

СЛУЧАЙ ГРИБОВИДНОГО МИКОЗА

Котова К.В.¹, Токмакова В.О.², Окладникова Е.В.¹, Палкина Н.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, e-mail: ksuhry@mail.ru;

²ФИЦ «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, e-mail: viktoriatok@mail.ru

Представлен клинический случай грибовидного микоза у пациента 57 лет. Заболевание относится к группе Т-клеточных лимфом с медленным развитием и поражением сначала кожи, а затем лимфатических узлов, крови и внутренних органов. К факторам риска развития заболевания относят ультрафиолетовое излучение, низкий уровень витамина D, бактериальные и вирусные агенты, прием лекарственных препаратов. Патогенез до конца не изучен и, вероятно, связан с нарушением регуляции сигнальных путей в Т-лимфоцитах кожи. Трудность диагностики грибовидного микоза, особенно на ранних этапах заболевания, заключается в разнообразии кожных проявлений. В приведенном клиническом случае пациенту, который обратился с жалобами на высыпания по типу мелких пузырьков на коже кистей с выраженным зудом, первоначально была диагностирована экзема. Спустя 2 года, при сохранении прежних жалоб и отсутствии эффекта от лечения, аллергологом был выставлен диагноз: «атопический дерматит». Проведенное гистологическое исследование не позволило определить наличие у пациента грибовидного микоза из-за отсутствия четких морфологических изменений. И только проведение иммуногистохимического исследования с выявлением в дермальном инфильтрате Т-клеток, экспрессирующих CD3, CD4, CD5, CD7, дало возможность достоверно диагностировать лимфопролиферативное заболевание кожи.

Ключевые слова: грибовидный микоз, Т-клеточная лимфома, пациент, клинический случай, иммуногистохимическое исследование.

A CASE OF MYCOSIS FUNGOIDES

Kotova K.V.¹, Tokmakova V.O.², Okladnikova E.V.¹, Palkina N.V.¹

¹Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky Ministry of Health of Russian Federation, Krasnoyarsk, e-mail: ksuhry@mail.ru;

²Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, e-mail: viktoriatok@mail.ru

A clinical case of mycosis fungoides of a 57-year-old patient is presented. The disease belongs to T-cell cutaneous lymphomas with slow progression and primarily skin affection followed by dissemination of neoplastic cells to the lymph nodes, blood, and internal organs. Mycosis fungoides risk factors include ultraviolet radiation, low vitamin D levels, bacterial and viral agents, and medications. The pathogenesis is not fully understood. It is considered that several signaling pathways are dysregulated in cutaneous T-lymphocytes. The difficulties in diagnostics of mycosis fungoides, especially in the early stages of the disease, are existing due to the variety of skin manifestations. In the present clinical case, a patient who complained on vesiculous skin rash on the hands with severe itching was initially diagnosed with eczema. 2 years later, while maintaining the same complaints and the lack of effect from the treatment, the allergologist suspected atopic dermatitis. The histological examination did not allow us to conclude that the patient has mycosis fungoides due to the lack of evident morphological alterations. Immunohistochemical study with the detection of T-cells expressing CD3, CD4, CD5, CD7 in the dermal infiltrate made possible to diagnose lymphoproliferative skin disease.

Keywords: mycosis fungoides, T-cell lymphoma, patient, clinical case, immunohistochemical study.

Грибовидный микоз (ГМ) – редкое заболевание, которое является наиболее распространенным типом кожной неходжкинской зрелой Т-клеточной лимфомы. Первично ГМ возникает на коже без признаков поражения других органов и характеризуется инфильтрацией кожи зрелыми злокачественными Т-клетками. Согласно четвертому изданию классификации ВОЗ первичных кожных лимфом, ГМ развивается медленно, имеет

вялотекущее течение, 5-летняя выживаемость составляет 88% [1, 2]. Однако при выявлении ГМ на поздней стадии отмечается вторичное поражение лимфатических узлов, крови и внутренних органов. Заболевание приобретает неблагоприятный прогноз с медианой выживаемости менее 5 лет. ГМ чаще диагностируется у взрослых или пожилых людей, соотношение мужчин и женщин составляет 2:1, а заболеваемость во всем мире составляет примерно 5–6 случаев на 1 млн человек в год. Среднее время от появления симптомов до постановки диагноза в ретроспективных исследованиях составляет 3–4 года, но может превышать четыре десятилетия [3].

