

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 17.08.2022  
Принята к печати 12.09.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-90-99

# Мультифокальный лимфангиоэндотелиоматоз с тромбоцитопенией/кожно-висцеральный ангиоматоз с тромбоцитопенией

Л.А. Хачатрян, И.С. Клецкая, А.П. Щербаков

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

## Контактная информация:

Хачатрян Лили Альбертовна,  
канд. мед. наук, заведующая  
боксированным отделением гематологии/  
онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ  
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва,  
ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: lili.2510@yandex.ru

Мультифокальный лимфангиоэндотелиоматоз с тромбоцитопенией (МЛТ)/кожно-висцеральный ангиоматоз с тромбоцитопенией, описанный в 2004 г. в качестве новой нозологической единицы, представляет собой крайне редкую сосудистую патологию неонатального периода без доказанного наследственного характера с очень плохим прогнозом. По данным ранее описанных случаев, для этой сосудистой патологии, которая относится к так называемым гемангио-лимфангиогенным сосудистым аномалиям, характерно вовлечение в патологический процесс кожи и внутренних органов с практически обязательным поражением желудочно-кишечного тракта. Летальность, которая, по данным некоторых публикаций, может достигать более 50%, обусловлена преимущественно фульминантными желудочно-кишечными кровотечениями в результате специфического поражения слизистой на фоне выраженной тромбоцитопении и коагулопатии потребления. В настоящее время не существует стандартов терапии МЛТ. Эффективность применяемых лекарственных препаратов, таких как глюкокортикостероиды, винкристин, талидомид, пропранолол, рапамицин, неоднозначна. В данной статье приведен пример МЛТ с классическим спектром клинических проявлений этой редкой нозологии. Впервые при лечении этого заболевания была применена полихимиотерапия с использованием липосомальной формы доксорубицина, которая позволила через 2 мес от начала терапии достичь полного гематологического ответа и через 6 мес – стойкого клинического ответа. Безусловно, этот сложный как с диагностической, так и с терапевтической точки зрения диагноз требует дальнейшего изучения в целях поиска оптимальных режимов этиологически и патогенетически обоснованной терапии. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

**Ключевые слова:** мультифокальный лимфангиоэндотелиоматоз, сосудистая аномалия, тромбоцитопения

Хачатрян Л.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (3): 90–99. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-90-99

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 17.08.2022  
Accepted 12.09.2022

## Multifocal lymphoendotheliomatosis with thrombocytopenia/cutaneovisceral angiomas with thrombocytopenia

L.A. Khachatryan, I.S. Kletskaia, A.P. Scherbakov

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

Multifocal lymphoendotheliomatosis with thrombocytopenia (MLT)/cutaneovisceral angiomas with thrombocytopenia, first reported as a new nosological entity in 2004, is an extremely rare vascular pathology of the neonatal period without hereditary nature. This disease has an extremely poor prognosis. According to the previously published data, this vascular pathology is characterized by involvement of the skin and internal organs in the pathological process. Lesions of the gastrointestinal tract are almost obligatory in this disease. MLT is associated with high mortality, which, according to some authors, can reach more than 50%. Fulminant gastrointestinal bleedings due to specific lesions of the intestinal mucosa, severe thrombocytopenia and consumption coagulopathy, are the leading cause of death in these patients. Currently, there are no standard treatment options for MLT. The data about the efficacy of glucocorticosteroids, vincristine, thalidomide, propranolol, and rapamycin in the treatment of MLT, are controversial. Here we present a case report of a patient with MLT with a classic clinical spectrum of this disease. We first report on the efficacy of a polychemotherapeutic regimen with liposomal doxorubicin in the treatment of this disease: the patient achieved a complete hematological response after 2 months from the treatment start. A durable clinical response was documented after 6 months of treatment. This disease represents challenges, both from a diagnostic and therapeutic point of view. Further studies are required to find the optimal treatment regimens for this condition. The patient's parents have consented to the use of de-identified clinical information and photos of the patient in scientific research and publications.

**Key words:** multifocal lymphoendotheliomatosis, vascular anomaly, thrombocytopenia

Khachatryan L.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (3): 90–99.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-90-99

**М**ультифокальный лимфангиоэндотелиоматоз с тромбоцитопенией (МЛТ), также называемый кожно-висцеральным ангиоматозом

с тромбоцитопенией, впервые был описан в 2004 г. [1] в качестве новой нозологической единицы, ранее в литературе мог фигурировать под другими назва-

ниями (доброкачественная лимфангиоэндотелиома и др.) [2].

МЛТ – редкая патология. Частота встречаемости неизвестна, возможно, из-за того, что МЛТ часто остается нераспознанным. С 2004 по 2021 г. в литературе описано приблизительно 30 случаев [3].

Наследственный характер заболевания, как и наличие мутаций в тех или иных генах, встречающихся при других сосудистых аномалиях, в настоящее время в литературе не описаны [3].

### Клиническая характеристика

МЛТ – это тяжелое заболевание неонатального периода с неблагоприятным прогнозом, характеризующееся мультифокальной пролиферацией лимфатических сосудов и сопровождающееся тромбоцитопенией различной степени выраженности. Не существует стандартных диагностических критериев, что обусловлено фенотипической вариабельностью. Клинические симптомы выявляются уже в периоде новорожденности: множественные диссеминированные (мультифокальные) сосудистые образования, изменчивые в динамике, мягкоэластической консистенции. Инициально кожа над ними не изменена, впоследствии патологические элементы могут быть представлены пятнами, овальными или округлыми красновато-коричневыми папулами или бляшками, имеющими диаметр от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, с преимущественной локализацией на конечностях. Отмечается поражение глубоких мягких тканей, включая подкожную жировую ткань, кости. При данной сосудистой аномалии характерно висцеральное поражение (кожно-висцеральный ангиоматоз с тромбоцитопенией – второе название заболевания) с практически постоянным вовлечением в патологический процесс желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что приводит к желудочно-кишечным кровотечениям. Аналогичные образования могут также выявляться в легких, печени, селезенке, поперечнополосатых мышцах, синовиальных оболочках, костях.

Метаанализ ранее опубликованных случаев показал, что частота вовлечения кожи составляет 88%, ЖКТ – 89%, легких – 42%, костно-мышечной системы – 35%, центральной нервной системы (ЦНС) – 19%, периферической нервной системы – 10%, печени и почек – 9%, сердца – 5% и глаз – 5% [3].

