

ДИАГНОСТИКА ИСТИННОЙ ПСЕВДОЛИМФОМЫ КОЖИ

Чл.-корр. РАМН Н.С. ПОТЕКАЕВ, д.м.н. О.Ю. ОЛИСОВА, профессор Г.А. ГАЛИЛ-ОГЛЫ

*Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова,
Гематологический научный центр РАМН, Москва,
Российский научный центр рентгенодиагностики МЗ РФ, Москва,
Российская федерация*

Показаны трудности диагностики истинной псевдолимфомы кожи, которая должна основываться на анамнестических, морфологических, фено- и генотипических данных. Сделан вывод, что наиболее убедительное подтверждение диагноза может быть получено с помощью определения Т-клеточной кло-нальности методом полимеразной цепной реакции, однако абсолютным аргументом в пользу реактив-ного процесса является регресс клинических проявлений при устранении провоцирующего фактора.

Псевдолимфома кожи — реактивный дерматоз, возникающий в ответ на экзогенные и эндогенные воз-действия и характеризующийся гистологическим, а под-час и клиническим сходством со злокачественной лимфомой; от последней отличается доброкачественным течением с тенденцией к спонтанному регрессу.

Чаще всего псевдолимфому кожи вызывают экзо-генные факторы. По своей природе они крайне разно-образны: лекарства (антиконвульсанты, антибиотики, бета-блокаторы, гипотензивные, антигистаминные сульфоновые препараты и многие другие), химические вещества (ароматические масла, бензин, керосин, ре-зина, фотореактивы), металлы (никель, золото), пище-вые продукты, алкоголь (особенно красные вина), трав-мы, татуировки, укусы насекомых, вакцины, инъекции антигенов, акупунктура, инсоляция, инфекционные агенты (боррелии Бургдорфера, патогенные грибы, вирусы простого и опоясывающего герпеса). Реже при-чинами псевдолимфом служат эндогенные факторы: злокачественные новообразования внутренних органов и заболевания желудочно-кишечного тракта. При не-выявленной этиологии псевдолимфомы ее рассматри-вают как идиопатическую. В зависимости от типа лим-фоцитов, образующих инфильтрат, различают Т-кле-точные и В-клеточные псевдолимфомы.

Т-клеточные псевдолимфомы кожи представляют собой обширную и разнородную группу заболеваний, в которую входят лимфоцитарная инфильтрация Йес-нера—Канофа, лимфоматоидный папулез, актини-ческий ретикулоид и истинная псевдолимфома. Груп-па В-клеточных псевдолимфом кожи более однородна и по сути представлена доброкачественной лимфо-плазией кожи. Из всей группы псевдолимфом кожи осо-бые трудности возникают при распознавании истин-ной псевдолимфомы.

Под термином «истинная псевдолимфома кожи» (ИПК), предложенным Н.С. Потекаевым и Ю.В. Сер-геевым [1], мы понимаем вариант псевдолимфомы кожи, имеющий наибольшее клиническое и гистологи-ческое сходство со злокачественными лимфомами. Подобные поражения описываются под различными наименованиями: медикаментозная псевдолимфома [2], лимфоматоидные высыпания, вызванные лекарствен-ными средствами [3], лекарственные реакции [4; 5], лекарственно-индуцированная псевдолимфома [6–

8] — при приеме лекарственных препаратов внутрь; лимфоматоидный контактный дерматит [9; 10], спон-гиозный дерматит, симулирующий грибовидный ми-коз [11], псевдолимфоматозный контактный дерма-тит [12] — при контактном пути воздействия агента. Отечественные дерматологи в процессе изучения этой патологии использовали такие термины, как «ре-активный ретикулез», «ретикулярная гиперплазия». В случаях сочетания поражения кожи и системных симптомов принято говорить о синдроме псевдолим-фомы. Впрочем, для подобных сочетаний Н. Bocquet et al. [13] предложили аббревиатуру DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) — лекар-ственная сыпь с эозинофилией и системными прояв-лениями.