Этиология ГМ неизвестна, однако выделяют факторы риска и триггеры заболевания, к которым относят ультрафиолетовое излучение, низкий уровень витамина D в организме, инфицирование золотистым стафилококком, дерматофитами, микобактериями лепры, хламидиями, Т-клеточным лимфотропным вирусом человека типа 1, вирусом Эпштейна–Барр и вирусом простого герпеса. Среди лекарственных препаратов, которые могут спровоцировать развитие ГМ, отмечают антигистаминные, антигипертензивные средства, анитидепрессанты, диуретики (например, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ингибиторы обратного захвата серотонина, гидрохлортиазид) [4].

Патогенез ГМ сложен и связан с нарушением регуляции сигнальных путей в Т-лимфоцитах кожи. Поверхность кожи здорового взрослого человека содержит примерно 20 млрд Т-клеток, что почти в 2 раза больше, чем во всем кровотоке. Предполагается, что Т-клетки являются наиболее мигрирующими клетками в организме, поступая в периферические ткани, а затем возвращаясь обратно в кровоток посредством миграции через лимфатические узлы. От 5% до 10% Т-клеток, находящихся в нормальной коже человека, представляют собой регуляторные Т-клетки (Treg). Эти клетки имеют решающее значение для предотвращения развития аутоиммунных реакций, индуцирования толерантности к аутоантигенам и подавления продукции цитокинов. Тем не менее, Treg играют важную роль в уклонении неопластических клеток от иммунного ответа, усиливая механизмы ответа опухоли на иммунный ответ. Однако при ГМ роль этих клеток неоднозначна. Большинство исследований свидетельствуют о наличии большого количества клеток Treg на ранней стадии заболевания, в то время как на поздних стадиях ГМ количество этих клеток значительно ниже [5]. Один из механизмов молекулярного патогенеза ГМ может включать неадекватную активацию Т-клеток через презентацию антигена с последующим накоплением неопластических Т-клеток памяти. Регулировать функцию Т-лимфоцитов кожи способны клетки микроокружения лимфомы. Например, дендритные клетки могут играть двойную роль: противоопухолевую на ранних стадиях и туморогенную на поздних стадиях ГМ. Важную роль в прогрессировании ГМ могут

играть снижение количества регуляторных В-лимфоцитов, продуцирующих интерлейкин-10, и повышение количества опухольассоциированных макрофагов в микроокружении опухоли [5, 6]. Изучаются роль кератиноцитов, их взаимодействие и перекрестная передача сигналов между стромальными и злокачественными Т-клетками, что может приводить к прогрессированию ГМ [7].

Изменение сигнальных путей также играет важную роль в патогенезе ГМ. Активная пролиферация Т-лимфоцитов может наблюдаться при повышении экспрессии белка Ki-67, уровень которой увеличивается по мере прогрессирования заболевания и дисбалансе в системе цитокинов [8]. Описаны изменения опухольсупрессивных микроРНК (miR), таких как miR-16, miR-29, miR-150 и miR-26, связанных с инвазией опухоли и метастазированием при прогрессирующей кожной Т-клеточной лимфоме. Изучение функционирования микроРНК при данной патологии может способствовать улучшению ранней диагностики и разработке вариантов персонализированной терапии ГМ [9].

