

СУЧАСНА КОМПЛЕКСНА ДІАГНОСТИКА ЗЛОЯКІСНИХ ЛІМФОМ ШКІРИ

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

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

Резюме. *Приведено аналіз сучасних діагностичних заходів, які застосовуються для ранньої діагностики системних лімфопроліферативних захворювань, зокрема лімфом шкіри.*

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

ВСТУП

Поліморфізм ранніх маніфестацій та стабільна зміна клінічних проявів на шкірі, що визначає складнощі у проведенні диференційної діагностики ЗЛШ та хронічних запальних дерматозів, «прелімфомних» дерматозів та вторинних проявів на шкірі при системних лімфопроліферативних захворюваннях (ЛПЗ) та неоплазіях, визначають актуальність осучаснення діагностики ЗЛШ. Особливо складною є діагностика ранніх стадій Т-клітинних лімфом шкіри (ТКЛШ), так як на початку розвитку хвороби клінічні симптоми дуже схожі з проявами доброякісних запальних дерматозів (екзема, псоріаз, нейродерміт та ін.). При цьому гістологічні ознаки уражень шкіри мають риси хронічного неспецифічного запалення [5, 12].

Діагностика лімфопроліферативних захворювань шкіри є однією з найскладніших проблем в дерматології. В більшості випадків тільки комплексне застосування гістологічного, імуногістохімічного, цитогенетичного та молекулярно-біологічного методів дослідження у поєднанні з аналізом клінічних даних дозволяє встановити вірний діагноз [3, 11]. Можливість встановлення ЗЛШ тільки клінічними методами не перевищує 50%, а при використанні гісто- і цитоморфологічних

параметрів, при повторних в динаміці захворювання гістологічних дослідженнях точність діагностики збільшується лише до 75% [14, 15, 16]. Застосування імуноморфологічного дослідження клітин лімфоїдного інфільтрату, генотипування лімфоцитів підвищує можливість діагностики ЗЛШ до 90% [1, 7].

Однак у практиці вітчизняних дерматологів та гематологів комплекс цих досліджень проводиться лише в поодиноких випадках.

Мета роботи: розробити алгоритм діагностичного пошуку з метою вдосконалення ранньої діагностики лімфом шкіри з урахуванням передумов їх формування.

ОТРИМАНІ РЕЗУЛЬТАТИ

Алгоритм діагностичного пошуку

Обстеження хворих для верифікації діагнозу полягає у поетапному пошуку. На першому етапі оцінюється клінічна картина. Як правило, симптоми, які притаманні для розвитку ТКЛШ, це розвиток захворювання у похилому та старечому віці при відсутності в анамнезі вказівок на раніше встановлений хронічний дерматоз; постійний інтенсивний свербіж шкіри, що не пов'язаний з часом доби, характером харчування та не усувається при прийомі антигістамінних препаратів;

парестезії та остуда перед появою свіжих висипань; локалізація вогнищ уражень на місцях, які не є типовими для захворювань, які вони клінічно імітують (псоріаз, екзема, нейродерміт та ін.); застійно-синюшний колір вогнищ ураження; варіабельність початкових клінічних проявів, що призводить до частоті зміни діагнозів на протязі всього періоду захворювання; відсутність стійкого позитивного ефекту від протизапальної та десенсибілізуючої терапії; зростання інфільтрації у вогнищах ураження по мірі розвитку захворювання [6, 10]. Існують наступні діагностичні критерії для клінічної діагностики грибоподібного мікозу [2, 13] :

I стадія ГМ: прогресуючі чи персистуючі плями/бляшки, ураження закритих від УФО ділянок шкіри, варіація розмірів/обрисів вогнищ ураження, наявність пойкилодермії.

II стадія ГМ: бляшки округлих чи неправильних обрисів, інтенсивно-фіолетового кольору, чітко відокремлені від здорової шкіри, щільні, деякі з них можуть спонтанно розсмоктуватись, залишаючи по собі ділянки темно-бурої гіперпігментації та/чи атрофії,

хворих турбує інтенсивний свербіж, полілімфаденопатія.

III стадія ГМ: вузли від червоно-бурого до фіолетового кольору з гладкою поверхнею, часто з виразкуванням у центрі та/чи вторинним інфікуванням. Перебіг захворювання більш агресивний. Явища інтоксикації, кахексія.

Наступним етапом у постановці діагнозу є патоморфологічне дослідження.

Патогномонічні критерії, сукупність яких дозволяє встановити діагноз ТКЛШ [1, 8, 12]:

- лімфоїдний інфільтрат у поверхневих шарах дерми та епідермісу, у III стадії - по всій товщі дерми із залученням до процесу підшкірної жирової тканини;
- монотипний інфільтрат з переважанням лімфобластів;
- фігури мітозів;
- епідермотропізм інфільтрату ;
- екзоцитоз лімфоцитів до епідермісу;
- мікроабсцеси Потріє;
- акантоз ;
- атипові лімфоцити з гіперхромними анізоморфними «церебриформними» ядрами.

