

Случай ложноположительной диагностики меланомы кожи у ребенка

Т.С. Бельшева, Я.В. Вишневская, А.С. Волкова, Т.Т. Валиев, С.Н. Михайлова, В.Г. Поляков
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контактные данные: Татьяна Сергеевна Бельшева klinderma@bk.ru

Диагностика меланомы кожи (МК) у детей является сложной клинко-морфоиммунологической проблемой. Редкая встречаемость, непростые в интерпретации гистологическая и иммуногистохимическая картины объясняют частоту ошибок в диагностике МК, достигающую 28,8 %. В настоящей статье представлен клинический случай ложноположительной диагностики МК. В результате детальной оценки анамнеза, осмотра, пересмотра гистологических препаратов и проведения иммуногистохимического исследования в референс-центре диагноз МК был исключен.

Ключевые слова: меланома кожи, диагностика, морфофункциональные изменения кожи, дети

Для цитирования: Бельшева Т.С., Вишневская Я.В., Волкова А.С., Валиев Т.Т., Михайлова С.Н., Поляков В.Г. Случай ложноположительной диагностики меланомы кожи у ребенка. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(2):103–7.

A case of false-positive diagnosis of skin melanoma in a child

T.S. Belysheva, Ya.V. Vishnevskaya, A.S. Volkova, T.T. Valiev, S.N. Mikhailova, V.G. Polyakov

N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Diagnosis of skin melanoma (SM) in children is a complex clinical and morphoimmunological problem. The rare occurrence, difficult interpretation of histological and immunohistochemical picture explain the error rate in the diagnosis of SM reaching 28.8 %. This article presents a clinical case of false-positive diagnosis of SM. As a result of a detailed assessment of the anamnesis, examination, revision of histological preparations and conducting an immunohistochemical study in the reference center, the diagnosis of SM was excluded.

Key words: skin melanoma, diagnosis, morpho-functional changes of the skin, children

For citation: Belysheva T.S., Vishnevskaya Ya.V., Volkova A.S., Valiev T.T., Mikhailova S.N., Polyakov V.G. A case of false-positive diagnosis of skin melanoma in a child. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(2):103–7.

Информация об авторах

Т.С. Бельшева: д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: klinderma@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

Я.В. Вишневская: к.м.н., врач патологоанатомического отделения НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: yana_vishn@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4066-179X>

А.С. Волкова: врач-ординатор НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: anastasia.sergeevna.volkova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1709-0498>

Т.Т. Валиев: д.м.н., заведующий детским отделением химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

С.Н. Михайлова: к.м.н., заведующая научно-консультативным отделением НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: astra-sn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9502-072X>

В.Г. Поляков: академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий отделением хирургическим № 1, советник директора НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: vgp-04@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-код: 8606-3120

Information about the authors

T.S. Belysheva: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher Scientific Advisory Division Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: klinderma@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

Ya.V. Vishnevskaya: Cand. of Sci. (Med.), Pathologist Pathology Department Research Institute of Clinical Oncology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: yana_vishn@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4066-179X>

A.S. Volkova: Resident of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: anastasia.sergeevna.volkova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1709-0498>

T.T. Valiev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Children's Department of Hemoblastosis Chemotherapy of the Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

S.N. Mikhailova: Cand. of Sci. (Med.), Head of Scientific Advisory Division Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: astra-sn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9502-072X>

V.G. Polyakov: Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Surgery Department No. 1, Advisor to the Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: vgp-04@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-code: 8606-3120

Вклад авторов

Все авторы: обзор литературы по теме статьи, анализ и интерпретация клинических и диагностических данных, разработка концепции и дизайна статьи, написание статьи, составление резюме, окончательное одобрение рукописи

Authors' contributions

All authors: review of publications on the topic of the article, analysis and interpretation of clinical and diagnostic data, concept and design of the article, writing the text of article, composing a resume, manuscript final approval

Благодарность

Коллектив авторов выражает благодарность руководителю гистологической лаборатории Европейского медицинского центра Д.В. Буланову за помощь при проведении иммуногистохимического исследования с использованием системы детекции с красной меткой ultraView Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit.