В общем анализе крови отмечается тромбоцитопения, а также железодефицитная анемия. Тромбоцитопения является вторичной и обусловлена потреблением в новообразованных сосудах вследствие взаимодействия рецептора CLEC-2 (C-type lectine-like receptor 2) тромбоцитов со своим лигандом – подопланином, экспрессирующимся на эндотелии лимфатических сосудов [4]. Железодефи-

цитная анемия же связана с самыми частыми осложнениями МЛТ – жизнеугрожающими кровотечениями из пораженных участков ЖКТ и ЦНС.

Наиболее частыми клиническими проявлениями являются поражения кожи и слизистых оболочек ЖКТ. Однако были описаны случаи с минимальным или отсроченным вовлечением кожи [5, 6] или без поражения ЖКТ [7, 8]. Несмотря на название этого редкого заболевания, которое включает термин «тромбоцитопения», были описаны редкие случаи с нормальным количеством тромбоцитов [8, 9].

Диагноз устанавливается на основании клинических данных с обязательной гистологической верификацией.

### Гистологические изменения

Патологические сосуды локализуются в дерме и подкожной жировой ткани. Они представлены множественными разнокалиберными эктазированными тонкостенными капиллярами, выстланными одним слоем уплощенных эндотелиальных клеток. Патогномичным является очаговое формирование комплексных папиллярных эндотелиальных структур с пролабированием в просвет сосудов. Митотическая активность не определяется или низкая, при этом уровень пролиферативной активности повышен (до 15%).

При иммуногистохимическом исследовании в эндотелии определяются экспрессия CD31, CD34, LYVE1, вариабельная слабая или очаговая экспрессия подопланина [10]. Эти маркеры являются чувствительными, но не специфичными для МЛТ [11, 12].

Прогноз неблагоприятный, обусловлен желудочно-кишечными кровотечениями, кровоизлияниями в ЦНС и другими висцеральными поражениями. Летальность, по данным одного из исследований, составляет до 65% [13].

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Из анамнеза известно, что ребенок болен с первых месяцев жизни, когда на коже в области шеи и правого лучезапястного сустава определялись элементы в виде красных пятен с последующим распространением по передней поверхности грудной клетки. Тогда же в общем анализе крови была выявлена тромбоцитопения.

С диагнозом «ангиодисплазия области грудной клетки» ребенок наблюдался онкогематологом до 7-летнего возраста. По мере прогрессирования заболевания и увеличения степени вовлечения мягких тканей грудной клетки присоединялись новые клинические симптомы:

1. Усугубление локальных изменений в области основного очага (грудная клетка):

- появление, нарастание и сохранение болевого синдрома в области грудной клетки;
- выраженный отек;
- деформация грудной клетки («бочкообразная»);
- ограничение движений в плечевом суставе.

2. Системные проявления:

- появление и нарастание слабости, снижение аппетита, психическая лабильность;
- бледность кожи;
- нарастание геморрагического синдрома: длительные носовые кровотечения, кровотечение из ЖКТ (мелена).

3. Лабораторные изменения:

- в общем анализе крови отмечалась двухростковая цитопения: микроцитарная анемия (гемоглобин 76–82 г/л), тромбоцитопения (тромбоциты  $25\text{--}64 \times 10^9/\text{л}$ );
- в биохимическом анализе крови – гипопропротеинемия (гипоальбуминемия, гипогаммаглобулинемия);
- в коагулограмме – стойкая гипофибриногенемия (фибриноген менее 1 г/л, минимально 0,68 г/л).

4. Изменения в компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томограммах:

- КТ (возраст 7 лет): многоузловое мягкотканное образование аксиллярной области справа, оттесняющее кпереди грудные мышцы, размерами  $28 \times 22$  мм. Деформация грудной клетки, 1-го и 2-го ребер справа, правой ключицы, деструкция и деформация грудины, снижение плотности позвонков;

- МРТ (возраст 7 лет): в проекции поджелудочной железы определяется конгломерат тканей

с повышенной экзогенностью солидного характера, который муфтообразно охватывает магистральные сосуды. Мелкоочаговое поражение селезенки (очаги до 7–8 мм), очаговые изменения тел грудных и поясничных позвонков (Th10–12, L2).

По месту жительства ребенку проводилась консервативная терапия:

1. Специфическая:

- такролимус на протяжении 7 мес в дозе 2 мг/сут (лечение периодически прерывалось);
- преднизолон в стартовой дозе 4 мг/кг/сут на протяжении 2 мес.

2. Сопроводительная:

- заместительная терапия раствором альбумина;
- заместительная терапия препаратами крови (эритроцитарная и тромбоцитарная массы, свежезамороженная плазма);
- препараты железа, антифибринолитики.

На фоне проводимой терапии отмечался кратковременный незначительный эффект в виде уменьшения локального отека и геморрагического синдрома с повышением тромбоцитов до  $100 \times 10^9/\text{л}$  (максимальные цифры). После отмены терапии – ухудшение клинического статуса и потеря гематологического ответа.

В возрасте 8 лет ребенок поступил в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. При осмотре отмечаются деформация грудной клетки («бочкообразная»), ее асимметрия за счет наличия на передней поверхности инфильтративного образования с множественными мелкими ярко-красными с синюшным оттенком папулезными образованиями, выраженный локальный отек мягких тканей, распространенный геморрагический синдром, локальный гипергидроз (рисунки 1).

#### Рисунок 1

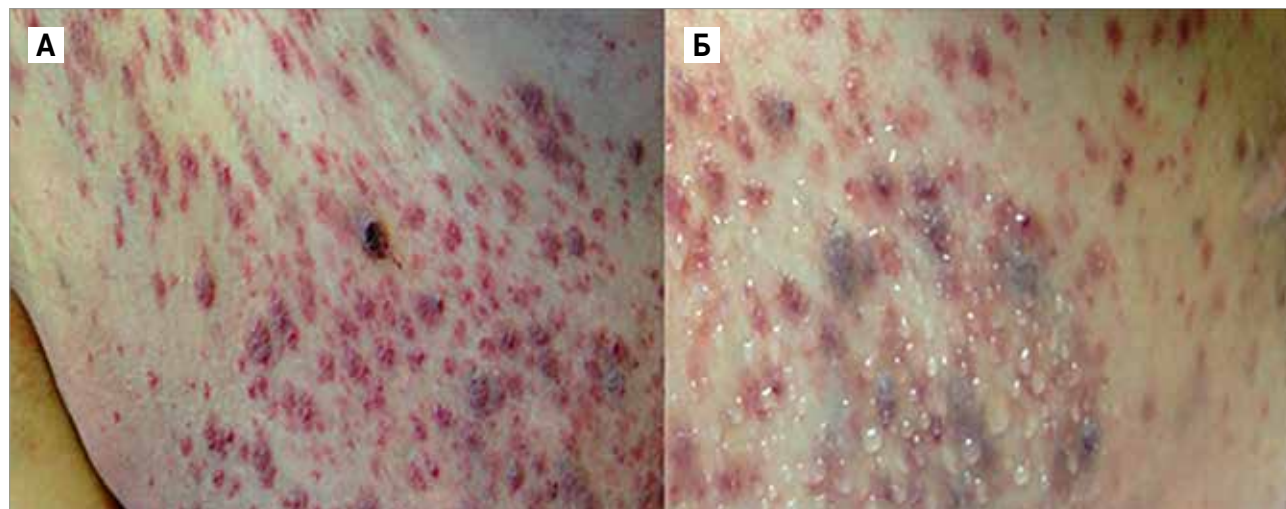
Клинические проявления МЛТ на коже (передняя поверхность грудной клетки)

