

## КРУПНОБЛЯЩЕЧНЫЙ ПАРАПСОРИАЗ: КЛИНИКО-ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ

КАТИНА М.А., ЛЕСНИЧАЯ О.В.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №2. – С. 51-62.

## LARGE PLAQUE PARAPSORIASIS: CLINICOHISTOLOGICAL PARALLELS

KATINA M.A., LESNICHAYA O.V.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(2):51-62.

---

### Резюме.

Крупнобляшечный парапсориаз (КБП) занимает важное место в практике врача-дерматолога, что обусловлено трудностями ведения таких пациентов. Объясняется это неспецифичностью клинических, патогистологических и иммуногистохимических данных при КБП и ранней эритематозной стадии грибовидного микоза (ГМ).

Цель исследования – изучение клинико-гистологических особенностей случаев КБП, ГМ: определение клинических и патоморфологических признаков, требующих более интенсивного мониторинга пациентов с диагнозом КБП для раннего выявления ГМ, составление алгоритма обследования пациентов с КБП для повышения эффективности диагностики ранней стадии ГМ.

Материал и методы. 15 стационарных пациентов с крупнобляшечным парапсориазом и ретроспективно 3 пациентки с поздними стадиями ГМ с первоначальным диагнозом КБП.

Результаты. Настораживающие в отношении ГМ клинические признаки выявлены у 14 (94%) пациентов, из них наиболее частыми были следующие: локализация высыпаний в областях, не подвергающихся инсоляции (80%), различная форма и размеры высыпаний (73%), появление новых пятен за последние 3-6 месяцев (94%), появление пятен вновь после отмены местных стероидных кремов (74%), хаотичное расположение сыпи (67%). Специфических патогистологических признаков грибовидного микоза среди обследованных пациентов выявлено не было. Однако настораживающими в отношении ГМ могут служить следующие выявленные признаки у 5 (33%) пациентов: очаговый (расположение клеток кластерами) экзоцитоз лимфоцитов по типу микроабсцессов Потрие со слабовыраженным спонгиозом, инфильтрация вокруг сальных желез, наличие эозинофилов и плазматических клеток, вакуольный интерфейс дерматит, фиброз сосочкового слоя дермы. В данной группе пациентов необходимо динамическое наблюдение дерматолога с обязательными повторными биопсиями через 6 месяцев.

Заключение. На основании полученных данных, в том числе при ретроспективном анализе клинических случаев с поздними стадиями ГМ, мы предлагаем алгоритм тактики ведения пациентов с крупнобляшечным парапсориазом дерматологами и дерматопатологами.

*Ключевые слова:* крупнобляшечный парапсориаз, грибовидный микоз, патогистология, клинические признаки, иммуногистохимия, ретроспективный анализ.

### Abstract.

Large plaque parapsoriasis (LPP) is of great importance in the practice of dermatologists due to the difficulties of managing such patients. Problems are caused by nonspecific clinical, histological and immunohistochemical data in LPP and early patch stage of mycosis fungoides (MF).

Objectives. To assess the clinical and histological features of LPP and MF cases: to identify clinical and pathomorphological signs that require more intensive monitoring of patients with the diagnosis of LPP for early detection of MF, to develop an algorithm for examining patients with LPP for the improvement of the effectiveness of early-stage diagnosis of MF.

Material and methods. 15 inpatients with large plaque parapsoriasis and retrospectively 3 patients with advanced stages

of MF, initially diagnosed as LPP were studied.

Results. Alarming clinical signs in relation to MF were detected in 14 (94%) patients, of which the most frequent were the following: localization of rashes in non-sunexposed areas (80%), different shape and size of rashes (73%), the appearance of new patches during the last 3-6 months (94%), the appearance of patches again after the discontinuation of topical steroid creams (74%), chaotic location of the rash (67%). There were no specific pathohistological findings of MF among the examined patients. However, the following signs identified in 5 (33%) patients can serve as alarming ones in relation to MF: focal (cell cluster arrangement) exocytosis of lymphocytes like microabscesses Pautrie with weakly expressed spongiosis, infiltration around the sebaceous glands, the presence of eosinophils and plasma cells, vacuole interface dermatitis, papillary dermis fibrosis. In this group of patients, the dynamic follow-up by a dermatologist is required with compulsory repeated biopsies after 6 months.

Conclusions. Based on the obtained data, including a retrospective analysis of clinical cases with late stages of MF, we propose an algorithm for the management of patients with large plaque parapsoriasis by dermatologists and dermatopathologists.

*Key words:* large plaque parapsoriasis, mycosis fungoides, pathohistology, clinical signs, immunohistochemistry, retrospective analysis.

Парапсориаз – это хроническое воспалительное лимфопролиферативное заболевание кожи, впервые описанное французским дерматологом Л. Брока в 1902 году. На сегодняшний день классификация парапсориаза включает лихеноидный и бляшечный парапсориаз с подтипами (табл. 1) [1-3].

БП характеризуется хронической антигенной стимуляцией и наличием Т-клеточных инфильтратов в коже (CD4+ Т-клетки). Продемонстрировано наличие вируса герпеса человека 8 типа в 87% случаев КБП [4]. Встречается у лиц среднего и пожилого возраста с пиком заболеваемости на пятом десятилетии жизни. Существуют определенные различия в клиническом течении его вариантов. МБП длится в течение нескольких месяцев/лет с возможностью спонтанного разрешения, тогда как КБП имеет хроническое рецидивирующее или непрерывно-рецидивирующее течение [1-3].

