

УДК 616-006.443-53.2-071+576.3

**О.І. Дорош^{1,2,3}, О.А. Петрончак⁴, Р.В. Гулей⁴, К.І. Бур'янова^{1,5,6},
Ю.С. Масинник⁷, М.І. Душар⁸, Г.В. Руда¹, Т.В. Бурак¹**

Дисемінована форма хвороби Ердгейма—Честера. Клінічний випадок

¹КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», Україна

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

³Клініка гематології «Doctor Smart», м. Львів, Україна

⁴ТОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія», м. Львів, Україна

⁵Науково-медичний центр Святої Параскеви, м. Львів, Україна

⁶КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги міста Львова», Україна

⁷Центр медичних інновацій «NOVO», м. Львів, Україна

⁸ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів

Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.2(114): 67-82. doi 10.15574/SP.2021.114.67

For citation: Dorosh OI, Petronchak OA, Guley RV, Burianova KI et al. (2021). Disseminated form of Erdheim—Chester's disease. Clinical case. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(114): 67-82. doi 10.15574/SP.2021.114.67

Уперше в Україні описано клінічний перебіг, особливості діагностичних обстежень та труднощі у верифікації хвороби Ердгейма—Честера (ХЕЧ) у 13-річної дівчинки. Хвороба дебютувала з артритів правого колінного та правого гомілково-стопного суглобів. Згодом з'явилася слабкість у ногах, накульгування, дитині складно було піднятися сходами. Під час магнітно-резонансної томографії головного мозку в супра-, інтратенторіальній та внутрішньомозковій ділянках виявлено численні вогнищеві ураження кори, білої мозкової речовини обох півкуль головного мозку і лівої гемісфери мозочка. Через 8 міс від початку первинних скарг виявлено нижній в'ялий парепарез, змішаний парез правої руки, атактичний синдром, не могла стояти на пальцях ніг. За даними комп'ютерної томографії виявлено поширене вогнищеве ураження кісток, центральної нервової системи, у тому числі головного мозку, оболонки спинного мозку, черепних нервів, корінців і спинномозкових нервів, а також легень, печінки, підшлункової залози, нирок, абдомінальних лімфатичних вузлів, очеревини, матки, піхви, грудних залоз; виявлено скінтиграфічні ознаки дифузного ураження кісток черепа, хребта, тазу, трубчатих кісток кінцівок. Діагноз ХЕЧ у дівчинки верифіковано через 9 міс після появи первинних скарг за допомогою гістологічного, імуногістохімічного та молекулярно-генетичного досліджень. Гістіоцитарні клітини були позитивні до антигенів CD68 і CD14, а негативні — до CD1a, CD207, S-100 і BRAFV600E.

За результатами власного спостереження, зазначена патологія може зустрічатися в дитячому віці в осіб жіночої статі. Рідкісність цього захворювання та різноманітність клінічних і патологічних особливостей є проблемою для клініцистів та патологоанатомів. Діагностика хвороби є ускладненою та тривалою навіть за умови залучення широкого кола фахівців і різноманітних методів обстеження (ультразвукового дослідження, рентгенографії, магнітно-резонансної і комп'ютерної томографії). Сподіваємося, що ознайомлення з широким спектром патологічних ознак ХЕЧ, описаних у цьому повідомленні, допоможе практикуючим клініцистам та патологоанатомам діагностувати хворобу на ранніх стадіях захворювання та ефективно надавати фахову медичну допомогу таким пацієнтам.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: хвороба Ердгейма—Честера, гістіоцитоз, діти, гістологічне дослідження.

Disseminated form of Erdheim Chester's disease. Clinical case

O.I. Dorosh^{1,2,3}, O.A. Petronchak⁴, R.V. Guley⁴, K.I. Burianova^{1,5,6}, Yu.S. Masynnyk⁷, M.I. Dushar⁸, H.V. Ruda¹, T.V. Burak¹

¹Communal noncommercial enterprise of Lviv regional council «Western Ukrainian Specialized Pediatric Medical Centre», Ukraine

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

³Hematology Clinic «Doctor Smart», Lviv, Ukraine

⁴Private limited company «Western Histology Laboratory», Lviv, Ukraine

⁵Medical Center of St. Paraskeva, Lviv, Ukraine

⁶Clinical Municipal Emergency Hospital, Lviv, Ukraine

⁷Center for Medical Innovations NOVO, Lviv, Ukraine

⁸SI «Institute of Hereditary Pathology of the NAMS of Ukraine», Lviv, Ukraine

For the first time in Ukraine, the article describes the clinical case, features of diagnostic examinations and the difficulty of the verification of Erdheim—Chester disease (ECD) of a 13-year-old girl. The disease debuted with arthritis of the right knee and right ankle joints. Subsequently, there was weakness in the legs, limping, it was difficult for the child to climb the stairs. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain in the supra-, intratentorial and intracerebral areas revealed numerous focal lesions of the cortex, the white medulla of both hemispheres of the brain and the left hemisphere of the cerebellum. 8 months after the initial complaints, she was diagnosed with lower flaccid paraparesis, mixed paresis of the right hand, atactic syndrome, she could not stand on her toes. Based on the results of computer tomography (CT), a widespread focal lesion of the bones, the central nervous system (including the brain, membranes of the spinal cord, cranial nerves, roots and spinal nerves), lungs, liver, pancreas, kidneys, abdominal lymph nodes, peritoneum, uterus, vagina, mammary glands. Scintigraphic signs of diffuse lesions of the bones of the skull, spine, pelvis, tubular bones of the extremities. After 9 months after the appearance of primary complaints the ECD diagnosis was confirmed using histological, immunohistochemical and molecular genetic studies. Histiocytic cells were positive for antigens CD68 and CD14, and negative for CD1a, CD207, S-100 and BRAFV600E.

Our observation shows that this pathology can occur in childhood of a female person. The rarity of this disease and the variety of clinical and pathological features are a problem for clinicians and pathologists. Diagnosis of the disease is difficult and long even with the involvement of a wide range of specialists and various examination methods (ultrasound, radiography (RTG), MRI, CT). We hope that familiarity with the wide range of pathological changes in ECD described in this message, will help practicing clinicians and pathologists diagnose disease in the early stages and effectively provide professional medical care to such patients.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: Erdheim—Chester disease, histiocytosis, children, histological examination.

Диссеминированная форма болезни Эрдгейма Честера. Клинический случай

О.И. Дорош^{1,2,3}, О.А. Петрончак⁴, Р.В. Гулей⁵, К.И. Бурьянова^{1,5,6}, Ю.С. Масынник⁷, М.И. Душар⁸, Г.В. Руда¹, Т.В. Бурак¹

¹КНП Львовского областного совета «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр», Украина

²Львовський національний медичинський університет імені Данила Галицького, Україна

³Клиника гематологии «Doctor Smart», г. Львов, Украина

⁴ТОВ «Западноукраїнська гистологічна лабораторія», г. Львов, Украина

⁵Научно-медицинский центр Святой Параскевы, г. Львов, Украина

⁶Коммунальное некоммерческое предприятие «Больница скорой медицинской помощи города Львова», Украина

⁷Центр медицинских инноваций «NOVO», г. Львов, Украина

⁸ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины», г. Львов

Впервые в Украине описаны клиническое течение, особенности диагностических исследований и трудности верификации болезни Эрдгейма—Честера (ХЭЧ) у 13-летней девочки. Болезнь дебютировала артритами правого коленного и правого голеностопного суставов. Впоследствии появилась слабость в ногах, прихрамывание, ребенку трудно было подняться по лестнице. При магнитно-резонансной томографии головного мозга в супра-, интратенториальных и внутримозговых областях определены многочисленные очаговые поражения коры, белого мозгового вещества обоих полушарий головного мозга и левой гемисферы мозжечка. По истечении 8 мес с момента появления первичных жалоб диагностированы нижний вялый парапарез, смешанный парез правой руки, атактический синдром. Девочка не могла стоять на пальцах. По результатам компьютерной томографии обнаружено распространенное очаговое поражение костей, центральной нервной системы, в том числе головного мозга, оболочек спинного мозга, черепных нервов, корешков и спинномозговых нервов, а также легких, печени, поджелудочной железы, почек, абдоминальных лимфатических узлов, брюшины, матки, влагалища, молочных желез; выявлены скинтиграфические признаки диффузного поражения костей черепа, позвоночника, таза, трубчатых костей конечностей. Диагноз ХЭЧ верифицирован по истечении 9 мес после появления первичных жалоб на основании гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований. Гистиоцитарные клетки были положительные относительно антигенов CD68 и CD14, отрицательные — CD1a, CD207, S-100 и BRAFV600E.

По результатам собственного наблюдения, данная патология может встречаться в детском возрасте у лиц женского пола. Редкость этого заболевания и разнообразие клинических и патологических особенностей является проблемой для клиницистов и патологоанатомов. Диагностика болезни является затруднительной, невзирая на привлечение широкого круга специалистов и различных методов обследования (УЗИ, РТГ, МРТ, КТ). Мы надеемся, что знакомство с широким спектром патологических изменений при ХЭЧ, описанных в этом сообщении, поможет практикующим клиницистам и патологоанатомам диагностировать болезнь на ранних стадиях заболевания, что позволит оказывать эффективную профессиональную медицинскую помощь таким пациентам.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. На проведение исследований получено информированное согласие родителей ребенка.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: болезнь Эрдгейма—Честера, гистиоцитоз, дети, гистологическое исследование.

Вступ

Хвороба Ердгейма—Честера (ХЕЧ) — це рідкісне захворювання з поліорганним ураженням і несприятливим прогнозом, яке належить до групи не-лангергансоклітинних гістіоцитозів [36–42,56,57,65–67,69,75]. Патогенез та етіологія цієї патології не з'ясовані. Для зазначеної хвороби характерна ксантигранулематозна інфільтрація різних тканин пінистими гістіоцитами, клітинами Тутона, класів CD68+, CD1a-, зустрічається нечасто позитивний результат S100 [27]. Клінічна презентація захворювання залежить від поширеності й тяжкості органних уражень. Захворювання здебільшого діагностується в пацієнтів віком 40–70 років [27], зазвичай спочатку уражує кістки, але може — будь-який орган і тканини з різноманітними клінічними проявами, з коливаннями від безсимптомних до мульти-системних форм, загрозливих життю пацієнтів [5,26,37,38,46,51,52,55,60,65,67,69,74,79]. Клінічний перебіг захворювання зумовлює труднощі діагностування, тому нерідко пацієнти протягом тривалого часу консультуються в багатьох спеціалістів. Опис власного клінічного випадку дасть змогу звернути увагу на можливість розвитку ХЕЧ, донести до медичної спільноти актуальні відомості про

хворобу, особливості її перебігу, оскільки необізнаність часто зумовлює неправильність і невчасність встановлення діагнозу.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Клінічний випадок

Дівчинка віком 13 років уперше у вересні 2020 року звернулася на консультацію до дитячого гематолога КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр» (КНП ЛОР ЗУСДМЦ).

