

УДК 616.5-006.441-07

Для ссылки: Балтабаев А.М. Клинический случай CD30+ анапластической крупноклеточной лимфомы кожи, протекающей по типу хронической язвенно-вегетирующей пиодермии /Балтабаев А.М., Балтабаев М.К.// Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. –№2 – С. 83-90

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ CD30+ АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ
КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ КОЖИ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ ПО
ТИПУ ХРОНИЧЕСКОЙ ЯЗВЕННО-ВЕГЕТИРУЮЩЕЙ
ПИОДЕРМИИ**

Балтабаев А.М., Балтабаев М.К.

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования (ГОУВПО) Кыргызско-Российский Славянский университет имени первого президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина, ул. Киевская, 44, г. Бишкек, Кыргызстан, 720000

**A CLINICAL CASE OF CUTANEOUS CD30+ ANAPLASTIC LARGE
CELL LYMPHOMA RESEMBLING CHRONIC ULCERATIVE
PYODERMA**

Baltabaev A.M., Baltabaev M.K.

State Educational Institution of Higher Professional Education «The Kyrgyz-Russian Slavic

University named after B.N. Yeltsin», Bishkek, Kyrgyzstan, Kievskaya str., 44, Bishkek, Kyrgyzstan, 720000

РЕЗЮМЕ

Актуальность. В статье представлены современные данные об этиопатогенезе Т-клеточных лимфом кожи (ТЗЛК) на основании обзора литературных источников. Клиническая картина различных вариантов Т-

клеточных лимфом кожи имеет схожесть с рядом дерматозов, что затрудняет проведение дифференциальной диагностики и подчеркивает необходимость верификации диагноза патоморфологическим и иммуногистохимическим методами. Приведены данные собственного клинического наблюдения CD30+анапластической крупноклеточной лимфомы кожи протекавшей по типу хронической язвенно-вегетирующей пиодермии.

Результаты. Рассмотрены основные аспекты этиопатогенеза ТКЛК с учетом патоморфологических и иммуногистохимических паттернов с описанием дифференциальной диагностики с некоторыми дерматозами. На основании собственного оригинального наблюдения приведено описание клинического случая пациента с CD30+ анапластической крупноклеточной лимфомой кожи, протекавшей по типу язвенно-вегетирующей пиодермии.

Заключение. Литературные данные свидетельствуют о различных клинических вариантах течения Т-клеточных лимфом кожи в частности CD30+ анапластической крупноклеточной лимфомы кожи с определенными гистологическими характеристиками и иммунофенотипическими маркерами. Данные аспекты определяют возможности верификации диагноза и проведения таргетной терапии (ЦАВП).

Ключевые слова: CD30+ анапластическая крупноклеточная лимфома кожи, дифференциальная диагностика, гистологическое исследование, иммуногистохимическое исследование

SUMMARY

Relevance. The article contains relevant data on T-cell cutaneous lymphomas etiopathogenesis based on literature review. Clinical manifestation of T-cell cutaneous lymphomas may resemble various dermatoses which emphasizes the necessity of pathomorphological and immunohistochemical

investigations to clarify the diagnosis. Clinical case of CD30+ skin anaplastic large cell lymphoma resembling chronic ulcerative vegetative pyoderma was presented.

Results. Main aspects of T-cell lymphomas etiopathogenesis reviewed along with pathomorphological and immunohistochemical patterns with emphasize on differential diagnosis with several dermatoses. Clinical case of patient with CD30+ cutaneous anaplastic large cell lymphoma manifested as ulcerative pyoderma was presented.

Conclusion. Literature data indicate various clinical variants of skin T-cell lymphomas, in particular, CD30+ cutaneous anaplastic large cell lymphoma with certain histological features and immunohistochemical markers. Abovementioned aspects give additional possibilities to verify the diagnosis and conduct targeted therapy.

