

Т.З. Алиев¹, Т.С. Бельшева¹, Е.Б. Мачнева^{1, 2}, Т.Т. Валиев^{1, 3, 4}, Н.А. Батманова¹,
И.О. Костарева¹, Н.А. Бурлака¹, Т.И. Потемкина¹, К.А. Сергеев¹, Л.М. Кудяева⁵,
И.Ю. Трушкова¹, Н.Н. Мурашкин^{3, 6, 7}, К.И. Киргизов¹, С.Р. Варфоломеева¹

¹ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

² РДКБ, Москва, Российская Федерация

³ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

⁴ РМАНПО, Москва, Российская Федерация

⁵ Российский университет медицины, Москва, Российская Федерация

⁶ НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация

⁷ ЦГМА, Москва, Российская Федерация

Синдром «черничного маффина» у пациента с врожденным лейкозом: клинический случай

Контактная информация:

Бельшева Татьяна Сергеевна, доктор медицинских наук, врач-дерматолог, ведущий научный сотрудник поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 23, тел.: +7 (926)-262-56-03, e-mail: klinderma@bk.ru

Статья поступила: 05.07.2024, принята к печати: 16.10.2024

Обоснование. Синдром «черничного маффина» у новорожденных, характеризующийся широко распространенными узловыми поражениями кожи, представляет трудности в диагностике вследствие разнообразной этиологии. Этиологические факторы включают в себя врожденные инфекции, внутриутробную гемолитическую болезнь, мультифокальные сосудистые аномалии и неопластические состояния. Врожденные неонатальные лейкозы являются редкими заболеваниями и определяются, как правило, в течение первого месяца жизни. **Описание клинического случая.** В данном клиническом наблюдении представлена пациентка с врожденным острым миелоидным лейкозом и выраженными кожными проявлениями заболевания. Лечение включало риск-адаптированную химиотерапию с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора (отца). **Заключение.** Важность междисциплинарного подхода к лечению пациентов с врожденными лейкозами заключается в своевременном определении варианта заболевания, прогностической группы риска и начале программного лечения.

Ключевые слова: клинический случай, новорожденные, синдром «черничного маффина», кожа, лейкоз, дети

Для цитирования: Алиев Т.З., Бельшева Т.С., Мачнева Е.Б., Валиев Т.Т., Батманова Н.А., Костарева И.О., Бурлака Н.А., Потемкина Т.И., Сергеев К.А., Кудяева Л.М., Трушкова И.Ю., Мурашкин Н.Н., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Синдром «черничного маффина» у пациента с врожденным лейкозом: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(5):350–355. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2793>

Timur Z. Aliev¹, Tatiana S. Belysheva¹, Elena B. Machneva^{1, 2}, Timur T. Valiev^{1, 3, 4}, Natalia A. Batmanova¹,
Irina O. Kostareva¹, Natalia A. Burlaka¹, Tatiana I. Potemkina¹, Karina A. Sergeenko¹, Lyudmila M. Kudyaeva⁵,
Irina Yu. Trushkova¹, Nikolay N. Murashkin^{3, 6, 7}, Kirill I. Kirgizov¹, Svetlana R. Varfolomeeva¹

¹ National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation

² Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

³ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

⁵ Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

⁶ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

⁷ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

Blueberry Muffin Baby Syndrome in a Patient with Congenital Leukemia: Clinical Case

Background. Blueberry muffin baby syndrome in newborns is characterized by diffuse nodular skin lesions and it is difficult for diagnosis due to diverse etiology. Etiological factors include congenital infections, intrauterine hemolytic disease, multifocal vascular abnormalities, and neoplastic conditions. Congenital neonatal leukemia is rare disease and it is usually revealed during the first month of life. **Clinical case description.** This clinical case presents a patient with congenital acute myeloid leukemia and severe skin manifestations. Treatment has included risk-adapted chemotherapy with subsequent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a haploidentical donor (father). **Conclusion.** The significance of multidisciplinary approach in management of patients with congenital leukemias consist of timely determination of the disease variant, prognostic risk group, and initiation of programmed treatment.