З анамнезу відомо, що хворіє з грудня 2019 року, коли з'явилася припухлість правого коліна. У Тернопільській обласній дитячій клінічній лікарні дитині діагностовано артрит правого колінного та правого гомілково-стопного суглобів, асоційований з антинуклеарними антитілами (*Antinuclear antibody*, ANA), синдром вродженої дисплазії сполучної тканини, плосковальгусну деформацію стоп, лівобічний кіфосколиоз I ст. Під час лабораторних обстежень виявлено анемію легкого ступеня, нейтрофіліоз, значне підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ). У загальному аналізі крові (ЗАК) встановлено такі показники: еритроцити (Er) — 3,99 Т/л, гемоглобін

(Гб) — 109 г/л, лейкоцити (Ле) — 6,8 г/л; лейкоцитарна формула: паличкоядерні нейтрофіли (п) — 6%, сегментоядерні (с) — 57%, базофільні (б) — 0%, еозинофільні (е) — 1%, лімфоцити (л) — 28%, моноцити (м) — 8%, тромбоцити (Тр) — 434 г/л, ШОЕ — 30 мм/год. Біохімічний аналіз крові (БАК): аланінаміно-трансфераза (АЛТ) — 12,6 МО/л, аспартатаміно-трансфераза (АСТ) — 8,4 МО/л, загальний білірубін — 5,1 мкмоль/л, амілаза — 32,5 МО/л, загальний білок — 54,4 г/л, альбумін — 54,9%, протеїнограма: α_1 — 5,3%, α_2 — 10,5%, β — 15,4%, γ — 13,8%, лактатдегідрогеназа (ЛДГ) — 81,3 МО/л, Са — 2,25 ммоль/л, Р — 1,97 ммоль/л, лужна фосфатаза (ЛФ) — 169,2 МО/л, К — 4,4 ммоль/л, Na — 140,0 ммоль/л, сечовина — 5,9 ммоль/л, креатинін — 53,0 мкмоль/л, сечова кислота — 166,0 мкмоль/л, залізо сироватки крові — 21,2 мкмоль/л, феритин — 129 нг/мл, антинуклеарні антитіла (ANA) в титрі 1:320, HLA B27 (-), С-реактивний білок (СРБ) — 9,0 мг/мл, креатинфосфокіназа (КФК) — 38,6 мкмоль/л. Під час ультразвукового дослідження (УЗД) виявлено ознаки бурситу правого гомілково-стопного суглоба та тендовагініту медіального зв'язкового комплексу, потовщення синовіальної оболонки до 5 мм, ознаки синовіту та тендовагініту колінного суглоба. На рентгенографії (РТГ) гомілково-стопних (рис. 1) і колінних суглобів у двох проєкціях кістково-деструктивних змін не встановлено (рис. 2а, 2б).

Ехокардіографія (Ехо-КГ) у нормі. Ревматологом призначено вольтарен. Оскільки терапія вольтареном була неефективною, рекомендовано магнітно-резонансну томографію (МРТ). Під час МРТ правого колінного суглоба (28.12.2019) виявлено плямисті ділянки зниження МР-сигналу від кісткового мозку діафізів та епіфізів стегнової, малогомілкової та великогомілкової кісток, які інфільтрують кістковий мозок описаних кісток субтотально. Ідентичний осередок зміни МР-сигналу від кісткового мозку визначено в нижньому полюсі надколінника. У субхондральних відділах медіального виростка стегнової кістки виявлено географічної форми ділянку зміни МР-сигналу з чіткими нерівними контурами, розміром 17x17 мм. Подібні ділянки зміни МР-сигналу виявлено в центральних відділах латерального виростка стегнової кістки. Суглобовий хрящ збереженої товщини, характеристики МР-сигналу не змінені. Інших змін не відмічено.



Рис. 1. Рентгенографія правого гомілково-стопного суглоба

Висновок: Дифузне та мультифокальне інфільтративне ураження кісткового мозку стегнової, великогомілкової та малогомілкової кісток. Асептичний некроз медіального виростка стегнової кістки, інфаркти кісткового мозку латерального виростка стегнової кістки (рис. 3а, 3б). Запідозрено захворювання системи крові. Спостерігалася дитячим гематологом за місцем проживання.

27.01.2020 виконано повторно УЗД і виявлено ознаки зникнення гіалінового хряща правого колінного суглоба та тендопатії патерально-



Рис. 2 а, б. Рентгенографія колінних суглобів

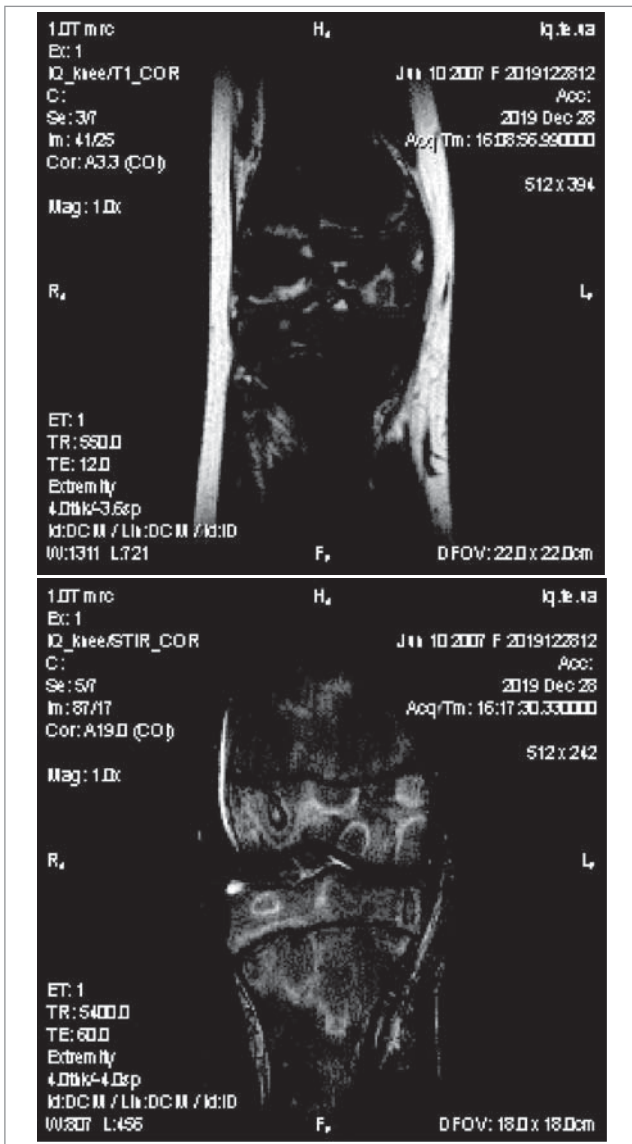


Рис. 3. МРТ: а) плямисті ділянки, зниження МР-сигналу в Т1-режимі від кісткового мозку діафізів та епіфізів стегнової, малогомілкової та великогомілкової кісток; б) ділянки кільцеподібної форми трабекулярного набряку кісткового мозку у видимих кістках колінного суглоба

го зв'язкового комплексу. У березні 2020 року – катаральні явища, ознаки гострого респіраторного захворювання, субфебрильна гарячка (37,6°C) протягом 3 діб. Стан, на думку батьків, – стабільний.

У червні 2020 року з'явилася слабкість у ногах, не було сили піднятися сходами. Згодом почала накульгувати. Рекомендована ревматологом РТГ кісток тазу та кульшових суглобів із відведенням у кульшових суглобах патології не виявила (рис. 4а, 4б, 4в). Визначено гормони щитоподібної залози: анти-ТПО, вільний Т3, вільний Т4 – у нормі, незначне підвищення тиреотропний гормон (ТТГ) – 4,63–4,94 мМО/л (норма – 0,4–4,0). У ЗАК: підвищене ШОЕ – 21 мм/год, Ле – 6,65 г/л,

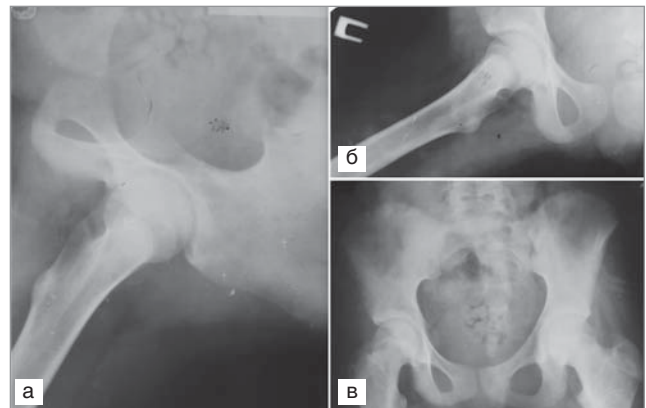


Рис. 4. Рентгенографія: а–б) кульшового суглоба у відведенні; в) кісток тазу

Ер – 4,37 Т/л, Гб – 117 г/л, середній вміст гемоглобіну в еритроциті (МСН) – 26,8 пг, середня концентрація гемоглобіну в еритроциті (МСНС) – 31,1 г/дл, стандартне відхилення розподілу еритроцитів по об'єму (RDW-SD) – 47,2 fl, середній об'єм тромбоцитів (MPV) – 9,5 fl, нейтрофіли – 47,2%, л – 43%, е – 2,4%, б – 0,3%, моноцити – 7,1%; 25-гідроксिवітамін D (25(OH)D) – 27,22 нг/мл (норма ≥ 20); ANA – 1:320, ревматоїдний фактор (RF) аутоантитіла IgA – 0,17, RF аутоантитіла IgG – 0,1, RF аутоантитіла IgM – 0,66, циклічний цитруліновий пептид антитіла IgG (А-CCP) – менше 8, А-CCP – менше 8; ВІЛ/СНІД не виявлено; Anti-Toxo-IgG – 4,99 МО/мл, HBsAg – 0,29, Anti-HCV IgG – 0,22, *Anti-Echinococcus gr.* IgG, IgA, IgM – 0,2.

Консультована невропатологом і нейрохірургом, рекомендовано МРТ головного мозку (ГМ). Під час МРТ ГМ із довенним контрастуванням (14.06.2020) виявлено множинні утвори кортикально/субкортикально в обох півкулях ГМ і лівій півкулі мозочка, а також у ділянці нижки гіпофіза, в обох мосто-мозочкових кутах; у проекції III, V, VII пар черепно-мозкових нервів, твердій оболонці над правою гемисферою ГМ та у правій лобній кістці. Результати трактовано, як прояви гістіоцитозу клітин Лангерганса. На МРТ шийного відділу хребта візуалізовано утворення правих міжхребцевих нервів C5, C6, C7, Th1, паравертебральних м'яких тканин зліва на рівні Th1-2. Множинні вузлики у верхівках обох легень. Диференціація між гістіоцитозом із клітин Лангерганса та проявами факоматозу, вторинного ураження центральної нервової системи (ЦНС) і кісткового мозку хребців і груднини (рис. 5а, 5б, 5в, 5г).

Дитині призначено лікування преднізолоном упродовж 5 діб. Стан поліпшився. Реко-

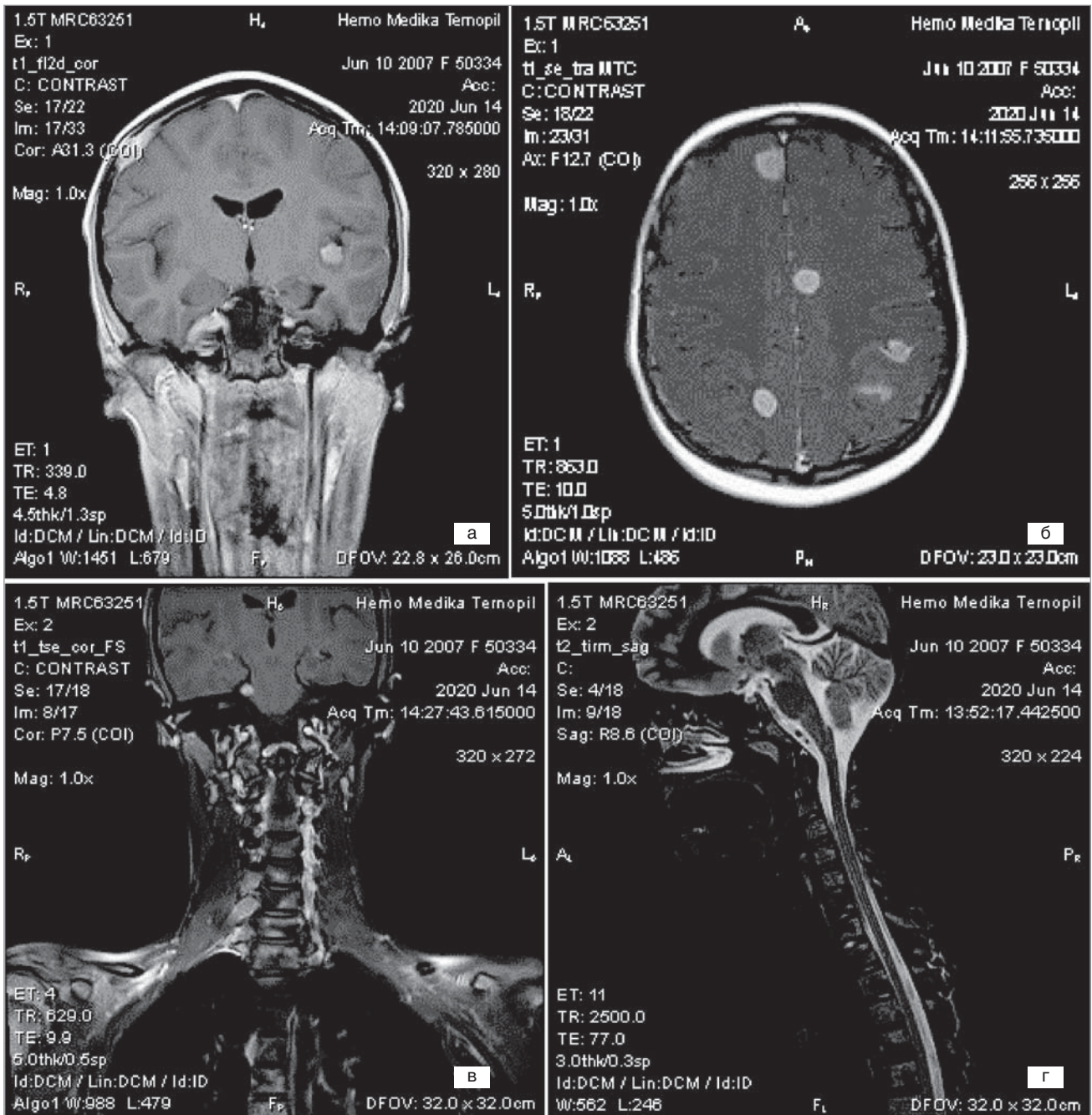


Рис. 5. МРТ: а) утвори з патологічним накопиченням контрастної речовини (КР) твердою оболонкою справа, у ділянці латеральної борозни зліва та в ділянці V черепно-мозкового нерва справа; б) множинні утвори з патологічним накопиченням КР у гемісферах ГМ; в) утвори правих міжхребцевих нервів С5, С6; г) гетерогенність структури/ураження кісткового мозку шийних та видимих грудних тіл хребців