Тем не менее, до сих пор существуют споры, касающиеся классификации крупнобляшечного парапсориаза. Некоторые авторы считают, что эта нозология эквивалентна эритематозной стадии грибовидного микоза (ГМ). Другие придерживаются точки зрения о возможности трансфор-

мации КБП в ГМ в 10-30% случаях в течение 6-10 лет. Кроме того, разный взгляд на проблему МБП тоже имеет место. Одни утверждают, что МБП представляет собой доброкачественный дерматоз с крайне редкой прогрессией в Т-клеточную лимфому кожи, а другие высказывают мнение, что МБП представляет собой abortивную форму Т-клеточной лимфомы [1, 2, 5-7]. Эти противоречия поддерживаются скудными клиническими и гистологическими признаками, которые затрудняют дифференциальную диагностику КБП и ранней эритематозной стадии ГМ (табл. 2) [1, 2, 8]. Пойкилодермический (poikiloderma vasculare atrophicans) и сетчатый (reticuloform parapsoriasis) парапсориаз с высокой вероятностью являются начальными проявлениями ГМ [1, 8].

Патогистологические признаки при крупнобляшечном и мелкобляшечном парапсориазе (МП) неспецифичны (табл. 3) [1-3].

Среди гистологических признаков, характерных для ГМ, выделяют высокоспецифичные:

- 1) наличие в эпидермальном (эпидермотропизм) и дермальном инфильтратах атипичных (с церебриформным крупным гиперхромным ядром) лимфоцитов малых и средних размеров;
- 2) наличие лимфоидных клеток, располага-

Таблица 1 – Классификация парапсориаза

Лихеноидный парапсориаз (ЛП)	Бляшечный парапсориаз (БП)	
1. Острый оспенновидный ЛП	Крупнобляшечный парапсориаз (КБП)	Мелкобляшечный парапсориаз (МБП)
2. Хронический ЛП	1. Пойкилодермический	1. Дигитальный дерматоз
3. Фебрильный язвенно-некротический ЛП Муха-Габермана	2. Сетчатый	

Таблица 2 – Клинические признаки, характерные для крупнобляшечного парапсориаза, мелкобляшечного парапсориаза и грибовидного микоза

Признаки	Крупнобляшечный парапсориаз	Мелкобляшечный парапсориаз	Грибовидный микоз
Первичные элементы	Эритематозно-сквамозные пятна либо очень тонкие бляшки	Эритематозно-сквамозные пятна	Эритематозно-сквамозные пятна либо очень тонкие бляшки
Размер	Больше 6 см	Менее 5 см	Различный размер
Форма	Овальной или неправильной формы	Овальной или округлой, вытянутой формы	Овальной или неправильной формы
Локализация сыпи	На нижней части туловища, проксимальных отделах конечностей	Туловище; верхние конечности;	Локализация высыпаний в областях, не подвергающихся инсоляции: ягодицы, складки кожи, внутренняя поверхность конечностей; область молочных желез, нижняя часть живота; гениталии
Наличие зуда	Может быть, умеренно выраженный	Бессимптомное течение	Может быть, разной интенсивности
Симметричность поражения кожи	Да	Да	Ассиметричное
Расположение	По ходу ребер	По ходу ребер	Хаотично
Наличие пойкилодермии	Нет	Нет	Да

Таблица 3 – Гистологические признаки бляшечного парапсориаза

Мелкобляшечный парапсориаз	Крупнобляшечный парапсориаз
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Спонгиозный дерматит с участками очагового гиперкератоза;</li> <li>• Псориазиформная гиперплазия;</li> <li>• Очаговый паракератоз;</li> <li>• Экзоцитоз мелких лимфоцитов;</li> <li>• В дерме – невыраженный поверхностный периваскулярный лимфогистиоцитарный инфильтрат и дермальный отек;</li> <li>• Лимфоциты мелкие, без признаков атипии;</li> <li>• Лихеноидный дерматит в области дермо-эпидермального соединения.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Невыраженный акантоз;</li> <li>• Неравномерный гиперкератоз;</li> <li>• Очаговый паракератоз в эпидермисе с умеренно плотным поверхностным периваскулярным инфильтратом;</li> <li>• В дерме – поверхностный периваскулярный лимфоцитарный инфильтрат;</li> <li>• Лимфоидные клетки без признаков атипии;</li> <li>• Лихеноидный дерматит в области дермо-эпидермального соединения.</li> </ul>

ющихся цепочкой в базальном слое эпидермиса (3 и более) в виде «нитей жемчуга» или вдоль эпидермальных гребешков наподобие коле на эпидермальной стороне дермально-эпидермального соединения (тегирование лимфоцитов);

3) наличие внутриэпидермальных лимфоцитов, окруженных светлым перинуклеарным ободком;

4) диспропорциональный эпидермотропизм: повышенное количество эпидермотропных лимфоцитов при минимально выраженном или отсутствии спонгиоза;

5) размер эпидермальных лимфоцитов больше, чем дермальных;

6) ядро эпидермальных лимфоцитов немного больше дермальных;

7) микроабсцессы Потрие (конгломераты атипичных лимфоцитов в эпидермисе).

И менее специфичные:

1) особые характеристики экзоцитоза лимфоцитов в эпидермисе: расположение морфологически неизменных внутриэпидермальных лимфоцитов кластерами, многочисленные внутриэпидермальные лимфоциты;

- 2) вакуольный интерфейс дерматит;
- 3) фиброз сосочкового слоя дермы;
- 4) лимфоцитарный периваскулярный, вокруг сальных желез и субэпидермальный инфильтрат с эозинофилами и небольшим количеством плазматических клеток;
- 5) очаговый мноморфный дермальный лимфоцитарный инфильтрат [2, 5-14].

Опираясь на приведенные выше признаки, дерматологи и дерматопатологи должны проводить клинико-гистологическую корреляцию, определять сроки мониторинга пациентов для раннего выявления ГМ.