Thanks

The team of authors would like to thank the head of the histological laboratory of the European Medical Center D.V. Bulanov for his help in the immunohistochemical study using the ultraView Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Меланома кожи (МК) в детском возрасте является редкой злокачественной опухолью нейроэктодермального происхождения. Частота встречаемости меланомы у детей в возрасте от 1 года до 4 лет составляет 1,1 случая на 1 000 000 детского населения, с возрастом этот показатель растет и к 15–19 годам достигает 10,4 на 1 000 000 подросткового населения. Большинство случаев меланомы у детей имеют спорадический характер и обусловлены повреждением ДНК меланоцитов ультрафиолетом. Всего 1 % всех наблюдений составляют семейные формы меланомы [1, 2].

Клинические проявления меланомы гетерогенны и могут имитировать доброкачественные новообразования (ложноотрицательный диагноз меланомы), в то же время в литературе встречаются описания ложноположительной диагностики меланомы. В обширный список «симуляторов» меланомы входят другие пигментные образования (доброкачественные и злокачественные), сосудистые опухоли, кровоизлияния, искусственные пигментации (татуировки), пигментные отложения, инородные тела, изменения кожи инфекционного генеза [3]. Частота ошибок при клинко-инструментальном обследовании больных достигает 28,8 %, при морфологической диагностике МК – 7–10 % [4–6].

Более подробно стоит остановиться на случаях ложноположительной диагностики меланомы у пациентов с инородными телами (наиболее часто, согласно описаниям литературы, встречаются отложения графита от карандаша) и татуировками. Следует отметить, что группа таких больных немногочисленна, и не включает в себя описания педиатрических случаев. Пациентам с татуировками и подозрением на МК, как правило, проводилась биопсия лимфатического узла (ЛУ), подозрительного на метастатическое поражение. ЛУ накапливали контраст при диагностических обследованиях, макроскопически отмечалось изменение цвета окраски [7–9]. При гистологическом

исследовании отмечалась реактивная фолликулярная гиперплазия, с накоплением гранул черного цвета в синусах, преимущественно внеклеточно. Описан также клинический случай так называемой локальной аргирии, возникшей после лечения зубов, первоначально расцененный как меланома слизистой оболочки полости рта. При гистологическом исследовании биопсийного материала обращало на себя внимание накопление гранул с ртутью вдоль кровеносных сосудов и коллагеновых волокон в соединительной ткани [10].

Исследователи выделяют отдельную группу больных, получивших травму острием карандаша, среди пациентов с инородными телами. Несмотря на большую встречаемость травм такого рода, в литературе существует ограниченное количество публикаций на заданную тему. Y. Fukunaga et al. описывают 2 случая травматизации кожи карандашом, клинически схожие с меланомой, отличающиеся микроскопической картиной и результатами исследований с использованием методов визуализации. Авторы отмечают, что именно гранулемы, возникающие при травме карандашом, клинически схожи с меланомой [11]. Следует учесть, что во всех описанных в литературе случаях ложноположительного диагноза меланомы у пациентов с инородным телом – графитом, между первичной травматизацией и проведением диагностических мероприятий, в том числе биопсии, проходил достаточный промежуток времени – от 8 до 58 лет.

Следовательно, в мировой литературе существует небольшое количество публикаций, посвященных ложноположительной диагностике меланомы. В указанных литературных источниках ложный диагноз был установлен клинически, при проведении гистологического исследования подтверждалось доброкачественное происхождение подозрительных на меланому изменений. Не описано случаев вышепредставленных диагностических ошибок в педиатрической практике.

Клинический случай

Пациент К., 7 лет. После получения травмы шариковой ручкой (октябрь 2020 г.) появилась припухлость в области нижнего века. После обследования врачом-офтальмологом по месту жительства проводилась консервативная терапия по поводу абсцесса нижнего века правого глаза с умеренным положительным эффектом (рис. 1).

