

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-113-122

Клинический случай грибовидного микоза у ребенка 11 лет

М.Н. Корсантия, Д.С. Абрамов, А.А. Ефимова, А.В. Пшонкин, Н.В. Мякова

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

Первичные кожные лимфомы довольно редко встречаются у детей. Клинические и гистопатологические проявления этих заболеваний у пациентов детского возраста могут значительно отличаться от таковых у взрослых. Из-за их редкости и сложной клинической картины диагностика может быть очень длительной. Грибовидный микоз (ГМ) является наиболее часто диагностируемой формой первичных кожных лимфом в детском возрасте. Клинических рекомендаций для лечения детей не существует. В литературе данные о вариантах ГМ у детей немногочисленны, наиболее крупное исследование включает 34 пациента, у которых диагноз был поставлен в среднем через 4 года после появления первых симптомов. В данной статье мы представляем клинический случай ГМ у 11-летнего ребенка с 8-летней историей множественного поражения кожных покровов и кожи головы. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях. Целью нашей публикации является демонстрация проблем в диагностике заболевания, особенно на ранних стадиях, поскольку его симптомы могут быть похожи на симптомы многих распространенных детских воспалительных заболеваний кожи.

Ключевые слова: дети, Т-клеточная лимфома кожи, грибовидный микоз

Корсантия М.Н. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (2): 113–22. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-113-122

Mycosis fungoides in an 11 year-old child: a case report

M.N. Korsantiya, D.S. Abramov, A.A. Efimova, A.V. Pshonkin, N.V. Myakova

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

Primary cutaneous lymphomas are quite rare in children. Clinical and histopathological manifestations of these diseases in children differ significantly from those in adults. Due to their rarity and complex clinical presentation, diagnosis may take long time. Mycosis fungoides (MF) is the most commonly diagnosed form of primary cutaneous lymphomas in childhood. There are no clinical guidelines for the treatment of children. Literature data on MF variants in children are scarce; the largest study includes 34 patients who were diagnosed on average 4 years after the onset of the first symptoms. In the present article we describe a clinical case of MF in an 11-year-old child with an 8-year history of multiple lesions of the skin and scalp. The patient's parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications. The aim of our article is to demonstrate the problems in the diagnosis of the disease, especially at an early stage, because its symptoms may be similar to those of many common pediatric inflammatory skin conditions.

Key words: children, cutaneous T-cell lymphoma, mycosis fungoides

Korsantiya M.N., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (2): 113–22. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-113-122

Первичные кожные лимфомы (ПКЛ) представляют собой гетерогенную группу злокачественных новообразований кожи из Т- и В-лимфоцитов, первичным субстратом при которых являются кожа и ее придатки [1, 2]. Они появляются в основном на коже без признаков внекожного поражения. Т-клеточные лимфомы составляют подавляющее большинство случаев ПКЛ, при этом наиболее распространенным заболеванием является грибовидный микоз (ГМ) [1, 3]. ГМ – это неходжкинская лимфома низкой степени злокачественности, при которой кожа инфильтрируется зрелыми периферическими Т-клетками, что приводит к формированию классических кожных поражений, варьирующих от пятен до бляшек с последующей трансформацией в опухолевые очаги [1–3]. Кроме того, дальнейшая

прогрессия заболевания может привести к развитию синдрома Сезари, который составляет 5% в структуре ПКЛ, характеризуется триадой симптомов: эритродермией, генерализованной лимфаденопатией и наличием опухолевых Т-лимфоцитов (клетки Сезари) в коже, лимфатических узлах и периферической крови [4].

К атипичным проявлениям ГМ относятся гиперкератотические, буллезные, гранулематозные, пустулезные и бородавчатые поражения, при которых постановка диагноза усложняется [3, 5, 6].

ГМ составляет 40–65% всех ПКЛ у детей до 18 лет [7, 8] и всего 18% общего числа зарегистрированных случаев, включая взрослых [9].

У детей большинство случаев проявления заболевания начинается в возрасте 6–8 лет [10] и диагно-

© 2023 ФГБУ «НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 15.11.2022
Принята к печати 03.04.2023

Контактная информация:

Корсантия Майя Нугзаровна, врач-гематолог стационара кратковременного лечения ФГБУ «НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: maya.korsantiya@fcho-moscow.ru

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 15.11.2022

Accepted 03.04.2023

Correspondence:

Maya N. Korsantiya, a hematologist at the Day Care Facility of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: maya.korsantiya@fcho-moscow.ru

стируется в среднем в возрасте 9–11 лет, а в редких случаях возраст при первичной диагностике может достигать 14–24 лет [10–12], что еще раз свидетельствует о сложности интерпретации поражений кожи.

ГМ обычно характеризуется течением нескольких стадий: эритема/пятно, бляшки, опухоль. Классическим проявлением ГМ у взрослых является постепенное прогрессирование бессимптомных чешуйчатых эритематозных пятен и бляшек, обычно в защищенных от солнца местах, которые могут трансформироваться в узелки/опухоли в течение нескольких лет [13]. У детей чаще встречаются ранние стадии ГМ, в первую очередь наблюдается пятнистая форма. В большинстве исследований преобладающим вариантом является гипопигментированная форма ГМ, составляющая почти 55–100%, иногда отмечается поражение только одной области [14–19].

Другими распространенными вариантами являются классический ГМ, который составляет 15–40% случаев [20, 21], фолликулотропный вариант – 3–36% [11, 20] и пойкилодерматозный ГМ – 5–26% [22, 23].

Есть несколько необычных вариантов, о которых сообщалось у детей, среди них хронический лихеноидный отрубевидный лишай, пигментированный пурпурный дерматозоподобный ГМ, гранулематозный ГМ, ихтиозиформный ГМ, гиперпигментированные и внутриротовые проявления, воспалительный линейный бородавчатый эпидермальный невус [24, 25]. Сообщалось также о нескольких редких случаях семейного ГМ и ГМ после трансплантации органов [26].

Большинство случаев ГМ у детей диагностируют на ранней стадии (IA, IB, IIA) [8], в то время как прогрессирующее течение (стадия IIB и выше) встречается редко и имеет неблагоприятный прогноз [16]. В *таблице 1* представлены различные формы ГМ.

