

УДК: 616.5-006.441

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГРИБОВИДНОГО МИКОЗА

Е.С. Филимонова¹, Ю.А. Дыхно², С.Л. Тарасенко¹, Е.В. Асадулина¹,
Т.Л. Кравчук³, Д.М. Подоплекин³

*Филиал ФГБУЗ «Сибирский клинический центр ФМБА России», Клиническая больница № 42,
г. Зеленогорск, Красноярский край¹*

*ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ²
Томский НИИ онкологии³*

663690, Красноярский край, г. Зеленогорск, ул. Комсомольская, 23г, e-mail: Filimonova_es@skc-fmba.ru¹

Грибовидный микоз/синдром Сезари относится к редким заболеваниям. Из-за полиморфизма клинических проявлений, имитирующих доброкачественные заболевания кожи, нередко от момента появления первых симптомов до постановки диагноза проходит несколько лет. Представлен клинический случай прогрессирующего течения грибовидного микоза с неблагоприятным исходом. Диагноз грибовидного микоза впервые был заподозрен на основании лабораторного исследования периферической крови.

Ключевые слова: Т-клеточная злокачественная лимфома, синдром Сезари, грибовидный микоз.

A CLINICAL CASE OF MUCOSIS FUNGOIDES

E.S. Filimonova¹, Yu.A. Dykhno², S.L. Tarasenko¹, E.V. Asadulina¹,
T.L. Kravchuk³, D.M. Podoplekin³

*Clinical Hospital № 42, Zelenogorsk, Krasnoyarsk Krai¹,
V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk²,
Tomsk Cancer Research Institute³*

23-g, Komsomolskaya Street, 663690-Zelenogorsk, Krasnoyarsk Krai, Russia, e-mail: Filimonova_es@skc-fmba.ru¹

Mucosis fungoides (Sezary syndrome) is a rare disease. Because of polymorphism of clinical manifestations that mimic benign diseases of the skin, it often takes several years before the disease is diagnosed. The paper presents a clinical case of progressive mucosis fungoides with unfavorable outcome. The diagnosis of mycosis fungoides was first suspected on the basis of laboratory studies of peripheral blood.

Key words: T-cell lymphoma, Sezary syndrome, mycosis fungoides.

Кожа могут поражать более 25 видов злокачественных опухолей лимфоидной ткани, которые могут развиваться в ней первично или в результате распространения нодальных или экстра nodальных лимфом других локализаций. К первичным лимфомам кожи относятся лимфоидные опухоли, которые возникают в коже, и на момент постановки диагноза обследование пациента не обнаруживает внекожные очаги роста опухоли [1].

После гастроинтестинальных первичные лимфомы кожи (ПЛК) являются вторыми по частоте встречаемости среди экстра nodальных неходжкинских лимфом. Уровень заболеваемости экстра nodальных систем составляет, по разным данным, от 0,5 до 1 случая на 100 000 населения [3]. Количество кожных Т-клеточных лимфом (ТКЛ) значительно превосходит количество В-клеточных лимфом кожи (ВКЛ). Мужчины болеют в 2 раза чаще, чем женщины. Чаще заболевание регистрируется в 5-й или 6-й декадах жизни, но в последнее

время отмечается развитие болезни у лиц более молодого возраста.

В качестве этиологического фактора ТКЛ рассматривают ретровирусы, так как именно с ними связывают развитие наиболее часто встречающейся формы ТКЛ – грибовидного микоза. Отмечают возможную роль наследственных факторов, длительно протекающих хронических дерматозов, воздействие аллергенов, УФ-излучения, химических соединений и др. Все это способствует усиленной рециркуляции лимфоцитов в коже и повышению риска появления мутантного клона клеток.

Необходимо отметить сложность постановки диагноза ЗЛК, что обусловлено, в первую очередь, полиморфизмом клинической картины, имитирующей различные хронические доброкачественные заболевания кожи, а практические врачи недостаточно ознакомлены с данной патологией. ПЛК всегда должны быть четко от дифференцированы от вторичного поражения кожи при диссеминации

лимфом с первичной нодальной или экстранодальной внекожной локализацией, отличающихся клинически, прогностически и требующих иных терапевтических подходов [3].

