

Диссеминированная индуцированная псевдолимфома АКДС вакциной

М.Г. Харчилава, Э.А. Атаян, Н.А. Бенедик, В.Р. Хайрутдинов, И.Э. Белоусова, А.В. Самцов

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

В статье рассматривается диссеминированный вариант вакцино-индуцированной псевдолимфомы (ВИП), развившейся после введения АКДС вакцины.

Описаны особенности наблюдаемого случая: распространенные кожные высыпания с поражением кожи лица, левого и правого плеч, груди и верхней части спины. Показана эффективность применения глюкокортикостероидов, ингибиторов кальциневрина и внутриочагового введения раствора бетаметазона дипропионата с бетаметазона натрия фосфатом.

Ключевые слова: **вакцино-индуцированная псевдолимфома, топические глюкокортикостероиды, ингибиторы кальциневрина, АКДС вакцина.**

Контактная информация: ezoom_live@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2016; (4): 49—53.

Disseminated induced pseudolymphoma DTP vaccine

M.G. Harchilava, E.A. Atayan, N.A. Benedik, V.R. Hayrutdinov, I.E. Belousova, A.V. Samtsov

Military Medical Academy named after S.M. Kirov Ministry of Defense of the Russian Federation
Akademika Lebedeva str., 2, St. Petersburg, 194044, Russia

This article considers the variant of disseminated vaccine-induced pseudolymphoma (VIP), which appeared after the introduction of the DTP vaccine.

The article describes features of the observed case: common skin rashes affecting the skin of the face, left and right shoulder, chest and upper back. The effectiveness of topical corticosteroids, calcineurin inhibitors and intralesional injections of betamethasone dipropionate and betamethasone sodium phosphate solution has been shown.

Key words: **vaccine-induced pseudolymphoma, topical corticosteroids, calcineurin inhibitors, the DTP vaccine.**

Corresponding author: ezoom_live@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2016; 4: 49—53.

■ Псевдолимфома кожи (кожная лимфоидная гиперплазия) — гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся доброкачественными лимфоидными инфильтратами, сходными гистологически и/или клинически с истинной лимфомой кожи [1]. Первое упоминание о «псевдолейкемических» инфильтратах кожи принадлежит М. Kaposi, который в 1872 г. под термином *sarcoma cutis* объединил следующие заболевания: грибовидный микоз, кожная «лимфодермия», кожный саркоматоз, собственно саркома кожи [2]. В 1923 г. R. Biberstein ввел термин «лимфоцитоза кожи», в 1943 г. В. Baefverstedt предлагает новое название для обозначения «псевдолимфоматозных» инфильтратов кожи — «доброкачественный лимфаденоз кожи» [3]. Далее, в 1967 г., W. Lever впервые употребил термин «псевдолимфома кожи» и объединил под ним два похожих по клинической картине заболевания, независимо друг от друга описанных E. Spiegler в 1894 г. [4] и H. Fendt в 1900 г. [5]. Два года спустя W. Caro и H. Helwig при описании нескольких пациентов с псевдолимфомами используют термин «кожная лимфоидная гиперплазия» [6].

В большинстве случаев этиология псевдолимфом неизвестна (идиопатический тип). К числу провоцирующих факторов относят следующие: инфекционные агенты (*B. burgdorferi*, вирус *Herpes zoster*, ВИЧ-инфекция, чесоточный клещ), ультрафиолетовое облучение, лекарственные препараты, укусы насекомых, травмы, акупунктура, пирсинг, нанесение татуировок и вакцинация [7].

Вакцинация играет все возрастающую роль в профилактике различных заболеваний. Побочные эффекты вакцинации чаще всего могут проявляться эритемой и отеком в месте инъекции вакцины, которые разрешаются самостоятельно через короткий промежуток времени, реже — развитием папулезных, бляшечных и узловых элементов [3, 4].

Описание клинического случая

Под нашим наблюдением находилась пациентка К. 45 лет, которая обратилась в клинику кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова с жалобами на высыпания в области лица, плеч, груди и верхней части спины. Впервые элементы кожной сыпи появились более 9 лет назад после введения вакцины АКДС. Через месяц после введения вакцины на коже в области левого плеча (непосредственно в месте введения) появились зудящие папулы ярко-красного цвета, сливающиеся в бляшки до 5 см в диаметре. В течение 3 месяцев подобные высыпания появились на коже в области правого плеча, груди, верхней части спины и лица.

