

Куклин И.А.¹, Кохан М.М.¹, Зильберберг Н.В.¹, Складар М.С.², Демидов С.М.³, Римар О.Г.¹, Сорокина Н.Д.¹, Сафронова Г.Д.¹

Случай диагностики редкого варианта Т-клеточной лимфомы кожи

1- ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург; 2- ООО «Европейский медицинский центр УГМК-Здоровье», г. Екатеринбург.; 3- ГОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург.

Kuklin I.A., Kokhan M.M., Zilberberg N.V., Sklyar M.S., Demidov S.M., Rimar O.G., Sorokina N.D., Safronova G.D.

Diagnostics of a rare variant of the cutaneous T-cell lymphoma

Резюме

Представлено собственное наблюдение пациентки с редким вариантом Т-клеточной лимфомы кожи - первичной кожной CD4+ плеоморфной Т-клеточной лимфомой кожи из клеток малого и среднего размера (Pleomorphic small/medium-sized cutaneous T-cell lymphoma (CSMTCL)). Диагноз был установлен на основании комплексной оценки клинических проявлений, течения заболевания, характерных гистологических и иммуноморфологических признаков.

Ключевые слова: первичная кожная CD4+ плеоморфная Т-клеточная лимфома кожи из клеток малого и среднего размера (Pleomorphic small/medium-sized cutaneous T-cell lymphoma (CSMTCL))

Summary

This article presents a case of a rare variant of the T-cell lymphoma of the skin - primary cutaneous CD4+ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma (SMPTCL). Diagnostics was based on the clinical manifestations, the characteristic histological and immunomorphological signs of the disease.

Key words: primary cutaneous CD4+ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma

Введение

Первичная кожная CD4+ плеоморфная Т-клеточная лимфома кожи из клеток малого и среднего размера (SMPTCL) согласно классификации ВОЗ/EORTC является подтипом первичной кожной периферической Т-клеточной лимфомы с индолентным течением [1].

Заболевание редкое, частота встречаемости составляет 5-10% в структуре Т-клеточных кожных лимфом. Чаще возникает у взрослых, характеризуется высыпаниями в виде одиночной бляшки или опухоли, как правило, на лице и шее (75%) или верхней половине туловища, в связи с чем, SMPTCL необходимо дифференцировать от первичной В-клеточной лимфомы кожи, анапластической крупноклеточной CD30+ лимфомы кожи, опухолевой стадии грибкового микоза, псевдолимфомы, дерматофибромы, что продиктовано разностью терапевтических подходов и прогноза заболеваний [2-4].

Диагностика первичной кожной CD4+ плеоморфной Т-клеточной лимфомы кожи из клеток малого и среднего размера основывается на совокупности клинической картины, гистологических и иммуноморфологических данных [5]

Морфологическая картина биоптата кожи при SMPTCL характеризуется наличием диффузного или узлового инфильтрата в дерме с тенденцией к проникновению в подкожную клетчатку. В составе инфильтрата типично преобладание малых и средних плеоморфных Т-клеток. Крупные плеоморфные клетки могут присутствовать, но составлять не более 30%. Возможна значительная примесь малых реактивных лимфоцитов, гистиоцитов и эозинофилов. В-клетки могут присутствовать от 10 до 40% в составе инфильтрата в виде дискретно расположенных крупных иммунобластов и узелков из малых лимфоцитов, напоминающих первичные фолликулы. [3,4].

При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки при SMPTCL имеют CD3+, CD4+, CD8-, CD30- фенотип, в большинстве случаев с нормальной экспрессией Т-клеточных антигенов CD2, CD3, CD5, и CD7, реже - с потерей пан Т-клеточных маркеров. Ki-67 экспрессируют не более 10-30% клеток инфильтрата. Плазматические клетки экспрессируют κ- и λ-легкие цепи иммуноглобулинов. Цитотоксические белки, как правило, не экспрессируются. В большинстве случаев методом

ПЦР выявляется клональная перестройка T-клеточного рецептора [6].

Объем терапии при SMPTCL должен быть соразмерен с выраженностью клинических проявлений. Для удаления изолированных, солитарных очагов применяется локальная лучевая терапия и методы хирургического лечения. В случае диссеминированных поражений кожи, вовлечения в процесс внутренних органов, применяются различные варианты полихимио- и лучевой терапии, α -интерфероны, а также трансплантация аутологичных стволовых клеток [7-9].

Описываемые лимфомы имеют довольно благоприятный прогноз, 5-летняя выживаемость больных составляет 60-80%. Случаи солитарных или локализованных поражений кожи, а так же наличие CD4-позитивного и CD8-негативного фенотипа имеют наиболее благоприятный прогноз.

В качестве примера клинических проявлений и иммуногистохимической диагностики первичной кожной CD4+ плеоморфной T-клеточной лимфомы кожи из клеток малого и среднего размера приводим собственное наблюдение.

