

## Поражения кожи при хроническом лимфолейкозе

Е.А. Муравьева<sup>1</sup>, О.Ю. Олисова<sup>1</sup>, Е.А. Никитин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра кожных и венерических болезней им. В.А.Рахманова (зав. — проф. О.Ю. Олисова) ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

*При ХЛЛ поражения кожи встречаются примерно у 25% больных. Поражения можно разделить на специфические, включающие в себя инфильтрацию кожи лейкозными клетками и кожную форму синдрома Рихтера, вторичные опухоли кожи, неспецифические поражения и сопутствующие кожные заболевания. Лейкемические инфильтрации кожи у больных лейкозом называют специфическими поражениями кожи (СПК) или лейкозом кожи. Не существует единого мнения о прогнозе у больных ХЛЛ с лейкозом кожи. Многие авторы связывают неблагоприятный прогноз с трансформацией ХЛЛ со специфической инфильтрацией кожи в синдром Рихтера, а также с появлением СПК до постановки диагноза ХЛЛ. У больных ХЛЛ риск развития различной онкопатологии в 3 раза выше, риск развития рака кожи — в 8 раз выше, чем у здоровых лиц. Наиболее часто встречающимися вторичными опухолями кожи при ХЛЛ являются базально-клеточный рак, плоскоклеточный рак, меланома, опухоль Меркеля. Неспецифические кожные изменения чрезвычайно многообразны и встречаются у 30—50% больных ХЛЛ. Наиболее распространенными вторичными изменениями кожи при ХЛЛ являются поражения инфекционного характера. Также встречаются повышенные реакции на укусы насекомых, генерализованный зуд, эксфолиативная эритродермия, узловатая эритема, паранеопластическая пузырчатка, буллезный пемфигоид, токсикодермия и др.*

**Ключевые слова:** хронический лимфолейкоз, специфические поражения кожи, синдром Рихтера, вторичные опухоли кожи, неспецифические поражения

### SKIN INVOLVEMENT IN CHRONIC LYMPHOID LEUKEMIA

Е.А. Muravyova<sup>1</sup>, O. Yu. Olysova<sup>1</sup>, E. A. Nikitin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Hematological Center, Moscow, Russia

*About 25% patients with CLL develop skin lesions. These lesions can be classified as specific (including skin infiltration by leukemic cells and the cutaneous form of Richter's syndrome), secondary cutaneous tumors, and concomitant cutaneous diseases. Leukemic infiltration of the skin in CLL patients is called specific involvement of the skin (SIS) or skin leukemia. Many authors attribute the unfavorable prognosis to the CLL transformation with specific infiltration of the skin into Richter's syndrome and to emergence of SIS before the diagnosis of CLL. The risk of cancers in CLL patients is 3-fold higher, of skin cancer 8-fold higher than in normal subjects. The most frequent secondary tumors of the skin in CLL are basal-cell carcinoma, squamous-cell carcinoma, melanoma, Merkel's tumor. Nonspecific cutaneous changes vary greatly and are detected in 30—50% CLL patients. The most prevalent secondary changes in the skin in CLL are those of infectious nature. These patients can also develop hypersensitivity reactions to insect bites, generalized itching, exfoliative erythroderma, nodular erythema, paraneoplastic pemphigus, bullous pemphigoid, toxicoderma, etc.*

**Key words:** chronic lymphoid leukemia, specific involvement of the skin, Richter's syndrome, secondary cutaneous tumors, nonspecific involvement

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — самый частый вид лейкозов у взрослых, характеризующийся накоплением моноклональных В-лимфоцитов в клетках крови, костного мозга, селезенки и лимфатических узлов [1]. В Европейских странах частота ХЛЛ составляет 4:100 000 в год, у лиц старше 80 лет она составляет более 30:100 000 в год, медиана возраста на момент установления диагноза составляет 69 лет [2, 3]. В России ХЛЛ выявляется реже и медиана возраста на момент установления диагноза меньше, соразмерно меньшей продол-

жительности жизни россиян. Мужчины болеют в 2 раза чаще женщин [4].

ХЛЛ характеризуется крайне вариабельным течением: почти у 40% больных наблюдается медленно-прогрессирующее развитие заболевания, при этом продолжительность их жизни близка к общепопуляционной. В этой категории больных ХЛЛ не является ведущей причиной летальности [3]. Вместе с тем у части больных заболевание быстро прогрессирует и приводит к летальному исходу [2].

Сведения об авторах:

Муравьева Елена Александровна — аспирант (elene\_mur@mail.ru); Олисова Ольга Юрьевна — доктор мед. наук, профессор; Никитин Евгений Александрович — кандидат мед. наук.