Keywords: clinical case, newborns, blueberry muffin baby syndrome, skin, leukemia, children

For citation: Aliev Timur Z., Belysheva Tatiana S., Machneva Elena B., Valiev Timur T., Batmanova Natalia A., Kostareva Irina O., Burlaka Natalia A., Potemkina Tatiana I., Sergeenko Karina A., Kudyaeva Lyudmila M., Trushkova Irina Yu., Murashkin Nikolay N., Kirgizov Kirill I., Varfolomeeva Svetlana R. Blueberry Muffin Baby Syndrome in a Patient with Congenital Leukemia: Clinical Case. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2024;23(5):350–355. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2793>

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром «черничного маффина» (СЧМ) (син.: синдром черничного пирога) является редким и неспецифическим клиническим кожным патологическим проявлением у новорожденных, для которого характерны множественные пятнисто-папулезные элементы сине-красного и/или фиолетового цвета, склонные к слиянию [1]. Термин blueberry muffin baby syndrome изначально использовался для описания кожных проявлений врожденной краснухи у детей во время эпидемии этого заболевания в США в 1960-х гг. [2]. Но СЧМ может представлять собой и постнатальное проявление внутриутробного экстрамедуллярного гемопоэза. Причина длительного дермального эритропоэза неизвестна. В ходе нормального эмбрионального развития экстрамедуллярное кроветворение происходит в ряде органов (печень, селезенка и др.), включая дерму; эта активность сохраняется до 5-го мес беременности и при рождении не определяется [3].

Вторичные (по отношению к экстрамедуллярному кроветворению) поражения кожи у новорожденных и детей первого года жизни могут развиваться вследствие следующих причин:

- 1) внутриутробные инфекции (ToRCH-инфекции (Toxoplasma — токсоплазменная инфекция; Rubella — краснуха; Cytomegalovirus — цитомегаловирус; Herpes — герпес), микоплазмоз, хламидиоз, листериоз, сифилис, парвовирус, энтеровирус, вирусы гепатита В, С, ВИЧ, прочие вирусные и бактериальные инфекции);
- 2) неспецифические изменения крови (синдром трансфузии близнеца-близнеца, наследственный сфероцитоз, гемолитическая болезнь новорожденных);
- 3) неопластические патологические процессы — как гематологической, так и иной природы (мастоцитоз, гистиоцитоз, нейробластома, рабдомиосаркома, лейкоз) (см. таблицу) [1, 3].

Злокачественные новообразования (ЗНО) у новорожденных являются редкими, но их важно учитывать при дифференциальной диагностике, в том числе кожных патологических состояний. В периоде новорожденности одним из наиболее часто встречающихся онкологических заболеваний, сопровождающихся кожными проявлениями, является нейробластома (НБ). Дерматологические проявления при НБ представляют собой генерализованные рассеянные мелкие (< 2 см) плотные безболезненные папулы и/или подвижные подкожные узелки синего, красного или фиолетового цвета [4, 5].

Еще одним потенциально фатальным ЗНО у новорожденных является острый лейкоз (ОЛ). Именно при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) у 15–20% новорожденных отмечены поражения кожи [6]. Неонатальный лейкоз клинически характеризуется кожными инфильтратами наряду с гепатоспленомегалией и гиперлейкоцитозом, в то время как лимфаденопатия встречается редко. Лейкемиды на коже обычно представлены фиолетовыми и/или сине-серыми небольшими безболезненными папулами (узелками), чаще на голове, шее и туловище. Биопсия костного мозга может быть недостаточно информативной из-за возможных случаев спонтанной регрессии ОМЛ и невозможности определения всего спектра диагностически значимых антигенов на поверхности лейкоцитарной клетки [7]. В связи с этим возникают сложности в определении тактики лечения, которая зависит от иммунобиологических характеристик лейкоза. Следует отметить, что у детей первого года жизни ОЛ характеризуются неблагоприятными клиническими (гиперлейкоцитоз, поражение центральной нервной системы (ЦНС), синдром острого лизиса опухоли, кровотечения) и биологически-

Таблица. Причины синдрома «черничного маффина»