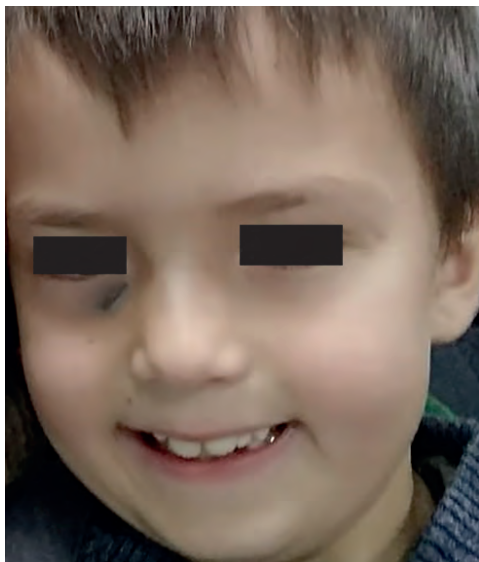


Рис. 1. Внешний вид больного К. перед оперативным вмешательством
Fig. 1. Patient K.'s appearance before surgery



Рис. 2. Удаленный макропрепарат
Fig. 2. Remote macro-preparation

В ноябре 2020 г. проведено оперативное лечение – удаление абсцесса (рис. 2). По результатам гистологического исследования биоптата кожи, выполненного по месту жительства, установлен диагноз «пигментная меланома», удаление частичное. В целях дообследования пациент с родителями направлены в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДООиГ).

При осмотре ребенка в НИИ ДООиГ в области медиальной складки нижнего века справа визуализировалось пятно около 1,5 см в диаметре, голубовато-синего цвета, без четких границ, в центральной части которого отмечался линейно расположенный послеоперационный рубец плотнoэластической консистенции голубовато-розового цвета, длиной 1 см (рис. 3).



Рис. 3. Внешний вид больного К. при поступлении в НИИ ДООиГ

Fig. 3. Patient K.'s appearance upon admission to the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology

Состояние ребенка относительно удовлетворительное. Температура тела нормальная. Периферические ЛУ при осмотре и пальпации не увеличены. Печень и селезенка при пальпации и перкуссии нормальных размеров. Стул самостоятельный, 1 раз в сутки. Мочеиспускание регулярное, безболезненное.

Показатели общего и биохимического анализов крови без отклонений.

При пересмотре гистологических препаратов в НИИ ДООиГ: подкожный узелок представлен фиброзной тканью, среди которой определялись гистиоцитарные клетки среднего размера с округло-овальными и вытянутыми ядрами, нечеткой светлой цитоплазмой, содержащие бурый и черный пигмент с «пылевидным» распределением, в виде свободно лежащих гранул и больших скоплений. Встречались немногочисленные гигантские многоядерные клетки рассасывания инородных тел. Митозов не обнаружено. Некрозов нет. Реактивная лимфоидная инфильтрация незначительная (рис. 4).

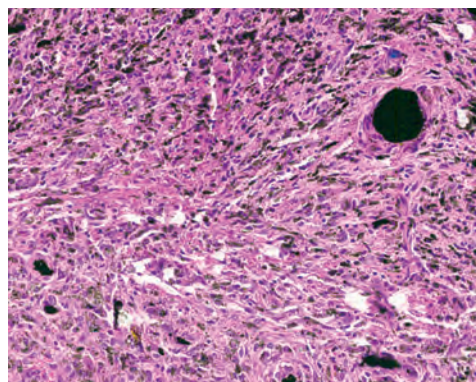


Рис. 4. Гистологический препарат подкожного узелка. Окраска гематоксилином и эозином, × 200. Бурый и черный пигмент в клетках с «пылевидным» распределением в виде свободно лежащих гранул и больших скоплений

Fig. 4. Histological preparation of the subcutaneous nodule. Stained with hematoxylin and eosin, × 200. Brown and black pigment in cells with a "dusty" distribution in the form of free-lying granules and large clusters

Крупные гистиоцитарные клетки, содержащие пигмент, имитировали меланоциты, а в сочетании с экспансивным характером роста и образованием узелка в дерме привели к неправильной трактовке процесса и постановке диагноза «меланома». Также гипердиагностике меланомы в данном случае могло способствовать незнание морфологом анамнеза — наличия травматизации подглазничной зоны чернильной ручкой с повреждением тканей и крайняя редкость данной патологии, которая могла не встречаться в практике диагноста.