А – определяются множественные ярко-красные с синюшным оттенком образования пятнисто-папулезного характера; Б – локальный гипергидроз в виде капель росы, петехиальная сыпь

Figure 1

Clinical manifestation of multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia (MLT) on the skin (anterior surface of the chest)

A – multiple bright-red maculopapular formations with a bluish tinge; B – local hyperhidrosis (“dew drops”), petechial rash



Движения в правом плечевом суставе значительно ограничены за счет болевого синдрома и выраженных инфильтративных изменений. Обращают на себя внимание бледность кожи и петехиальная сыпь на туловище и конечностях. Пальпируется увеличенная селезенка (+2 см из-под края левой реберной дуги).

Периодически также отмечались болевой синдром в брюшной полости, черный стул, что сопровождалось снижением гемоглобина.

При лабораторном обследовании были выявлены следующие изменения:

1. В общем анализе крови: анемия (минимальный уровень гемоглобина 80 г/л), тромбоцитопения (тромбоциты  $8-22 \times 10^9/\text{л}$ ).

2. В коагулограмме: гипофибриногенемия (фибриноген 0,47 г/л), повышение Д-Димера 3800–7716–14186 нг/мл.

3. Гипоальбуминемия.

По данным визуализации (МРТ и КТ органов грудной клетки и брюшной полости) определяются изменения со стороны мягких тканей, висцеральных органов и костей:

1. В мягких тканях грудной клетки – диффузная зона неоднородных изменений неправильной формы (множественные образования различных размеров, наибольшее  $2 \times 2 \times 1,5$  см), без четких контуров, с умеренным накоплением контрастного вещества. Утолщение клетчатки, ее неоднородная тягистость (рисунки 2).

2. Изменения со стороны внутренних органов:

– увеличение селезенки с наличием множественных, слабо накапливающих контраст образований, занимающих 90% органа, по данным КТ (рисунки 3); гиперинтенсивные включения с умеренным накоплением парамагнетика в селезенке по данным МРТ (рисунки 2, 4);

– поджелудочная железа неоднородная за счет множественных гиподенсивных очагов, слабо накапливающих контраст, занимающих большую часть паренхимы. КТ: парапанкреатическая клетчатка инфильтрирована и уплотнена (рисунки 3). МРТ: гиперинтенсивные включения с умеренным накоплением парамагнетика в поджелудочной железе (рисунки 4).

3. Изменения со стороны костных структур:

– в телах позвонков (Th3,10–12) выявлены гемангиомы на фоне жировой дегенерации (рисунки 5);

– деформация большинства костей, составляющих каркас грудной клетки: в грудине, правых ключице и лопатке определяются участки разрежения и уплотнения костной структуры, в головке 2-го ребра справа – истончение кортикального слоя до 2 мм;

– множественные участки разрежения и уплотнения костной структуры обеих подвздошных костей, больше справа (рисунки 6).

4. Изменение со стороны лимфатических узлов (ЛУ):

– регионарные – подмышечные ЛУ до 16 мм;

– по ходу сосудов брыжейки, забрюшинно и в полости малого таза определяются многочисленные конгломераты ЛУ, активно накапливающие контраст, размером до 15 мм.

Гистологическое исследование биоптата кожи (рисунки 7): эпидермис с признаками умеренного гиперкератоза и акантоза. В дерме определяются придатки кожи в виде волосяных фолликулов и протоков потовых желез. В дерме выявлено большое количество щелевидных и эктазированных сосудов, выстланных неравномерно распределенными эндотелиоцитами, очагово формирующих папиллярные структуры. Эндотелиальные клетки экспрессируют подоплаин (рисунки 7B), отсутствует экспрессия VEGF, Flk1, CD34, CD31. Заключение: с учетом клинических данных гистологические изменения соответствуют МЛТ.

На основании данных клинической картины и проведенных исследований был поставлен диагноз: МЛТ.

После верификации диагноза ребенку была инициирована специфическая монотерапия пропранололом (PP) в дозе 2 мг/кг/сут, которая в течение

#### Рисунок 2

МРТ органов грудной клетки и брюшной полости, коронарная проекция, T2-взвешенное изображение (T2-WI), FatSat (с подавлением жира)

В мягких тканях правой аксиллярной области и шеи определяется инфильтративное образование с высоким сигналом (синяя стрелка). Отмечена неоднородная структура паренхимы селезенки (желтая стрелка)

#### Figure 2

Magnetic resonance imaging (MRI) of the chest and abdomen, coronal view, T2 weighted image (T2WI), FatSat (fat suppression technique)

An infiltrative formation with a high signal in the soft tissues of the right axillary region and the soft tissues of the neck (blue arrow). Heterogeneous structure of the spleen parenchyma (yellow arrow)





**Рисунок 3**

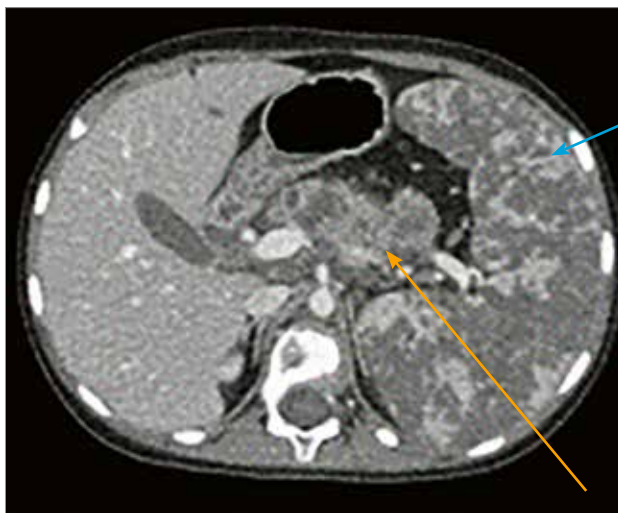
КТ органов брюшной полости, аксиальная проекция; венозная фаза