В одном из самых больших ретроспективных исследований по ГМ у детей в группе из 34 пациентов медиана возникновения симптомов составила 10 (6–16) лет, а точный диагноз ГМ был поставлен в среднем по истечении 4–5 лет после появления первых симптомов. На ранних фазах чаще всего звучали диагнозы «экзема», «псориаз», «витилиго», при этом стадии заболевания не превышали I–IIA.

Дети с пятнисто-папулезными дерматозами неясной этиологии, с плохим ответом на локальное лечение в течение длительного времени должны вызывать у дерматолога подозрение на течение ГМ в качестве дифференциального диагноза и обязательно подвергаться биопсии кожи с последующим иммуногистологическим исследованием материала [16]. После постановки диагноза этим больным, как и всем пациентам с лимфомами, необходимо стадирование – исследование костного мозга, проведение

Таблица 1
Различные формы ГМ у детей

Table 1
Different variants of mycosis fungoides (MF) in children

Классические формы Classic variants	Неклассические формы Non-classic variants
Гипопигментный ГМ (55–100%) Hypopigmented MF (55–100%)	Отрубевидный лихеноидоподобный ГМ Pityriasis lichenoides-like MF
Классический ГМ (15–40%) Classic MF (15–40%)	ППД (пигментный пурпурный дерматоз)-подобный ГМ PPD (pigmented purpuric dermatosis)-like MF
Фолликулярный ГМ (3–36%) Follicular MF (3–36%)	Гранулематозный ГМ Granulomatous MF
Пойкилодермический ГМ (5–26%) Poiikilodermatous MF (5–26%)	Ихтиозиформный ГМ Ichthyosiform MF
	Гиперпигментный ГМ Hyperpigmented MF
	ГМ с крупноклеточной трансформацией MF with large cell transformation
	ГМ после трансплантации органов MF after an organ transplantation

позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) с фтордезоксиглюкозой, что позволит уточнить локусы поражения и отслеживать эффективность терапии.

Клиническое стадирование проводится исходя из распространенности болезни и наличия опухолевых узлов. Международное общество по изучению лимфом кожи (International Society for Cutaneous Lymphomas) и Европейская организация по изучению и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) предложили систему стадирования и классификации ГМ и синдрома Сезари [27]:

- стадия IA – пятна/бляшки занимают менее 10% всей поверхности кожи пациента, нет вовлечения крови, допустимо наличие менее 5% атипичных Т-клеток с церебриформными ядрами (клетки Сезари) в периферической крови (T_1, N_0, M_0, B_{0-1});

- стадия IB – пятна/папулы/бляшки занимают 10% поверхности кожи и более, нет вовлечения крови, допустимо наличие менее 5% атипичных Т-клеток (клетки Сезари) в периферической крови (T_2, N_0, M_0, B_{0-1});

- стадия IIA – любая площадь поражения (пятна/папулы/бляшки) и клинически измененные периферические лимфоузлы (N_1) или их поражение ГМ (N_2) без вовлечения крови ($T_{1-2}, N_{1-2}, M_0, B_{0-1}$). В 5% случаев отмечается диффузная болезненная зудящая эритродермия с клетками Сезари (опухолевые Т-лимфоциты) в количестве менее 5% в периферической крови (синдром Сезари описан A. Sézary и J. Vouvrain в 1938 г.);

- стадия IIB – 1 опухоль или более диаметром 1,5 см и более, отсутствие или наличие поражения лимфоузлов, отсутствие висцерального поражения или значимого поражения крови ($T_3, N_{0-2}, M_0, B_{0-1}$);

- стадия III – эритема с вовлечением более 80% поверхности кожи, отсутствие или наличие поражения лимфоузлов, отсутствие висцерального поражения или значимого поражения крови:

- стадия IIIA – T_4, N_{0-2}, M_0, B_0 ;

- стадия IIIB – T₄, N₀₋₂, M₀, B₁;
- стадия IVA1 – наличие более 1000 клеток Сезари в 1 мл крови при позитивной клональности (T₁₋₄, N₀₋₂, M₀, B₂);
- стадия IVA2 – вовлечение регионарных или диффузных лимфоузлов, наличие в них больших кластеров атипичных клеток (более 6 клеток) или тотального замещения лимфоузла опухолевыми клетками (T₁₋₄, N₃, M₀, B₀₋₂);
- стадия IVB – висцеральное поражение: печень, селезенка, костный мозг, почки, желудок, головной мозг (T₁₋₄, N₀₋₃, M₁, B₀₋₂).

Кроме объема распространения прогностическое значение имеют повышение уровня лактатдегидрогеназы, растворимого рецептора IL-2, скорости оседания эритроцитов, увеличение содержания эозинофилов в крови. К благоприятным прогностическим факторам относятся повышенное содержание CD8⁺ Т-клеток, FoxP3⁺ Т-регуляторных клеток, CD1a⁺-дендритных клеток в биоптате.

При патологоанатомическом исследовании биоптата кожи обнаруживаются характерные признаки эпидермотропизма (82–100%), атипичные лимфоциты (82–100%), лимфоидные клетки с ореолом в эпидермисе (86%), псевдоабсцессы Потрие (16–60%) и интраэпидермальные лимфоциты, которые крупнее дермальных лимфоцитов. Иммунофенотипически это чаще CD4⁺ Т-клетки (50–70%), реже CD8⁺ Т-клетки (20–67%) – встречается при гипопигментированном ГМ [28, 29].

Характерным признаком является наличие эпидермотропных периферических Т-лимфоцитов с фенотипом CD2⁺, CD3⁺, CD4⁺ и CD5⁺ и потеря или уменьшение количества CD7⁺-лимфоцитов, что можно наблюдать в 70–90% случаев даже на ранних стадиях заболевания [29].

Клональные перестройки гена Т-клеточного рецептора распространены у 90% взрослых пациентов с ГМ, данные в отношении детей неоднозначны, исследователи приводят частоту от 20 до 80% [22, 30].

Как правило, все случаи ГМ у детей диагностируются на ранней стадии (IA, IB, IIA) и реже прогрессируют в короткие сроки. Наиболее распространенными методами терапии ГМ у детей являются фототерапия и локальное лечение – топические стероиды и цитостатики (мехлорэтамин или кармустин). Длительное применение кармустина может привести к вторичным ракам кожи.