Table. Causes of blueberry muffin syndrome

Группы заболеваний	Заболевание/возбудитель
Врожденные инфекции	• Токсоплазмоз • Краснуха • Цитомегаловирус • Простой герпес • Вирус Коксаки • Ветряная оспа • Хламидии • ВИЧ • Т-лимфотропный вирус человека • Парвовирус • Вирус Эпштейна — Барр • Сифилис
Гематологические нарушения	• Сфероцитоз • Аллоиммунизация • Синдром трансфузии близнеца-близнеца и фетоматеринская трансфузия
Метаболические нарушения	• Некетотическая гиперглициемия (глициновая энцефалопатия) • Мевалоновая ацидурия
Неопластические заболевания	• Врожденный монобластный лейкоз • Нейробластома • Врожденная альвеолярная рабдомиосаркома
Врожденные поражения сосудов	• Множественные гемангиомы младенческого возраста • Мультифокальный лимфангиоэндотелиоматоз • Синдром голубого резинового пузырчатого невуза и множественные гломангиомы
Другие	• Лангергансочелочный гистиоцитоз • Неонатальная красная волчанка

ми (обнаружение цитогенетических перестроек *KMT2A*) особенностями опухоли. С учетом неблагоприятных факторов прогноза результаты лечения ОМЛ у новорожденных остаются неудовлетворительными [8].

В данном клиническом наблюдении представлена пациентка с врожденным ОМЛ и выраженными кожными проявлениями заболевания. Лечение оказалось успешным и включало в себя риск-адаптированную химиотерапию с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора (отца).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Ребенок И. (девочка) от третьей беременности (первая беременность — 2002 г., девочка, здорова; вторая беременность — медицинский аборт; третья беременность — настоящая), вторых срочных самостоятельных родов в головном предлежании при сроке гестации 40 нед (осложнения родовой деятельности: преждевременный разрыв плодных оболочек — околоплодные воды светлые) с массой тела при рождении 4260 г, оценкой по шкале APGAR 7/8 баллов была направлена в отделение интенсивной терапии новорожденных. Наследственный и аллергоанамнез не отягощены.

При рождении обращали на себя внимание множественные новообразования размерами от 14 × 15 до 41 × 43 мм, возвышающиеся над уровнем кожи, с цветовым полиморфизмом — от коричнево-багрового цвета до синюшного (рис. 1).

Рис. 1. Пациентка И., 4 дня. Состояние до начала специального лечения согласно протоколу ОМЛ-MRD 2018. Визуализируются множественные папулы и узлы диаметром до 4,3 см, багрово-синюшного цвета

Fig. 1. Patient I., 4 days old. Pre-treatment status, AML-MRD-2018 protocol. Multiple papules and nodes (up to 4.3 cm in diameter) of purple-blue in color are visualized



Источник: архив НИИ ДОИГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Source: archive of the National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of Russian Federation.

Физикальная диагностика

Клиническое исследование общего анализа крови при поступлении ребенка в отделение реанимации и интенсивной терапии выявило: лейкоциты — $93 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин — 162 г/л, тромбоциты — $209 \times 10^9/\text{л}$. Лейкоцитарная формула не исследована.

При цитологическом исследовании костного мозга на второй день жизни ребенка — пунктат клеточный, 77% составляют бластные клетки с морфологическими чертами моноцитарной линии дифференцировки. Все ростки нормального костномозгового кроветворения, кроме лимфоидного, угнетены. По результатам цитохимических исследований верифицирован диагноз: ОМЛ, M5B.

Иммунофенотип бластной популяции клеток костного мозга соответствовал ОМЛ с коэкспрессией CD56. По данным ликворограммы: цитоз — 19/3, белок — 0,2 г/л, эритроциты — $64 \times 10^{12}/\text{л}$, бластные клетки не выявлены. По данным цитогенетического исследования бластов выявлена перестройка гена *MLL*. Перестройка данного гена является фактором неблагоприятного прогноза, что объясняет необходимость проведения более высокодозной химиотерапии и, тем не менее, неудовлетворительные результаты лечения.

Предварительный диагноз

По результатам комплексного обследования ребенка верифицирован основной клинический диагноз «Врожденный острый миелоидный лейкоз, M5B-вариант, с коэкспрессией CD56, перестройка гена *MLL*. ЦНС 1. Группа высокого риска».

Динамика и исходы

На шестой день жизни ребенку по месту жительства инициировано специальное лечение согласно протоколу ОМЛ-MRD 2018. По окончании терапии достигнута клинико-гематологическая, молекулярная ремиссия по результатам иммунофенотипического исследования — мини-

мальная остаточная болезнь составляла 0%, в костном мозге бласты не обнаружены.

В возрасте 2 мес 14 дней ребенок госпитализирован в Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России для дообследования и проведения консолидации в объеме высокодозной полихимиотерапии с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) от гаплоидентичного донора (отца).

Состояние пациентки было стабильным. Клинические проявления ОМЛ отсутствовали. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки были свободными от высыпаний.

Согласно результатам лабораторно-инструментальных исследований, сохранялась ремиссия ОМЛ. Режим предтрансплантационного кондиционирования включал треосульфан 36 г/м² на -6, -5, -4-й дни, флударабин 120 мг/м² — на -6, -5, -4, -3-й дни, тиотепа 10 мг/кг — на -3-й и -2-й дни. Иммуносупрессивная терапия: ритуксимаб 375 мг/м² на -1-е сут, абатацепт 10 мг/кг — на -1, +7, +14, +21, +28-й дни, циклоспорин А 1 мг/кг — с -1 дня, циклофосфамид 50 мг/кг — на +3-й, +4-й дни. Алло-ТГСК проведена от гаплоидентичного донора (отца) с типированием 6/10 по HLA-системе.

В раннем посттрансплантационном периоде (до 100 сут от ТГСК) у пациентки отмечались следующие осложнения: острая реакция «трансплантат против хозяина» (оРТПХ) III стадии, с поражением кожи (мелкопятнистая сыпь на коже конечностей, единичные элементы на туловище) (рис. 2), кишечника, печени; вторичная артериальная гипертензия, ЦМВ-инфекция (локусы поражения: кровь, кишечник), двусторонняя пневмония, гиподисфункция трансплантата с развитием аплазии кроветворения. Проведенная комплексная терапия, включавшая противовирусные, иммуносупрессивные, антибактериальные, гипотензивные препараты, гемотрансфузии оказалась неэффективной. Развившиеся осложнения оказались фатальными для больной, и она

Рис. 2. Пациентка И., 3 мес. Визуализируется мелкопятнистая сыпь на коже туловища, конечностей. оРТПХ, кожная форма. 27-е сут от алло-ТГСК
Fig. 2. Patient I., 3 months old. Finely-spotted rash is visualized on the skin of the body and limbs. aGVHD, cutaneous form. 27th day from allo-HSCT



Источник: архив НИИ ДОИГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Source: archive of the National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of Russian Federation.

умерла на 60-е сут от алло-ТГСК по причине оРТПХ, тяжелой гипофункции трансплантата с развитием аплазии кроветворения, септического шока, полиорганной недостаточности.

Временная шкала

Хронология развития заболевания и его ключевые события для пациентки И. представлены на рис. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Термин «младенческий лейкоз» включает варианты ОЛ, диагноз которых установлен в первые 12 мес жизни. Младенческие ОЛ включают острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), ОМЛ, билинейные и бифенотипические ОЛ.

Врожденный ОЛЛ регистрируется с частотой 4,3–8,6 на 1 млн новорожденных и диагностируется в течение первого месяца жизни [9, 10]. За последние 10 лет в отечественной и зарубежной литературе описано около

200 случаев врожденного лейкоза [10–12]. Синдромы ОЛЛ включают анемический, геморрагический и лимфо-пролиферативный. Кроме того, в дебюте заболевания часто регистрируются инфекционный и костно-суставной синдромы. При поражении ЦНС определяется очаговая или общемозговая симптоматика [13–15].

Наиболее частыми вариантами ОМЛ, согласно Франко-американо-британской классификации (French-American-British; FAB), являются миеломоноцитарный (M4) и моноцитарный (M5) [12]. Другие случаи ОЛ представлены острыми В- и Т-линейными лимфобластными лейкозами, лейкозами смешанного фенотипа. Наиболее часто выявляемыми цитогенетическими перестройками являются $t(4;11)(q21.3;q23.3)/KMT2A-AFF1$, $t(1;22)(p13.3;q13.1)/RBM15-MKL1$ и $t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A-CREBBP$. Клинические проявления включают гепатолиенальный синдром, развитие анемического, геморрагического,

Рис. 3. Пациентка И.: хронология развития болезни, ключевые события

Fig. 3. Patient I.: disease chronology, key events



Примечание. оРТПХ — острая реакция «трансплантат против хозяина»; ЦНС — центральная нервная система; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Note. aGVHD (оРТПХ) — acute graft-versus-host disease; CNS (ЦНС) — central nervous system; AML (ОМЛ) — acute myeloid leukemia; HSCT (ТГСК) — haematopoietic stem cell transplantation.

инфекционного синдромов, поражения кожи и ЦНС, наблюдаемые в 20% случаев. Отличительной особенностью является возникновение спонтанной регрессии в некоторых случаях, особенно при ОЛ с транслокацией t(8;16) [12, 16]. Транслокации и трисомии 21, 11q23 и t(1;22) (p13;q13) являются наиболее распространенными формами хромосомных aberrаций, сочетанными с неонатальным лейкозом. Эти цитогенетические аномалии, обнаруженные в лейкоэмических клетках новорожденных и младенцев, явно отличаются от таковых у детей старшего возраста и взрослых, и это может частично объяснить уникальные биологические характеристики заболевания в данной возрастной группе [17–21].

Частота поражения кожи при ОЛ колеблется от 15 до 60% у детей первого года жизни, при этом в 40–50% случаев данный симптом может быть первым проявлением системного заболевания [17, 22]. Кожные элементы чаще всего представлены плотными подвижными фиолетовыми генерализованными папулами или узлами диаметром до 1–2,5 см, что придает им схожесть с ягодами черники. Подобная яркая клиническая презентация стала основанием для объединения этих признаков в СЧМ [23]. Согласно литературным данным, кожные проявления при СЧМ в редких случаях имеют склонность к спонтанной регрессии при ОЛ у детей первого года жизни, но точный механизм данного феномена пока неизвестен [18, 19]. У большинства больных ОЛ по мере проведения системной химиотерапии происходит регресс и кожных поражений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из первых симптомов врожденного лейкоза могут быть кожные проявления заболевания, что диктует необходимость повышения онкологической настороженности среди дерматологов, неонатологов и педиатров, наблюдающих детей первого года жизни. Понимание возможности экстремедуллярных проявлений ОЛ поможет включить данное ЗНО в дифференциально-диагностический ряд дерматологических патологий, своевременно обратить внимание на изменения в общем анализе крови и сократить диагностический этап, а в результате — начать специфическое противоопухолевое лекарственное лечение в оптимально короткие сроки.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов его обследования и лечения (дата подписания: 16.08.2023).

INFORMED CONSENT

Patient's parent has signed written voluntary informed consent on publication of examination and treatment results (signed on: 16.08.2023).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not declared.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Janssen, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, L'Oreal, NAOS, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, Sanofi, Novartis, AbbVie, Glenmark, Janssen, Invar, Librederm, Viatrix, JGL, B.Braun, Swixx BioPharma.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Receiving fees for scientific counseling from companies Galderma, L'Oreal, NAOS, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, Sanofi, Novartis, AbbVie, Glenmark, Janssen, Invar, Librederm, Viatrix, JGL, B.Braun, Swixx BioPharma.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ВКЛАД АВТОРОВ

Т.З. Алиев — разработка концепции статьи, интерпретация результатов, написание текста, коррекция текста, одобрение финального варианта текста статьи.

Т.С. Бельшева — разработка концепции статьи, интерпретация результатов, написание текста, коррекция текста, одобрение финального варианта текста статьи.

Е.Б. Мачнева — разработка концепции статьи, интерпретация результатов, написание текста, коррекция текста, одобрение финального варианта текста статьи.

Т.Т. Валиев — разработка концепции статьи, интерпретация результатов, написание текста, коррекция текста, одобрение финального варианта текста статьи.

Н.А. Батманова — разработка концепции статьи, интерпретация результатов, написание текста, коррекция текста, одобрение финального варианта текста статьи.

И.О. Костарева — предоставление результатов исследований, одобрение финального варианта текста статьи.