мендовано гістологічне дослідження. Дівчинку неодноразово консультовано різними спеціалістами, але остаточного діагнозу не встановлено. Під час повторної КТ (нативної), проведеної 03.07.2020, виявлено множинні вузлики легень у комплексі з множинним остеобластичним ураженням тіл грудних і поперекових хребців, випіт у малому тазі, гепато- та спленомегалію. 13.07.2020 дитину госпіталізовано до НДСЛ «ОХМАТДИТ» (м. Київ). Клінічно: нижній

в'ялий парапарез, змішаний парез правої руки, не могла стати на пальці ніг, атактичний синдром. 15.07.2020 дівчинці повторно зроблено КТ із внутрішньовенним контрастом (рис. 6а, 6б, 6в, 6г, 6д, 6е, 6є, 6ж, 6з, 6і).

Результат обстеження. Кістки: у правій тім'яній кістці візуалізується вогнище нерівномірної деструкції з акцентом у центральній зоні, діаметром близько 26 мм, з нерівномірними чіткими контурами, з м'якотканинним ком-

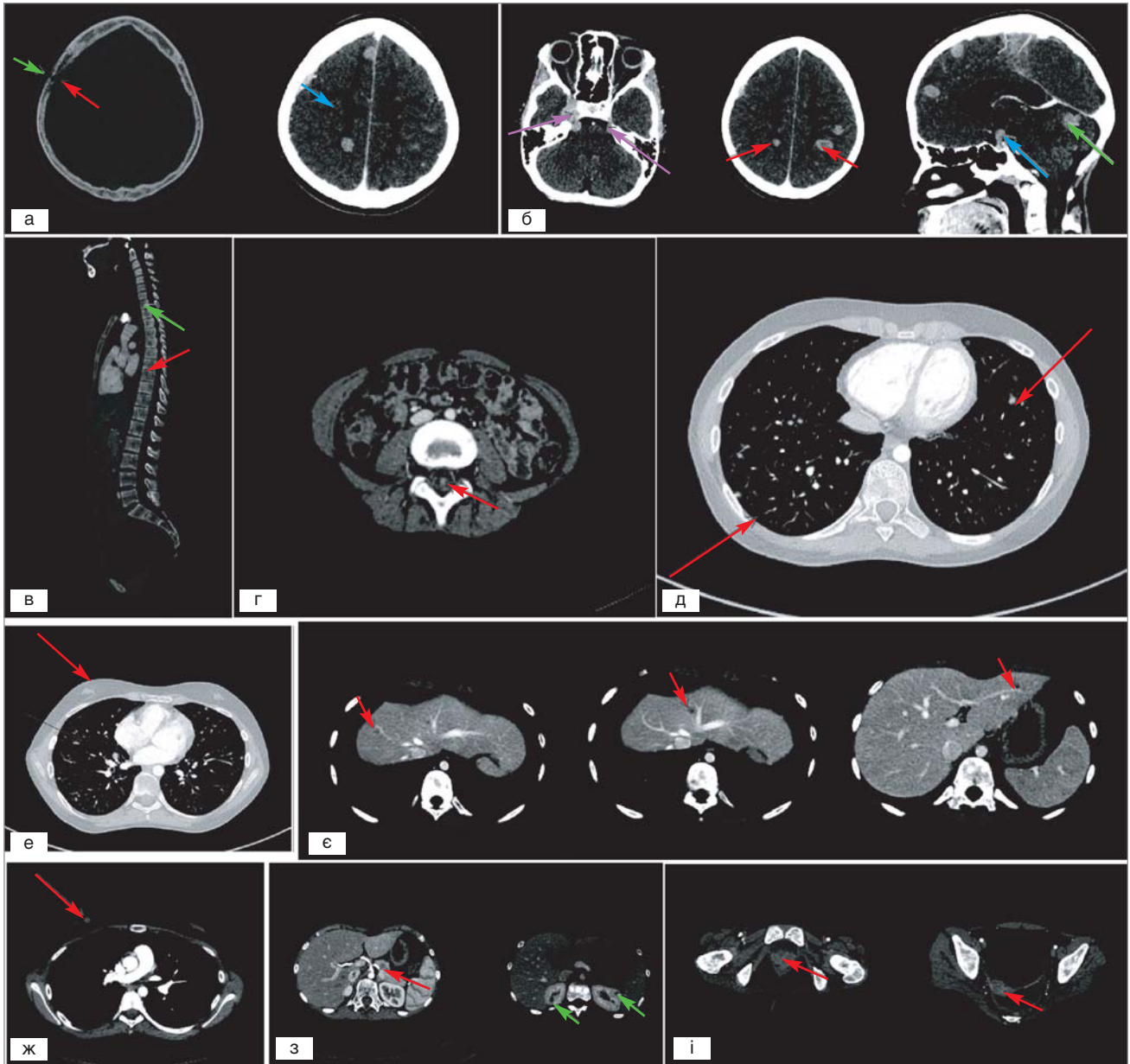


Рис. 6. КТ із внутрішньовенним контрастом: **а** – нечітко контурована ділянка деструкції правої тім'яної кістки (червона стрілка) з підпапневротичним компонентом (зелена стрілка) та епісубдуральним компонентом з інвазією ТМО ознаками накопичення КР (синя стрілка); **б** – в обох гемісферах ГМ (червона стрілка), мозочка (зелена стрілка) візуалізуються гіперденсні вогнища, що інтенсивно накопичують КР. Аналогічне вогнище – в гіпофізі (синя стрілка), трійчатому нерві білатерально, більш виражене справа (фіолетова стрілка); **в** – у хребцях на усіх рівнях множинні літичні (червона стрілка) та склеротичні (зелена стрілка) вогнища; **г** – вузлові утвори спинномозкового каналу, що залучають корінці та спинномозкові нерви шийного і поперекового відділів хребта; **д** – у паренхімі обох легень візуалізуються множинні поліморфні солідні вузлики на зразок «матового скла» нечітко контуровані, середнім розміром від 1 до 6 мм, розміщені субплеврально, периваскулярно; **е** – уздовж міжчасткової плеври простежуються вузловий утвір розміром до 6 мм, що накопичує КР; **є** – гіподенсні утвори SIVa, SVIII правої частки печінки, SII лівої частки без ознак накопичення КР; **ж** – у верхньолатеральному квадранті правої молочної залози візуалізується вузловий гіподенсний утвір середнього розміру до 11 мм (схожий утвір — у лівій молочній залозі); **з** – гіподенсні утвори підшлункової залози (червона стрілка) та обох нирок (зелена стрілка); **і** – у тілі, шийці, піхві візуалізуються вузлові утвори, що помірно накопичують КР

понентом, що виступає підпапневротично до 1,5 мм та епі/субдурально з проростанням у тверду мозкову оболонку (ТМО), до 9 мм, що має посилене контрастування (рис. 6а). У хребцях на усіх рівнях, у грудині, менше в кістках тазу і ребрах простежуються множинні вогнища літичного та змішаного характеру,

без видимого параосального компонента (рис. 6в). У видимих відділах плечових та стегнових кісток без вогнищевих змін. Голова: в паренхімі мозку та мозочку простежуються множинні вогнища діаметром до 15 мм, що мають досить інтенсивне, рівномірне контрастування та чіткі контури, місцями з пери-

фокальним набряком (рис. 6б). Аналогічного характеру ураження простежуються в ніжці, лійці та передніх відділах гіпофіза, у трійчастому нерві справа з його потовщенням до 15 мм, початкове ураження лівого трійчастого нерва до 5 мм товщиною. Хребет: у ділянці вертебрального каналу візуалізуються множинні вузлові утворення, що залучають оболонки, корінці та спинномозкові нерви на рівні шийного та поперекового відділів, зокрема в ділянці С3-С6, залучаючи екстрафорамінальні відділи корінців і відповідні нерви, товщина уражень — до 10 мм, більше справа; на рівні L3-L5 ураження корінців веретеноподібної форми, товщиною 4–6 мм, довжиною до 30 мм (рис. 6г). У ділянці шиї лімфовузлів немає. Органи грудної клітки: у паренхімі легень обабіч візуалізуються множинні вузлові утворення розміром 1–6 мм, що мають периваскулярне та парасептальне розподілення, нечіткі контури (рис. 6д). Трахеобронхіальне дерево: нормально розвинуто, галуження без особливостей, стінки не потовщені, без порушень прохідності. Плевра: простежуються поодинокі вузлові потовщення з контрастним підсиленням, розміром до 2,6 мм. У плевральних порожнинах обох гемітораксів рідина не візуалізується (рис. 6е). Середостіння, серце — без особливостей. У порожнині перикарда рідини немає. Аорта та магістральні судини розташовані типово, рівномірні, без значних звужень і тромбозів. Додаткові утворення у передньому середостінні не виявлені. Лімфовузли середостіння не збільшені. Аксилярні лімфовузли — без особливостей, до 5–8 мм. Відмічаються множинні вузлові ущільнення в обох грудних залозах до 5–7 мм у поперечнику (рис. 6ж). Діафрагма: справа та зліва розташована типово, без видимих дефектів і потовщень. Шлунок звичайної конфігурації, слизова оболонка потовщена по великій кривизні до 6–7 мм. Печінка звичайної форми, мінімально збільшена, краніокаудальний розмір 15 см, однорідної структури. Паренхіма печінки переважно однорідна, але простежуються гіповаскулярні вогнища в 4-му сегменті до 7 мм, у 8-му сегменті — до 7 мм (рис. 6є). Внутрішньопечінкові жовчні шляхи не розширені. Жовчний міхур у нормі. Селезінка не збільшена, без особливостей. Підшлункова залоза (ПЗ) звичайної форми та розмірів. Паренхіма залози переважно гомогенна, але простежуються поодинокі гіповаскулярні вогнища до 7 мм (рис. 6з). Протока ПЗ — без видимого розширення, перипанкреатична

клітковина однорідна. Наднирники — без особливостей. Нирки: паренхіма неоднорідна, з множинними гіповаскулярними вогнищами 5–10 мм у поперечнику (рис. 6з). Очеревина дифузно уражена вузловими утвореннями 1–8 мм з акцентом у ділянці тазу, місцями зі злиттям та утворенням конгломератів, зокрема, у правій здухвинній ділянці біля загального здухвинного пучка 17x30x15 мм, місцями візуалізуються підпаювання петель кишечника, не виключена інвазія стінок тонкого кишечника. Помірна кількість рідини в черевній порожнині, більше — у заглибленнях тазу. Сечовий міхур добре наповнений, контури чіткі, без особливостей. Органи тазу: в матці візуалізуються вузлові утворення з ослабленим контрастуванням, 17 мм, 11 мм, 19 мм у поперечнику, що залучають тіло та шийку; також — у піхві (рис. 6і). Простежуються множинні мезентеріальні лімфовузли до 12 мм, місцями у вигляді пакетів, більше — у брижі правих відділів товстої кишки. Заочеревинні та пахові лімфовузли не збільшені. Аорта та магістральні судини — без особливостей. **Висновок** «Поширене вогнищеве ураження кісток, ЦНС (у тому числі головного мозку, оболонок спинного мозку, черепних нервів, корінців і спинномозкових нервів), легень, печінки, ПЗ, нирок, абдомінальних лімфовузлів, очеревини, матки, піхви, грудних залоз».