**Спектр поражений кожи при хроническом лимфолейкозе**

Специфические поражения кожи	Вторичные опухоли кожи	Неспецифические поражения кожи
Лейкемиды, синдром Рихтера	Плоскоклеточный рак, базалиома, меланома, опухоль Меркеля	Инфекционные поражения, высыпания, подобные укусам насекомых, токсикодермии, васкулит, пруриго, зуд кожи, крапивница и др.

Поскольку клетки, составляющие иммунную систему, являются широко распространенными и обладают значительной функциональной гетерогенностью, лимфопролиферативные заболевания могут возникать фактически в любом органе, в том числе в коже, и иметь различные гистологические черты, клинические проявления и прогноз [5].

Несмотря на существенный прогресс в изучении лимфопролиферативных заболеваний, диагностика и особенно дифференциальная диагностика изменений кожи при хронических лейкозах представляет значительные трудности. Это связано с разнообразием клинической симптоматики, внешним сходством с дерматозами воспалительной природы, отсутствием надежных морфологических и иммуногистохимических критериев поражения кожи, особенно в начале заболевания [6].

Кожные поражения при лейкозах обычно разделяют на специфические и неспецифические. Данное подразделение является до некоторой степени условным, поскольку иногда на коже появляются неспецифические папулезные элементы с формированием на их месте, по мере прогрессирования заболевания, узлов, в которых клеточный состав пролиферата идентичен имеющемуся в пораженных органах и крови [7].

При ХЛЛ поражения кожи встречаются примерно у 25% больных, они крайне разнообразны и могут имитировать многие клинические формы дерматозов [8].

В **таблице** суммированы варианты кожных изменений, наблюдающихся при ХЛЛ [9—11].

**Специфические поражения кожи**

В зависимости от типа лейкоза специфические поражения кожи (СПК) встречаются у 1—50% больных [12]. При ХЛЛ данный вид поражений развивается у 4—20% больных [13—15] на поздних сроках болезни. По данным D. Butler [16], от манифестации ХЛЛ до развития СПК проходит в среднем 40 мес.

Вопрос о происхождении специфических дерматозов при лейкозах до сих пор окончательно не решен. Учитывая, что кожа является периферическим органом иммунной системы организма и имеет свой морфологический субстрат, который определяется понятием "лимфоидная ткань, ассоциированная с кожей" (skin associated lymphoid tissue — SALT), СПК у больных злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями наблюдаются чаще, чем при моноцитарных, миеломоноцитарных лейкозах [7]. В настоящее время лимфоидную ткань, ассоциированную с кожей, рассматривают как лимфоэпителиальный орган, обеспечивающий лимфоцитам опти-

мальное микроокружение и условия для реализации иммунного ответа [16].

Пролиферирующей клеткой в очагах специфического поражения у больных ХЛЛ является лимфоцит, что позволяет рассматривать данные поражения не как очаг экстрамедуллярного кроветворения, как считалось ранее, а как опухоли собственно иммунной системы [17]. Возникновение СПК объясняют также "пробуждением" кроветворной активности на различных участках дермы (клетки Лангерганса в дерме имеют костномозговое происхождение) или лейкоэмической инфильтрацией кровеносных сосудов [18].

Клиническая картина СПК представлена чаще в виде одиночных или сгруппированных папул, бляшек, узлов [19]. Редко встречаются такие клинические проявления, как эритродермия, крапивница, пузырьные высыпания, хронический паронихий и подногтевые поражения [20—22]. Факт появления СПК при ХЛЛ, в частности такой локализации, как околососковая область, мочка уха и мошонка, был хорошо известен в течение нескольких десятилетий. В медицинской литературе эти локализации описаны как типичные, но редко встречающиеся при ХЛЛ. В единичных случаях СПК могут спонтанно регрессировать в течение нескольких дней или даже часов, оставляя после себя видимо не измененную кожу [23]. Нередко СПК развиваются на местах предшествующей герпетической инфекции (простой герпес, опоясывающий лишай, ветряная оспа) [24, 25]. Кроме того, данные кожные поражения были диагностированы на местах разрешения болезни Лайма [26].

Не существует единого мнения о прогнозе у больных ХЛЛ с лейкозом кожи [20, 26]. Многие авторы описывают неблагоприятный прогноз. Для него характерна трансформация ХЛЛ со специфической инфильтрацией кожи в синдром Рихтера, а также появление СПК до постановки диагноза ХЛЛ [27]. В других публикациях [8, 19] указывают на то, что СПК в виде небольшой лимфоцитарной инфильтрации существенно не влияют на выживаемость больных.

Для подтверждения специфического характера высыпаний при ХЛЛ требуется проведение биопсии с последующим гистологическим исследованием.