Keywords: CD30+ cutaneous anaplastic large cell lymphoma, differential diagnosis, histological examination, immunohistochemical markers

Т-клеточные лимфомы кожи (ТЗЛК) – группа злокачественных образований кожи, состоящих из лимфоидного инфильтрата, экспрессирующих специфические опухолевые антигены и характеризующихся определенными клиническими, патогистологическими и иммуногенетическими признаками [1].

В структуре Т-клеточных лимфом кожи анапластическая CD30+ Т-лимфома занимает около 12%, преимущественно поражая мужской пол (2-3:1) в пожилом возрасте, однако прогноз благоприятный ввиду 10-летней выживаемости в 90% случаев. Регионарные узлы поражаются приблизительно в 10% случаев при внекожной локализации [1].

Этиология ТЗЛК остается неясной и многофакторной. В развитии заболевания исследователи указывают роль герпесвирусной инфекции: вируса Эпштейна-Барр, ВПГ-6 [2], также HTLV-1,2 (Т-лимфотропный

вирус человека) [3] и возбудителя боррелиоза – *Borrelia burgdorferi* [4]. В качестве других провоцирующих факторов: физические факторы – УФО, ионизирующее излучение [5], лекарственные агенты и наличие хронических рецидивирующих дерматозов: псориаза, атопического дерматита трансформирующихся в лимфомы кожи [6]. В патогенезе указывается роль Th2 иммунного ответа со стимуляцией ИЛ-2,7,15, пролиферацией эозинофилов и снижение активности естественных киллеров [7].

Клинически Т-клеточная лимфома кожи может возникать самостоятельно или вторично при озлокачествлении и переходе из мелкоклеточных типов грибовидного микоза, педжетоидного и лимфатоидного папулезов в запущенных стадиях заболевания, что гистологически характеризуется замещением атипичных лимфоцитов на крупноклеточные [8, 9]. При патоморфологическом исследовании крупноклеточная лимфома выявляется при размерах лимфоцитов в 4 и более раз превышающих малые лимфоциты и в процентном соотношении клеточного состава более 25% [10] выявляется инфильтрат нодулярного вида преимущественно из клеток среднего размера с небольшими полиморфными округлыми ядрами и прозрачной цитоплазмой, признаки без эпидермотропизма и примесь эозинофилов. Иммунофенотипически обнаруживаются клетки экспрессирующие активационный антиген CD30+ в 80%, высокая экспрессия Ki67+, CD2, CD3, CD 4+, цитолитические белки (perforin, TIA-1+), реже MuM.1 [11, 12].

Первичная анапластическая CD30+ Т-клеточная лимфома представлена солитарным узлом различной локализации, который впоследствии изъязвляется, однако описаны примеры множественных узлов в 10-40% случаев разрешавшихся спонтанно. Также характерным отличием узлов является низкая метастатическая активность и высокая чувствительность к радиотерапии [1]. При локализации узлов в гиподерме

необходимо проводить дифференциацию со злокачественной фиброзной гистиоцитомой [13]. Возможность возникновения узловых очагов поражения на коже без хронических эритематозно-инфильтративных очагов, как при классической форма Алибера-Базена ранее именовались «обезглавленной» формой грибовидного микоза [1]. Благодаря иммунофенотипированию и выделению активационных антигенов удалось продемонстрировать иммунологическую гетерогенность первичных злокачественных опухолей кожи. Различают следующие морфологические варианты ТЗЛК: крупноклеточная анапластическая, иммунобластная и плеоморфная [9]. По способности экспрессировать CD 30 антигены крупноклеточные лимфомы делятся на: CD 30 позитивные (крупноклеточная анапластическая, плеоморфная и иммунобластная), к CD 30 негативным относят: иммуно- и лимфобластные лимфомы кожи [9].