Кожные поражения ГМ обычно представлены четко очерченными, часто зудящими эритематозными пятнами разного размера и интенсивности окрашивания, расположенными в не подвергающихся воздействию солнца областях «купального костюма», включая грудь, ягодицы, нижнюю часть туловища и пах. Поражения кожи в виде бляшек представлены выступающими над поверхностью кожи красными, темно-красными или коричневыми бляшками с гладкой поверхностью, сопровождающимися зудом и шелушением. При трансформации бляшек в опухоль происходит образование растущих узлов темно-красного цвета с вовлечением в процесс лимфатических узлов и других органов. При классическом течении заболевания изменения в коже проходят последовательно 3 стадии: пятно – бляшка – опухоль. Однако у некоторых пациентов все три типа поражений кожи могут наблюдаться одновременно. Это многообразие проявлений затрудняет диагностику заболевания и требует дифференцировать ГМ с другими кожными заболеваниями, такими как экзема, фолликулит, пигментированные пурпурные дерматозы, псориаз, витилиго, лишай, а также острый лихеноидный питириаз и вариолиформный отрубевидный лишай [10]. К сожалению, биопсия кожи на ранних стадиях заболевания не всегда является информативной, что связано с отсутствием специфических изменений на этом этапе [11]. По данным С. Massone (2005), задокументированная частота ложноотрицательных результатов гистологического исследования при ГМ составляет 40%, а ложноположительных результатов – 44% [12].

Отмечено, что гистологические изменения при ГМ могут совпадать с некоторыми доброкачественными воспалительными состояниями, такими как вторичный сифилис, реакции на укусы членистоногих, хронический актинический дерматит, хроническая кожная красная волчанка, грибковые инфекции, меланома [13]. Поэтому в случае отсутствия четких

клинических и гистологических данных диагноз ГМ может быть поставлен на основании определения клональности Т-клеток и оценки aberrантной потери экспрессии Т-клеточного антигена с помощью иммуногистохимического анализа на маркеры CD2, CD3, CD5 и CD7 лимфоцитов кожи.

Цель исследования: изучить клиническую картину, особенности диагностики и дифференциальной диагностики ГМ на примере клинического случая.

Материалы и методы исследования

Представлен клинический случай. Пациент С., 57 лет, обратился к дерматовенерологу с жалобами на наличие высыпаний по типу мелких пузырьков на коже кистей, которые сопровождались выраженным зудом. Впервые вышеуказанные жалобы появились 5 лет назад. Самостоятельно применял мазь «Фторокорт» и антигистаминные средства с временной положительной динамикой. Однако через год зудящие высыпания стали появляться на шее и лице, и пациент обратился к дерматовенерологу. Был выставлен диагноз: «экзема», пациент получил курс стационарного лечения, после которого объем высыпаний уменьшился, но остался выраженный кожный зуд. Спустя 2 года пациент отметил появление высыпаний и на нижних конечностях, что послужило поводом для обращения пациента на консультацию к аллергологу. Исследование развернутого анализа крови и биохимических показателей крови, мочи и кала на наличие гельминтов не выявило отклонений от референсных значений. Аллергологический, наследственный анамнез был не отягощен, профессиональных вредностей не отмечено. Пациенту был выставлен диагноз: «Атопический дерматит, III возрастной период, смешанная форма». Дальнейшее применение мазей с глюкокортикостероидами было неэффективно, и пациент с целью дифференциальной диагностики был повторно консультирован дерматовенерологом. При объективном осмотре в области лица – инфильтрация застойного синюшно-серого цвета по типу «маски льва» (рис. 1), лихенификация, инфильтрация в области кистей и предплечий (рис. 2), гиперпигментация кожи передней поверхности грудной клетки (рис. 3). На коже голени пятна и узлы застойного коричневатого-синего цвета. Отмечается увеличение паховых лимфатических узлов. Для исключения лимфопролиферативного заболевания было выполнено гистологическое исследование.