В основе патогенеза ИПК, по мнению С.М. Magro, P.N. Crowson [14], лежит усиленная пролиферация лим-фоцитов через взаимодействие с рецепторами гиста-мина, который в норме оказывает антипролифератив-ный эффект и теряет его при ИПК, что приводит к не-контролируемому повышению пролиферации лимфо-цитов.

Для окончательного диагноза ИПК необходимо прой-ти непростой путь — от тщательного анализа анам-нестических данных до молекулярно-биологических ис-следований.

Под нашим наблюдением находилось 28 больных ИПК в возрасте от 15 до 80 лет (25 мужчин и 3 жен-щины) с явным преобладанием лиц старше 50 лет. Давность заболевания составила от 3 нед до 36 лет.

Исследовали гематологические показатели, патомор-фологические изменения в коже, проводили иммуно-гистохимический анализ, определение Т-клеточной кло-нальности.*

Учитывая реактивный характер псевдолимфома-тозного процесса, мы придавали большое значение вы-явлению провоцирующего фактора. У 22 больных была установлена причина, вызвавшая ИПК. У одного че-ловека это оказался рак легкого; у остальных — экзо-генные факторы, а именно: лекарственные препараты, пищевые продукты, алкогольные напитки, в том числе пиво, керосин, принятый внутрь, фотореактивы, бен-зин, смазочные масла; у двух человек — инфекцион-ные агенты: чесоточный клещ и патогенные грибы. У 6 больных причину ИПК установить не удалось.

* В разработке проблемы принимали участие д.м.н. А.М. Берщанская, к.м.н. Е.А. Никитин.

Следует отметить, что синдром псевдолимфомы, обусловленный двойной микотической инфекцией (*Trichophyton rubrum* и *Epidermophyton floccosum*), был выявлен нами впервые.

Клиническая картина ИПК была представлена у наших больных пятнами, бляшками, опухолевидными инфильтратами, но чаще всего (у 19 пациентов) поражение носило универсальный характер по типу эритродермии. Время формирования эритродермии не превышало одного года, и лишь у 2 человек оно достигало 35 и 36 лет.

Кожные покровы больных были утолщены, главным образом за счет инфильтрации, с подчеркнутым кожным рисунком, застойно гиперемированы, с сероватым, буроватым или синюшным оттенком. Поверхность очагов поражения — шероховатая, покрытая мелко-, средне- и крупнопластинчатыми чешуйками, многочисленными эксфолиациями и серозно-геморрагическими корочками. У 6 больных отмечался гиперкератоз ладоней и подошв. У всех обследованных рост пушковых волос местами отсутствовал. Всех больных беспокоили чувство стянутости кожи и постоянный зуд — от умеренного до выраженного.

Синдром псевдолимфомы (увеличение лимфатических узлов) развился у 15 из 19 больных с эритродермией, гепатомегалия — у 11, ухудшение общего состояния — у 9, слабость — у 7, потеря аппетита — у 5, нарушение сна — у 9, снижение массы тела — у 4 больных, у 9 человек имела место субфебрильная температура. Чаще всего увеличивались подмышечные, шейные, кубитальные и паховые лимфатические узлы; они были от 1,5 до 2,5 см в диаметре, плотноэластической консистенции, подвижные, не спаянные между собой и с окружающими тканями. Таким образом, системные симптомы у наблюдавшихся нами больных были весьма варьируемыми.

У 2 пациентов ИПК была представлена единичными бляшками: у одного — на локтях, а у другого — на лице, шее и боковой поверхности туловища. Цвет бляшек варьировал от красновато-бурого до синюшно-багрового; размеры — от 2 до 15 см в диаметре (в частности, на локтях). Бляшки за счет мощного инфильтрата выступали над поверхностью кожи, имели неправильные очертания, гладкую поверхность без шелушения, рост волос отсутствовал. Субъективно больные отмечали умеренный зуд. Лимфаденопатия и другие системные симптомы у этих больных не были выявлены.