L. Cerroni и соавт [8] охарактеризовали три основные гистологические модели специфической инфильтрации кожи, такие как очаговый тип скопления клеток вокруг сосудов и придатков кожи, диффузно-узловой и полосовидный (лентовидный) типы специфического инфильтрата. Очаговый тип характеризуется переменным компактным инфильтратом, состоящим из лимфоидных клеток, расположенных

вокруг сосудов, придаточных структур в пределах всей дермы и гиподермы. При диффузно-узловом типе один или несколько очагов из опухолевых клеток расположены в дерме и гиподерме с диффузным распространением неопластических клеток или без него. Самый редкий, лентовидный, тип характеризуется компактным инфильтратом из лимфоидных клеток, сгруппированных в поверхностных и средних отделах дермы. При этом малые лимфоциты располагаются вокруг кровеносных сосудов в глубоких слоях дермы и могут выявляться у одного и того же больного в разное время.

При цитологическом исследовании выявляют мелкие лейкозные клетки, преимущественно лимфоциты со скудной цитоплазмой и скоплением хроматина [28]. Иногда встречаются эозинофилы, располагающиеся вокруг сосудов, придаточных структур кожи, которые смешиваются с лимфоцитами или рассеиваются между пучками коллагеновых волокон. В инфильтрате могут присутствовать нейтрофилы и плазменные клетки [29].

Иммунофенотип опухолевых клеток в коже аналогичен фенотипу клеток костного мозга. ХЛЛ характеризуется коэкспрессией CD19, CD5, CD20dim, CD79, CD23 [20].

В ряде работ [30, 31] исследовали прогностическое значение кожных высыпаний (кроме синдрома Рихтера). С неблагоприятным прогнозом (2-летняя выживаемость 49%) ассоциируются несколько гистологических признаков: массивные инфильтраты диффузного или полосовидного типа, наличие эпидермальных изменений (особенно акантоза и изъязвлений), более 5% средних и крупных В-лимфоцитов и присутствие реактивных клеток в инфильтрате (нейтрофилов, эозинофилов и плазматических клеток). С благоприятным прогнозом (2-летняя выживаемость 97%) коррелирует инфильтрация очагового типа, умеренной плотности с вовлечением только нижних слоев дермы и наличием преимущественно малых В-лимфоцитов (более 95%). Эти признаки не уникальны для СПК при ХЛЛ: массивная диффузная инфильтрация и примесь крупных клеток в других органах также ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [31].

Химиотерапия обычно приводит к регрессу СПК при ХЛЛ. По данным J. Varkonyi [32], в случае рефрактерности к химиотерапии регресс кожных проявлений может быть получен с помощью интерферона-α. При локальных очагах поражения эффективна лучевая терапия. У некоторых больных эффект может быть получен при проведении фототерапии (UVB) [33].

В некоторых случаях СПК представляют собой результат прогрессии основного заболевания, так называемый синдром Рихтера, и ассоциируются с плохим прогнозом [34]. Синдром Рихтера представляет собой формирование диффузной крупноклеточной лимфомы в лимфатических узлах, селезенке и других органах, в том числе коже, и встречается у 3—10% больных ХЛЛ [35]. В медицинской литературе содержится крайне мало сведений о кожной форме синдрома Рихтера. Клиническая картина

кожной формы синдрома Рихтера представлена быстрорастущим узлом либо несколькими узлами различной локализации (часто область лица, груди и конечностей). Как правило, предшествующая специфическая инфильтрация кожи клетками ХЛЛ отсутствует [36].

Медиана выживаемости больных с кожной формой синдрома Рихтера равна 8 мес, средний возраст больных 70 лет [34, 36, 37].

### Вторичные опухоли кожи

Возникновение вторичных злокачественных опухолей является частым осложнением у больных ХЛЛ [38].

Замечено, что риск развития различной онкопатологии у данных больных в 3 раза выше, чем у здоровых людей, идентичных по полу и возрасту [39]. При этом было установлено, что риск развития рака кожи у таких больных в 8 раз выше, чем у здоровых лиц [39, 40].

У больных ХЛЛ чаще выявляются следующие виды рака кожи: базально-клеточный рак, плоскоклеточный рак, меланома и опухоль Меркеля [9, 41].

Были предположены общие этиологические факторы, связывающие гематологические злокачественные заболевания с раком кожи, такие как УФ-излучение или сочетание ослабленного иммунитета и воздействия УФ-облучения на кожу, что приводит к развитию опухоли. В нескольких эпидемиологических исследованиях указывают на параллельный подъем заболеваемости раком кожи при лимфопролиферативных расстройствах с повышением уровня воздействия УФ-излучения [42]. Определенное значение в развитии вторых опухолей, в том числе опухолей кожи, может иметь специфическая терапия — алкилирующими препаратами и пуриновыми аналогами [38, 40, 43]. В литературе можно найти противоречивые данные по этой теме. По данным ряда исследований, риск развития вторых опухолей не зависит от специфической терапии [41, 44]. Кроме того, считается, что взаимосвязь между ХЛЛ и развитием вторичных новообразований кожи может быть результатом иммунологических нарушений у больных или индивидуальной генетической предрасположенностью [7].