Типичный иммунофенотип атипичных неопластических клеток при ГМ (наблюдается примерно в 75% случаев) включает CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD8-. Потеря одного или нескольких маркеров (CD2, CD3, CD5 или CD7) может свидетельствовать о наличии неопластического процесса. Эта потеря может наблюдаться во всей совокупности кожного инфильтрата или может быть ограничена лимфоцитами внутри эпидермиса (термин «дискордантность» Michie et al.). Чувствительность этих изменений является относительно низкой, оцениваемой приблизительно в 10% при потере  $\geq 50\%$  экспрессии CD2, CD3 или CD5. Чувствительность может быть выше при потере CD7 и составляет 40% при уровне экспрессии менее 10% [7-9, 12]. Однако потеря CD7, как и других пан-Т-клеточных маркеров, может также наблюдаться при воспалительных дерматозах, поэтому полученные данные не могут служить вескими критериями для постановки диагноза ГМ [1, 6, 8].

Таким образом, сложность диагностики грибовидного микоза на ранних стадиях объясняется неспецифическими данными клинического, гистологического и иммуногистохимического исследований. Одним из важных аспектов ухудшения качества гистологического исследования при подозрении на ГМ является неправильное взятие материала для биопсии: однократная биопсия, биопсия со свежих очагов, с одной анатомической области, применение топических стероидов до взятия биопсии.

Определение реаранжировки гена Т-клеточного рецептора (TCR) методом полимеразной цепной реакции (признак клоальности) также не является специфичным для ГМ: 100% позитивность имеет место только в опухолевую стадию; 50%-100% – в бляшечную; 50-78% – в эритематозную стадию. Позитивность данного

исследования подтверждает в высокой степени лимфоматозный процесс при сохранении клоальности в более чем одном элементе или у одного и того же пациента с течением времени при множественных биопсиях. Также позитивные результаты можно получить и при доброкачественных воспалительных дерматозах [8, 15, 16]. Прорыв в определении клоальности Т-клеток в настоящее время достигнут на основе технологий высокопроизводительного секвенирования следующего поколения (NGS) путем точной идентификации злокачественных клонов Т-клеток. Секвенирование TCR прояснило, что опухолевые клетки в некоторых очагах ГМ могут составлять всего лишь 1% от общей популяции Т-клеток. Эти данные ясно объясняют трудности, возникающие при патогистологической оценке ранних стадий ГМ [17, 18]. Современной мировой тенденцией, направленной на улучшение качества диагностики ранних форм ГМ, является выявление экспрессии проонкогенных микроРНК и проонкогенных генов (н/р, TOX, PCDC-1) [8, 16, 19].

Целью нашего исследования было изучение клинико-гистологических особенностей случаев КБП, ГМ: определение клинических и патоморфологических признаков, требующих более интенсивного мониторинга пациентов с диагнозом КБП для раннего выявления ГМ, составление алгоритма обследования пациентов с КБП для повышения эффективности диагностики ранней стадии ГМ дерматологами и дерматопатологами.

## Материал и методы

Обследованы 15 стационарных пациентов с крупнобляшечным параспориозом и ретроспективно 3 пациентки с поздними стадиями грибовидного микоза с первоначальным диагнозом КБП. Пациенты находились на лечении в кожном отделении УЗ «Витебский областной клинический центр дерматовенерологии и косметологии» за период 2017-2019 гг. Патогистологическое исследование проводилось путем взятия биопсии из двух очагов различных анатомических областей пораженной кожи с последующей окраской ее гематоксилином и эозином с изучением с помощью светового микроскопа при увеличении в 100, 200 и 400 раз. Клиническое обследование включало оценку характера поражения кожи с определением размеров, цвета, формы эритематозных элементов, их локализации в зонах недоступных для

солнца, асимметричности процесса, площади поражения, наличия зуда (по шкале ВАС), особенностей течения заболевания.

### Результаты и обсуждение

В группу пациентов с КБП входили 8 мужчин и 7 женщин (соотношение М/Ж=1,14:1). Возраст пациентов варьировал от 26 до 70 лет ( $47,5 \pm 12,9$ ). Длительность заболевания составила от 6 месяцев до 20 лет. Триггерные факторы заболевания отмечены 6 (40%) пациентами: стресс (2), ОРВИ (1), переохлаждение (1), контакт с химическими веществами (2).

При осмотре пациентов с КБП оценивались особенности клинического течения заболевания (табл. 4) с признаками грибовидного микоза (рис. 1-7). По шкале ВАС зуд составил от 3 до 8 баллов ( $3,9 \pm 2,4$ ), что соответствует его низкой интенсивности в обследованной группе пациентов.

Таким образом, настораживающие в отношении ГМ клинические признаки выявлены у 14 (94%) пациентов, из них наиболее частыми были следующие: локализация высыпаний в областях, не подвергающихся инсоляции (80%), различная форма и размеры высыпаний (73%), появление новых пятен за последние 3-6 месяцев (94%), появление пятен вновь после отмены местных стероидных кремов (74%), хаотичное расположение сыпи (67%). Множественные атипичные клинические проявления (более 8 признаков) у одного

пациента зарегистрированы у 7 (46%) обследованных.

У пациентов с КБП выявлены неспецифические патоморфологические признаки (табл. 5). Взятие биопсии проводилось в кожном отделении. У 14 пациентов была взята первичная биопсия кожи, у одной пациентки – повторная (заключение предыдущей – лимфоцитома кожи). Необходимо отметить отличия в описании внутриэпидермальных лимфоцитов: термин «экзоцитоз» отражает миграцию морфологически неизменных лимфоцитов в эпидермис, «эпидермотропизм» – морфологически атипичных лимфоцитов.