По классификации лимфоидных опухолей ВОЗ (2008) грибовидный микоз/синдром Сезари относится к первичным Т-клеточным лимфомам кожи из зрелых (периферических) клеток [2]. Несмотря на то, что большинство авторов указывают на клинико-морфологическое сходство синдрома Сезари с эритродермической формой грибовидного микоза, в настоящее время во всех современных классификациях это заболевание рассматривается как самостоятельная нозологическая единица. Заболевание впервые описал французский дерматолог Алибер в 1806 г. Он же в 1832 г. предложил название, подчеркнув характерные клинические проявления болезни, – грибовидные опухоли. В 1879 г. французский дерматолог Базен подробно описал клинику классической формы заболевания и с тех пор оно носит имя Алибера – Базена. Первое описание болезни в России сделал А.М. Стуковенков в 1889 г. [1, 7]. Французский дерматолог Сезари в 1938 г. впервые описал 59-летнюю женщину с генерализованной эритродермией, лимфаденопатией, интенсивным зудом и наличием в периферической крови «чудовищных», «уродливых» моноцитоподобных клеток [1].

Синдром Сезари составляет 2–3 % всех злокачественных лимфом [2]. Он рассматривается как лейкоемический вариант заболевания, характеризующийся хронической эритродермией с диффузной лимфоидной инфильтрацией дермы, выходом аномальных лимфоцитов в кровь и поражением костного мозга [4, 6]. Классические клетки Сезари имеют крупные складчатые ядра, сходные с головным мозгом, в связи с чем и получили название «церебриформных» или «мозговидных» клеток. В основном они локализуются в верхних слоях дермы и эпидермисе и имеют иммунологический фенотип Т-хелперов (CD2+, CD3+, CD4+, CD5+) [2, 7].

Выделяют три формы грибовидного микоза: классическую, эритродермическую и обезглавленную. В классической форме условно выделяют три стадии: эритематозно-сквамозную, инфильтративно-бляшечную и опухолевую. Начальные проявления заболевания сопровождаются пролиферацией опухолевых клеток в коже без изменений гемограммы и костного

мозга. В лейкоемическую стадию характерно поражение лимфатических узлов, костного мозга и появление в периферической крови атипичных лимфоцитов [7].

Больной К., 1972 г.р., житель г. Зеленогорска, в мае 2006 г. обратился к дерматологу в КБ № 42 с жалобами на появление обширных красновато-бурых пятен на коже верхних и нижних конечностей, выраженный зуд. Из анамнеза: в январе 2006 г. на фоне полного здоровья на коже верхних и нижних конечностей появились единичные бурые пятна неправильной формы до 1 см в диаметре, сопровождающиеся сильным зудом. До момента обращения никакого лечения не получил.

Общий анализ крови (16.05.06): Нb – 163 г/л, RBC – $4,65 \times 10^{12}/л$, WBS – $16,8 \times 10^9/л$, PLT – $187 \times 10^9/л$, СОЭ – 2 мм/ч. Лейкоцитарная формула без клинически значимых изменений. Выставлен диагноз: распространенный токсикоаллергический дерматит. Проведено амбулаторное лечение: натрия тиосульфат, натрия хлорид, дексаметазон, диазолин, тавегил, супрастин, кальция глюконат. Местно – мазь преднизолоновая, фторокорт. Лечение перенес хорошо. Высыпания регрессировали полностью, образовалась вторичная гиперпигментация.

В конце июня 2006 г. состояние ухудшилось, явления дерматита прогрессировали, стали отмечаться подъемы температуры тела до 39°C. 05.07.06 больной поступил в кожно-венерологическое отделение КБ № 42. При осмотре – на коже туловища, конечностей обширные пятнисто-папулезные розовато-красные элементы, сопровождающиеся выраженным зудом, местами явления десквамации. Увеличенные, слегка болезненные левый подмышечный и правый паховый лимфатические узлы.