Кроме того, при продвинутых стадиях и рецидивах заболевания используют ретиноиды – бексаротен, интерферон-альфа (ИФН-α), низкие дозы метотрексата (20–60 мг/нед), ингибиторы гистондеацетилаз (одобрен только вориностат), лучевую терапию (20–30 Гр) и экстракорпоральный фотофорез [8, 31].

Варианты фототерапии включают широкополосное и узкополосное облучение ультрафиолетом класса В (УФИ) и фотохимиотерапию псораленом с облучением ультрафиолетом класса А (PUVA), которые обычно и используются в качестве подхода первой линии. Фототерапия оказывает влияние на аномальные лимфоциты при ГМ [32]. Существует достаточно доказательств эффективности PUVA и УФИ в лечении детей с ГМ с частотой ответа обычно > 80%. PUVA-терапия проникает глубже в дерму по сравнению с УФИ. Однако продолжительность ремиссии может быть дольше при PUVA (30–87 мес) по сравнению с УФИ (4–29 мес) [33]. УФИ предпочтительнее PUVA у детей из-за побочных эффектов системного псоралена, которые могут включать риск катаракты или вторичного рака кожи [34]. Общие побочные эффекты обоих методов лечения включают эритему, образование волдырей, лентиги и раздражение различной степени. Следует избегать перорального приема псоралена у детей младше 10 лет, поэтому хорошей альтернативой является местная PUVA-терапия [35].

Общее количество сеансов лечения (как индукционного, так и поддерживающего) может быть связано с более длительной ремиссией и меньшим количеством рецидивов (таблица 2) [20].

Системная терапия

ГКС на очень ранних стадиях заболевания дают в среднем почти 50% общего ответа, возможно их сочетание с топическими ретиноидами [8, 36, 37]. Кроме того, при необходимости системного лечения агрессивных форм заболевания используют такие препараты, как липосомальный доксорубин, брентуксимаб ведотин, ифосфамид, этопозид, гемцитабин. При подтверждении подлежащего иммунодефицита или при недостаточно хорошем ответе на первичную терапию может потребоваться аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с миелоаблативным режимом для достижения максимально лучшего результата [10].

Другие препараты, такие как могамулизумаб, алемтузумаб, ингибиторы иммунных контрольных точек, ингибиторы гистондеацетилазы (вориностат, ромидепсин, панобиностат, белиностат и ресминостат), пралатрексат, фородезин, денилейкин дифтитокс, дувелисиб, леналидомид и эверолимус, описаны в исследованиях как терапия второй линии для взрослых пациентов, некоторые из них могут быть доступны и для детей в исследовательских протоколах [36, 38]. Наиболее важными прогностическими факторами являются стадия болезни – степень и площадь поражения кожи, наличие или отсутствие внекожного поражения и ответ на терапию. Общий прогноз при ГМ у детей благоприятный. Прогресси-

Таблица 2
 Ответ на распространенные методы лечения

Table 2
 Response to common treatments

Исследование Study	Количество случаев Number of cases	Возраст/распределение по полу/форма Age/distribution by sex/variant	Терапия Therapy	Ответ Response
O.V. Osampo и соавт. (2020) [9] O.V. Osampo, et al. (2020) [9]	23	Средний возраст 11 (4–18) лет/мужской:женский – 13:10/классический ГМ (26.1%), гипопигментный ГМ (52.2%), фолликулотропный ГМ (17.4%), классический ГМ с капилляритом (4,3%) Median age is 11 (4–18) years/ male:female ratio – 13:10/classic MF (26.1%), hypopigmented MF (52.2%), folliculotropic MF (17.4%), classic MF with capillaritis (4.3%)	Фототерапия (n = 22). 1. PUVA – 14 (PUVA-ванна – 4, PUVA + ИФН – 1). 2. УФИ – 8 (с химиотерапией – 1). 3. Терапия только ГКС – 1 Phototherapy (n = 22). 1. PUVA – 14 (bath PUVA – 4, PUVA + IFN – 1). 2. UVR – 8 (with chemotherapy – 1). 3. Therapy with GCs only – 1	ПО – 14 (64%), ЧО – 8 (36%). 1. ПО – 8 (57%), ЧО – 6 (43%) (ПО:ЧО с PUVA-ванной – 2:2; PUVA + ИФН – ПО) 2. ПО – 6 (75%), ЧО – 2 (25%), с химиотерапией – ПО 3. При применении только ГКС – ЧО, впоследствии УФИ + PUVA в связи с активным заболеванием CR – 14 (64%), PR – 8 (36%). 1. CR – 8 (57%), PR – 6 (43%) (CR:PR in bath PUVA – 2:2; PUVA + IFN – CR) 2. CR – 6 (75%), PR – 2 (25%); with chemotherapy – CR 3. In case of GCs only – PR, later UVR + PUVA due to an active disease
Y.I. Kalay и соавт. (2020) [36] Y.I. Kalay, et al. (2020) [36]	4 (n = 29; 4 случая – дети до 2 лет) 4 (n = 29; 4 cases – children up to 2 years old)	Средний возраст 13 (6–19) лет/мужской: женский – 2:2/эритематозный/ гиперпигментированный ГМ (25%), эритематозный/ гипопигментированный ГМ (25%), гипопигментированный ГМ (25%), гипопигментированный ГМ с фолликулярным гиперкератозом (25%) Median age is 13 (6–19) years/ male:female ratio – 2:2/erythematous/ hyperpigmented MF (25%), erythematous/hypopigmented MF (25%), hypopigmented MF (25%), hypopigmented MF with follicular hyperkeratosis (25%)	1. ГКС, местно бексаротен, УФИ – 1. 2. Гель бексаротен для местного применения – 1. 3. PUVA с ГКС – 1. 4. PUVA с ИФН – 1 1. GCs, topical bexarotene, UVR – 1. 2. Topical bexarotene gel – 1. 3. PUVA and GCs – 1. 4. PUVA and IFN – 1	ПО – 2 (50%) ЧО – 2 (50%) (все случаи лечения PUVA) CR – 2 (50%) PR – 2 (50%) (therapy with PUVA in all cases)

Примечание. ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; ГКС – глюкокортикостероиды.

Note. CR – complete response; PR – partial response; GCs – glucocorticoids; UVR – ultraviolet radiation; PUVA – phototherapy (psoralen and long-wave ultraviolet radiation); IFN – interferon.