Для уточнения диагноза и исключения меланомы проведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с меланоцитарными и гистиоцитарными маркерами. Для более четкой визуализации клеток с бурым пигментом была использована система детекции ultraView Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit преимущественно с меланоцитарными маркерами, а также система детекции Dako EnVision Flex с гистиоцитарными маркерами. При ИГХ-исследовании выявлено, что клетки образования экспрессировали CD68, не экспрессировали Melan A, HMB45, SOX10. Экспрессия CD45 обнаружена в реактивном лимфоидном инфильтрате. Индекс пролиферации Ki-67 = 10 %, отмечался преимущественно в клетках лимфоидного инфильтрата (рис. 5–9).

Таким образом, по результатам гистологического и ИГХ-исследований, с учетом анамнестических и клинических данных, изменения соответствовали локальной узловой макрофагальной реакции, вызванной накоплением пигментного инородного красителя.

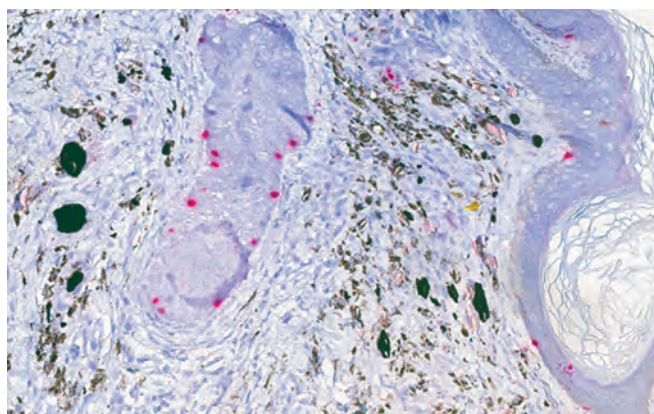


Рис. 5. ИГХ-исследование с SOX10. Система детекции ultraView Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit, × 200. Экспрессия SOX10 в меланоцитарных клетках базального слоя эпидермиса, среди пигментированных клеток нет меланоцитов, экспрессирующих SOX10
Fig. 5. Immunohistochemical study with SOX10. UltraView Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit, × 200. SOX10 expression in melanocytic cells of the basal layer of the epidermis, there are no SOX10-expressing melanocytes among pigmented cells

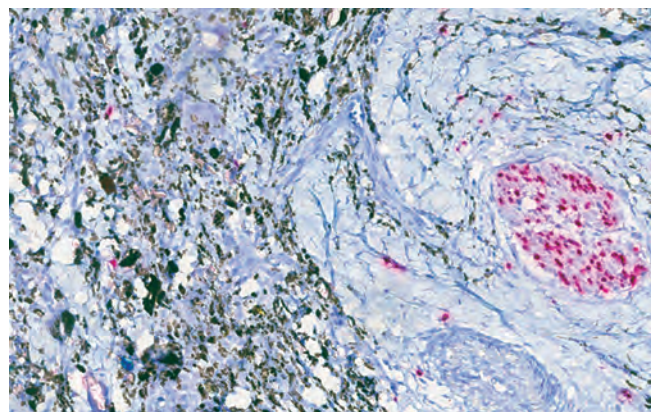


Рис. 6. ИГХ-исследование с SOX10. Система детекции ultraView Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit, × 200. Экспрессия SOX10 отмечалась в нервном стволе, среди пигментированных клеток нет меланоцитов, экспрессирующих SOX10

Fig. 6. Immunohistochemical study with SOX10. UltraView Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit, × 200. SOX10 expression was noted in the nerve trunk; there are no SOX10-expressing melanocytes among pigmented cells

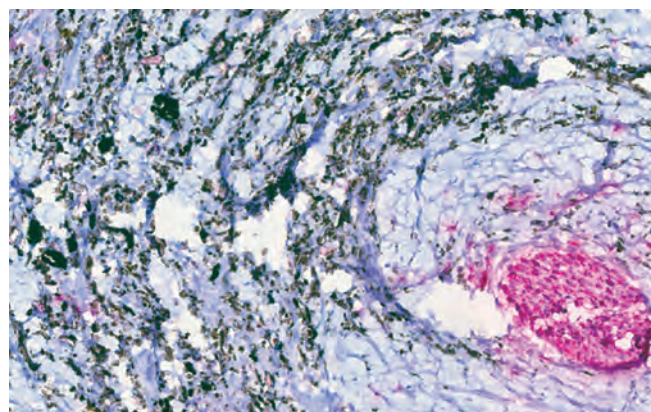


Рис. 7. ИГХ-исследование с S-100. Система детекции ultraView Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit, × 200. Экспрессия S-100 отмечалась в нервном стволе, среди пигментированных клеток нет меланоцитов, экспрессирующих S-100

