

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-48-56>

Кожные проявления ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы

Чернова Н. Г.*, Сеницына М. Н., Сидорова Ю. В., Соболева Н. П., Ковригина А. М., Судариков А. Б., Двирнык В. Н., Звонков Е. Е.

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

125167, Российская Федерация, г. Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4

Введение. Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (АИТЛ) — редкое Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание, протекающее с генерализованной лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, симптомами интоксикации и экстранодальными поражениями. Изменение кожных покровов — одно из наиболее частых экстранодальных проявлений заболевания. Макулопапулезная сыпь, наблюдающаяся приблизительно у половины больных АИТЛ, обычно предшествует появлению лимфаденопатии и является одним из первых проявлений заболевания. Значительно реже поражение кожи представлено другими кожными элементами. **Цель:** охарактеризовать спектр изменений кожных покровов у больных АИТЛ, установить соответствие между характером изменений кожи и гистологической картиной. **Материалы и методы.** В Национальном медицинском исследовательском центре гематологии Минздрава России с 2000 по 2017 г. наблюдалось 54 больных АИТЛ, соотношение м/ж — 30/24. Медиана возраста составила 61 (29–81) год. **Результаты.** Изменение кожных покровов наблюдали у 24 (44,4 %) из 54 больных АИТЛ, у мужчин в 18 (75 %), у женщин в 6 (25 %) случаях. Макулопапулезная сыпь наблюдалась у 22 (91,7 %) из 24 случаев больных. Морфологическое и молекулярное исследования биоптатов кожи с элементами макулопапулезной сыпи демонстрировали неспецифические реактивные изменения. У больных с макулопапулезной сыпью наблюдалось повышение уровня общего (поликлонального) IgE. Специфическое поражение кожи было выявлено в 8 (14,8 %) случаях и было представлено *livedo reticularis* в 3 случаях, очаговой гиперпигментацией кожи — в 2, эритродермией — в 1, опухолевидным образованием на коже левого века — в 1 и опухолевыми образованиями — в 1 случае. **Заключение.** Макулопапулезная сыпь, часто наблюдающаяся при АИТЛ, является реактивным процессом и не ассоциирована со специфическим поражением кожи. Специфическое поражение кожи при АИТЛ встречается значительно реже и может быть представлено различными кожными элементами. В некоторых случаях АИТЛ одновременно может наблюдаться изменение кожных покровов реактивного и опухолевого генеза.

Ключевые слова: ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, поражение кожи, макулопапулезная сыпь, иммуноглобулин класса E, Т-клеточная клональность

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Чернова Н. Г., Сеницына М. Н., Сидорова Ю. В., Соболева Н. П., Ковригина А. М., Судариков А. Б., Двирнык В. Н., Звонков Е. Е. Кожные проявления ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(2):48–56. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-48-56>

Cutaneous manifestations of angioimmunoblastic T-cell lymphoma

Natalia G. Chernova*, Marina N. Sinitsyna, Yulia V. Sidorova, Natalia P. Soboleva, Andrey B. Sudarikov, Alla M. Kovrigina, Valentina N. Dvirnyk, Evgeniy E. Zvonkov

National Research Center for Hematology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Novy Zykovsky proezd, 4, Moscow, 125167, Russian Federation

Background: Angioimmunoblast T-cell lymphoma (AITL) is a rare T-cell lymphoproliferative disease that is accompanied by generalized lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, intoxication symptoms and extranodal lesions. The extranodal manifestations of the disease frequently involve various skin changes. One of the first such manifestations is maculopapular rashes observed in about half of AITL patients and usually preceding the appearance of lymphadenopathy. Other forms of skin lesions accompany the disease considerably less frequently. **Aim:** To characterize the range of skin changes in patients suffering from AITL, to establish a correspondence between the nature of skin changes and their histological picture. **Materials and methods:** 54 AITL patients were being treated at the National Research Centre for Hematology from 2000 to 2017, with the male/female ratio being 30/24. The median age was 61 (29–81) years. **Results:** Changes in the skin were observed in 24 (44.4 %) of 54 AITL patients, out of whom 18 (75 %) and 6 (25 %) were male and female patients, respectively. Maculopapular rash was observed in 22 (91.7 %) out of 24 patients. The morphological and molecular investigations of skin biopsy specimens exhibiting maculopapular rash demonstrated nonspecific reactive changes. Patients with maculopapular rash demonstrated an increase in the level of total (polyclonal) IgE. Specific skin lesions detected in 8 (14.8 %) cases were represented by a 'livedo reticularis', focal skin hyperpigmentation, erythroderma, left eyelid tumour and tumour in 3, 2, 1, 1 and 1 cases, respectively. **Conclusion:** Maculopapular rash frequently observed in AITL patients is a reactive process not associated with a specific skin lesion. Specific skin lesions in AITL are much less common and can be represented by various forms. In some AITL cases, skin changes of the reactive and tumour nature can be simultaneously observed.

Keywords: angioimmunoblastic T-cell lymphoma, skin lesions, maculopapular rash, class E immunoglobulin, T-cell clonality

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Chernova N. G., Sinitsyna M. N., Sidorova Y. V., Soboleva N. P., Sudarikov A. B., Kovrigina A. M., Dvirnyk V. N., Zvonkov E. E. Cutaneous manifestations of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018;94(2):48–56. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-48-56>

Список сокращений

АИТЛ — ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома
 ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
 ИЛ — интерлейкин
 К-АИТЛ — ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, сопровождающаяся изменением кожных покровов
 ЛДГ — лактатдегидрогеназа
 ПЦР — полимеразная цепная реакция
 ЩФ — щелочная фосфатаза
 Ig — иммуноглобулин
 TCRG — гамма-цепь Т-клеточного рецептора