Н.А. Бурлака — предоставление результатов исследований, одобрение финального варианта текста статьи.

Т.И. Потемкина — предоставление результатов исследований, одобрение финального варианта текста статьи.

К.А. Сергеенко — предоставление результатов исследований, одобрение финального варианта текста статьи.

Л.М. Кудеева — предоставление результатов исследований, одобрение финального варианта текста статьи.

И.Ю. Трушкова — предоставление результатов исследований, одобрение финального варианта текста статьи.

Н.Н. Мурашкин — разработка концепции статьи, интерпретация результатов, написание текста, коррекция текста, одобрение финального варианта текста статьи.

К.И. Киргизов — разработка концепции статьи, коррекция и редактирование текста, одобрение финального варианта текста статьи.

С.Р. Варфоломеева — разработка концепции статьи, коррекция и редактирование текста, одобрение финального варианта текста статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Timur Z. Aliev — manuscript concept development, interpretation of results, manuscript writing, manuscript editing, approval of manuscript final version.

Tatiana S. Belysheva — manuscript concept development, interpretation of results, manuscript writing, manuscript editing, approval of manuscript final version.

Elena B. Machneva — manuscript concept development, interpretation of results, manuscript writing, manuscript editing, approval of manuscript final version.

Timur T. Valiev — manuscript concept development, interpretation of results, manuscript writing, manuscript editing, approval of manuscript final version.

Natalia A. Batmanova — manuscript concept development, interpretation of results, manuscript writing, manuscript editing, approval of manuscript final version.

Irina O. Kostareva — provision of research results, approval of manuscript final version.

Natalia A. Burlaka — provision of research results, approval of manuscript final version.

Tatiana I. Potemkina — provision of research results, approval of manuscript final version.

Karina A. Sergeenko — provision of research results, approval of manuscript final version.

Lyudmila M. Kudaeva — provision of research results, approval of manuscript final version.

Irina Yu. Trushkova — provision of research results, approval of manuscript final version.

Nikolay N. Murashkin — manuscript concept development, interpretation of results, manuscript writing, manuscript editing, approval of manuscript final version.

Kirill I. Kirgizov — manuscript concept development, manuscript editing, approval of manuscript final version.

Svetlana R. Varfolomeeva — manuscript concept development, manuscript editing, approval of manuscript final version.

