

Панникулитоподобная Т-клеточная лимфома у детей

Ю.Н. Гарлоева, В.В. Фоминых, Л.Н. Шелихова, Д.С. Абрамов, Н.В. Мякова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома – редкая форма периферической Т-клеточной лимфомы. Частота встречаемости данной патологии составляет 1% всех первичных Т-клеточных лимфом кожи; при этом 20% общего числа пациентов с этой патологией – дети и подростки, таким образом, процент встречаемости данного типа опухоли в детском возрасте – менее 1%. Учитывая редкость этого заболевания, не существует единой тактики терапии и оценки ее эффективности. В статье представлен обзор литературы, посвященный описанию, диагностике и лечению панникулитоподобной Т-клеточной лимфомы, рассмотрен клинический случай данного типа лимфомы с прогрессирующим течением у ребенка 3 лет, которому в дальнейшем проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от гаплосовместимого родственного донора. Родители пациента дали согласие на использование информации о нем, в том числе фотографий, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: панникулитоподобная Т-клеточная лимфома, рефрактерное течение, периферическая Т-клеточная лимфома, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, педиатрия, клинический случай

Гарлоева Ю.Н. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (1): 81–87.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-81-87

Panniculitis-like T-cell lymphoma in children

J.N. Garloeva, V.V. Fominyh, L.N. Shelihova, D.S. Abramov, N.V. Myakova

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma is a rare form of peripheral T-cell lymphoma. The frequency of occurrence of this pathology is 1% of all primary T-cell lymphomas of the skin, at that 20% of all population are children and adolescents, in this way, the percentage of occurrence of this type of tumor in the pediatric population is less than 1%. Given the rarity of pathology, there is no single tactic of therapy and an assessment of its effectiveness. This article presents a review of the literature on the description, diagnosis, and treatment of panniculitis-like T-cell lymphoma. It also presents a clinical case of the development of this type of lymphoma in a 3-year-old child, with a progressive course and subsequent HSCT from a haploidentical relative donor. Patient's parents agreed to use personal data and photos in research and publications.

Key words: subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma, refractory, HSCT, pediatrics, clinical case

Garloeva J.N., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (1): 81–87.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-81-87

Контактная информация:

Гарлоева Юлия Надировна, врач-педиатр, клинический ординатор по специальности «гематология» НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: juicyjuls 25@ gmail.com

© 2019 by NMRC PHOI

Correspondence:

Julia N. Garloeva, MD, resident of haematology, pediatrician, Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation. Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
E-mail: juicyjuls 25@ gmail.com

Периферические Т-клеточные лимфомы – гетерогенная группа заболеваний, к которой согласно современной классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) относится более 25 лимфопролиферативных процессов [1]. Некоторые из них редки как во взрослой, так и в педиатрической практике. Около 10% всех случаев неходжкинских лимфом у детей приходится на периферические Т-клеточные лимфомы [2]. Самое

частое заболевание в данной группе – анапластическая крупноклеточная лимфома, другие составляют всего 1–2% [3, 4]. Редкость и неоднородность этих заболеваний являются основными причинами отсутствия четких протоколов и стратегий лечения.

В этой статье представлен анализ литературных данных, посвященных этой редкой патологии, а также разбор клинического случая пациента с панникулитоподобной Т-клеточной лимфомой.

Впервые об этом заболевании в рамках онкопатологии написали *C. Gonzalez* и *соавт.* в 1991 году [5]. В статье описаны 8 клинических случаев, течение которых изначально напоминало панникулит, но при детальном морфологическом исследовании обнаружили признаки злокачественности, причем некоторые случаи были связаны с гемофагоцитарным синдромом.

