

Случай развития грибовидного микоза у пациента с наличием в анамнезе поверхностно-распространяющейся меланомы кожи

Е. В. Окладникова, А. Р. Есимбекова

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Грибовидный микоз (ГМ) представляет собой опухолевую трансформацию Т-лимфоцитов кожи и относится к кожным Т-клеточным лимфомам. Этиология и патогенез ГМ неизвестны, ранняя диагностика на основании только осмотра пациента затруднительна вследствие разнообразия кожных элементов при ГМ. Описаны случаи развития злокачественных новообразований различных локализаций у пациентов с ГМ вследствие развивающегося дефицита Т-клеточного звена иммунитета. В научной литературе мало описаны случаи развития ГМ у больных с меланомой в анамнезе.

Материалы и методы. В представленной работе рассматривается клинический случай развития ГМ у женщины 82 лет через 4 года после диагностики и хирургического лечения поверхностно-распространяющейся меланомы кожи.

Результаты. С целью диагностики ГМ и дифференциальной диагностики с другой патологией кожи, оптимальным является использование иммуногистохимического исследования.

Выводы. Представленный клинический случай показывает необходимость длительного, возможно пожизненного, наблюдения пациентов с меланомой в анамнезе врачом-дерматологом, а также проявление онкологической настороженности врачами других специальностей с целью профилактики развития злокачественных новообразований кожи и других органов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Грибовидный микоз, Т-клеточная лимфома, меланома, клинический случай.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A case of fungal mycosis in a patient with a history of superficially spreading melanoma of the skin

E. V. Okladnikova, A. R. Esimbekova

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

SUMMARY

Purpose of the study. Mycosis fungoides (MF) is a tumor transformation of T-lymphocytes of the skin and belongs to cutaneous T-cell lymphomas. The etiology and pathogenesis of MF are unknown; early diagnosis based only on examination of the patient is difficult due to the variety of skin elements in MF. Cases of the development of malignant neoplasms of various localizations in patients with MF due to the developing deficiency of the T-cell component of immunity have been described. The scientific literature contains few descriptions of cases of the development of MF in patients with a history of melanoma.

Materials and methods. The presented work examines a clinical case of the development of MF in an 82-year-old woman 4 years after diagnosis and surgical treatment of superficially spreading melanoma of the skin.

Results. For the purpose of diagnosing MF and differential diagnosis with other skin pathologies, the use of immunohistochemical research is optimal.

Conclusions. The presented clinical case shows the need for long-term, possibly lifelong, observation of patients with a history of melanoma by a dermatologist, as well as the manifestation of oncological vigilance by doctors of other specialties in order to prevent the development of malignant neoplasms of the skin and other organs.

KEYWORDS: mycosis fungoides, T-cell lymphoma, melanoma, case report.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Грибовидный микоз (ГМ) представляет собой опухолевую трансформацию Т-лимфоцитов кожи и относится к кожным Т-клеточным лимфомам. Заболевание обычно имеет медленное, постепенно прогрессирующее течение. Чаще дебютирует во возрасте около 50 лет, крайне редко встречается у детей и в подростковом возрасте [1, 2]. Данные о частоте встречаемости ГМ у мужчин и женщин противоречивы [1, 3]. Малоспецифичные полиморфные проявления на коже затрудняют постановку диагноза ГМ на ранних стадиях заболевания. По данным ретроспективных исследований медиана времени от появления симптомов до постановки диагноза в ретроспективных сериях составляет 3–4 года, но может превышать несколько десятилетий [1, 4].

Этиология ГМ до конца не изучена. В настоящее время рассматривается теория генетической предрасположенности к этому заболеванию. В исследованиях была отмечена связь полиморфизма генов, регулирующих активность таких ферментов и медиаторов, как интерлейкин-2, интерлейкин-13, интерлейкин-17, циклооксигеназа 2 типа и другие [5, 6, 7]. Выявлены хромосомные дисбалансы, связанные с гипотетраплоидией [8], генетические изменения в различных молекулах, участвующих в регуляции клеточного цикла, активности тучных клеток, макрофагов и других клеток [1, 4].

