

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Кафедра дерматовенерологии



ЛИМФОМЫ КОЖИ

Учебно-методическое пособие для факультета последипломного
образования

Краснодар 2013 г.

УДК 616.5-006.441(075.8)

ББК 55.83

Л 58

Составители:

зав. кафедрой дерматовенерологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России
к.м.н., **Тлиш М. М.**,

профессор кафедры дерматовенерологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава
России, д.м.н., **Катханова О.А.**,

ассистент кафедры дерматовенерологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава
России к.м.н., **Кузнецова Т.Г.**

ассистент кафедры дерматовенерологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава
России. к.м.н., **Наатыж Ж.Ю.**

ассистент кафедры дерматовенерологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава
России. **Поповская Е.Б.**

Рецензенты:

1. зав. кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава
России д.м.н., профессор **Елисеева Л.Н.**

2. доцент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС
ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России к.м.н. **Бодня В.М.**

«ЛИМФОМЫ КОЖИ»: учебно-методическое пособие.

Краснодар, , 2013.- 62 стр.

Методическое пособие «ЛИМФОМЫ КОЖИ»: составлено на основе типового учебного плана и программы специализации (аспирантуры, ординатуры и интернатуры) выпускников медицинских институтов и медицинских факультетов университетов по специальности дерматовенерология.

Рекомендованы к печати ЦМС ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России
протокол № 5

Дата от 15.01.2014года

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие.....	4
Введение.....	5
Исторические сведения.....	7
Этиология.....	8
Патогенез.....	10
Классификация.....	12
Клинические проявления.....	16
Т-клеточные лимфомы.....	19
В-клеточные лимфомы.....	35
Диагностика.....	37
Лечение.....	43
Псевдолимфома.....	52
Лимфоцитарная инфильтрация Иесснера Канофа.....	53
Болезнь Кимуры.....	54
Актинический ретикулоид.....	55
Тестовый контроль.....	58
Эталоны ответов.....	60
Литература.....	61

ПРЕДИСЛОВИЕ

Учебно-методическое пособие посвящено одной из актуальных проблем дерматологии – лимфомам кожи. Содержит основные разделы, включающие введение, этиологию, патогенез, классификацию, клинику, диагностику и лечение. Цель учебно-методического пособия - сформировать у специалистов, общее представление о патологии, умение распознать основные симптомы лимфопролиферативных заболеваний, интерпретировать диагностические тесты, ориентироваться в возможных вариантах терапии. Предлагаемое учебно-методическое пособие предназначено для аспирантов, ординаторов, интернов и врачей ФПК и ППС и может быть использовано в учебном процессе.

Цели пособия: сформировать у клинических интернов и ординаров, врачей специалистов учреждений здравоохранения и медицинских организаций представления, знания, умение и навыки на основе содержания раздела, а так же целостное отношение к приобретенным знаниям и умениям как профессионально ориентированным.

Клинические интерны и ординаторы, врачи, специалисты учреждений здравоохранения и медицинских организаций должны получить и самостоятельно использовать приобретенные навыки:

-о клинико - диагностических особенностях поражений при лимфомах кожи.

Клинические интерны и ординаторы, врачи, специалисты учреждений здравоохранения и медицинских организаций должны самостоятельно использовать приобретенные умения и навыки:

-в проведении профилактических мероприятий

- в правильной консультации пациентов

Клинические интерны и ординаторы, врачи, специалисты учреждений здравоохранения и медицинских организаций должны обладать основами компетентности знаний по лимфомам кожи после изучения данной патологии.

Данное пособие включает краткую теоретическую часть в виде описания современных сведения о лимфомах кожи, о правильности консультирования больных с диагнозом лимфома кожи, тестовый контроль знаний по лимфомам кожи и список литературы.

Учебно - методическое пособие, предназначено для клинических интернов и ординаторов, врачей, курсантов ФПК и ППС. Она может быть в качестве учебного материала студентами медицинских ВУЗов

ВВЕДЕНИЕ

Лимфомы – это, в абсолютном большинстве случаев, системные опухолевые заболевания. В отличие от злокачественных клеток солидных опухолей лимфоидные клетки также как и нормальные лимфоциты, легко поступают в кровеносное русло, способны циркулировать в крови и заселять любые участки организма человека. Среди лимфом встречаются, как стремительно прогрессирующие, быстро приводящие к смерти, так и вялотекущие (хотя часто неизлечимые), развивающиеся на протяжении 10-20 лет и более.

Клиническая картина при лимфомах разнообразна, характер распространения опухоли непредсказуем. Кроме того, у многих больных первичная опухоль имеет экстранодальную локализацию, а у других заболевание начинается с симптомов лейкоза. Примерно у 10-15% больных НХЛ впервые проявляется экстранодальным очагом опухолевого роста, например в коже или мягких тканях.

Лимфомы кожи (ЛК) составляют многочисленную группу заболеваний, попадающих в поле зрения и дерматологов, и онкогематологов. Лимфомы кожи относятся к наиболее тяжелым онкогематологическим заболеваниям кожи, развитие которых обусловлено моноклональной пролиферацией в коже аффинных лимфоцитов. Лимфомы кожи морфологически сопоставимы с лимфомами других локализаций, например, желудочно-кишечного тракта или лимфоузлов.

Злокачественные лимфопролиферативные процессы в коже могут возникать у больных лейкозами и лимфомами при наличии системного поражения кроветворной и/или лимфоидной ткани. В таких случаях вовлечение кожи в патологический процесс происходит в развернутой стадии заболевания и носит вторичный характер.

Эпидемиологические и статистические данные о злокачественных лимфомах кожи в России отсутствуют, однако практика свидетельствует об увеличении числа таких больных. Увеличение числа впервые регистрируемых ЛК происходит параллельно с ростом системных лимфопролиферативных заболеваний.

Сравнительный анализ заболеваемости ЛК в различных странах затруднен в связи с тем, что не все авторы представляют данные в виде интенсивных показателей заболеваемости (впервые зарегистрированной на 100 тыс. населения). Известно, что в США в последние годы этот показатель в различных штатах страны колеблется от 0,4 до 0,7, причем наиболее высокая заболеваемость отмечается среди афроамериканского населения. В Швеции он составляет 0,3, в Германии показатель колеблется от 0,5 до 1, в Израиле он составляет для мужчин – 0,7, для женщин – 0,35.

В Московской области в среднем интенсивный показатель заболеваемости составляет – 0,24. В Краснодарском крае самостоятельный регистр ЛК не существует, а лимфопролиферативные заболевания протекающие с поражением кожи входят в общий регистр лимфом.

Анализ структуры заболеваемости ЛК показывает, что мужчины болеют значительно чаще, чем женщины, в среднем соотношение 2:1. ЛК возникают преимущественно у лиц пожилого и старческого возраста (от 50 до 80 лет), что соответствует тенденции развития опухолевых заболеваний. Больные с Т-лимфомами кожи составляют около 65% от общего числа, В-лимфомами – не более 20%.

В последние годы созданы научные объединения специалистов различных стран, занимающихся проблемой ЛК, в частности, Международное сообщество по изучению кожных лимфом (ISCL) и рабочие группы ученых различных стран, которые функционируют при Европейской организации исследований и терапии рака (CLPG/ EORTC), что позволяет унифицировать исследования в области классификаций, диагностики и терапии лимфопролиферативных заболеваний кожи.

ИСТОРИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ

Термин "злокачественные лимфомы", был предложен австрийским хирургом Теодором Бильротом, в настоящее время применяется для обозначения злокачественных опухолей лимфоидной ткани. В 1806 г Алибер, описал больного, высыпания у которого он обозначил как грибовидный микоз. В 1862 г Базен установил в течении грибовидного микоза эритематозную, бляшечную и опухолевую стадии, обосновав его классическую форму. В 1885 г Видаль и Брок выделили обезглавленную форму. В 1892 г Аллопо и Бенье - эритродермическую. В 1938г Сезари(Sezary) и Бувре (Bouvrain) описали 2 больных эритродермией и лимфаденопатией с наличием в крови необычного вида клеток, которые они отнесли к моноцитарному ряду. В 1953 г Wilson и Fielding предложили обозначать этот симптомокомплекс как синдром Сезари. В середине 20-го века широко применялся термин «ретикулезы кожи», под которым понимали опухолевые поражения кожного покрова, обусловленные ретикулярными клетками. Теперь установлено, что эти поражения обусловлены В-лимфоцитами.

ЭТИОЛОГИЯ

Этиология злокачественных лимфом кожи не установлена. В качестве возможного фактора развития злокачественных лимфом кожи рассматриваются ретровирусы, вирус Т-клеточного лейкоза человека (HTLV-1), цитомегаловирус, вирус Эпштейна—Барра, вирус простого герпеса 8 типа; химические вещества, используемые в промышленности, строительстве, сельском хозяйстве; повышенная радиация и инсоляция; прием некоторых ЛС. Эти факторы повышают риск появления мутантного клона лимфоцитов и усиливают их миграцию в кожу. При постоянной антигенной стимуляции и нарушениях в системе иммунной защиты создаются условия, при которых возникший злокачественный клон лимфоцитов может выжить и увеличиться. В пользу этого свидетельствуют положительные результаты выделения Т-лимфотропного вируса человека 1-го типа (HTLV-1) у больных грибовидным микозом и синдромом Сезари, а также выявление у таких больных антител к этому вирусу.

На роль наследственных факторов указывает обнаружение при отдельных нозологических формах злокачественных лимфом кожи определенных антигенов гистосовместимости системы HLA класса I. Антигены гистосовместимости В-5 и В-35 часто встречаются у больных с злокачественными лимфомами кожи высокой степени злокачественности, а антигены А-10 — у больных с злокачественными лимфомами кожи менее агрессивного течения. Антигены гистосовместимости В8 определяются преимущественно у больных эритродермической формой грибовидного микоза.

Опухолевые лимфоциты могут образовываться в любом лимфоидном органе (вилочковой железе, костном мозге, селезенке, лимфатических узлах, лимфоидных скоплениях по ходу желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей) и диссеминировать в кожу (вторичные злокачественные лимфомы кожи). При первичных злокачественных лимфомах кожи имеет место первичное поражение дермы на начальных этапах патологического процесса.

Большая роль в возникновении злокачественных лимфом кожи отводится коже как органу, активно участвующему в генерации локальных и общих иммунных ответов с вовлечением всей иммунной системы. Значительную часть лимфопролиферативных заболеваний рассматривают как опухоли собственно иммунной системы кожи.

Многие исследователи придерживаются концепции инфекционной природы злокачественных лимфом кожи. Развитие грибовидного микоза, одной из наиболее распространенных форм ЛК, связывают с ретровирусами HTLV-1 подтипа С, которые обнаруживают у больных грибовидным микозом в свежих и длительно культивированных

лимфоцитах периферической крови, в лимфоузлах, а также в пораженной коже – в кератиноцитах и клетках Лангерганса. Обсуждается также роль бактериальных токсинов (суперантигенов) в инициации ЛК, усиливая активацию иммунокомпетентных клеток и развитие реакций иммунного воспаления кожи.

Как правило, конкретная причина возникновения большинства случаев ЛК остается неизвестной. Однако, существуют ряд предрасполагающих факторов, которые могут увеличить риск развития этих заболеваний.

Предрасполагающие факторы:

- наследственность;
- инфекции;
- вредности промышленного производства (химического, строительного, сельского хозяйства);
- лекарственные средства (антигистаминные, гипотензивные, антидепрессанты, противосудорожные, блокаторы кальциевых каналов, длительное применение наружных средств, содержащих деготь, ланолин в чистом виде);
- физические факторы (ионизирующая радиация; инсоляция; ультрафиолетовое облучение)
- предрасполагающим фоном для развития ЛК могут служить хронические дерматозы (атопический дерматит, псориаз и др.);

При воздействии разнообразных мутагенных агентов возникновение опухоли, в конечном счете, детерминировано генетически. Значение наследственных факторов в развитии лимфом подтверждается повышением частоты заболеваемости среди лиц с наследственными болезнями.

ПАТОГЕНЕЗ

Центральное место в патогенезе ЛК принадлежит развитию иммунопатологических процессов в коже, главным из которых является неконтролируемая пролиферация клональных лимфоцитов. Понимание этих процессов напрямую связано с представлениями о морфофункциональных особенностях лимфоидной ткани кожи и ее взаимоотношениях с другими иммунокомпетентными структурами кожи в норме. Установлено, что лимфоидная ткань кожи осуществляет свои иммунологические функции как фиксированная ткань, а с помощью лимфоцитов, постоянно рециркулирующих между кровью и кожей. Методом иммунофенотипирования с моноклональными антителами на этих лимфоцитах у здоровых лиц обнаруживают высокоаффинные, органоспецифические по отношению к коже рецепторы лимфоцитов, определяющие их аффинность к кожной ткани – CD – 45RO(маркер клеток памяти). Лимфоциты аффинные к коже, а также регионарные лимфоузлы, куда происходит постоянная миграция из кожи «антигенобозначенных» клеток в настоящее время принято обозначать, как «лимфоидную ткань ассоциированную с кожей» (SALT-система). При этом некоторые авторы, учитывая топографические и функциональные особенности Т- и В-лимфоцитов в коже, разделяют понятие о лимфоидной ткани кожи на Т-клеточную и В-клеточную лимфоидную ткань кожи.

В группе ЛК удельный вес заболеваний, в основе которых лежит Т-лимфоцитарная пролиферация, значительно превосходит удельный вес В-лимфом, и это отражает реальное соотношение Т- и В-лимфоцитов в нормальной коже.

Пролиферация лимфоцитов в коже непосредственно связана с участием эпидермиса и его активной функциональной ролью. В настоящее время принято считать, что иммунопатологический процесс при ЛК начинается со стимуляции эпидермальных клеток различными факторами, их иммунологической активации. Это подтверждается морфологическими изменениями эпидермиса на ранних стадиях развития большинства нозологических форм большинства ЛК в виде акантоза, обусловленного усилением пролиферативной активности эпидермальных клеток, а также экзоцитозом лимфоцитов в эпидермис.

Как и при других онкологических заболеваниях, в патогенезе ЛК огромное значение имеет накопление генетических дефектов, касающихся генов, регулирующих рост, дифференцировку, активацию и апоптоз лимфоцитов. Цитогенетические и молекулярно-генетические исследования выявляют разнообразные и многочисленные хромосомные aberrации и дефекты генов лимфоцитов у больных различными клиническими формами ЛК. Установлены транслокации, ассоциированные с некоторыми

лимфопрولیферативными опухолям кожи. При В-клеточных ЛК хромосомные аномалии описывают значительно чаще, чем при Т-клеточных, но они не всегда носят специфический характер.

Также считается, что основа патологического звена в развитии первичных лимфом кожи — система иммунопатологических реакций, при развитии которых происходит иммунный конфликт между пролиферирующими лимфоцитами и иммунокомпетентными клетками, осуществляющими иммунный надзор, следствием которых является пролиферация клеток лимфоидного ряда, различающихся по своим иммунофенотипическим и генотипическим характеристикам, появление клеток с абберантным фенотипом, и их кумуляция в коже, что находит отражение в разнообразии клинических и морфологических вариантов заболевания.

Особую роль в развитии злокачественных лимфопрولیферативных процессов в коже отводят дисбалансу в системе цитокинов. Повышенная экспрессия цитокинов на ранних этапах опухолевого процесса приводит к постоянному привлечению иммунокомпетентных клеток реактивного характера, поддержанию воспалительной реакции в коже и дополнительному повреждению тканей. Среди цитокинов, стимулирующих рост злокачественных лимфом, можно назвать ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, а также ИЛ-7 и ИЛ-15. К факторам противоопухолевой защиты относят ФНО, ИЛ-1, ИНФ γ , ИЛ-10, ИЛ-12.

При прогрессировании опухолевого роста происходит ряд закономерных процессов:

- активный синтез факторов, стимулирующих опухолевый рост;
- толерантность или потеря чувствительности опухолевых клеток к факторам, ингибирующим рост опухоли;
- интенсивная продукция факторов, усиливающих ангиогенез и формирование соединительнотканной опухолевой стромы.

С учетом морфологического субстрата злокачественных лимфопрولیферативных процессов и реализующих их механизмов ЛК можно рассматривать как опухоли иммунной системы кожи, в которой при длительном иммунном напряжении возникают нарушения иммунорегуляторных процессов. По сути дела, происходит иммунный конфликт между пролиферирующими лимфоцитами и иммунокомпетентными клетками, осуществляющими иммунный надзор.

По мере прогрессирования ЛК напряженное и активное функционирование системы противоопухолевого надзора (цитотоксические лимфоциты, естественные киллеры, макрофаги, дендритические клетки) сменяется развитием дисрегуляторных и декомпенсированных процессов, что и приводит больных к летальному исходу.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация первичных ЛК представляет собой сложную задачу, поскольку, согласно современным представлениям должна отражать особенности клинического течения, морфологического строения, фенотипических и генотипических характеристик пролиферирующего пула клеток, составляющих конкретную нозологическую форму. Общепринятой классификации не существует. Большинство классификаций опухолей лимфоидной ткани основано на их морфологических и иммунологических особенностях. Злокачественные лимфомы кожи подразделяют:

- на первичные (Т-клеточную, В-клеточную, неклассифицированные);
- вторичные.

Целесообразность выделения Т- и В-клеточных лимфом обусловлена как особенностью клинической картины, так и принципиальным различием прогноза заболеваний. Если сравнивать грубо, то Т-клеточные лимфомы по клинике и прогнозу отличаются более тяжелым течением, чем кожные В-клеточные лимфомы. Клинические проявления также имеют отличия: Т-клеточные лимфомы склонны к генерализованному поражению кожного покрова, в то время как В-клеточные лимфомы часто манифестируют одиночными элементами.

В таблице 1 приведена классификация лимфом кожи ВОЗ [Heenan et al. 1996].

Таблица 1: Классификация ВОЗ [Heenan et al. 1996]

Т-клеточные лимфомы кожи	В-клеточные лимфомы кожи
<ul style="list-style-type: none">• Грибовидный микоз• Синдром Сезари• Педжетоидный ретикулез (типа Woringer-Kollop)• Т-клеточная лимфома взрослых/Лейкемия	<ul style="list-style-type: none">• Плазмоцитома кожи• Плеоморфные варианты лимфом кожи• Иммунобластная Т-клеточная лимфома• Большеклеточная анапластическая лимфома• Поражение кожи при лейкемии

Разделение лимфом по степени злокачественности легло в основу Кильской классификации (1974) с ее последующими модификациями (1978 и 1992 гг.)

Группа ТЛК низкой степени злокачественности:

- CLL-хронический Т-клеточный лимфолейкоз;
- PLL-пролимфоцитарный лимфолейкоз;
- Мелкоклеточная церебриформная лимфома (грибовидный микоз, синдром Сезари);

- Лимфоэпителиоидная (лимфома Леннарта);
- Т-клеточна лимфома AILD (ангиоиммунобластная лимфаденопатия с диспротеинемией LgX) типа;
- Лимфома Т-зоны;
- Плеоморфная мелкоклеточная лимфома;

Группа ТЛК высокой степени злокачественности:

- Плеоморфная лимфома из клеток среднего и крупного размера;
- Иммунобластная лимфома;
- Крупноклеточная анапластическая лимфома;
- Лимфобластная лимфома;
-

Кильская классификация В-клеточных злокачественных лимфом

Лимфомы низкой степени злокачественности

- Хронический лимфолейкоз (В-CLL);
- Полиморфный лимфолейкоз В-клеточного типа (В-PLL);
- Волосатоклеточный лейкоз (HCL);
- Лимфоплазмацитарная/лимфоплазмацитоидная лимфома (иммуоцитомы):
- Плазмацитарная;
- Центробласт-центроцитарная;
- Центроцитарная;
- Моноцитарная;

Лимфомы высокой степени злокачественности

- Центробластная лимфома (моно-, полиморфная, мультилобарная, центроцитарная);
- Иммунобластная лимфома;
- Лимфома Беркитта;
- Крупноклеточная анапластическая лимфома;
- Лимфобластная лимфома;
- G.Vulg и соавт. дополнили Кильскую классификацию неходжкинских лимфом большой группой редких лимфопролиферативных заболеваний . встречающихся в коже.

Редкие лимфопролиферативные заболевания и родственные:

- Гранулематозная складчатая кожа
- Лимфоэпителиоидная лимфома Леннерта
- Срединная гранулема
- Лимфоматоидный папулез
- Системный ангиоэндотелиоматоз (ангиотропная лимфома)
- Лимфоматоидный грануломатоз Либова

- Болезнь Кимуры
- Сиринго-лимфоидная гиперплазия с алопецией
- Подкожная липотропная Т-клеточная лимфома с массивной лимфаденопатией
- Синус-гистиоцитоз Розаи-Дорфмана
- Периферическая Т-клеточная лимфома ангиоиммунобластная (лимфаденопатия с диспротеинемией)
- Т-клеточная лимфома, богатая В-клетками
- Круноклеточная лимфома с мультилобарными клетками TCR-лимфома

В таблице 2 приведена современная классификация EORTC.

Таблица 2: Классификация EORTC группы "Лимфомы кожи" 1996 [Burg et al. 1994]

Т-клеточные лимфомы кожи
<i>Вялотекущие (Продолжительность жизни > 10 лет)</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Грибовидный микоз + фолликулярный муциноз, педжетоидный ретикулез • Большеклеточная ТКЛК, CD30+ (анапластическая, иммунобластная, плеоморфная) • Лимфоматиодный папулез
<i>Быстро прогрессирующие (продолжительность жизни < 5 лет)</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Синдром Сезари • Большеклеточная ТКЛК, CD30- (иммунобластная, плеоморфная)
<i>Переходные</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Гранулематоз кожи • Плеоморфная ТКЛК, мелко-/среднеклеточная подкожная панникулитоподобная ТКЛК
В-клеточные лимфомы кожи
<i>Вялотекущие (Продолжительность жизни > 10 лет)</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Центроцитарная лимфома • Иммуноцитома (включая В-клеточную лимфому краевой зоны)
<i>Быстро прогрессирующие (продолжительность жизни < 5 лет)</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Синдром Сезари • Большеклеточная В-клеточная лимфома ног
<i>Переходные</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Интраваскулярная ВКЛК • Плазмоцитома

В связи с тем, что в классификации EORTC не учитываются вторичные ЛК, что необходимо в клинической и патологоанатомической

работе в Лионе в 2003г. И в Цюрихе в 2004 г. разработали новую ВОЗ/ЕОРТС-классификацию лимфопролиферативных заболеваний кожи. Она основана на классификации ЕОРТС (для кожных лимфом) и классификации ВОЗ (для нодальных лимфом).

ВОЗ/ЕОРТС-КЛАССИФИКАЦИЯ ЛИМФОМ КОЖИ (2005г.)

Лимфомы из зрелых Т-лимфоцитов и НК-клеток:

Грибовидный микоз (ГМ)

Варианты ГМ:

- Педжетоидный ретикулез (локализованное заболевание);
- Фолликулотропный, сининготропный, гранулематозный;

Субтипы ГМ:

- Гранулематозная вялая кожа;
- Синдром Сезари

CD30+ Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания кожи:

- Лимфоматиоидный папулез;
- Первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома;

Подкожная паникулитоподобная Т-клеточная лимфома

Первичная кожная периферическая Т-клеточная лимфома

Субтипы первичной кожной периферической Т-клеточной лимфомы:

- Первичная кожная агрессивная периферическая эпидермотропная CD8+ Т-клеточная лимфома;
- Кожная гамма-дельта положительная Т-клеточная лимфома;
- Первичная кожная CD4+ плеоморфная Т-клеточная лимфома из мелких и средних лимфоидных клеток;

Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип:

- Вакциниформоподобная лимфома (вариант);
- Т-клеточная лимфома/лейкемия взрослых;
- Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома;

Лимфомы из зрелых В-лимфоцитов

Кожная В-клеточная лимфома маргинальной зоны (MALT-тип)

Первичная кожная В-клеточная лимфома из клеток фолликулярных центров

Варианты:

- Фолликулярная
- Фолликулярная и диффузная
- Диффузная

Диффузная кожная крупноклеточная В-лимфома нижних конечностей

Диффузные кожные крупноклеточные В-лимфомы и др.

Внутрисосудистая крупноклеточная В-лимфома

Лимфатоидный грануломатоз
 В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз
 Лимфома мантийной зоны
 Лимфома Беркитта

Гемопоэтические лимфомы из незрелых клеток

Бластная НК-клеточная лимфома CD4+/CD56+, гематодермальная
 Лимфобластная лейкемия/лимфома из клеток-предшественников
 Т-лимфобластная лимфома
 В-лимфобластная лимфома
 Миелоидные и моноцитарные лейкемии

Болезнь Ходжкина

Клинические признаки и симптомы

ТЗЛК	ВЗЛК
<p><i>Для злокачественных Т лимфом кожи характерны:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -медленная эволюция очагов поражения в течение многих лет от пятен на ранних этапах заболевания до крупных узловатых опухолевых поражений в более поздних стадиях; -сходство ранних клинических проявлений ТЗЛК с банальными воспалительными дерматозами; -склонность к распространению процесса вплоть до развития тотального поражения кожи — эритродермии; -полиморфизм кожных проявлений; -наличие клинических симптомов, свидетельствующих о поражении эпидермиса (эксфолиации, гиперкератозы ладоней и подошв, дисхромии); -типичные гистологические признаки поражения эпидермиса на ранних стадиях заболевания: 	<p><i>Наиболее типичными клиническими проявлениями ВЗЛК являются :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -солитарные или сгруппированные узелки или узлы сферической формы с гладкой, блестящей поверхностью. Реже первичными элементами могут быть бляшки различного размера. В-клеточные ЛК нередко имеют клиническое сходство с доброкачественными лимфоплазиями кожи(лимфоцитомой, лимфоцитарной инфильтрацией кожи Иесснера—Канофа и др.). -в очагах поражения у больных ВЗЛК, как правило, отсутствуют клинические признаки поражения эпидермиса эксфолиативные явления. -характерными общими морфологическими признаками для ВЗЛК являются интактный эпидермис, отсутствие эпидермотропизма пролиферата, чаще имеющего мономорфный характер, располагающегося в

акантоз, очаговая гидропическая дистрофия базальных клеток, митозы эпидермальных клеток, экзоцитоз лимфоцитов в эпидермисе и образование микроабсцессов Потрие (у больных грибовидным микозом);

- эпидермотропизм дермального пролиферата, особенно в начале развития заболевания;
- полиморфизм клеточного состава пролиферата, особенно на начальных стадиях ТЗЛК, с наличием большого количества эозинофилов и плеоморфных атипичных лимфоидных клеток, как правило с церебриформными ядрами;
- наличие на атипичных лимфоцитах фенотипических и генотипических маркеров, подтверждающих принадлежность к популяции Т-лимфоцитов;
- выявляемая с помощью генотипического анализа перегруппировка структур Т-клеточного рецептора лимфоцитов пролиферирующего клона;
- относительно длительная автономность развития очагов поражения первоначально только в коже с последующим вовлечением других органов и систем на финальных этапах заболевания.

средних и нижних отделах дермы.

- лимфоэпителиальное взаимодействие при ВЗЛК по сравнению с ТЗЛК выражено гораздо слабее, что находит подтверждение в снижении активности ряда эпидермальных цитокинов, содержание которых повышено у больных ТЗЛК.
- пролиферирующие лимфоциты при ВЗЛК имеют типичные для этих клеток фенотипические маркеры (CD19, CD20, CD22, CD28, CD 79a).
- злокачественность пролиферирующего клона В-лимфоцитов подтверждают aberrации пролиферирующих лимфоцитов, а также выявляемые с помощью ПЦР перестройки генов, кодирующих тяжелые цепи иммуноглобулинов.
- клинические варианты ВЗЛК разнообразны. Темпы роста опухоли и ее склонность к метастазированию непосредственно зависят от морфологического типа опухоли, в частности от степени дифференцировки пролиферирующего клона лимфоцитов.
- клинически наиболее типичными проявлениями В-лимфом служат очаги поражения в виде мелких узлов интенсивно-розового, синюшного или синюшно-красного цвета, с четкими границами, которые постепенно увеличиваются в размерах. Изредка такие элементы могут спонтанно разрешаться. Опухоли могут быть солитарными или множественными, нередко сгруппированными, чаще всего располагаются асимметрично в

	области лица, верхних или нижних конечностей, однако могут возникать и на туловище.
--	---

Практически все современные классификации лимфопролиферативных заболеваний, в том числе и ЛК, базируются на совокупности четырех основных критериев: клинического, морфологического, иммунофенотипического и генотипического, позволяющих выделять конкретные нозологические формы. Отсутствие общепринятой отечественной классификации ЛК в настоящее время объясняется недостаточными методическими возможностями идентификации различных клинико-морфологических вариантов этих заболеваний.

Т-КЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФОМЫ КОЖИ

Т-клеточные ЛК представляют собой гетерогенную группу заболеваний, в основе развития которых лежит моноклональная злокачественная пролиферация Т-лимфоцитов, начинающаяся в коже, с течением времени прогрессирующая и вовлекающая в патологический процесс лимфоузлы, периферическую кровь и внутренние органы.

В Европе также принято деление Т-клеточных лимфом на различные подгруппы по цитоморфологическому принципу, основанному на определении CD рецепторов. Разумеется, учитывается также клиническое течение.

Грибовидный микоз является самым распространенным среди Т-клеточных ЛК (ТЛК) и в общей структуре занимает около 64%. Синдром Сезари, который в настоящее время рассматривается как лейкоэмический вариант эритродермической формы грибовидного микоза, составляет около 3-4% среди всех форм ТЛК. Еще более редко в клинической практике диагностируют такие формы как лимфоматоидный папулез, педжетоподобный ретикулез, гранулематозная складчатая кожа и некоторые другие клинические варианты.

Клиническая картина определяется степенью дифференцировки опухолевых клеток. Обычно это зрелые Т-лимфоциты со свойствами Т-хелперов. Они обладают выраженным эпидермотропизмом. Инfiltrат залегает преимущественно в сосочковом слое дермы и проявляется пятнами, бляшками с нерезкими границами, узелками, эритродермией. Высыпания сопровождаются мокнутием и зудом, оставляют после себя поверхностную атрофию кожи. При прогрессировании процесса снижается эпидермотропизм Т-лимфоцитов, усиливается их миграционная активность. В результате инfiltrат распространяется от сосочкового слоя дермы в сетчатый, что приводит к появлению бляшек с резкими границами и узлов, склонных к изъязвлению. С нарастанием тяжести процесса при ТЛК в крови больных отмечаются моноцитоз, лейкопения. При эритродермической форме ТЛК (синдром при -Сезари) в крови отмечаются лейкоцитоз с нейтрофилезом, эозинофилией, резко повышен уровень IgE; при лейкоэмическом варианте ТЛК (синдром Сезари) лейкоцитоз может достигать 30000, реже 60000, а иногда 200000.

Наиболее характерные клинико-морфологические особенности ТЛК:

- медленная эволюция очагов поражения в течение многих лет – от пятен на ранних стадиях заболевания до крупных узловатых опухолевых поражений в более поздних стадиях;
- сходство ранних клинических проявлений ТЛК с банальными воспалительными дерматозами;

- склонность к распространению процесса вплоть до развития тотального поражения кожи – эритродермия;
- полиморфизм кожных проявлений;
- наличие клинических симптомов, свидетельствующих о поражении эпидермиса, особенно в начале заболевания (эксфолиация, гиперкератозы ладоней и подошв, дисхромии);
- типичные гистологические признаки поражения эпидермиса на ранних стадиях заболевания: акантоз, очаговая гидропическая дистрофия базальных клеток, митозы эпидермальных клеток, экзоцитоз лимфоцитов в эпидермис и образование микроабсцессов Потрие (у больных грибовидным микозом);
- эпидермотропизм дермального пролиферата, особенно в начале заболевания;
- гранулемоподобный и полиморфный характер клеточного состава пролиферата;
- экспрессия пролиферирующими лимфоцитами специфических антигенов (фенотипических маркеров), подтверждающих принадлежность к популяции Т-лимфоцитов;
- выявляемая с помощью генотипического анализа (ПЦР) перегруппировка структур Т-клеточного рецептора лимфоцитов пролиферирующего клона, свидетельствующая о переустройстве генома и моноклональности таких клеток;
- относительно длительная автономность (иногда десятки лет) развития очагов поражения – первоначально в коже с последующим вовлечением других органов и систем на финальных стадиях заболевания.

ГРИБОВИДНЫЙ МИКОЗ

Грибовидный микоз (ГМ) – первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома кожи, отличительной чертой которой является пролиферация Т-лимфоцитов малых и средних размеров с церебриформными ядрами.

Грибовидный микоз является самой частой злокачественной лимфомой кожи, составляет 1% всех лимфом и половину Т-клеточных кожных лимфом. Развитие ГМ обусловлено размножением зрелых, преимущественно CD4+ клеток. ГМ обычно возникает в возрасте 40-50 лет, чаще болеют мужчины (2: 1). Заболеваемость ГМ в мире составляет 0,36 на 100000 населения.

ГМ, особенно на ранних стадиях, может симулировать различные доброкачественные кожные процессы, такие как экзема, псориаз, аллергический контактный дерматит.

Существует понятие «премикоз» применительно к заболеваниям, которые клинически сходны с ранними проявлениями ГМ и потенциально являются угрожаемыми по способности трансформироваться в ЛК:

бляшечный и лихеноидный псориаз, актинический ретикулоид, доброкачественные лимфоплазии, эксфолиативный дерматит Вильсона – Брока.

Учитывая трудности клинической диагностики ранних стадий ГМ, можно выделить ряд клинических признаков. Позволяющих проводить дифференциальный диагноз ГМ с доброкачественными воспалительными дерматозами. О начальной стадии ГМ могут свидетельствовать следующие признаки:

- Развитие заболевания в пожилом и старческом возрасте при отсутствии в анамнезе указаний на ранее установленный хронически протекающий дерматоз;
- Постоянный интенсивный зуд кожи, не связанный с временем суток, характером питания и не устраняющийся при приеме антигистаминных, седативных и других противозудных препаратов;
- Чувство жжения, покалывания кожи и ознобы перед появлением свежих высыпаний;
- Локализация очагов поражения в местах, не типичных для диагноза, который предположительно установлен (псориаз, экзема, нейродермит и др);
- Застойно-синюшный цвет очагов поражения;
- Вариабельность клинических проявлений, способствующая частой смене диагнозов при наблюдении больного (например, экземы на нейродермит, экземы на псориаз или парапсориаз);
- Отсутствие типичных морфологических элементов для предполагаемых диагнозов;
- Отсутствие стойкого положительного клинического эффекта от обычной противовоспалительной и десенсибилизирующей терапии;
- Нарастание инфильтрации в очагах поражения по мере развития заболевания.

Для начальных стадий заболевания характерна локализация на ягодицах и других защищенных от солнца областях. Заболевание обычно течет благоприятно, медленно прогрессируя в течение нескольких лет и даже десятилетий. Кожные морфологические элементы постепенно эволюционируют от пятен/бляшек до опухолевых узлов с признаками изъязвления. В последние годы определены морфологические признаки поражения эпидермиса в ранних стадиях ГМ: выраженный акантоз, даже при длительно существующих процессах, особая форма эпидермиса – с широкими, как бы сливающимися эпидермальными отростками и широкой надсосочковой зоной, участки вакуальной дистрофии в базальных клетках, увеличение числа фигур митоза в различных слоях эпидермиса, наличие участков паракератоза, иногда на значительном протяжении отсутствие зернистого слоя, экзоцитоз лимфоцитов в эпидермис.

При иммуногистохимическом исследовании выявляется фенотип: CD3+CD4+CD8-, CD3+CD8+CD4-, aberrantный фенотип с утратой пан-Т-клеточных антигенов CD2, CD3, CD5, CD7

Формы грибовидного микоза

1. КЛАССИЧЕСКАЯ (форма Базена)
2. ЭРИТРОДЕРМИЧЕСКАЯ (форма Аллопо – Бенье)
3. ОПУХОЛЕВАЯ (форма Видаля – Брока)

Заболевание имеет характерное клиническое течение, выделяют три стадии:

1. ЭРИТЕМАТОЗНАЯ
2. БЛЯШЕЧНАЯ
3. ОПУХОЛЕВАЯ

ЭРИТЕМАТОЗНАЯ СТАДИЯ (*премикотическая*)

Эритематозные пятна розово-красного цвета с синюшным, желтоватым или бурым оттенком, нечеткими границами, округлыми, неправильными очертаниями и различными размерами. Небольшие или могут занимать обширные участки кожи. Подвержены шелушению - от слабого до псориазиформного. На фоне крупных пятен, иногда сохраняются островки здоровой кожи, что имеет определенное диагностическое значение. В пятнах может развиваться отечность с формированием пузырьков и экземоподобного вида. Со временем пятна увеличиваются в количестве и распространяются, - тотальная или парциальная эритродермия, отличающаяся интенсивным розовым цветом с синюшным оттенком и умеренной отечностью. Инфильтрация отсутствует или выражена незначительно Сыпь нередко полиморфна и состоит из эритематозных пятен, волдырей и папул и имитируя герпетиформный дерматит Дюринга.

В первой стадии папулы могут быть единственными проявлениями грибовидного микоза, симулируя красный плоский лишай, При слиянии лихеноидных папул формируются очаги поражения по типу лихенификаций atopического дерматита. Очень редким проявлением грибовидного микоза являются пузыри, которые придают ему сходство с вульгарной пузырчаткой. Высыпания грибовидного микоза в первой стадии, особенно на ранних этапах, склонны к спонтанному регрессу с последующими рецидивами, причем рецидивы у одного и того больного клинически могут имитировать разные дерматозы.

Зуд постоянный симптом грибovidного микоза, в первой стадии имеет различную интенсивность, обычно резко выражен. Он может предшествовать высыпаниям, порой, весьма задолго, являясь в таком случае единственным проявлением грибovidного микоза.

Общее состояние в первой стадии обычно не нарушено, лишь при эритродермии могут быть недомогание, подъемы температуры до субфебрильных значений, снижение аппетита, нарушение сна, расстройства желудочно-кишечного тракта.

Периферические лимфотические узлы изменены, особенно, при распространенных высыпаниях. Чаше пальпируются паховые и подкрыльцовые узлы. Они увеличены в размерах, плотноэластической консистенции, подвижны и безболезненны. Такой клинический симптомокомплекс свидетельствует о реактивной (дерматропной) природе поражения лимфатических узлов.

Продолжительность различна - от нескольких месяцев до десятков лет. Обычно она продолжается 4-5 лет. Возможны ремиссии, порой весьма длительные.

На любой стадии развития может отмечаться быстрое прогрессирование симптомов ГМ. У этих пациентов описано появление крупных атипичных клеток CD30+, а сам процесс носит название крупноклеточной трансформации

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В эпидермисе: резко выраженный акантоз; участки паракератоза при отсутствии зернистого слоя; в шиповатом слое очаговый спонгиоз, иногда с образованием везикул; вакуольная дистрофия клеток базального слоя; увеличенное число фигур митоза во всех слоях; экзоцитоз лимфоцитов; В дерме: небольшие полиморфноклеточные инфильтраты, непосредственно под эпидермисом, преимущественно вокруг сосудов, состоящие из лимфоцитов, в том числе с церебриформными ядрами (клетки Сезари) с примесью гистиоцитов, плазмоцитов и эозинофилов. Капилляры изменены: стенки утолщены; просвет сужен.

БЛЯШЕЧНАЯ СТАДИЯ

Переход в бляшечную стадию незаметен и обычно продолжителен, занимая многие годы. Бляшки возникают либо в результате инфильтрации эритематозных пятен, либо на видимо здоровой коже. Они четко отграничены, имеют округлые или чаще неправильные очертания, плоскую или выпуклую форму и темно-красную, буроватую или синюшно-багровую окраску. Края бляшек могут выстоять над запавшей центральной частью. Сухая и шероховатая на ощупь поверхность бляшек лишена волос, включая пушковые, покрыта чешуйкам, очень плотная консистенция. Нередко бляшки

подвергаются спонтанному регрессу, оставляя после себя гиперпигментацию или, наоборот, депигментацию, а также легкую атрофию. Регрессу может подвергаться лишь центр бляшек. Бляшки в этих случаях принимают кольцевидные и полулунные очертания, а их распространение и слияние приводит к образованию гирляндоподобных фигур

Со временем бляшки в результате периферического роста и слияния друг с другом образуют обширные очаги поражения, на фоне которых сохраняются островки здоровой кожи. Кожа в области таких очагов утолщена, неподатлива, ее лишь с трудом удается собрать в складку; дермографизм белый. Они очень схожи с очагами атопического дерматита, особенно при локализации на сгибательной поверхности конечностей.

При большой давности снижается эластичность кожи, развивается сухость, истончаются и выпадают волосы, особенно в подкрыльцовых впадинах и на лобке, возникает гиперкератоз ладоней и подошв, ногти деформируются и легко ломаются.

Подкожные лимфатические узлы изменены, как и в первой стадии, по реактивному (дерматопному) типу.

Зуд в бляшечной стадии становится упорным и мучительным.

У большинства больных появляется раздражительность, бессонница, ознобы, подъемы температуры до 37,5-38 С, ухудшение аппетита, потеря массы тела. Изменения в крови непостоянны и неодинаковы. Довольно обычным является умеренный лейкоцитоз; эозинофилия, снижение гемоглобина, повышение СОЭ.

Продолжительность от нескольких месяцев до многих лет. Обычно же она не превышает 3-4 года.

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В эпидермисе: акантоз, паракератоз, экзоцитоз из лимфоцитов, микроабсцессы Потрие, гидropическая дистрофия клеток базального слоя и потеря четкости базальной мембраны. Из них диагностически наиболее ценны микроабсцессы Потрие.

В дерме: густые полосовидные полиморфные инфильтраты, вплотную прилежащие к эпидермису, сосудам и придаткам кожи. Их состав образуют малые и средние лимфоциты (главным образом), клетки Сезари, иммунобласты, гистиоциты, плазматические клетки и эозинофилы. Могут встречаться крупные единичные двуядерные клетки типа Ходжкина.

Большое значение для диагностики имеет обнаружение атипичных лимфоидных клеток с крупными неправильной формы, резко базофильными ядрами и хорошо выраженным ободком цитоплазмы (микозные клетки) последние представляют собой атипичные Т-лимфоциты. В настоящее время различают 2 варианта этих клеток. **Большая "микозная" клетка** содержит крупное гиперхромное ядро неправильной формы, контуры которого имеют вдавления, напоминающие "мозговые извилины" (вследствие чего ее часто

называют "церебриформной мононуклеарной клеткой"). Цитоплазма представлена нежным ободком базофильной или амфотильной окраски. Размер клетки от 1 до 30 мкм. *Малая "микозная" клетка* имеет диаметр от 7 до 13 мкм, компактное ядро также неправильной формы, контуры его "зазубрены", иногда церебриформны. Считается, что малые и большие "микозные" клетки возникают в результате нарушения клеточного цикла.

Иммунофенотипирование выявляет атипичные клетки в пролифератах кожи и/или в крови.

В сосудах - утолщение стенок, набухание эндотелия и перителлия, пролиферация посткапиллярных венул.

ОПУХОЛЕВАЯ СТАДИЯ

Опухоли развиваются из предсуществовавших бляшек или на видимо неизменной коже. Они резко выстоят над кожей, как плоские, полушаровидные или куполовидные образования, насыщенно красного, синюшно-красного или багрово-синюшного цвета диаметром от 1-2 см до 4-5 см. Возможны и более крупные опухоли диаметром до 10-15 см и даже 20 см. На ощупь опухоли представляются плотными. Их вначале гладкая поверхность покрывается чешуйками, затем подвергается мацерации, эрозированию и изъязвлению. Язвы могут быть обширными и глубокими, проникая нередко до фасций, мышц и даже костей. Дно язвенных дефектов может быть покрыто гнойно-кровянистым и некротическим налетом или буровато-черными корками, источает зловонный запах.

Примерно у каждого пятого больного опухоли трансформируются в крупноклеточную саркому.

Наряду с этим неизъязвившиеся опухоли могут подвергаться спонтанному регрессу, оставляя после себя плоские рубцы, гиперпигментацию и депигментацию.

Количество опухолей может колебаться от единичных до множественных, исчисляемых десятками. Локализация - различна, нередко кроме чудовища и конечностей поражаются лицо и волосистая часть головы. Поражение лица может протекать по типу *facies leonina*.

Помимо опухолей на коже располагаются эритематозные и бляшечные высыпания, типичные для первой и второй стадий, что придает пораженной коже пестрый вид.