ORCID

T.3. Алиев

<https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>

Т.С. Бельшева

<https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

Е.Б. Мачнева

<https://orcid.org/0000-0003-2395-4045>

Т.Т. Валиев

<https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Н.А. Батманова

<https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

И.О. Костарева

<https://orcid.org/0000-0003-0179-2479>

Н.А. Бурлака

<https://orcid.org/0000-0002-3289-223X>

Т.И. Потемкина

<https://orcid.org/0009-0007-0074-7197>

К.А. Сергеев

<https://orcid.org/0000-0003-3225-8412>

Л.М. Кудяева

<https://orcid.org/0000-0002-8110-9811>

И.Ю. Трушкова

<https://orcid.org/0009-0000-5828-8041>

Н.М. Мурашкин

<https://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

К.И. Киргизов

<https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

С.Р. Варфоломеева

<https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Chyżyński B, Matysiak M. Blueberry muffin baby syndrome — review paper. *Nova Pediatría*. 2019;23(1):34–39. doi: <https://doi.org/10.25121/np.2019.23.1.34>
- Barnett HL, Einhorn AH. *Paediatrics*. 14th edn. New York: Appleton-Century-Crofts; 1968. p. 742.
- Mehta V, Balachandran C, Lonikar V. Blueberry muffin baby: a pictorial differential diagnosis. *Dermatol Online J*. 2008;14(2):8.
- Brodeur GM, Hogarty MD, Bagatell R, et al. Neuroblastoma. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Pizzo PA, Poplack DG, eds. 7th edn. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2016. pp. 772–797.
- Schwartz RA. Cutaneous metastatic disease. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33(2 Pt 1):161–182; quiz 183–186. doi: [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(95\)90231-7](https://doi.org/10.1016/0190-9622(95)90231-7)
- Darby JB, Valentine G, Hillier K, et al. A 3-Week-Old With an Isolated “Blueberry Muffin” Rash. *Pediatrics*. 2017;140(1):e20162598. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2598>
- Coenen EA, Zwaan CM, Reinhardt D, et al. Pediatric acute myeloid leukemia with t(8;16)(p11;p13), a distinct clinical and biological entity: A collaborative study by the International-Berlin-Frankfurt-Münster AML-study group. *Blood*. 2013;122(15):2704–2713. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-485524>
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010*. Bethesda: National Cancer Institute, 2013.
- Hafiz MG, Khaleque MA. Congenital Acute Lymphoblastic Leukemia: A Rare Presentation in a One Month Old Boy. *Pediatr Therapeut*. 2014;(4):204. doi: <https://doi.org/10.4172/2161-0665.1000204>
- Van der Linden MH, Creemers S, Pieters R. Diagnosis and management of neonatal leukaemia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17(4):192–195. doi: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2012.03.003>
- Resnik KS, Brod BB. Leukemia cutis in congenital leukemia. Analysis and review of the world literature with report of additional case. *Arch Dermatol*. 1993;129(10):1301–1306. doi: <https://doi.org/10.1001/archderm.129.10.1301>
- Roberts I, Fordham NJ, Rao A, Bain BJ. Neonatal leukaemia. *Br J Haematol*. 2018;182(2):170–184. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.15246>
- Масчан М.А., Маякова Н.В. Острый лимфобластный лейкоз у детей // *Онкогематология*. — № 1-2. — 2006. — С. 50–63. — doi: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2006-0-1-2-50-63> [Maschan MA, Myakova NV. Acute lymphoblastic leukemia in children. *Oncohematology*. 2006;(1-2):50–63. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2006-0-1-2-50-63>]

- Кисляк Н.С., Махонова Л.А., Ивановская Т.Е. *Клиническое течение острого лейкоза у детей*. — М.; 1972. — 127 с. [Kislyak NS, Makhonova LA, Ivanovskaya TE. *Klinicheskoe techenie ostrogo leikoza u detei*. Moscow; 1972. 127 p. (In Russ).]
- Паина О.В., Семенова Е.В., Маркова И.В. и др. Современные представления о терапии острого лейкоза у детей до 1 года // *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГО)*. — 2019. — Т. 6. — № 2. — С. 11–19. — doi: <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2019-6-2-11-19> [Paina OV, Semenova EV, Markova IV, et al. Modern views on the treatment of acute leukemia in children under 1 year. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2019;6(2):11–19. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2019-6-2-11-19>]
- Teixeira B, Losa A, Meireles A, et al. Blueberry Muffin Syndrome and Hyperleukocytosis in a Newborn: A Diagnostic Challenge. *Cureus*. 2024;16(1):e52869. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.52869>
- Isaacs H Jr. Fetal and neonatal leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25(5):348–361. doi: <https://doi.org/10.1097/00043426-200305000-00002>
- D’Orazio JA, Pulliam JF, Moscow JA. Spontaneous resolution of a single lesion of myeloid leukemia cutis in an infant: case report and discussion. *Pediatr Hematol Oncol*. 2008;25(5):457–468. doi: <https://doi.org/10.1080/08880010802104494>
- Dinulos JG, Hawkins DS, Clark BS, et al. Spontaneous remission of congenital leukemia. *J Pediatr*. 1997;131(2):300–303. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(97\)70170-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(97)70170-7)
- van den Berg H, Hopman AH, Kraakman KC, et al. Spontaneous remission in congenital leukemia is not related to (mosaic) trisomy 21: case presentation and literature review. *Pediatr Hematol Oncol*. 2004;21(2):135–144. doi: <https://doi.org/10.1080/08880010490273000>
- Bresters D, Reus ACW, Veerman AJP, et al. Congenital leukemia: the Dutch experience and review of the literature. *Br J Haematol*. 2002;117(3):513–524. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03459.x>
- Zhang IH, Zane LT, Braun BS, et al. Congenital leukemia cutis with subsequent development of leukemia. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(2 Suppl):S22–S27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.04.038>
- Sotiriou E, Manousari A, Apalla Z, et al. Aleukaemic congenital leukaemia cutis: a critical primary sign of systemic disease. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(2):203–204. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-1005>