Специфических патогистологических признаков грибовидного микоза среди обследованных пациентов выявлено не было. Однако настораживающими в отношении ГМ могут служить следующие выявленные признаки у 5 (33%) пациентов: очаговый (расположение клеток кластерами) экзоцитоз лимфоцитов по типу микроабсцессов Потрие со слабовыраженным спонгиозом, лимфоцитарная инфильтрация вокруг салных желез, наличие эозинофилов и плазматических клеток, вакуольный интерфейс дерматит, фиброз сосочкового слоя дермы (рис. 8-11). В данной группе пациентов необходимо динамическое наблюдение дерматолога с обязательной повторной биопсией кожи через 6 месяцев. Сочетание множественных клинических проявлений с признаками ГМ выявлено у 4 человек (80%) в группе с

Таблица 4 – Клиническая оценка крупнобляшечного парапсориаза с признаками грибовидного микоза

Признаки	Пациенты с КБП (n, %)
1. Локализация высыпаний в областях, не подвергающихся инсоляции	12 (80%)
2. Различная форма и размеры высыпаний	11 (73%)
3. Пойкилодермия / сетчатый характер сыпи	3 (20%)
4. Феномен одновременного прогрессирования и регрессирования отдельных высыпаний	4 (26%)
5. Появление новых пятен за последние 3-6 месяцев	14 (94%)
6. Увеличение размеров пятен за последние 3-6 месяцев	14 (94%)
7. Изменение формы пятен за последние 3-6 месяцев	4 (26%)
8. Усиление или появление зуда за последние 3-6 месяцев	4 (26%)
9. Появление пятен вновь после отмены местных стероидных кремов (применяли 11 пациентов)	10 (74%)
10. Множественные пятна (более 10%)	6 (40%)
11. Хаотичное расположение сыпи	9 (67%)
12. Асимметричность высыпаний	5 (34%)
13. Непрерывное течение (без ремиссии в летнее время)	8 (53%)
14. Выраженный зуд кожи (более 8 баллов по шкале ВАС)	1 (7%)



Рисунок 1 – Сетчатый характер сыпи.



Рисунок 2 – Пятна на молочных железах.



Рисунок 3 – Пятна различных размеров беспорядочно расположены на боковой поверхности туловища и паховых складках.



Рисунок 4 – Пятна в области ягодиц.



Рисунок 5 – Явления атрофии в области пятна.



Рисунок 6 – Пятна неправильной формы на внутренней поверхности верхней конечности.

вышеуказанными патогистологическими изменениями, что указывает на важность проведения комплексной клинико-гистологической корреляции у пациентов с крупнобляшечным параспориозом.

Нами были предприняты попытки проводить иммуногистохимическое (ИГХ) обследование у пациентов с параспориозом с определением экспрессии CD4, CD2, CD3, CD5, CD8. Однако полученные нами положительные результаты у двух пациентов при отсутствии атипичных морфологических признаков не могут быть использованы, как подтверждающие лимфому. Экс-



Рисунок 7 – Крупные пятна (более 6 см) расположены на коже боковых поверхностей туловища по линиям Лангера и на животе.

Таблица 5 – Патоморфологические признаки обследованных пациентов с крупнобляшечным парасориазом

Эпидермис	n	Дерма	n
Очаговый гиперкератоз	2	Фиброз в сосочковом слое дермы	1
Неравномерная гиперплазия	6	Меланофаги	1
Уплотнение и/или атрофия	1	Отек сосочкового слоя дермы	1
Слабовыраженный спонгиоз	7	Эпидермотропизм	
Выраженный спонгиоз		Эпидермотропные лимфоциты	-
Очаговый паракератоз	8	Умеренновыраженный экзоцитоз лимфоцитов	2
Гиперпигментация базального слоя	1	Слабовыраженный экзоцитоз	5
Изменения в области дермо-эпидермального соединения		Размер внутриэпидермальных лимфоцитов (по сравнению с дермальными);	-
Вакуольная дегенерация базальных кератиноцитов	2	Размер ядер внутриэпидермальных лимфоцитов (по сравнению с дермальными);	-
Лимфоцитарный инфильтрат		Очаговый экзоцитоз по типу абсцессов Потрие (скопление клеток)	1
Лентовидный дермальный лимфогистиоцитарный	1	Лимфоциты в эпидермисе со светлым перинуклеарным ободком	-
Поверхностный лимфогистиоцитарный периваскулярный	14	Диспропорциональный эпидермотропизм	-
Вокруг сальных желез	1	Линейное расположение единичных лимфоцитов со светлым перинуклеарным ободком в базальном слое эпидермиса в виде «нитей жемчуга»	-
Эозинофилы	2		
Плазматические клетки	2		
Атипичные лимфоциты	-		

прессия этих CD антигенов может выявляться и при воспалительных дерматозах, что согласуется с данными литературы и указывает на неспецифичность ИГХ на ранних стадиях ГМ. У пациента с выявленными подобными микроабсцессам Потрие инфильтратами в эпидермисе иммуногистохимические показатели были неспецифичными (CD4-, CD8-, CD20-), и ему была рекомендована повторная биопсия через 3 месяца, но он не

явился на прием к дерматологу.

Общеклиническое обследование (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови) и данные рентгенографии легких в группе обследованных пациентов не выявили патологии. При проведении 5 пациентам ультразвукового исследования периферических лимфатических узлов у 2 выявлена лимфоаденопатия.