Fig. 7. Immunohistochemical study with S-100. UltraView Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit, × 200. Expression of S-100 was noted in the nerve trunk, among the pigmented cells there are no melanocytes expressing S-100

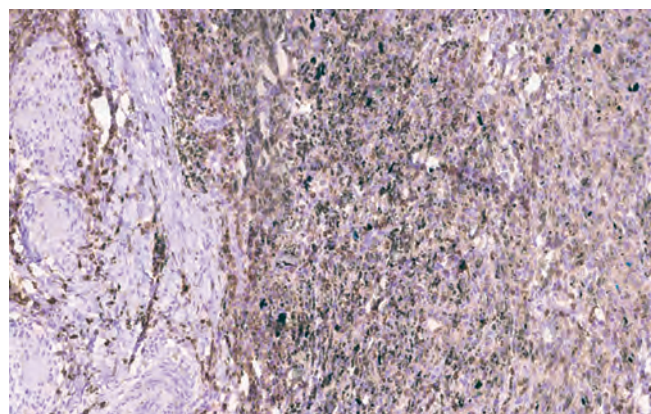


Рис. 8. ИГХ-исследование с CD68, система детекции Dako EnVision Flex, × 200. В гистиоцитарных клетках инфильтрата и клетках, содержащих пигмент, выявлена экспрессия CD68

Fig. 8. Immunohistochemical study with CD68, detection system Dako EnVision Flex, × 200. Expression of CD68 was detected in histiocytic cells of the infiltrate and cells containing pigment

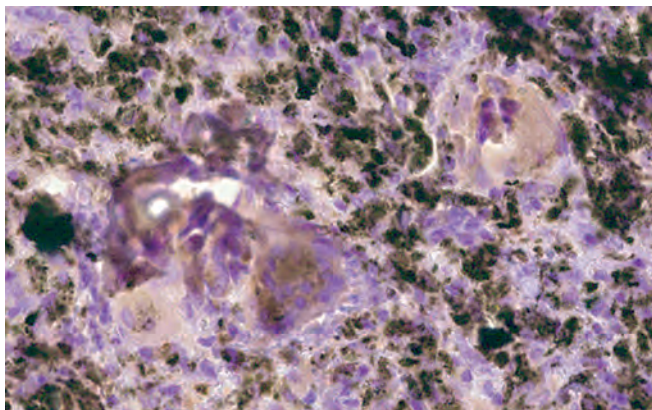


Рис. 9. ИГХ-исследование с CD68, система детекции Dako EnVision Flex, $\times 400$. Среди клеток инфильтрата видны гигантские многоядерные клетки рассасывания инородных тел, экспрессирующие CD68

Fig. 9. Immunohistochemical study with CD68, detection system Dako EnVision Flex, $\times 400$. Giant multinucleated foreign body resorption cells expressing CD68 are seen among the infiltrate cells