рование до поздних стадий МФ в детстве происходит редко (4%). Показатели выживаемости через 5 и 10 лет наблюдения составляют 95% и 93% соответственно [36, 37].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик Ф., 11 лет, поступил в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с жалобами на поражение кожи головы. Из анамнеза известно, что у ребенка в возрасте до 1 года отмечались умеренные проявления ксероза. После 1 года жизни – атопический дерматит, волнообразное течение, получал антигистаминные, топические стероиды, с ЧО на терапию. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

С 4 лет появился очаг алопеции на коже головы с медленным прогрессированием. Был заподозрен микоз, в связи с чем пациент получал противогрибковую терапию, без значимого эффекта.

В 5 лет появился очаг шелушения на волосистой части головы, очаговая алопеция. В течение следующих 6 мес роста волос в зоне поражения не отмечалось.

В 7 лет проводилась повторная консультация дерматовенеролога в связи с появлением отека левой теменной области. При микроскопии – мицелия грибов не обнаружено. Проводилась противогрибковая терапия тербизилом – без улучшения. Лабораторно отмечено повышение IgE до 1293 МЕ/мл.

В октябре 2017 г., в возрасте 7 лет, в течение 9 дней получал преднизолон (дозировки неизвестны), с временным кратковременным улучшением. В динамике – отечность теменной области уменьшилась к концу курса, однако появились узлы, которые сохраняются до настоящего момента.

В декабре 2017 г. проведена пункционная биопсия волосистой части головы – выявлены признаки массивного поликлонального инфильтрата кожи, преимущественно из мелких лимфоцитов; 25.04.2018 выполнена повторная пункционная биопсия кожи головы, по результатам гистологического исследо-

вания по месту жительства – псевдолимфома кожи. Ребенок консультирован иммунологом, был заподозрен первичный иммунодефицит, гипер-IgE-синдром.

На компьютерной томографии грудной полости в июне 2018 г. – единичный участок уплотнения в S4 правого легкого, вероятно, поствоспалительного характера. Туберкулез, паразитарные заболевания исключены.

В 8 лет (октябрь 2018 г.) получал лечение дапсоном с диагнозом «эозинофильный пустулезный фолликулит», эффекта не отмечалось.

На компьютерной томографии грудной полости от 16.07.2019 отмечается отрицательная динамика по сравнению с предыдущим исследованием. В обоих легочных полях на фоне обогащенного легочного рисунка появились множественные свежие, нечетко очерченные очаги инфильтрации слабой и средней степени интенсивности до 6 мм, окруженные зоной перифокального уплотнения по типу «матового стекла», подозрительные на проявления синдрома Леффлера. С обеих сторон сохраняются увеличенные подмышечные лимфоузлы – справа до 11 × 19 мм, слева до 10 × 17 мм.

В августе 2019 г. впервые консультирован гематологом и иммунологом в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, рекомендовано дообследование для исключения синдромальных заболеваний, в том числе первичного иммунодефицита.

В 9 лет (сентябрь 2019 г.) отмечалась отрицательная динамика в виде увеличения отека кожи головы, правой ушной раковины, катаральных проявлений без лихорадки. Ребенок повторно был консультирован иммунологом, рекомендована длительная антибактериальная, противогрибковая терапия, выполнение полного экзомного секвенирования.

Полное экзомное секвенирование (ПАО «Центр генетики и репродуктивной медицины «Генетико») выявило мутацию *COL17A1* с.2515+2T>G в гетерозиготном состоянии неясного клинического значения.

23.09.2020 выполнен пересмотр биопсийного материала от 2018 г. в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева – морфологическая картина и иммунофенотип инфильтрата не позволяют исключить ГМ, перифокальное изменение при ангиолимфоидной гиперплазии с эозинофилией.

При поступлении в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (январь 2021 г.): при осмотре отмечено распространенное поражение волосистой части кожи головы – выраженная отечность, инфильтрация (узлы), гиперемия, с обильным шелушением (рисунки 1), в остальном кожа на всей поверхности тела с выраженными проявлениями ксероза; шейная лимфаденопатия.

При мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки отмечено увеличение шейных лимфатических узлов, очаговое и интерстициальное поражение обоих легких, поражение лимфоузлов и очаги в легких расценены как метастатическое поражение (рисунки 2).

Мутаций в генах *PDGFRA*, *PDGFRB*, *PGFR1* при исследовании методом FISH не обнаружено.

По данным ПЭТ/КТ на момент исследования определяется патологическая метаболическая активность в утолщенной и уплотненной коже и подкожной жировой клетчатке головы, лимфатических узлах ($SUV_{max} = 3,5$) и узловых образованиях шеи, надключичных лимфатических узлах, лимфатических узлах верхнего средостения ($SUV_{max} = 2$), подмышечных лимфатических узлах ($SUV_{max} = 2,1$), паховых лимфатических узлах слева, лимфатических узлах и уплотнении подкожной жировой клетчатки паховой и бедренной

Рисунок 1
Внешний вид пациента Ф.

Figure 1
The appearance of patient F.



области ($SUV_{max} = 2,5$) справа, легких; асимметрия небных миндалин с неравномерной метаболической активностью.

В гемограмме – абсолютное изолированное увеличение эозинофилов (таблица 3). В миелограмме – нормоклеточный, полиморфный по составу костный мозг, содержит умеренное количество нейтрального жира и стромальных элементов. Мегакариоцитарный росток расширен. Часть мегакариоцитов «шнуруют» тромбоциты. Нейтрофильный росток сужен, часть нейтрофилов с умеренными чертами диспоза (гипогранулярность, диссоциация созревания ядра и цитоплазмы). Созревание нейтрофилов не нарушено. Содержание эозинофилов увеличено (11,5–12%), преобладают зрелые формы. Лимфоидный и моноцитарный ростки расширены. Эритроидный росток сужен.

Иммунофенотипирование лимфоцитов представлено в таблице 4.

Была проведена биопсия кожи головы и лимфоузлов в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В исследуемом материале морфологическая картина и иммунофенотип соответствуют ГМ. Ткань лимфатического узла с признаками реактивной дерматопатической лимфаденопатии (рисунки 3, 4).