В селезенке определяются множественные патологические очаги, слабо накапливающие контраст (синяя стрелка), в поджелудочной железе – множественные гиподенсивные очаги, слабо накапливающие контраст (желтая стрелка)

**Figure 3**

A computed tomography (CT) scan of the abdomen, axial view, venous phase

Multiple pathological foci with low contrast accumulation in the spleen (blue arrow), multiple hypodense foci with low contrast accumulation in the pancreas (yellow arrow)

**Рисунок 4**

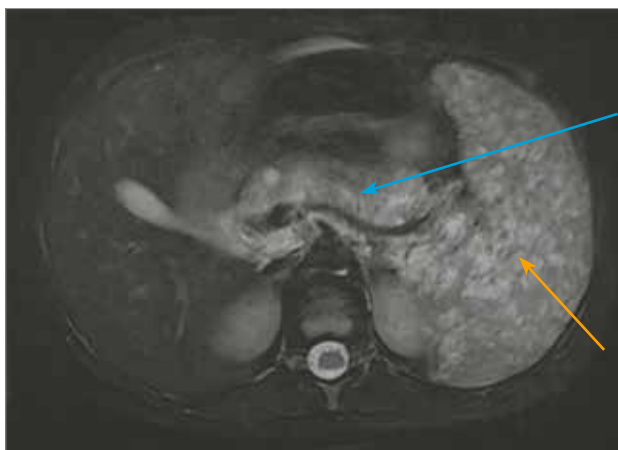
МРТ органов брюшной полости, аксиальная проекция, T2-ВИ, FatSat (с подавлением жира)

Неоднородная структура паренхимы селезенки (желтая стрелка) и поджелудочной железы (синяя стрелка) с формированием кистозных включений

**Figure 4**

MRI of the abdomen, axial view, T2WI, FatSat (fat suppression technique)

Heterogeneous structure of the spleen parenchyma (yellow arrow) and pancreas (blue arrow), with cystic inclusions



2 мес не показала своей эффективности, в связи с чем была назначена комбинированная полихимиотерапия (ПХТ) в объеме:

1. Метрономная терапия (МТ): циклофосфан в дозе 50 мг/м<sup>2</sup>/сут (суммарно 750 мг/м<sup>2</sup>) в течение 14 дней + винбластин в дозе 1 мг/м<sup>2</sup> 3 раза в неделю (суммарно 6 мг/м<sup>2</sup>);

**Рисунок 5**

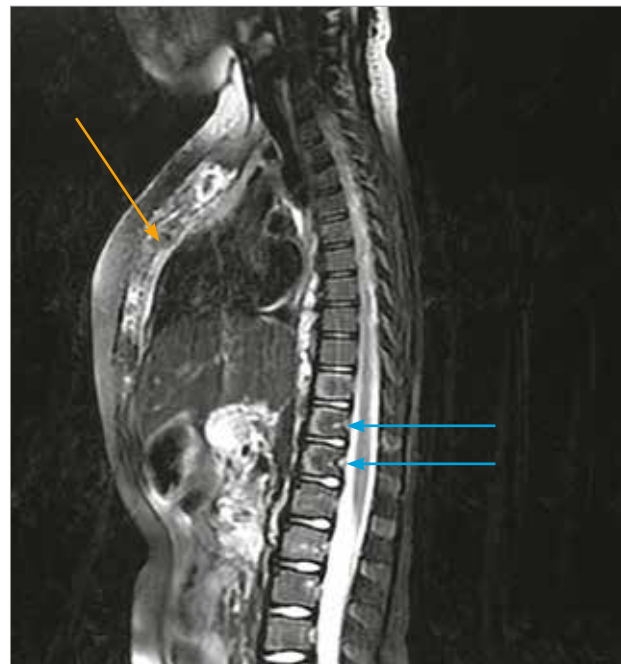
МРТ позвоночника, сагиттальная проекция, T2-ВИ, FatSat (с подавлением жира)

Определяются нарушения структуры грудины с признаками окружающей мягкотканной инфильтрации (желтая стрелка), патологические изменения тел грудных позвонков (синие стрелки)

**Figure 5**

MRI of the spine, sagittal view, T2WI, FatSat (with fat suppression)

Changes of the sternal structure, infiltration of the surrounding soft tissues (yellow arrow), pathological changes in the bodies of the thoracic vertebrae (blue arrows)

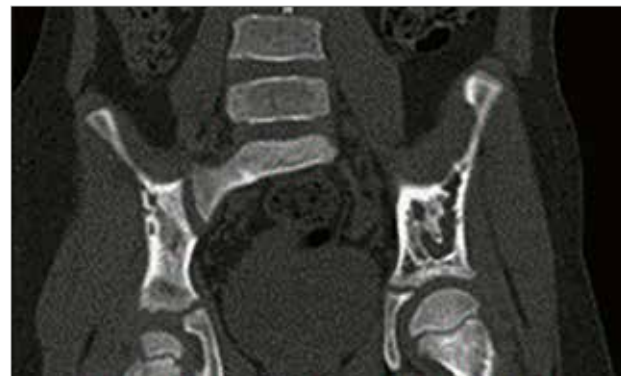
**Рисунок 6**

КТ костей таза, нативная фаза, коронарная проекция

Наблюдаются участки множественного разрежения и уплотнения костей таза

**Figure 6**

CT scan of the pelvic bones, native phase, coronal view  
Multiple regions of rarefaction and compaction of the pelvic bones



2. Липосомальная форма доксорубина («Келикс») в дозе 45 мг/м<sup>2</sup> с кратностью 1 раз в 28 дней.

Всего было проведено 6 курсов МТ и 6 введений липосомальной формы доксорубина.

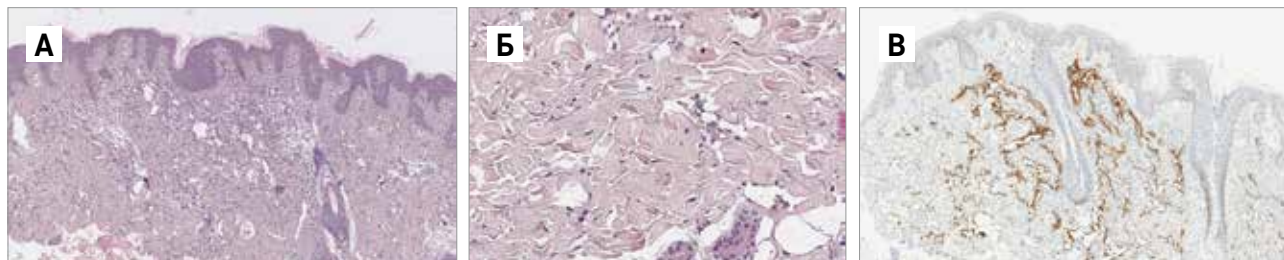
Специфическая терапия проводилась на фоне сопроводительной:

**Рисунок 7**

А – многочисленные щелевидные анастомозирующие сосуды в дерме. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ ; Б – в просвете сосудов определяются папиллярные эндотелиальные структуры. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 350$ ; В – экспрессия подоплатина в эндотелии,  $\times 100$

**Figure 7**

A – numerous slit-like anastomosing vessels in the dermis. Hematoxylin and eosin (H&E) staining,  $\times 100$ ; Б – papillary endothelial structures in the vessel lumens. H&E staining,  $\times 350$ ; В – podoplanin expression in endothelium,  $\times 100$

**Рисунок 8**

Локальные клинические проявления МЛТ в динамике (передняя поверхность грудной клетки). Вторичные участки гиперпигментации на месте первичных пятнисто-папулезных образований

**Figure 8**

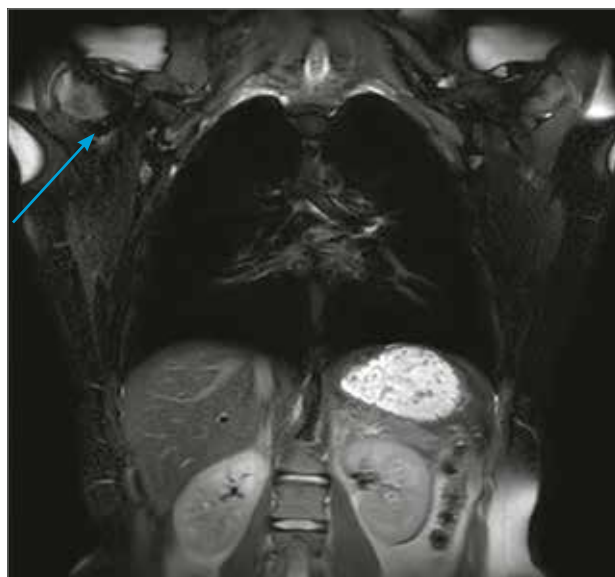
Local clinical manifestation of MLT in dynamics (anterior surface of the chest). Secondary hyperpigmentation at the site of primary maculopapular lesions

**Рисунок 9**

МРТ грудной клетки, коронарная проекция, T2-ВИ, FatSat (с подавлением жира). Остаточные признаки патологического образования правой аксиллярной области и мягких тканей шеи (синяя стрелка)

**Figure 9**

MRI of the chest, coronal view, T2WI, FatSat (fat suppression technique). Residual signs of the pathological formation of the right axillary region and soft tissues of the neck (blue arrow)



1. Заместительная трансфузионная терапия (эритроцитная взвесь, свежезамороженная плазма/криопреципитат);

2. Антифибринолитическая терапия (транексам/аминокапроновая кислота (АКК));

3. Анальгетическая терапия (трамал/морфин).

После 2 курсов ПХТ был достигнут полный гематологический ответ с восстановлением показателей гемограммы (тромбоциты  $338 \times 10^9/\text{л}$ ) и коагулограммы (фибриноген 1,89 г/л, Д-Димер 373 нг/мл). Кроме того, отмечена положительная клиническая динамика в виде купирования отека в области грудной клетки (основных очагов изменений на коже), болевого и геморрагического синдромов, включая желудочно-кишечные кровотечения; на

месте «геморрагических» узелков – вторичная гиперпигментация (рисунок 8).

По данным МРТ органов грудной клетки и брюшной полости после проведенных 4 курсов ПХТ отмечается положительная динамика в виде:

– сокращения размеров и количества образований в мягких тканях грудной клетки (рисунок 9);

– нормализации размеров печени, селезенки и поджелудочной железы (рисунок 10) с сохранением их неоднородности за счет множественных мелких гиперинтенсивных включений на T2-ВИ и T2-FatSat;

– нормализации размеров ЛУ.

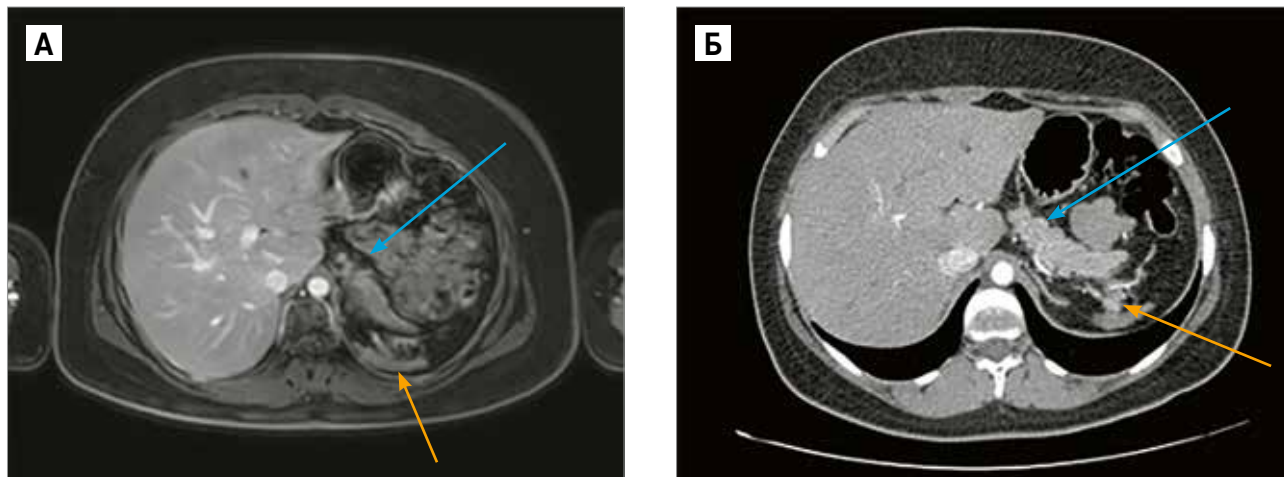
Однако сохраняются изменения со стороны очагов специфического поражения костных структур (рисунок 11).