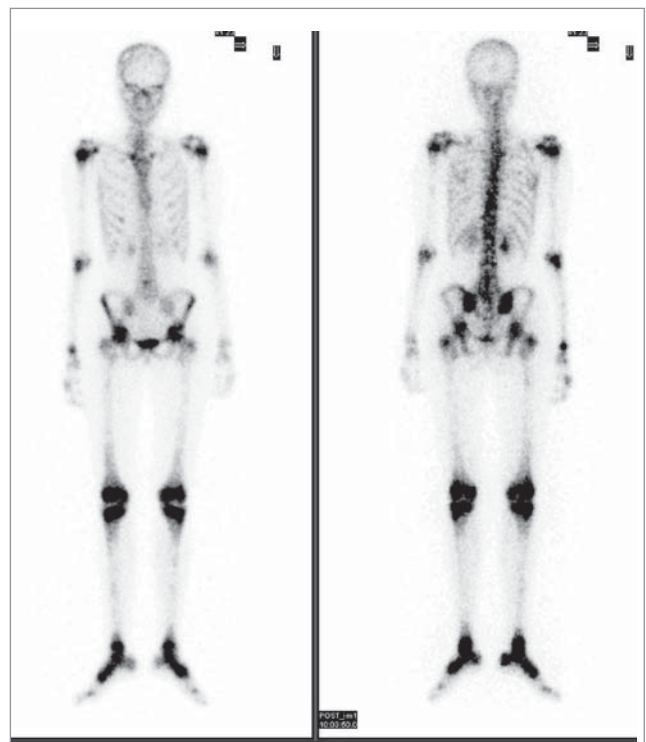


Рис. 7. Остеосцинтиграфія: ознаки дифузного ураження кісток черепа, хребта, тазу, трубчатих кісток кінцівок

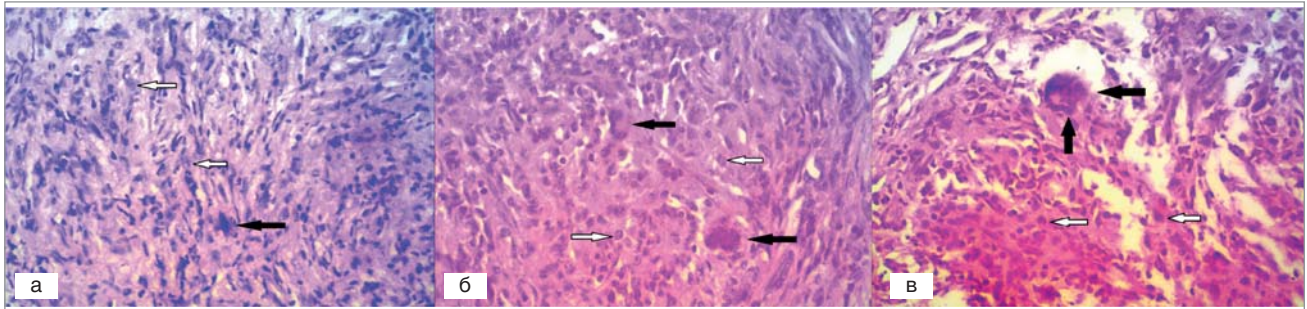


Рис. 8 а-в. Проліферати клітин із морфологією гістіоцитів (біла стрілка) з поодинокими гігантськими клітинами Тутона (чорна стрілка); Н&Е, збільшення 40 х

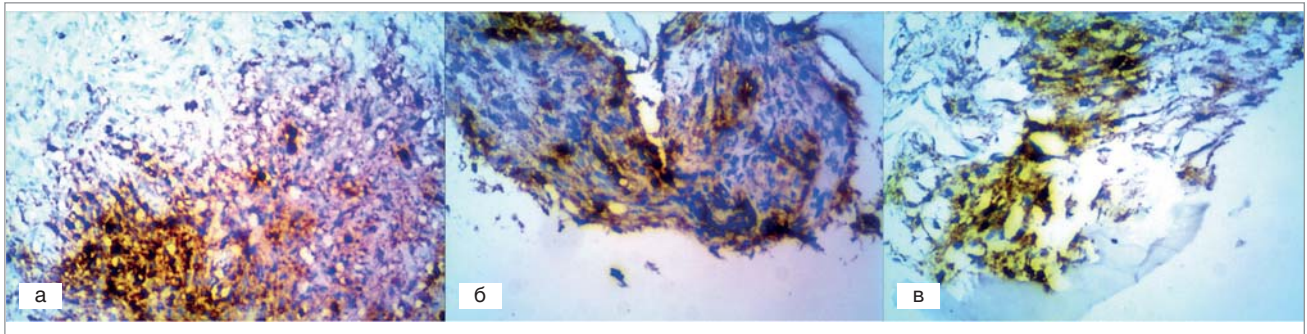


Рис. 9 а-в. Імуногістохімічне дослідження: пухлинні клітини вогнищево позитивні з CD45, збільшення 40 х

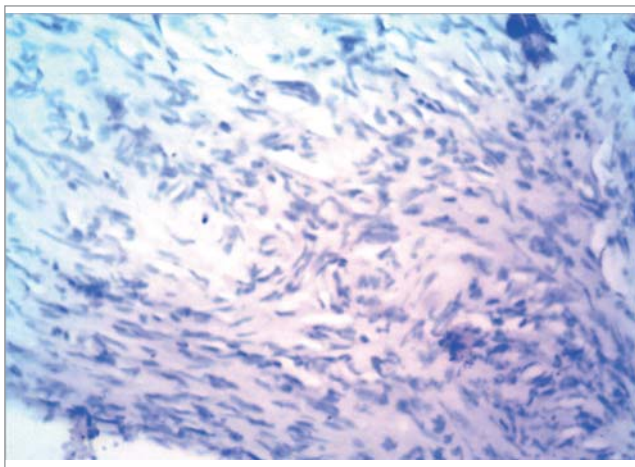


Рис. 10. Імуногістохімічне дослідження: пухлинні клітини CD1а-негативні, збільшення 40 х

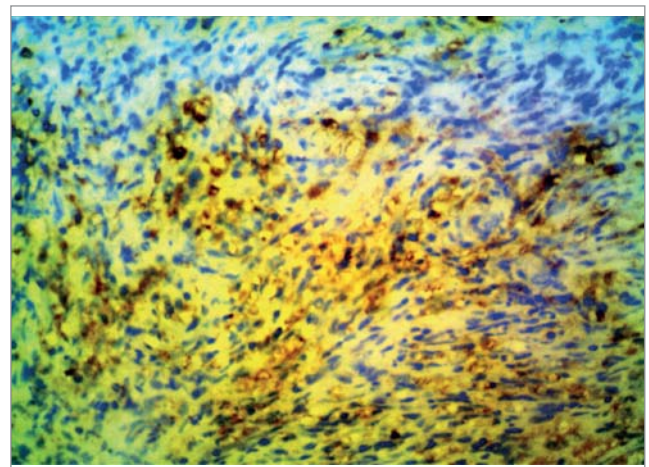


Рис. 11. Імуногістохімічне дослідження: пухлинні клітини вогнищево позитивні з S-100, збільшення 40 х

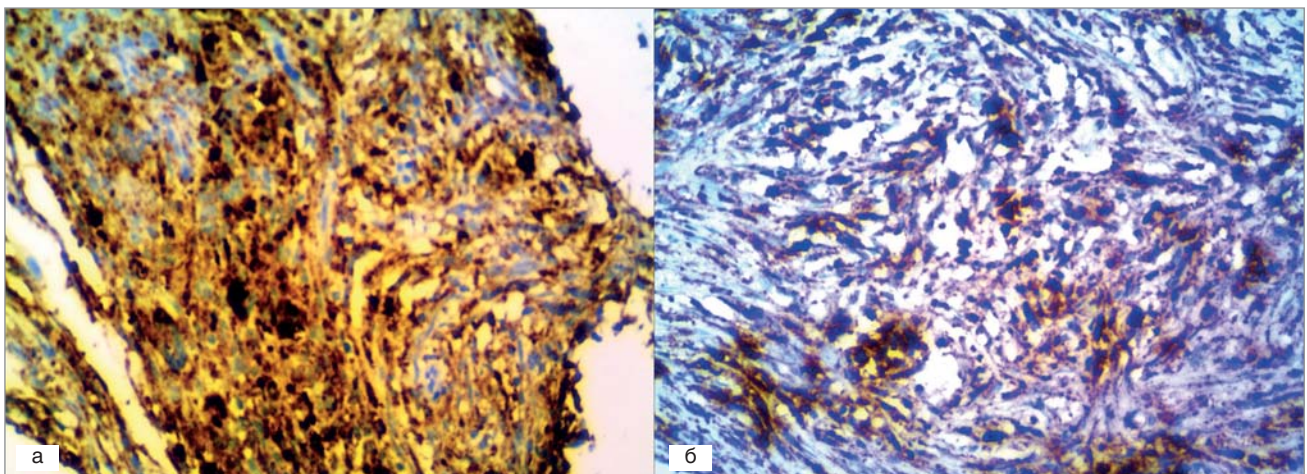


Рис. 12 а,б. Імуногістохімічне дослідження: пухлинні клітини позитивні з CD68, збільшення 40 х

Остеосцинтиграфія (24.07.2020): визначається дифузно-нерівномірною фіксацією препарату в кістках склепіння черепа, на усьому хребті (грудний і верхньопоперековий відділ — 135–140%), нерівномірне накопичення радіаційного фармацевтичного препарату (РФП) у кістках тазу, дистальних метафізах плечових і стегнових кісток, діафізах плечових, стегнових і великих гомілкових кісток. Висновок: Сцинтиграфічні ознаки дифузного ураження кісток черепа, хребта, тазу, трубчатих кісток кінцівок (рис. 7).

За результатами гістологічного дослідження, виконаного у НДСЛ «ОХМАТДИТ» (м. Київ), гістологічна та імуногістохімічна картина відповідає нейрофібромі (нейрофіброматоз з ураженням кістки). Імуногістохімічно: експресія S100 і нейрофіламентів, слаба вогнищева експресія Vcl-2, експресія β -катеніну не виявлена. Індекс проліферації Ki-67 — до 2%. Рекомендовано молекулярно-генетичне дослідження і консультацію медичного генетика для верифікації нейрофіброматозу.