Дифференциальная диагностика проводится с рядом дерматозов различных по этиопатогенезу, но имеющие схожие клинические проявления, такие как: глубокие микозы (бластомикозы, мадуromикоз), язвенными пиодермиями, язвенным туберкулезом кожи, собственно группой Т-клеточных лимфом, Т- и В- клеточными псевдолимфомами кожи [1]. Представляет интерес проведение дифференциации с группой язвенных пиодермий, в частности гангренозной пиодермией описанной американским дерматологом в 1930 г. L.A. Brungsting и соавт. [14]. Начальные ее проявления наблюдаются в образовании бляшек [15], плотных болезненных узлов по типу узловой эритемы [16, 17] последующим образованием в центральной части пустулы и центральным некрозом и быстрым увеличением в размерах. При регрессе кожного процесса образуются атрофические рубцы с гипер- и гипо пигментациями. Очаги поражения преимущественно располагались на нижних конечностях [18, 19], в частности области мошонки, вульве. Описаны случаи гангренозной пиодермии, протекавшей по типу паранеопластического

синдрома при злокачественных заболеваниях крови: миелоидным лейкозом [20], неходжкинской лимфомой [21].

Клинический случай

Пациент Д.О., 70 лет, со слов больного в ноябре 2020 года появилось образование на внутренней поверхности левого бедра, возвышавшееся над уровнем кожи в виде одиночного узла размерами 3×3 см вишнево-красного цвета, напоминавшего фурункул. С течением времени наблюдалось изъязвление образования в центральной части с развитием вялотекущих грануляций и гнойно-фибриновым налетом. Получал местное лечение перекисью водорода и мазью левомеколь. В течение месяца образование постепенно зажило и в конце второго месяца полностью эпителизировалось, оставив после себя гиперпигментированный атрофический рубец.

В январе 2021 года стал беспокоить сильный зуд в промежности, и в указанной локализации появилось образование схожее с предшествовавшим на бедре, размерами 5×5 см, которое также изъязвилось и стало распространяться по периферии, затем покрылось грануляциями и гнойно-фибриновым налетом. До ноября 2021 года обращался к хирургу по месту жительства, были назначены системные антибиотики, ранозаживляющие мази, антисептики (фурацилин, хлоргексидина биглюконат 0,05%) без видимого эффекта; образование продолжало увеличиваться в размерах до 5х8 см, язвенный дефект был представлен четко очерченными краями с гнойно-фибриновым налетом и грануляциями. В течение указанного времени появился зуд в подмышечных областях, сопровождавшийся в дальнейшем появлением мягкотканых кожных образований на внутренней поверхности плеча, боковой поверхности живота без изъязвления.



а



б



в



г

Рис. 1. Пациент 70 лет. Фото диагностированной CD 30+ первично-кожной анапластической крупноклеточной лимфомы в области подмышечных впадин – а, б и области мошонки – в, г

В ноябре 2021 г. обратился в отделение гнойной хирургии Национального госпиталя Кыргызской Республики, где был выставлен

клинический диагноз: гангрена Фурнье. В течении месяца получал амбулаторное лечение в составе: системные антибиотики, антисептики, антибактериальные мази, однако болезнь продолжала прогрессировать.

В начале декабря 2021 г. обратился на прием, где был выставлен предварительный диагноз: лимфома неясного генеза и назначена биопсия по краю язвенного дефекта в области мошонки и образования на боковой поверхности живота, с последующим иммуногистохимическим исследованием.

При гистологическом исследовании обнаружены следующие признаки: эпидермис с признаками гипер-, пара-, ортокератоза, фокального спонгиоза, субэпидермально без признаков эпидермотропизма расположен мономорфный инфильтрат нодулярного вида из клеток среднего размера с небольшими округлыми ядрами и прозрачной цитоплазмой, имеется примесь крупных клеток с анаплазированным ядром, отмечены множественные эозинофилы. Инфильтрат распространяется на всю дерму, вплоть до гиподермы.

При иммунофенотипировании выявлены: клетки инфильтрата CD3 позитивные Т-лимфоциты с фокальной коэкспрессией CD30 в крупных анаплазированных клетках, уровень экспрессии Ki67 высокий до 60%. Экспрессия CD20 выявлена на немногочисленных скоплениях В-лимфоцитов, отсутствует экспрессия BCL2, CD23, CD10, Каппа, Lambda, CD138, BCL6.

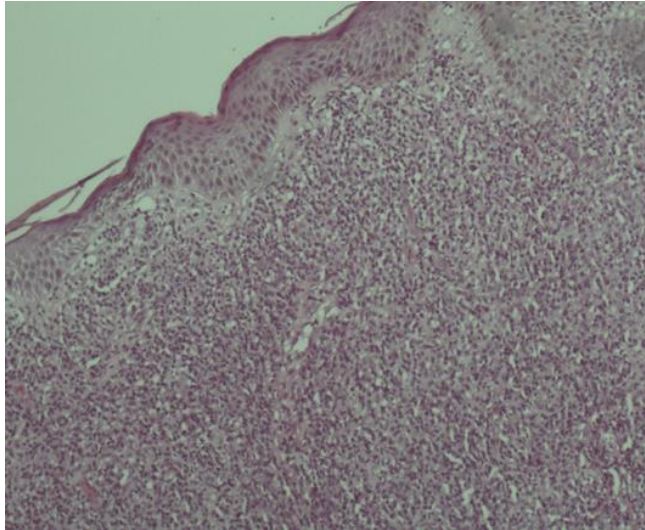


Рис.1. Наличие плотного мономорфного лимфоцитарного инфильтрата в дерме.

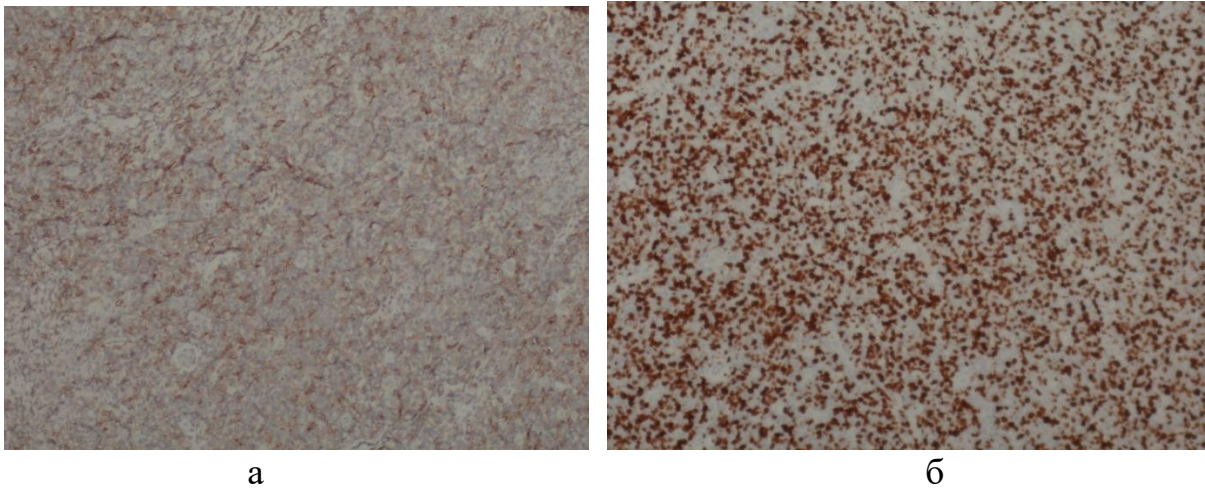


Рис. 2 Иммуногистохимическое исследование биоптата с экспрессией CD 30+ - а, и Ki67 в атипализированных клетках – б