В настоящее время активно изучается изменение полиморфизма и функциональной активности резидентных

CD8Т-клеток памяти (РТКП), локализующихся в коже, в патогенезе ГМ [2]. Интерес к изучению РТКП связан с их участием в развитии таких тяжелых социально-значимых заболеваниях кожи, как меланома, карцинома кожи, рецидивирующей инфекции, вызванной вирусом простого герпеса [9, 10]. На модели меланомы кожи у животных было показано, что РТКП способствуют формированию «меланома-иммунного равновесия», которое ограничивается эпидермальным слоем кожи, и активно могут подавлять прогрессирование меланомы [11, 12]. Подтверждена роль РТКП, экспрессирующих CD103, в противоопухолевом контроле развития меланомы и ГМ [12, 13].

Представляет интерес изучение цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного антигена 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 – CTLA-4) и лиганда запрограммированной смерти 1 (programmed cell death-ligand 1 – PD-L1) в патогенезе ГМ. CTLA-4 представляет собой Т-клеточный ко-рецептор, также известный как CD152. CTLA-4 способен связываться с молекулами семейства B7, включая CD80 и CD86 на антигенпрезентирующих клетках и ингибировать Т-клеточный иммунный ответ [14]. Злокачественные Т-клетки при ГМ экспрессируют PD-L1 и CTLA-4, причем экспрессия PD-L1 увеличивается по мере прогрессирования ГМ [15, 16]. Гиперэкспрессия PD-L1 на опухолевых клетках, опухолевых клетках стромы и РТКП может приводить к истощению Т-клеток, тем самым создавая иммуносупрессивное микроокружение и способствуя прогрессированию опухоли. Схожие изменения наблюдаются и при других злокачественных новообразованиях кожи [12, 14, 17]. Однако роль PD-L1 и CTLA-4 в функционировании РТКП при заболеваниях кожи, в том числе и при ГМ, остается до конца неясной [2, 12, 16].

К разрешающим факторам развития ГМ относят действие токсических и лекарственных веществ, ультрафиолетового облучения, микроорганизмов и вирусов. К сожалению, ни один из этих факторов не является бесспорным этиологическим фактором [1, 18].

Характерными проявлениями ГМ являются эритематозные пятна и бляшки с локализацией на коже передней и задней поверхности туловища, сопровождающиеся выраженным зудом. Впоследствии, с развитием заболевания, происходит увеличение размеров кожных поражений с трансформацией их в опухоль. При этом состояние пациента может значительно ухудшаться вследствие вовлечения в процесс внутренних органов, а также развитием осложнений, связанных с дефицитом Т-клеточного звена иммунитета. Исследования показали, что пациенты с ГМ подвергаются повышенному риску развития лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, рака легких, рака мочевого пузыря, тяжелому течению инфекции, вызванной COVID-19 [19, 20].

Также определен более высокий риск развития меланомы у пациентов, страдающих ГМ, по сравнению с общей популяцией [16, 20], что подтверждается описанием достаточно большого количества подобных клинических случаев. Развитие меланомы на фоне ГМ объясняют нарушением функциональной активности Т-лимфоцитов,

которое может быть обусловлено как самим патогенезом заболевания, так и применением лекарственных препаратов для лечения ГМ, обладающих иммуносупрессивным действием [20, 21].

Клинические случаи, описывающие развитие ГМ после лечения меланомы, немногочисленны, чаще их связывают с применением таргетных препаратов, воздействующих на сигнальные пути или экспрессию различных клеточных рецепторов в клетках опухоли, например CTLA-4 и PD-L1 [12, 15, 21, 22].

Спонтанная регрессия ГМ возникает редко. Описаны случаи обратного развития заболевания после перенесенной стафилококковой инфекции кожи, инфекции, вызванной COVID-19 [23, 24]. Механизмы такой регрессии ГМ не ясны.

Диагностика ГМ, особенно на ранних стадиях заболевания сложна и, к сожалению, в большинстве случаев не может основываться только на визуальном осмотре. Это связано с многообразием кожных проявлений ГМ. Более информативным является гистологическое исследование пораженных участков кожи, но и при этом изменения при ГМ могут совпадать с такой патологией кожи, как хронический актинический дерматит, хроническая кожная красная волчанка, грибковые инфекции, меланома и некоторыми доброкачественными воспалительными состояниями [25]. Поэтому «золотым стандартом» диагностики ГМ является иммуногистохимический анализ с определением маркеров CD2, CD3, CD5 и CD7-лимфоцитов кожи [1, 3, 4].

Материал и методы исследования

Пациентка Т., 82 года. Обратилась к дерматологу в ноябре 2023 с жалобами на пятна неправильной формы разного размера, локализованные на коже живота, груди, спины, сопровождающиеся зудом (рис. 1, рис. 2).

Впервые водянистые высыпания, с локализацией на всей поверхности кожи, но с преимущественным поражением кожи туловища, сопровождающиеся выраженным зудом, который вызвал нарушение сна, появились 4 года назад. Самостоятельно принимала антигистаминные препараты для снятия кожного зуда, без эффекта. Спустя



Рисунок 1. Эритематозная бляшка с выраженной инфильтрацией на передней поверхности туловища

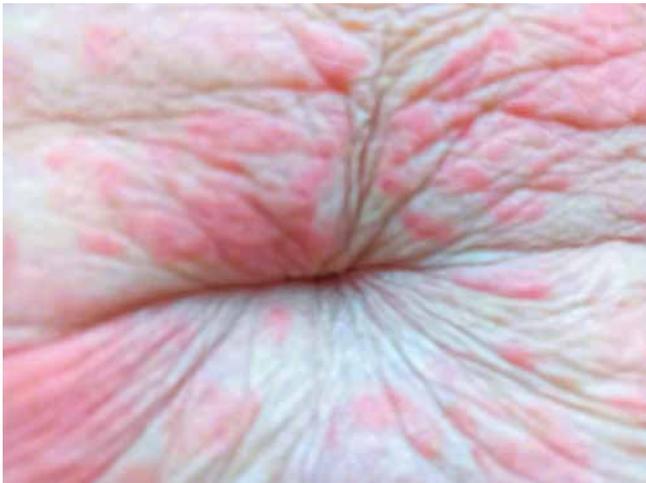


Рисунок 2. Эритематозная сыпь по типу пятен на животе пациентки

2 года пациентка обратилась в кожно-венерологический диспансер, где была диагностирована истинная экзема и проводилось лечение тиосульфатом натрия и глюконатом кальция, однако положительного эффекта на фоне лечения не наблюдалось. После этого пациентка никакой терапии не получала.

В 2022 году, после перенесенной инфекции, вызванной COVID-19 (подтвержден выявлением РНК вируса методом ПЦР в мазке из ротоглотки), больная отметила значительное улучшение состояния – уменьшилась интенсивность окраски пятен и их размер, кожный зуд практически не беспокоил. Спустя год вышеуказанные жалобы без видимой причины появились вновь; с этими жалобами пациентка и обратилась за медицинской помощью. Последний месяц самостоятельно стала принимать цетиризин (таблетки) и бетаметазон (мазь для наружного применения) без эффекта.

Из анамнеза: В 2015 году, за 5 лет до появления первых жалоб по текущему заболеванию, у пациентки была диагностирована поверхностно-распространяющаяся меланома кожи с локализацией на задней поверхности грудной клетки справа. Было проведено хирургическое лечение, таргетную и другую системную терапию пациентка не получала. Последующее наблюдение не выявило рецидива заболевания.

С учетом клинической картины заболевания, а также наличия в анамнезе меланомы кожи, было проведено гистологическое исследование: материал представлен фрагментом кожи, где в сосочковом слое дермы определяется фокальный лимфоидный инфильтрат, образованный преимущественно клетками мелких размеров без очевидных признаков цитологической атипии. Дермоэпидермальные соединения местами неразличимы, в эпидермисе заметны микроабсцессы из клеток Лангерганса. Прослеживается перивазальное расположение клеток инфильтрата. Также отмечаются фокусы эпидермотропизма лимфоидных клеток (фокально). Заключение: Морфологическая картина в большей мере соответствует реактивной лимфоидной инфильтрации кожи. Данных за меланому не выявлено.