Клинические проявления вторичных злокачественных образований кожи при ХЛЛ в большинстве случаев не типичны. Опухоли кожи могут обладать высокой степенью злокачественности, особенно после лечения иммуносупрессивными препаратами [45, 46]. Несмотря на недоказанную взаимосвязь между развитием опухолей кожи и используемой терапией, существуют рекомендации о том, что больных ХЛЛ необходимо тщательно обследовать до лечения алкилирующими агентами и аналогами пуриновых нуклеозидов на предмет наличия рака кожи. При любых сомнительных поражениях кожи требуется биопсия и гистологическое исследование [45].

### Неспецифические поражения кожи

Неспецифические кожные изменения чрезвычайно многообразны и встречаются у 30—50% больных



ХЛЛ. Нередко у одного и того же больного наблюдаются как специфические, так и неспецифические высыпания [47].

Неспецифические изменения кожи при лейкозах возникают под действием токсико-аллергических факторов, иммунодефицита, а также могут быть сопутствующими дерматозами [48]. Кроме того, разнообразные неспецифические изменения кожи могут возникать вследствие применения больными лекарственных средств, используемых для лечения лейкоза [49].

Наиболее распространенными вторичными изменениями кожи при ХЛЛ являются поражения инфекционного характера. Также встречаются повышенные реакции на укусы насекомых, генерализованный зуд, эксфолиативная эритродермия, узловатая эритема, паранеопластическая пузырчатка, буллезный пемфигоид, токсикодермия и др. [50].

**Инфекционные осложнения** крайне распространены при ХЛЛ и являются основной причиной смертности. Около 80% больных ХЛЛ переносят различные инфекционные осложнения в ходе болезни и 50—60% больных умирают вследствие данных осложнений [51].

Патогенез инфекционных поражений при ХЛЛ является мультифакторным и включает в себя причины, связанные как с самой болезнью, так и с ее лечением, такие как дефицит иммуноглобулина, нарушение функции Т-клеток, нейтропения. Имеющаяся у больных ХЛЛ иммунологическая недостаточность предрасполагает к развитию общих (экзогенных), а также оппортунистических инфекций [48]. За последние 10 лет введение в терапевтическую практику аналогов пуриновых нуклеозидов и моноклональных антител привело к значительному прогрессу в лечении ХЛЛ [52]. Тем не менее основными побочными эффектами данных препаратов являются иммуносупрессия и повышенный риск развития инфекций.

Кожные поражения, индуцированные вирусом герпеса, являются самыми распространенными инфекциями у больных ХЛЛ. Частота возникновения простого герпеса (HSV) составляет около 15% [53]. HSV-инфекции возникают в ранние сроки после терапии и часто повторяются во время проведения последующего лечения [9]. У таких больных герпетические инфекции кожи зачастую протекают атипично, более агрессивно, в язвенно-некротических и генерализованных формах, медленно регрессируют, часто имеют распространенный характер и могут имитировать другие дерматозы [54]. Наличие таких инфекционных поражений кожного покрова в некоторых случаях является угрозой для жизни больного [17].

Кроме того, герпетические инфекции, как правило, развиваются во время проведения иммуносупрессивной терапии, что усугубляет состояние больного. Существуют доказательства того, что больные, получавшие препарат из группы антагонистов пуринов, больше подвержены риску инфекций, чем получавшие препарат из группы алкилирующих агентов [54]. У больных ХЛЛ отмечены частые рецидивы

герпетической инфекции и резистентность к терапии ацикловиром [9, 55].

Заболееваемость, вызванная вирусом герпеса человека 3-го типа (*virus varicella zoster, VZV*), у больных ХЛЛ колеблется от 10 до 15%. Наибольший риск развития инфекции отмечен в течение первых 12 мес после специфического лечения [56].

Вирус VZV вызывает два разных по клиническим проявлениям заболевания — ветряную оспу и опоясывающий герпес. Ветряная оспа — результат первичной VZV-инфекции, в то время как опоясывающий лишай связан с реактивацией латентной VZV-инфекции, что встречается чаще. Первичная VZV-инфекция протекает, как правило, крайне тяжело. Опоясывающий герпес имеет тяжелое течение с частым вовлечением в процесс тройничного нерва, возникновением некроза сетчатки, энцефалита, развитием синдрома Рамсея Ханта (R. Hunt), вторичных бактериальных и грибковых инфекций, длительных постгерпетических невралгий [56]. Наблюдается взаимосвязь между низким количеством CD4-лимфоцитов после терапии флударабином и реактивацией вируса опоясывающего герпеса. Лечение VZV-инфекции должно включать в себя раннее назначение противовирусной терапии (валацикло-вир, ацикловир или фамцикло-вир) [54].