Обсуждение

МК с диагностических позиций является сложным злокачественным новообразованием. Только тщательный сбор анамнеза и совместная работа детского онколога, дерматолога и патоморфолога помогают установить правильный диагноз. В представленном клиническом случае опорными фактами на пути правильной диагностики были пигментно-механическая травма кожи шариковой ручкой; небольшой период времени, прошедший между травматизацией и обращением за медицинской помощью (период от нанесения травмы до исследования биоптата кожи составил 1 мес); изменения, имитирующие меланому, были диагностированы у ребенка; ложноположительный диагноз был установлен по клиническим и гистологическим признакам. Обязательным явилось проведение ИГХ-исследования, которое позволило отнести клетки, формирующие образование, к производным гистиоцитов и исключить меланоцитарную опухоль.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Saiyed F.K., Hamilton E.C., Austin M.T. Pediatric melanoma: incidence, treatment, and prognosis. *Pediatric Health Med Ther* 2017;8:39–45. doi: 10.2147/PHMT.S115534.
2. Cordoro K.M., Gupta D., Frieden I.J., McCalmont T., Kashani-Sabet M. Pediatric melanoma: results of a large cohort study and proposal for modified ABCD detection criteria for children. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(6):913–25. doi: 10.1016/j.jaad.2012.12.953.
3. Grant-Kels J.M., Bason E.T., Grin C.M. The misdiagnosis of malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(4):539–48. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70435-4.
4. Франк Г.А., Мальков П.Г., Мешерякова Н.Г. Контроль качества морфологической диагностики опухолей по результатам школы патоморфологии портала ONCOLOGY.RU. *Архив патологии* 2011;73(2):32–5. [Frank G.A., Malkov P.G., Meshcheryakova N.G. Quality control of morphological diagnostics of tumors based on the results of the pathomorphology school of the ONCOLOGY.RU portal. *Архив патологии* = *Pathology Archive* 2011;73(2):32–5. (In Russ.)].
5. Марочко А.Ю., Косых Н.Э., Брянцева А.Н. Клинические проявления и состояние диагностики меланомы кожи в Хабаровском крае. *Дальневосточный медицинский журнал* 2008;1:74–6. [Marochko A.Yu., Kosykh N.E., Bryantseva A.N. Clinical manifestations and diagnosis of skin melanoma in the Khabarovsk Territory. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* = *Far East Medical Journal* 2008;1:74–6. (In Russ.)].
6. Бельшева Т.С., Наседкина Т.В., Орлова К.В., Вишневская Я.В., Клецкая И.С., Хестанов Д.Б., Дорошенко М.Б., Михайлова С.Н., СENDEROVICH А.И., ЕМЕЛЬЯНОВА М.А., АБРАМОВ И.С., ДЕМИДОВ Л.В., Алиев М.Д. Пигментное новообразование кожи у ребенка: сложный случай и обзор литературы. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи* 2020;12(2–3):16–25. doi: 10.17650/2070-9781-2020-21-3-16-25. [Belysheva T.S., Nasedkina T.V., Orlova K.V., Vishnevskaya Y.V., Kletskeya I.S., Khestanov D.B., Doroshenko M.B., Mikhaylova S.N., Senderovich A.I., Emelyanova M.A., Abramov I.S., Demidov L.V., Aliev M.D. Pigmented skin neoplasm in a child: complex case report and review of the literature. *Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2020;12(2–3):16–25. (In Russ.)].
7. Friedman T., Westreich M., Mozes S.N., Dorenbaum A., Herman O. Tattoo pigment in lymph nodes mimicking metastatic malignant melanoma. *Plast Reconstr Surg* 2003;111(6):2120–2. doi: 10.1097/01.PRS.0000057101.95872.A1.
8. Jack C.M., Adwani A., Krishnan H. Tattoo pigment in an axillary lymph node simulating metastatic malignant melanoma. *Int Semin Surg Oncol* 2005;2:28. doi: 10.1186/1477-7800-2-28.
9. Peterson S.L., Lee L.A., Ozer K., Fitzpatrick J.E. Tattoo pigment interpreted as lymph node metastasis in a case of subungual melanoma. *Hand (NY)* 2008;3(3):282–5. doi: 10.1007/s11552-008-9107-1.
10. Lundin K., Schmidt G., Bonde C. Amalgam tattoo mimicking mucosal melanoma: a diagnostic dilemma revisited. *Case Rep Dent* 2013;2013:787294. doi: 10.1155/2013/787294.
11. Fukunaga Y., Hashimoto I., Nakanishi H., Seike T., Abe Y., Takaku M. Pencil-core granuloma of the face: report of two rare cases. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011;64(9):1235–7. doi: 10.1016/j.bjps.2011.01.017.

Статья поступила в редакцию: 09.04.2020. Принята в печать: 17.04.2021.

Article was received by the editorial staff: 09.04.2020. Accepted for publication: 17.04.2021.