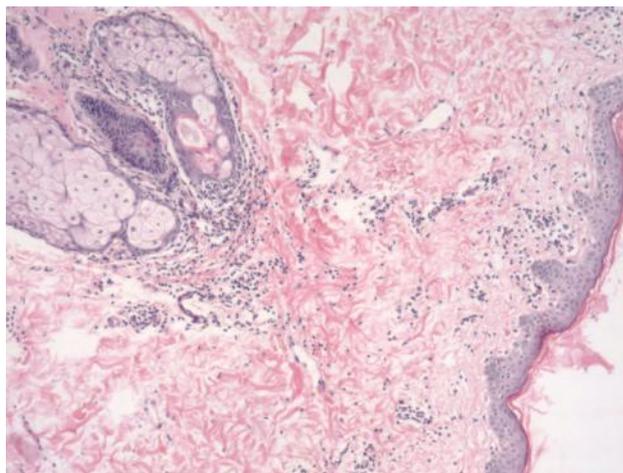


Рисунок 8 – Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение  $\times 100$ . Лимфогистиоцитарная инфильтрация вокруг сальных желез и волосяного фолликула и в поверхностных отделах дермы преимущественно периваскулярно со скудной диффузной инфильтрацией.

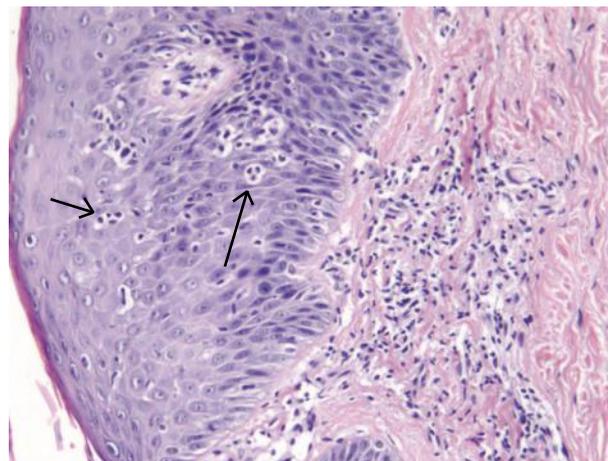


Рисунок 9 – Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение  $\times 200$ . Очаговый экзоцитоз лимфоцитов в эпидермис с образованием скоплений по типу микроабсцессов Потрие (стрелки).

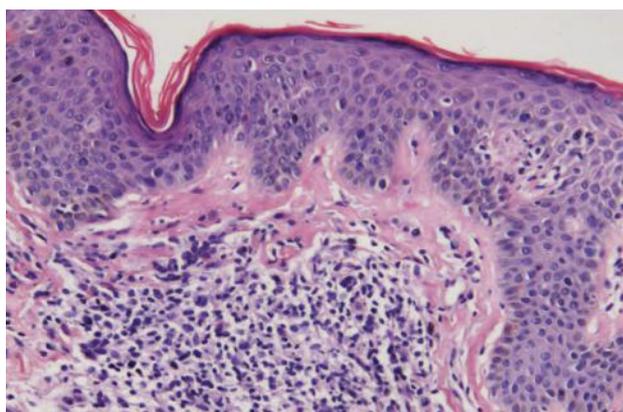


Рисунок 10 – Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение  $\times 200$ . Отмечается скудный экзоцитоз лимфоцитов, легкий фиброз сосочковой дермы и смешанно-клеточный плотный инфильтрат в дерме.

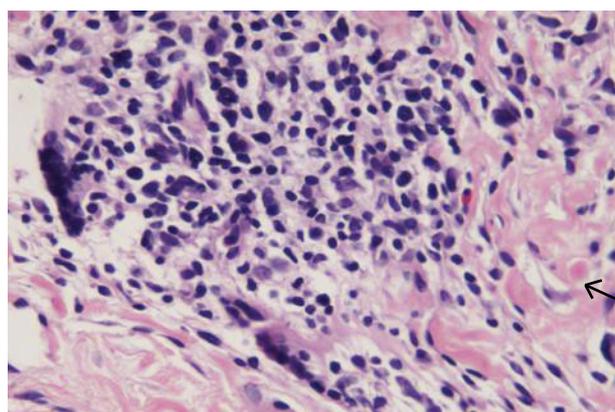


Рисунок 11 – Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение  $\times 400$ . На рисунке представлен смешанно-клеточный инфильтрат (лимфоциты, гистиоциты с образованием многоядерных клеток, плазмциты, эозинофилы (стрелка)).

Также были обследованы 3 пациентки с бляшечной (1 пациентка) и опухолевой (2 пациентки) стадиями грибвидного микоза с ретроспективным анализом предыдущих биопсий на стадии пятен (табл. 6). При проведении ИГХ у трех пациенток с наличием атипичных лимфоцитов выявлена экспрессия антигенов, типичных для грибвидного микоза (CD4+, CD2+, CD3+, CD5+, CD7-, CD30-, CD20-). У всех пациенток выявлена лимфоаденопатия периферических лимфоузлов.