У 7 человек сыпь имела полиморфный характер: асимметричные эритематозно-сквамозные очаги и инфильтрированные бляшки локализовались на туловище и нижних конечностях. Разными были и размеры пятен и бляшек: от 2–4 до 10–15 см в диаметре. Бляшки имели четкие или размытые границы, синюшно-розовый или буровато-розовый цвет, плотноватую консистенцию. У 2 из этих больных пятна были отечными, ярко-розового цвета, округлых очертаний с поверхностью, шероховатой из-за мелкопластинчатого шелушения, субъективно отмечался умеренный зуд.

Таким образом, клиническая картина у больных ИПК имитировала ТКПЛК от начальных до поздних проявлений в виде эритродермии и резко инфильтрированных бляшек.

В гемограммах больных отклонения были незначительными: у 8 больных наблюдалась эозинофилия, у 4 — увеличение СОЭ, у 2 — лейкоцитоз с нейтрофилией. Биохимические и иммунологические показатели крови были в пределах допустимых отклонений в зависимости от сопутствующей патологии.

22 пациентам нами было проведено более детальное обследование, включающее УЗИ органов брюшной полости и рентгенологическое исследование органов грудной клетки, по показаниям — компьютерную томографию органов грудной клетки и брюшной полости. Кроме того, 3 больным проводили трепанобиопсию гребня подвздошной кости и стерильную пункцию, 2 больным — биопсию увеличенных лимфатических узлов.

При ультразвуковом исследовании и компьютерной томографии органов брюшной полости у 11 человек были отмечены признаки увеличения печени, чаще за счет левой доли, с диффузным изменением паренхимы по типу жировой дистрофии, вместе с тем ни у одного пациента не выявили изменений селезенки. Забрюшинные лимфатические узлы также не были увеличены ни в одном случае. У 3 пациентов обнаружили камни в желчном пузыре, у 2 — кисту правой и левой почки и у одного — камни в почках. В основном же селезенка, надпочечники, поджелудочная железа, почки были нормальных размеров с однородной структурой.

При УЗИ органов брюшной полости спустя некоторое время после разрешения всех клинических проявлений заболевания у 8 больных печень в сагиттальной плоскости была нормальных размеров, у 4 — диффузное уплотнение сохранялось. Таким образом, гепатомегалия у больных ИПК имела реактивный характер и была обратимой.

При рентгенологическом исследовании и компьютерной томографии органов грудной клетки каких-либо существенных, а тем более закономерных их патологических изменений отмечено не было. Обычно структура средостения была дифференцирована, просвет трахеи и крупных бронхов не сужен. Лимфатические внутригрудные узлы не были увеличены. В легких свежих очаговых и инфильтративных изменений не встречалось. Корни легких не расширены, и жидкости в плевральной полости не отмечалось. У одного из пациентов имелись следы перенесенного очагового туберкулеза, у одного — диффузный интерстициальный фиброз. У одного больного при рентгенологическом исследовании было выявлено очаговое образование в левом легком на уровне III межреберья, подтвержденное результатами компьютерной томографии. При гистологическом исследовании у больного был диагностирован рак легкого, по поводу которого в последующем произведена лобэктомия верхней левой доли.

При гистологическом изучении трепаноблоков в двух случаях не было выявлено никаких изменений, у одной больной в исследованной крошке жировой костный мозг немного преобладал над дежательным. Эритропоэз был раздражен и имелись мегалоидные формы. Гранулоцитопоэз был заметно сужен и представлен преимущественно зрелыми формами, среди которых было много эозинофильных. Число мегакариоцитов было умеренно снижено. Часто встречались плазмциты и си-

дерофаги. Выявленные изменения имели, таким образом, признаки реактивного генеза, не позволяющие заподозрить опухолевую природу заболевания. Миелогаммы 2 больных, полученные путем стерильной пункции, каких-либо отклонений не имели.