Общий анализ крови (07.07.06): Нb – 157 г/л, RBC – $4,45 \times 10^{12}/л$, WBS – $12,9 \times 10^9/л$, PLT – $137 \times 10^9/л$. Лейкоцитарная формула: палочкоядерные нейтрофилы – 2 %, сегментоядерные нейтрофилы – 24 %, эозинофилы – 1 %, лимфоциты – 14 %, моноциты – 5 %, бласты – 54 %, СОЭ – 2 мм/ч.

При анализе чешуек с межпальцевых промежутков стоп выделен M. Canis. На основании жалоб, анамнеза, локального статуса, лабораторных данных был выставлен диагноз: распространенный токсикоаллергический дерматит. Острый лейкоз? Сопутствующий диагноз: микоз стоп, интертригинозная форма.

Учитывая результаты последней гемограммы, 31.07.06 пациент был направлен на консультацию к гематологу в Краевую клиническую больницу № 1 г. Красноярск, где провели исследование стерильного пунктата. По результатам миелограммы нарушений в пролиферации и созревании миелоидного и эритроидного ростков не выявлено. Белый росток умеренно раздражен, красный росток умеренно угнетен. Лейко-эритроцитное соотношение – 5,8:1. По данным миелограммы заболевания системы крови не выявляется.

07.08.06 обратился к участковому терапевту КБ № 42 с жалобами на интенсивный зуд, высыпания на коже, повышение температуры тела до 38°C. Объективно: кожа гиперемирована, сухая, местами изъязвлена, интенсивно шелушится. Увеличенный, слегка болезненный правый паховый лимфатический узел. На момент осмотра температура тела 37,9°C. Проконсультирован хирургом: в правой паховой области болезненное образование в диаметре до 2 см, без инфильтрации. Данных за абсцедирование нет.

В клиническом анализе крови от 08.08.06 впервые отмечен лейкоцитоз до $12,9 \times 10^9/\text{л}$. В лейкоцитарной формуле – лимфоцитоз до 67 %, среди лимфоцитов до 52 % составляют клетки с неправильной формой ядра, мозговидной структурой хроматина, сходные по морфологии с клетками Сезари. СОЭ – 6 мм/ч, ретикулоциты – 6 %. На основании результатов гемограммы впервые сделано предположение о грибковидном микозе/синдроме Сезари.

После проведения антибиотикотерапии пациент в августе 2006 г. был направлен на консультацию к аллергологу. В то время сохранялись увеличенный правый паховый лимфоузел, сухость кожных покровов, сильный зуд, шелушение. Явления дерматита компенсировались приемом системных глюкокортикостероидов (ГКС). Заключение: на момент обследования случай диагностически неясен, настороженность в отношении системного заболевания. Синдром Сезари?

На основании полученных результатов анализа периферической крови больной направлен в кожно-венерологический диспансер г. Красноярск, где находился с сентября по ноябрь 2006 г. Было проведено гистологическое исследование биоптата лоскута кожи. Заключение: эпидермис неравномерно утолщен. Слабый кератоз. Много

лимфоцитов малого и среднего калибра, плазматических клеток. Среди лимфоцитов обнаруживаются крупные клетки с гиперхромным ядром. Отмечается экзоцитоз лимфоцитов в эпидермис с тенденцией к формированию микроабсцессов Потрие. Проведено комплексное лечение, выписан с положительной динамикой кожного процесса. Диагноз при выписке: Т-клеточная лимфома кожи, эритродермическая форма.

По поводу основного заболевания с 13.12.07 по 01.02.08 находился в г. Москве в отделении клинической дерматологии ФГУ «ЦНИКВИ Росмедтехнологий». Диагноз: злокачественная лимфома кожи (грибовидный микоз, эритродермическая форма). Сопутствующие заболевания: МКБ. Камень правого мочеточника. Хронический пиелонефрит, обострение. Вторичная гипертензия. Синдром Иценко–Кушинга ятрогенного характера.

Проведено лечение: фильтрационный плазмферез, проспидин, реаферон, преднизолон перорально, кальций-D3-никомед, панангин, тавегил, карсил, цифран. Наружно: 5 %, 10 %, 20 % мочевиновая мази, 10 % салициловая мазь, дипросалик, азуленовый крем с ментолом. Лечение перенес хорошо, с положительной динамикой кожного процесса. В течение лечения сохранялся лейкоцитоз до $18,2 \times 10^9/\text{л}$, в лейкоцитарной формуле клетки Сезари составляли до 20 %.