Ретроспективный анализ случаев грибвидного микоза показал, что при первичных

биопсиях не было выявлено специфических патогистологических признаков заболевания. Однакостораживающими признаками могут быть многочисленные внутриэпидермальные лимфоциты (выраженный экзоцитоз лимфоцитов), очаговый экзоцитоз по типу абсцессов Потрие, наличие фиброза дермы, эозинофилов в инфильтрате. Следует отметить, что биопсии были взяты у пациенток со свежих очагов, без учета степени инфильтрации элементов, что могло затруднить гистологическую оценку. Из клинических особенностей течения заболевания у данных пациенток на стадии пятна были отмечены признаки,

Таблица 6 – Результаты патогистологического обследования пациенток с грибовидным микозом

	Данные предыдущих биопсий на стадии пятна (диагноз: крупнобляшечный параспориоз)	Данные биопсии бляшки / узла
Пациентка Ш.	В эпидермисе выраженный акантоз, гиперкератоз, паракератоз с очагами геморрагического пропитывания. Характерен экзоцитоз лимфоцитов. В дерме умеренные преимущественно периваскулярные круглоклеточные инфильтраты, присутствуют нейтрофилы, дезорганизация соединительных волокон (май 2015)	Эпидермис гиперплазирован, слабо выраженный паракератоз, слабо выраженные немногочисленные инфильтраты из полиморфно-ядерных гранулоцитов и лимфоцитов, местами по типу микроабсцессов Потрие. В проксимальной дерме периваскулярные и очаговые лимфогистиоцитарные инфильтраты. ИГХ: CD4+++ , CD45+++ , CD2+ , CD5+++ , CD3+/- , CD30- , CD20- , CD8- (март 2018)
Пациентка С.	Невыраженный гиперкератоз, паракератоз с геморрагическим экссудатом, нейтрофилами. Выраженный акантоз, выраженный спонгиоз в эпидермисе, эпидермотропизм лимфоцитов. В дерме: фиброз, выраженная круглоклеточная инфильтрация с примесью эозинофилов (июнь 2016)	В дерме имеется неплотный лимфоцитарный инфильтрат с признаками эпидермотропизма атипичных лимфоцитов как единичных, так и группами с образованием абсцессов Потрие, отмечается акантоз, очаговый паракератоз, пограничные изменения в МПЭ: наличие лимфоидных клеток, располагающихся цепочкой в базальном слое эпидермиса (тегирование лимфоцитов); ИГХ: CD4++ , CD45+++ , CD2+ , CD5+++ , CD3 +/- , CD30- , CD20- , CD8- ; (март 2018)
Пациентка Г.	Акантоз, очаговый паракератоз, в дерме лимфогистиоцитарные инфильтраты с выраженным экзоцитозом лимфоцитов (со спонгиозом), очаговый экзоцитоз по типу абсцессов Потрие, отек сосочковой дермы (апрель 2019) (рис. 12-13).	Полосовидный плотный лимфогистиоцитарный инфильтрат в дерме с примесью эозинофилов. Ближе к эпидермису лимфоциты становятся крупнее, отмечается выраженный экзоцитоз. В эпидермисе лимфоциты имеют церебриформное ядро и перинуклеарный светлый ободок. В сосочковом слое фиброз. ИГХ: CD2+++ , CD3+++ , CD5+++ , CD7- , CD4+++ , CD15- , CD20- , CD30- (ноябрь 2019).

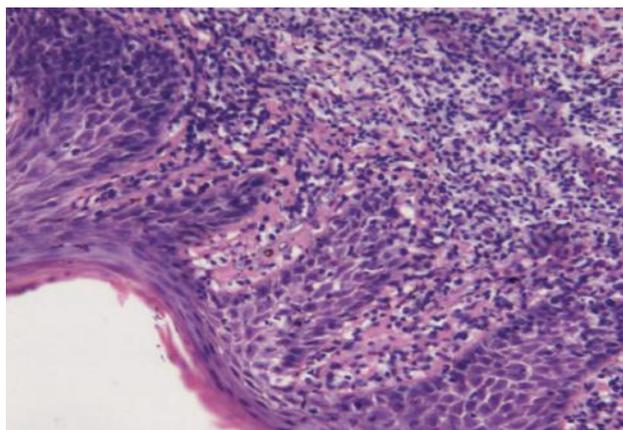


Рисунок 12 – Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение x200. Отмечается плотный лимфогистиоцитарный инфильтрат в дерме со стертостью дермо-эпидермального соединения.

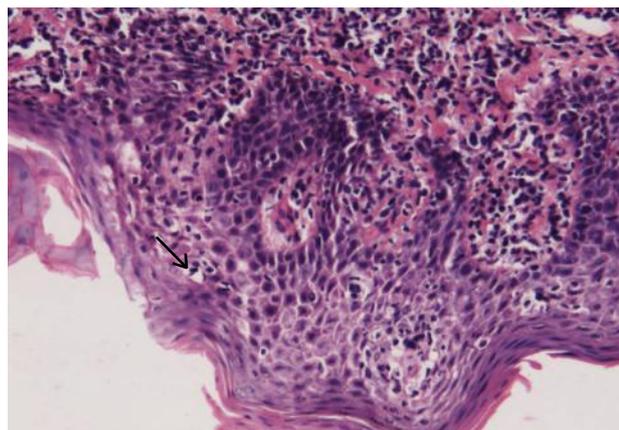


Рисунок 13 – Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение x200. Отмечается плотный лимфогистиоцитарный инфильтрат в дерме, местами со стертостью дермо-эпидермального соединения и выраженный экзоцитоз лимфоцитов с образованием скоплений по типу микроабсцессов Потрие (стрелка), паракератоз.

характерные для ГМ: локализация высыпаний на закрытых участках кожи, непрерывное течение заболевания, усиление/появление зуда при прогрессировании процесса, асимметричность высыпаний, различная форма и размеры высыпаний. Время от появления первых признаков заболевания до установления диагноза составило 8 лет, 3 года и 15 лет соответственно.

### Заключение

На основании полученных данных, в том числе при ретроспективном анализе клинических случаев с поздними стадиями ГМ, мы предлагаем алгоритм тактики ведения пациентов с крупнобляшечным парапсориазом дерматологами и дерматопатологами:

А. Оценивать клинические признаки,стораживающие в отношении грибовидного микоза: локализация высыпаний в областях, не подвергающихся инсоляции; различная форма и размеры высыпаний; наличие пойкилодермии и сетчатого характера сыпи; феномен одновременного прогрессирования и регрессирования отдельных высыпаний; появление новых пятен, увеличение размеров пятен, изменение их формы, усиление или появление зуда за последние 3-6-12 месяцев; появление пятен вновь после отмены местных стероидных кремов; множественные пятна (более 10%); асимметричность высыпаний; беспорядочное расположение сыпи (не по ходу ребер); непрерывное течение заболевания; появление инфильтрированных элементов сыпи (бляшки, узлы).