Гистологическое исследование лимфатических узлов у 2 пациентов выявило картину реактивного лимфаденита: нормальный рисунок лимфатического узла был сохранен, капсула была интактна, явления периаденита отсутствовали. В паракортикальной зоне имела пролиферация крупных клеток округлой формы с хорошо выраженной цитоплазмой. Кроме того, обнаруживались плазматические клетки и эозинофилы. Клетки с признаками атипии не встречались.

Морфологическое исследование биоптатов выявило два характерных типа инфильтрата — полосовидный и очаговый. Изменения в эпидермисе носили непостоянный характер и были представлены акантозом — от незначительного до выраженного. В 17 биоптатах встречался спонгиоз, часто наблюдался гиперкератоз. В 19 биоптатах наблюдался слабый эпидермотропизм визуально доброкачественных малых лимфоцитов, причем в 4 наблюдениях — с образованием скоплений небольших по размеру лимфоцитов по типу микроабсцессов Потрие.

Первый вариант инфильтрата наблюдался в 22 биоптатах, в которых определялись субэпидермальные плотные полосовидные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов малых размеров. В 5 наблюдениях лимфоциты имели церебриформные ядра. Кроме того, в инфильтрате встречались умеренное количество гистиоцитов, единичные плазматические клетки и эозинофилы. В двух биоптатах эозинофилы были представлены в большом количестве.

Второй тип — очаговый инфильтрат — наблюдался в 5 биоптатах, он располагался периваскулярно или был приурочен к придаткам кожи. В его состав входили в основном небольшие округлые лимфоциты и лимфоциты средних размеров с церебриформными ядрами, а также в двух наблюдениях — единичные крупные бластоподобные лимфоциты. Вместе с тем в этих двух биоптатах имелось множество гистиоцитов — рассеянных или в виде небольших скоплений.

В 24 биоптатах отмечалась сосудистая пролиферация, в 5 — в стенке сосудов имелись морфологические проявления васкулита. У больных с наличием множественных экскориаций в клинической картине васкулиты были более выражены и сочетались с экстравазатами эритроцитов. Придаточные структуры во всех случаях были сохранены.

Таким образом, выявленные морфологические особенности свидетельствовали о реактивном характере поражения: полиморфизм инфильтрата, расположение его в верхних слоях дермы, чаще слабый эпидермотропизм малыми лимфоцитами без признаков атипии, выраженный гистиоцитарный компонент в том случае, когда встречались бластные клетки, в основном доброкачественные лимфоциты в инфильтрате и спонгиоз.

Однако однозначно исключить по этим признакам лимфому кожи затруднительно. Гистологическое сходство ИПК с лимфомой кожи возникало не только из-за плотности инфильтрата и присутствия клеток с ги-

перхромными ядрами, но также из-за проникновения клеток инфильтрата в эпидермис, где они формировали очаговые скопления, аналогичные микроабсцессам Потрие. Вместе с тем «микозные» клетки и особенно микроабсцессы Потрие не могут рассматриваться как патогномоничные признаки злокачественной лимфомы.

При иммуногистохимическом исследовании 28 биоптатов в инфильтрате во всех случаях отмечалось преобладание Т-лимфоцитов (CD45RO+) с различным фенотипом. Соотношение CD4+ и CD8+ лимфоцитов было различным. В трети биоптатов отмечалось 2/3 CD4+ и 1/3 CD8+. В половине наблюдений количество цитотоксических лимфоцитов (CD8+) достигало 80%. Наряду с Т-клетками в 9 наблюдениях присутствовали в большом количестве В-клетки (CD45RA+). Таким образом, данные иммуногистохимического исследования также не позволяют с абсолютной уверенностью проводить дифференциальный диагноз ИПК с Т-клеточными лимфомами кожи.