Введение

Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома — редкое Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание, протекающее с генерализованной лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, частыми экстранодальными поражениями и симптомами интоксикации [1]. АИТЛ занимает второе место по частоте встречаемости среди зрелых НК/Т-клеточных лимфом [2, 3]. Мужчины и женщины болевают с одинаковой частотой преимущественно в возрасте 50–70 лет. В подавляющем большинстве случаев диагностируются поздние стадии заболевания [4, 5]. Диагноз устанавливают на основании гистологического исследования биоптата лимфатического узла. Отличительными морфологическими чертами АИТЛ являются сравнительно небольшое количество опухолевых клеток на фоне выраженного реактивного микроокружения, представленного эозинофилами, плазматическими клетками, гистиоцитами, мелкими лимфоидными клетками, иммунобластами [1, 6]. По данным литературы, в 70–90 % случаев В-клетки инфицированы вирусом Эпштейна — Барр [7]. Морфологическим субстратом АИТЛ являются фолликулярные Т-хелперы, с иммунофенотипом зрелых Т-клеток (CD2⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD5⁺), иммуногистохимическое исследование с применением специфических маркеров CD10, BCL6, CXCL13, PD1, ICOS, SAP позволяет верифицировать фолликулярные Т-хелперы [8–10]. АИТЛ характеризуется агрессивным клиническим течением и неблагоприятным прогнозом, медиана общей выживаемости не превышает трех лет [1].

Поражение кожи с разной частотой встречается практически при всех видах гемобластозов и может иметь любую локализацию. Специфическое поражение кожи может предшествовать или развиваться одновременно с гемобластозом, а также наблюдаться при прогрессировании или рецидиве заболевания [11, 12]. Патогенез поражения кожи связывают с наличием на опухолевых клетках хемокиновых рецепторов (хоуминг-рецепторов), определяющих тропность к тому или иному органу. Например, при исследовании экспрессии хемокиновых рецепторов на бластных клетках периферической крови, костного мозга и кожи у детей с острым миелобластным лейкозом, протекающего с поражением кожи, было показано различие в экспрессии CCR5, CXCR4, CXCR7 и CXCR1. Наличие на поверхности опухолевых клеток этих молекул адгезии объясняет их тропность к коже [13].

Изменение кожных покровов — одно из наиболее частых экстранодальных проявлений АИТЛ, наблюдающееся примерно у половины больных [4, 5]. Макулопапулезная сыпь, сопровождающаяся кожным зудом, обычно предшествует лимфаденопатии и нередко является первым проявлением АИТЛ [14, 15]. Больные нередко связывают появившуюся макулопапулезную сыпь с приемом лекарственных препаратов. Отмена предполагаемого

аллергена и лечение антигистаминными препаратами зачастую не приводят к стабильному улучшению, кожные проявления рецидивируют [16].

Значительно реже кожные элементы при АИТЛ представлены бляшками, узелками, эрозиями и эритродермией [16–19]. В литературе описаны единичные случаи поражения кожи при АИТЛ в виде переходного акантолитического дерматоза, острого пустулеза, экземы, герпетического дерматита и уртикарной сыпи [16–19].

В нашей статье мы представили анализ клинико-морфологических данных больных АИТЛ, протекающей с вовлечением кожных покровов (К-АИТЛ).

Материалы и методы

Пациенты

В Национальном медицинском исследовательском центре гематологии Минздрава России с 2000 по 2016 г. наблюдались 54 больных АИТЛ. Соотношение м/ж — 30/24. Медиана возраста составила 61 (29–81) год. Изменение кожных покровов наблюдали у 24 больных АИТЛ. Клинико-лабораторная характеристика больных К-АИТЛ представлена в табл. 1.

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика больных
 Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients

Клинико-лабораторные параметры	Число больных	%
Всего	24	100
Медиана возраста	61 (29–81)	
Соотношение м/ж	18/6	
Стадия III–IV (Ann Arbor)	24	100
В-симптомы	24	100
Слабость	24	100
Лихорадка более 38 °С	19	79,2
Кожный зуд	22	91,7
Поражение костного мозга (морфологическое)	12	50,0
Поражение легких	20	83,3
Гепатомегалия	13	54,2
Спленомегалия	18 из 23	78,3
Повышение активности ЛДГ	22	91,7
Повышение активности ЩФ	5	20,8
Повышение концентрации глобулинов	12	50,0
Анемия (гемоглобин ниже 120 г/л)	14	58,3
Тромбоцитопения (тромбоциты ниже 100 × 10 ⁹ /л)	5	20,8
Лейкопения (лейкоциты менее 4 × 10 ⁹ /л)	4	16,7
Лейкоцитоз (лейкоциты более 9 × 10 ⁹ /л)	10	41,7
Выявление плазматических клеток в периферической крови	5	20,8

Методы диагностики

Диагноз АИТЛ устанавливали согласно критериям классификации ВОЗ, 2017 г. Для патоморфологической верификации АИТЛ проводили гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптата лимфоузла с расширенной панелью моноклональных антител

(CD2, CD3ε, CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD20, CD30, PD1, CXCL13, BCL 6, PAX-5, Ki67). Распространенность опухолевого процесса определяли согласно классификации Ann Arbor (1971), при выявлении поражения костного мозга и/или экстракранальных очагов устанавливали IV стадию заболевания.

Оценку Т-клеточной клональности проводили по реаранжировкам генов гамма-цепи Т-клеточного рецептора (TCRG). Для этого использовали метод ПЦР с мультиплексными системами праймеров BIOMED-2 [20, 21] и последующий фрагментный анализ на секвенаторе ABI PRISM 3130 (Applied Biosystems). Выявление точечной мутации гена RHOA (G17V) проводили с помощью количественной аллель-специфичной ПЦР в режиме реального времени [22]. При наличии мутации гена RHOA (G17V) в лимфатическом узле, наблюдающейся приблизительно у 60 % больных АИТЛ, этим же методом исследовали биоптат кожи.

Уровень общего (поликлонального) иммуноглобулина (Ig) E в сыворотке крови определяли методом кинетической нефелометрии (нефелометр Immage 800, Beckman Coulter, США).

Для верификации изменений кожи проводили морфологическое и молекулярно-генетическое (Т-клеточная клональность и мутация гена RHOA (G17V)) исследование образца кожи.

Результаты

Изменения кожных покровов наблюдали у 24 (44,4 %) из 54 больных АИТЛ, у 18 (75 %) мужчин, у 6 (25 %) женщин. Характеристика кожных поражений у больных К-АИТЛ представлена в табл. 2.

Макулопапулезная сыпь, проявляющаяся макулами и папулами красного цвета, слегка возвышающимися над поверхностью кожи, плотной консистенции размерами 3–5 мм была выявлена у 22 (91,7 %) из 24 больных (рис. 1 А, Б). Распространенность кожных элементов была различной, от единичных пятен и папул до тотального поражения кожных покровов. Макулопапулезная сыпь чаще всего располагалась на коже живота, спины, голеней, предплечий, оставляя нетронутыми естественные складки тела. Кожный зуд различной интенсивности наблюдался у 23 (95,8 %) из 24 больных. У 9 больных наблюдали иной характер поражения кожи: *livedo reticularis*, характеризующееся неравномерным цветом кожи за счет просвечивания сетки мелких сосудов — в 3, очаговая гиперпигментация — в 2, эритродермия с инфильтративными изменениями кожных покровов — в 1 случае, опухолевидное образование на коже левого века — в 1, множественные опухолевые образования небольшого размера на фоне неизменной кожи ягодичной области — в 1, геморрагическая сыпь — в 1 (рис. 1 В, Г, Д). У 4 больных (№ 7, 11, 16, 17) в дебюте заболевания было отмечено сочетание макулопапулезной сыпи с другими кожными элементами. В 3 случаях (№ 12, 13, 17) на разных этапах заболевания характер кожных высыпаний был различным. В 12 из 27 эпизодов кожных проявлений АИТЛ было выполнено исследование уровня общего IgE, его уровень составил от 37 до 11 400 кЕ/л ($N < 135$ кЕ/л). Повышение уровня общего IgE коррелировало с макулопапулезным поражением кожи. Биопсия кожи была выполнена у 11 больных АИТЛ, в 5 случаях очагов макулопапулезной сыпи, в 9 — других кожных элементов. У 3 больных биопсия кожи была выполнена дважды в связи с изменением характера кожных элементов.

Таблица 2. Характеристика кожных поражений у больных АИТЛ.
Table 2. Characteristics of skin lesions in patients suffering from AITL

№ больного	Пол/Возраст	Кожный зуд	Характер поражения кожи	Уровень общего Ig E, кЕ/л $N < 135$ кЕ/л
1	64/м*	+	Макулопапулезная сыпь	2290
2	41/м	+	Макулопапулезная сыпь	н/д
3	75/м	+	Макулопапулезная сыпь	н/д
4	38/ж	+	Макулопапулезная сыпь	436
5	65/м	+	Макулопапулезная сыпь	н/д
6	75/м	+	Макулопапулезная сыпь	216
7	64/ж*	+	Макулопапулезная сыпь / образование на верхнем веке	н/д
8	62/ж	+	Макулопапулезная сыпь	н/д
9	64/м*	+	Макулопапулезная сыпь	1101
10	60/м	+	Макулопапулезная сыпь	393
11	56/м*	+	Макулопапулезная сыпь, опухолевые образования	н/д
12	58/м*	-	Участки гиперпигментации кожи	37
12**	58/м*	+	Макулопапулезная сыпь	3690
13	69/м*	-	<i>Livedo reticularis</i>	н/д
13**	69/м*	+	Макулопапулезная сыпь	282
14	62/м*	-	Гиперпигментация кожи в области голеностопных суставов	н/д
15	72/м*	+	Макулопапулезная сыпь	11400
16	72/м*	+	Макулопапулезная сыпь, <i>livedo reticularis</i>	н/д
17	50/ж*	+	Макулопапулезная сыпь, <i>livedo reticularis</i>	724
17.**	50/ж*	-	Геморрагическая сыпь	841
18	63/ж*	+	Макулопапулезная сыпь	н/д
19	54/м	+	Макулопапулезная сыпь	н/д
20	29/м	+	Макулопапулезная сыпь	н/д
21	75/м	+	Макулопапулезная сыпь	н/д
22	41/м	+	Макулопапулезная сыпь	377
23	50/ж	+	Макулопапулезная сыпь	200
24	57/м*	+	Эритродермия, сухость кожных покровов	58

* — Отмечены пациенты, которым была проведена биопсия кожи; ** — отмечены пациенты с изменением характера кожных элементов при прогрессировании АИТЛ; н/д — нет данных; ж — женщины, м — мужчины.

* — patients who underwent a skin biopsy; ** — patients demonstrating skin changes under AITL progression; n/d — no data; f — female patients; m — male patients.

Данные морфологического и молекулярного методов исследования биоптатов кожи представлены в табл. 3. При морфологическом исследовании 5 биоптатов кожи с элементами макулопапулезной сыпи была выявлена картина неопуховидного дерматоза (рис. 2 А). В 8 случаях было выявлено специфическое поражение кожи (рис. 2 Б, В), в 1 случае была выявлена картина геморрагического васкулита.



Рис. 1. Изменения кожных покровов у больных АИТЛ: А, Б — макулопапулезная сыпь на коже голеней и плеча; В — геморрагическая сыпь на коже голеней; Г — опухолевидное образование на коже левого века; Д — участки гиперпигментации кожи коленного сустава; Е — опухолевые образования на коже ягодичной области
 Fig. 1. Skin changes in patients suffering from AITL: А, Б — maculopapular rash on the skin of lower legs and shoulders; В — hemorrhagic rash on the skin of lower legs; Г — tumour on the left eye lid; Д — sites of hyperpigmentation on the skin of a knee joint; Е — tumours on the skin of the gluteal region

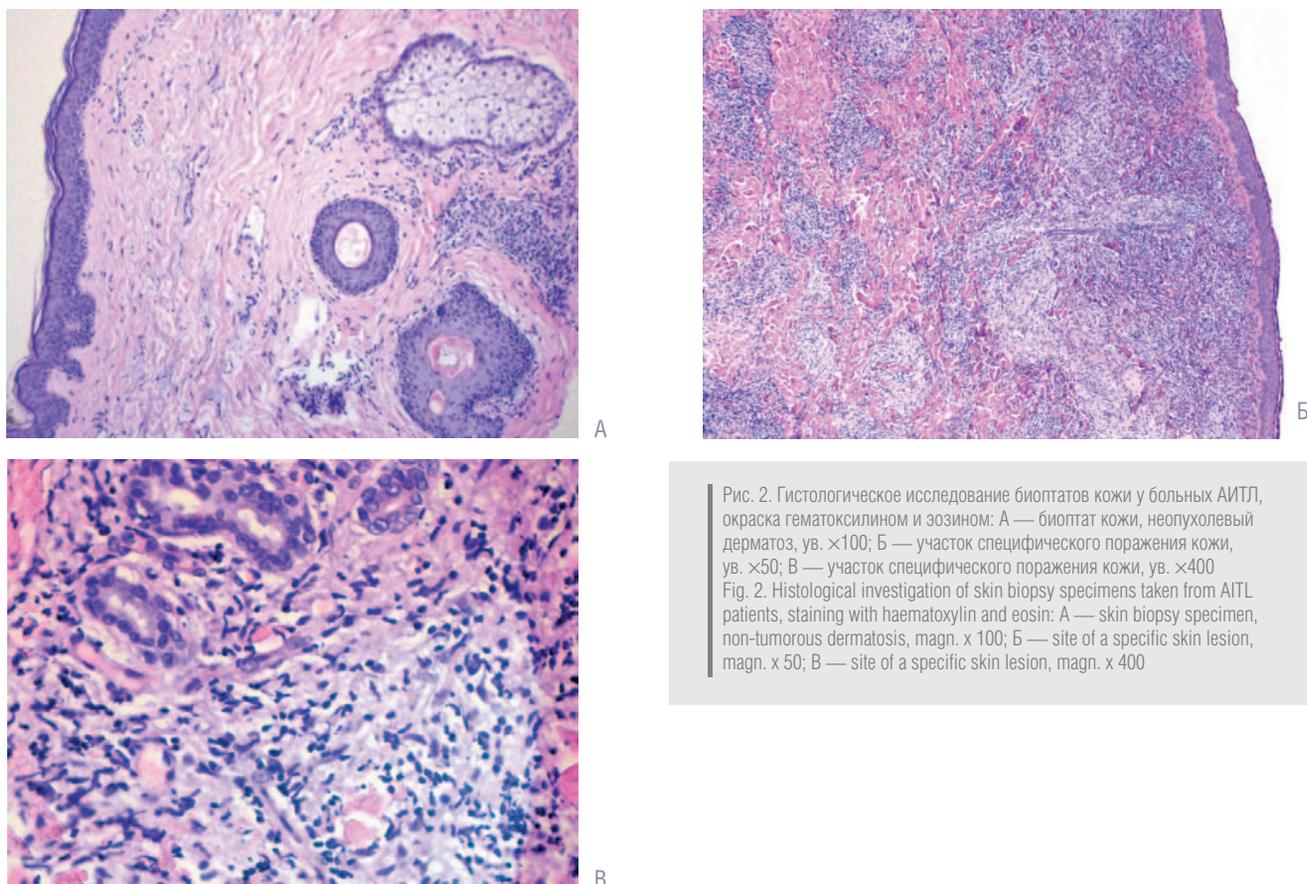


Рис. 2. Гистологическое исследование биоптатов кожи у больных АИТЛ, окраска гематоксилином и эозином: А — биоптат кожи, неопухолевый дерматоз, ув. $\times 100$; Б — участок специфического поражения кожи, ув. $\times 50$; В — участок специфического поражения кожи, ув. $\times 400$
 Fig. 2. Histological investigation of skin biopsy specimens taken from AITL patients, staining with haematoxylin and eosin: А — skin biopsy specimen, non-tumorous dermatosis, magn. $\times 100$; Б — site of a specific skin lesion, magn. $\times 50$; В — site of a specific skin lesion, magn. $\times 400$

Таблица 3. Данные морфологического и молекулярного исследований биоптатов кожи у больных АИТЛ
Table 3. Data on the morphological and molecular investigations of skin biopsy specimens in AITL patients

№ пациента	Пол/Возраст	Исследуемый кожный элемент	TCRG биоптат кожи	% клеток с G17V RHOA в биоптате кожи	% клеток с G17V RHOA в биоптате лимфоузла	Гистологическое исследование	IgE, кЕ/л N < 135 кЕ/л
1	64/м	Макулопапулезная сыпь	TCRG+	Не выявлено	8 %	Дерматит	2290
7**	64/ж	Образование на верхнем веке	TCRG+	н/д	Не выявлено	Специфическое поражение	н/д
9	64/м	Макулопапулезная сыпь	TCRG-	н/д	Не выявлено	Дерматит	1101
11**	56/м	Опухолевое образование	TCRG-	н/д	Не выявлено	Специфическое поражение	н/д
12**	58/м	Гиперпигментация кожи	TCRG+	0,2 %	12 %	Специфическое поражение	37
12**	58/м	Макулопапулезная сыпь	TCRG-	Не выявлено	12 %	Дерматит	3690
13**	69/м	Livedo reticularis	TCRG+	0,8 %	н/д***	Специфическое поражение	н/д
13**	69/м	Макулопапулезная сыпь	TCRG-	Не выявлено	н/д***	Дерматит	282
14	62/м	Гиперпигментация кожи	TCRG+	1,7 %	21 %	Специфическое поражение	н/д
15	72/м	Макулопапулезная сыпь	TCRG+	Не выявлено	Не выявлено	Дерматит	11400
16**	72/м	Livedo reticularis	TCRG-	1 %	4 %	Специфическое поражение	н/д
17**	50/ж	Livedo reticularis	TCRG+	2 %	21 %	Специфическое поражение	724
17**	50/ж	Геморрагическая сыпь	TCRG-	Не выявлено	21 %	Васкулит	841
24	57/м	Эритродермия	TCRG+	14 %	40 %	Специфическое поражение	58

н/д — нет данных; ж — женщины, м — мужчины; * — отмечены пациенты, у которых длина клональных продуктов в коже и лимфоузле была различной; ** — отмечены пациенты с несколькими видами кожных элементов, *** — мутация G17V RHOA была выявлена в других тканях, исследование лимфоузла не проводилось.

н/д — no data; ж — female patients; м — male patients; * — patients in whom the clonal product length in the skin and lymph node were different; ** — patients demonstrating several skin manifestations; *** — the G17V RHOA mutation was detected in other tissues, lymph node examination was not performed.

Исследование Т-клеточной клональности было проведено во всех биоптатах кожи. В 6 случаях была выявлена клональность по реаранжировкам генов TCRG, совпадающая по длине пиков, с выявляемой в лимфоузле, в 2 случаях длина клональных продуктов в коже и лимфоузле была различной, это было расценено как реактивный процесс в коже. Мутация гена RHOA (G17V) в биоптатах кожи была выявлена у 6 (75 %) из 8 пациентов с мутацией гена RHOA (G17V) в лимфоузле или других тканях. Содержание клеток с мутацией гена RHOA (G17V) в коже составило от 0,2 до 14 %.

При сопоставлении данных морфологического и молекулярно-генетических методов исследования было замечено, что ни в одном биоптате элементов макулопапулезной сыпи не было выявлено клональных реаранжировок, наблюдаемых в лимфоузле, либо мутации гена RHOA (G17V). При морфологической картине специфического поражения кожи клональные реаранжировки были обнаружены в 6 (75 %) из 8 случаев, а мутация гена RHOA (G17V) — в 6 (100 %) из 6 RHOA (G17V) позитивных случаев АИТЛ.

Выявление клональных реаранжировок генов TCRG, совпадающих по длине с обнаруженными в лимфоузле, и/или мутации гена RHOA (G17V) указывают на специфическое поражение кожи и коррелируют с данными морфологического исследования (коэффициент Спирмена 0,81, $p < 0,005$).

У трех больных (№ 12, 13, 17) при прогрессировании заболевания изменялся характер кожных элементов. В дебюте заболевания поражение кожных покровов наблюдалось в виде очаговой гиперпигментации кожи, *livedo reticularis* и сочетания макулопапулезной сыпи с *livedo reticularis*. Морфологическое и молекулярное исследование этих биоптатов кожи верифицировали специфическое поражение кожи. При прогрессировании заболевания в 2 случаях (№ 12, 13) наблюдалось появление макулопапулезной сыпи практически на всей поверхности кожных покровов, а в 1 случае (№ 17) — геморрагической сыпи на нижних конечностях. У больных № 12, 13 с макулопапулезным поражением кожи отмечался кожный зуд и повышение уровня общего IgE. У больного № 17 появление геморрагической сыпи сопровождалось увеличением уровня циркулирующих иммунных комплексов до 154 ($N < 66$) УЕ и повышением активности ревматоидного фактора до 3000 ($N < 20$) МЕ/мл. Морфологическое и молекулярное исследование биоптатов кожи с элементами макулопапулезной и геморрагической сыпи не выявило признаков опухолевого поражения кожи.

У трех больных (№ 12, 13, 17) при прогрессировании заболевания изменялся характер кожных элементов. В дебюте заболевания поражение кожных покровов наблюдалось в виде очаговой гиперпигментации кожи, *livedo reticularis* и сочетания макулопапулезной сыпи с *livedo reticularis*. Морфологическое и молекулярное исследование этих биоптатов кожи верифицировали специфическое поражение кожи. При прогрессировании заболевания в 2 случаях (№ 12, 13) наблюдалось появление макулопапулезной сыпи практически на всей поверхности кожных покровов, а в 1 случае (№ 17) — геморрагической сыпи на нижних конечностях. У больных № 12, 13 с макулопапулезным поражением кожи отмечался кожный зуд и повышение уровня общего IgE. У больного № 17 появление геморрагической сыпи сопровождалось увеличением уровня циркулирующих иммунных комплексов до 154 ($N < 66$) УЕ и повышением активности ревматоидного фактора до 3000 ($N < 20$) МЕ/мл. Морфологическое и молекулярное исследование биоптатов кожи с элементами макулопапулезной и геморрагической сыпи не выявило признаков опухолевого поражения кожи.

Обсуждение

В нашей работе мы продемонстрировали спектр кожных проявлений АИТЛ. Изменения кожных покровов было отмечено у 24 (44,4 %) из 54 больных АИТЛ. Интересно, что изменение кожных покровов при АИТЛ чаще наблюдалось у мужчин, чем у женщин, в 75 и 25 % соответственно. Макулопапулезная сыпь была самым частым кожным проявлением АИТЛ и наблюдалась у 40,7 % больных. При морфологическом и молекулярном исследованиях биоптатов кожи с элементами макулопапулезной сыпи ни в одном из случаев не было получено данных за опухолевое поражение.

Патогенез макулопапулезной сыпи при АИТЛ остается до конца неясным. Выявленное нами сочетание поликлональной гипергаммаглобулинемии класса Е и макулопапулезной сыпи требует дальнейшего изучения. Возможно, появление макулопапулезной сыпи при АИТЛ обусловлено IgE-опосредованной иммунной реакцией. Как известно, выявляемая у большинства больных АИТЛ поликлональная гипергамма-глобулинемия, в том числе класса Е, является результатом характерного дисбаланса между Т- и В-клеточными звеньями иммунитета [4, 5]. Взаимодействии Fc-фрагментов (FcεRI и FcεRII) IgE с рецепторами на клетках Лангерганса приводят к активации последних. Секретция провоспалительных цитокинов активированными клетками Лангерганса вызывает экспрессию молекул адгезии на поверхности клеток сосудистого эндотелия, в частности Е-селектина. Взаимодействие кожного лимфоцитарного антигена, экспрессирующегося на Т-лимфоцитах под воздействием цитокинов ИЛ-12, ИЛ-6 и TGF-β, с Е-селектином эндотелия сосудов способствует экстравазации и инфильтрации кожи Т-лимфоцитами [4, 23].

В одном случае прогрессирование АИТЛ протекало под маской геморрагического васкулита, одним из проявлений которого было появление геморрагической сыпи на нижних конечностях. В лабораторных тестах отмечалось повышение уровня поликлональных Ig А, М, циркулирующих иммунных комплексов, активности ревматоидного фактора и появления криоглобулинов. Клиника геморрагического васкулита на фоне прогрессирования АИТЛ, по всей вероятности, была связана с тропностью продуцируемых в избыточном количестве иммуноглобулинов к антигенам сосудистого эндотелия.

Таким образом, изменения кожных покровов при АИТЛ реактивного генеза обусловлены особенностями патогенеза заболевания, могут быть ассоциированы с прогрессированием опухолевого процесса, но не являются признаком специфического поражения кожи.

Специфическое поражение кожи при АИТЛ было выявлено в 14,8 % случаев и было представлено различными кожными элементами. Морфологическое и молекулярное исследования образцов кожи подтвердили опухолевый генез поражения.

В 4 (7,4 %) из 54 случаев мы наблюдали сочетание реактивных и специфических изменений кожных покровов.

У 3 (5,6 %) больных мы наблюдали изменение характера кожных элементов в процессе течения заболевания.

При сопоставлении данных морфологического и молекулярного методов исследования выявлена их высокая корреляция (коэффициент Спирмена 0,81, $p < 0,005$), однако при небольшом количестве опухолевых клеток на светооптическом уровне признаки специфического поражения кожи могут отсутствовать, в связи с чем необходимо выполнение молекулярных методов.

В настоящее время прогностическое значение опухолевого поражения кожи при АИТЛ остается неясным. При некоторых неходжкинских лимфомах вторичное поражение кожи ассоциировано с агрессивным клиническим течением заболевания и является фактором неблагоприятного прогноза [24, 25]. В нашем исследовании повторное исследование биоптата кожи у больных № 12, 13, 17 с ее первоначальным специфическим поражением не выявило признаков опухолевого роста.

Появление изменений кожных покровов, как правило, является поводом для обращения к дерматологам и/или аллергологам. По данным литературы и нашему опыту, около 50 % больных обращаются к дерматологам по поводу макулопапулезной сыпи, имитирующей вирусную экзантему, токсикодермию или атопический дерматит [4, 5]. Макулопапулезная сыпь является неспецифическим симптомом и может быть проявлением инфекционных и аллергических заболеваний. Верификация диагноза АИТЛ на этапе макулопапулезной сыпи крайне затруднительна, морфологическое исследование биоптата кожи демонстрирует неспецифические изменения и отсутствие диагностических критериев АИТЛ [18]. Верификация диагноза происходит на основании исследования биоптата лимфатического узла, но уже при распространенном опухолевом процессе. Врачам первичного звена необходимо помнить о возможной кожной манифестации гемобластозов [23]. При неэффективности проводимой терапии и/или появлении симптомов интоксикации и/или лимфаденопатии необходимо проводить комплексное обследование для исключения иных заболеваний.

На рис. А продемонстрирован гистологический препарат биоптата кожи с реактивными изменениями. В ретикулярной дерме определяется скудная периваскулярная лимфоидная пролиферация из мелких клеток без признаков инфильтрации стенок кровеносных сосудов, дериватов кожи и эпидермиса.

На рис. Б, В представлено специфическое (опухолевое) поражение кожи при ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфоме. При морфологическом исследовании во всех отделах дермы присутствует рыхлая инфильтрация, представленная лимфоидными клетками небольших размеров с наличием отдельных крупных клеток, гистиоцитами, эозинофильными гранулоцитами. Наблюдается инфильтрация лимфоидными клетками стенок мелких кровеносных сосудов и дериватов кожи. ■

Литература/References

1. Swerdlow S. H., Campo E., Harris N. L., Jaffe E. S., Pileri S. A., Stein H., et al. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC;2017:407–10.
2. Vose J., Armitage J., Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol.* 2008;1;26(25):4124–30. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.4558
3. Виноградова Ю. Е., Луценко И. Н., Кременецкая А. М., Капланская И. Б., Самойлова Р. С., Шкловский-Корди Н. Е., Гилязитдинова Е. А., Губкин А. В., Джулакян У. Л., Марголин О. В., Марьин Д. С., Чернова Н. Г., Кравченко С. К. Структура Т/НК-клеточных лимфатических опухолей в Гематологическом научном центре РАМН. Проблемы гематологии и переливания крови. 2005;4: 30–34. [Vinogradova Yu. E., Lutsenko I.N., Kremenetskaya A. M., Kaplanskaya I. B., Samoylova R. S., Shklovsky-Cordy N. E., Gilyazitdinova E. A., Gubkin A. V., Djulakyan U. L., Margolin O. V., Maryin D. S., Chernova N. G., Kravchenko S. K. Structure of T/NK-cell lymphatic tumors in the Hematology Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences. *Problems of hematology and blood transfusion.* 2005;4:30–34.]
4. de Leval L., Gisselbrecht C., Gaulard P. Advances in the understanding and management of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2009;148:673–89. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.08003.x
5. Чернова Н. Г., Виноградова Ю. Е., Сидорова Ю. В., Капланская И. Б., Гилязитдинова Е. А., Горенкова Л. Г., Марьин Д. С., Кременецкая А. М., Воробьев А. И., Кравченко С. К. Длительные режимы цитостатической терапии ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2014.;7(1):57–62. [Chernova N. G., Vinogradova Yu. E., Sidorova Yu. V., Kaplanskaya I. B., Gilyazitdinova E. A., Gorenkova L. G., Mariin D. S., Kremenetska A. M., Vorobyov A. I., Kravchenko S. K. Long-term regimens of cytostatic therapy of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Clinical oncohematology. Fundamental research and clinical practice.* 2014.;7(1):57–62.]
6. Willenbrock K., Renné C., Gaulard P., Hansmann M. L. In angioimmunoblastic T-cell lymphoma, neoplastic T cells may be a minor cell population. A molecular single-cell and immunohistochemical study. *Virchows Arch.* 2005 Jan;446(1):15–20.
7. Weiss L. M., Jaffe E. S., Liu X. F., Chen Y. Y., Shibata D., Medeiros L. J. Detection and localization of Epstein-Barr viral genomes in angioimmunoblastic lymphadenopathy and angioimmunoblastic lymphadenopathy-like lymphoma. *Blood.* 1992;79:1789–95.
8. Dupuis J., Boye K., Martin N., Copie-Bergman C., Plonquet A., Fabiani B., Baglin A.C., Haioun C., Delfau-Larue M. H., Gaulard P. Expression of CXCL13 by neoplastic cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL). A new diagnostic marker providing evidence that AITL derives from follicular helper T-cells. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006;30:490–4.
9. Attygalle A, Al Jehani R., Diss T. C., Munson P., Liu H., Du M. Q., Isaacson P. G., Dogan A. Neoplastic T cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma express CD10. *Blood.* 2002;99:627–33.
10. Yu H., Shahsafaei A., Dorfman D. Germinal-center T-helper cell markers PD-1 and CXCL13 are both expressed by neoplastic cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol.* 2009 Jan;131(1):33–41. DOI: 10.1309/AJCP62WRKERXPDR
11. Cho-Vega J. H., Medeiros L. J., Prieto V. G., Vega F. Leukemia cutis *Am J Clin Pathol.* 2008 Jan;129(1):130–42. DOI: 10.1309/WYACYWF6NGM3WBRT
12. Чернова Н. Г., Синицына М. Н., Двирнык В. Н., Ковригина А. М., Звонков Е. Е., Паровичникова Е. Н. Поражение кожи при остром монобластном лейкозе (клиническое наблюдение). Вестник дерматологии и венерологии. 2017. №1.С 46-50. [Chernova N. G., Sinitsyna M. N., Dvirnyk V. N., Kovrigina A. M., Zvonkov E. E., Parovnikikova Ye. N. Skin lesion with acute monoblast leukemia (clinical observation). *Herald of dermatology and venereology.* 2017;1:46–50.]
13. Fajai C. M., Willemze A. J., Revesz T., et al. Chemokine/chemokine receptor interactions in extramedullary leukaemia of the skin in childhood AML: Differential roles for CCR2, CCR5, CXCR4 and CXCR7. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55: 344–8. DOI: 10.1002/pbc.22500
14. Bernstein J. E., Soltani K., Lorincz A. L. Cutaneous manifestations of angioimmunoblastic lymphadenopathy. *J Am Acad Dermatol.* 1979;1:227–32.
15. Ковынев И. Б., Агеева Т. А., Обголец Ю. Н. Клинические маски периферических Т-клеточных лимфом: ангиоиммунобластная Т-клеточная неходжкинская лимфома. Сибирский научный медицинский журнал. 2011;31(2):108–111. [Kovynev I. B., Ageeva T. A., Obgolts Yu. N. Clinical masks of peripheral T-cell lymphomas: angioimmunoblast T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2011;31(2):108–111.]
16. Kang M., Bhatia N., Sauder A., Feurdean M. Angioimmunoblastic T Cell Lymphoma Mimicking Chronic Urticaria. *Case Rep Med.* 2016;2016:8753235. DOI: 10.1155/2016/8753235
17. Jayaraman A. G., Cassarino D., Advani R., Kim Y. H., Tsai E., Kohler S. Cutaneous involvement by angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a unique histologic presentation, mimicking an infectious etiology. *J Cutan Pathol.* 2006 Sep;33(2):6–11.
18. Botros N., Cerroni L., Shawwa A., Green P. J., Greer W., Pasternak S., Walsh N. M. Cutaneous manifestations of angioimmunoblastic T-cell lymphoma: clinical and pathological characteristics. *Am J Dermatopathol.* 2015 Apr;37(4):274-83. DOI: 10.1097/DAD.0000000000000144
19. Martel P., Laroche L., Courville P., Larroche C., Wechsler J., Lenormand B., Delfau M. H., Bodemer C., Bagot M., Joly P. Cutaneous involvement in patients with angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia: a clinical, immunohistological, and molecular analysis. *Archives of Dermatology.* 2000;136:881–6.
20. Dongen J. J., Langerak A. W., Bruggemann M., Evans P. A., Hummel M., Lavender F. L., Delabesse E., Davi F., Schuurin E., Garcia-Sanz R., Krieken J. H., Droese J., Gonzalez D., Bastard C., White H. E., Spaargaren M., Gonzalez M., Parreira A., Smith J. L., Morgan G. J., Kneba M., Macintyre E. A. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia.* 2003.
21. Сидорова Ю. В., Чернова Н. Г., Рыжикова Н. В., Смирнова С. Ю., Синицына М. Н., Виноградова Ю. Е., Джулакян У. Л., Ковригина А. М., Звонков Е. Е., Судариков А. Б. Клональные реаранжировки и опухолевые клоны при периферической Т-клеточной лимфоме. *Acta Naturae.* 2015;7:3(26):130–140. [Sidorova Yu. V., Chernova N. G., Ryzhikova N. V., Smirnova S. Yu., Sinitsyna M. N., Vinogradova Yu. E., Djulakyan U. L., Kovrigina A. M., Zvonkov E. E., Sudarikov A. B. Clonal rearrangements and tumor clones in peripheral T-cell lymphoma. *Acta Naturae.* 2015;7:3(26):130–140.]
22. Nakamoto-Matsubara R., Sakata-Yanagimoto M., Enami T., Yoshida K., Yanagimoto S., Shiozawa Y., Nanmoku T., Satomi K., Muto H., Obara N., Kato T., Kurita N., Yokoyama Y., Izutsu K., Ota Y., Sanada M., Shimizu S., Komeno T., Sato Y., Ito T., Kitabayashi I., Takeuchi K., Nakamura N., Ogawa S., Chiba S. Detection of the G17V RHOA mutation in angioimmunoblastic T-cell lymphoma and related lymphomas using quantitative allele-specific PCR. *PLoS One.* 2014 Oct 13; 9(10):e109714. DOI: 10.1371/journal.pone.0109714
23. Воробьев А. И., Воробьев И. А., Грецов Е. М., Кременецкая А. М., Корнева Е. П., Магомедова А. У. Харазивили Д. В., Худолева О. А., Чернова Н. Г. Вопросы теоретической гематологии. Терапевтический архив. 2003;75(9):22–29. [Vorobyev A.I., Vorobyev I. A., Gretsov E. M., Kremenetsky A. M., Korneva E. P., Magomedova A. U., Kharazishvili D. V., Khudoleva O. A., Chernova N. G. Questions of theoretical hematology. *Therapeutic archive.* 2003;75(9):22–29.]
24. Lee W. J., Won K. H., Won C. H., Chang S. E., Choi J. H., Moon K. C., Park C. S., Huh J., Suh C., Lee M. W. Secondary Cutaneous