Учитывая клиническую картину и результаты гистологического исследования, ребенку установлен

диагноз: ГМ, (злокачественная кожная Т-клеточная лимфома), стадия IIB ($T_3N_{1b}M_0B_{0b}$):

- T_3 – 1 узел или более ≥ 1 см в диаметре;
- N_{1b} – периферические лимфатические узлы увеличены; гистопатология Dutch grade 1 или NCI LNO-2, клон-позитивны;
- M_0 – нет вовлечения внутренних органов;
- B_{0b} – отсутствие значительного вовлечения крови: атипичные клетки (клетки Сезари) составляют $\leq 5\%$ лимфоцитов периферической крови, клон-позитивны, детектирована моноклональная Т-клеточная популяция с биаллельной перестройкой локусов TCRG и TCRB.

01.03.2021 пациенту (рисунок 5) начата терапия метотрексатом в дозе 20 мг/м² 1 раз/нед, бексаротеном 350 мг/м², планировалось применение келикса, но на первое введение препарата в дозе 20 мг (до внутривенного введения) у ребенка развился анафилактический шок, в связи с чем его введение прекращено. Учитывая поражение лимфоузлов от проведения PUVA-терапии было решено отказаться.

Однако через 6 мес (рисунок 6) на фоне проведения терапии у ребенка отмечен конгломерат шейных лимфоузлов слева до 5 см в диаметре. По данным контрольной ПЭТ/КТ у пациента зафиксирована прогрессия заболевания в виде усиления накопления радиофармпрепарата. При сравнении с ПЭТ/КТ от 18.01.2022 определяется увеличение метаболической активности в измененной коже и подкожной жировой клетчатке головы, в лимфатических узлах шеи, околоушных и надключичных лимфатических узлах; сохраняется повышенная метаболическая активность в паренхиме легких; накопление радиофармпрепарата в подмышечных лимфатических узлах, корне правого легкого, наружных подвздошных, паховых и бедренных лимфатических узлах не превышает накопление в печени.

Референсные зоны: печень ($SUV_{max} = 1,6$, ранее $SUV_{max} = 1,2$), пул крови ($SUV_{max} = 1,1$, ранее $SUV_{max} = 0,7$).

Метаболическая активность:

- в утолщенной (до 33 мм, ранее до 27 мм) и уплотненной коже и подкожной жировой клетчатке головы, преимущественно в волосистой части ($SUV_{max} = 8$, ранее $SUV_{max} = 4,7$);
- в лимфатических узлах шеи с 2 сторон (до 22 мм по короткой оси), сливающихся в конгломераты,

Рисунок 2

Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки пациента Ф.

Figure 2

Multislice computed tomography (MSCT) scan of the patient F's thoracic organs



Таблица 3

Гемограмма пациента Ф.

Table 3

The patient F's complete blood count

Дата Date	Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ RBCs, $\times 10^{12}/L$	Тромбоциты, $\times 10^9/л$ Platelets, $\times 10^9/L$	Лейкоциты, $\times 10^9/л$ WBCs, $\times 10^9/L$	Нейтрофилы, $\times 10^9/л$ Neutrophils, $\times 10^9/L$	Базофилы, $\times 10^9/л$ Basophils, $\times 10^9/L$	Лимфоциты, $\times 10^9/л$ Lymphocytes, $\times 10^9/L$	Моноциты, $\times 10^9/л$ Monocytes, $\times 10^9/L$	Эозинофилы, $\times 10^9/л$ Eosinophils, $\times 10^9/L$
14.01.2021	117	4,6	369	9,28	2,02	0,25	4,48	0,67	1,86
28.01.2021	112	4,47	320	10,4	2,07	0,17	4,94	1,12	2,18

Таблица 4
Иммунофенотипирование лимфоцитов пациента Ф.

Table 4
Immunophenotyping of the patient F's lymphocytes

Показатель Parameter	Ре- зультат Result	Нормаль- ные значе- ния Normal range
CD3 ⁺ -лимфоциты (Т-клетки), × 10 ⁶ /мл CD3 ⁺ -lymphocytes (T cells), × 10 ⁶ /mL	4,08	(1,40–2,00)
CD3 ⁺ CD8 ⁺ -лимфоциты, × 10 ⁶ /мл CD3 ⁺ CD8 ⁺ -lymphocytes, × 10 ⁶ /mL	0,8	(0,60–0,90)
CD3 ⁺ CD4 ⁺ -лимфоциты, × 10 ⁶ /мл CD3 ⁺ CD4 ⁺ -lymphocytes, × 10 ⁶ /mL	3,14	(0,70–1,10)
CD19 ⁺ -лимфоциты (В-клетки), × 10 ⁶ /мл CD19 ⁺ -lymphocytes (B cells), × 10 ⁶ /mL	0,17	(0,30–0,50)
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ -лимфоциты (NK-клетки), × 10 ⁶ /мл CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ -lymphocytes (NK cells), × 10 ⁶ /mL	0,35	(0,096–1,33)
CD45RA ⁺ CD197 ⁺ (Т-наивные клетки), клеток/мкл CD45RA ⁺ CD197 ⁺ (T naive cells), cells/ μ L	184,62	–
CD45RA ⁺ CD197 ⁺ (эффektorные клетки памяти), клеток/мкл CD45RA ⁺ CD197 ⁺ (effector memory cells), cells/ μ L	2947,33	–

Рисунок 3

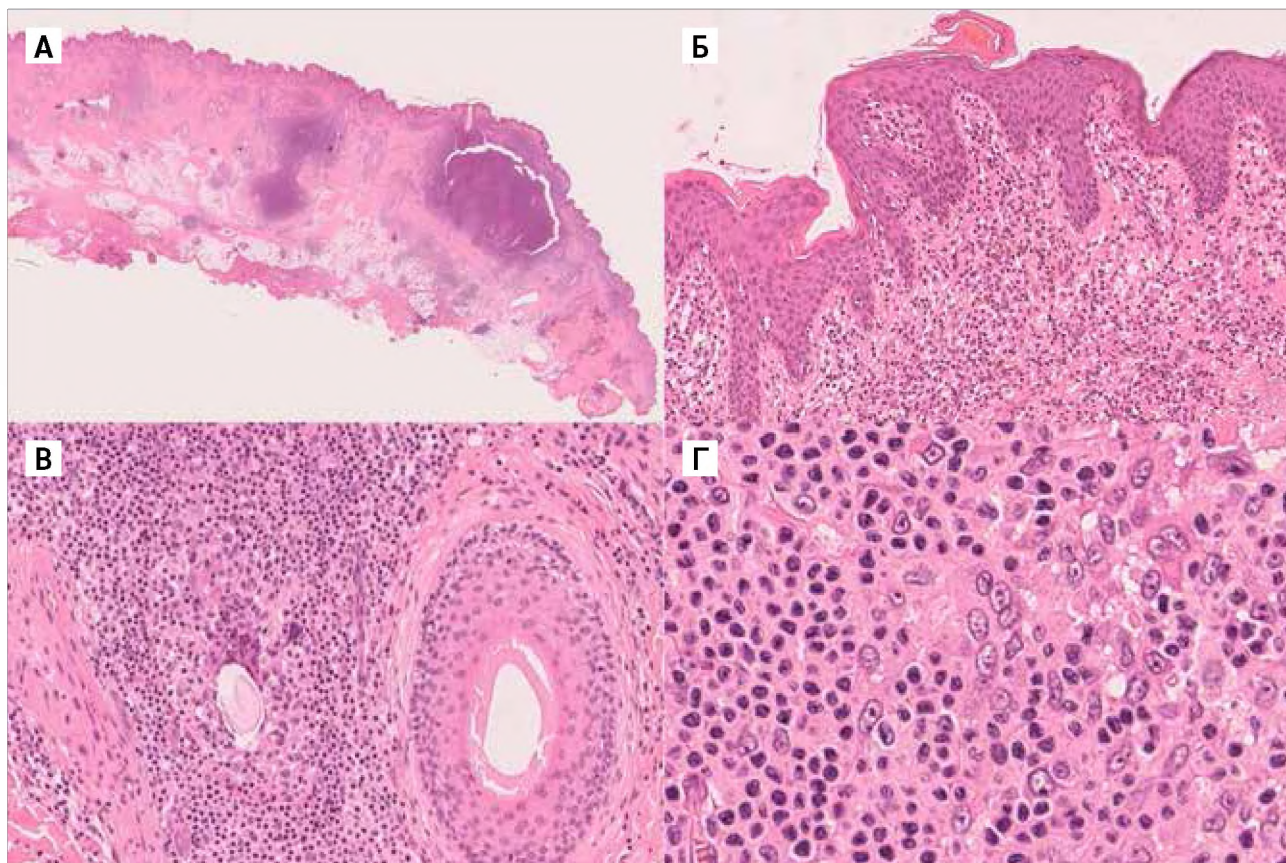
Морфологическая картина биопсии кожи

А – ткань кожи с инфильтратом, расположенным в виде нодулей, трансмурально до гиподермы (окраска гематоксилином и эозином, × 20); Б – клетки инфильтрата мелкого размера, расположены интерстициально, элементы содержат небольшую цитоплазму и конвулятивно замятое ядро (окраска гематоксилином и эозином, × 200); В – опухолевый инфильтрат с признаками эпителиотропизма, определяются разрушенные эпителиальные структуры волосяных муфт (окраска гематоксилином и эозином, × 200); Г – мелкие опухолевые лимфоциты с примесью крупных гистиоцитов (окраска гематоксилином и эозином, × 400)

Figure 3

The morphological pattern of a skin biopsy specimen

А – the skin tissue with an infiltrate located in the form of nodules, transmurally up to the hypodermis (hematoxylin and eosin staining, × 20); Б – cells of the infiltrate are small in size, located interstitially, the elements contain little cytoplasm and cerebriform nucleus (hematoxylin and eosin staining, × 200); В – tumor infiltrate with the signs of epitheliotropism; destroyed epithelial structures of hair muffs are seen (hematoxylin and eosin staining, × 200); Г – small tumor lymphocytes with an admixture of large histiocytes (hematoxylin and eosin staining, × 400)



околоушных областях с 2 сторон, преимущественно слева (18 × 24 мм, ранее до 15 × 26 мм; SUV_{max} = 9, ранее SUV_{max} = 4,1);

- в надключичных лимфатических узлах с 2 сторон, преимущественно слева (до 17 мм по короткой оси, ранее до 14 мм; SUV_{max} = 5,4, ранее SUV_{max} = 2,2);

- в наружных подвздошных, паховых и бедренных лимфатических узлах, уплотнениях подкожной жировой клетчатки, фасций подвздошных, паховых областей, бедер, преимущественно справа (SUV_{max} = 1,9, ранее SUV_{max} = 1,8);

- в легких – диффузно-повышенное накопление радиофармпрепарата (SUV_{max} = 1,3, ранее SUV_{max} = 1,2), воздушность легочной ткани диффузно-неравномерно снижена.

Проведена биопсия лимфоузла – в исследованном материале признаки поражения лимфатического узла субстратом Т-клеточной лимфомы, ГМ.