Больная Г., 42 лет, обратилась в клинику ООО «Европейский медицинский центр УГМК-Здоровье» с жалобами на опухолевидное образование на коже лба, болезненность в области заушных и верхних шейных лимфоузлов справа.

Считает себя больной в течение 5 лет, на протяжении которых отмечает медленное увеличение размеров новообразования на коже лба. Наблюдалась у дерматовенеролога по месту жительства с диагнозом: «гемангиома», лечение не проводилось.

При обращении в клинику общее состояние больной удовлетворительное. Со стороны внутренних органов патологических изменений не выявлено.

Status localis: на коже височной области справа локализуется опухолевидное образование плотнo-эластической консистенции, безболезненное при пальпации, неправильной формы, размером до 5x7 см, со слегка бугристой поверхностью, по периферии которого имеются несколько узелков от 3 до 10 мм в диаметре. Все образования имеют розово-цианотичную окраску и блестящую поверхность без шелушения (рис. 1 - *этой и другие рисунки к статье см. на специальной цветной вставке журнала - прим. ред.*). Регионарные лимфатические узлы увеличены, мягко-эластической консистенции, с легкой болезненностью при пальпации.

Лабораторные данные: Общий анализ крови: Hb - 126,0 г/л, эритроциты - $4,2 \times 10^{12}/л$, лейкоциты - $4,2 \times 10^9/л$, СОЭ - 10 мм/ч. В общем анализе мочи, биохимическом анализе крови и иммунограмме отклонений не выявлено. Исследование крови на вирусные гепатиты, ВИЧ и комплекс серологических реакций к *Treponema pallidum* отрицательные. По данным рентгенологического исследования грудной клетки патологических изменений не выявлено. УЗИ органов брюшной полости без патологии. УЗИ шейных лимфоузлов: справа увеличены лимфоузлы верхней группы, заушный лимфоузел - 25x19 мм, узел у

бифуркации общей сонной артерии - 32x12 мм. МРТ головного мозга: патологии не выявлено.

В клинике ФГБУ «УрНИИДВНИИ» Минздрава России была проведена инцизионная биопсия кожи из области очага. Патоморфологическое исследование биоптата кожи: в эпидермисе гиперкератоз, акантоз, очаговый спонгиоз. Во всех отделах дермы плотный диффузно-нодулярный инфильтрат без признаков эпидермотропизма, представленный смесью клеток, среди которых преобладают лимфоидные клетки малого и среднего размера с умеренно выраженными признаками клеточной атипичности, имеющие удлинённые гиперхромные ядра неправильных очертаний. В значительном количестве определяются лимфоциты обычного вида, гистиоциты, в том числе гигантские многоядерные клетки, неравномерно расположенные эозинофилы, иммунобласты и плазмощиты. Имеется пролиферация капилляров. В пограничной зоне расположено большое количество лимфатических фолликулов с крупными светлыми центрами (рис. 2,3).

При иммуногистохимическом исследовании биоптата кожи: иммунофенотип подавляющего большинства клеток инфильтрата CD3 (PS1)+, CD4 (4B12)+, CD8 (SP16)-, CD30 Ab-1 (Ber-H2)-. Определяются рыхло расположенные немногочисленные CD8+ лимфоциты. В-лимфоциты (CD20+) расположены разрозненно в толще инфильтрата или образуют фолликулы с характерной зональностью: Bcl-6 Ab-2 (Bl 6.02)+, Bcl-2 alpha Ab-1 (100/D5) - в светлых центрах и Bcl-2+, Bcl-6 - зоне мантии. Экспрессия Ki67 (SP6) составляет около 10% в зоне T-клеточного инфильтрата и около 90% в светлых центрах фолликулов (рис. 4).

С учетом клинических, морфологических и иммуногистохимических данных больной был установлен окончательный нозологический диагноз: Первичная кожная CD4+ плеоморфная T-клеточная лимфома кожи из клеток малого и среднего размера (ICD-O код 9709/3). Больная была направлена на лечение к онкогематологу.

Заключение

Представленный клинический случай подтверждает сложность установления диагноза первичной кожной CD4+ плеоморфной T-клеточной лимфомы кожи из клеток малого и среднего размера в виду малосимптомного течения и медленного прогрессирования заболевания, подчеркивает необходимость проведения клинико-лабораторного обследования больного с использованием современных гистологических и иммуногистохимических методов исследования биоптата кожи. ■

Куклин Игорь Александрович - к.м.н., старший научный сотрудник научного клинического отдела дерматологии ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург. Кохан Муза Михайловна - профессор, д.м.н., заведующий научным клиническим отделом дерматологии ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург; **Зильберберг Наталья Владимировна**, д.м.н., доцент, заместитель директора ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Скляр Михаил Семенович** - д.м.н., генеральный директор ООО «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье», г. Екатеринбург; **Демидов Сергей Михайлович** - профессор, д.м.н., заведующий кафедрой онкологии и медицинской радиологии ГОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург; **Римар Ольга Генриховна** - младший научный сотрудник научного экспериментально-лабораторного отдела ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дер-

матовенерологии и иммунопатологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург; **Сорокина Н.Д.** – младший научный сотрудник научного экспериментально-лабораторного отдела ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург; **Сафронова Г.Д.** - к.б.н., старший научный сотрудник научного экспериментально-лабораторного отдела ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург; **Автор, ответственный за переписку: Куклин Игорь Александрович**, 620076, г. Екатеринбург, ул. Щербакова, д. 8, тел.: 8-912-26-19-777, e-mail: kuklin71@mail.ru.