Diffuse Large B-cell Lymphoma has a Higher International Prognostic Index Score and Worse Prognosis Than Diffuse Large B-cell Lymphoma, Leg Type
Acta Derm Venereol. 2016 Feb;96(2):245–50. DOI: 10.2340/00015555-2139

25. Reich A., Wróbel G., Kazanowska B., Malydy J., Bubala H., Dluzniewska A., Stefaniak J., Stefanska K., Stolarska M. Skin involvement in highly malignant non-Hodgkin lymphomas of childhood and adolescence. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2006 Dec;15(4):158–68.

Информация об авторах

Наталья Геннадьевна Чернова* — к.м.н., научный сотрудник Национального медицинского исследовательского центра гематологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: ngchernova@mail.ru

Марина Николаевна Синицына — научный сотрудник Национального медицинского исследовательского центра гематологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: msini@mail.ru

Юлия Владимировна Сидорова — к.м.н., старший научный сотрудник Национального медицинского исследовательского центра гематологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: iouliavl@rambler.ru

Наталья Павловна Соболева — врач клинической лабораторной диагностики Национального медицинского исследовательского центра гематологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: nsoboleva@list.ru

Андрей Борисович Судариков — д.б.н., заведующий лабораторией Национального медицинского исследовательского центра гематологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: dusha@blood.ru

Алла Михайловна Ковригина — д.б.н., заведующая лабораторией Национального медицинского исследовательского центра гематологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: kovrigina.alla@gmail.com

Валентина Николаевна Двирнык — к.м.н., д.б.н., заведующая лабораторией Национального медицинского исследовательского центра гематологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: vdvirnyk@mail.ru

Евгений Евгеньевич Звонков — д.м.н., заведующий отделением Национального медицинского исследовательского центра гематологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: dr.zvonkov@gmail.com

Information about the authors

Natalia G. Chernova* — Cand. Sci. (Medicine), researcher of National Research Center for Hematology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: ngchernova@mail.ru

Marina N. Sinitsyna — researcher of National Research Center for Hematology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: msini@mail.ru

Yulia V. Sidorova — Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher of Medical Science, researcher of National Research Center for Hematology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: iouliavl@rambler.ru

Natalia P. Soboleva — Clinical Laboratory Scientist, National Research Center for Hematology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: nsoboleva@list.ru

Andrey B. Sudarikov — Dr. Sci. (Biology), Head of Laboratory, National Research Center for Hematology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: dusha@blood.ru

Alla M. Kovrigina — Dr. Sci. (Biology), Head of Laboratory, National Research Center for Hematology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: kovrigina.alla@gmail.com

Valentina N. Dvirnyk — Cand. Sci. (Medicine), Dr. Sci. (Biology), Head of Laboratory, National Research Center for Hematology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: vdvirnyk@mail.ru

Evgeniy E. Zvonkov — Dr. Sci. (Medicine), Departmental Head, National Research Center for Hematology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: dr.zvonkov@gmail.com