children-etiology?sectionName=Rosai-Dorfman%20disease&topicRef=8385&anchor=H28&source=see_link#H28, last accessed 2021/12/15.