**Рисунок 10**

А – МРТ брюшной полости, аксиальная проекция, T1-ВИ, артериальная фаза сканирования; Б – КТ брюшной полости, аксиальная проекция, артериальная фаза сканирования  
В динамике отмечается резкое уменьшение размеров селезенки (желтая стрелка), а также восстановление нормальной паренхимы поджелудочной железы (синяя стрелка)

**Figure 10**

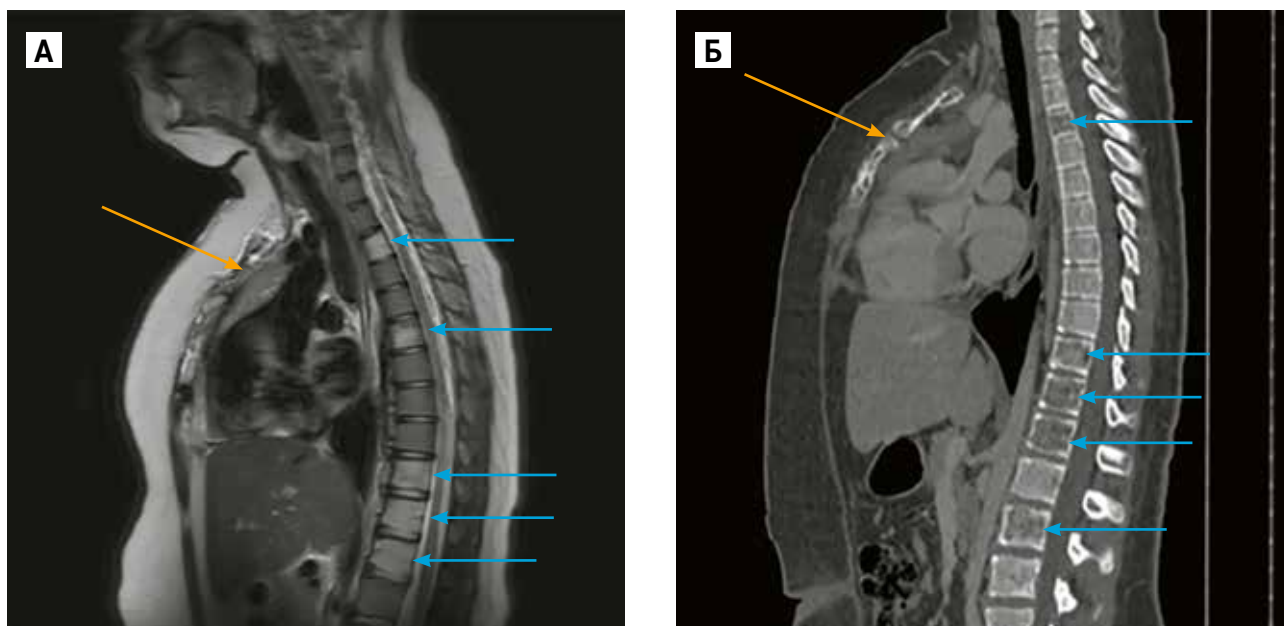
A – MRI of the abdomen, axial view, T1WI, arterial phase; B – CT scan of the abdomen, axial view, arterial phase  
A marked reduction in spleen size (yellow arrow) and a restoration of the normal pancreatic parenchyma (blue arrow) in the dynamics

**Рисунок 11**

А – МРТ позвоночника, сагиттальная проекция, T2-ВИ; Б – КТ позвоночника, сагиттальная реконструкция, венозная фаза сканирования  
Сохраняется остаточное нарушение структуры грудины, однако уже без признаков окружающей мягкотканной инфильтрации (желтая стрелка), патологические изменения тел грудных позвонков (синие стрелки)

**Figure 11**

A – MRI of the spine, sagittal view, T2WI; B – CT of the spine, sagittal reconstruction, venous phase  
Residual changes of the sternal structure with no infiltration of the surrounding soft tissues (yellow arrow), pathological changes in the bodies of the thoracic vertebrae (blue arrows)

**ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Существует ряд других сосудистых заболеваний, характеризующихся мультифокальным поражением кожи с презентацией в неонатальном периоде/раннем возрасте. Они представлены в *таблице*. Эти патологические состояния должны формировать

дифференциально-диагностический ряд при подозрении на МЛТ. Несмотря на некоторую схожесть клинических проявлений, каждая из них имеет свои особенности, но главным отличием этих сосудистых аномалий является отсутствие гематологических осложнений, а именно тромбоцитопении и коагулопатии потребления. Однако необходимо отметить, что зачастую венозные мальформации



**Таблица**  
Мультифокальные сосудистые аномалии [1]

Table  
Multifocal vascular abnormalities [1]

Заболевание Disease	Тип сосудистой аномалии Type of vascular anomaly	Источники Sources
Неонатальный гемангиоматоз Neonatal hemangiomatosis	Инфантильные гемангиомы Infantile hemangiomas	[14]
Синдром синего резинового пузырьного невуса (Синдром Бина) Blue rubber bleb nevus syndrome (Bean syndrome)	Венозные мальформации Venous malformations	[15]
Мультифокальные (аутосомно-доминантные) гломувенозные мальформации (гломангиомы) Multifocal (autosomal dominant) glomuvenous malformations (glomangiomas)	Венозные мальформации с гломусными клетками Venous malformations with glomus cells	[16, 17]
Синдром Маффуччи Maffucci syndrome	Венозные мальформации и веретеночлеточные гемангиомы Venous malformations and spindle-cell hemangiomas	[18]
Наследственная геморрагическая телеангиэктазия Hereditary hemorrhagic telangiectasia	Артериовенозные мальформации, расширенные артериолы и вены Arteriovenous malformations, dilated arterioles and venules	[19–21]
Семейные (аутосомно-доминантные) кожно-мозговые капиллярные мальформации Familial (autosomal dominant) cerebrocutaneous capillary malformations	Церебральные капиллярно-венозные мальформации, иногда в сочетании с кожными гиперкератотическими капиллярно-венозными мальформациями Cerebral capillary-venous malformations, sometimes combined with cutaneous hyperkeratotic capillary-venous malformations	[22, 23]
Семейные (аутосомно-доминантные) мультифокальные слизисто-кожные венозные мальформации Familial (autosomal dominant) multifocal mucocutaneous venous malformations	Венозные мальформации Venous malformations	[24, 25]

могут сопровождаться легкой тромбоцитопенией и незначительным повышением уровня Д-Димера, косвенно указывающих на наличие тромботических осложнений, а железодефицитная анемия может быть проявлением поражения слизистой оболочки ЖКТ.

Не существует стандартов лечения МЛТ. Помимо сопроводительной терапии, которая включает в себя трансфузионную, в настоящее время применяется широкий спектр лекарственных препаратов, в частности глюкокортикостероиды (ГКС), винкристин (Vcr), талидомид, PP, АКК, октреотид, бевацизумаб и рапамицин. Оценить эффективность каждого из них не представляется возможным, так как речь идет о единичных случаях применения этих препаратов в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии.