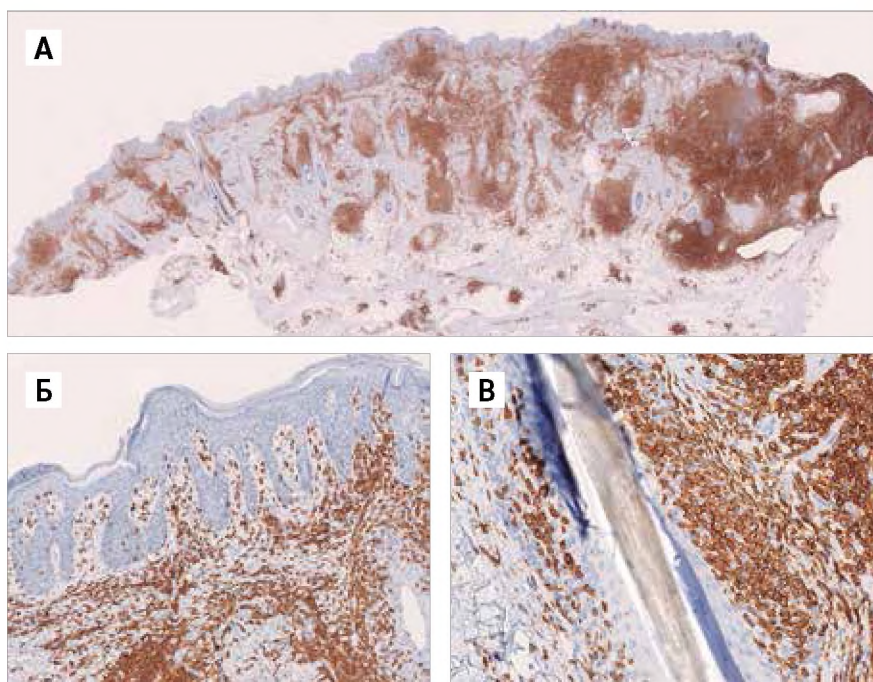
Рисунок 4

Иммуногистохимическое исследование биопсийного материала А – клетки опухолевого инфильтрата декорированы CD3, × 20; Б – опухолевые Т-лимфоциты расположены субэпидермально, важно, что в данном случае эпидермотропизм минимально выражен, × 200; В – опухолевые Т-лимфоциты с выраженным эпителиотропизмом эпителиальной муфты волоса, схожая картина также выявлена в волосах фолликулах, данный вариант ГМ определяется как фолликулотропный, × 400

Figure 4

Immunohistochemistry of the biopsy specimen

А – the tumor infiltrate cells are decorated with CD3, × 20; Б – tumor T lymphocytes are located subepidermally; it is important to note that in this case, epidermotropism is minimal, × 200; В – tumor T lymphocytes with marked epitheliotropism of the epithelial hair muff; a similar pattern was also seen in the hair follicles, this variant of MF is defined as folliculotropic, × 400



Учитывая отсутствие эффекта от проводимого лечения и прогрессию заболевания, в качестве второй линии было решено начать терапию гемцитабином в дозе 1200 мг внутривенно на 1, 8, 15 и 25-е сутки и брентуксимабом ведотином в дозе

1,8 мг внутривенно 1 раз в 3 нед. на фоне этой терапии достигнуто улучшение (рисунок 7).

В дальнейшем ребенку планируется гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от родственного донора (брат).

Рисунок 5

Пациент Ф. через 3 мес от начала терапии бексаротеном и метотрексатом

Figure 5

Photographs of the patient F. taken 3 months after the start of therapy with bexarotene and methotrexate

**Рисунок 6**

Прогрессия заболевания

Figure 6

The progression of the disease



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует трудности диагностики и ведения пациентов детского возраста с ГМ. ГМ на ранних стадиях может имитировать различные хронические заболевания кожи, что обуславливает длительность его распознавания, продолжительное наблюдение и отсутствие своевременного лечения. Педиатры и дерматологи должны заподозрить кожное новообразование у детей с прогрессией кожного поражения, не отвечающего на стандартную местную терапию, и уже на ранних этапах назначать биопсию очага

Рисунок 7

Через 2 мес от начала терапии гемцитабином и брентуксимабом ведотином

Figure 7

Photographs taken 2 months after the start of therapy with gemcitabine and brentuximab vedotin



поражения с обязательным референсом онкопатолога, чтобы обеспечить своевременное направление к узким специалистам, диагностику и лечение. Из-за редкости возникновения в детском возрасте разработка эффективных и безопасных схем лечения ГМ по-прежнему является актуальной задачей, требующей мультицентрового подхода.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Korsantya M.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7837-6890>

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

Efimova A.A. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1387-4208>

Pshonkin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>

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

Литература

1. Fitzpatrick T.B., Friedberg I.M. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 8th ed. New York (NY): MacGraw-Hill; 2008.
2. Jawed S.I., Myskowski P.L., Horwitz S., Moskowicz A., Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Cesari syndrome): part I: diagnosis: clinical and histopathological features and new molecular and biological markers. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70 (2): 205. e1-16; quiz 221-2. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.07.049
3. Ahn C.S., ALSayyakh A., Sangeza O.P. Mycosis fungoides: an updated review of clinicopathological variants. *Am J Dermatopathol* 2014; 36 (12): 933-48.
4. Horwitz S.M., Olsen E.A., Duvic M., Porcu P., Kim Y.H. Review of the treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a stage-based approach. *J Natl Compr Canc Netw* 2008; 6 (4): 436-42.
5. Jang M.S., Kang D.Y., Park J.B., Kim J.H., Park K.A., Rim H., et al. Mycosis fungoides resembling lichenoid pityriasis versicolor: clinical and histological features and response to phototherapy. *Ann Dermatol* 2016; 28: 540-7.
6. Ko J.W., Seong J.Y., Suh K.S., Kim S.T. Pityriasis lichenoides-like mycosis fungoides in children. *Br J Dermatol*. 2000; 142 (2): 347-52.
7. Fink-Puches R., Chott A., Ardigo M., Simonitsch I., Ferrara G., Kerl H., Cerroni L. The spectrum of cutaneous lymphomas in patients less than 20 years of age. *Pediatr Dermatol* 2004; 21 (5): 525-53.
8. Ceppi F., Pope E., Ngan B., Ablu O. Primary cutaneous lymphomas in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63 (11): 1886-94.
9. Ocampo O.V., Julio L., Zapata V., Correa L.A., Vasco C., Correa S., Velásquez-Lopera M.M. Mycosis fungoides in children and adolescents: a series of 23 cases. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)* 2020; 111 (2): 149-56.
10. Hodak E., Amitay-Laish I., Feinmesser M., Davidovici B., David M., Zvulunov A., et al. Juvenile mycosis fungoides: cutaneous T-cell lymphoma with frequent follicular involvement. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70 (6): 993-1001.
11. Boulous S., Vaid R., Aladily T.N., Ivan D.S., Talpur R., Duvic M. Clinical presentation, immunopathology, and treatment of juvenile-onset mycosis fungoides: a case series of 34 patients. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71 (6): 1117-26.
12. Rodney I.J., Kindred C., Angra K., Qutub O.N., Villanueva A.R., Halder R.M. Hypopigmented mycosis fungoides: a retrospective clinicohistopathologic study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31 (5): 808-14.
13. Fatima S., Siddiqui S., Tariq M.U., Ishtiaque H., Idrees R., Ahmed Z., Ahmed A. Mycosis fungoides: a clinicopathological study of 60 cases from a tertiary care center. *Indian J Dermatol* 2020; 65 (2): 123-9.
14. Jung J.M., Lim D.J., Won C.H., Chang S.E., Lee M.W., Lee W.J. Mycosis fungoides in children and adolescents: a systematic review. *JAMA Dermatol* 2021; 157 (4): 431-8.
15. Reiter O., Amitai D.B., Amitay-Laish I., Israeli M., Pavlovsky L., Hodak E. Pediatric mycosis fungoides: a study of the human leukocyte antigen system among Israeli Jewish patients. *Arch Dermatol Res* 2017; 309 (10): 851-6.
16. Nasimi M., Kamyab K., Aghahi T., Fahim S., Ghandi N. Childhood