Литература:

1. Willemze R., Jaffe E., Burg G., et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105(10):3768–3785.
2. Williams V.L., Torres-Cabala C.A., Duvic M. Primary Cutaneous Small- to Medium-sized CD4+ Pleomorphic T-Cell Lymphoma. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2011;12(6):389-401.
3. Grogg K.L., Jung S., Erickson L.A., McClure R.F., Dogan A. Primary cutaneous CD4-positive small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a clonal T-cell lymphoproliferative disorder with indolent behavior. *Mod Pathol.* 2008; 21(6): 708-715.
4. Bradford P.T., Devesa S.S., Anderson W.F., Toro J.R. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood.* 2009; 113(21): 5064–5073.
5. Сафонова Г.Д., Кохан М.М., Зильберберг Н.В., Римар О.Г., Куклин И.А. Оптимизация диагностики и перспективы патогенетических исследований первичных лимфом кожи (обзор литературы). *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2014; 12: 264-268.
6. LeBoit P.E., Burg G., Weedon D. et. al. *Pathology and Genetics of Skin Tumours.* IARC Press Lyon; 2006; 186-187.
7. Toberer F., Hartschuh W., Hadaschik E. Primary cutaneous CD4+ small- to medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: temporary remission by oral doxycycline; *JAMA Dermatol.* 2013; 149(8): 956-959.
8. Grogg K., Jungl S., Erickson L., et. al. Primary cutaneous CD4-positive small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a clonal T-cell lymphoproliferative disorder with indolent behavior. *Modern Pathology.* 2008; 21: 708–715.
9. Галил-Оглы Г.А., Молочков, В.А., Сергеев Ю.В. *Дерматоонкология. М.: Медицина для всех; 2005.*



Рисунок 1. Больная Г., клинические проявления первичной кожной CD4+ плеоморфной Т-клеточной лимфомы кожи из клеток малого и среднего размера: узелки и опухолевидные образования на коже правой височной области.

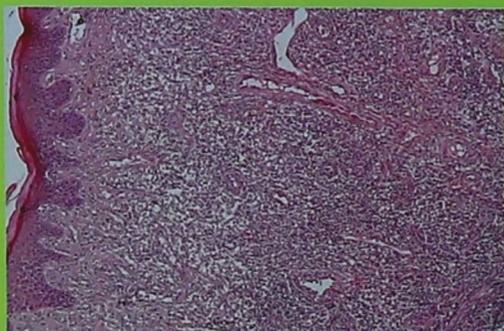


Рисунок 2. Диффузный неэпидермотропный лимфоидный инфильтрат в дерме у больной Г. (окраска гематоксилин и эозин, увеличение 100).

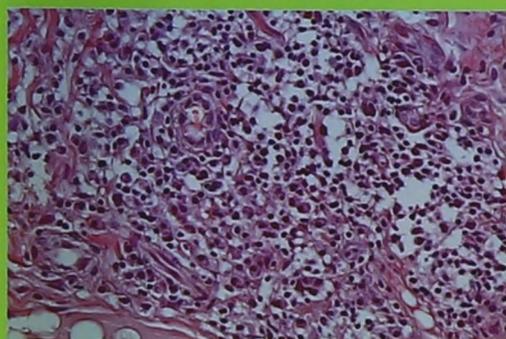


Рисунок 3. Инфильтрат в дерме из лимфоидных плеоморфных клеток малых и средних размеров (окраска гематоксилин и эозин, увеличение 400).

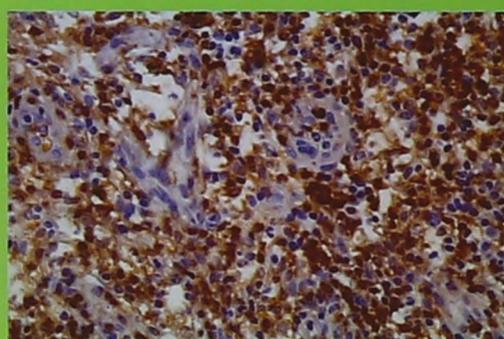


Рисунок 4. Иммуногистохимическое исследование биоптата. Экспрессия CD4 МКА на опухолевых клетках инфильтрата дермы у больной Г. (ПАП - метод, увеличение 400).