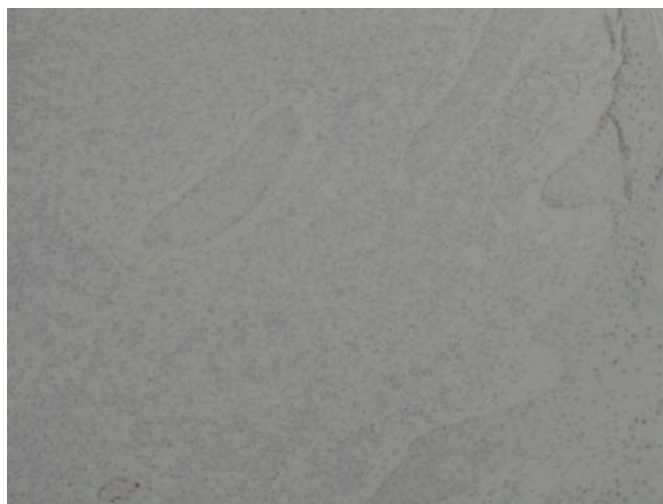


Рис.3.Отсутствие экспрессии BCL6

На основании указанных патогистологических и ИГХ признаков выставлен диагноз: первичнокожное CD30 позитивное лимфопролиферативное заболевание. Пациенту была проведена полихимиотерапия по схеме ЦАВП: 1. Доксорубицин 50 мг один раз в 3-4 недели №6 на курс терапии, винкристин 1 мг №5 один раз в неделю, циклофосфамид 200 мг ежедневно №15, преднизолон по 30 мг ежедневно на протяжении всего курса лечения с панангином по одной таблетке три раза в день, витамины группы А и В в традиционных дозировках. После проведенного лечения отмечалась положительная кожная динамика. Очаг поражения в области мошонки и промежности значительно уменьшился. Боли в очаге поражения прекратились. Больной находится на диспансерном наблюдении для проведения дальнейших этапов цитостатической терапии.



а



б



В

Рис. 3. Пациент 70 лет. Фото CD 30+ первично кожная анапластическая крупноклеточная лимфома после проведенного лечения в области подмышечных впадин – а, б и области мошонки – в, г.

ВЫВОДЫ

Локализация CD30+ анапластической крупноклеточной лимфомы кожи в области промежности и мошонки является редким вариантом течения болезни. В связи с этим необходимо проведение тщательной дифференциальной диагностики с группой язвенных пиодермий с локализацией в области промежности, крестца, копчиковой области (*pyoderma fistulans sinifica*), туберкулезом кожи, спиноцеллюлярной эпителиомой и глубокими микозами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Molochkov A.V., Kovrigina A.M., Kildyushevsky A.V., Karaulov A.V. Skin lymphoma. Moscow: Binom Publishing House; 2012. [Молочков

А.В., Ковригина А.М., Кильдюшевский А.В., Караулов А.В. Лимфома кожи. М.: Издательство Бином; 2012].

2. Prinz B., Behrens W., Holzle E. et al. Extracorporeal photopheresis for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma – the Dusseldorf and Munich experience. *Arch Dermatol Res* 1995; 287(7): 621-626.

3. Su I.J., Tsai T.F., Chang A.I., Chan C.C. Cutaneous manifestations of Epstein-Barr virus-associated T-cell lymphoma. *J Acad Dermatol* 1993; 23(5): 685-692.

4. Broder S., Ederson R.L., Lutzner M. et al. The Sezary syndrome: A malignant proliferation of helper T-cells. *J Clin Invest* 1976; 58: 1297-1306.

5. Picker I.J., Michie S.A., Rott L.S. et al. A unique phenotype of skin-associated lymphocytes in humans. Preferential expression of the HECA-452 epitope by benign and malignant T-cells at cutaneous sites. *Am J Pathol* 1990; 136: 1053-1068.

6. Fine J. Mastocytosis. *Int J Dermatol* 1980; 19: 117.

7. Toonstra J., Wildschut A., Boer J. et al. Jessner's lymphocytic infiltration of the skin. A clinical study of 100 patients. *Arch Dermatol* 1989; 125: 125-1530.