Сегодня подкожную панникулитоподобную Т-клеточную лимфому (*subcutaneous panniculit-like T-cell lymphoma – SPTCL*) рассматривают как редкое, длительно текущее заболевание, характеризующееся инфильтрацией подкожной жировой клетчатки цитотоксическими альфа-бета-Т-лимфоцитами. В 2008 году ВОЗ выделила это заболевание в отдельную нозологическую форму. Заболевают в основном молодые женщины в возрасте до 36 лет. Среди детей преимущественный возраст дебюта – до 4 лет; девочки болеют чаще мальчиков [4]. Среди основных клинических проявлений отмечают, как правило, множественные подкожные узлы и/или плотные эритематозные бляшки, расположенные на конечностях и туловище. Встречаются и одиночные очаги поражения. Изъязвления, присоединение вторичной инфекции – редкие явления, связанные, как правило, с неблагоприятным прогнозом. На фоне регрессии заболевания возможно возникновение липодистрофий [6–8]. Помимо подкожно-жировой клетчатки, в патологический процесс могут быть включены костный мозг, грудные железы, печень, селезенка и жировые отложения мезентериальной области [7]. Симптомы интоксикации, потеря веса, лихорадка, профузные поты встречаются примерно в 60% случаев [6]. Чаще наблюдаются общая слабость, чувство недомогания, озноб. У пациентов отмечают изменения лабораторных показателей: тромбоцитопения, лейкопения, анемия, а также повышение активности лактатдегидрогеназы и печеночных трансаминаз [6, 8, 9]. Самое грозное из возможных проявлением SPTCL – гемофагоцитарный синдром, встречающийся в 15–20% случаев [5–8, 10]. Около 20% больных имеют аутоиммунные заболевания, среди них системная красная волчанка, синдром Шегрена [9, 11], дерматомиозит, ювенильный ревматоидный артрит, саркоидоз, болезнь Кикучи [9, 11, 12].

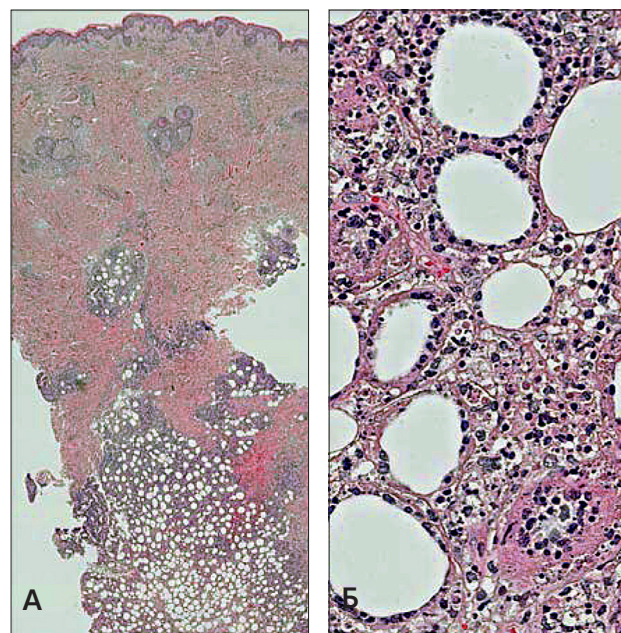
Субстрат опухоли представляет собой дольчатый, панникулитоподобный инфильтрат, при этом поражена подкожно-жировая клетчатка; признаков поражения дермы и эпидермиса нет [6–8, 13–16]. Хотя имеется некоторая периваскулярная инфильтрация лимфоцитами, данные клетки не обладают признаками атипии или патологическим фенотипом. Наиболее характерный, но не самый специфичный признак – «римминг» – обрамление, окружение адипоцитов патологическими Т-клетками [17, 18]. Данное явление

характерно и для других кожных лимфом, дольчатого панникулита. В некоторых случаях имеются признаки некроза жировой ткани с фокальным гранулематозом. Активный ангиогенез или ангиодеструкция не характерны для данной опухоли. Опухольевый инфильтрат выполнен мелкими и средними лимфоцитами с неровными ядрами; в некоторых клетках можно наблюдать ядрышки с хорошо просматриваемыми признаками митоза. Характерны также кариорексис и большое количество макрофагов с остатками поглощенных клеток. Встречаются отдельные островки соединительной ткани и участки коагуляционного некроза. Присутствует некоторое количество воспалительных клеток, гистиоцитов, плазмочитов, нейтрофилов, мелких лимфоцитов [6, 9, 15–18] (рисунки 1).

Рисунок 1

Гистологическая картина подкожно-жирового слоя:

А – специфическое поражение подкожно-жировой клетчатки;
Б – «римминг» адипоцитов мелкими лимфоцитами опухоли [13]



Имунофенотип опухолевых клеток весьма специфичен – это альфа-бета-лимфоциты, которые экспрессируют CD3+, CD8+, цитотоксические протеины (гранзим В, TIA-1, перфорин), потеряв при этом часть Т-клеточных антигенов [6–9, 15, 17]. Наиболее часто отсутствуют CD5 (50%), CD7 (44%), CD2 (10%); β F1 – положителен; отсутствует экспрессия CD30, CD 56. Для этих клеток не характерно наличие вируса Эпштейна–Барр [14].

О патогенезе SPTCL известно немного. Учитывая редкость заболевания, затруднен масштабный анализ генома, который позволил бы выявить характерные мутации. В большинстве случаев обнаружена клональная перестройка гена *TCR*. В 2014 году *P. Maliniemi* и *соавт.* [19] опубликовали анализ 23 пациентов с SPTCL. Было обнаружено, что для

клеток непосредственно лимфомы и ее микроокружения характерна высокая экспрессия иммуносупрессивного белка IDO-1 (индоламина 2,3-диоксигеназы), что подтверждается высоким содержанием различных воспалительных цитокинов, в особенности IFN γ (интерферон-гамма), который также индуцирует экспрессию IDO-1 – важного фермента при катаболизме триптофана по пути кинуренина. IDO идентифицирован как ключевой регулятор защиты опухоли от иммунной системы. Показано, что IDO-1 защищает патологические клетки от цитотоксических Т-лимфоцитов хозяина, лишая последних триптофана. По-видимому, экспрессия IDO-1 снижает также концентрацию иммунных клеток в опухоли и увеличивает долю регуляторных Т-лимфоцитов (*Tregs*) в инфильтрате. Однако взаимосвязь между опухолями, экспрессирующими IDO-1, и Т-лимфоцитами сложна, поскольку IFN γ – основной индуктор IDO-1. IFN γ – это цитокин, преимущественно продуцируемый NK-клетками с антивирусными, иммунорегуляторными и противоопухолевыми свойствами. Чрезмерное его образование связано с несколькими аутоиммунными заболеваниями. Ген SNP, кодирующий IDO-1, в свою очередь, связан с системной склеродермией. Было показано, что IFN γ действует по принципу обратной связи, чтобы индуцировать ферментативную функцию IDO-1. Это способствует метаболизму иммуносупрессивного кинуренина и созданию иммуносупрессивного микроокружения, что приводит к анергии Т-лимфоцитов по отношению к измененным опухолевым клеткам. На клетках SPTL обнаружена также экспрессия CXCR3 и CCR5, Th1-рецепторов и их лигандов (CXCL9, CXCL10, CXCL11, CCL5 и CCL4). CXCR3 экспрессируется на некоторых иммунных клетках, главным образом на NK-клетках и активированных Т-хелперных клетках, преимущественно на Th1, а также на Т-регуляторных клетках. Путь CXCR3 показал свою роль в развитии многих аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка и аутоиммунные заболевания щитовидной железы. В этом исследовании CXCL9 и CXCR3 были выражены в разной степени, кроме того, обнаружена суперэкспрессия следующих генов:

1. *GBP5* – отвечает за формирование инфламасомы NLRP3 и участвует в механизмах врожденного иммунитета.
2. *RASGRP1* – нуклеотидный обменный фактор, специфически активирующий путь *Ras*; он регулирует порог активации Т-клеток и экспрессии, индуцированной антигеном, контролирует работу CD8-Т-клеток, а также активирует эффекторные функции NK-клеток.
3. Повышенная регуляция гена *CCL5* (известная как RANTES), кодирует хемокин, опосредующий миграцию и хоуминг Т-клеток.

4. Другие гены, способствующие аутоиммунитету типа Th1, такие как *NKG*, *IL32*, *IL1 8*, *CCR1* и *CCR5*, также были сверхэкспрессированы в SPTL в данной выборке пациентов.

Отмечено, что при системной терапии преднизолоном и метотрексатом в низкой дозе профиль экспрессии генов, таких как *IDO-1*, четко нормализуется вплоть до исчезновения патологических клеток в тканях. В модели гуманизированной мыши было показано, что IDO-экспрессирующие гуманизированные мезенхимальные стволовые клетки (MSC-IDO) способны подавлять пролиферацию Т-лимфоцитов, способствуют росту опухоли в моделях опухоли меланомы и лимфомы. Важно отметить, что этот эффект был отменен ингибитором IDO-1-метил-триптофаном. Полученные результаты показывают, что аутоиммунный тип воспаления – это, вероятно, основа развития SPTL, объясняющая взаимосвязь между SPTL и аутовоспалительными заболеваниями, в частности, системной красной волчанкой. Была выдвинута гипотеза о том, что некий иницирующий фактор вызывает аутовоспалительную реакцию с повышением регуляции IFN γ , CXCR3 и CCL5, что приводит к повышению концентрации индуцируемого IFN γ IDO-1, который в свою очередь индуцирует иммуносупрессивное микроокружение, позволяя злокачественным клеткам избегать иммунологического контроля.

Морфологически SPTL может напоминать первично-кожную гамма/дельта-Т-клеточную лимфому с той лишь разницей, что для последней характернее поражение эпидермиса и дермы, зачастую ассоциированное с появлением язв. Иммунофенотипически для гамма/дельта-лимфомы характерна экспрессия CD56 при отсутствии экспрессии CD4 и CD8. Еще один основной отличительный признак – тип TCR: гамма/дельта – для гамма/дельта-лимфомы и альфа/бета – для SPTL [12].

Другая схожая патология – волчаночный панникулит [9, 11] – аутоиммунное расстройство, характеризующееся развитием лобулярного воспаления подкожно-жировой клетчатки. Часто SPTL ассоциируется и с другими аутоиммунными расстройствами, в том числе системной красной волчанкой. Существует ряд морфологических критериев, позволяющих отличить лимфому от панникулита: множество плазматических клеток, практически отсутствующих при SPTL, которые в большом количестве встречаются при волчаночном панникулите; CD123+ плазматоидные дендритные клетки характерны для волчаночного панникулита; высокий уровень экспрессии Ki67 характерен для атипичных CD8 лимфоцитов, являющихся субстратом опухоли.

Поскольку панникулитоподобная Т-клеточная лимфома встречается очень редко, общего подхода к лечению этого заболевания нет. Существует

несколько вариантов ведения таких больных:

- монотерапия глюкокортикостероидами [6, 9, 15];
- терапия иммуносупрессивными препаратами (циклоспорин А [6, 16, 20], возможно использование в режиме монотерапии или в качестве дополнения к полихимиотерапии при отсутствии ответа на лечение глюкокортикостероидами);
- полихимиотерапия, включающая антрациклины – СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) и СНОР-подобные режимы терапии (СНОРЕ: циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон, этопозид; СЕОР-Р: циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон, этопозид, пралатрексат);
- препараты ретиноевой кислоты – бексаротен [21].

Существуют стратегии лечения с использованием лучевой терапии, аутотрансплантация костного мозга, а при рефрактерном течении – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [6, 16, 22, 23].

Наличие на клетках опухоли PDL-1 позволяет рассматривать использование ингибиторов данного рецептора в терапии, а наличие фермента IDO-1 в составе клеток опухоли и микроокружения предполагает возможность использования IDO-1-ингибиторов как варианта терапии.