Рис. 1. Высыпания на лице у пациента с грибковидным микозом. На коже лица имеется эритема синюшно-серого оттенка, кожа плотная, отечная, с явлением лихенификации

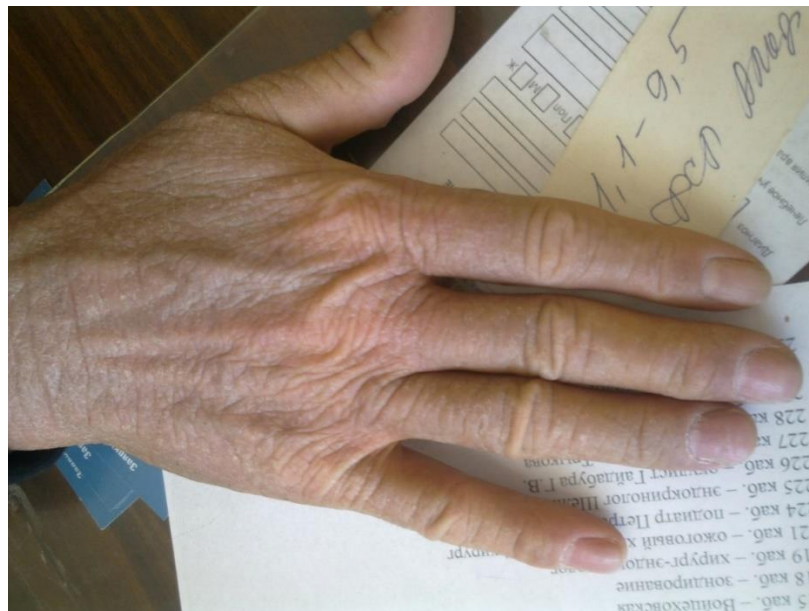


Рис. 2. Кожа кисти пациента с грибковидным микозом. Кожа плотная, бурого цвета с гиперпигментацией и синюшным оттенком за счет инфильтрации, лихенифицирована



*Рис. 3. Кожа передней поверхности грудной клетки у пациента с грибовидным микозом.
Кожа уплотненная с лихенификацией, синюшного оттенка с гиперпигментацией*

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты гистологического исследования: фрагмент кожи с явлениями невыраженного акантоза эпидермиса и наличия в дерме очагового инфильтрата смешанного состава. Преимущественно инфильтрат представлен лимфоидными элементами малого размера. Очагово отмечаются явления эпидермотропизма с распространением лимфоидных элементов в толще эпидермиса, часть интраэпидермально расположенных лимфоцитов имеет cerebriformные ядра, зону перинуклеарного просветления. Микроабсцессы Потрие в представленных препаратах не определяются. Также в составе инфильтрата определяются в небольшом количестве крупные клетки типа иммунобластов, единичные эозинофилы, макрофаги, имеется очаговая пролиферация сосудов малого диаметра. Заключение: морфологическая картина подозрительна в отношении грибовидного микоза, для постановки окончательного диагноза необходимо проведение иммуногистохимического исследования.

Результаты иммуногистохимического исследования: клетки, формирующие дермальный инфильтрат и проявляющие эпидермотропизм (интраэпителиальные), в подавляющем большинстве имеют Т-клеточную дифференцировку и экспрессируют CD3 (100%), CD7, CD5, CD4. Интраэпидермальные лимфоциты экспрессируют CD8. Интраэпидермальными лимфоцитами не экспрессирован CD7. Дермальными Т-клетками экспрессирован CD3 (100%), CD7 (до 70%), CD4 (до 60%), CD8 (до 20%), CD5 (100%). Ki-67 экспрессирован Т-клетками эпидермотропного инфильтрата (до 10%). Активированные немногочисленные В-клетки, экспрессирующие CD30, формируют примесь в дермальном инфильтрате, а также распределены в виде небольших скоплений в глубже лежащих отделах

дермы. Заключение: полученная иммуноморфологическая картина выявила признаки аберрантного иммунофенотипа интраэпидермальных Т-клеток, что при имеющейся морфологической картине и соответствующих клинических данных свидетельствует в пользу грибовидного микоза.