Зуд в опухолевой стадии смягчается

Опухолевый процесс в этой стадии у половины больных выходит за пределы кожного покрова, поражая лимфатические узлы, внутренние органы и костный мозг

На фоне нарастающей общей слабости, анемии, кахексии и интеркуррентных заболеваний больные погибают. Вместе с тем, следует отметить, что переход первой стадии во вторую, а второй в третью

происходит не всегда: при грибковидном микозе возможно спонтанное излечение.

Течение обычно не превышает 2-3 года.

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Эпидермис нераспавшихся опухолевых узлов атрофичен, истончен, без видимых межсосочковых выростов. Его слои пронизаны опухолевыми клетками и множественными микроабсцессами Потрие.

В дерме диффузный мноморфно-клеточный инфильтрат занимает всю ее толщу с вовлечением эпидермиса и подкожно-жировой клетчатки. Инфильтрат состоит главным образом из клеток типа иммунобластов, лимфобластов и крупных анапластических форм.

При более длительном и относительно доброкачественном течении в инфильтрате, наряду с атипичными лимфоцитами, среди которых встречаются гигантские клетки типа Березовского-Штернберга, содержится большое количество фибробластов.

ЭРИТРОДЕРМИЧЕСКАЯ ФОРМА ГРИБОВИДНОГО МИКОЗА (ФОРМА АЛЛОПО-БЕНЬЕ)

Начинаются с появления эритематозных пятен и бляшек. Сформировавшаяся эритродермия тотальная или парциальная характеризуется насыщенно-красным цветом с фиолетовым, лиловым или коричневым оттенком, уплотнением кожи за счет инфильтрации и отрубевидным или мелкопластинчатым шелушением.

Инфильтрация всего кожного покрова отличает эритродермическую форму грибковидного микоза от эритродермии первой стадии классической формы этого заболевания, при которой инфильтрация или отсутствует вовсе, или представлена лишь небольшими очагами.

К симптомокомплексу эритродермии может присоединиться отечность. В этом случае возникают очаги умеренного мокнутия в области крупных складок, локтевых сгибов и подколенных ямок, кожные покровы покрываются многослойными чешуйко-корками, пропитанными экссудатом.

На фоне эритродермии снижается потоотделение и выделение кожного сала, выпадают пушковые и длинные волосы вплоть до образования диффузных алопеции на волосистой части головы, в подмышечных впадинах и на лобке. Брови становятся редкими, особенно в латеральной части или выпадают полностью. Развивается эктропион. Ногти приобретают желтовато-бурый цвет, утолщаются, становятся ломкими, крошатся и отслаиваются

Зуд особенно мучительный

Периферические лимфатические узлы увеличены, особенно в подмышечных впадинах и паховых областях, имеют плотноэластическую консистенцию, подвижны, не вскрываются

Общее состояние Резко нарушено: больных беспокоят ознобы, подъемы температуры, ночные поты, слабость, анорексия, похудание

ОБЕЗГЛАВЛЕННАЯ ФОРМА ГРИБОВИДНОГО МИКОЗА ВИДАЛЯ-БРОКА 1885

Начинается сразу с появления на непораженной коже узловато-опухолевых высыпаний, клинически аналогичных таковым в третьей стадии классической формы грибовидного микоза.

Однако, как показали иммунофенотипические исследования, гистологически они гетерогенны. Различают крупноклеточную анапластическую, плеоморфную и иммунобластную разновидности

Морфологические признаки характеризуются высокой степенью злокачественности, инфильтрат мноморфный, с большим количеством пролиферирующих опухолевых клеток типа лимфобластов, крупноклеточных вариантов клеток Сезари, анапластических клеток.

Болезнь заканчивается летальным исходом через несколько месяцев.

ОТДЕЛЬНЫЕ ФОРМЫ ГРИБОВИДНОГО МИКОЗА

ПЕДЖЕТОИДНЫЙ РЕТИКУЛЕЗ

- начинается с единичной псориазiformной бляшки
- локализуется на нижних конечностях
- внутренние органы никогда не повреждаются
- характерна псориазиподобная гиперплазия эпидермиса с выраженным экзоцитозом атипичных клеток.

ФОЛЛИКУЛОТРОПНЫЙ ГРИБОВИДНЫЙ МИКОЗ

- Возникает преимущественно на коже головы
- Розово-желтые папулезные высыпания
- Могут развиваться бляшки и опухолевые образования
- Сочетание изъязвленных бляшек в области бровей с алопецией
- В эпителии фолликула обнаруживается большое количество клеток Лангерганса
- Характерно развитие фолликулярного муциноза
- Отличается худшим прогнозом
- Пятилетняя выживаемость 70-80%

Прогноз при ГМ напрямую зависит от стадии заболевания, характера и распространенности кожного процесса, а также наличия внекожных поражений. В 1978 году Национальным Институтом Рака США была предложена TNMB (tumor, node, metastasis, blood) классификация кожных ТКЛ, которая в настоящее время применяется для стадирования ГМ.

TNMB-классификация грибовидного микоза

Показатель	Описание
T (кожа)	
T1	Пятна/бляшки, покрывающие менее 10% кожного покрова
T2	Пятна/бляшки, покрывающие более 10% кожного покрова
T3	Кожные опухоли
T4	Генерализованная эритродермия
N (лимфоузлы)	
N0	Отсутствие клинических и гистологических признаков поражения лимфоузлов
N1	Клинические признаки поражения лимфоузлов
N2	Отсутствие клинических признаков поражения лимфоузлов, но при биопсии выявлено опухолевое поражение
N3	Наличие клинических и гистологических признаков поражения лимфоузлов
M (висцеральные проявления)	
M0	Отсутствие висцеральных поражений
M1	Гистологически документированные висцеральные поражения
B (изменения в периферической крови)	
B0	Циркулирующие атипичные клетки в крови менее 5%
B1	Циркулирующие атипичные клетки в крови более 5%

СТАДИИ ГРИБОВИДНОГО МИКОЗА

Стадия	T	N	M
IA	1	0	0
IB	2	0	0
IIA	1-2	1	0
IBB	3	0-1	0
IIIA	4	0	0
IIIB	4	1	0
IVA	1-4	2-3	0
IVB	1-4	0-3	1

ПЯТИЛЕТНЯЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПРИ ГРИБОВИДНОМ МИКОЗЕ И СИНДРОМЕ СЕЗАРИ

Стадия	Пятилетняя выживаемость, %
IA	96
IB/IIA	73
IBB/III	44
IV	27

СИНДРОМ СЕЗАРИ

Большинство авторов и, прежде всего, дерматологи считают, что синдром Сезари представляет собой разновидность эритродермической формы грибovidного микоза.

Вместе с тем во всех современных классификациях он рассматривается как самостоятельная нозология. Синдром Сезари - редкий вариант T-клеточных лимфом кожи. Характерна классическая триада:

- эритродермия
- генерализованная лимфаденопатия
- лейкоцитоз лейкомического характера

Интернациональным обществом по кожным лимфомам были предложены следующие критерии для диагностики синдрома Сезари: абсолютное количество клеток Сезари в периферической крови не меньше 1000 в мм³, увеличение соотношения CD4/D8-лимфоцитов более чем в 10 раз и потеря T-клеточных антигенов (CD2,CD3,CD4, CB5), демонстрация T-клеточной клональности в периферической крови молекулярными или цитогенетическими исследованиями.

Гистологические изменения при синдроме Сезари сходны с таковыми при ГМ, однако, эпидермотропизм может быть менее выражен.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Эритродермия - основной симптом синдрома Сезари. Обычно она формируется в относительно короткое время за счет слияния быстро возникающих эритематозно-инфильтративных очагов. Значительно реже ее формированию длительное время - от нескольких месяцев до нескольких лет предшествуют эритематозно-сквамозные или экземоподобные высыпания.

Кожа в состоянии эритродермии у больных ярко красного или застойно-синюшного цвета, в результате инфильтрации утолщена, с трудом собирается в складку, покрыта отрубевидными или мелкопластинчатыми чешуйками. На ощупь представляется грубой и сухой. Нередки участки гиперпигментации, депигментации, атрофии; присоединяются гиперкератоз ладоней и подошв, алопеции, ониходистрофии, эктропион.

Генерализованная лимфаденопатия отчетливо выражена. Изменению подвергаются периферические лимфатические узлы всех или почти всех групп, особенно часто паховые и подмышечные. Они увеличены в размерах, порой до 5-6 см в диаметре, легко прощупываются или в виде изолированных образований, или в виде пакетов плотноэластической консистенции, подвижных и безболезненных.

Примерно у трети больных генерализованная лимфаденопатия сочетается с гепато- и спленомегалией, что устанавливается клинически и/или по данным УЗИ.

Таким образом, клинические характеристики эритродермии и лимфаденопатии синдрома Сезари схожи с таковыми при эритродермической форме грибовидного микоза.

Нередко у больных с синдромом Сезари выявляются другие злокачественные новообразования, как лимфопролиферативного характера, так и другого генеза.

Для синдрома Сезари характерно наличие атипичных лимфоцитов в коже, лимфатических узлах и периферической крови. Лейкоцитоз достигает высоких цифр, приобретая обычно лейкоэмический характер. Содержание лейкоцитов колеблется иногда от 20 до 100 тыс., причем от 40% до 90% могут составлять лимфоциты, включая клетки Сезари. Для подтверждения диагноза синдрома Сезари абсолютное содержание клеток Сезари должно быть не меньше одной тысячи в 1 мкл крови. Подобные изменения в крови отличают синдром Сезари от эритродермической формы грибовидного микоза.

Для синдрома Сезари также характерно:

- Субъективно всегда упорный зуд, жжение и покалывание;
- Общее состояние тяжелое: сильные ознобы, подъемы температуры до 38-39, общая слабость, отклонения в сердечно-сосудистой системе;
- Интенсивный зуд;
- Развивается только у взрослых;
- Абсолютное число клеток Сезари не менее 1000/мм³;

- Утрата клеточных антигенов CD2,CD3,CD4,CD5;
- Выявление Т-клеточных клонов в коже;
- Резистентный к терапии ладонно-подошвенный кератоз

Международное общество по изучению лимфом кожи рекомендует следующие диагностические критерии, отличающие синдром Сезари от эритродермической формы ГМ:

- Абсолютное содержание клеток Сезари в крови должно быть не менее 1000 клеток в 1 мм³;
- Преобладание в крови содержания Т-хелперов над Т-супрессорами (CD4/CD8) более чем в 10 раз;
- Потеря многих или всех пан-Т-клеточных антигенов злокачественными лимфоцитами (CD2, CD3,CD4,CD5) ;
- Обнаружение моноклональных Т-лимфоцитов в периферической крови молекулярными и цитогенетическими методами исследования;

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА

При синдроме Сезари и при эритродермической форме грибовидного микоза выявляются изменения, аналогичные второй стадии классической формы грибовидного микоза: акантоз эпидермиса, большое количество микроабсцессов Потрие, полиморфный инфильтрат, состоящий, в основном, из лимфоцитов с cerebriformными ядрами.

КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ АНАПЛАСТИЧЕСКАЯ ЛИМФОМА КОЖИ.

Крупноклеточные анапластические варианты ЛК можно диагностировать, когда размеры злокачественных клеток типичных для данного процесса превышают размеры малого лимфоцита в 4 раза и в инфильтрате такие клетки составляют не менее 25% от общего клеточного состава. Крупноклеточные анапластические лимфомы могут возникать на коже первично или развиваться вследствие трансформации из других мелкоклеточных типов при таких заболеваниях, как грибовидный микоз, педжетоидный ретикулез, лимфоматоидный папулез, что рассматривается как переход этих заболеваний к морфологически более высокой степени злокачественности.

Для крупноклеточной анапластической лимфомы характерно:

- Единичные или множественные папулы, узлы и бляшки. Скольные к изъязвлению, на коже лица, туловища и конечностей, которые имеют тенденцию к группировке в какой-то определенной части тела;
- Опухолевые узлы отличаются склонностью к спонтанному регрессу (у 25% больных), низкой метастатической активностью, высокой чувствительностью к радиотерапии;

- Распространенный процесс отмечается только у 10% больных;
- Развивается преимущественно у мужчин 60-70 лет;
- Гистологически под эпидермисом с выраженными признаками атрофии определяется неэпидермотропный густой инфильтрат, чаще полиморфноклеточный, состоящий из собственно опухолевых клеток, так и лимфоцитов реактивного характера. Инфильтрат обычно проникает через все слои дермы в подкожную жировую ткань.
- Диффузный инфильтрат в дерме, с преобладанием крупных CD30+ лимфоцитов, выявляемых при иммуногистохимическом исследовании;
- Экспрессия ALK ассоциируется с молодым возрастом, системным поражением и наличием цитотоксического эпителиального мембранного антигена
- Прогноз благоприятный, часто отмечаются спонтанные ремиссии.
- Прогноз не зависит от количества очагов поражения и вовлечения лимфатических узлов

ЛИМФОМАТОИДНЫЙ ПАПУЛЕЗ

По современным представлениям, является ТЛК низкой степени злокачественности. Основными особенностями этого редкого заболевания являются относительная доброкачественность течения и типичная для злокачественной лимфомы гистологическая картина.

Заболевание может возникнуть в любом возрасте, но чаще регистрируется в 45-60 лет. Клиническая картина его характеризуется хроническим длительным течением с периодическими рецидивами высыпаний на коже папулезного, папуло-некротического и узлового характера, склонных к спонтанному регрессу в течение 1-2 месяцев, после чего почти у всех больных остаются гипо- или гипепигментированные рубцы. Поражается кожа туловища и конечностей, за исключением подошв и ладоней. Отдельные очаги поражений могут самопроизвольно разрешаться в течение 3-12 недель.

Течение заболевания длительное, иногда протекает несколько десятилетий. Основной особенностью данного заболевания является относительная доброкачественность клинического течения, несмотря на типичную для злокачественной лимфомы гистологическую картину пролиферата.

Типы лимфоматоидного папулеза

Тип «А» - «смешанноклеточный» - характеризуется наличием клиновидного неэпидермотропного воспалительного инфильтрата состоящего из малых лимфоцитов, гистиоцитов, эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов, обнаруживаются крупные CD30+ клетки, выявляются многоядерные клетки. В сосочковом слое дермы определяется выраженный отек.

Тип «В» - гистологически сходен с бляшечной стадией классической формы грибовидного микоза, характеризуется полосовидным или нодулярным эпидермотропным инфильтратом, состоящим из малых и средних лимфоидных клеток с церебриформными ядрами.

Тип «С» - большую часть инфильтрата занимают крупные CD30+ клетки, которые наблюдаются в виде больших кластеров, число клеток малого размера значительно меньше.

Заболевание характеризуется ярко-красными или красновато-коричневыми папулами или узлами небольших размеров, диаметром от 0.2 до 3 см, обычно расположенными асимметрично гроздьями на туловище, конечностях, ягодицах, реже на лице, волосистой части головы, ладонях, иногда на слизистой оболочке рта и половых органов. Большая часть папулезных элементов имеет гладкую блестящую поверхность, тенденцию к группировке. На поверхности единичных очагов более крупных размеров возникают чешуйки, корочки, центральный некроз и изъязвление. Характерный признак заболевания наступление через 2-4 недели спонтанного регресса элементов с формированием атрофического рубца, иногда с гипер- или гипопигментацией.

Лимфоматоидный папулез изредка может быть связан с грибовидным микозом, болезнью Ходжкина, крупноклеточной анапластической лимфомой кожи, при этом может предшествовать указанным заболеваниям, развиваться параллельно с ними или после них.

Течение и прогноз заболевания определяются степенью злокачественности пролиферата. Менее благоприятный прогноз бывает в случаях лимфоматоидного папулеза, гистологически сходного с крупноклеточной анапластической лимфомой кожи. Относительно спокойное течение заболевания с периодическим рецидивированием продолжается от 6 мес до 20 лет.

АНГИОЦЕНТРИЧЕСКАЯ ЛИМФОМА КОЖИ

Выделяется как особый редкий клинико-гистологический вариант ТЛК. Заболевание возникает в любом возрасте, в том числе описаны случаи развития у молодых пациентов в возрасте 20 и 22 лет.

Клиническая картина заболевания напоминает по своему развитию классическую форму грибовидного микоза. Излюбленная локализация - в области головы, нижних конечностей. В начале заболевания возникают пятна, папулы и бляшки, а затем формируются опухолевые узловатые очаги, склонные к быстрому прогрессированию, нередко с появлением некроза в центральной части очагов и образованием глубоких, болезненных язвенных дефектов. Редко бывают спонтанные ремиссии заболевания. Описаны случаи метастазирования ангиоцентрической лимфомы во внутренние органы,

причем опухолевая ткань метастазов характеризуется типичными для данного заболевания признаками ангиоцентризма и ангиодеструкции.

Прогноз зависит от локализации очагов и агрессивности течения процесса, часто наступает быстрый смертельный исход.

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Характерна пролиферация лимфоидных клеток, располагающихся ангиоцентрически, и имеющих тропизм к эндотелию сосудов, вовлечение сосудов в неоплатический процесс, депозиты фибрина, тромбозы, а также типичные для данного заболевания признаки ангиодеструкции и некроза.

Иммунонофенотипически пролиферирующий клон обычно имеет маркеры Т-лимфоцитов: CD 3 CD4 или CD16.

ПОДКОЖНАЯ ПАННИКУЛИТОПОДОБНАЯ Т-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА

В большинстве случаев характерно системное поражение, имеет вид диффузно распространенных папул и бляшек. В системном кровотоке обычно отсутствуют атипичные Т-лимфоциты.

Эпидермотропный инфильтрат кожи состоит из крупных и средних Т-лимфоцитов с полиморфным или дольчатым ядром.

При «тлеющем» типе заболевания выявляются изолированные инфильтраты, содержащие небольшое количество атипичных клеток. При изолированном поражении кожи обычно требуется только наружное лечение.

Поражение подкожной жировой клетчатки характеризуется возникновением множественных подкожных узлов и узелков, расположенных на конечностях

Может осложняться развитием злокачественного гемофагоцитарного синдрома.

Клетки лимфомы проникают в септальные перегородки жировых долек, из-за чего имеют характерный «окольцованный» вид. Часто обнаруживаются атопические тельца.

Заболевание распространено в странах с высокой инфицированностью населения HTLV-1: в юго-западной части Японии, на Карибских островах, в странах Южной Америки и Центральной Африки.

В-КЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФОМЫ

Группу В-клеточных ЛК составляют гетерогенные по клиническим и морфологическим признакам заболевания, в основе развития которых лежит первичная злокачественная пролиферация В-лимфоцитов в коже. В общей структуре первичных ЛК В-лимфомы составляют не более 20%.

В то же время при системных В-лимфопролиферативных заболеваниях кожа нередко вовлекается в патологический процесс, что проявляется в виде узловатых опухолевых очагов, имеющих специфические морфологические признаки, характерные для данного заболевания. В таких клинических случаях поражение кожи следует рассматривать как вторичное в контексте системного заболевания. Вторичные В-клеточные ЛК (ВЛК) в 70% случаев являются проявлением системности процесса, что требует тщательного обследования больных. В то же время следует учитывать, что некоторые клинические варианты первичных ВЛК имеют склонность к быстрой опухолевой прогрессии.

Клинико-морфологические признаки ВЛК:

- Наиболее типичные клинические проявления – солитарные или сгруппированные узлы. Реже первичными элементами могут быть бляшки различных размеров;
- Нередко имеют клиническое сходство с доброкачественными лимфооплазиями кожи (лимфоцитомы, лимфоцитарная инфильтрация кожи Иесснера-Канофа и др.);
- В очагах поражения, как правило, отсутствуют клинические признаки поражения эпидермиса: эксфолиативные явления, дисхромии;
- Характерными общими морфологическими признаками являются: интактный эпидермис, отсутствие эпидермотропизма лимфоцитов, наличие пролиферата мономорфного характера, располагающегося с средних и нижних отделах дермы;
- Лимфоэпителиальное взаимодействие при ВЛК по сравнению с ТЛК выражено гораздо слабее, что находит свое подтверждение в снижении активности ряда эпидермальных цитокинов, содержание которых повышено у больных ТЛК;
- Пролиферирующие лимфоциты имеют типичные для В-клеток фенотипические маркеры: CD19+, CD20+, CD22+, CD28+, CD79a+;
- Злокачественность пролиферирующего клона В-лимфоцитов подтверждают аберрации пролиферирующих лимфоцитов, а также выявляемые с помощью ПЦР перестройки генов, кодирующих тяжелые цепи иммуноглобулинов.

Клинические варианты ВЛК разнообразны. Темпы роста опухоли и ее склонность к метастазированию непосредственно зависят от морфологического типа опухоли, в частности от уровня дифференцировки

пролиферирующего клона лимфоцитов. Клинически наиболее типичными проявлениями ВЛК являются очаги поражения в виде мелких и крупных опухолевых узлов сферической формы, интенсивного розового, синюшно или синюшно-красного цвета, с четкими границами, которые постепенно увеличиваются в размерах. Опухоли могут быть солитарными или множественными, нередко сгруппированными, чаще всего располагаются асимметрично в области лица, верхних или нижних конечностей, однако могут возникать и на туловище.

ПЕРВИЧНАЯ КОЖНАЯ ЛИМФОМА ИЗ КЛЕТОК ФОЛЛИКУЛЯРНОГО ЦЕНТРА

Характерно:

- Высыпания располагаются на туловище или голове
- Представлены папулами, бляшками и узлами
- Рост опухоли может быть как диффузным, так и локальным, фолликулярным
- Инfiltrат состоит из centroцитов и centroбластов
- Пятилетняя выживаемость составляет более 95%.

ПЕРВИЧНАЯ ДИФФУЗНАЯ КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ В-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА

- Поражение нижних конечностей
- Инfiltrация centroбластами и иммунобластами
- Встречается преимущественно у пожилых людей
- Проявляется узлами и бляшками, которые могут изъязвляться
- Выживаемость больных составляет 55%
- Вовлечение других участков тела при этом типе возможно, но ассоциируется с худшим прогнозом

Для ВЛК характерно расположение пролифератов в нижних отделах дермы, хотя по мере развития процесса клетки могут распространяться и в более поверхностные отделы дермы, оставляя в четко сформированных узловатых элементах узкую полосу интактного коллагена под атрофичным эпидермисом.

Клеточный состав пролиферата может содержать клетки любой линии дифференцировки и степени зрелости лимфоцитов, начиная от лимфобластов и заканчивая клетками памяти, или развиваться по линии плазмноклеточной дифференцировки от иммунобластов до плазматических клеток.

Форма ВЛК определяется по той нормальной клетке, на которую больше всего похожа злокачественная клетка..

Прогноз зависит от формы и стадии болезни. Продолжительность жизни колеблется от 2 до 5 лет.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика лимфом, протекающих с поражением кожи является сложной задачей, как для клиницистов, так и для патоморфологов. Это обусловлено разнообразием клинико-морфологических форм лимфом, сходством клинических проявлений на ранних стадиях этих заболеваний с хроническим воспалительными дерматозами, а также заболеваниями, для которых характерна реактивная лимфоидная инфильтрация дермы.

В настоящее время в диагностике лимфопролиферативных заболеваний кожи используются как традиционные методы обследования: общий анализ крови, цитологические и гистологические исследования, стерильная пункция, трепанобиопсия, так и современные: иммуногистохимическое исследование биоптатов, иммунофенотипирование лейкоцитов периферической крови, цитогенетическое исследование, молекулярно-генетические методы (Southern-блоттинг, ПЦР), вирусологические исследования и др.

Диагноз конкретной нозологической формы НХЛ верифицируется на основании комплекса методов обследования, включающего помимо указанных компьютерную томографию, ультразвуковые исследования, радионуклидные методы.

Клиническое обследование.

Тщательное изучение всех элементов сыпи, характера и степени распространенности патологического кожного процесса, диаскопия, пальпация, поскабливание элементов сыпи, воспроизведение и оценка дермографизма, определение болевой и тактильной чувствительности кожи

Подробное исследование всех лимфатических узлов (пальпация, при необходимости УЗИ лимфоузлов)

Пальпация и перкуссия печени и селезенки

Вспомогательный метод: фотодокументирование

Исследование периферической крови.

- ❖ Общий анализ крови является общедоступным и необходимым методом обследования как для диагностики, так и для оценки эффективности проводимого лечения. Необходимо акцентировать внимание на показатели эритроцитопоза, общего содержания лейкоцитов, количество и морфологические особенности лимфоцитов, количество эозинофилов и тромбоцитов.
- ❖ Отклонения от нормальных показателей эритроцитопоза может наблюдаться у пациентов на всех стадиях заболевания, однако чаще регистрируется при наличии множественных и распространенных поражениях кожи.

- ❖ При анализе эритроцитов в мазках периферической крови больных ЛК (лимфомы кожи) необходимо обращать внимание на возможные изменения морфологии эритроцитов: анизоцитоз, пойкилоцитоз, базофильную зернистость, полихроматофилию, что связано с интоксикацией и бывает более выраженным на поздних стадиях заболевания.
- ❖ Большое значение в диагностике ЛК имеют показатели содержания лейкоцитов и анализ лейкоцитарной формулы, абсолютное содержание лимфоцитов и их морфологические признаки. Интерпретация содержания лейкоцитов имеет особое значение при диагностике эритродермических вариантов ЛК (в частности эритродермической формы грибвидного микоза и синдрома Сезари) и при необходимости исключить системное лимфопролиферативное заболевание.
- ❖ У больных ЛК часто отмечается эозинофилия. Дополнительным диагностическим методом у больных ЛК является анализ лимфоцитограмм: подсчет различных морфологических вариантов лимфоцитов в мазках периферической крови и/или отпечатках пораженной кожи с целью выявления атипичных лимфоцитов. Например, при грибвидном микозе главной цитологической особенностью лимфоцитов являются множественные инвагинации ядер, придающие им складчатость, а также глубокие инцизии в центральной части. Такие лимфоциты в медицинской литературе обозначают как «церебриформные» или «мозговидные», поскольку морфологическое строение ядра напоминает внешний вид головного мозга. Впервые эти клетки описаны Sezary в 1938г. В настоящее время клетки с мозговыми ядрами обозначают по имени описавшего автора - клетками Сезари.
- ❖ Обнаружение в периферической крови и пораженной коже клеток Сезари рассматривается как патогномичный признак Т – клеточной лимфомы кожи, в частности наиболее представительного заболевания этой группы –грибвидного микоза.
- ❖ Содержание клеток Сезари в крови больных ЛК может быть дополнительным критерием в сложных случаях диагностики, когда клинические проявления заболевания типичны для ЛК, но диагноз не подтверждается гистологически. Определение клеток Сезари в мазках периферической крови в количестве более 5% может рассматриваться как лабораторный признак, подтверждающий диагноз Т клеточной лимфомы кожи.
- ❖ При затруднении в морфологической идентификации клеток Сезари в мазках периферической крови. Целесообразно проведение электронномикроскопического исследования структуры лимфоцитов.
- ❖ В гематологической практике в комплексной цитологической диагностике используются цитохимические методы, достоверно различающие Т- и В-лимфоциты.

Биохимический анализ крови

- ❖ Биохимическое исследование включает определение печеночных ферментов, почечные пробы, ЛДГ, электролиты, ЩФ. Уровни ЛДГ и ЩФ являются показателями биохимической активности опухолевого процесса. Электрофорез белков сыворотки крови используется для определения парапротеинемии, а также криоглобулинемии.

Цитологическая пункционная диагностика.

- ❖ Цитологические методы исследования ни в коей мере не утратили своего значения в дифференциальной диагностике заболеваний. Изменение морфологии клеток кожи, периферической крови, лимфатических узлов, селезенки и даже печени в большом числе случаев представляются основным критерием диагноза.

Биопсия/Гистология

- ❖ Клинически подозрительный участок кожи следует подвергать диагностической эксцизии (при необходимости имеет смысл сделать несколько биопсий). При подозрении на злокачественную лимфому принципиально необходимо брать участок кожи, изготавливая нефиксированный замороженный препарат и препарат для обычной парафиновой заливки для дальнейшего гистологического исследования, а также проведения иммуногистохимического исследования.

Иммунофенотипирование клеток

- ❖ В последние годы диагностика ЛК невозможна без использования иммунофенотипирования клеток периферической крови или иммуногистохимического исследования клеточного состава биопсированной кожи с помощью моноклональных антител для определения специфических антигенных структур.
- ❖ Иммунофенотипирование пролиферата пораженной кожи дает возможность провести полную идентификацию клеточного состава пораженной кожи и при этом решить следующие задачи:
 - установить линейную принадлежность лимфомных клеток (В-линейные или Т/НК-линейные);
 - определить стадию дифференцировки клеток В- или Т/НК-клеточных лимфом (лимфомы из зрелых или клето-предшественников);
 - обнаружить тканевый эквивалент злокачественных лимфомных клеток (фолликулярные лимфомы, лимфомы из клеток маргинальной зоны и др);
 - подтвердить или исключить злокачественность пролиферирующих лимфоцитов, для которых характерен aberrантный фенотип, потеря одного

или нескольких панантигенов, а также экспрессия других маркеров злокачественного роста (антигена ядер пролиферирующих клеток – Ki-67, онкобелков и др).

Первичные антитела – маркеры, которые используются для иммуногистохимического анализа лимфопролиферативных заболеваний

Маркер	Экспрессирующие клетки
CD1a	Клетки Лангерганса
CD2	Т-лимфоциты, НК-клетки
CD3	Т-лимфоциты, общий антиген
CD4	Т-лимфоциты-хелперы
CD5	Т-лимфоциты
CD7	Т-лимфоциты
CD8	Т-лимфоциты-супрессоры
CD16	Натуральные киллеры
CD19	В-лимфоциты
CD20	В-лимфоциты
CD21	Фолликулярные дендритические клетки
CD23	Активированные В-лимфоциты
CD3(Ki1)	Активированные Т-лимфоциты, клетки Рида-Березовского-Штернбега
CD45RO	Т-клетки памяти
CD56	Натуральные киллеры
Ki-67	Антиген ядер пролиферирующих клеток
CD68	Макрофаги
CD79a	В-лимфоциты
p53	Белок, экспрессируемый при нарушении апоптоза клеток
CD95	Маркер антигена, опосредующего апоптоз
CD163	Миеломоноцитарный антиген
TD*	Клетки-«предшественники» (бласты)
bcl2	Т- и В-лимфоциты

* Терминальная дезоксирибонуклеотидилтрансфераза

Цитогенетические методы исследования.