### Гиперреакции на укусы насекомых

Гиперреакция на укусы насекомых была впервые описана у больных ХЛЛ [57—62]. В 1965 г. R. Weed [60] охарактеризовал данные поражения как плотные отечные гиперемизированные папулы более 20 мм в диаметре на месте укуса комара, сопровождающиеся интенсивным зудом. Данные кожные поражения соответствуют реакциям гиперчувствительности замедленного типа на укусы насекомых, в частности комаров.

Гиперергические реакции на укусы комаров, как правило, развиваются относительно быстро после предшествующего укуса, достигая своего пика в период от 12 до 24 ч, и характеризуются уплотнением, отеком, эритемой и интенсивным зудом на месте укуса. Наиболее тяжелые поражения могут быть представлены в виде пузырей до 10 см в диаметре с геморрагическим содержимым. Разрешение высыпаний происходит спонтанно в течение 2—14 дней. Гистологически эти поражения характеризуются сохранением эпидермиса, субэпидермальным отеком с нарушением коллагеновых пучков, плотной инфильтрацией дермы лимфоцитами и эозинофилами. Несмотря на лимфоцитарную инфильтрацию, данные высыпания не могут относиться к специфическим поражениям кожи, так как для специфических поражений не свойственно наличие отека и эозинофилии, а также спонтанного разрешения высыпаний в течение от 4 до 5 дней [58].

Термин "реакции, подобные укусам насекомых" был впервые предложен A. Barzilai и соавт. [59]. Ученые обнаружили, что у большинства больных гемобластозами имелись необычные папуловезикулярные высыпания, напоминающие укусы насекомых.

Локализация высыпаний, подобных укусам насекомых, часто не ограничивается открытыми участками тела и не коррелирует с определенными временами года. Высыпания представлены зудящими и нередко болезненными папулами или бляшками, иногда достигающими величины до 10 см в диаметре; также могут отмечаться везикулы, пузыри. Высыпания часто рецидивируют. Разрешаются элементы, как правило, с явлениями поствоспалительной гиперпигментации [57].

В отличие от других кожных заболеваний, таких как синдром Свита, или герпетических инфекций, реакции, подобные укусам насекомых, не встречаются у здоровых лиц [62].

Гистологическая картина этих высыпаний изучалась в работах R. Dodiuk-Gad, J. Pederson [58, 59]. Она представлена полиморфно-клеточными инфильтратами, состоящими из Т- и В-лимфоцитов и эозинофилов, наряду с отчетливым отложением протеинов в гранулах эозинофилов. Подобные реакции наблюдаются и при других лимфопролиферативных заболеваниях, включая лимфому из клеток мантийной зоны, остром лимфобластном лейкозе и при миелолифферативных заболеваниях [58, 59]. Кроме того, подобные высыпания также встречаются при врожденных агаммаглобулинемиях и ВИЧ-инфекции [59, 62]. Патогенез реакций, подобных укусам насекомых, неизвестен. Назначение пероральных глюкокортикоидов (40 мг/сут) является эффективным лечением реакций на укусы насекомых и реакций, подобных укусам насекомых. Улучшения наблюдались также после проведения химиотерапии [57, 58].