Заключение

ГМ представляет собой заболевание, имеющее схожие проявления с другими поражениями кожи. Так как по данным эпидемиологических исследований установлен рост распространенности меланомы и других злокачественных новообразований кожи во многих странах мира, в том числе и в России [14, 15], врачу-дерматовенерологу в своей тактике при диагностике и дифференциальной диагностике дерматозов, в том числе с хроническим течением и отсутствием улучшений на фоне проводимой терапии, необходимо помнить об онконастороженности. Для дифференциальной диагностики ГМ необходимо проведение гистологического, а часто и иммуногистохимического исследования, которое позволяет с высокой достоверностью диагностировать у пациента данное заболевание.

Список литературы

1. Willemze R., Cerroni L., Kempf W., Berti E., Facchetti F., Swerdlow S.H., Jaffe E.S. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019. vol. 133. no. 16. P. 1703-1714.
2. Рукша Т.Г., Аксененко М.Б., Гырылова С.Н. Злокачественные новообразования кожи: анализ заболеваемости в Красноярском крае, проблемы профилактики и совершенствования ранней диагностики // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010. №4. С.4-9.
3. Sanches J.A., Cury-Martins J., Abreu R.M., Miyashiro D., Pereira J. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: focus on the current treatment scenario. *An. Bras. Dermatol.* 2021. vol. 96. no. 4. P. 458-471.
4. Hristov A.C., Tejasvi T.A., Wilcox R. Cutaneous T-cell lymphomas: 2021 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2021. vol. 96. no. 10. P. 1313-1328.
5. Pileri A., Guglielmo A., Grandi V., Violetti S.A., Fanoni D., Fava P., Agostinelli C., Berti E., Quaglino P., Pimpinelli N. The Microenvironment's Role in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: From Progression to Therapeutic Implications. *Cells*. 2021. vol. 10. no. 10. P. 2780.
6. Nielsen P.R., Eriksen J.O., Sørensen M.D., Wehkamp U., Lindahl L.M., Bzorek M., Iversen L., Woetman A., Ødum N., Litman T., Gjerdrum L.M.R. Role of B-cells in Mycosis Fungoides. *Acta. Derm. Venereol.* 2021. vol. 101. no. 3. P. adv00413.

7. Nestle F.O., Di Meglio P., Qin J.Z., Nickoloff B.J. Skin immune sentinels in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2009. vol. 9. no. 10. P. 679-691.
8. Воронцова А.А., Карамова А.Э., Знаменская Л.Ф. Современные представления о патогенезе грибовидного микоза // *Онкогематология.* 2018. №3. С. 39-46.
9. Wen P., Xie Y., Wang L. The Role of microRNA in Pathogenesis, Diagnosis, Different Variants, Treatment and Prognosis of Mycosis Fungoides. *Front Oncol.* 2021. no. 11. P. 752817.
10. Jawed S.I., Myskowski P.L., Horwitz S., Moskowitz A., Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014. vol. 70. no. 2. P. 1-16.
11. Ahn C.S., ALSayyah A., Sangüeza O.P. Mycosis fungoides: an updated review of clinicopathologic variants. *Am J. Dermatopathol.* 2014. vol. 36. no. 12. P. 933-948.
12. Massone C., Kodama K., Kerl H., Cerroni L. Histopathologic features of early (patch) lesions of mycosis fungoides: a morphologic study on 745 biopsy specimens from 427 patients. *Am J Surg Pathol.* 2005. vol. 29. no. 4. P. 550-560.
13. Alsayyah A. Is it mycosis fungoides? A comprehensive guide to reaching the diagnosis and avoiding common pitfalls. *Ann Diagn Pathol.* 2020. no. 47. P. 151546.
14. Gyrylova S.N., Aksenenko M.B., Gavrilyuk D.V., Palkina N.V., Dyhno Y.A., Ruksha T.G., Artyukhov I.P. Melanoma incidence mortality rates and clinico-pathological types in the Siberian area of the Russian Federation. *Asian Pac. J. Cancer. Prev.* 2014. vol. 29. no. 4. P. 550-560.
15. Рукша Т.Г., Прохоренков В.И., Салмина А.Б., Петрова Л.Л., Труфанова Л.В. Современные представления об этиологии и патогенезе меланомы кожи // *Вестник дерматологии и венерологии.* 2007. №5. С.22-28.