На момент обращения поражение кожи носило распространенный характер, локализовалось симметрично в области лица, туловища, разгибательных поверхностей плеч и предплечий (рис. 1а, б). Высыпания



а



б

Рис. 1. Высыпания представлены папулами розово-синюшного оттенка, сливающимися в бляшки, четко отграниченные от окружающей кожи, с гладкой, блестящей поверхностью, плотной консистенции

были представлены папулами розово-синюшного оттенка, сливающимися в бляшки до 5 см в диаметре, четко отграниченными от окружающей кожи, с гладкой, блестящей поверхностью, плотной консистенции. Пациентку беспокоил незначительный зуд.

С целью уточнения диагноза была проведена диагностическая биопсия кожи. При гистологическом исследовании в сетчатом слое дермы обнаруживались плотные очаговые инфильтраты, содержащие фолликулярные структуры. Инфильтраты состояли из малых и средних лимфоидных клеток, более крупных активированных лимфоцитов, гистиоцитов и единичных многоядерных клеток (рис. 2). В межфолликулярных зонах доминировали Т-лимфоциты, экспрессирующие CD3, CD5 и CD7 антигены, количество CD20- и CD79a-позитивных В-лимфоцитов было невелико. Фолликулярные структуры сохраняли правильную форму с хорошо выраженной зоной мантии. Лимфоидные клетки центров размножения с морфологией центробластов и иммунобластов экспрессировали bcl-6 и CD 10 и были негативны по bcl-2. Экспрессия Ki-67 в центрах размножения была равна 50—70% и выявляла поляризацию фолликулов, не определявшуюся морфологически, в межфолликулярных зонах — 3—5%. Гистологические признаки и иммунофенотип клеток инфильтрата соответствовали псевдолимфоме (кожной лимфоидной гиперплазии). При проведении полимеразно-цепной реакции было выявлено отсутствие реаранжировки гена тяжелых цепей иммуноглобулина и гена Т-клеточного рецептора.

На основании анамнеза, клинической картины и морфологических исследований был установлен окончательный диагноз: вакцино-индуцированная псевдолимфома.

Пациентке было проведено комплексное лечение, состоящее из топической терапии глюкокортикостероидом мометазона фууроатом с переходом на топический ингибитор кальциневрина пимекролимус и внутривенного введения бетаметазона дипропионата вместе с бетаметазона натрия фосфатом 1 раз в 2 недели, общим курсом 8 процедур. На 4 процедуре отмечался выраженный положительный эффект в виде уплощения папул и их побледнения. К концу терапии более 90% высыпаний разрешились (рис. 3).

Обсуждение

Псевдолимфомы кожи встречаются в различных этнических группах, во всех возрастных категориях, преимущественно болеют женщины. В настоящее время не существует единой классификации псевдолимфом кожи. О. Braun-Falko и G. Burg предложили классифицировать псевдолимфомы кожи по архитектонике инфильтрата. В зависимости от преобладания типа лимфоцитов различают Т-клеточные и В-клеточные псевдолимфомы.

Развитие псевдолимфомы в месте инъекции является редким осложнением вакцинации [8]. С момента первого описания Н. Bernstein вакцино-индуцированной псевдолимфомы (ВИП) в 1974 г. опубликованы единичные статьи, описывающие ВИП [4], в отечественной литературе данные не встречаются.

Наиболее характерной локализацией высыпаний при ВИП являются конечности, непосредственно в местах инъекции, описан единичный случай проявления заболевания и на отдаленных областях от места вакцинации [9]. Элементы кожной сыпи могут появляться через несколько недель или месяцев после введения вакцины.

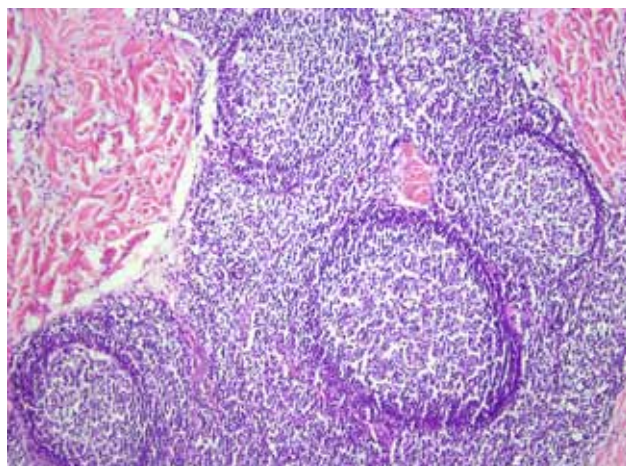
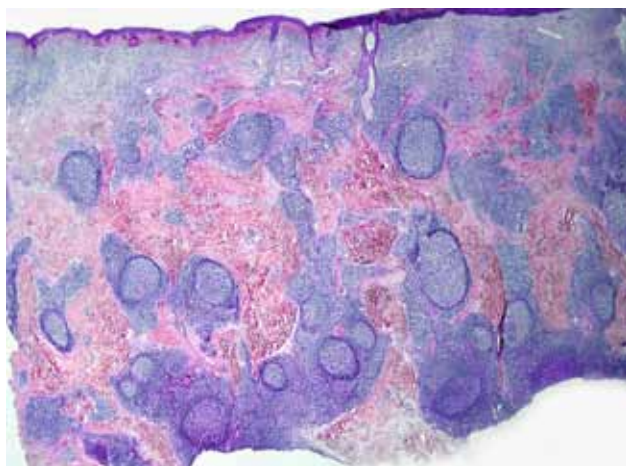