При определении Т-клеточной клональности у 19 из 20 больных клональность не определялась. Вместе с тем у одного больного с эритродермией клональность была выявлена в свежемороженом биоптате. При всестороннем обследовании (компьютерная томография органов брюшной и грудной полости, пункция костного мозга, иммунофенотипирование с помощью проточной цитофлюориметрии) патология не была обнаружена. В дальнейшем эритродермия у этого больного разрешилась после проведения различных дезинтоксикационных средств. Вероятно, длительное персистирование провоцирующего фактора привело к значительному накоплению одного или нескольких больших по размеру клонов, которые позволили предположить клональность. Однако до сих пор обсуждается вопрос, какой размер клона считать рубежным для констатации опухоли. В то же время чувствительность нашего метода определена и составляет 1–5%, т. е. клональность определяется, если примесь опухолевых клеток составляет от 1 до 5%. В группе положительного контроля клональность выявили в 18 из 20 случаев.

Таким образом, Т-клеточная лимфоидная инфильтрация в коже в случаях псевдолимфом не клональна по своей природе и носит реактивный характер. Но следует отметить трудность трактовки ложноположительных результатов. В литературе имеются описания Т-клеточных клонов у пожилых лиц, у детей с вирусными инфекциями, при коллагенозах. Клональная Т-клеточная пролиферация при отсутствии опухоли называется, по аналогии с моноклональной гаммапатией, Т-клеточной клональностью неопределенного значения. Информации о происхождении таких клонов и их дальнейшей судьбе практически нет. В этом трудность трактовки положительного результата анализа на Т-клеточную клональность при отсутствии опухоли. Тем не менее, в трудных диагностических случаях, когда на основании клинических и морфологических данных невозможно провести дифференциальный диагноз между реактивной и опухолевой Т-клеточной пролиферацией в коже, анализ Т-клеточной клональности следует считать методом выбора.

При изучении катamnестических данных обследованных нами больных можно было отметить, что, несмотря на клиническую картину, очень напоминающую

лимфому кожи, при возможном радикальном устранении провоцирующего фактора все проявления заболевания (кожные и общие) полностью исчезали, несмотря на длительное существование. Из 21 больного с выявленным фактором, спровоцировавшим заболевание, у 7 человек наступил регресс высыпаний без всякого лечения после исключения причинного фактора, у остальных выздоровление было достигнуто после проведения детоксикационного лечения (плазмаферез, гемодез, энтеросорбенты).

Сроки обратного развития кожного процесса были в пределах от 1–2 мес до года. Ни у одного больного не отмечалось прогрессирования процесса в виде нарастания слабости, лихорадки, развития кахексии, появления узлов с изъязвлением и распадом, генерализации лимфаденопатии и вовлечения в процесс селезенки и костного мозга.

Поскольку ИПК определяется как реактивный дерматоз, развивающийся в ответ на воздействие разнообразных патогенных факторов, клинически и гистологически напоминающий истинную Т-клеточную лимфому кожи, то диагностика этого заболевания подчас бывает чрезвычайно сложной. В последнее время отмечается рост частоты лимфопролиферативных заболеваний, поэтому нет необходимости доказывать, насколько важны современные методы диагностики для разграничения реактивных и опухолевых заболеваний. Иногда для предположения диагноза ИПК достаточно клинико-анамнестических данных и динамического наблюдения, особенно если врачу удастся установить провоцирующий фактор, а на фоне его отмены зафиксировать регресс симптомов заболевания.

Для определения реактивного характера лимфоцитарного инфильтрата и вынесения окончательного диагноза ИПК необходимо проводить гистологическое и иммуногистохимическое исследование, однако до сих пор не существует решающих морфологических и иммуногистохимических критериев для разграничения доброкачественных и злокачественных Т-клеточных пролифераций.