С целью исключения лимфомы кожи, паранеопластической токсидермии пациентке было рекомендовано проведение иммуногистохимического исследования. При

иммуногистохимическом исследовании в лимфоидных клетках инфильтрата, в том числе интраэпидермальных, выражена экспрессия CD4 с редукцией экспрессии CD2, CD3, CD5, CD7. Соотношение CD4 и CD8 позитивных клеток составляет примерно 6:1. Обнаруживаются единичные CD30-позитивные клетки. Многочисленные диффузно расположенные клетки инфильтрата, а также часть интраэпидермальных клеток маркированы антителами к CD1a.

Заключение

Обнаруженные морфологические изменения и результаты иммуногистохимического исследования могут быть проявлениями поражения кожи при грибковидном микозе.

Выводы: нами описан случай манифестации ГМ через 4 года после диагностики и хирургического лечения поверхностно-распространяющейся меланомы кожи у женщины 82 лет. Среди особенностей течения ГМ у данной пациентки можно отметить также спонтанный регресс заболевания после перенесенной инфекции, вызванной COVID-19.

Необходимо обратить внимание, что пациентка не получала системной противоопухолевой терапии по поводу меланомы, что отрицает возможность связи развития между проводимым лечением и формированием лимфомы кожи.

Вместе с тем появление ГМ у пациентки с анамнезом меланомы может быть связано с нарушением регулирующих компонентов системы иммуно-биологического надзора, нарушением эпигенетических механизмов, приводящих к инициации канцерогенеза [25]. Развитие меланомы кожи однозначно связано с воздействием ультрафиолетового излучения [26], в то время как лимфо-пролиферативные заболевания кожи могут развиваться при воздействии более широкого ряда повреждающих факторов. Представленный клинический случай показывает необходимость длительного, возможно пожизненного, наблюдения пациентов с меланомой в анамнезе врачом-дерматологом, а также проявление онкологической настороженности врачами других специальностей с целью профилактики развития злокачественных новообразований кожи и других органов.

Список литературы / References

- Hristov A. C., Tejasvi T., Wilcox R. A. Cutaneous T-cell lymphomas: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2023; 98 (1): 193–209. DOI: 10.1002/ajh.26760
- Almaani N., Farhan F., Bani Hamad S., Abuhawileh E. A., Koubaitary L., Ahram M., Aladily T. N. Genetic predisposition to early mycosis fungoides: investigating genetic polymorphisms in tissue-resident memory T-cell genes. *J Int Med Res.* 2024; 52 (3): 3000605241239034. DOI: 10.1177/03000605241239034
- Behbahani S., Yeh C. J., Fernandez J. M., Chen S. T. Gender differences in clinical presentation, treatment, and outcomes in mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2022; 86 (1): 174–177. DOI: 10.1016/j.jaad.2021.01.026
- Vifiello P., Sagnelli C., Ronchi A., Franco R., Caccavale S., Mottola M., Pastore F., Argenziano G., Creta M., Calogero A., Fiorelli A., Casale B., Sica A. Multidisciplinary Approach to the Diagnosis and Therapy of Mycosis Fungoides. *Healthcare (Basel).* 2023; 11 (4): 614. DOI: 10.3390/healthcare11040614
- Sayed K. S., Mohammed F. N., Abdel Hay R. M., Amr K. S., AlOrbani A. M. Cyclooxygenase-2 Gene Polymorphisms –765G>C and –1195A>G and Mycosis Fungoides Risk. *Dermatology.* 2021; 237 (1): 17–21. DOI: 10.1159/000504840
- Oliszewska B., Glerń J., Zabłotna M., Nowicki R. J., Sokołowska-Wojdyto M. The polymorphisms of IL-6/STAT3 signaling pathway may contribute to cutaneous T-cell lymphomas susceptibility. *Arch Dermatol Res.* 2021; 313 (1): 25–31. DOI: 10.1007/s00403-020-02062-5
- Kotkowski K., Jolanta Glerń, Berenika Oliszewska, Monika Zabłotna, Nowicki R. J., Małgorzata Sokołowska-Wojdyto. Interleukin-17 Genes Polymorphisms are Significantly Associated with Cutaneous T-cell Lymphoma Susceptibility. *Acta Derm Venereol.* 2022; 102: adv00777. DOI: 10.2340/actadv.v102.2416