#### REFERENCES [ЛИТЕРАТУРА]

1. *Vyas N., Hassan A.* Recent advances in chronic lymphocytic leukemia. *Indian J. Cancer.* 2012; 49(1): 137—43.
2. *Kalil N., Cheson B.D.* Management of chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs Aging.* 2000; 16(1): 9—27.
3. *Nikitin E.A.* Chronic lymphocytic leukemia: a new understanding of the biology of chronic lymphocytic leukemia, and new approaches to the therapy. *Oncohaematology (Hronicheskiy limfolejkoz: novoe v ponimaniy biologii hronicheskogo limfolejkaza, novye podhody k lecheniyu. Onkogematologiya).* 2006; 1—2: 124—7. (in Russian)  
[Никитин Е.А. Хронический лимфолейкоз: новое в понимании биологии хронического лимфолейкоза, новые подходы к лечению. Онкогематология. 2006; 1—2: 124—7].
4. *Robak T., Kantarjian H., Robertson L., Lerner S., Keating M.J.* Therapy of chronic lymphocytic leukaemia with purine nucleoside analogues: facts and controversies. *Drugs Aging.* 2005; 22(12): 983—1012.
5. *Mehran K., Byrd D.R., Roenigk R.K., Weenig R.H., Phillips P.K., Nguyen T.H., et al.* Lymphocytic infiltrates and subclinical epithelial tumor extension in patients with chronic leukemia and solid-organ transplantation. *Dermatol Surg.* 2003; 29(2): 129—34.
6. *Katinas A.I., Sigova T.A.* Clinical features of patients with skin lesions in generalized lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Therapeutic Archives. (Kliniko-anamnesticheskie osobennosti u bol'nyh s porazheniem kozhi pri generalizovannyh limfomah i hronicheskom limfolejkoze. Terapevticheskij arhiv).* 2000; 10: 57—9. (in Russian)  
[Катинас А.И., Сигова Т.А. Клинико-анамнестические особенности у больных с поражением кожи при генерализованных лимфомах и хроническом лимфолейкозе. *Терапевтический архив.* 2000; 10: 57—9].
7. *Lezvinskaya E.M., Vavilov A.M.* Lymphoproliferative tumors of the skin. *Rukovodstvo dlya vrachey. Moscow: Prakticheskaya Meditsina (Limfoproliferativnye opuxoli kozhi. Rukovodstvo dlya vrachey. Moskva: Prakticheskaya medicina);* 2010. (in Russian)  
[Лезвинская Е.М., Вавилов А.М. Лимфопролиферативные опухоли кожи. *Руководство для врачей.* Москва: Практическая медицина; 2010].
8. *Cerroni L., Zenahlik P., Hofter G., Kaddu S., Smolle J., Kerl H.* Specific cutaneous infiltrates of B-cell chronic lymphocytic leukemia: a clinicopathologic and prognostic study of 42 patients. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996; 20(8): 1000—10.
9. *Agnew K.L., Ruchlemer R., Catovsky D., Matutes E., Bunker C.B.* Cutaneous findings in chronic lymphocytic leukaemia. *Br. J. Dermatol.* 2004; 150(6): 1129—35.
10. *Cabuk M., Inanir I., Turkdogan P., Ceylan C., Degirmenci M., Turel A., et al.* Cyclic lymphocytic vasculitis associated with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma.* 2004; 45(4): 811—3.
11. *Doutre M.S., Beylot-Barry M., Beylot C., Dubus P., Lafont M.E., Belleannée G., et al.* Cutaneous localization of chronic lymphocytic leukemia at the site of chickenpox. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1997; 36(1): 98—9.
12. *Paydas S., Zorludemir S.* Leukaemia cutis and leukaemic vasculitis. *Br. J. Dermatol.* 2000; 143(4): 773—9.
13. *Hamada T., Setoyama M., Katahira Y., Furuno T., Fujiyoshi T., Sonoda S., et al.* Differences in HTLV-I integration patterns between skin lesions and peripheral blood lymphocytes of HTLV-I seropositive patients with cutaneous lymphoproliferative disorders. *J. Dermatol. Sci.* 1992; 4(2): 76—82.
14. *Desch J.K., Smoller B.R.* The spectrum of cutaneous disease in leukemias. *J. Cutan. Pathol.* 1993; 20(5): 407—10.
15. *Smoller B.R., Warnke R.A.* Cutaneous infiltrate of chronic lymphocytic leukemia and relationship to primary cutaneous epithelial neoplasms. *J. Cutan. Pathol.* 1998; 25(3): 160—4.
16. *Butler D.F., Berger T.G., Rodman O.G.* Leukemia cutis mimicking stasis dermatitis. *Cutis.* 1985; 35(1): 47—8.
17. *Lamotkin I.A.* Skin lesions in lymphoma malignancies. *Dis. Moscow (Porazhenie kozhi pri zlokachestvennyh limfomah. Dis. Moskva);* 2004. (in Russian)  
[Ламоткин И.А. Поражение кожи при злокачественных лимфомах: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва; 2004.]
18. *Celerier P., Bureau B., Litoux P., Dreno B.* keratinocyte-lymphocyte interaction in cutaneous T-cell lymphoma. *Arch. Dermatol.* 1997; 133(7): 837—40.
19. *Colburn D.E., Welch M.A., Giles F.J.* Skin infiltration with chronic lymphocytic leukemia is consistent with a good prognosis. *Hematology.* 2002; 7(3): 187—8.
20. *Su W.P.* Clinical, histopathologic and immunohistochemical correlations in leukemia cutis. *Semin. Dermatol.* 1994; 13(3): 223—30.
21. *Davis M.D., Perniciaro C., Dahl P.R., Randle H.W., McEvoy M.T., Leiferman K.M.* Exaggerated arthropod-bite lesions in patients with chronic lymphocytic leukemia: a clinical, histopathologic, and immunopathologic study of eight patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1998; 39(1): 27—35.
22. *Simon C.A., Su W.P., Li C.Y.* Subungual leukemia cutis. *Int. J. Dermatol.* 1990; 29(9): 636—9.
23. *Kazakov D.V., Belousova I.E., Michaelis S., Palmedo G., Samsor A.V., Kempf W.* Unusual manifestations of specific cutaneous involvement by B-cell chronic lymphocytic leukemia: spontaneous regression with scar formation. *Dermatology.* 2003; 207(1): 111—5.
24. *Zimmer M., Bornkessel A., Hahnfeld S., Weyers W.* "Specific" cutaneous infiltrate of B-cell chronic lymphocytic leukemia at the site of a florid herpes simplex infection. *J. Cutan. Pathol.* 2005; 32(8): 581—4.
25. *Aberer W., Zonzits E., Soyer H.P., Kerl H.* Post-zoster-specific skin infiltrates in chronic lymphatic leukemia. *Hautarzt.* 1990; 41(8): 455—7.