8. Veelken H., Sklar J.L., Wood G.S. Detection of low-level tumor cells in allergic contact dermatitis induced by mechlorethamine in patients with mycosis fungoides. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 685.

9. Dermatooncology. Edited by G.A. Galil-ogly, V.A. Molochkova, Yu.V. Sergeeva. M.: Medicine for all; 2005. [Дерматоонкология. Под ред. Г.А. Галил-оглы, В.А. Молочкова, Ю.В. Сергеева. М.: Медицина для всех; 2005].
10. Diamandidou E., Colome A., Grimmer M. et al. Transformation of mycosis fungoides (Sezary syndrome): clinical characteristics and prognosis. *Blood* 1998; 92(4): 1150-1159.
11. Heald P., Buckley P., Gilliam A. et al. Correlations of unique clinical, immunotypic, and histologic findings in cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma. *J Acad Dermatol* 1992; 26(5, Pt 2). P. 865-870.
12. Lanzavecchia A., Sallusto f. Understanding the generation and function of memory T-cells subsets. *Cur Opin Immunol* 2005; 17: 326-332.
13. Chan J.K.C., Buchanan R., Fletcher C.D.M. Sarcomatoid variant of anaplastic large cell Ki-1 Lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 983-988.
14. Brungsting L.A., Goeckerman W.H., O'Leary P.A. Pyoderma gangrenosum: clinical and experimental observations in five cases occurring in adults. *Arch Dermatol Syph* 1930; 22: 655-680.
15. Bishopric G.A., Bracken J.S. Pyoderma gangrenosum as the presenting sign of regional ileitis: observations recording the pathogenesis of the skin lesions. *South Med J* 1964; 57: 675-678.
16. Lee S.S., Lazlo B., Price E. Pyoderma gangrenosum with carcinoid tumor. *Cutis* 1976; 18: 791-794.

17. Lewis S.J., Poh-Fitzpatrick M.B., Walther R.R. Atypical pyoderma gangrenosum with leukemia. JAMA 1978; 239: 935-938.
18. Nerella P., Daniela A., Guido M., Fabbri P. Leukocyte chemotaxis and pyoderma gangrenosum. Internat J Dermatol 1985; 24(1): 45-47.
19. Moshella C.S.I. Pyoderma gangrenosum a patient successfully treated with introlesional injections of steroid. Arch Dermatol 1967; 95(1): 121-123.
20. Ortonne J.P., Thivolet J., Chouvet B., Coiffet J. Pyoderma gangrenosum, cystadeno-carcinoma of ovarien traits par melaln et leucemie aigue myeloblastique. A propos dun cas. Ann Derm Venerol 1979; 106(3): 251-256.
21. Mahood J.M., Sneddon J.B. Pyoderma gangrenosum complicating non-Hodgkin's -lymphoma. Brit J Dermatol 1980; 102(2): 223-225.

Сведения об авторах:

Балтабаев Алиджон Мир-Алиевич (Baltabaev Alidzhon Mir-Alievich) – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и фтизиатрии ГОУВПО «Кыргызско-Российский Славянский университет им. Б.Н. Ельцина», 720000, г. Бишкек, Республика Кыргызстан. alijon.baltabayev@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-8807-464X>, +996558356095, автор, ответственный за переписку

Балтабаев Мир-Али Курбан-Алиевич (Baltabaev Mir-Ali Kurban-Alievich) – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и

фтизиатрии ГОУВПО «Кыргызско-Российский Славянский университет
им. Б.Н. Ельцина», 720000, г. Бишкек, Республика Кыргызстан,
<http://orcid.org/0000-0003-3453-2876>

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: М.К. Балтабаев, А.М. Балтабаев

Сбор и обработка материала: М.К. Балтабаев

Написание текста: А.М. Балтабаев

Редактирование: М.К. Балтабаев