Неоценимую помощь в дифференцировании истинной псевдолимфомы и лимфомы кожи оказывают современные методы молекулярной генетики, в частности полимеразная цепная реакция, позволяющая выявить перестройки в генной структуре лимфоцитов. Считается, что для доброкачественных лимфоидных инфильтратов характерна поликлональность. Однако существуют наблюдения, указывающие на возможность наличия клона лимфоцитов при доброкачественных реактивных процессах и наоборот. По этой причине к информации, полученной данными методами, необ-

ходимо подходить взвешенно и результаты их сопоставлять с результатами других исследований.

В заключение можно сделать следующий вывод: ни один из методов не должен оцениваться изолированно от других, желательнее учитывать все диагностические критерии. На сегодняшний день методом выбора можно считать определение Т-клеточной клональности с помощью молекулярно-биологических методов. Однако самый точный дифференциально-диагностический критерий ИПК — это исчезновение всех клинических проявлений заболевания после устранения провоцирующего фактора.

Л и т е р а т у р а

1. *Потекаев Н.С., Сергеев Ю.В.* Псевдолимфомы кожи // МРЖ (XI).— 1978; 11: 13–19.
2. *Sigal M., Pulic M.* Pseudolymphomes medicamenteux a expression cutanee predominate // Ann. Dermatol. Venerol.— 1993; 1206:175–180.
3. *Lymphocytic infiltrates of the skin in association with cyclosporine therapy / A.K. Gupta, K.D. Cooper, C.N. Ellis et al. // J. Am. Acad. Dermatol.— 1990; 23: 1137–1141.*
4. *Kardaun S.N., Scheffer E., Vermeer B.J.* Drug-induced pseudolymphomatous skin reactions // Br. J. Dermatol.— 1988; 118: 545–552.
5. *Redondo Bellon P.* Adverse cutaneous reactions to drugs in neurology // Rev. Neurol.— 1997; 25(3): 309–319.
6. *Generalized cutaneous pseudolymphoma induced by neuroleptics / J.L. Aguilar, C.M. Barcelo, M.T. Martin-Urda, A.C. Rodellas // Arch. Dermatol.— 1992; 128: 121–123.*
7. *Charlesworth M.E.N.* Phenytoin-induced pseudolymphoma syndrome // Ibid.— 1977; 113: 477–480.
8. *Phenitoin-induced pseudolymphoma: a report of a case and review of literature / D.W. Harris, L. Ostlere, C. Buckley et al. // Br. J. Dermatol.— 1992; 127: 403–406.*
9. *Ecker R.I., Winkelmann R.K.* Lymphomatoid contact dermatitis // Contact Dermat.— 1981; 7: 84–93.
10. *Wall L.M.* Lymphomatoid contact dermatitis due to ethylenediamine dihydrochloride // Ibid.— 1982; 8: 51–54.
11. *Ackerman A.B., Breza T.S., Capland L.* Spongiotic simulants of mycosis fungoides // Arch. Dermatol.— 1974; 109: 218–219.
12. *Blumental G., Okun M.R., Ponitch J.A.* Pseudolymphomatous reaction to tattoos // J. Am. Acad. Dermatol.— 1982; 6: 485–488.
13. *Bocquet H., Bagot, Roujeau J.C.* Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS) // Semin. Cutan. Med. Surg.— 1996; 15 (4): 250–257.
14. *Magro C.M., Crowson P.N.* Drugs with antihistaminic properties as a cause of atypical cutaneous lymphoid hyperplasia // J. Am. Acad. Dermatol.— 1995; 32 (3): 419–428.

Поступила 10.03.2003

DIAGNOSIS OF TRUE CUTANEOUS PSEUDOLYMPHOMA

N.S. Potekayev, O.Yu. Olishova, G.A. Galil-Ogly

S u m m a r y

The difficulties in diagnosis of true cutaneous pseudolymphoma, which should be based on anaplastic, morphological, pheno- and genotypic findings, are shown. The authors conclude that the most convincing confirmation of the diagnosis can be obtained with determining T-cell clones with polymerase chain reaction, but the absolute proof of the process reactivity is regression of clinical manifestations when the provoking factor is withdrawn.