Рис. 2. Инфильтрат фолликулярного строения располагается в средних и нижних отделах дермы и проникает в подкожную жировую клетчатку, центры размножения правильной формы, с хорошо выраженной зоной мантии

Клинические проявления характеризуются четко ограниченными от окружающей кожи папулами и бляшками розового или красно-коричневого цвета с гладкой, блестящей поверхностью, тестоватой или плотной консистенции. Кожа в области поражения истончена, нередко покрыта телеангиэктазиями [4, 10, 11, 13].

У нашей пациентки высыпания возникли через месяц после введения вакцины непосредственно в месте вакцинации, в течение 3 месяцев подобные высыпания появились на коже в области лица, правого плеча, груди, верхней части спины.

В зарубежной литературе приведены 22 случая ВИП, из них 11 случаев описываются после введения вакцины против гепатита В, остальные после введения вакцин против менингоэнцефалита, столбняка, гриппа, дифтерии, полиомиелита. Из всех пациентов было 16 женщин, остальные мужчины, возрастом от 13 до 65 лет. Вакцино-индуцированные псевдолимфомы в молодом возрасте наблюдались чаще, что, возможно, связано с проведением вакцинации в детском возрасте [9]. Во всех описанных случаях ВИП появлялись в месте вакцинации, и только у одного пациента возникли диссеминированные высыпания. Pham-Ledard и соавт. опубликовали случай возникновения кожной лимфоидной гиперплазии у 17-летней девушки, начавшейся в месте введения вакцины против гепатита В и через 2 года распространившейся на другие участки кожи. Высыпания оставались стабильными в течение 12 лет и полностью разрешились при проведении терапии талидомидом [9].

В 2007 г. Maubec и соавт. описали случай ВИП, возникшей после применения вакцин, адсорбированных алюминия гидроксидом, который широко используется в качестве вспомогательного вещества для продления периода активности в составе многих отечественных и импортных вакцин, усиливая иммунный ответ. Отложения алюминия демонстрировались в каждом инфильтрате ВИП с помощью специальных окрасок и при помощи электронно-зондового микроанализа, который показал нахождение алюминия внутриклеточно в виде кристаллов в цитоплазме гистиоцитов и лимфоцитов. В составе АКДС вакцины также содержится гидроксид алюминия. Также отсроченная гиперчувствительность к гидроксиду алюминия подтверждалась положительными аппликационными пробами [4, 9, 11, 12, 13].

В нашем случае у пациентки возникли диссеминированные высыпания, поэтому локальная роль отложений алюминия не может быть единственной причиной возникновения ВИП. Возможно, что диссеминированные высыпания являются проявлением генерализованного иммунологического ответа на антиген, введенный с вакциной.

Гистопатологическая картина в описанных случаях ВИП характеризовалась как Т-клеточной моделью, симулирующей грибовидный микоз, так и В-клеточной



Рис. 3. На 4-й процедуре отмечался выраженный положительный эффект в виде уплощения папул и их побледнения. К концу терапии более 90% высыпаний разрешились

моделью с формированием фолликулярных центров. Фолликулярные центры в большинстве случаев были правильной формы и характеризовались наличием хорошо выраженной мантийной зоны. В отличие от фолликулярных центров при лимфоме, Вcl-6+ клетки содержатся только в герминативных центрах и не выходят за их пределы. У нашей пациентки инфильтрат фолликулярного строения располагался в средних и нижних отделах дермы и проникал в подкожную жировую клетчатку, центры размножения были правильной формы, с хорошо выраженной зоной мантии [14, 15].

Диагностика ВИП основана на клинико-anamnestических данных (введении вакцины, характерной клинической картине заболевания и результатах гистологического исследования).

