

---

# КЛІНІЧНІ ТА ПАТОГІСТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЗЛОЯКІСНИХ ЛІМФОМ ШКІРИ

*Калюжна Л.Д., Мацідонська І.В.,  
Шармазан С.І., Костюкевич О.М., Багджі Мехмет.*

*ДНУ „Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини” ДУС*

*Резюме. Вивчені особливості клінічного перебігу, супутньої патології, патогістологічні варіанти лімфом шкіри серед прикріпленого до лікувального закладу обмеженого контингенту осіб м. Києва.*

---

**Ключові слова:** *лімфоми шкіри, Т-лімфоми.*

## ВСТУП

Висока частота діагностичних помилок при лімфомах шкіри обумовлена значним різноманіттям клінічних проявів на початкових стадіях розвитку та відсутністю спеціальних методів дослідження у більшості таких хворих [25].

Злоякісні лімфоми шкіри, в основі яких лежить неопластична проліферація клонів аномальних Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів або їх попередників, є складною медико-соціальною проблемою, характеризуються високим рівнем розповсюдженості, інвалідизації та смертності [1, 3]. Після шлунково-кишкового тракту шкіра стоїть на 2 місці серед екстранодулярних неходжкінських лімфом, із щорічною частотою виникнення 1:100,000 [4, 12]. Важливим механізмом активації онкогенів є хромосомні аномалії. Хромосомні аберації в лімфоцитах частіше виникають у осіб з HLA - A29, A31, A32 [11, 21]. Провокуючу роль у виникненні злоякісних лімфом шкіри відводять різним промисловим шкідливостям хімічної, будівельної промисловості, сільського господарства [2, 15]. Канцерогенна дія ульт-

трафіолетових променів на шкіру пов'язана з мутагенною дією УФ-радіації на ДНК-ядер клітин, з посиленням фотохімічних та вільнорадикальних процесів в шкірі [8, 18].

На певних етапах розвитку лімфоми шкіри можуть бути схожими з екземою, атопічним дерматитом, псоріазом, парасоріазом, лепрою [5, 14]. Для диференційної діагностики злоякісних лімфом та реактивних запальних процесів застосовуються гістологічне, гістохімічне, імунофенотипічне дослідження. Комплексний аналіз клітин інфільтрату проводять за допомогою широкої панелі моноклональних антитіл до диференційованих антигенів поверхневих мембран Т- і В-лімфоцитів [6, 26]. Так як злоякісні лімфоми шкіри являють собою гетерогенну групу захворювань, не існує єдиного алгоритму диференційного діагнозу та тактики ведення і лікування таких хворих [16, 22]. Все вищесказане обумовлює актуальність цієї проблеми. Отримані результати стануть патогенетичним підґрунтям для розробки нових методів диференційованого лікування хворих на лімфоми шкіри. Підвищення ефективності ранньої діагностики патології,

оцінка механізмів прогресування та методів медикаментозного впливу на основі преваляючої патогенетичної ланки є актуальним з наукової та практичної точки зору.

## МЕТА РОБОТИ

Розробити раціональні підходи до своєчасної діагностики та лікування лімфом шкіри з урахуванням передумов їх формування.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Був проведений ретроспективний аналіз 12 амбулаторних карток хворих на лімфоми зі шкірними проявами, які знаходяться під диспансерним наглядом в ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС. У 58,3 % (7) був встановлений діагноз Т-клітинна лімфома шкіри (грибовидний мікоз – 6, Т-клітинна неходжкінська злоякісна лімфома-1), у 41,7 % (5) - В-клітинне хронічне лімфопроліферативне захворювання (далі В-ХЛПЗ) зі шкірними проявами. В групі із 7 хворих на Т –лімфоми шкіри 3 пацієнта знаходились в стадії ремісії, у 1 була встановлена премікотична стадія захворювання, у 3 – еритематозна. В групі хворих на В- ХЛПЗ у 3 пацієнтів був В – клітинний хронічний лімфолейкоз стадія В (II) , у 2 - В – клітинний хронічний лімфолейкоз стадія А (I) зі шкірними проявами.

Серед досліджуваної групи переважали чоловіки: 8 чоловіків, 4 жінки. Вік коливався від 63 до 87 років, середній вік – 75 років. Виходячи з анамнестичних особливостей встановлено, що захворювання почалось в середньому у віці 66,9 років (мінімальний вік 49 років, максимальний - 81 рік). Давність захворювання склала в середньому 6,5 років, професійних шкідливостей, які б могли виступати пусковим фактором, не було виявлено, у 2 хворих в наявності супутня онкопатологія (Са молочної залози, I ст., III кл гр; Са тіла матки).

Відомо, що на певних етапах розвитку лімфоми шкіри можуть бути схожими з екземою, атопічним дерматитом, псоріазом, парапсоріазом. Досліджувані хворі не стали виключенням; серед попередніх діагнозів - дискератоз Боуена, парапсоріаз, розповсюджений мікоз, еритродермія, псоріаз, дерматит з явищами васкуліта.

У скаргах переважали : помірний свербіж (3 пацієнти), порушення сну (4 пацієнти), втрата маси тіла (4 пацієнти). При об'єктивному дослідженні : геморагічна висипка тулубу та верхніх кінцівок зустрічалась у 1 пацієнта, еритематозні плями на шкірі тулубу у 4, обмежені папули, бляшки, які займають менше 10% тіла, у 3 пацієнтів.

Лімфоаденопатія виявлена у всіх 5 пацієнтів з діагнозом В – клітинний хронічний лімфолейкоз. Аксилярні лімфовузли ( по 1 в кожній ділянці, до 2 см в діаметрі) були збільшені у 5 пацієнтів, пахвинні (до 2 см в діаметрі) - у 3 пацієнтів.

Всім пацієнтам були проведені: загальний аналіз крові (1 раз на 3 місяці), біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, рентгенографічне дослідження легень, УЗД черевної порожнини, імунофенотипування периферичної крові було проведено у 5 пацієнтів (Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім.Р.Є.Кавецького НАН України), а гістологічне дослідження – у 4 (3 пацієнти були з діагнозом грибовидний мікоз, 1 – з діагнозом парапсоріаз)

В загальному аналізі крові відмічався лейкоцитоз до  $34 \times 10^9/\text{л}$  в залежності від типу ХЛПЗ. При В-лімфомах він значно вищий: лейкоцитоз коливався від 7 до  $34 \times 10^9/\text{л}$ , при Т-лімфомах – від 3,7 до  $14,5 \times 10^9/\text{л}$ , еритроцити  $3,8 - 5,0 \times 10^{12}/\text{л}$ . ШОЕ максимальна 20 мм/ч, гемоглобін 118-155 г/л, тромбоцити  $166 - 340 \times 10^9/\text{л}$ , еозинофіли 0,5 – 4%, паличкоядерні – 0-5%, лімфоцити 37,7-61%, моноцити 4,5-6,8 %, базофіли 0%. Загальний аналіз сечі в нормі. Біохімічний аналіз крові (середні показники): загальний білок 68 г/л, сечовина 0,54 мМ/л, креатинін 0,089 мМ/л,

тимолова проба 3,8 Од, білірубін 17,7 мкМ/л, АЛАТ — 0,37 Од/л, АСАТ — 0,20 Од/л, ГГТП 76 Од/л, холестерин 5,9ммМ/л.

При УЗД черевної порожнини були виявлені УЗ ознаки холециститу у 4 пацієнтів, у 4 - дифузні зміни паренхіми печінки, у 3 - дрібні кісти печінки, у 4 - кіста нирки. Гепатоспленомегалія спостерігається у всіх пацієнтів з діагнозом В – лімфолейкоз

(5). За допомогою рентгенографічного дослідження легень було виявлено у 4 пацієнтів емфізему легень, у 1 - збільшення лівого шлуночка серця.

Імунофенотипування було проведено у 5 пацієнтів. При імунофенотипуванні в залежності від типу лімфоми переважають у відсотковому відношенні В-клітинні маркери, або Т-клітинні маркери (табл. № 1).