Після діагностування нейрофіброматозу дитину скеровано до Інституту раку (м. Київ), де рекомендовано лікування лангергансоклітинного гістіоцитозу за місцем проживання. Дитина з батьками повернулися до Тернополя, звідки їх скерували до Львова для верифікації діагнозу. Огляд у КНП ЛОР ЗУСДМЦ: загальний стан відносно задовільний. Дитина активна і не має скарг. Шкіра блідо-рожева, без висипань. На грудній клітці — післяопераційний рубець до 1,0 см після видалення атероми (гістологічно підтверджено). Периферичні лімфовузли, печінка та селезінка пальпаторно не збільшені. Аускультативні зміни над легенями та серцем не виявлені. Спокійно, адекватно реагує на огляд, рівень знань відповідає віку, обличчя симетричне, очні щілини $d=s$, звичних розмірів, рухи очних яблук у повному обсязі, фотореакція збережена, ковтання не порушене, голос дзвінкий. Дифузна помірно виражена гіпотрофія, легкий дискомфорт при пальпації остистих відростків шийного відділу хребта, незначна асиметрія плечового поясу, порушення постави. Сухожильні рефлексії з рук $d=s$, жваві, колінні та алілові $d=s$, високі з розширеною рефлексогенною зоною, черевні $d=s$ живі, сила збережена у всіх групах м'язів. Координаційні проби виконує чітко, чутливість збережена. Менінгеальні знаки відсутні. Офтальмолог: Vis OD 1,0, OS 1,0, очне дно в нормі. ЗАК: підвищення ШОЕ (Er — 4,56 Т/л, Гб — 130 г/л,

Le — 5,51 г/л; лейкоцитарна формула: п — 0%, с — 41%, б — 0%, е — 1%, л — 51%, м — 7%, Тр — 305 г/л, ШОЕ — 25 мм/год). БАК: АЛТ — 8,0 МО/л, АСТ — 11,0 МО/л, загальний білірубін — 4,6 мкмоль/л, амілаза — 45,0 мг/сл, загальний білок — 61,5 г/л, альбумін — 40,0%, лактатдегідрогеназа (ЛДГ) — 117,0 МО/л, Са — 2,33 ммоль/л, Р — 1,39 ммоль/л, лужна фосфатаза (ЛФ) — 171,0 МО/л, К — 4,7 ммоль/л, Na — 142,0 ммоль/л, сечовина — 2,9 ммоль/л, креатинін — 56,5 мкмоль/л, сечова кислота — 146,0 мкмоль/л, залізо сироватки крові — 8,8 мкмоль/л, СРБ — менше 6,0 мг/л, RF — менше 12,0 МО/мл, КФК — 33,0 мкмоль/л, холестерин — 4,42 ммоль/л, тригліцериди — 1,71 ммоль/л. Коагулограма: етаноловий тест позитивний, інші показники — у межах норми. УЗД черевної порожнини та тазу: анехогенне включення однорідної щільності на межі тіла та хвоста ПЗ діаметром 7 мм, позаду сечового міхура та матки — помірна кількість рідини (об'єм 50–60 мл); параназальна клітковина, інші внутрішні органи сонографічно не змінені. Ехокардіографія (Ехо-КГ): підвищена трабекулярність лівого шлуночка (ЛШ) бокова стінка, верхівка 1:1, сітка Хіарі в правому передсерді (ПП); аорта висхідна, низхідна і черевна — не розширена, стінки не потовщені; камери серця не розширені; структура клапанів не порушена, а їх функція збережена; систолічна та діастолічна функція ЛШ не порушена. У вересні 2020 року переглянуто препарати і проведено додаткові імуногістохімічні дослідження у ТОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія» (м. Львів). У наданих препаратах фрагменти кісткової тканини з ділянками пухлини, яка представлена веретеноподібними клітинами та деформованими клітинами (краш-артефакт) з неправильними, мультислобучарними, підковоподібними ядрами. Клітини формують сторіформні, гістіоцитоподібні структури з фіброзною строюю, з малими лімфоцитами. Гістологічна картина має гістіоцитоподібну морфологію інфільтрату з поодинокими гігантськими клітинами Тутона (великі клітини з численними ядрами, розташованими у вигляді кільця або півкільця навколо базofilної ділянки цитоплазми, що містять світлу, пінисту цитоплазму, рис. 8а, 8б, 8в).

Для встановлення гістогенезу пухлини проведено імуногістохімічне дослідження (ІГХД). Результати ІГХД: у пухлинних клітинах (ПК) CD20cy (Clone L26) негативна реакція

у ПК; CD30Ab-1 (Clone Ber-H2) негативна реакція в ПК; CD45/T200/LCA AB-2 (Clone PD7/26/16+2B11, *Thermo scientific*) позитивна реакція в ПК (рис. 9а, 9б, 9в); CD3 (Clone SP7, *Thermo scientific*) негативна реакція в ПК, але позитивна в поодиноких лімфоїдних клітинах; CD1aAb5 (Clone 010, *Thermo scientific*) негативна реакція в ПК (рис. 10), S100 (*Thermo scientific*) вогнищева позитивна реакція в ПК (рис. 11); CD99 /MIC2 (*Ewing's Sarcoma Marker*) (Ad 1) (Clone HO36 1,1, *Thermo scientific*) негативна реакція в ПК; ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*/p80 (Clone SP8, *Thermo scientific*) негативна реакція в ПК; Myogenin негативна реакція в ПК; Desmin Ab-1 (Clone D33, *Thermo scientific*) негативна реакція в ПК, Cytokeratin (AE1/AE3) (Clone AE1 AE3) (*Master diagnostica*) негативна реакція в ПК; CD68 (Clone Ab-4, *Thermo scientific*) позитивна реакція в ПК (рис. 12а, 12б). Імунофенотип процесу не підтвердив неходжкінську великоклітинну та анапластичну лімфому. Відсутність позитивної реакції CD1aAb5 не давало підстави розцінювати процес як гістіоцитоз із клітин Лангерганса.

Імунофенотип процесу, враховуючи системність ураження та гістіоцитоподібну морфологію інфільтрату з поодинокими гігантськими клітинами типу Тутона, свідчив на користь хвороби Ердгейма—Честера — ХЕЧ (*Erdheim—Chester Disease*). Схожий імунофенотип і морфогістологічні зміни можливі при дисемінованій ювенільній ксантогранульомі. Патологоанатомами рекомендовано молекулярно-генетичне дослідження, визначення BRAF V6000E-мутації. Оскільки така нозологічна одиниця дуже рідкісна, особливо в дитячому віці, то гістологічні препарати, електронні носії візуалізаційних досліджень (КТ, МРТ, РТГ, сцинтиграфії) були відправлені для незалежної консультації в клініці онкології та гематології м. Флоренція (Італія, Oncologia, Ematologia e TCSE Centro di Eccellenza di Oncologia ed Ematologia Azienda Ospedaliero-Universitaria A.Meyer Viale Pieraccini 24, 50139 Firenze), там же додатково визначено BRAF V6000E-мутацію, яка виявилася негативною. Гістіоцитарні клітинні елементи були позитивними на антигени CD68 і CD14, а негативними — на CD1a, CD207; у наведених зразках не виявлено S-100 і BRAF V6000E-мутації. Італійські колеги не заперечили наявності ХЕЧ. Подальше лікування дитини заплановано у вищезгаданому спеціалізованому центрі м. Флоренція,

оскільки, враховуючи мізерний клінічний досвід діагностики та лікування цього розладу, в усіх фахових тематичних публікаціях наполегливо рекомендовано скеровувати пацієнтів до академічного медичного центру з досвідом лікування ХЕЧ [27]. Підсумкові перспективні лікувально-діагностичні дослідження мають важливе значення для подальшого розвитку терапевтичного прогресу при цій нозології.

Обговорення

Хвороба Ердгейма—Честера — рідкісна форма не-лангергансоклітинного гістіоцитозу (*Langerhans cell histiocytosis, LCH*) із поліорганним ураженням [8,27,76,77]. Уперше ХЕЧ описана австрійським патологом Якобом Ердгеймом (Jakob Erdheim) і його учнем Вільямом Честером (William Chester) у 1930 р. як «ліпідний гранульоматоз» [20]. Частота ХЕЧ не відома. На сьогодні в медичній літературі наведено лише понад 1500 випадків ХЕЧ, більшість з яких описано за останні 10 років [44]. Захворювання діагностується переважно в людей середнього віку [27,77], з медіаною віку — 53–55 років, у широкому діапазоні 7–84 роки [7,76]. У дітей хвороба розвивається вкрай рідко [22,69,71,72,74,79]. За даними частини публікацій, ХЕЧ виявляється переважно в чоловіків [7,8,24,30]. Деякі дослідження вказують, що в чоловіків діагностують цю патологію в більш старшому віці, ніж у жінок [5]. Хоча інші вчені стверджують, що виникнення цієї нозології не залежить від статі пацієнта [57].

Незважаючи на останні досягнення, сьогодні недостатньо знань про патогенез та етіологію ХЕЧ. Мала вибірка пацієнтів не дає змоги краще вивчити цю патологію. Дискутабельним протягом тривалого часу було питання щодо належної класифікації ХЕЧ. Спочатку вважалося, що це варіант клітинного гістіоцитозу Лангерганса (*Langerhans cell histiocytosis, LCH*) [53], проте згодом ХЕЧ проявила унікальність, маючи конкретні діагностичні критерії. Усі гістіоцитарні розлади поділяються на клітинні гістіоцитози Лангерганса (або гістіоцитози типу X) і гістіоцитози клітин, що не належать до клітин Лангерганса (або гістіоцитози типу «не X»). До першої відносяться такі захворювання, як хвороба Хенда—Шуллера—Крістіана, хвороба Леттера—Сіве та еозинофільна гранульома [76], до останньої — такі захворювання, як ХЕЧ [76] та юнацька ксантогранульома (*juvenile xanthogranuloma, JXG*) [59]. Проте існують цікаві точки дотику між LCH та ХЕЧ [42,80]. Цей факт ще більш обґрунтований

в осіб, в яких діагностовано водночас обидва захворювання [64,68]. На думку N. Ozkaya та ін. (2018), ХЕЧ гістологічно характеризується багатосистемною проліферацією зрілих гістіоцитів на тлі запальної строми [62]. Інфільтрат може виникати практично в будь-якій системі органів. Діагноз ХЕЧ встановлюється шляхом гістологічного аналізу зразків біопсії уражених тканин. Біопсія зазвичай отримується з кістки, шкіри, ретроорбітальної ділянки або м'яких тканин черевної порожнини чи заочеревинного простору тощо [60]. Верифікується хвороба в разі виявлення гістіоцитів із пінистою або еозинофільною цитоплазмою без гранул Бірбека з наступними імунофенотиповими ознаками: позитивними до CD68, CD163 і фактор XIIIa, а негативними — до CD1a і CD207, у 80% випадках негативною реакцією на білок S-100 [27]. Це й відрізняє ХЕЧ від LCH, де клітини Лангерганса позитивні на CD1a, S-100. Зазвичай ці гістіоцити при ХЕЧ оточені патогномонічним мікроскопічним середовищем, що містить поліморфні гранульоми, фіброз, ксантогранульоматоз, проліферуючі фібробласти, лімфоцитарні агрегати та гігантські клітини Тутона [34,37]. Гістіоцити ХЕЧ морфологічно та імуногістохімічно ідентичні, як і при JXG. На думку V. Vreuil та ін. (2002), ХЕЧ є варіантом JXG із переважно нешкірним ураженням [14]. На думку R. Caputo та ін. (2007), відрізнити ХЕЧ від JXG лише на підставі наявності уражень шкіри неможливо, але, на відміну від ХЕЧ, JXG іноді є мультисистемним захворюванням [18]. У наведеному нами клінічному випадку в пацієнтки гістологічно та імуногістохімічно діагноз ХЕЧ верифіковано у двох незалежних гістологічних лабораторіях: у Західноукраїнській гістологічній лабораторії (м. Львів, Україна) та у Клініці онкології та гематології (м. Флоренція, Італія; Oncologia, Ematologia e TCSE Centro di Eccellenza di Oncologia ed Ematologia Azienda Ospedaliero-Universitaria A.Meyer). Гістіоцитарні клітинні елементи були позитивні на CD68 і CD14, а негативні — на CD1a, CD207, S-100 (рис. 8–12).

У понад половини пацієнтів, які хворіють на ХЕЧ, в уражених патологічним процесом тканинах виявляються мутації гена BRAF V600E [40] та низка інших мутацій шляху активації мітогенпротеїнкінази (MAPK) [61]. N. Ozkaya та ін. (2017) повідомляють про існування й інших соматичних мутацій, не лише за участю генів BRAF, але й MAP2K1 (6/38), ARAF (2/38), MAP2K2 (1/38), KRAS (1/38) та NRAS

(1/38), а один із пацієнтів із мутацією MAP2K1 мав також мутацію PIK3CA [61]. Це дало змогу встановити неопластичну природу захворювання та віднести ХЕЧ до гістіоцитарних новоутворень. Отже, ХЕЧ сьогодні вважається клональним гемопоетичним розладом, що відзначається певними генетичними змінами. У зазначеної вище пацієнтки BRAF V6000E-мутації була негативною, що не заперечує наявності ХЕЧ, оскільки, враховуючи неоднорідність біопсійних зразків при ХЕЧ, не виключається доцільність проведення додаткових молекулярно-генетичних досліджень із різних біологічних тканин в організмі пацієнта [1].