Б. Руководствоваться следующими требованиями при первичном обращении пациента с крупнобляшечным парапсориазом: обязательное взятие биопсии кожи; соблюдение правил взятия биопсии (наиболее старый и наиболее инфильтрированный элемент, с двух анатомических областей, не применять системные и топические кортикостероиды за две недели до взятия биопсии).

В. Патоморфологам необходимо знать малоспецифические признаки ГМ и включать их в описание препарата. Дерматологи должны оценивать патоморфологические признаки, которые могут указывать на ГМ при клинико-гистологической корреляции (эпидермотропизм лимфоцитов при минимально выраженном или отсутствии спонгиоза, размер и ядро эпидермальных лимфоцитов больше дермальных, многочисленные вну-

триэпидермальные лимфоциты, расположение внутриэпидермальных лимфоцитов кластерами, вакуольный интерфейс дерматит, фиброз в дерме, субэпидермальный инфильтрат с эозинофилами и небольшим количеством плазматических клеток, скопление клеток вокруг сальных желез, очаговый мноморфный дермальный лимфоцитарный инфильтрат); динамическое наблюдение за пациентом с кратностью биопсии кожи 3 – 6 – 12 месяцев в зависимости от изменений в клинической картине и данных предыдущих биопсий.

Г. Проводить УЗИ органов брюшной полости (малого таза), периферических лимфатических узлов, рентгенографию грудной клетки пациентам при подозрении на ГМ.

Таким образом, для диагностики грибовидного микоза у пациентов с первичным диагнозом «крупнобляшечный парапсориаз» необходимо комплексно оценивать данные анамнеза, клинические особенности течения дерматоза и патогистопатологические изменения. Необходимо дальнейшие молекулярные исследования и наблюдения за пациентами с крупнобляшечным парапсориазом для выявления среди них клинических случаев грибовидного микоза.

### Литература

1. Sehgal, V. N. Parapsoriasis: a complex issue / V. N. Sehgal, G. Srivastava, A. K. Aggarwal // *Skinmed.* – 2007 Nov-Dec. – Vol. 6, N 6. – P. 280–286.
2. Biopsying parapsoriasis: quo vadis? Are morphological stains enough or are ancillary tests needed? / F. Baderca [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2014. – Vol. 55, N 3, suppl. – P. 1085–1092.
3. Large plaque parapsoriasis: clinical and genotypic correlations / M. Simon [et al.] // *J. Cutan. Pathol.* – 2000 Feb. – Vol. 27, N 2. – P. 57–60.
4. High Association of Human Herpesvirus 8 in Large-Plaque Parapsoriasis and Mycosis Fungoides / A. Kreuter [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 2008. – Vol. 144, N 8. – P. 1011–1016.
5. Defining the mimics and clinico-histological diagnosis criteria for mycosis fungoides to minimize misdiagnosis / A. Kelati [et al.] // *Int. J. Womens Dermatol.* – 2017 Jan. – Vol. 3, N 2. – P. 100–106. doi:10.1016/j.ijwd.2016.11.006.
6. Invisible mycosis fungoides: a diagnostic challenge / R. M. Pujol [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2002 Aug. – Vol. 47, N 2, suppl. – P. S168–S171.
7. Retrospective Study of the Probability of the Evolution of Parapsoriasis en Plaques into Mycosis Fungoides / L. Väkevä [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* – 2005. – Vol. 85, N 4. – P. 318–323.
8. Wilcox, R. A. Cutaneous T-cell lymphoma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management / R. A. Wilcox // *Am. J. Hematol.* – 2011 Nov. – Vol. 86, N 11. – P. 928–948.
9. Harvey, N. T. Could it be mycosis fungoides?: an approach

- to diagnosing patch stage mycosis fungoides / N. T. Harvey, D. V. Spagnolo, B. A. Wood // J. Hematopathol. – 2015. – Vol. 8. – P. 209–223.
10. Histopathologic Features of Early (Patch) Lesions of Mycosis Fungoides / C. Massone [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. – 2005 Apr. – Vol. 29, N 4. – P. 550–560.
  11. Everett, M. A. Early diagnosis of Mycosis fungoides: vacuolar interface dermatitis / M. A. Everett // J. Cutan. Pathol. – 1985 Jun-Aug. – Vol. 12, N 3/4. – P. 271–278.
  12. Eosinophils in the skin—a red herring masking lymphoma: a case series / A. Jaque [et al.] // SAGE Open Case Rep. – 2018 May. – Vol. 6. – 2050313X18773127.
  13. Defining early mycosis fungoides / N. Pimpinelli [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2005 Dec. – Vol. 53, N 6. – P. 1053–1063.
  14. Efficacy of Histologic Criteria for Diagnosing Early Mycosis Fungoides / M. Santucci [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. – 2000 Jan. – Vol. 24, N 1. – P. 40–50.
  15. McKee's Pathology of the Skin / J. E. Calonje [et al.]. – 4th ed. – Saunders, 2012.
  16. Воронцова, А. А. Современные представления о патогенезе грибвидного микоза / А. А. Воронцова, А. Э. Карамова, Л. Ф. Знаменская // Онкогематология. – 2018. – Т. 13, № 3. – С. 39–46.
  17. Fujii, K. Next-Generation Sequencing Technologies for Early-Stage Cutaneous T-Cell Lymphoma / K. Fujii, T. Kanekura // Front. Med. (Lausanne). – 2019 Aug. – Vol. 6. – P. 181.
  18. T-cell clonality assessment by next-generation sequencing improves detection sensitivity in mycosis fungoides / K. E. Sufficool [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2015 Aug. – Vol. 73, N 2. – P. 228–236.
  19. TOX expression and role in CTCL / L. Y. McGirt [et al.] // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2016 Sep. – Vol. 30, N 9. – P. 1497–1502.