В течение 2008 г. дважды находился на стационарном лечении в КБ № 42. Был поставлен на диспансерный учет, признан инвалидом II группы. В 2009 г. по поводу основного заболевания дважды проходил стационарное лечение в кожно-венерическом диспансере № 1 г. Красноярск с улучшением кожного процесса на фоне проводимой терапии с рекомендациями при выписке продолжить прежнее лечение по месту жительства.

В июне 2009 г. находился на лечении в хирургическом отделении № 1 КБ № 42 с диагнозом постинъекционный абсцесс левой ягодичной области. В гемограмме от 24.06.09: WBC – $16,8 \times 10^9/\text{л}$, анаплазированные лимфоциты – 14 %. УЗИ органов брюшной полости: гепатоспленомегалия, диффузные изменения в ткани печени и поджелудочной железы. Локальный статус: процесс на коже распространенный. Яркая эритема, на волосистой части головы обильное шелушение. В области кистей, стоп застойная эритема, выраженный гиперкератоз, трещины. Ногтевые

пластинки кистей, стоп желтые, подногтевой гиперкератоз.

В июне 2010 г. находился на лечении в кожно-венерологическом отделении КБ № 42. Гемограмма (28.06.10): лейкоцитоз – $35,7 \times 10^9/\text{л}$, в лейкоцитарной формуле клетки Сезари до 37 %. Появились слабость и боли в нижних конечностях, что привело к нарушению функции ходьбы, температура до $37\text{--}38^\circ\text{C}$. Кожный процесс прогрессирует. Эффект от лечения (дексаметазон, антигистаминные, ГКС наружно) – кратковременный. Присвоена I группа инвалидности. Диспансерное наблюдение.

В июне 2011 г. впервые появились боли в кистях, стопах при движении. Назначен интерферон альфа-2b по 3 млн ЕД через день в течение 3 мес, дексаметазон по 2 таблетки в сут. Сохраняется лейкоцитоз – до $22,1 \times 10^9/\text{л}$, в лейкоцитарной формуле анаплазированные лимфоциты – до 21 %, гемоглобин, тромбоциты в пределах нормы.

В октябре повторно проконсультирован химиотерапевтом Краевого клинического онкодиспансера им. А.И. Крыжановского. Назначено следующее лечение: интерферон альфа-2b 6 млн в/м через день, в течение 3 мес, антибактериальная терапия, кларитин, флюконазол, противогрибковая мазь, дексаметазон ежедневно длительно. В результате коррекции терапии отмечалось заметное улучшение состояния до мая 2012 г.

В мае находился на лечении в хирургическом отделении № 1 КБ № 42 с диагнозом: постинфекционная флегмона левого бедра. В этот период отмечалось значительное ухудшение общего состояния и кожного процесса. Прогноз крайне неблагоприятный.

В июне 2012 г. осмотрен на дому дерматологом и онкологом. Жалобы на ухудшение кожного процесса, усиление зуда, температура до 38°C . Состояние тяжелое. Несколько заторможен. При осмотре: на коже распространенный острый процесс в виде тотальной эритемы, инфильтрации, крупночешуйчатого шелушения, в области локтевых, коленных сгибов, подкожных ямок крупные трещины, мокнутие. Увеличены надключичные, паховые, подкожные лимфоузлы. Отек правой верхней конечности. Общий анализ крови (15.06.12): нарастает лейкоцитоз до $36,1 \times 10^9/\text{л}$, с наличием в лейкоцитарной формуле анаплазированных лимфоцитов – до 26 %, гемоглобин, тромбоциты сохраняются в пределах нормы.

Через 3 нед наступил летальный исход в результате декомпенсации основного заболевания.