Діагностика цього рідкісного захворювання складна, загальний прогноз несприятливий. Часто діагноз встановлюється доволі тривало (від місяців до десятиліть) або ж і помилково. Симптоми ХЕЧ різноманітні й спостерігаються не у всіх пацієнтів. Основною скаргою є біль у кістках, серед інших симптомів може бути лихоманка, нічне потовиділення, адинамія та втрата ваги [39]. Ці симптоми не є патогномонічними, але показові для оцінки реакції на лікування. Повідомляється про збільшення ШОЕ у 27% пацієнтів і незначно підвищений рівень ЛФ у 12% [76]. У понад 80% випадків ХЕЧ виявляється підвищений рівень СРБ у сироватці крові [11]. Що стосується вищезазначеної пацієнтки, то в неї утримується висока ШОЕ, показник ЛФ не змінений, а рівень СРБ незначно підвищений — до 9 мг/мл при первинному зверненні, згодом залишався в межах норми.

Хвороба Ердгейма—Честера може розвинути в будь-якому органі чи тканині. Клініка залежить від тривалості розвитку і поширеності патологічних вогнищ, може варіювати від безсимптомного ураження кісткової тканини до форм із мультисистемним ураженням, що загрожує життю.

Найчастіше інфільтруються скелет [47], орбіти [41,52], заочеревинна ділянка, серцево-судинна, легенева тканини, нервова та ендокринна системи [27]. Позаскелетні прояви спостерігаються приблизно в 50% хворих [76].

Задіяння кісток до патологічного процесу при цій хворобі відзначається у 80–95% пацієнтів [47]. Типовим скелетним проявом ХЕЧ є двобічний остеосклероз у метафізарній та діафізарній ділянках [31,47]. Для оцінки ураження кісток при цій патології застосовується кілька методів візуалізації РТГ, КТ, МРТ, сцинтиграфія та позитронно-емісійна томографія

(ПЕТ-КТ). Приблизно у 4% пацієнтів відсутні рентгенологічні дані остеосклерозу стегнових кісток [41]. За допомогою сцинтиграфії кісток хворих на ХЕЧ можна виявити патологічне поглинання довгих кісток через кортикальний остеосклероз [11,19]. У наведеному нами клінічному випадку сцинтиграфія дала змогу діагностувати дифузне ураження кісток черепа, хребта, тазу, трубчатих кісток кінцівок виключно за даними МРТ і КТ (рис. 3а, 3б, 6а, 6в).

У значної частки (60%) пацієнтів відзначаються патологічні зміни сечостатевої системи [46]. Переважно виявляється інфільтрація перинефритичних тканин, що призводить до так званої «волохатої нирки», можливий гідронефроз і звуження сечоводу. У близько третини пацієнтів є ознаки ретроперитонеального фіброзу. Важкі ниркові ураження можуть призвести до розвитку ниркової недостатності. У зазначеної хворої за допомогою КТ встановлено ураження нирок, печінки, ПЗ, множинні вузлуваті утвори в паренхімі легень і в плеврі (рис. 6 д-з).

Більш ніж у половини хворих спостерігаються серцево-судинні прояви, причому найчастішими формами є інфільтрація аорти та псевдопухлина передсердь [35]. Ураження серцево-судинної системи є загальним, але часто безсимптомним і виявляється випадково за допомогою КТ або МРТ [37,43]. Найпоширенішою аномалією є периферична оболонка м'яких тканин грудної й черевної аорти та її гілок, візуалізованих на КТ, так звана «аорта з покриттям», наявна приблизно у 2/3 пацієнтів [37,41]. У вищезгаданій пацієнтки на Ехо-КГ та КТ не виявлено жодних змін у структурі серця, магістральних судин і клапанів. У фахових публікаціях описано ішемічну хворобу артерій, що призводить до інфаркту міокарда [37,56]. Захворювання перикарда зустрічаються у 40–45% пацієнтів і можуть проявлятися перикардитом, випотом і навіть тампонадою [40,73,75]. Приблизно у третини пацієнтів наявна пристінкова псевдопухлинна інфільтрація правого передсердя, що чітко візуалізується на МРТ як масивне ураження, подекуди викликаючи порушення функції клапана або провідності [37,43]. У випадку дифузної інфільтрації міокарда або міжпередсердної перегородки можливий розвиток серцевої недостатності [4,66]. Повідомляється про залучення внутрішньопечінкових вен до процесу, що може призвести до розвитку портальної гіпертензії. Якщо в патологічному процесі задіяні ниркові арте-

рії, то можлива реноваскулярна гіпертензія, що згодом може потребувати стентування [37,56]. Приблизно у 25% пацієнтів виявляється ураження орбіти, яке в деяких осіб проявляється екзофтальмом, ретроорбітальним болем, запаленням або сліпотю. У 28% ХЕЧ може поширюватися в повіках і периорбітальних ділянках [41,52]. Неодноразово у хворих діагностувалися папуло-нодулярні ураження на шкірі [19]. У частки пацієнтів виявлялася інфільтрація вульви, значно рідше — клітора [20]. У зазначеної вище пацієнтки за даними КТ виявлено вузлові утвори в товщі тіла, шийки матки та в піхві (рис. 6і). Залучення легеневої паренхіми (у 53% випадків) та плеври (у 41%) виявляється під час сканування КТ органів грудної клітки високої роздільної здатності. Ураження легень часто перебігає безсимптомно, рідко може проявлятися кашлем або задишкою [16]. У пацієнтки в паренхімі обох легень візуалізувалися множинні поліморфні солідні вузлики на зразок «матового скла», середнім розміром від 1 до 6 мм, розміщені субплеврально, периваскулярно та вздовж міжчасткової плеври простежувався вузловий утвір розміром до 6 мм (рис. 6д, 6е). Дівчинка не мала жодних клінічних та аускультативних ознак ураження дихальної системи. Фахівці вважають, що при цитологічному дослідженні промивних вод бронхів під мікроскопом доволі часто можна побачити макрофаги та пінисті гістіоцити [16].

Ураження ЦНС є типовим явищем у пацієнтів із ХЕЧ (15–50%) [30,38,40,55]. Мозочковий та пірамідний синдроми є найчастішими неврологічними проявами (41% і 45% випадків відповідно), а інші описані особливості — це судоми, цефалгії, нервово-психічні прояви або когнітивні порушення, порушення чутливості, параліч черепно-мозкових нервів та безсимптомні ураження. Неврологічне залучення може призвести до тяжкої функціональної інвалідності майже у всіх пацієнтів, а ураження ЦНС є основним несприятливим прогностичним фактором при ХЕЧ [7,8]. Візуально ЦНС-зміни схожі на менінгіоми, гранулематозні захворювання або мозкову інфільтрацію хворобою Розай–Дорфмана або LCN [40]. Ураження мають осередкові симптоми, що належать до стискання дотичних структур або ж, коли захворювання дифузне та об'ємне, із загальним погіршенням пізнання та ходи. У пацієнтки вогнищева неврологічна симптоматика регресувала після видалення пухлини правої тім'яної

ділянки. Нецукровий діабет є спільною патологією ХЕЧ та ЛСН. У хворих на ХЕЧ він спостерігається в майже 25% осіб. Також існують повідомлення про декілька ендокринопатій, включаючи гіперпролактинемію, недостатність гонадотропіну та гіпотестостеронізм [41]. Водночас може не бути рентгенологічних змін гіпофізу та гіпоталамусу. Однак збільшення та інша аномалія цих структур можуть виявлятися за допомогою МРТ, незалежно від наявності або відсутності супутньої ендокринопатії. У вищезазначеної пацієнтки не було жодних ознак порушень ендокринної системи.

Нерідко виявляється патологічний процес ХЕЧ у тканині яєчок, щитоподібної залози та лімфатичних вузлів [67]. Є також численні повідомлення про випадки інфільтрації молочної залози [65]. Схожі інфільтративні зміни в структурі обох молочних залоз також виявлено на КТ в описаному випадку (рис. 6ж). Наведене нами дослідження підтверджує, що сонографічне та рентгенологічне дослідження не мають виразного діагностичного значення, тоді як найінформативнішими методами візуалізації є КТ, МРТ, сцинтиграфія та ПЕТ-КТ [11,16,30,79].

Отже, діагноз ХЕЧ верифікується за наявності надзвичайно особливих клінічних, візуалізаційних, гістологічних особливостей патології та встановлення особливого мутаційного статусу. Оскільки це надзвичайно рідкісне захворювання, то одностайної ефективної схеми терапії не існує. Експериментальні схеми лікування дають змогу в деяких випадках контролювати захворювання. На сьогодні щодо хворих на ХЕЧ застосовуються різні методи лікування, за допомогою яких лікарі намагаються досягти ремісії або принаймні стабілізації стану. Запропоновано кілька підходів, заснованих на різноманітних біологічних теоріях і невеликому клінічному досвіді. За даними публікацій, інтерферон- α забезпечує найкращу стратегію управління, у більшості випадків забезпечуючи стійку стабілізацію захворювання [7]. Інтерферон- α вводиться в дозі від 3 млн одиниць 3 рази на тиждень до 9 млн одиниць 3 рази на тиждень. Пегінтерферон альфа-2а, пегільована форма інтерферону- α , є еквівалентною альтернативою інтерферону- α ; вводиться в дозі від 135–200 мкг на тиждень [7]. Слід враховувати, що лікування цими засобами тривале. Серед несприятливих ефектів інтерферону- α є астенія, міалгія, свербіж, тромбоцитопенія та депресія [48]. Ефективність інтерферону- α змінюється відповідно

до різних місць ураження захворювання. Застосування високих доз інтерферону- α (>18 млн одиниць на тиждень) або високих доз пегінтерферону альфа-2а (>185 мкг на тиждень) є ефективним у лікуванні пацієнтів із тяжкою формою ХЕЧ. Реакція на лікування найефективніша щодо ураження шкіри, а вже потім – щодо ЦНС, гіпофізу, легень та серця, які включають вогнища, стійкіші до лікування [48]. Є також публікації, які підтверджують ефективність інтерферону- α щодо інших місць захворювання. F. Braithe та ін. (2005) повідомляють про значну тривалу регресію (3–4 роки) ретроорбітальних уражень, а також про помітне поліпшення стану при ураженні кісток, зменшення болю та симптомів нецукрового діабету в пацієнтів, які отримують інтерферон- α [13]. L. Arnaud та ін. (2010) зазначають, що інтерферон- α має незначний вплив на перебіг ураження легень при ХЕЧ [8]. Однак факторів прогнозування відповіді на застосування терапії інтерфероном- α не виявлено [48]. За альтернативне лікування ХЕЧ пропонується застосування кладрибіну (2сда) [2,58]. Кладрибін вводиться в дозі від 0,07–0,14 мг/кг/добу протягом 5 діб поспіль. С. Муга та ін. (2004) повідомляють про пацієнта з ХЕЧ, стан якого помітно поліпшився після лікування кладрибіном [58]. Z. Adam та ін. (2011) описують часткову регресію уражень ЦНС унаслідок ХЕЧ після лікування схемою на основі кладрибіну [2]. Щодо побічних ефектів кладрибіну, то можливе дозозалежне пригнічення кісткового мозку та неврологічна токсичність. Є інформація про одного пацієнта з ХЕЧ, у якого розвинулася раптова двобічна сліпота, імовірно, через токсичну травму зорових нервів, спричинену кладрибіном [57]. Дуже обмежений вплив на захворювання чинять кортикостероїди [2]. Різні типи схем, заснованих на хіміотерапії, застосовуються з різним ступенем успіху, але в більшості випадків це забезпечує лише тимчасове полегшення [15,50,58]. Променева терапія не дає стійкої клінічної відповіді [13]. Інгібування передачі сигналів фактора росту тромбоцитів (Platelet-derived growth factor, PDGF) за допомогою імаїнібу або сунітинібу дає помірні результати [8,36,49]. Лише частковий успіх відмічається в лікуванні ураження кісток при застосуванні біфосфонатів [32,70]. Нові перспективні варіанти лікування описані з урахуванням розуміння молекулярної біології ХЕЧ. Накопичуються обнадійливі результати щодо

використання інтерлейкіну-1 (Анакінра) [3,6,10,72]. Останніми роками існують нові патогенетичні підходи до лікування ХЕЧ із застосуванням біологічно активних речовин та інгібіторів BRAF. Таким перспективним фармацевтичним агентом є інгібітор BRAF вемурафеніб (*Vemurafenib*), який нещодавно показав значну ефективність у лікуванні пацієнтів із ХЕЧ, гістіоцити яких були позитивними щодо мутації BRAF V600E [41]. Також нещодавно з'явилася інформація про інші можливості лікування, засновані на імуніологічній основі ХЕЧ, зокрема, терапія рекомбінантним гуманізованим моноклональним антитілом до людського рецептора інтерлейкіну-6 з підкласу імуноглобулінів IgG1, як *Tocilizumab* (актемра), і терапія TNF α : гібридне мишачо-людське (IgG1) моноклональне антитіло з високою афінністю як до розчинних, так і до трансмембранних форм фактора некрозу пухлини α (TNF α), але не здатне нейтралізувати лімфотоксин α (TNF α) – інфліксимаб (*Infliximab*) [25].

Висновки

Хвороба Ердгейма–Честера є рідкісним багатосистемним захворюванням, що потре-

бує мультидисциплінарної співпраці в діагностиці та лікуванні. Унікальність та різноманітність клінічних і патологічних особливостей ХЕЧ є проблемою для клініцистів і патологоанатомів. Для встановлення діагнозу необхідна біопсія, що показує характерні гістопатологічні та імуногістохімічні особливості, на додаток до клініко-рентгенологічних і молекулярно-генетичних ознак. Ми сподіваємося, що широкий спектр патологічних проявів ХЕЧ, описаний нами, дасть змогу практикуючим клініцистам і патологоанатомам діагностувати ХЕЧ на ранніх стадіях та ефективно надавати фахову медичну допомогу цим пацієнтам.

Висловлюємо щирі подяки Dott. Simone Cesaro Direttore U.O.C. Oncoematologia Pediatrica Ospedale Donna Bambino, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Piazzale Aristide Stefani, 37126, Verona та Dott.ssa Elena Sieni Oncologia, Ematologia e TCSE Centro di Eccellenza di Oncologia ed Ematologia Azienda Ospedaliero-Universitaria A.Meyer Viale Pieraccini 24, 50139 Firenze, за професійну підтримку та допомогу.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Abdel-Wahab AO, Diamond EL, Patel M et al. (2014). Detection of BRAF mutations in urine and plasma cell-free DNA: application to the diagnosis and management of histiocytic disorder patients. Abstract presented at American Society of Clinical Oncology. Chicago.
- Adam Z, Sprlakova A, Rehak Z, Koukalova R, Szturz P, Krejci M, Pour L, Zahradova L, Cervinek L, Kren L et al. (2011). Partial regression of CNS lesions of Erdheim Chester disease after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine and their full remission following treatment with lenalidomide. *Klinicka onkologie: casopis Ceske a Slovenske onkologicke spolocnosti*. 24: 367–381.
- Adam Z, Szturz P, Buckova P, Cervinkova I, Koukalova R, Rehak Z, Krejci M, Pour L, Zahradova L, Hajek R et al. (2012). Interleukin-1 receptor blockade with anakinra provided cessation of fatigue, reduction in inflammation markers and regression of retroperitoneal fibrosis in a patient with Erdheim Chester disease case study and a review of literature. *Vnitri lekarstvi*. 58: 313–318.
- Alharthi MS, Calleja A, Panse P et al. (2010). Multimodality imaging showing complete cardiovascular involvement by Erdheim Chester disease. 11 (7): E25.
- Allen TC, Chevez-Barrios P, Shetlar DJ, Cagle PT. (2004). Pulmonary and ophthalmic involvement with Erdheim Chester disease: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 128: 1428–1431.
- Aouba A, Georgin-Lavialle S, Pagnoux C, Martin Silva N, Renand A, Galateau Salle F, Le Toquin S, Bensadoun H, Larousserie F, Silvera S et al. (2010). Rationale and efficacy of interleukin-1 targeting in Erdheim Chester disease. *Blood*. 116: 4070–4076.
- Arnaud L, Hervier B, Neel A, Hamidou MA, Kahn JE, Wechsler B, Perez-Pastor G, Blomberg B, Fuzibet JG, Dubourguet F, Marinho A et al. (2011). CNS involvement and treatment with interferon- α are independent prognostic factors in Erdheim Chester disease: a multicenter survival analysis of 53 patients. *Blood*. 117 (10): 2778–2782.
- Arnaud L, Pierre I, Beigelman-Aubry C, Capron F, Brun AL, Rigolet A, Girerd X, Weber N, Piette JC, Grenier PA, et al. (2010). Pulmonary involvement in Erdheim Chester disease: a single-center study of thirty-four patients and a review of the literature. *Arthritis Rheum*. 62: 3504–3512.
- Aubart FC, Idbaih A, Galanaud D, Law Ye B, Emile JF, Charlotte F, Donadieu J, Maksud P, Seilhean D, Amoura Z, Hoang-Xuan K, Haroche J. (2020). Central nervous system involvement in Erdheim Chester disease: An observational cohort study. *Neurology*. 95 (20).
- Aubert O, Aouba A, Deshayes S, Georgin-Lavialle S, Rieu P, Hermine O. (2012). Favorable radiological outcome of skeletal Erdheim Chester disease involvement with anakinra. *Joint Bone Spine*. 80: 206–207.
- Balink H, Hemmeler MH, de Graaf W et al. (2011). Scintigraphic diagnosis of Erdheim-Chester disease. *J Clin Oncol*. 29: e470–472.
- Berti A, Cavalli G, Guglielmi B, Biavasco R, Campochiaro C, Tomelleri A et al. (2017). Tocilizumab in patients with multisystem Erdheim Chester disease. *Oncoimmunology*. 6: e1318237.
- Braiteh F, Boxrud C, Esmaeli B, Kurzrock R. (2005). Successful treatment of Erdheim Chester disease, a non-Langerhans-cell histiocytosis, with interferon-alpha. *Blood*. 106: 2992–2994.
- Breuil V, Brocq O, Pellegrino C, Grimaud A, Euller Ziegler L. (2002). Erdheim Chester disease: typical radiological bone features for a rare xanthogranulomatosis. *Ann Rheum Dis*. 61 (3): 199–200.
- Broccoli A, Stefoni V, Faccioli L, Agostinelli C, Spinardi L, Pastore Trossello M, Zinzani PL. (2011). Bilateral orbital Erdheim Chester disease treated with 12 weekly administrations of VNCOP-B chemotherapy: a case report and a review of literature. *Rheumatol Int*. 32: 2209–2213.
- Brun AL, Touitou Gottenberg D, Haroche J et al. (2010). Erdheim-Chester disease: CT findings of thoracic involvement. *Eur Radiol*. 20: 2579–2587.
- Campochiaro C, Tomelleri A, Cavalli G, Berti A, Dagna L. (2015). Erdheim Chester disease. *Eur J Internal Med*. 26 (4): 223–229.

18. Caputo R, Marzano AV, Passoni E, Berti E. (2007). Unusual variants of non-Langerhans cell histiocytoses. *57* (6): 1031–1045.
19. Cavalli G, Guglielmi B, Berti A, Campochiaro C, Sabbadini MG, Dagna L. (2013). The multifaceted clinical presentations and manifestations of Erdheim Chester disease: comprehensive review of the literature and of 10 new cases. *Ann Rheum Dis*. *72* (10): 1691–1695.
20. Chester W. (1930). Uber lipidoid granulomatose. *Virchows Arch (Pathol Anat Phys)*. *279*: 561–602.
21. Cives M, Simone V, Rizzo FM, Dicuonzo F, Cristallo Lacalamita M, Ingravallo G, Silvestris F, Dammacco F. (2015). Erdheim Chester disease: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. *95* (1): 1–11.
22. Clerico A, Ragni G, Cappelli C, Schiavetti A, Gonfiantini M, Uccini S. (2003). Erdheim Chester disease in a child. *Med Pediatr Oncol*. *41*: 575–577.
23. Cohen-Aubart F, Guerin M, Poupel L, Cluzel P, Saint Charles F, Charlotte F, Arsafi Y, Emile JF, Frisdal E, Le Goff C, Donadieu J, Amoura Z, Lesnik P, Haroche J, Le Goff W. (2018). Hypoalbuminemia and BRAFV600E Mutation Are Major Predictors of Aortic Infiltration in the Erdheim Chester Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. *38* (8): 1913–1925.
24. Costa IBSDS, Abdo ANR, Bittar CS, Fonseca SMR, Moraes ASHT, Kalil Filho R, Pereira J, Hajjar LA. (2018). Cardiovascular Manifestations of Erdheim Chester's Disease: A Case Series. *Arq Bras Cardiol*. *111* (6): 852–855.
25. Dagna L, Corti A, Langheim S, Guglielmi B, De Cobelli F, Doglioni C, Fragasso G, Sabbadini MG, Ferrarini M. (2012). Tumor necrosis factor alpha as a master regulator of inflammation in Erdheim Chester disease: rationale for the treatment of patients with infliximab. *J Clin Oncol*. *30*: e286–290.
26. Das JP, Xie L, Riedl CC, Hayes SA, Ginsberg MS, Halpenny DF. (2019). Cardiothoracic manifestations of Erdheim Chester disease. *Br J Radiol*. *92* (1104): 20190473.
27. Diamond EL, Dagna L, Hyman DM, Cavalli G, Janku F, Estrada Veras J, Ferrarini M, Abdel Wahab O, Heaney ML, Scheel PJ, Feeley NK, Ferrero E, McClain KL, Vaglio A, Colby T, Arnaud L et al. (2014). Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim Chester disease. *Blood*. *124* (4): 483–492.
28. Diamond EL, Durham BH, Ulaner GA et al. (2019). Efficacy of MEK inhibition in patients with histiocytic neoplasms. *Nature*. *567*: 521–524.
29. Diamond EL, Subbiah V, Lockhart AC et al. (2018). Vemurafenib for BRAF V600-Mutant Erdheim Chester disease and langerhans cell histiocytosis: analysis of data from the histology-independent, phase 2, Open-label VEBASKET Study. *JAMA Oncol*. *4* (3): 384–388.
30. Drier A, Haroche J, Savatovsky J, Godeneche G, Dormont D, Chiras J, Amoura Z, Bonneville F. (2010). Cerebral, facial, and orbital involvement in Erdheim-Chester disease: CT and MR imaging findings. *Radiology*. *255*: 586–594.
31. Emile JF, Abla O, Fraitag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J et al. (2016). Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. *127* (22): 2672–2681.
32. Eyigor S, Kirazli Y, Memis A, Basdemir G. (2005). Erdheim Chester disease: the effect of bisphosphonate treatment — a case report. *Arch Phys Med Rehabil*. *86*: 1053–1057.
33. Ferrero E, Belloni D, Corti A, Doglioni C, Dagna L, Ferrarini M et al. (2014). TNF-alpha in Erdheim Chester disease pericardial effusion promotes endothelial leakage in vitro and is neutralized by infliximab. *Rheumatology (Oxford)*. *53* (1): 198–200.
34. Garcia-Gomez FJ, Acevedo-Banez I, Martinez-Castillo R, Tirado-Hospital JL, Cuenca Cuenca JI, Pachon Garrudo VM et al. (2015). The role of 18FDG, 18FDOPA PET/CT and 99mTc bone scintigraphy imaging in Erdheim Chester disease. *Eur J Radiol*. *84* (8): 1586–1592.
35. Ghotra AS, Thompson K, Lopez-Mattei J, Bawa D, Hernandez R, Banchs J, Palaskas N, Ilescu C, Kim P, Yusuf SW, Hassan SA. (2018). Cardiovascular manifestations of Erdheim Chester disease. *Echocardiography*. *36* (2): 229–236.
36. Haroche J, Amoura Z, Charlotte F, Salvatierra J, Wechsler B, Graux C, Brousse N, Piette JC. (2008). Imatinib mesylate for platelet-derived growth factor receptor-beta-positive Erdheim Chester histiocytosis. *Blood*. *111*: 5413–5415.
37. Haroche J, Amoura Z, Dion E et al. (2004). Cardiovascular involvement, an overlooked feature of Erdheim Chester disease: report of 6 new cases and a literature review. *Medicine (Baltimore)*. *83* (6): 371–392.
38. Haroche J, Amoura Z, Touraine P et al. (2007). Bilateral adrenal infiltration in Erdheim-Chester disease. Report of seven cases and literature review. *J Clin Endocrinol Metab*. *92*: 2007–2012.
39. Haroche J, Arnaud L, Amoura Z, Cohen Aubart F, Hervier B, Charlotte F. (2014). Erdheim Chester Disease. *Curr Rheumatol Rep*. *16* (4): 412.
40. Haroche J, Arnaud L, Amoura Z. (2012). Erdheim Chester disease. *Curr Opin Rheumatol*. *24* (1): 53–59.
41. Haroche J, Arnaud L, Cohen Aubart F et al. (2013). Erdheim Chester disease. *Rheum Dis Clin North Am*. *39* (2): 299–311.
42. Haroche J, Charlotte F, Arnaud L, von Deimling A, Helias Rodzewicz Z, Hervier B, Cohen Aubart F, Launay D, Lesot A, Mokhtari K et al. (2012). High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. *Blood*. *120*: 2700–2703.
43. Haroche J, Cluzel P, Toledano D et al. (2009). Images in cardiovascular medicine. Cardiac involvement in Erdheim Chester disease: magnetic resonance and computed tomographic scan imaging in a monocentric series of 37 patients. *Circulation*. *119* (25): e597–e598.
44. Haroche J, Cohen Aubart F, Amoura Z. (2020). Erdheim Chester disease. *Blood*. (16): 1311–1318.
45. Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, Arnaud L, Maksud P, Charlotte F, Cluzel P, Drier A, Hervier B, Benameur N et al. (2013). Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the BRAF V600E mutation. *Blood*. *121*: 1495–1500.
46. Haroche J. (2014). Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim Chester disease. *Blood*. *124* (4): 483–492.
47. He T, Cui L, Niu N, Wang F, Miao H, Zhao H, Gao X, Liu Ch, Yu F, Jiang Y, Wang O, Li M, Xing X, Zhou D, Li J, Cao X, Xia W. (2020). Bone mineral density and bone microarchitecture in a cohort of patients with Erdheim Chester Disease. *Orphanet J Rare Dis*. *15* (1): 236.
48. Hervier B, Arnaud L, Charlotte F, Wechsler B, Piette JC, Amoura Z, Haroche J. (2012). Treatment of Erdheim Chester disease with long-term high-dose interferon-alpha. *Semin Arthritis Rheum*. *41*: 907–913.
49. Janku F, Amin HM, Yang D, Garrido Laguna I, Trent JC, Kurzrock R. (2010). Response of histiocytoses to imatinib mesylate: fire to ashes. *J Clin Oncol*. *28*: e633–636.
50. Jendro MC, Zeidler H, Rosenthal H, Haller H, Schwarz A. (2004). Improvement of Erdheim Chester disease in two patients by sequential treatment with vinblastine and mycophenolate mofetil. *Clin Rheumatol*. *23*: 52–56.
51. Johnson TR, Lenhard MS, Weidinger M et al. (2009). An unusual breast tumor. *Radiologe*. *49*: 942–945.
52. Karcioğlu ZA, Sharara N, Boles TL, Nasr AM. (2003). Orbital xanthogranuloma: clinical and morphologic features in eight patients. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. *19* (5): 372–381.
53. Kenn W, Eck M, Allolio B, Jakob F, Illg A, Marx A, Konradmuellerhermelink H, Hahn D. (2000). Erdheim Chester disease: Evidence for a disease entity different from langerhans cell histiocytosis? Three cases with detailed radiological and immunohistochemical analysis. *Hum Pathol*. *31*: 734–739.
54. Krylov AS, Dolgushin MB, Ryzhkov AD, Odzharova AA, Shchipakhina YA, Sushentsov EA, Bliznyukov OP, Kaspshik SM, Martinovich AA, Stroganova AM, Dranko SL, Zeynalova PA, Valiev TT. (2020). Erdheim Chester disease. Literature review and clinical case. *Oncohematology*. *15* (2): 61–75.
55. Lachenal F, Cotton F, Desmurs Clavel H et al. (2006). Neurological manifestations and neuroradiological presentation of Erdheim-Chester disease: report of 6 cases and systematic review of the literature. *J Neurol*. *253*: 1267–1277.
56. Loeffler AG, Memoli VA. (2004). Myocardial involvement in Erdheim Chester disease. *Arch Pathol Lab Med*. *128* (6): 682–685.
57. Mazor RD, Manevich-Mazor M, Shoenfeld Y. (2013). Erdheim Chester disease: a comprehensive review of the literature. *Orphanet J Rare Dis*. *8*: 137.
58. Myra C, Sloper L, Tighe PJ, McIntosh RS, Stevens SE, Gregson RH, Sokal M, Haynes AP, Powell RJ. (2004). Treatment of Erdheim-Chester disease with cladribine: a rational approach. *Br J Ophthalmol*. *88*: 844–847.

59. Nakasu S, Tsuji A, Fuse I, Hirai H. (2007). Intracranial solitary juvenile xanthogranuloma successfully treated with stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol.* 84: 99–102.
60. Oweiry T, Scheithauer BW, Ching HS, Lei C, Wong KP. (2002). Multiple system Erdheim Chester disease with massive hypothalamic-sellar involvement and hypopituitarism. *J Neurosurg.* 96: 344–351.
61. Ozkaya N, Dogan A, Abdel-Wahab O. (2017). Identification and targeting of kinase alterations in histiocytic neoplasms. *Hematol/Oncol Clin.* 31: 705–719.
62. Ozkaya N, Rosenblum MK, Durham BH, Pichardo JD, Abdel-Wahab O, Hameed MR, Busam KJ, Travis WD, Diamond EL, Dogan A. (2018). The histopathology of Erdheim Chester disease: a comprehensive review of a molecularly characterized cohort. *Mod Pathol.* 31 (4): 581–597.
63. Picarsic J, Pysher T, Zhou H, Fluchel M, Pettit T, Whitehead M, Surrey LF, Harding B, Goldstein G, Felig Y, Weintraub M, Mobley BC, Sharples PM, Sulis ML, Diamond EL, Jaffe R, Shekdar K, Santi M. (2019). BRAF V600E mutation in Juvenile Xanthogranuloma family neoplasms of the central nervous system (CNS JXG): a revised diagnostic algorithm to include pediatric Erdheim-Chester disease. *Acta Neuropathol Commun.* 7 (1): 168.
64. Pineles SL, Liu GT, Acebes X, Arruga J, Nasta S, Glaser R, Pramick M, Fogt F, Roux PL, Gausas RE. (2011). Presence of Erdheim Chester disease and Langerhans cell histiocytosis in the same patient: a report of 2 cases. *J Neuroophthalmol.* 31: 217–223.
65. Provenzano E, Barter SJ, Wright PA et al. (2010). Erdheim-Chester disease presenting as bilateral clinically malignant breast masses. *Am J Surg Pathol.* 34: 584–588.
66. Raptis DA, Raptis CA, Jokerst C, Bhalla S. (2012). Erdheim Chester disease with interatrial septum involvement. *J Thorac Imaging.* 27 (5): W105–107.
67. Sheu SY, Wenzel RR, Kersting C et al. (2004). Erdheim-Chester disease: case report with multisystemic manifestations including testes, thyroid, and lymph nodes, and a review of literature. *J Clin Pathol.* 57: 1225–1228.
68. Simiele Narvarte A, Novoa Sanjurjo F, Gomez Rodriguez N, Anton Badiola I. (2004). Erdheim Chester disease and Langerhans histiocytosis. A fortuitous association? *An Med Interna.* 21: 593–596.
69. Song SY, Lee SW, Ryu KH, Sung SH. (2011). Erdheim Chester disease with multisystem involvement in a 4-year-old. *Pediatr Radiol.* 42: 632–635.
70. Srikulmontree T, Massey HD, Roberts WN. (2007). Treatment of skeletal Erdheim Chester disease with zoledronic acid: case report and proposed mechanisms of action. *Rheumatol Int.* 27: 303–307.
71. Tran TA, Fabre M, Pariente D, Craiu I, Haroche J, Charlotte F, Eid P, Durrbach A, Taoufik Y, Kone-Paut I. (2009). Erdheim Chester disease in childhood: a challenging diagnosis and treatment. *J Pediatr Hematol Oncol.* 31: 782–786.
72. Tran TA, Pariente D, Lecron JC, Delwail A, Taoufik Y, Meinzer U. (2011). Treatment of pediatric Erdheim Chester disease with interleukin-1-targeting drugs. *Arthritis Rheum.* 63: 4031–4032.
73. Vaglio A, Corradi D, Maestri R, Callegari S, Buzio C, Salvarani C. (2008). Pericarditis heralding Erdheim Chester disease. *Circulation.* 118 (14): e511–e512.
74. Vallonthaie AG, Mridha AR, Gamanagatti S et al. (2016). Unusual presentation of Erdheim-Chester disease in a child with acute lymphoblastic leukemia. *World J Radiol.* 8 (8): 757–763.
75. Vega J, Cisternas M, Bergoing M et al. (2011). Erdheim Chester disease: report of one case. *Rev Med Chil.* 139 (8): 1054–1059.
76. Veyssier Belot C, Cacoub P, Caparros Lefebvre D, Wechsler J, Brun B, Remy M, Wallaert B, Petit H, Grimaldi A, Wechsler B, Godeau P. (1996). Erdheim Chester disease. Clinical and radiologic characteristics of 59 cases. *Medicine.* 75: 157–169.
77. Volpicelli ER, Doyle L, Annes JP, Murray MF, Jacobsen E, Murphy GF, Saavedra AP. (2011). Erdheim Chester disease presenting with cutaneous involvement: a case report and literature review. *J Cutan Pathol.* 38: 280–285.
78. Weitzman S, Jaffe R. (2005). Uncommon histiocytic disorders: the non-Langerhans cell histiocytoses. *Pediatr Blood Cancer.* 45 (3): 256–264.
79. White TV, Silvester NC, Otero HJ. (2016). Non-sclerotic bone involvement in Erdheim-Chester: PET/CT and MRI findings in a 15-year-old boy. *Pediatr Radiol.* 46 (9): 1345–1349.
80. Wilejto M, Abla O. (2012). Langerhans cell histiocytosis and Erdheim Chester disease. *Curr Opin Rheumatol.* 24 (1): 90–96.

Відомості про авторів:

Дорош Ольга Ігорівна – к.мед.н., лікар-гематолог дитячий відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр».

Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. Клініка гематології «DoctorSmart». Адреса: м. Львів, вул. Чупринки, 56. Асистент каф. педіатрії і неонатології ФПДО Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-5919-9371>.

Петрончак Орест Атанасович – лікар-патологоанатом ТОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія». Адреса: м. Львів, вул. Героїв УПА, 77, корпус 38.

<https://orcid.org/0000-0001-7703-3036>.

Гулей Роман Володимирович – лікар-патологоанатом, директор ТОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія». Адреса: м. Львів, вул. Героїв УПА, 77, корпус 38.

<https://orcid.org/0000-0002-7503-5027>.

Бур'янова Катерина Іванівна – лікар-рентгенолог відділення діагностики КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. Відділення променевої діагностики та комп'ютерної томографії КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги міста Львова». Адреса: м. Львів, вул. І. Миколайчука, 9. Відділення радіології Медичного центру Святої Параскеви. Адреса: м. Львів, вул. Заводська, 7. <https://orcid.org/0000-0003-2654-6231>.

Масинник Юстина Степанівна – лікар-радіолог Центру медичних інновацій «NOVO». Адреса: м. Львів, вул. Орлика, 4. <https://orcid.org/0000-0001-9801-4926>.

Душар Марія Іванівна – м.н.с., лікар генетик відділення клінічної генетики ДУ «Інститут спадкової патології НАМНУ». Адреса: м. Львів, вул. Лисенка, 31а; тел. (0322) 275-21-31.

<https://orcid.org/0000-0001-5454-8184>.

Руда Галина Володимирівна – лікар-невролог дитячий відділення лікування та реабілітації дітей з ураженнями нервової системи та психіки КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27.

Бурак Тетяна Володимирівна – лікар-кардіолог дитячий відділення діагностики КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр».

Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0001-9679-9918>.

Стаття надійшла до редакції 11.12.2020 р., прийнята до друку 01.03.2021 р.