Таблиця 1

Патогномонічні патоморфологічні ознаки грибоподібного мікозу

Патоморфологічні ознаки	I стадія ГМ плямиста	II стадія ГМ бляшкова	III стадія ГМ бляшкова
епідермотропізм інфільтрату	41%	12%	11%
акантоз	62%	12%	11%
фігури мітозів	29%	10%	11%
множинні мікроабсцеси Потріє	15%	9%	10%
екзоцитоз лімфоцитів до епідермісу	28%	10%	11%
паракератоз	63%	12%	
лімфоїдний інфільтрат:			
- в поверхневих шарах дерми та епідермісі		12%	11%
- по всій товщі дерми із залученням підшкірної жирової тканини			

Таким чином, патоморфологічна картина I стадії ГМ не має переконливих специфічних ознак, основні зміни відбуваються в епідермісі, клітинний інфільтрат починає формуватися. Діагноз ТКЛШ у всіх випадках

повинен верифікуватися методом гістологічного дослідження, однак, на початкових стадіях при використанні гістологічного методу діагноз вдається встановити у 53 % пацієнтів [4, 9, 15].

Для визначення варіанту або форми ЛШ необхідно проведення імуногістохімічного дослідження біоптату шкіри [3, 10, 13].

Першим кроком при імуногістохімічній оцінці є визначення домінуючої популяції лімфоцитів: Т-клітини, В-клітини або змішаноклітинний інфільтрат. Для первинної класифікації зазвичай використовуються три маркера: CD20, CD3 и CD45 [12, 17].

CD20 є найбільш стабільно позитивним маркером В-клітин, CD3 - маркером Т-клітин і CD45 (також відомий як загальний антиген лейкоцитів) є маркером кістковомозкового походження лейкоцитів [12, 13, 17].

Т-клітинні процеси, як правило, CD3 +, CD20-, CD45 +.

В-клітинні процеси, як правило, CD3-, CD20 + та CD45 +.

Імуногістохімічний профіль ТКЛК [12].

I. Грибоподібний мікоз: CD3+, CD4+, CD5+, CD8-, CD7-, CD30-.

II. Синдром Сезарі: CD4+/CD8+ \geq 10, CD4+/CD7- \geq 40%, CD4+/CD26- \geq 30%.

Виділення синдрому Сезарі вимагає наявності $\geq 1,0 \times 10^9$ /л атипичних клітин Сезарі в периферичній крові або значного переважання CD4+ лімфоцитів.

III. Лімфоматоїдний папульоз: CD3+, CD4+, CD30+, HLA-DR.

IV. Великочітинна анапластична CD30+ лімфома: CD3+, CD4+, CD5+, bF1, CD30+, TIA-1+, 30-40% клітин Ki-67+. CD56+, CD7+ клітини поодинокі.

V. Первинна шкірна агресивна CD8+ ТКЛШ: CD2-, CD3+, CD4-, CD5-, CD8+, CD7-Granzyme B+, TIA-1+. Perforin.

Імуногістохімічний профіль ВКЛК [12].

I. Фолікулярна В-клітинна лімфома: CD10+, bcl-2+, CD23+/-, CD43-, CD5-, CD20+, cyclin D1-.

II. Дифузна з великих В-клітин, первинна шкірна, стегновий тип: CD20+, CD45+, CD3-.

Маршрут пацієнта з підозрою на лімфому шкіри на амбулаторно-поліклінічному етапі.

Огляд дерматолога – призначає RW, аналіз крові загальний, визначення рівня глюкози крові, біохімічний аналіз крові, включа-

ючи СРБ та серомукоїд, дослідження шкіри на гриби. В разі необхідності приймається рішення про проведення біопсії шкіри з наступним гістологічним та імуногістохімічним дослідженням шкіри

Дерматолог призначає первинне лікування.

В разі його неефективності консультація гематолога.

Огляд гематолога:

- пальпація периферичних лімфовузлів для виключення лімфоаденопатії

- інтерпретація змін в аналізах крові, якщо такі існують, в разі наявності абсолютного лімфоцитозу – імунофенотипування периферичної крові

- призначення УЗД черевної порожнини для визначення розмірів селезінки та можливої наявності внутрішньочеревних та заочеревних лімфовузлів

- визначення Ig E

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Дерматологам на прийомі слід враховувати, що під маскою атипового перебігу хронічного доброякісного дерматозу нерідко криється лімфопроліферативне захворювання. Якщо стандартні методи лікування не дають позитивного результату, то це є прямим показом для направлення пацієнта на обстеження в стаціонар спеціалізованого дерматологічного закладу.

Диференціювати Т-клітинні лімфоми шкіри необхідно в першу чергу з еритродермічною формою псоріазу, бляшковим парасоріазом, atopічним дерматитом у формі еритродермії Хіла, розповсюдженою істинною екземою та свербцем дорослих.