Таблиця 1

**Імунологічні маркери Т- та В-лімфом шкіри у досліджуваній групі**

| Т- та В-клітинні маркери | Т-клітинна лімфома шкіри  | В-клітинне ХЛПЗ зі шкірними проявами |
|--------------------------|---------------------------|--------------------------------------|
| CD 3                     | 60%                       | 33%                                  |
| CD 4                     | 25%                       | 20%                                  |
| CD 7                     | 81%                       |                                      |
| CD 5                     |                           | 40%                                  |
| CD 8                     | 41%                       | 9%                                   |
| CD 10                    | 0%                        | 0%                                   |
| CD 16                    | 39%                       |                                      |
| CD 19                    | 8%                        | 40%                                  |
| CD 20                    | 15%                       | 39%                                  |
| CD 56                    | 65%                       |                                      |
| CD 23                    |                           | 18%                                  |
| CD 2                     | 77%                       |                                      |
| CD 43                    |                           | 60%                                  |
| PAS                      | слабка мікрограгранулярна |                                      |
| NK                       |                           | 12                                   |
| HLA-DR                   | -                         | -                                    |

Гістологічне дослідження було проведено 3 пацієнтам з діагнозом грибовидний мікоз. У 1 пацієнта, у якого була встановлена премікотична стадія грибовидного мікозу, морфологічних ознак, притаманних лімфомі шкіри, не було виявлено. При II стадії грибовидного мікозу в фрагменті шкіри була присутня вогнищева гіперплазія та дисплазія епідермісу, наявність акантозу, виражена лімфоцитарна інфільтрація в дермі з наявністю «мікотичних клітин»

Ще у одного пацієнта з грибовидним мікозом у стадії ремісії при гістологічному дослідженні біоптату шкіри були виявлені морфологічні ознаки, притаманні параспориозу при відсутності ознак, притаманних ГМ.

Аналізуючи супутню патологію можна зробити висновок про переважання патології ШКТ: хронічний панкреатит – 4 пацієнти, ерозивний гастрит – у 5, рефлюкс-езофагіт в 1 пацієнта, гепатит – у 3 пацієнтів, коліт та холецистит – у трьох.

Досить велика частка патології серцево-судинної та дихальної систем у вигляді дифузного кардіосклерозу, ІХС (5 пацієнтів) та пневмосклерозу, ДН II ст. (2 пацієнти) обумовлені швидше похилим віком пацієнтів. Цим також пояснюється наявність у 4 пацієнтів вікової патології зору: глаукома, катаракта. Також в досліджуваній групі у 4 пацієнтів зустрічається хронічний двобічний неврит, хронічний простатит, у 2 - подагра.

## ЗАКЛЮЧЕННЯ

Підсумовуючи все вищесказане можна зробити висновок, що в досліджуваній групі хворих на лімфоми зі шкірними проявами переважають чоловіки старше 60 років, з давністю захворювання – не більше 7 років з діагнозом Т-клітинна лімфома шкіри, з незначними шкірними проявами, наявністю супутньої поліорганної патології. У більшості пацієнтів в групі з Т-клітинними

лімфомами на початкових етапах було встановлено інші дерматологічні діагнози, що підтверджує необхідність та першочерговість імуногістохімічних досліджень та взяття біоптату шкіри. Відсутність важких форм перебігу свідчить про високий рівень діагностики цього захворювання в закладі, ефективну та злагоджену роботу лікарів-дерматологів та гематологів по своєчасному виявленню та лікуванню лімфом шкіри в сучасних умовах.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Burg G, Dummer R, Kerl H. Classification of cutaneous lymphomas. // *Derm Clinics*. - 2002.- V 12. - P. 213-217.
2. Carbone A, Bernardini L, Valenzano F, et al. Array-based comparative genomic hybridization in early-stage mycosis fungoides: recurrent deletion of tumor suppressor genes BCL7A, SMAC/DIABLO, and RHOF. // *Genes Chromosomes Cancer*. -2008.-V. 47(12).- P.1067- 1075.
3. Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. // *Arch Dermatol*. – 2007.- V.143(7).- P.854.
4. deBruin P, Beljaards RC, van HP, Van DVP, Noorduyt LA, Van KJ, Kluin NJ, Willemze R, Meijer CJ Differences in clinical behaviour and immunophenotype between primary cutaneous and primary nodal anaplastic large cell lymphoma of T-cell or null cell phenotype. // *Histopathology*.- 2003.- V 23.- P.127-135.
5. Dummer R, Hdfner AC, Hess M, Burg G. **A rational approach to the therapy of cutaneous T-cell lymphomas.** // *Onkologie*.- 2006.-V. 19.- P. 226-230.6. Hunigsmann H, Brenner W, Rauschmeier W, Konrad K, Wolff K. Photochemotherapy for cutaneous T cell lymphoma. A follow-up study. // *J Am Acad Dermatol*.- 2004.- V. 10.- P. 238-245.
7. Jaffe ES, Sander CA, Flaig MJ. Cutaneous lymphomas: a proposal for a unified approach to classification using the R.E.A.L./WHO Classification. // *Ann Oncol*.- 2000.- V.11.- P. 17-21.
8. Joly P, Charlotte F, Leibowitch M, Haioun C, Wechsler J, Dreyfus F, Escande JP, Revuz J, Reyes F, Varet B. et al. Cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides: follow-up study of 52 patients. // *J Clin Oncol* .- 2001.- V. 9.- P. 148-151.
9. Jurg B, Kerl H, Thiers B, Brucker E-B, Burg G. Therapeutic approaches in cutaneous lymphoma. // *Derm Clinics*.- 2004.-V. 12.- P. 433-441.
10. Kalinke D-U, Dummer R, Burg G. Mangement of cutaneous T-cell lymphoma. // *Curr Opinion Dermatol*.- 2006.- V. 3.- P. 71-76.
11. Kaye FJ, Bunn PJ, Steinberg SM, Stocker JL, Ihde DC, Fischmann AB, Glatstein EJ, Schechter GP, Phelps RM, Foss FM, Parlette H, Anderson M, Sausville E. A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. // *N Engl J Med*.- 2009.- V. 321. – P. 1784-1790.
12. Kannagara AP, Levitan D, Fleischer AB Jr. Evaluation of the efficacy of the combination of oral bexarotene and methotrexate for the treatment of early stage treatment-refractory cutaneous T-cell lymphoma. // *J Dermatolog Treat*. -2008.-V. 11. - P.1-8.

13. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). // Blood. - 2007.-V.110 (2). - P.479-84.

14. Буянова О. В. Структурні зміни в шкірі при грибовидному мікозі. // Вісн. проблем біол. і мед.– 1999.– № 10.– С. 87–91.

15. Pandolfino T., Guitard J. et al. Recommendations for staging and therapy of cutaneous lymphomas // J. of Clin. Oncology. – 2000.– Vol. 18.– P. 2906–2925.

16. Rosen S., Querfeld C., Kuzel T., Guitart J. Cutaneous T-Cell Lymphomas. // A Guide for the Communitie Oncologist.– USA, Chicago: CMP Medica.– 2006.

17. Visko C., Medeiros L.J., Jones D. et al. Primary cutaneous non-Hodgkin's lymphoma with aggressive histology; inferior outcome is associated with peripheral T-cell type and elevated lactate dehydrogenase, but not extent of cutaneous involment . // Ann. Onc.– 2002.– V. 13 (8).– P. 1290–1299.

18. Willemze R, Kerl H, Sterry W, et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. // Blood. -1997. - V. 90(1). – P.354-371.

19. Willemze R, Meijer CJ. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a comparison with the R.E.A.L. classification and the proposed WHO classification. // Ann Oncol. - 2000.- V.11.- P.5-11.

20. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. // Blood. – 2005.-V.105 (10). - P.3768-3785.

21. Zhang C, Li B, Gaikwad AS, et al. Avicin D selectively induces apoptosis and downregulates p-STAT-3, bcl-2, and surviving in cutaneous T-cell lymphoma cells. // J Invest Dermatol. – 2008. - V.128 (11). - P. 2728-2735.

**КЛИНИЧЕСКИЕ И ПАТО-  
ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ  
ОСОБЕННОСТИ  
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ  
ЛИМФОМ КОЖИ**

**Калюжная Л. Д.,  
Мацидонская И. В.,  
Шармазан С. И.,  
Костюкевич О.М.**

**Резюме.** Изучены особенности клинического течения, сопутствующей патологии, патогистологические варианты лимфом кожи среди прикрепленного к лечебной организации ограниченного контингента лиц г. Киева.

**Ключевые слова:** лимфомы кожи, T- лимфомы.

**CLINICAL AND  
PATHOLOGISTOLOGICAL  
PECULIARITIES OF  
MALIGNANT SKIN  
LYMPHOMAS**

**Kaluzhna L.,  
Macidonska I.,  
Sharmazan S.,  
Kostukevich O.**

**Resume.** Peculiarities of clinical flow, accompanying pathology, pathogistological skin lymphomas variants were studied among limited contingent of persons of Kiev-city, attached to the medical institution.

**Keywords:** skin lymphomas, T- lymphomas.