Описание клинического случая

Мальчик, 2014 года рождения, болен с марта 2018 года, когда случайно заметили уплотнение по латеральной поверхности правого бедра размером 1,5 × 1,0 см с нечеткими контурами. Общее состояние ребенка не вызывало беспокойства. При обращении к хирургу по месту жительства был поставлен диагноз: воспалительный инфильтрат. В хирургическом отделении провели антибактериальную терапию – без значимого эффекта. У мальчика появилась лихорадка до фебрильных цифр. При ультразвуковом

исследовании мягких тканей бедра визуализировалось мягкотканное образование. *Общий анализ крови:* число лейкоцитов – в диапазоне 4–9,0 × 10⁹/л; палочкоядерный сдвиг – до 13–26% палочкоядерных нейтрофилов; СОЭ – 12–23 мм/ч. *Биохимический анализ крови:* повышение активности ЛДГ до 1068 ЕД/л (норма – до 500 ЕД/л). Ревизию инфильтрата выполнили 10.03.2018 под наркозом, получено 5,0 мл мутной жидкости. У ребенка продолжалась фебрильная лихорадка; дальнейший подбор антибиотиков – без эффекта. Открытая биопсия инфильтрата правого бедра выполнена 02.04.2018 в онкологическом отделении регионального центра. *Гистологическое заключение* от 04.04.2018: панникулитоподобная Т-клеточная лимфома? Некротизирующий панникулит? 07.04.2018 начата терапия дексаметазоном (0,25 мг/кг/сут).

12.04.2018 мальчик переведен в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России для продолжения лечения. При поступлении обращал на себя внимание первичный очаг: на передней боковой поверхности правого бедра под повязкой – глубокий (около 3 см) линейный дефект мягких тканей размером около 4 см, зияет, края выполнены некротическими массами, дно – мышечная ткань (*рисунок 2*). Вокруг дефекта кожа инфильтрирована, гиперемирована, плотная на ощупь; зона инфильтрации – 12 × 8 см.

Печень и селезенка не увеличены. Пальпировались плотные паховые лимфоузлы размером 15 мм. По результатам костномозговой и люмбальной пункций поражения костного мозга и нервной системы не выявлено. Проведен пересмотр гистологических препаратов, назначенных по месту жительства. Подтверждена подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома: CD8+ мелкие лимфоциты формируют «римминг» вокруг адипоцитов, содержат *Granzyme B*, *TiA*; отсутствует экспрессия CD4, CD5, TdT, PAX 5, CD 20. Согласно классификации по *Murphy*, определена II NR стадия.

Рисунок 2

Первичный очаг поражения, обработка раны раствором йода – зияющий дефект мягких тканей (фотография ребенка предоставлена с согласия родителей)



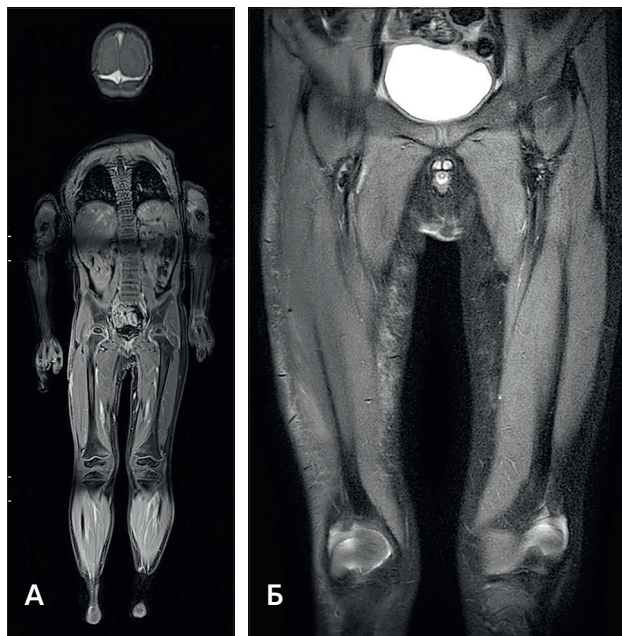
Признаков гемофагоцитарного синдрома нет.

Ребенку была начата терапия блоками СНОР. После первого блока отмечена положительная динамика – уменьшение плотности и площади инфильтрации очага. Проведен второй блок, на фоне которого наблюдалась прогрессия основного заболевания: появились новые очаги по всему телу – на туловище, конечностях, голове, при этом общее состояние ребенка оставалось стабильным. Очаги представляли собой плотные подкожные образования, до 1,5 см в диаметре, безболезненные, с гиперемизированной над ними кожей. Биопсию одного из них (на правой голени) выполнили 25.05.2018. Результаты морфологического исследования подтвердили диагноз: подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома. При иммуногистохимическом исследовании на Т-лимфоцитах, помимо CD3+ и CD8+, обнаружены рецепторы PDL-1.

Мальчику выполнили МРТ всего тела, которая показала диффузные зоны патологически измененного МР-сигнала в мягких тканях подкожно-жировой клетчатки правого бедра, левой голени, туловища и в предплечьях верхних конечностей (рисунок 3).

Рисунок 3

МРТ «Total body»: А – диффузные зоны патологического сигнала от мягких тканей правого бедра, левой голени, левого плеча; Б – диффузные зоны патологического сигнала от мягких тканей внутренней и внешней поверхностей правого бедра



В связи с прогрессией заболевания на фоне проводимого лечения принято решение об усилении терапии – начат протокол Il-1 α с редукцией доз. На фоне терапии полностью исчезли появившиеся очаги, а также полностью нивелировалось первичное поражение. На теле появились участки липодистрофии. Контрольная МРТ от 25.06.2018: положительная динамика в виде уменьшения размеров

и количества очагов патологических изменений в мягких тканях. Однако позже, в процессе терапии 2-й фазы, на голове, под кожей лобной области, вновь отмечено появление тестообразного образования. При МРТ-исследовании головы констатирована прогрессия лимфомы с поражением кожи.

Проведение терапии было прервано, после короткой циторедукции гормонами принято решение о продолжении терапии по протоколу для анапластических крупноклеточных лимфом. Последовательно проведены блоки АМ, ВМ. На фоне лечения, по данным МРТ мягких тканей головы и МРТ «Total Body», отмечена положительная динамика: уменьшение размеров и количества очагов патологических изменений в мягких тканях.

В сентябре 2018 года после кондиционирования с флударабином, тиотепой, ритуксимабом и ТВИ 12Gr выполнена аллогенная трансплантация периферических стволовых кровяных клеток от гаплосовместимого родственного донора (отца). Приживление трансплантата: лейкоцитарный и тромбоцитарный ростки – на +11-е сутки. В раннем посттрансплантационном периоде значимых соматических проблем у ребенка не отмечено.

По данным контрольной МРТ головного мозга и мягких тканей головы с внутривенным контрастированием, в подкожно-жировой клетчатке, коже лобной и теменной областей сохранялись очаговые участки измененного сигнала с прежними размерами: срединно расположенный очаг в лобной области – до 1 × 0,2 × 1,2 см; в левой теменной области – 0,5 × 0,8 × 0,9 см. Сохранялись и более мелкие узелки со схожими сигнальными характеристиками в теменных и затылочных областях с прежними размерами – от 3 до 8 мм, без отрицательной динамики. На +29-е сутки от трансплантации на задней поверхности шеи слева отмечено появление образования около 4 см в диаметре. С целью исключения прогрессии заболевания была выполнена биопсия. Ткань биоптата представляла собой реактивные CD3/CD4 позитивные Т-лимфоциты с примесью CD3/CD8 Т-клеток. Отмечено отсутствие экспрессии CD56, GrB, Perf, CD30, CD68; уровень экспрессии Ki67 низкий. Признаков опухолевого поражения не выявлено.

Течение раннего посттрансплантационного периода осложнилось цитомегаловирусной пневмонией, в связи с чем ребенок получал терапию ганцикловиром – с эффектом в виде нормализации температуры, улучшения самочувствия. Трансплантат функционирует удовлетворительно. В виду высокого риска прогрессии основного заболевания планируется дальнейшее наблюдение.

Учитывая высокую частоту иммунодефицитных состояний у детей с периферическими Т-клеточ-

ными лимфомами, было проведено секвенирование («иммунологическая» панель) ДНК пациента методом NGS. Обнаружена мутация в гене *NBN* в гетерозиготном состоянии: делеция 5 нуклеотидов с.657_661del(TTTGT), что позволяет заподозрить у ребенка наличие предшествующего иммунодефицитного состояния, способствовавшего развитию лимфомы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подкожная панникулитоподобная лимфома из Т-лимфоцитов считается заболеванием с благоприятным прогнозом. Общая выживаемость пациентов в течение 5 лет – около 91% при условии отсутствия гемофагоцитоза [6, 14–16]. Основная проблема этой патологии – отсутствие единой тактики терапии и концепции контроля ее эффективности, обусловленных редкостью заболевания в детской популяции. Стартовой терапией в большинстве случаев по-прежнему остается полихимиотерапия СНОР; ответ на лечение определяет дальнейшую его тактику. Но единственной тактикой, позволяющей достичь стойкой ремиссии, особенно в случаях рефрактерной или рецидивной опухоли, на сегодняшний день остается аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [22, 23].

Рассмотренный клинический пример демонстрирует все сложности диагностики и ведения больных с данной патологией и подтверждает мнение о том, что трансплантация гемопоэтических стволовых клеток – единственно возможная тактика ведения детей с таким диагнозом, учитывая, что развитию этого типа лимфом предшествуют системные заболевания или первичные иммунодефицитные состояния, что более характерно для больных педиатрической группы.

Дальнейшие исследования в этой области направлены не только на поиск лучшей циторедуктивной тактики для достижения ремиссии заболевания, но и на детальную первичную диагностику, в том числе молекулярно-генетическую, с целью поиска дефектов иммунной системы.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Garloeva J.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5977-3310>

Fominyh V.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2294-0821>

Shelihova L.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0520-5630>

Abramov D.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3664-2876>

Myakova N.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

Литература

1. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A., Stefano A. Pileri, Nancy Lee Harris, Harald Stein, Reiner Siebert et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 2016; 127(20): 2375–90. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
2. Al Mahmoud R., Weitzman S.M.B., Schechter T., Ngan B., Abdelhaleem M., Alexander S. Peripheral T-cell Lymphoma in Children and Adolescents: A Single-institution Experience. *Pediatr Oncol Hematol* 2012; 34 (8): 611–20.
3. Lai C., Dunleavy K. NK/T-cell lymphomas in children. *Best practice & research Clinical haematology*, 2013; 26(1): 33–41. Doi: 10.1016/j.beha.2013.04.004.
4. Mellgren K., Attarbaschi A., Abal O., Alexander S., Bomken S., Bubanska E., et al. Kontny Non-anaplastic peripheral T cell lymphoma in children and adolescents – an international review of 143 cases. *Ann Hematol*, 2016; 95 (8): 1295.
5. Gonzalez C.L., Medeiros L.J., Braziel R.M., Jaffe E.S. T-cell lymphoma involving subcutaneous soft tissue. A clinicopathologic entity commonly associated with hemophagocytic syndrom. *Am J Surg Pathol* 1991; 15 (1): 17–27.
6. Go R.S., Wester S.M. Immunophenotypic and molecular features, clinical outcomes, treatments, and prognostic factors associated with subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *Cancer* 2004; 101: 1404–13. DOI: 10.1002/cncr.20502
7. Rudolph N., Klemke C., Ziemer M., Simon J.C., Treudler R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *JDDG (Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft)* 2016; 14: 1140–2. DOI:10.1111/ddg.12951
8. Hoque S., Child F., Whittaker S., Ferreira S., Orchard G., Jenner K., Spittle M., Russell-Jones R. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a clinicopathological, immunophenotypic and molecular analysis of six patients. *Br J Dermatol* 2003; 148: 516–25. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2003.05226.x
9. Rein Willemze. Cutaneous lymphomas with a panniculitic presentation. *Seminars in Diagnostic Pathology* 2017; 34 (1): 36–43.
10. Oschlies I., Simonitsch-Klupp I., Malyk J., Kononov D., Abramov D., Myakova N., et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma in children: a detailed clinicopathological description of 11 multifocal cases with a high frequency of haemophagocytic syndrome. *Br J Dermatol* 2015; 172: 793–97. DOI: 10.1111/bjd.13440
11. Yi L., Qun S., Wenjie Z., Wen Z. The presenting manifestations of subcutaneous