26. Cerroni L., Hofler G., Back B., Wolf P., Maier G., Kerl H. Specific cutaneous infiltrates of B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) at sites typical for *Borrelia burgdorferi* infection. *J. Cutan. Pathol.* 2002; 29(3): 142—7.
27. Ratnam K.V., Kohr C.J., Su W.P. Leukemia cutis. *Dermatol. Clin.* 1994; 12(2): 419—31.
28. Watson K.M., Mufti G., Salisbury J.R., du Vivier A.W., Creamer D. Spectrum of clinical presentation, treatment and prognosis in a series of eight patients with leukaemia cutis. *Clin. Exp. Dermatol.* 2006; 31(2): 218—21.
29. Buechner S.A., Li C.Y., Su W.P. Leukemia cutis: a histopathologic study of 42 cases. *Am. J. Dermatopathol.* 1985; 7(2): 109—19.
30. Kaddu S., Smolle J., Cerroni L., Kerl H. Prognostic evaluation of specific cutaneous infiltrates in B-chronic lymphocytic leukemia. *J. Cutan. Pathol.* 1996; 23(6): 487—94.
31. Han T., Rai K.R. Chronic lymphocytic leukemia. In: *Henderson E.S., Lister T.A., eds. Leukemia.* Philadelphia: WB Saunders; 1990.
32. Varkonyi J., Zalatnai A., Timar J., Matolocsi A., Falus A., Benesath M., et al. Secondary cutaneous infiltration in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Acta Haematol.* 2000; 103(2): 116—21.
33. Porter W.M., Sidwell R.U., Catovsky D., Bunker C.B. Cutaneous presentation of chronic lymphatic leukaemia and response to ultraviolet B phototherapy. *Br. J. Dermatol.* 2001; 144(5): 1092—4.
34. Zarco C., Lahuerta-Palacios J.J., Borrego L., Toscano R., Gil R., Iglesias L. Centroblastic transformation of chronic lymphocytic leukaemia with primary skin involvement — cutaneous presentation of Richter's syndrome. *Clin. Exp. Dermatol.* 1993; 18(3): 263—7.
35. Ilushkina E.A., Zvonkov E.E., Kravchenko C.K. Primary B-cell lymphomas of the skin. *Hematology and Transfusiology (Perovichnye V-kletochnye limfomy kozhi. Gematologija i transfuziologija)*. 2011; 1: 22—7. (in Russian)  
[Илюшкина Е.А., Звонков Е.Е., Кравченко С.К., Кременецкая А.М. Первичные В-клеточные лимфомы кожи. Гематология и трансфузиология. 2011; 1: 22—7].
36. Yamazaki M.L., Lum C.A., Izumi A.K. Primary cutaneous Richter syndrome: prognostic implications and review of the literature. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009; 60(1): 157—61. doi: 10.1016/j.jaad.2008.07.017.
37. Ratnavel R.C., Dunn-Walters D.K., Boursier L., Frazer-Andrews E., Orchard G., Russell-Jones R. B-cell lymphoma associated with chronic lymphatic leukaemia: two cases with contrasting aggressive and indolent behaviour. *Br. J. Dermatol.* 1999; 140(4): 708—14.
38. Robak T. Second malignancies and Richter's syndrome in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Hematology.* 2004; 9(5—6): 387—400.
39. Manusow D., Weinerman B.H. Subsequent neoplasia in chronic lymphocytic leukemia. *JAMA.* 1975; 223(1): 262—9.
40. Molica S. Second neoplasms in chronic lymphocytic leukemia: incidence and pathogenesis with emphasis on the role of different therapies. *Leuk. Lymphoma.* 2004; 46(1): 49—54.
41. Travis L.B., Curtis R.E., Hankey B.F., Fraumeni J.F.Jr. Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J. Natl. Cancer Inst.* 1992; 84(18): 1422—7.
42. McKenna D.B., Doherty V.R., McLaren K.M., Hunter J.A. Malignant melanoma and lymphoproliferative malignancy: is there a shared aetiology? *Br. J. Dermatol.* 2000; 143(1): 171—3.
43. Davidovitz Y., Ballin A., Meytes D. Fluore-up squamous cell carcinoma of skin-following fludarabine therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Acta Haematol.* 1997; 98(1): 44—6.