Имеются сообщения различных клинических ответов у пациентов с МЛТ на ГКС в монорежиме или в сочетании с талидомидом, Vcr [26–31] или интерфероном альфа. Комбинация ГКС с этими препаратами приводит в большинстве случаев к прекращению легочного кровотечения [27]. Аналогичный эффект – практически полное разрешение легочных очагов и геморрагического синдрома (легочные кровотечения, кровотечения в ЦНС) – был описан при применении ГКС в комбинации с PP и АКК [5, 7]. Однако имеются противоречивые сообщения об отсутствии или недостаточном ответе на ГКС в виде монотерапии [1, 30] или в комбинации с Vcr [28] в отношении желудочно-кишечных кровотечений и при экстенсивном поражении кожи [32]. Аналогично в другом исследовании опубликовано отсутствие эффекта ГКС на жизнеугрожающее желудочно-ки-

шечное кровотечение, которое успешно удалось купировать бевацизумабом [30]. Единичный случай комбинированной терапии АКК с октреотидом также не показал эффекта в отношении купирования желудочно-кишечных кровотечений [32]. При этом есть сообщение об эффективности талидомида, терапия которым привела к купированию желудочно-кишечных кровотечений и очагов на коже [32].

Неоднозначные результаты получены при лечении МЛТ ингибитором mTOR рапамицином, который в частности уменьшает уровень сосудистого эндотелиального фактора D – ключевого лимфангиогенного фактора, являясь эффективным препаратом при лечении многих комплексных сосудистых аномалий [33]. В некоторых публикациях [26, 34, 35] есть сообщения о хорошем ответе в виде сокращения диаметра очагов в паренхиматозных органах: почках, печени и легких [3, 26], а также купирования желудочно-кишечных кровотечений, которые наблюдались через 1–4 нед от начала терапии рапамицином. Было также описано улучшение гематологических показателей на фоне терапии данным препаратом [3, 28]. Что же касается кожных проявлений заболевания, а также литических очагов в костях, то ответ весьма сомнительный: описано их увеличение, несмотря на улучшение гастроэнтерологических симптомов [3, 5, 35].

Имеющиеся немногочисленные сообщения, касающиеся лечения МЛТ, свидетельствуют о большей эффективности и безопасности рапамицина даже у пациентов раннего возраста по сравнению с другими лекарственными препаратами.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прошло почти два десятилетия с момента первого описания заболевания. К настоящему времени определены четкие критерии, тем не менее диагноз МЛТ является исключительно сложным как с клинической, так и с гистологической точки зрения. Редкость заболевания, а также непостоянная совокупность клинических симптомов не всегда делают диагноз очевидным, безусловно, во всех случаях необходима гистологическая верификация [10–12, 36]. Лечение очень сложное, требует мультидисциплинарного подхода. В настоящее время, по данным литературы, центральное место занимает рапамицин – ингибитор mTOR, который представляется неким универсальным препаратом при лечении большинства сосудистых аномалий.

В представленном же нами клиническом случае был достигнут клинико-гематологический ответ в виде восстановления всех показателей гемограммы и коагулограммы, а также купирования желудочно-кишечного кровотечения, уменьшения объема основного очага в мягких тканях грудной клетки и нивелирования очагов в паренхиматозных органах (селезенка, поджелудочная железа) в результате проведенной комбинированной метроромной ПХТ с использованием липосомальной формы доксо-

рубцина. Данная терапия при МЛТ была применена впервые и показала свою не только безопасность, но и высокую эффективность. Шестимесячный курс терапии позволил достичь быстрого гематологического (через 2 мес от начала лечения) и клинического (через 6 мес от начала терапии) ответов с сохранением стойкого продолжительного эффекта. На момент написания статьи период наблюдения составляет 7 лет. Возможно, эффективность данной схемы терапии не является случайной, а представляет собой закономерный факт эффективного воздействия в частности липосомальной формы доксорубина на лимфатический компонент сосудистой аномалии. Безусловно, требуется дальнейшее исследование для понимания оптимальной длительности терапии в целях достижения долгосрочного прогноза. Тем не менее не исключено, что будущее за таргетной терапией, которая будет очевидна после выявления молекулярных механизмов развития данного заболевания.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

### ORCID

**Khachatryan L.A.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7265-0414>

## Литература

- North P., Kahn T., Cordisco M., Dadras S., Detmar M., Frieden I. Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia: a newly recognized clinicopathological entity. *Arch Dermatol* 2004; 140 (5): 599–606.
- Wilson-Jones E. Malignant vascular tumors. *Clin Exp Dermatol* 1976; 1 (4): 287–312. DOI: 10.1111/j.1365-2230.1976.tb01435.x
- Manor J., Patel K., Jacobas I., Margolin J.F., Mahajan P. Clinical variability in multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia: a review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol* 2021; 38 (4): 367–77. DOI: 10.1080/08880018.2020.1871135
- Bertozzi C.C., Schmaier A.A., Mericko P., Hess P.R., Zou Z., Chen M., et al. Platelets regulate lymphatic vascular development through CLEC-2-SLP-76 signaling. *Blood* 2010; 116 (4): 661–70. DOI: 10.1182/blood-2010-02-270876
- Com G., Awad S., Trenor C.C. Delayed appearance of cutaneous lesions of cutaneous angiomatosis (CAT) leading to misdiagnosis of immune thrombocytopenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017; 39 (4): e236–9. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000800
- Shakir A.K., Yu Z., Altaf M.A. Long-term complications and management of gastrointestinal bleeding in multifocal lymphangioendotheliomatosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019; 41 (8): e534–7. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001324
- Esparza E.M., Deutsch G., Stancescu L., Weinberger E., Brandling-Bennett H.A., Sidbury R. Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia: phenotypic variant and course with propranolol, corticosteroids, and aminocaproic acid. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67 (1): e62–4. DOI: 10.1016/j.jaad.2011.08.020
- Peña Merino L., Lopez Almaraz R., Fernandez de Larrinoa A., Rubio Lombrana M., Gonzalez-Hermosa M.R. Multifocal lymphangioendotheliomatosis without thrombocytopenia or clinical signs of systemic bleeding. *Pediatr Dermatol* 2019; 36 (6): 965–6. DOI: 10.1111/pde.13959
- Khamaysi Z., Bergman R. Multifocal congenital lymphangioendotheliomatosis without gastrointestinal bleeding and/or thrombocytopenia. *Am J Dermatopathol* 2010; 32 (8): 804–8. DOI: 10.1097/DAD.0b013e3181df100