Поступила 19.02.2020 г.

Принята в печать 25.03.2020 г.

## References

1. Sehgal VN, Srivastava G, Aggarwal AK. Parapsoriasis: a complex issue. *Skinmed.* 2007 Nov-Dec;6(6):280-6. doi:10.1111/j.1540-9740.2007.06490.x
2. Baderca F, Chiticariu E, Baudis M, Solovan C. Biopsying parapsoriasis: quo vadis? Are morphological stains enough or are ancillary tests needed? *Rom J Morphol Embryol.* 2014;55(3 Suppl):1085-92.
3. Simon M, Flaig MJ, Kind P, Sander CA, Kaudewitz P. Large plaque parapsoriasis: clinical and genotypic correlations. *J Cutan Pathol.* 2000 Feb;27(2):57-60. doi:10.1034/j.1600-0560.2000.027002057.x
4. Kreuter A, Bischoff S, Skrygan M, Wieland U, Brockmeyer NH, Stücker M, et al. High Association of Human Herpesvirus 8 in Large-Plaque Parapsoriasis and Mycosis Fungoides. *Arch Dermatol.* 2008 Aug;144(8):1011-6. doi: 10.1001/archderm.144.8.1011
5. Kelati A, Gallouj S, Tahiri L, Harmouche T, Mernissi FZ. Defining the mimics and clinico-histological diagnosis criteria for mycosis fungoides to minimize misdiagnosis. *Int J Womens Dermatol.* 2017 Jan;3(2):100-106. doi:10.1016/j.ijwd.2016.11.006.
6. Harvey NT, Spagnolo DV, Wood BA. 'Could it be mycosis fungoides?': an approach to diagnosing patch stage mycosis fungoides. *J Hematopathol.* 2015;8:209-23.
7. Pujol RM, Gallardo F, Llistosella E, Blanco A, Bernadó L, Bordes R, et al. Invisible mycosis fungoides: a diagnostic challenge. *J Am Acad Dermatol.* 2002 Aug;47(2 Suppl):S168-71. doi:10.1067/mjd.2002.107231.
8. Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2011 Nov;86(11):928-48. doi: 10.1002/ajh.22139
9. Harvey NT, Spagnolo DV, Wood BA. Could it be mycosis fungoides?': an approach to diagnosing patch stage mycosis fungoides. *J Hematopathol.* 2015;8:209-23. doi: 10.1007/s12308-015-0247-2
10. Everett MA. Early diagnosis of Mycosis fungoides: vacuolar interface dermatitis / M. A. Everett. *J Cutan Pathol.* 1985 Jun-Aug;12(3-4):271-8. doi:10.1111/j.1600-0560.1985.tb01629.x.
11. Jaque A, Mereniuk A, Sade S, Lansang P, Imrie K, Shear NH, et al. Eosinophils in the skin—a red herring masking lymphoma: a case series. *SAGE Open Med Case Rep.* 2018 May;6:2050313X18773127. doi: 10.1177/2050313X18773127
12. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, Vonderheid E, Haeflner AC, Stevens S, et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Dec;53(6):1053-63. doi:10.1016/j.jaad.2005.08.057
13. Santucci M, Biggeri A, Feller AC, Massi D, Burg G. Efficacy of Histologic Criteria for Diagnosing Early Mycosis Fungoides. *Am J Surg Pathol.* 2000 Jan;24(1):40-50. doi:10.1097/00000478-200001000-00005
14. Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management / R. A. Wilcox. *Am J Hematol.* 2011 Nov;86(11):928-48. doi: 10.1002/ajh.22139. doi:10.1002/ajh.22139
15. Calonje JE, Brenn T, Lazar A, McKee P. McKee's Pathology of the Skin. 4th ed. Saunders; 2012.
16. Vorontsova AA, Karamova AE, Znamenskaya LF. Current understanding of the pathogenesis of fungal mycosis. *Onkogematologija.* 2018;13(3):39-46. (In Russ.)
17. Fujii K, Kanekura T. Next-Generation Sequencing Technologies for Early-Stage Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Front Med (Lausanne).* 2019 Aug;6:181. doi:10.3389/fmed.2019.00181
18. Sufficool KE, Lockwood CM, Abel HJ, Hagemann IS, Schumacher JA, Kelley TW, et al. T-cell clonality assessment by next-generation sequencing improves detection sensitivity in mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Aug;73(2):228-36. doi:10.1016/j.jaad.2015.04.030
19. McGirt LY, Degesys CA, Johnson VE, Zic JA, Zwerner JP, Eischen CM. TOX expression and role in CTCL. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016 Sep;30(9):1497-502. doi:10.1111/jdv.13651

Submitted 19.02.2020

Accepted 25.03.2020

**Сведения об авторах:**

Катина М.А. – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Лесничая О.В. – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

**Information about authors:**

*Katina M.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Dermatovenereology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*

*Lesnichaya O.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Pathologic Anatomy with the course of Forensic Medicine, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра дерматовенерологии. E-mail: maryia26-77@mail.ru – Катина Мария Александровна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Dermatovenereology. E-mail: maryia26-77@mail.ru – Mariya A. Katina.