Анализ набора опухолевых клеток – цитогенетическое исследование – один из основных методов диагностики лимфопролиферативных заболеваний. При грибовидном микозе и Синдроме Сезари клональные хромосомные aberrации выявляются примерно в половине случаев. Обычно выявляются комплексные изменения кариотипа. Описано большое количество структурных и количественных изменений кариотипа, чаще с гиперплоидией.

Отмечено, что прогрессия грибовидно микоза связана с делецией 9p21\гена Р16 (75%). При прогрессии синдрома Сезари выявляются делеции 9Р21 и 17p 13 (45%).

Молекулярно-биологическое исследование

Методом моноклональных антител можно выявить ДНК, мРНК, мембранные белки, гены Т-клеточных рецепторов и иммуноглобулинов и продукты, кодируемые соответствующими генами.

При наличии элементов с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией может применяться метод иммуноблотинга. Разумеется, чувствительность этих методов оказывается часто не достаточно высокой, поэтому шире должны использоваться методы с использованием ПЦР (полимеразная цепная реакция).

Пункция костного мозга

Пункция костного мозга производится для проведения цитологического исследования клеток костного мозга с подсчетом миелограммы с целью оценки состояния костномозгового кроветворения и исключения специфического поражения. Исследование пунктата проводится с помощью обычной окраски и с помощью цитохимических и цитогенетических исследований, а в некоторых случаях и с помощью иммунофенотипирования и молекулярно-биологического исследования.

Трепанобиопсия

Трепанобиопсия представляет собой биопсию костного мозга. Целью трепанобиопсии является комплексное морфологическое исследование, позволяющее помимо собственно гемопоэтической, получить информацию о состоянии костной и стромальной тканей. Иммуногистохимия трепанобиоптата позволяет определять гистогенез любых атипичных клеток, выявленных на морфологическом уровне, а также оценить характер разных типов лимфоидной пролиферации.

Ультразвуковая диагностика.

Ультразвуковая диагностика периферических лимфатических узлов используется для оценки размеров, расположения, эхоструктуры и связи с окружающими. Распространена ультразвуковая диагностика печени, селезенки, а также органов эндокринной системы для оценки распространенности опухолевого процесса и выявления сопутствующей патологии.

Лучевая диагностика

Лучевая диагностика играет важную роль в определении степени распространенности патологического процесса и оценки эффективности проводимого лечения. Используются методики как с контрастированием (внутривенным и прием препаратов внутрь), так и в нативном виде.

Наиболее информативно использование спиральной компьютерной томографии. В протокол обязательного обследования пациентов с НХЛ входит КТ органов грудной, брюшной полости и таза.

Для исключения поражения спинного и головного мозга предпочтительнее использование МРТ.

Радионуклидные методы

Радионуклидные методы также позволяют определить степень распространенности патологического процесса, оценить эффективность проводимой терапии и получить диагностическую информацию в широком диапазоне.

Наиболее часто используемые сцинтиграфические исследования:

Гамма-сцинтиграфия печени и селезенки

Лимфосцинтиграфия

Гамма-сцинтиграфия костей

Гамма-сцинтиграфия щитовидной железы

Радионуклидные метки тромбоцитов и эритроцитов.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – один из методов современной молекулярной радионуклидной визуализации, позволяющий дать качественную и количественную оценку биохимических процессов, происходящих в организме.

Неинвазивность процедуры и низкие лучевые нагрузки позволяют неоднократно повторять ПЭТ на разных этапах лечения и наблюдения.

ЛЕЧЕНИЕ

Общепринятых стандартов лечения ЛК не существует. Выбор тактики лечения должен быть оптимальным и индивидуальным для каждого больного с учетом возраста, клинической формы и стадии заболевания, распространенности кожного процесса, сопутствующей патологии.

В Российской Федерации окончательно не решен вопрос о том, в каких лечебных учреждениях необходимо в полном объеме диагностировать, лечить и осуществлять диспансерное наблюдение за пациентами с первичными лимфомами кожи, особенно с грибовидным микозом, синдромом Сезари и CD30⁺-лимфопрролиферациями. В Краснодарском крае лечением ЛК занимаются онкогематологи.

Многочисленные исследования показывают, что на ранних стадиях развития заболевания при удовлетворительном самочувствии больные ЛК не нуждаются в активной противоопухолевой терапии. В этом периоде заболевания, лечение может быть ограничено применением наружной терапии: кортикостероидные мази, азотистый иприт, мехлорэтамин. Отмечено, чем позднее начинают применять противоопухолевые цитостатические препараты, тем более длительное время удастся сдерживать процесс на стадии «спокойного» клинического течения. Однако при быстром прогрессировании и распространении процесса, явной тенденции к развитию крупных очагов опухолевого роста, при появлении симптомов поражения других органов необходимо начинать адекватную противоопухолевую терапию.

Ситуация усложняется также вследствие того, что практически не существует контролируемых проспективных исследований, четко определяющих дозы, сроки или эффективные комбинации препаратов. Кроме того терапия Т-клеточных лимфом кожи (ТКЛК) [Dummer et al. 1996, Jцrg et al. 1994, Kalinke et al. 1996] отличаются от терапии В-клеточных лимфом кожи.

Сегодня рекомендуется стадийная, более сдержанная терапия ТЛК. На ранних стадиях на первом месте стоит местная терапия: применяются местные стероиды, PUVA (псорален плюс UVA), локально наносимые цитостатики, такие как BCNU или радиотерапия быстрыми электронами и мягколучевая рентгенотерапия. В прогрессирующих стадиях используется системная терапии, например комбинация PUVA с ретиноидами или рекомбинантным интерфероном-а. При лейкомическом варианте (синдром Сезари) экстракорпоральный фотоферез у 50 % пациентов позволяет добиться ремиссии [Heald et al. 1992]. Особенно это эффективно при сочетании с а-интерфероном или ретиноидами. На поздних стадиях может применяться также паллиативная химиотерапия. При этом всегда разумеется следует помнить, что выраженное влияние на продолжительность жизни не подтверждено [Kaue et al. 1989], и что эти методы лечения ведут к дальнейшей иммуносупрессии и при этом часто встречаются инфекционные

осложнения. В таблице 5 представлена рекомендуемая лечебная тактика в зависимости от стадии заболевания.

Первичные В-клеточные лимфомы без прочих проявлений имеют значительно более благоприятный прогноз, чем узловые В-клеточные лимфомы, даже если они гистологически определяются как "высоко злокачественные". Поэтому во многих случаях достаточна местная терапия. Возможна радиотерапия (мягколучевая рентгенотерапия 6-10 сеансов по 200 кГр, 50 кВ, 2 раза в неделю, быстрые электроны 4000 кГр) [Goldschmidt 1991]. При множественных элементах может применяться также PUVA терапия. Только при экстракутаных проявлениях начинают с полихимиотерапии в условиях гемато-/онкологического отделения [Joly et al. 1991].

Лечение первичных лимфом кожи следует проводить с учетом клинической формы и результатов гистологического исследования, наличием или отсутствием признаков генерализации процесса. Лечение должно быть перманентным, состоять из курсов и поддерживающей терапии между ними. Количество курсов лечения и интервалы между ними индивидуальны и зависят от тяжести процесса.

Арсенал современных лечебных методов, применяемых для лечения пациентов с различными формами лимфом кожи, довольно широк:

- Дезинтоксикационные, противовоспалительные и десенсибилизирующие препараты;
- Кортикостероидные средства;
- Химиотерапевтические препараты;
- Фотохимиотерапевтическое лечение (ПУВА, фотоферез, фотодинамическая терапия);
- Иммунные препараты (интерфероны, интерлейкины, моноклональные антитела, антитимоцитарный глобулин и др.)
- Препараты ретиноевой кислоты;
- Лучевая терапия;
- Наружные средства.

Фототерапия

Фототерапия - PUVA (псорален и UVA, дозировку см. в Таб. 5) крайне важная терапевтическая процедура при лечении вялотекущих Т-клеточных лимфом кожи [Hoenigsmann et al. 1984]. Для лечения пациентов с ТКЛК III стадии (включает синдром Сезари) применяют экстракорпоральный фотоферез. При этом после приема псоралена, берется кровь, центрифугируется, сыворотка разделяется на фракции, эритроциты и лейкоциты. В то время как эритроциты и сыворотка сразу обратно переливаются пациенту, белые кровяные тельца облучаются (фракция лейкоцитов) ультрафиолетом UVA в присутствии имеющегося в сыворотке псоралена.

Экстракорпоральный фотофорез

Комбинация ЭКФ с препаратами ИФН-а

Радиотерапия

При локализованной форме кожной лимфомы (например, опухоли при MF или В-клеточной лимфоме) по прежнему эффективным и лишенным побочных действий методом является мягколучевая рентгенотерапия (Dermoran, 6 -10 сеансов по 200 кГр, 50 кВ, 2 раза в неделю) с 20 - 50 KV. При более обширных площадях поражения лимфом с диаметром элементов от 10 см и более, элементы можно подвергать более мощному облучению. Этот метод можно успешно комбинировать с системной терапией интерфероном, ретиноидами, метотрексатом или химиотерапией [Vauch et al. 1995].

У части пациентов при грибовидном микозе длительной ремиссии можно добиться применением облучения быстрыми электронами. Этот метод должен применяться разумеется только в прогрессирующих стадиях. Используют как правило облучение от 30 до 40 Гр дозировано от 1,5 до 2,0 Гр, 3 - 4 раза в неделю [Cotter et al. 1983; Micaily et al. 1990]. В прогрессирующих стадиях для достижения паллиативного эффекта терапия может проводиться также в дозе 1500 - 3000 кГр, [Cotter et al. 1983]. Если вовлечены до 10 % кожного покрова, и тем не менее состояние остается курабельным данная терапия может быть базовой [Quiros et al. 1996]. Разумеется эта техника очень дорогостоящая и нуждается в линейном ускорителе быстрых электронов с энергией от 4 до 18 MeV.

Иммуотропная терапия

В последнее время для восстановления нарушенных функций иммунного гомеостаза в терапию больных ЛК включают иммуотропные препараты. Иммуотропные препараты могут быть использованы как в качестве самостоятельного вида лечения, так и в комплексе с другими средствами противоопухолевой терапии, чаще в сочетании с полихимиотерапией. Наиболее полно изучены и широко внедрены в практику лечения больных ЛК интерфероны (ИФН). В лечении ЛК применяют рекомбинантные ИФН- альфа: «Эгиферон», «Роферон-А», «Реальдирон», «Виферон», «Реаферон».

Теоретической предпосылкой к применению интерферонов является их способность оказывать противовирусное, антипролиферативное и иммуномодулирующее действие.

Для лечения больных ЛК предложена следующая схема:

ИНФ-альфа в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю с постоянным повышением суточной дозы до 9-12 МЕ или по 3 млн МЕ внутримышечно ежедневно в течение 10 дней, повторный курс через 6-7 дней

Почти у всех пациентов, получивших ИФН-а, развиваются гриппоподобный синдром, анорексия, слабость, депрессия, алопеция, цитопения, нарушение функции печени.

Некоторые авторы предлагают сочетать лечение интерферонами в низких дозах и с GEDF-ерапией, что особенно эффективно на ранних стадиях.

В терапии больных ЛК отмечена высокая эффективность отечественного перпарата – лейкоинферона. Этот препарат представляет собой комплекс человеческого интерферона и других цитокинов первой фазы иммунного ответа. Лейкоферон назначают по 10000 ЕД внутримышечно 2-3 раза в неделю при проведении моно и полихимиотерапии.

В настоящее время за рубежом изучается возможность лечения больных новым перпаратом «Денилейкина дифтокса», основным компонентом которого является белок дифтероидного токсина и ИЛ-2.

Появились сообщения о возможности использования ИЛ-2 в высоких дозах у больных в запущенных стадиях ЛК.

Цитостатическая терапия

Для лечения больных ЛК применяют цитостатические препараты различных групп алкилирующие (проспидин, спиروبромин, циклофосфан), антиметаболиты (метотрексат, 6-меркаптопурин), алкалоиды растительного происхождения (винбластин, винкристин), противоопухолевые антибиотики (блеомицетин, адрибластин и др). Лечение цитостатиками проводят, как правило, в сочетании с кортикостероидными препаратами.

Если цитостатические препараты применяются впервые и на ранних стадиях, лечение может быть назначено в виде монохимиотерапии, т.е. в комплексную терапию включается только один цитостатический препарат.

Наиболее эффективным для лечения больных ЗЛК является отечественный препарат "Проспидин" – проспидия хлорид-синтетический алкилирующий цитостатик, который оказывает цитостатический эффект избирательно на пролиферирующие клетки в коже, т. е. является дерматотропным, оказывает минимальное угнетающее воздействие на кроветворную и иммунную системы организма. Проспидин вводится ежедневно внутримышечно в суточной дозе 100-200 мг до курсовой дозы 3-4-5-6 гр. Через 1,5-2 месяца курс лечения повторяют, при необходимости проводят 4-6 курсов. Из побочных эффектов редко наблюдаются парестезии, которые прекращаются по окончании лечения, и повышение артериального давления. Иногда лейкопения и лимфопения. Клинический эффект становится заметным после получения больными 1.5 — 2 г проспидина.

В качестве монотерапии может применяться циклофосфан («Эндоксан», «Циклофосфамид») из группы хлорэтиламинов, которые относятся к алкилирующим цитостатикам. Циклофосфан вводится в/в или в/м в дозе 200-400 мг в сутки до 4-6 г на курс, иногда до 8-12г. Необходимо контроль за морфологическим составом крови каждые 3-5 дней лечения, так как препарат способен угнетать эритро- и лейкопоз.

Флударабин («Флудара») - фторированный нуклеотидный аналог противовирусного агента – видарабина, доминирующий механизм действия препарата на пролиферирующие клетки - подавлении синтеза ДНК. Применяется в качестве монотерапии при лечении больных с синдромом Сезари и В-клеточными лимфомами.

Полихимиотерапия обычно включает 2-3 цитостатических препарата, имеющих различный механизм действия.

В течение многих лет были апробированы и рекомендованы к применению следующие наиболее эффективные комбинации химиотерапевтических средств:

- Простидин+винкристин (винбластин) + преднизолон;
- Простипидин+циклофосфа+преднизолон;
- Проспидин+циклофосфан+винкристин+преднизолон;
- Проспидин+метотрексат+преднизолон;
- СОР (циклофосфа+винкристин+преднизолон);
- СНОР (циклофосфан+винкристин+адрибластин+преднизолон)

В отдельных случаях в схемы полихимиотерапии входят: 6-меркаптопурин, блеомицин и др.