- mycosis fungoides: a clinicopathologic study of 30 cases from Iran. *Aust J Dermatol* 2020; 61: e259–61.
17. Heng Y.K., Koh M.J.A., Giam Y.C., Tang M.B.Y., Chong W.S., Tan S.H. Pediatric mycosis fungoides in Singapore: a series of 46 children. *Pediatr Dermatol* 2014; 31 (4): 477–82.
 18. Koh M.J.-A., Chong W.-S. Narrow-band ultraviolet B phototherapy for mycosis fungoides in children. *Clin Exp Dermatol* 2014; 39: 474–8.
 19. Alsuwaidan S.N. Childhood mycosis fungoides: new observations from the Middle East. *J Saudi Soc Dermatol Dermatol Surg* 2012; 16: 5–8.
 20. Virmani P., Levin L., Myskowski P.L., Flores E., Marchetti M.A., Skripnik Lucas A., et al. Clinical outcome and prognosis of young patients with mycosis fungoides. *Pediatr Dermatol* 2017; 34: 547–53.
 21. Kim S.T., Sim H.J., Jeon Y.S., Lee J.-W., Roh H.-J., Choi S.-Y., et al. Clinicopathological features and T-cell receptor gene rearrangement findings of mycosis fungoides in patients younger than age 20 years. *J Dermatol* 2009; 36: 392–402.
 22. Nanda A., AlSaleh Q.A., Al-Ajmi H., Al-Sabah H., Elkashlan M., Al-Shemari S., Demierre M.-F., et al. Mycosis fungoides in Arab children and adolescents: a report of 36 patients from Kuwait. *Pediatr Dermatol* 2010; 27: 607–13.
 23. Wain E.M., Orchard G.E., Whittaker S.J., Spittle M Sc M.F., Russell-Jones R. Outcome in 34 patients with juvenile-onset mycosis fungoides: a clinical, immunophenotypic, and molecular study. *Cancer* 2003; 98 (10): 2282–90.
 24. Reiter O., Amitai D.B., Amitay-Laish I., Israeli M., Pavlovsky L., Hodak E. Pediatric mycosis fungoides: a study of the human leukocyte antigen system among Israeli Jewish patients. *Arch Dermatol Res* 2017; 309 (10): 851–6.
 25. Hanna S., Walsh N., D'Intino Y., Langley R.G.B. Mycosis fungoides presenting as pigmented purpuric dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2006; 23: 350–4.
 26. Cervini A.B., Torres-Huamani A.N., Sanchez-La-Rosa C., Galluzzo L., Solernou V., Digiorge J., Rubio P. Mycosis fungoides: experience in a pediatric hospital. *Actas Dermosifiliográficas (Engl Ed)* 2017; 108 (6): 564–70.
 27. Мякова Н.В., Абрамов Д.С., Пшонкин А.В., Коновалов Д.М. Редкий случай грибовидного микоза у детей. Собственное наблюдение и обзор литературы. *Доктор.Ру. Педиатрия* 2015; 13 (114): 73–9.
 28. Amin A., Burkhart C., Groben P., Morrell D.S. Primary cutaneous T-cell lymphoma following organ transplantation in a 16-year-old boy. *Pediatr Dermatol* 2009; 26 (1): 112–3.
 29. Castano E., Glick S., Wolgast L., Naeem R., Sunkara J., Elston D., Jacobson M. Hypopigmented mycosis fungoides in childhood and adolescence: a long-term retrospective study. *J Cutan Pathol* 2013; 40 (11): 924–34.
 30. Gross A.M., Turner J., Kirkorian A.Y., Okoye G.A., Luca D.C., Bornhorst M., et al. A pediatric case of transformed mycosis fungoides in a BRCA2 positive patient. *J Pediatr Hematol Oncol* 2020; 42 (5): e361–4.
 31. Yang M.Y., Jin H., You H.S., Shim W.-H., Kim J.-M., Kim G.-W., et al. Hypopigmented mycosis fungoides treated with 308 nm excimer laser. *Ann Dermatol* 2018; 30 (1): 93–5.
 32. Ling T.C., Clayton T.H., Crawley J., Exton L.S., Goulden V., Ibbotson S., et al. British Association of Dermatologists and British Photodermatology Group guidelines for the safe and effective use of psoralen-ultraviolet A therapy 2015. *Br J Dermatol* 2016; 174 (1): 24–55.
 33. Laws P.M., Shear N.H., Pope E. Childhood mycosis fungoides: experience of 28 patients and response to phototherapy. *Pediatr Dermatol* 2014; 31 (4): 459–64.
 34. Trautinger F., Eder J., Assaf C., Bagot M., Cozzio A., Dummer R., et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome – Update 2017. *Eur J Cancer* 2017; 77: 57–74.
 35. Friedland R., David M., Feinmesser M., Barzilai A., Hodak E. NB-UVB (311–312 nm)-induced lentiginos in patients with mycosis fungoides: a new adverse effect of phototherapy. *J Eur Acad Dermatol* 2012; 26 (9): 1158–62.
 36. Kalay Y.I., Sanli H., Akay B.N., Sürgün E., Heper A. CD8+ cytotoxic mycosis fungoides: a retrospective analysis of clinical features and follow-up results of 29 patients. *Int J Dermatol* 2020; 59 (1): 127–33.
 37. Amorim G.M., Niemeyer-Corbellini J.P., Quintella D.C., Cuzzi T., Ramos-E-Silva M. Hypopigmented mycosis fungoides: a 20-case retrospective series. *Int J Dermatol* 2018; 57 (3): 306–12.
 38. Oka T., Miyagaki T. Novel and future therapeutic drugs for advanced mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Front Med* 2019; 6: 116.