8. Prochazkova M., Chevret E., Mainhaguet G., Sobotka J., Vergier B., Belaud-Rotureau M.A., Beylot-Barry M., Merlio J.P. Common chromosomal abnormalities in mycosis fungoides transformation. *Genes Chromosomes Cancer*. 2007; 46 (9): 828–38. DOI: 10.1002/gcc.20469
9. Plunkett K.R., Armitage J.D., Inderjeeth A.J., McDonnell A.M., Waithman J., Lau P.K.H. Tissue-resident memory T cells in the era of (Neo) adjuvant melanoma management. *Front Immunol*. 2022; 13: 1048758. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1048758
10. 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): 4–9.
Ruksha T.G., Akseenenko M.B., Gyrylova S.N. Skin cancer in Krasnoyarsk kraj: the problems of prevention and early diagnostics [Vestnik dermatologii i venerologii]. 2010; 86 (4): 4–9. (In Russ.). DOI 10.25208/0042-4609-2010-0-04
11. Park S.L., Buzza A., Rautela J., Hor J.L., Hochheiser K., Effer M., McBain N., Wagner T., Edwards J., McConville R., Wilmoth J.S., Scolyer R.A., Tüting T., Palendira U., Gyorki D., Mueller S.N., Huntington N.D., Bedoui S., Hölzel M., Mackay L.K., Waithman J., Gebhardt T. Tissue-resident memory CD8⁺T cells promote melanoma-immune equilibrium in skin. *Nature*. 2019; 565 (7739): 366–371. DOI: 10.1038/s41586-018-0812-9
12. Liu G., Wang Z., Li S. Heterogeneity and plasticity of tissue-resident memory T cells in skin diseases and homeostasis: a review. *Front Immunol*. 2024; 15: 1378359. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1378359
13. Willemsen M., Tio D., Krebbers G., Kasiem F.R., Jaspars E.H., Matos T.R., Bekkenk M.W., Bakker W.J., Luiten R.M. Presence of Skin Tissue-Resident Memory T Cells in Human Nonmalignant and Premalignant Melanocytic Skin Lesions and in Melanoma. *Am J Dermatopathol*. 2022; 44 (6): 416–423. DOI: 10.1097/DAD.0000000000002184
14. Hossen M.M., Ma Y., Yin Z., Xia Y., Du J., Huang J.Y., Huang J.J., Zou L., Ye Z., Huang Z. Current understanding of CTLA-4: from mechanism to autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2023; 14: 1198365. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1198365
15. Shin J., Ho Lee D., Lee W.J., Park C.S. Mycosis fungoides development after combined immune checkpoint blockade therapy in a patient with malignant melanoma: a case report. *Melanoma Res*. 2020; 30 (5): 515–518. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000664
16. Bar-Sela G., Bergman R. Complete regression of mycosis fungoides after ipilimumab therapy for advanced melanoma. *JAAD Case Rep*. 2015; 1 (2): 99–100. DOI: 10.1016/j.jidcr.2015.02.009
17. Zhang H., Dai Z., Wu W., Wang Z., Zhang N., Zhang L., Zeng W.J., Liu Z., Cheng Q. Regulatory mechanisms of immune checkpoints PD-L1 and CTLA-4 in cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2021; 40 (1): 184. DOI: 10.1186/s13046-021-01987-7
18. Angelova A., Rommelaere J., Ungerechts G. The Complex Role of Infectious Agents in Human Cutaneous T-Cell Lymphoma Pathogenesis: From Candidate Etiological Factors to Potential Therapeutics. *Pathogens*. 2024; 13 (3): 184. DOI: 10.3390/pathogens13030184
19. Runge J.S., Bardhi R., Xia Y., Jairath N.K., Wilcox R.A., Tsai L.C., Tejasvi T. Clinical outcomes in a cohort of patients with cutaneous T-cell lymphoma and COVID-19. *JAAD Int*. 2022; 8: 52–55. DOI: 10.1016/j.jidint.2022.04.008
20. Atci T., Yerlioğlu Ak D., Baykal C. Evaluation of secondary malignancies in a large series of mycosis fungoides. *An Bras Dermatol*. 2024; 99 (3): 370–379. DOI: 10.1016/j.abd.2023.06.004
21. Sherman S., Kremer N., Dalal A., Solomon-Cohen E., Berkovich E., Noyman Y., Ben-Lassan M., Levi A., Pavlovsky L., Prag Naveh H., Hodak E., Amitay-Laish I. Melanoma Risk is Increased in Patients with Mycosis Fungoides Compared with Patients with Psoriasis and the General Population. *Acta Derm Venereol*. 2020; 100 (19): adv00346. DOI: 10.2340/00015555-3704
22. Bhat T.S., Rosman I.S., Cornelius L.A., Musiek A.C. Mycosis fungoides associated with recurrence of malignant melanoma. *JAAD Case Rep*. 2020; 6 (8): 793–795. DOI: 10.1016/j.jidcr.2020.06.029
23. Talpur R., Bassett R., Duvic M. Prevalence and treatment of Staphylococcus aureus colonization in patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Br J Dermatol*. 2008; 159 (1): 105–12. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08612.x
24. Ohadi L., Hosseinzadeh F., Daakhafor S., Nasiri S. Oncolytic effect of SARS-CoV-2 in a patient with mycosis fungoides: A case report. *Clin Case Rep*. 2022; 10 (4): e05682. DOI: 10.1002/ccr3.5682
25. Alsayyah A. Is it mycosis fungoides? A comprehensive guide to reaching the diagnosis and avoiding common pitfalls. *Ann Diagn Pathol*. 2020; 47: 151546. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151546
26. Рукша Т.Г., Сергеева Е.Ю., Палкина Н.В., Аксененко М.Б., Комина А.В., Климина Г.М., Белоногов Р.Н. МикроРНК как регуляторы эффектов ультрафиолетового излучения в клетках кожи. *Цитология*. 2016; 58 (10): 733–743.
Ruksha T.G., Sergeeva E.Yu., Palkina N.V., Akseenenko M.B., Komina A.V., Klimina G.M., Belonogov R.N. MicroRNA as regulators of the effects of ultraviolet radiation in skin cells. *Tsitologiya*. 2016; 58 (10): 733–743. (In Russ.).