Кортикостероидные препараты

Лечение кортикостероидными препаратами (преднизолон, триамсинолон, дексаметазон, метипред) показано почти при всех клинических формах и на различных стадиях ЛК. Кортикостероидные гормоны оказывают противовоспалительное и десенсибилизирующее воздействие, тормозят пролиферацию клеточных элементов и влияют на процессы их созревания. Этот вид лечения может проводиться в сочетании с дезинтоксикационными и противовоспалительными средствами или в комплексной противоопухолевой терапии. Прямым показанием к назначению кортикостероидных препаратов является выраженный воспалительный компонент в очагах поражения кожи, что более всего выражено в начальных стадиях заболевания и особенно при эритродермических вариантах ЛК.

Преднизолон в дозе 60 мг (12 таблеток) до регресса клинических проявлений или значительного улучшения. Последующее снижение суточной дозы проводится по 5 мг (1 таблетка) в 1 неделю до 20 мг (4 таблетки) в сутки. В этой дозе преднизолон следует принимать в течение 4 недель. Затем продолжать его снижение по 2,5-5 мг в неделю до полной

отмены. Как правило, наступает продолжительная ремиссия, особенно при лечении преднизолоном сроком не менее 6 месяцев.

Дипроспан (бетометазона дипропионат) – в зависимости от тяжести течения по 1—2 мл. курс лечения №3 -5. Дипроспан целесообразно назначать в ситуациях , когда противопоказано пероральное применение кортикостероидов, поскольку при использовании этого препарата трудно устанавливать пациенту поддерживающую дозу.

Ретиноиды

В последние годы в лечении ЛК применяют ароматические ретиноиды-тигазон (этретинат), неотигазон (ациттретин), а также препараты ретиноевой кислоты, в частности один из ее изомеров 13-цисретиноевую кислоту (изотретиноин), которые представляют собой класс химических соединений, структурно относящийся к витамину А. Назначение ароматических ретиноидов основано на способности эти препаратов тормозить пролиферацию клеток эпителия, особенно шиповатого слоя, модулировать клеток, включая липосомы, т.е. нормализовать проницаемость клеток и их структур. Биологические эффектв ретиноидов осуществляются через изменение генной экспрессии рецепторов, специфических для взаимодействия с ретиноидами.

В лечении больных ЛК ретиноиды могут применяться в виде монотерапии или в комбинации с другими средствами.

В виде монотерапии применяется изотретиноин per os в среднем в дозе 0.5-1 мг/кг в течение 2-3 месяцев.

Эффективным комбинированным методом лечения больных ЛК является комплексное применение ацитретина (неотигазон) в дозе 10 мг в день и кальцитриола (витамин D) по 0.5 мг ежедневно в течение 1месяца, после чего доза неотигазона увеличивается до 20 мг.

В целом клинический опыт свидетельствует о наибольшей эффективности ретиноидов при их применении на ранних стадиях ЛК.

Таргетная терапия

Таргетная терапия (от английского слова the target – мишень) – системная терапия направленная против опухоли, основана на действии моноклональных антител, которые специфически связываются с особыми рецепторами на поверхности опухолевой клетки. Эти антитела аналогичны обычным человеческим антителам, которые в продуцируют В-лимфоциты.

Алемтузумаб («Кемпас») - представляет собой человеческие моноклональные антитела Ig G к CD52 антигену, который экспрессируется на нормальных и атипичных Т-лимфоцитах. Эффекторный механизм включает в себя антителозависимую цитотоксичность, комплементобусловленный клеточный лизис и апаптоз.

Ритуксимаб («Матера», «Ритуксимаб»)- химерное моноклональное антитело мыши/человека, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20, применяется в лечении различных клинических вариантов первичных В-клеточных лимфом кожи.

НАРУЖНАЯ ТЕРАПИЯ

Наружная терапия при лимфомах кожи является в основном симптоматической. С этой целью обычно применяются противозудные средства, включая кремы с глюкокортикоидами, смягчающие средства. Кремы с глюкокортикоидами также эффективны при использовании их под окклюзию на небольшие по площади одиночные бляшки и пятнисто-инфильтративные очаги.

В ряде случаев на ограниченные умеренно инфильтрированные очаги поражения целесообразно применение мазей с цитостатиками (3-5% проспидиновая, 1-3% циклофосфановая мази). Не исключается хирургическое иссечение отдельных очагов.

На язвы с выраженным некрозом, возникшие в результате распада опухолей, показано применение антисептических средств и протеолитических ферментов. В ряде случаев эффективно использование полимерных материалов синтетического (на основе полиуретанов, полиэфиров, полиакриламидов, полиметакрилатов, полилактатов, полиакрилатов и др.) и природного происхождения (полисахариды: хитин, хитозан, альгиновые кислоты, гиалуроновые кислоты и их аналоги; основной фибриллярный белок соединительной ткани – коллаген и продукт его термодеструкции – желатин). Эффективны коллагеновые губки, представляющие собой высокопористые структуры, способные впитывать жидкие экссудаты, резорбироваться и высвободить включаемые в них лекарственные препараты.

После проведения лучевой терапии на постлучевые язвенные дефекты для ускорения эпителизации целесообразно использование облепихового масла, масла шиповника, метилурациловой мази, вулнузана, солкосерила, ирруксола, актовегина, бета-каротина и др. средств.

В первой стадии классической формы грибовидного микоза и стадийной. В-клеточной лимфомы кожи при ограниченных высыпаниях показаны кортикостероидные кремы и мази, при распространенных - системные кортикостероидные гормоны

Во второй стадии ЗЛК, включая эритродермические формы

системные кортикостероидные гормоны

Цитостатики при рефрактерности к ним – электронное облучение (очаговое или тотальное) фотохимио-и полихимиотерапия.

Противовоспалительные и детоксицирующие средства

- ✓ Реополиглюкин
- ✓ Плазмаферез
- ✓ Ингибиторы протеаз – контрикал, гордокс

Элиминационные средства (мочегонные, энтеросорбенты, препараты, улучшающие деятельность желудочно-кишечного тракта.

Антигистаминные препараты курсами

Последующее наблюдение

Четко описанного, оговоренного датами диспансерного наблюдения не разработано. На более ранних стадиях (I и II), повторные клинические обследования рационально провести через полгода - год, при прогрессирующих стадиях (III и IV) повторные обследования нужно планировать при необходимости каждые 4-6 недель. Последующее наблюдение пациентов лимфомами кожи нужно строить в зависимости от клинической картины. Если клиническая картина лимфомы изменяется или в течение короткого времени появляются новые элементы - необходима повторная биопсия.

Таблица : Рекомендации по терапии ТЛК в зависимости от стадии процесса.

Стадия	Терапия
Стадия Ia, Ib и IIa	<ul style="list-style-type: none">· PUVA (псорален (5-метоксипсорален 1,2 мг/кг или 8-метоксипсорален 0,8-1,2 мг/кг массы тела) за 2 часа перед UVA 0,5-6,0 J/см² 3 раза в неделю) возможно сочетание с 0,5-1 мг ацитретина /кг (Re-PUVA).· Аппликации Carmustine (BCNU), 5 мг в Unguentum cordis по 3 дня 2 недели (опасаться тромбоцитопении)· При прогрессировании:· PUVA с а -ИФ (3-9 млн. МЕ. в/м 3 раза в неделю) 0,5-1 мг ацитретина /кг массы тела с а -ИФ (3-9 млн. МЕ. в/м 3 раза в неделю)· общие "быстрые электроны" (до 3000 кГр на курс)· Метотрексат 7 -20 мг/м² поверхности тела, 1 раз в неделю.
Стадия IIb	<ul style="list-style-type: none">· PUVA с а-ИФ или ацитретрин с а-ИФ по вышеприведенной схеме с мягколучевой рентгенотерапией (6-10 сеансов по 200 кГр, 50 кВ, 2 раза в неделю).· общая "быстроэлектронная терапия"· При прогрессировании:

	<ul style="list-style-type: none"> · Химиотерапия · Кносре-Schema (хлорамбуцил от 0,4 до 0,7 мг/кг массы тела с 1 до 3 per os, преднизолон 75 мг в 1 день, 50 мг во 2 день, 25 мг в 3 день per os) повторить с 15 дня · СОР (винкристин 1,4 мг/м² поверхности тела максимально до 2 мг в/в в 1 день, циклофосфамид 400 мг/м² поверхность тела в/в на 1-5 день, преднизолон 100 мг/м² поверхность тела на 1-5 день per os) повторить с 29 дня · СНОР (циклофосфамид 750 мг/м² поверхность тела в/в в 1 день, адриамицин 50 мг/м² в/в 1 день, винкристин 1,4 мг/м² поверхность тела тах. До 2 мг в/в в 1 день, преднизолон 100 мг/м² в 1-5 per os) повторить с 29 дня · при гистологических признаках высокой злокачественности. · СОРBLAM (циклофосфамид 400 мг/м² в/в в 1 день, винкристин 1,0 мг/м² в 1 день, преднизолон 40 мг/м² в 1-10 день per os, блеомицин 15 мг в/в на 14 день, адриамицин 50 мг/м² в/в в 1 день, прокарбизин 100 мг/м² в 1-10 день per os; повторить с 22 дня)
<p>Стадия III (включает синдром Сезари)</p>	<ul style="list-style-type: none"> · фотоферез (в 1 и 2 день курс 4 недели). В случае отсутствия ремиссии: дополнительно а -ИФ (3-9 млн. МЕ в/м 3 раза в неделю) плюс 0,5-1 мг ацитретина/кг. · метотрексат 7-20 мг/м², 1 раз в неделю. · PUVA с а -ИФ см. выше · При прогрессировании: · Паллиативная PUVA, · Общие "быстрые электроны", · мягколучевая рентгенотерапия, · Химиотерапия см выше, · Экспериментальная терапия (Интерлейкин-2-Fusiontoxine)
<p>Стадия IVa, IVb</p>	<ul style="list-style-type: none"> · Паллиативная терапия с химиотерапией (см выше), · Возможно сочетание с а -ИФ или ретиноидами (ср. выше), · Фотоферез при лейкемии · или экспериментальная терапия.

ПСЕВДОЛИМФОМЫ

В группу псевдолимфом принято включать заболевания, в основе развития которых лежит реактивная лимфоцитарная инфильтрация в коже, имитирующая клинически и/или гистологически лимфому кожи. Термин «псевдолимфомы» признается не всеми авторами и может рассматриваться лишь условно. Предложенное G. Wood понятие клональный дерматит подтверждает эту условность, поскольку основано на фактах выявления доминантного злокачественного клона лимфоцитов при ряде заболеваний, которые принято относить к доброкачественным: бляшечный парапсориаз, актинический ретикулоид, лимфоматоидный папулез, идиопатический фолликулярный муциноз, эксфолиативный дерматит Вильсона—Брока и др. Последние три заболевания в настоящее время стали включать в классификации ЗЛК как истинные лимфомы с низкой степенью злокачественности. Другие заболевания этой группы продолжают относить к разряду доброкачественных лимфопрлиферативных заболеваний.

В зависимости от того, какую из клинических форм ЗЛК имитируют заболевания, составляющие группу псевдолимфом, различают псевдо-Т-клеточные и псевдо-В-клеточные лимфомы (ПТКЛ, ПВКЛ). Определение ПТКЛ основывается на следующих положениях: 1) клинические проявления этих заболеваний существенно отличаются от ТЗЛК; 2) лимфоидный инфильтрат может быть весьма сходным с ТЗЛК. В группу ПТКЛ входят хорошо известные нозологические формы: лимфоцитарная инфильтрация Иесснера—Канофа, лимфоцитарные реакции на укусы насекомых, некоторые лекарственные лимфоплазии, актинический ретикулоид и др. Лимфоцитому кожи (саркоид Шпиглера—Фендта) рассматривают как псевдо-В-клеточную лимфому.

Гистологически при ПТКЛ различают два варианта пролиферата: полосовидный (подобный грибовидному микозу) или нодулярный вариант. Полосовидный вариант обычно наблюдается при актиническом ретикулоиде, лимфоматоидном контактном дерматите, лимфоматоидных лекарственных высыпаниях. Нодулярный гистологический вариант может наблюдаться при лекарственных ПТЛК, персистирующих реакциях на укусы насекомых.

Несмотря на противоречивость взглядов на заболевания, относящиеся к группе псевдолимфом, все авторы сходятся в одном — диагностика заболеваний этой группы требует тщательного, иногда многолетнего, клинического наблюдения больных и динамического лабораторного мониторинга, в связи с возможностью трансформации процесса в злокачественную лимфому. Таким образом, в дифференциальной диагностике этих заболеваний должны быть четко обозначены критерии доброкачественности и злокачественности лимфопрлиферативного процесса.

ЛИМФОЦИТАРНАЯ ИНФИЛЬТРАЦИЯ ИЕССНЕРА-КАНОФА

Заболевание впервые описано в 1953 г. М. Jessner и N. Kanof. Большинство исследователей полагают, что заболевание следует относить к доброкачественным лимфопролиферативным процессам, хотя некоторые авторы находят клиническое сходство его с хроническим фотодерматозом, дискоидной разновидностью красной волчанки. В настоящее время заболевание сохраняет нозологическую самостоятельность в группе доброкачественных лимфопазий кожи.

Этиологические факторы сходны с теми, которые указывают при развитии лимфоцитомы: повышенная инсоляция, инфекции (вызванные *Borrelia burgdorferi*), лекарственные препараты, косметические средства.

Лимфоцитарная инфильтрация Иесснера—Канофа встречается преимущественно у мужчин в возрасте от 20 до 60 лет. Наиболее типичная локализация — лицо (лоб, скулы, щеки), ушные раковины, шея, затылочная область головы, хотя очаги могут появляться на туловище и конечностях. Процесс обычно начинается с эритематозно-папулезных высыпаний, которые, увеличиваясь за счет периферического роста, постепенно сливаются, уплотняются и образуют бляшки с четкими контурами, кольцевидной или дугообразной конфигурации, с гладкой или слегка шелушащейся поверхностью, синюшно-розового или коричневатого-розового цвета. Вследствие эксцентрического роста бляшки могут достигать довольно крупных размеров. В центральной части их могут появляться западения, что придает очагам кольцевидный характер. Заболевание обычно имеет длительный, затяжной характер, может не регрессировать в течение нескольких месяцев. Бывает спонтанное разрешение процесса с последующими рецидивами на тех же или других местах.

Дифференциальный диагноз следует проводить в первую очередь с дискоидной разновидностью красной волчанки, особенно начальными ее проявлениями, лимфоцитомой, саркоидозом, медикаментозными токсидермиями, ЗЛК. Правильный диагноз может быть установлен на основании результатов гистологических и иммунофенотипических методов исследования.

Гистологически в очагах поражения при лимфоцитарной инфильтрации Иесснера—Канофа эпидермис большей частью без особых изменений, в субпапиллярном и сетчатом слоях дермы отмечаются большие, часто четко отграниченные инфильтраты, состоящие из гистиоцитов, плазмоцитов и малых лимфоцитов, имеющие тенденцию располагаться вокруг придатков кожи и сосудов. Образование фолликулов и зародышевых центров не отмечается. В верхних отделах дермы наблюдаются изменения тинкториальных свойств коллагена в виде базофилии, истончения пучков коллагеновых волокон, пролиферации фибробластов и других мезенхимальных элементов.