- panniculitis-like T-cell lymphoma and T-cell lymphoma and cutaneous $\gamma\delta$ T-cell lymphoma may mimic those of rheumatic diseases: a report of 11 cases. *Clinical Rheumatology* 2013; 32 (8): 1169–75. DOI: 10.1007/s10067-013-22587
12. Notaro E., Shustov A., Chen X., Shinohara M.M. Kikuchi–Fujimoto Disease Associated With Subcutaneous Panniculitis-Like T-cell Lymphoma. *Am J Dermatopathol* 2016; 38 (6): e77–e80. DOI: 10.1097/DAD.0000000000000486
 13. Huppmann A.R., Xi L., Raffeld M., Pitta-luga S., Jaffe E.S. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma in the pediatric age group: A lymphoma of low malignant potential. *Pediatr Blood&Cancer* 2013; 60: 1165–70. DOI: 10.1002/pbc.24462
 14. García-Herrera A., Calonje E. Cutaneous Lymphomas with Cytotoxic Phenotype *Surgical Pathology Clinics* 2017; 10 (2): 409–27.
 15. Hu Z.L., Sang H., Deng L., Li Z. Subcutaneous Panniculitis-Like T-cell Lymphoma in Children: A Review of the Literature. *Pediatr Dermatol*, 2015; 32: 526–532. DOI: 10.1111/pde.12452
 16. Brown N.A., Ross C.W., Gudjonsson J.E., Daniel Wale D., Attaphol Pawarode A., Maillard I., Hristov A.C. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma with bone marrow involvement. *Am J Clin Pathol* 2015; 143 (2): 265–73. <https://doi.org/10.1309/AJCPVZYB19NEDXXZ>
 17. Lozzi G.P., Massone C., Citarella L., Kerl H., Cerroni L. Rimming of Adipocytes By Neoplastic Lymphocytes: A Histopathologic Feature Not Restricted to Subcutaneous T-cell Lymphoma. *Am J Dermatopathol*, 2006; 28 (1): 9–12. DOI: 10.1097/01.dad.0000187933.87103.03
 18. Abramov D.S., Kononov D.M., Rogozhin D.V., Myakova N.V., Biyachuev E.R., Roshchin V.Y., et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma in children. Literature review and case reports. *Oncohematology* 2013; 8 (2): 34–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2013-8-2-34-40>
 19. Maliniemi P., Hahtola S., Ovaska K., Jeskanen L., Väkevä L., Jäntti K., et al. Molecular characterization of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma reveals upregulation of immunosuppression- and autoimmunity-associated genes. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014; 9: 160. DOI: 10.1186/s13023-014-0160-2
 20. Chen, C.-C., Teng, C.-L., & Yeh, S.-P. Relapsed and refractory subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma with excellent response to cyclosporine: a case report and literature review. *Annals of Hematology* 2016; 95 (5): 837–40. DOI: 10.1007/s00277-016-2615-0
 21. Zhang X., Schlaak M., Fabri M., Mauch C., Kurschat P. Successful Treatment of a Panniculitis-Like Primary Cutaneous T-cell Lymphoma of the α/β Type with Bexarotene. *Case Reports in Dermatology* 2012; 4 (1): 56–60. Doi:10.1159/000337433.
 22. Dholaria B., Patel R.J., Sluzevich J.C., Ailawadhi S., Roy V. Relapsed subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma: role of haploidentical hematopoietic stem cell transplant. *Ann Hematol* 2017; 96: 2125–6. <https://doi.org/10.1007/s00277-017-3119-2>
 23. Lin T.-A., Yang C.-F., Liu Y.-C., Liu J.-H., Chiou T., Hsiao L.-T., et al. Hematopoietic stem cell transplantation for subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: single center experience in an Asian population. *Int J Hematol* 2018; 18 (12185): 2568–71. <https://doi.org/10.1007/s12185-018-02568-9>