Статья поступила / Received 08.03.2025

Получена после рецензирования / Revised 19.05.2025

Принята в печать / Accepted 23.05.2025

Сведения об авторах

Окладникова Евгения Владимировна, к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии им. В.В. Иванова. E-mail: farmasis@yandex.ru. eLibrary SPIN: 1220–9302. ORCID: 0000-0002-1909-222X

Есимбекова Александра Рашидовна, ассистент кафедры патологической физиологии им. В.В. Иванова. E-mail: aleksandra.esimbekova.96@mail.ru. eLibrary SPIN: 4261–2987. ORCID: 0000-0001-6363-5941

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

Автор для переписки: Окладникова Евгения Владимировна. E-mail: farmasis@yandex.ru

Для цитирования: Окладникова Е.В., Есимбекова А.Р. Случай развития грибкового микоза у пациента с наличием в анамнезе поверхностно-распространяющейся меланомы кожи. *Медицинский алфавит*. 2025; (8): 96–99. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-8-96-99>

About authors

Okladnikova Evgenia V., PhD Med, associate professor at Dept of Pathological Physiology named after V. V. Ivanov. E-mail: farmasis@yandex.ru. eLibrary SPIN: 1220–9302. ORCID: 0000-0002-1909-222X

Esimbekova Alexandra R., assistant PhD, associate professor at Dept of Pathological Physiology named after V. V. Ivanov. eLibrary SPIN: 4261–2987. ORCID: 0000-0001-6363-5941

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenevsky

Corresponding author: Okladnikova Evgenia V. E-mail: farmasis@yandex.ru

For citation: Okladnikova E.V., Esimbekova A.R. A case of fungal mycosis in a patient with a history of superficially spreading melanoma of the skin. *Medical alphabet*. 2025; (8): 96–99. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-8-96-99>