При проведенні диференційної діагностики між лімфомами шкіри та хронічними доброякісними дерматозами слід враховувати найбільш значущі клінічні симптоми - характер первинних морфологічних елементів (моно-, поліморфні висипи і еритродермія), збільшення периферичних лімфатичних вузлів, розповсюдженість шкірного процесу, загальний стан хворого, перебіг захворювання (гостре чи хронічне) та вік, у якому відбув-

ся його дебют. Слід акцентувати увагу і на менш значущих симптомах: інтенсивність свербіжу тощо.

Диференційна діагностика хронічних доброякісних дерматозів та злоякісних лімфом шкіри найбільш ефективна при використанні алгоритму діагностичного пошуку.

Імуногістохімічний метод діагностики злоякісних лімфом шкіри є найбільш інформативним і дозволяє встановити діагноз на ранній стадії захворювання. При його високій вартості він є виправданим, так як затра-

ти на його виконання є порівнянними з вартістю нераціональної терапії при неправильно поставленому діагнозі.

Недостатнє знання дерматологами лімфопроліферативних захворювань шкіри призводить до подовження діагностичного періоду, що є підставою для акцентування уваги на данну патологію в системі післядипломного професійної освіти. Той факт, що самі пацієнти пізно звертаються до лікувальних закладів вказує на необхідність просвітницької роботи серед пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лезвинская Е.М. Иммунофенотипирование в диагностике злокачественных лимфом кожи / Лезвинская Е.М., Гуревич Л.Е., Шолохова Е.Е. и др. // Российский журнал кожных и венерических болезней – 2007. – №1. – С.4-10.
2. Лезвинская Е.М. Особенности реабилитации больных злокачественными лимфомами кожи / Лезвинская Е.М., Овсянникова Г.В. // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2007. – № 5. – С.43-48.
3. Лезвинская Е.М., Никитин Е.А., Овсянникова Г.В., Рыжикова Н.В. Современная диагностика лимфом кожи: учебное пособие /Лезвинская Е.М., Никитин Е.А., Овсянникова Г.В., Рыжикова Н.В. – Москва: МОНИКИ, 2007.
4. Молочков В.А. Т-клеточные лимфомы кожи: современные подходы к клинко-морфологической диагностике согласно классификации WHO/EORTC / Молочков В.А., Ковригина А.М., Овсянникова Г.В. // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2009. – № 2. – С.4-15.
5. Лезвинская Е.М., Овсянникова Г.В. Особенности диагностики различных нозологических форм злокачественных лимфом кожи / Лезвинская Е.М., Овсянникова Г.В. // Международный медицинский журнал. – 2009. – № 1. – С.110-117.
6. Carbone A. Array-based comparative genomic hybridization in early-stage mycosis fungoides: recurrent deletion of tumor suppressor genes BCL7A, SMAC/DIABLO, and RHOV / Carbone A., Bernardini L., Valenzano F. et al. // Genes Chromosomes Cancer. – 2008. – V. 47(12). – P.1067- 1075.
7. Criscione V.D. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002 / Criscione V.D., Weinstock M.A. // Arch Dermatol. – 2007. – V.143 (7). – P.854.
8. Dummer R. A rational approach to the therapy of cutaneous T-cell lymphomas / Dummer R., Hiffner A.C., Hess M., Burg G. // Onkologie. – 2006. – V. 19. – P. 226-230.
9. Kalinke D.-U. Management of cutaneous T-cell lymphoma / Kalinke D.-U., Dummer R., Burg G. // Curr Opinion Dermatol. – 2006. – V. 3. – P. 71-76.
10. Kaye F.J. A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides / Kaye F.J., Bunn P.J., Steinberg S.M. et al. // N Engl J Med. – 2009. – V. 321. – P. 1784-1790.
11. Kannagara A.P. Evaluation of the efficacy of the combination of oral bexarotene and methotrexate for the treatment of early stage treatment-refractory cutaneous T-cell lymphoma / Kannagara A.P., Levitan D., Fleischer A.B. Jr. // J Dermatolog Treat. – 2008. – V. 11. – P.1-8.
12. 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.

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

14. 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.

**СОВРЕМЕННАЯ
КОМПЛЕКСНАЯ
ДИАГНОСТИКА
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ
ЛИМФОМ КОЖИ**

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

Резюме. *Приведен анализ современных диагностических мероприятий, которые применяются для ранней диагностики системных лимфопролиферативных заболеваний, в частности лимфом кожи.*

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

**CONTEMPORARY
COMPLEX DIAGNOSTIC
OF MALIGNANT SKIN
LYMPHOMAS**

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

Resume. *The analysis of contemporary diagnostic methods applied for early diagnostics of systemic diseases e.g., skin lymphoma is presented.*

Key words: *skin lymphomas, T- lymphomas.*