10. Alexander-Sefre F., Singh N., Ayhan A., Salveson H.B., Wilbanks G., Jacobs I.J. Detection of tumour lymphovascular space invasion using dual cytokeratin and CD31 immunohistochemistry. *J Clin Pathol* 2003; 56 (10): 786–8. DOI: 10.1136/jcp.56.10.786
11. Steffee C.H., Iskandar S.S. Intravascular papillary endothelial hyperplasia in a thrombosed renal allograft vein. *Hum Pathol* 1996; 27 (9): 986–9. DOI: 10.1016/s0046-8177(96)90230-0
12. Hornick J.L., Fletcher C.D. Intraabdominal cystic lymphangiomas obscured by marked superimposed reactive changes: clinicopathological analysis of a series. *Hum Pathol* 2005; 36 (4): 426–32. DOI: 10.1016/j.humpath.2005.02.007
13. Glick Z.R., Frieden I.J., Garzon M.C., Mully T.W., Drolet B.A. Diffuse neonatal hemangiomas: an evidence-based review of case reports in the literature. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67 (5): 898–903. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.01.018
14. Metry D.W., Hebert A.A. Benign Cutaneous Vascular Tumors of Infancy: When to Worry, What to Do. *Arch Dermatol* 2000; 136 (7): 905–14. DOI: 10.1001/archderm.136.7.905
15. Boente M. del C., Cordisco M.R., Frontini M.D., Asial R.A. Blue Rubber Bleb Nevus (Bean Syndrome): Evolution of Four Cases and Clinical Response to Pharmacologic Agents. *Pediatr Dermatol* 1999; 16 (3): 222–7. DOI: 10.1046/j.1525-1470.1999.00065.x
16. Wood W.S., Dimmick J.E. Multiple infiltrating glomus tumors in children. *Cancer* 1977; 40 (4): 1680–5. DOI: 10.1002/1097-0142(197710)40:4 <1680::aid-cn-cr2820400443>3.0.co;2-k
17. Boon L.M., Brouillard P., Irrthum A., Karttunen L., Warman M.L., Rudolph R., et al. A Gene for Inherited Cutaneous Venous Anomalies (“Glomangiomas”) Localizes to Chromosome 1p21–22. *Am J Hum Genet* 1999; 65 (1): 125–33. DOI: 10.1086/302450
18. Kaplan R.P., Wang J.T., Amron D.M., Kaplan L. Maffucci’s syndrome: Two case reports with a literature review. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29 (5 pt 2): 894–9. DOI: 10.1016/0190-9622(93)70265-u
19. Peery W.H. Clinical spectrum of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler–Weber–Rendu disease). *Am J Med* 1987; 82 (5): 989–97. DOI: 10.1016/0002-9343(87)90162-8
20. Braverman I.M., Keh A., Jacobson B.S. Ultrastructure and Three-Dimensional Organization of the Telangiectases of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *J Invest Dermatol* 1990; 95 (4): 422–7. doi: 10.1111/1523-1747.ep12555569
21. Azuma H. Genetic and molecular pathogenesis of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Med Invest* 2000; 47 (3–4): 81–90
22. Labauge P., Enjolras O., Bonerandi J.J., Laberge S., Dandurand M., Joujoux J.M., et al. An association between autosomal dominant cerebral cavernomas and a distinctive hyperkeratotic cutaneous vascular malformation in 4 families. *Ann Neurol* 1999; 45 (2): 250–4. DOI: 10.1002/1531-8249(199902)45:2<250::aid-ana17>3.0.co;2-v
23. Eerola I., Plate K.H., Spiegel R., Boon L.M., Mulliken J.B., Vikkula M. KRIT1 is mutated in hyperkeratotic cutaneous capillary-venous malformation associated with cerebral capillary malformation. *Hum Mol Genet* 2000; 9 (9): 1351–5. DOI: 10.1093/hmg/9.9.1351
24. Calvert J.T., Riney T.J., Kontos C.D., Cha E.H., Prieto V.G., Shea C.R., et al. Allelic and locus heterogeneity in inherited venous malformations. *Hum Mol Genet* 1999; 8 (7): 1279–89. DOI: 10.1093/hmg/8.7.1279
25. Vikkula M., Boon L.M., Carraway K.L., Calvert J.T., Diamonti A.J., Goumnerov B., et al. Vascular Dysmorphogenesis Caused by an Activating Mutation in the Receptor Tyrosine Kinase TIE2. *Cell* 1996; 87 (7): 1181–90. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81814-0
26. Droitcourt C., Boccara O., Fraitag S., Favrais G., Dupuy A. Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia: clinical features and response to sirolimus. *Pediatrics* 2015; 136 (2): e517–22. DOI: 10.1542/peds.2014-2410
27. Prasad V., Fishman S.J., Mulliken J.B., et al. Cutaneous visceral angiomas with thrombocytopenia. *Pediatr Dev Pathol* 2005; 8(4):407–19. DOI: 10.1007/s10024-005-1124-2
28. Yang C.H., Zhou S., Alexopoulos S., Kerker N. Orthotopic liver transplant for multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia. *Pediatr Transplant* 2016; 20 (3): 456–9. DOI: 10.1111/ptr.12696
29. Piggott K.D., Riedel P.A., Baron H.I. Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia: a rare cause of gastrointestinal bleeding in the newborn period. *Pediatrics* 2006; 117 (4): e810–3. DOI: 10.1542/peds.2005-1936
30. Smith A.R., Hennessy J.M., Kurth M.A., Nelson S.C. Reversible skeletal changes after treatment with bevacizumab in a child with cutaneous visceral angiomas with thrombocytopenia syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51 (3): 418–20. DOI: 10.1002/pbc.21597
31. Yeung J., Somers G., Viero S., Pope E. Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54 (5 Suppl): 214–7. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.07.029
32. Maronn M., Catrine K., North P., Browning M.B., Kerschner J.E., Noel R., Drolet B.A., Kelly M. Expanding the phenotype of multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52 (4): 531–4. DOI: 10.1002/pbc.21766
33. Adams D.M., Trenor C.C., Hammill A.M., Vinks A.A., Patel M.N., Chaudry G., et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies. *Pediatrics* 2016; 137 (2): e20153257. DOI: 10.1542/peds.2015-3257
34. Clark A.B., Chandrasekar I., Nickleson J. Novel route of sirolimus administration in a neonate. *J Pharm Pract* 2018; 31 (2): 167–8. DOI: 10.1177/0897190017705811
35. Lanöel A., Torres Huamani A.N., Feliú A., Sala M.J., Alvarez M., Cervini A.B. Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia: presentation of two cases treated with sirolimus. *Pediatr Dermatol* 2016; 33 (4): e235–9. DOI: 10.1111/pde.12879
36. Kambouchner M., Bernaudin J.F. Intralobular pulmonary lymphatic distribution in normal human lung using D2-40 antipodoplanin immunostaining. *J Histochem Cytochem* 2009; 57 (7): 643–8. DOI: 10.1369/jhc.2009.953067