44. Ziprin P., Smith S., Salerno G., Rosin R.D. Two cases of Merkel cell tumour arising in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br. J. Dermatol.* 2000; 142(3): 525—8.
45. Larsen C.R., Hansen P.B., Clausen N.T. Aggressive growth of epithelial carcinomas following treatment with nucleoside analogues. *Am. J. Hematol.* 2002; 70(1): 48—50.
46. Hartley B.E., Searle A.E., Breach N.M., Rhys-Evans P.H., Heuk J.M. Aggressive cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J. Laryngol. Otol.* 1996; 110(7): 694—5.
47. Grudeva-Popova J. Skin lesions in hematological malignancies. *Journal of Dermatology and Venereology. (Grudeva-Popova Zh. Kozhnye pojavlenija pri gemoblastozah. Vestnik dermatologii i venerologii)* 1990; 1: 68—70. (in Russian)  
[Грудева-Попова Ж. Кожные проявления при гемобластозах. Вестник дерматологии и венерологии. 1990; 1: 68—70.]
48. Morrison V.A. The infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. *Semin. Oncol.* 1998; 25(1): 98—106.
49. Rashid K., Ng R., Mastan A., Sager D., Hirschman R. Accelerated growth of skin carcinoma following fludarabine therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma.* 2005; 46(7): 1051—5.
50. Cocuroccia B., Gisoni P., Gubinelli E., Girolomoni G. An itchy vesiculobullous eruption in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Int. J. Clin. Pract.* 2004; 58(12): 1177—9.
51. Punit D., Wadhwa A., Vicki A. Morrison infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. *Semin. Oncol.* 2006; 33(2): 240—9.
52. Robak E., Gora-Tybor J., Kordek R., Wawrzyniak E., Bartkowiak J., Bednarek A., et al. Richter syndrome first manifesting as cutaneous B-cell lymphoma clonally distinct from primary B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Br. J. Dermatol.* 2005; 153(4): 833—7.
53. Ljungman J. Viral Infections: current diagnosis and treatment. *Hematol. J.* 2004; 5(3): 63—8.
54. Morrison V.A. The infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. *Semin. Oncol.* 1998; 25(1): 98—106.
55. Chilukuri S., Rosen T. Management of acyclovir-resistant herpes simplex virus. *Dermatol. Clin.* 2003; 21(2): 311—20.
56. Locksley R.M., Flournoy N., Sullivan K.M., Meyers J.D. Infection with varicella-zoster virus after marrow transplantation. *J. Infect. Dis.* 1985; 152(6): 1172—81.
57. Barzilai A., Shpiro D., Goldberg I., Yacob-Hirsch Y., Diaz-Cascajo C., Meytes D. Insect bite-like reaction in patients with hematologic malignant neoplasms. *Arch. Dermatol.* 1999; 135(12): 1503—7.
58. Dodiuk-Gad R.P., Dann E.J., Bergman R. Insect bite like reaction associated with mantle cell lymphoma: a report of two cases and review of the literature. *Int. J. Dermatol.* 2004; 43(10): 754—8.
59. Pederson J., Carganello J., van der Weyden M.B. Exaggerate reaction to insect bites in patients with chronic lymphocytic leukemia: clinical and histological findings. *Pathology.* 1990; 22(3): 141—3.
60. Weed R.I. Exaggerated delayed hypersensitivity to mosquito bites in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1965; 26(1): 257—68.
61. Kolbusz R.V., Micetich K., Armin A.R., Massa M.C. Exaggerated response to insect bites: an unusual cutaneous manifestation of chronic lymphocytic leukemia. *Int. J. Dermatol.* 1989; 28(3): 186—7.
62. Mitteldorf C., Tronnier M., Merz H., Haenssle H.A., Bertsch H.P., Schön M.P., Kaune K.M. Insect bite-like reactions in a patient with B-cell chronic lymphocytic leukaemia: fluorescence in situ hybridization analysis revealed neoplastic B cells within the skin infiltrate. *Br. J. Dermatol.* 2012; 167(4): 937—63. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10966.x.