В последние годы с помощью иммуногистохимических исследований показано, что инфильтрат при данном заболевании состоит преимущественно из Т-лимфоцитов. Однако, в отличие от ТЗЛК, клеточный инфильтрат при лимфоцитарной инфильтрации не полосовидный, в дерме отсутствуют утолщенные пучки коллагеновых волокон, не наблюдаются атипичные Т-клетки с церебриформными ядрами и бластные формы, отсутствуют эпидермотропизм и микроабсцессы Потрие, нет утраты лимфоцитами пан-Т-клеточных маркеров (CD2, CD3, CD5, CD7). Большая часть лимфоцитов, составляющих основу пролиферата.

БОЛЕЗНЬ КИМУРЫ

Впервые это заболевание было представлено Н.Т. Kim и С. Szeto в 1937 г. в Китае, а затем Т. Kimura в 1948 г. описал его как необычный гранулематоз, сочетающийся с гиперпластическими изменениями в лимфоидной ткани и эозинофилией. С тех пор заболевание стали называть болезнью Кимуры (БК). В 1969 г. G.S.C. Wells и J. Whimster описали заболевание, имеющее сходные с болезнью Кимуры клинико-морфологические черты, и назвали его ангиолимфоидной гиперплазией с эозинофилией (АЛГЭ). В последующем эти заболевания стали рассматривать как единые. В то же время с учетом клинических особенностей и на основании данных современных иммуноморфологических (иммуногистохимических) исследований находят некоторые различия между болезнью Кимуры и ангиолимфоидной гиперплазией с эозинофилией. В последнее время развитие АЛГЭ связывают с вирусами простого герпеса 8-го типа, а БК — с другими вирусами. БК чаще возникает у молодых мужчин, жителей восточных стран, а АЛГЭ наблюдается в основном у женщин молодого возраста любой расы. Клинически при БК определяют более глубокие и массивные узловатые очаги, а при АЛГЭ они сравнительно небольшие и более поверхностные. Тем не менее не вызывает сомнения патогенетическая и морфологическая близость указанных заболеваний.

Истинная природа БК и АЛГЭ не установлена. Большинство исследователей рассматривают эти заболевания как доброкачественный реактивный лимфопролиферативный процесс, в основе которого лежат иммунные нарушения. Заболевания часто сочетаются с бронхиальной астмой, поллинозом, аллергией к лекарственным препаратам, что свидетельствует об иммунопатологическом состоянии гиперчувствительности. Иммунозависимый характер заболеваний подтверждается повышенным уровнем в крови IgE, депозитами иммунных комплексов на стенках сосудов, которые выявляются прямой реакцией флюоресценции

Клиническими проявлениями БК и АЛГЭ являются папулы и узлы (чаще при БК), которые обычно локализуются в области головы и шеи, однако очаги могут быть и распространенными, нередко поражаются

области подмышечных и паховых складок. Папулы характеризуются сферической формой, четкими границами, имеют диаметр до 5-6 мм, цвет их интенсивно розовый, иногда с фиолетовым оттенком. Поверхность папул гладкая, на некоторых элементах в центральной части можно заметить мелкие корочки. Отличительной особенностью является склонность таких элементов к кровоточивости даже при незначительном травмировании. Количество папулезных элементов у разных больных колеблется от единичных до множественных. На отдельных участках они могут сливаться, формируя бляшки. При БК в патологический процесс могут вовлекаться нервы, слюнные железы, слизистые оболочки полости рта, на которых отмечаются геморрагические высыпания, язвы. Нередко развиваются хейлиты.

Узловатые элементы у больных БК располагаются в коже и подкожной жировой клетчатке, бывают довольно крупными, могут достигать 5-7 см в диаметре, имеют обычно более бледную окраску по сравнению с папулезными элементами, не изъязвляются, кровоточивость отсутствует.

Субъективных ощущений очаги поражения не вызывают. Характерным клиническим признаком Б К является увеличение регионарных лимфатических узлов до 3-5 см, обычно они подвижные, плотноэластической консистенции, безболезненные при пальпации, кожа над ними не изменена. АЛГЭ протекает обычно без лимфаденопатии .

Диагноз устанавливается на основании характерной гистологической картины пораженной кожи, эозинофилии. В типичной морфологической картине биоптата определяется диффузная или очаговая (в виде фолликулов) лимфогистиоцитарная инфильтрация кожи, распространяющаяся в подкожную жировую клетчатку, пролиферация сосудов мелкого калибра с выраженной гиперплазией эндотелиальных клеток.

АКТИНИЧЕСКИЙ РЕТИКУЛОИД

До настоящего времени отсутствует единое мнение относительно нозологической принадлежности актинического ретикулоида (АР). Заболевание впервые описано в 1969 году. F. Ive с соавторами. Согласно современным данным актинический ретикулоид является хроническим дерматозом входящих в группу Т-клеточных псевдолимфом кожи, имеющего гистологическое сходство с грибовидным микозом, но отличающийся более благоприятным течением. Ряд авторов рассматривают данную патологию как идиопатический фотодерматоз и относят его к группе родственных заболеваний, обусловленных фоточувствительностью. Точный механизм фотосенсибилизации не известен. Среди различных гипотез две особенно интересны: это аутосенсибилизация белков кожи к эндогенным фотосенсибилизаторам и клеточная гиперчувствительность к свету. Предполагают, что фотосенсибилизатором при актиническом ретикулоиде

выступает кинуреновая кислота. При актиническом ретикулоиде происходит хроническое нарушение иммунной регуляции. Воздействие ультрафиолетового излучения способно индуцировать активность клеток-супрессоров. В качестве иницирующих факторов могут участвовать химические вещества (смолы, резины, бихромат калия и ароматические вещества, особенно мускус), которые запускают в коже иммунологический процесс по типу гиперчувствительности замедленного типа с последующим развитием лимфопрлиферативного процесса.

Актиническим ретикулоидом страдают за редким исключением пожилые мужчины. В связи с высокой фоточувствительностью – основной составляющей патогенеза этого заболевания – поражаются преимущественно открытые участки кожного покрова – лицо, шея, область «декольте», реже тыл кистей. Заболевание всегда дебютирует в весенне-летний период. Процесс начинается с появления пятен, папул розовато-синюшного цвета, которые сливаясь, образуют бляшки с выраженной инфильтрацией и четкими границами. Иногда заболевание развивается после многолетних предшествующих экземоподобных высыпаний. С течением времени инфильтрация бляшек нарастает, они сливаются между собой. Кожа лица в связи с этим становится утолщенной, отечной с грубыми складками, она приобретает синюшно-красную окраску: возникает сходство с *Facies leolina*. Постепенно процесс распространяется на другие участки кожного покрова, вплоть до развития эритродермии. Характерным симптомом является мучительный зуд, вследствие чего имеются множественные серозно-геморрагические корочки и эскориации. Лимфатические узлы обычно не увеличены, но иногда отмечают генерализованную лимфаденопатию. Течение актинического ретикулоида упорное, волнообразное, как правило, доброкачественное, известны случаи спонтанного излечения. Прогноз для жизни благоприятный, хотя, вопрос о трансформации АР в злокачественную лимфому кожи остается открытым.

Морфологические изменения соответствуют клиническому полиморфизму. В эпидермисе обычно выявляют акантоз, порой по типу псориазиформного, очаговый паракератоз, выраженный спонгиоз. Изменения в дерме можно охарактеризовать как плотный полосовидный инфильтрат, расположенный не только в ее верхней части, но и в более низких слоях. Инфильтрат может вплотную примыкать к базальному слою эпидермиса, однако при небольшом инфильтрате в сосковом слое дермы подэпителиальная полоска коллагена сохраняется. Очень часто отмечают переменный экзоцитоз лимфоцитов в эпидермисе по типу микроабсцессов Потрие. Бывает тенденция к группировке лимфоцитов вокруг волосяных фолликулов с разрушением клеток базального слоя. Клетки дермального инфильтрата представлены, главным образом, лимфоцитами и гистиоцитами, редко – с примесью эозинофилов и плазматических клеток. Иногда отмечают единичные клетки с гиперхромными ядрами, напоминающие микозные клетки, что наряду с проникновением клеток в эпидермис и наличием в нем

очаговых скоплений, аналогичных микроабсцессам Потрие, делает гистологическую картину весьма сходной с грибовидным микозом. При длительном течении заболевания наблюдают подэпидермальные пучки грубых вертикально ориентированных коллагеновых волокон. С помощью метода иммунофенотипирования клеточного состава пролиферата актинического ретикулоида удалось показать, что в исследуемом материале у больных АР преобладают Т-супрессоры, в отличие от грибовидного микоза – опухоли, обусловленной пролиферацией Т-хелперов, что может быть морфологическим дифференциальным маркером этих заболеваний. В то же время этот гистологический признак не является специфическим, поскольку известно, что встречаются истинные ТЗЛК, обусловленные пролиферацией Т-супрессорных лимфоцитов. Более достоверная диагностика может быть проведена на основании методов генотипического анализа (блот-гибридизации по методу Southern и ЦПР), позволяющих определить лимфоциты, для которых характерно переустройство структуры Т-клеточного рецептора, обусловленное перестройками генов. Именно с помощью ПЦР удалось доказать поликлональный характер клеточного инфильтрата у больных АР, то есть доброкачественный характер лимфоцитарной пролиферации при этом заболевании.

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ

1.К Т-клеточным лимфомам кожи относят:

- 1.педжетоидный ретикулез*
- 2.иммунобластная Т-клеточная лимфома*
- 3.плазмоцитома кожи*
- 4.большеклеточная апластическая лимфома*
- 5.поражение кожи при лейкемии*

2.К В-клеточным лимфомам кожи относят:

- 1.синдром Сезари*
- 2.плеоморфные варианты лимфом кожи*
- 3.грибовидный микоз*
- 4.педжетоидный ретикулез*
- 5.Т-клеточная лимфома взрослых*

3.К вялотекущим Т-клеточным лимфомам относят:

- 1.плеоморфная ТКЛК*
- 2.синдром Сезари*
- 3.гранулематоз кожи*
- 4.плазмоцитома*
- 5.лимфоматоидный папулез*

4.К быстро прогрессирующим В-клеточным лимфомам кожи относят:

- 1.плазмоцитома*
- 2.интраваскулярная ВКЛК*
- 3.центрацитарная лимфома*
- 4.большеклеточная В-клеточная лимфома ног*
- 5.иммуноцитома*

5.Для злокачественных Т-лимфом кожи характерно все, кроме:

- 1.увеличение регионарных лимфатических узлов*
- 2.полиморфные высыпания*
- 3.мономорфные высыпания*
- 4.зуд разной степени выраженности*
- 5.изменение формулы крови*

6. Чем характеризуется начальная стадия грибвидного микоза:

1. медленно прогрессирующими « экзематоидными » пятнами зудом
2. генерализованными лимфаденопатиями
3. диффузной аллопецией
5. ладонно-подошвенным кератозом

7. К Т-клеточным быстро прогрессирующим лимфомам кожи относят:

1. гранулематоз кожи
2. центрацитарная лимфома
3. синдром Сезари
4. лимфоматоидный папулез
5. плазмоцитома

8. Диагностика при Т-клеточных лимфомах кожи:

1. исследование крови на наличие клеток Сезари
2. биопсия пораженного участка кожи
3. вспомогательный метод: биопсия увеличенных лимфатических узлов и органов
4. все перечисленное верно
5. все перечисленное неверно

9. Продолжительность жизни при быстро прогрессирующей В-клеточной лимфомы кожи:

1. 3 года
2. 5 лет
3. 9 лет
4. 10 лет
5. все перечисленное неверно

10. На начальных этапах патологического процесса при первичных злокачественных лимфом кожи имеет место поражения:

1. эпидермиса
2. дермы
3. гиподермы
4. правильно 1,2.
5. все перечисленное неверно

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

1-1
2-2
3-5
4-4
5-3
6-1
7-3
8-4
9-2
10-2

ЛИТЕРАТУРА

Основная литература

- Иванов О.Л. Справочник «Кожные и венерические болезни» М., «Издательство Медицина»2007.-336
- Мордовцев В.Н. Патология кожи в 2 т, М. Медицина, 1993
- Пальцев М.А., Потекаев Н.Н. и др. «Клинико-морфологическая диагностика заболеваний кожи» (атлас) М., «Медицина» 2004г.
- Романенко И.М. Кулага В.В. Афонин С.Л.»Лечение кожных и венерических болезней». Том 1, 2 М.: МИА 2006.
- Руководство для врачей «Кожные и венерические болезни» Под редакцией Скрипкина Ю.К. Том 1,2. М., «Медицина» 1999г
- Скрипкин Ю.К., Кубанова А.А., Селицкий Г.Д. и др. «Дерматозы и заболевания, передаваемые половым путем.» Смоленск: Полиграфиздат 1996;350.
- Руководство по гематологии. Под редакцией академика Воробьева А.И 3 томах. Том 1,2,3. М., издательство «Ньюдиамед» 2003г
- Е.М.Лезвинская, А.М.Вавилов «Лимфопролиферативные опухоли кожи» Руководство для врачей. М., издательство «Практическая медицина» 2010г
- Л.Д.Гриншпун, А.В. Пивник. «Гериятрическая гематология».
- Руководство для врачей. Том1,2. М., издаельство «Медиум» 2012г

Дополнительная литература

- Фицпатрик Т., Джонсон Р., К.Вулф, М. Полано, Д. Сюрмонд. Дерматология. Атлас- справочник. 1088с., 612 или. Пер. с англ. Мак – Гроу - Хилл - «Практика»
- Томас П. Хебиф «Кожные болезни. Диагностика и лечение». М. «МЕД прес- синформ» 2007.-657
- Потекаев Н.С., Сергеев Ю.В. Псевдолимфомы//Кожные и венерические болезни под ред. Скрипкина Ю.К.-М.1996.-С. 106-112
- Галил-Оглы Г.А., Молочков В.А., Сергеев Ю.В. Дерматоонкология – М. Медицина для всех, 2005.-872с.
- Burg G, Dummer R, Kerl H (1994) Classification of cutaneous lymphomas. Derm Clinics 12:213-217
- Burg G, Dummer R, Wilhelm M, Nestle F, Ott MM, Feller A, Hefner H, Lanz U, Schwinn A, Wiede J (1991) A subcutaneous delta-positive T-cell lymphoma that produces interferon gamma. New Engl J Med 325: 1078-1081

- Quiros PA, Kacinski BM, Wilson LD (1996) Extent of skin involvement as a prognostic indicator of disease free and overall survival of patients with T3 cutaneous T-cell lymphoma treated with total skin electron beam radiation therapy. *Cancer* 77: 1912-1917
- Wood GS, Haeffner AC, Dummer R, Crooks C (1994) Molecular biology techniques for the diagnosis of CTCL. *Derm Clinics* 12: 231-241