Представленный клинический случай отражает трудности диагностики и ведения больных со злокачественными лимфомами кожи. Данный диагноз устанавливается на основании комплексной оценки клинической картины заболевания, гистологического и иммунофенотипического исследования биоптатов из очагов поражения кожи, определения перестройки гена Т-клеточного рецептора. Необходимо отметить, что в настоящее время не существует единых общепринятых диагностических критериев грибвидного микоза, а клинические руководства значительно различаются между собой в объеме рекомендуемых исследований, необходимых для постановки диагноза. Клиническое обследование пациента остается основополагающим методом в диагностике, так как дает возможность определить разновидность и стадию этого заболевания, но при лейкомической форме Т-клеточной лимфомы кожи возрастает значимость обычного клинического анализа периферической крови [5]. Несмотря на то, что атипичные лимфоциты первоначально врачом лаборатории были расценены как blasts, дальнейшая правильная морфологическая интерпретация этих клеток позволила клиницистам уже спустя 2 мес после первого обращения пациента к специалистам избрать верную тактику в отношении данного больного.

Методы лечения поздних стадий Т-клеточных лимфом кожи остаются неудовлетворительными, и болезнь обычно прогрессирует, несмотря на применение системной полихимиотерапии и лучевой терапии. Использование новых таргетных препаратов, таких как ингибитор гистон-деацетилазы вориностат, в монотерапии и в сочетании с используемыми в настоящее время видами терапии может оптимизировать лечение пациентов с поздними стадиями кожной Т-клеточной лимфомы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каламкьян А.А., Мордовцев В.Н., Трофимова Л.Я. Микоз грибвидный. Сезари синдром // Клиническая дерматология. Редкие и атипичные дерматозы. Ереван: Айастан, 1989. С. 320–473.
2. Луговская С.А., Почтарь М.Е. Лимфопролиферативные заболевания // Гематологический атлас. М.; Тверь: Триад, 2011. С. 243–245.
3. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) / под ред. С.А. Тюляндина, Д.А. Носова, Н.И. Переводчиковой. М., 2010. С. 270–275.
4. Окорочков А.Н. Лимфомы (лимфоцитомы) и лимфосаркомы / Диагностика болезней внутренних органов. Т. 4: Диагностика болезней крови. М., 2001. С. 409–450.

5. *Российские* клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / под ред. И.В. Поддубной, В. Г. Савченко. М., 2013. 104 с.

6. *Тарасенко Ю.Г.* Клиническая и морфоиммуногистохимическая дифференциальная диагностика лимфом кожи: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 120 с.

7. *Хэбиар Томас П.* Предраковые заболевания и немеланомные опухоли кожи / Кожные болезни. Диагностика и лечение / под ред. А.А. Кубановой. М., 2008. С. 458–461.

Поступила 17.04.14

REFERENCES

1. *Kalamkarjan A.A., Mordovcev V.N., Trofimova L.Ja.* Mycosis fungoides. Sezary syndrome // *Clinical Dermatology. Rare and atypical dermatitis.* Erevan: Ajastan, 1989. P. 320, 473. [in Russian]

2. *Lugovskaja S.A., Pochtar' M.E.* Lymphoproliferative disease // *Hematology Atlas.* М.-Tver: Triada, 2011. P. 243–245. [in Russian]

3. *Minimum* clinical recommendations of the European Society for Medical Oncology (ESMO) / ed. S.A. Tjuljandin, D.A. Nosov, N.I. Per-evodchikova. М., 2010. P. 270–275. [in Russian]

4. *Okorokov A.N.* Lymphoma (limfotsitomy) and limfosarkmy / *Diagnos-tics Internal Medicine: Vol. 4. Diagnosis of diseases of the blood.* М., 2001. P. 409–450. [in Russian]

5. *Russian* clinical recommendations for diagnosis and treatment of lymphoproliferative disorders / ed. I.V. Poddubnaja, V.G. Savchenko. М., 2013. 104 p. [in Russian]

6. *Tarasenko Ju.G.* Clinical and morphological immunohistochemical differential diagnosis of cutaneous lymphomas: Ph.D. dissertation. М., 2008. 120 p. [in Russian]

7. *Hjebiar Tomas P.* Precancerous lesions and non-melanoma skin tumors / *Skin diseases. Diagnosis and treatment* / ed. A.A. Kubanova. М., 2008. P. 458–461. [in Russian]