В связи с тем, что в большинстве случаев высыпания на коже появляются не сразу после вакцинации, а отсрочены по времени, их клиническая диагностика представляет определенные трудности. Также ВИП имеют сходства по клиническим проявлениям с другими дерматозами. В нашем случае пациентке на протяжении 9 лет выставляли различные диагнозы. После первого появления высыпаний на коже был установлен диагноз: лимфоцитарная инфильтрация Джесснера — Канофа, проведена терапия аминоксилоновыми препаратами (делагил, плаквенил), кортикостероидными мазями с незначительным положительным эффектом. В дальнейшем после распространении процесса на лицо устанавливались диагнозы саркоидоз кожи, В-клеточная лимфома. За 9 лет течения

заболевания пациентке не была выполнена биопсия кожи. Только после комплексной оценки данных анамнеза (факт вакцинации), клинической картины и гистологического и иммуногистохимического и молекулярно-биологического исследования был установлен правильный диагноз.

Таким образом, данный клинический случай представляет интерес как редко встречающийся дерматоз и наглядно демонстрирует возможность эффективного лечения вакцино-индуцированной псевдолимфомы комбинированной терапией даже у пациентов с распространенными высыпаниями. ■

Литература

1. Skripkin Yu.K., Butova Yu.S., Klinicheskaya dermatovenerologiya. Rukovodstvo dlya vrachej. Pseudolimfomyi kozhi, С. 590. [Скрипкин Ю.К., Бутова Ю.С., Клиническая дерматовенерология. Руководство для врачей. Псевдолимфомы кожи, С. 590.]
2. Kaudewitz P., Stein H., Burg G. et al. Atypical cells in lymphomatoid papulosis express the Hodg-kin cell-associated antigen Ki-1. J. Invest. Dermatol 1986; 4: 350—354.
3. Baldassano M.F., Bailey E.M., Ferry J.A. et al. Cutaneous lymphoid hyperplasia and cutaneous marginal zone lymphoma: comparison of morphologic and immunophenotypic features. Am. J. Surg. Pathol 1999; 23: 88—96.
4. Stein H., Foss H.D., Durkop H., et al. CD30(+) anaplastic large cell lymphoma: a review of its histo-pathologic, genetic, and clinical feature. Blood 2000; 96 (12): 3681—3695.
5. Flaig M.J., Schuhmann K., Sander C.A. Impact of molecular analysis in the diagnosis of cutaneous lymphoid infiltrates. Semin. Cutan. Med. Surg 2000; 19 (2): 87—90.
6. Ceballos K.M., Gascoyne R.D., Martinka M. et al. Heavy multinodular cutaneous lymphoid infiltrates: clini-copathologic features and B-cell clonality. J. Cutan. Pathol 2002; 29 (3): 159—167.
7. Cerroni L., Borroni R.G., Massone C., Chott A., Kerl H. Cutaneous B-cell pseudolymphoma at the site of vaccination. Am J Dermatopathol 2007; 29: 538—42.
8. Cerroni L., Gatter K., Kerl H. An Illustrated Guide to Skin Lymphoma. Oxford: Blackwell Publishing 2004.
9. Pham-Ledard A., Vergier Бю., Doutre M.S., Beylot-Barry M. Disseminated cutaneous lymphoid hyperplasia of 12 years' duration triggered by vaccination. Dermatology. 2010; 220 (2): 176—9.
10. Burg G., Kempf W., Cozzio A. et al. Cutaneous malignant lymphomas. J. Dtsch. Dermatol. Ges 2006; 4 (11): 914—933.
11. Cerroni L., Borroni R.G., Massone C., Chott A., Kerl H. Cutaneous B-cell pseudolymphoma at the site of vaccination. Am J Dermatopathol 2007; 29 (6): 538—42.
12. Stavrianeas N.G., Katoulis A.C., Kanellas A. et al. Papulonodular lichenoid and pseudolymphomatous reaction at the injection site of hepatitis B virus vaccination. Dermatology 2002; 205: 166—168.
13. Ploysangam T., Breneman D.L., Mutasim D.F. Cutaneous pseudolymphomas. J Am Acad Dermatol 1998; 38: 877—95.
14. Cerroni L., Borroni R.G., Massone C. et al. Cutaneous b-cell pseudolymphoma at the site of vaccination. Am J Dermatopathol 2007; 29: 538—542.
15. Garcí a-Patos V., Pujol R.M., Alomar A. et al. Persistent subcutaneous nodules in patients hyposensitized with aluminium-containing allergen extracts. Arch Dermatol 1995; 131: 1421—1424.

об авторах:

М.Г. Харчилава — врач-ординатор кафедры кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Э.А. Атаян — врач-ординатор кафедры кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Н.А. Бенедик — врач-дерматовенеролог кафедры кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

В.Р. Хайрутдинов — доцент кафедры кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

И.Э. Белоусова — д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

А.В. Самцов — зав. кафедрой кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье