

## Редкий случай Т-клеточной лимфомы кожи, сочетанной с вторичным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом

Е. Б. Ликунев, Д. В. Литвинов

### РЕФЕРАТ

#### Rare case of T-cell lymphoma of skin, combined with secondary haemophagocytic lymphohistiocy- tosis

E. Likunov, D. Litvinov

##### Keywords:

Primary T-cell cutaneous lymphoma present group of lymphoproliferative disease, characterized with clonal proliferation of T-lymphocytes. Frequency is 10–15% in children and adolescences. Skin morphological elements are progressive from stains or plaques to tumoral units with attributes and ulceration. Histological, immunological, immunohistochemical researches is basic diagnostic methods.

Hemophagocytic syndrome is a rare hereditary disease. Immune response is carried out by means of defective with cytotoxic activity of T-lymphocytes and natural killers which is characterized by the proliferation of monocytes, macrophages and dendritic cells in skin, bone marrow, internal organs. We describe a clinical case of secondary hemophagocytic syndrome with combination T-cell lymphoma of skin.

Первичные Т-клеточные лимфомы кожи представляют собой группу лимфопролиферативных заболеваний, характеризующихся клональной пролиферацией Т-лимфоцитов с локализацией в коже. Частота встречаемости у детей и подростков 10–15%. Кожные морфологические элементы постепенно эволюционируют от пятен или бляшек до опухолевых узлов с признаками изъязвления. Гистологические, иммунологические, иммуногистохимические исследования являются основными достоверными методами. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз — редкое наследственное или приобретенное заболевание, при котором клеточный иммунный ответ осуществляется посредством дефектной цитотоксической активности Т-лимфоцитов и естественных киллеров (NK-клеток), с выраженной пролиферацией моноцитов, макрофагов и дендритных клеток в коже, костном мозге, внутренних органах. Мы описываем клинический случай Т-клеточной лимфомы, сочетанной со вторичным гемофагоцитарным синдромом.

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology  
Roszdrav, Moscow

Контакты: likunov@b@mail.ru

Принято в печать: 18 ноября 2008 г.

### Ключевые слова

гемофагоцитоз, пролиферация макрофагов, Т-клеточная лимфома, дифференциальный диагноз, химиотерапия.

### ВВЕДЕНИЕ

Первичные Т-клеточные лимфомы кожи представляют собой группу лимфопролиферативных заболеваний, характеризующихся клональной пролиферацией Т-лимфоцитов в коже.<sup>1</sup> Они составляют 10–15% всех лимфом у детей и подростков. Разграничение первичных лимфом кожи и вторичных поражений при других заболеваниях требует тщательного анализа клинической картины, гистологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических данных.<sup>2</sup> Первичные лимфомы кожи отличаются от нодальных характером течения, прогнозом и подходами в терапии. Кожные морфологические элементы постепенно эволюционируют от пятен или бляшек до

опухолевых узлов с признаками изъязвления. На поздних стадиях заболевания в патологический процесс могут вовлекаться лимфатические узлы и внутренние органы.<sup>3</sup> Начало развития большинства злокачественных лимфом кожи нередко бывает медленным, и длительное время они клинически сходны с экземой, псориазом, атопическим дерматитом и другими дерматозами.<sup>4</sup> Гистологические, иммунологические, иммуногистохимические исследования являются основными достоверными методами для окончательной постановки диагноза при Т-клеточных лимфомах кожи.<sup>5</sup> Для Т-лимфом показана редкая ассоциация с инфекцией вируса простого герпеса, цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна—Барр (ЭБВ) и *Chlamydia psittaci* и *pneumonia*.<sup>6</sup>

## ГЕМОФАГОЦИТАРНЫЙ ЛИМФОГИСТИОЦИТОЗ

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) — редкое наследственное или приобретенное заболевание, при котором клеточный иммунный ответ осуществляется посредством дефектной цитотоксической активности Т-лимфоцитов и естественных киллеров (НК-клеток). ГЛГ относится к группе гистиоцитарных синдромов, которая объединяет заболевания, характеризующиеся пролиферацией моноцитов, макрофагов и дендритных клеток. По происхождению клеток главные формы детского гистиоцитоза сгруппированы в три класса.<sup>7</sup>

### Классификация гистиоцитарных синдромов

**I класс** — гистиоцитарные синдромы, связанные с патологией дендритных клеток:

- гистиоцитозы, развивающиеся из клеток Лангерганса;
- ювенильная ксантогранулема.

**II класс** — гистиоцитарные синдромы, связанные с патологией макрофагов:

- гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз;
- генетический (семейно-наследственный);
- спорадический;
- синус-гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией.

**III класс** — злокачественные заболевания (опухоль системы крови):

- связанные с патологией моноцитов — моноцитарный лейкоз;
- связанные с патологией дендритных клеток — злокачественные гистиоцитозы;
- связанные с патологией макрофагов (диссеминированные или локализованные).

Ежегодная частота возникновения ГЛГ точно неизвестна, но примерно составляет 2 случая на 1 млн детей в возрасте от 0 до 15 лет. Средний возраст на момент диагностики заболевания составляет 3 года, а соотношение мальчиков и девочек — 1,4:1.<sup>8</sup>

**Семейно-наследственный (первичный) гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (СГЛГ)** — аутосомно-рецессивное заболевание, в генезе которого важную роль играет мутация в гене перфорины, которая встречается в 20–40% случаев СГЛГ.<sup>9,10</sup>

**Вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ВГЛГ)** — синдром макрофагальной активации с гемофагоцитозом, который развивается в результате иммунной активации системы мононуклеарных фагоцитов (например, индуцированной тяжелой инфекцией).<sup>11</sup> Это состояние описано у иммунокомпрометированных пациентов в ассоциации с вирусной (ВИЧ), бактериальной и паразитарной инфекциями, в связи с чем используется термин «гемофагоцитарный синдром, ассоциированный с инфекцией». Однако большинство больных ГЛГ не имеют доказанного иммунодефицита. Индуцировать развитие ГЛГ могут ревматические болезни, злокачественные опухоли, метаболические заболевания, длительное парентеральное питание (синдром накопления жира). Пациенты, у которых не выявлены генетические мутации или наследственная патология, могут иметь неизвестные генетические дефекты. При этом у них обнаруживается персистирующее нарушение активности НК-клеток, что может служить критерием неблагоприятного прогноза.<sup>12</sup>

**Клиническая картина ВГЛГ** характеризуется упорной лихорадкой, у многих больных наблюдаются лимфаденопатия, макулопапулезная сыпь, желтуха и отеки, панцитопения, гепатоспленомегалия с признаками функциональной

недостаточности печени и выраженным геморрагическим синдромом, обусловленным как коагулопатией потребления на фоне синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома), так и печеночной недостаточностью.<sup>13</sup> Как правило, отмечаются гипертриглицеридемия, коагулопатия с гипофибриногенемией, печеночная дисфункция с повышением уровня ферритина и активности аминотрансфераз. Характерными лабораторными признаками ВГЛГ являются низкая активность НК-клеток, повышение уровня растворимого интерлейкина-2, рецептора CD25 (что может быть обусловлено персистенцией стимулирующего фактора).<sup>14</sup>

**Гистологическая картина ВГЛГ** представлена диффузной инфильтрацией органов и тканей активированными макрофагами с признаками гемофагоцитоза. Наиболее значительная инфильтрация наблюдается в зонах «физиологического дома» макрофагов: в красной пульпе селезенки, синусоидах печени, синусах лимфоузлов, в костном мозге и ЦНС.<sup>15</sup> Характерным гистологическим признаком является нарастающее по мере прогрессирования процесса истощение нормальной лимфоидной ткани. Патологические признаки ВГЛГ зависят от периода заболевания, что приводит к изменениям в последовательных биопсиях. В начале болезни костный мозг может быть гиперцеллюлярным с незначительной гистиоцитарной инфильтрацией. В аспирате костного мозга обычно хорошо определяется эритрофагоцитоз.<sup>16</sup> Позднее костный мозг становится гипоцеллюлярным, при этом степень инфильтрации гистиоцитами варьируется. В начале болезни в лимфоузлах может обнаруживаться интенсивная пролиферация иммунобластов с частичным стиранием архитектоники лимфоузла, количество гистиоцитов может быть небольшим. Позднее развивается лимфоидная деплеция и, возможно, массивная синусоидальная инфильтрация внешне нормальными гистиоцитами, многие из которых имеют признаки эритрофагоцитоза. В печени гистологическая картина подобна изменениям, которые обнаруживаются при хроническом персистирующем гепатите. При биопсии печени выявляют значительную портальную инфильтрацию лимфоцитами, иммунобластами и гистиоцитами, зачастую с признаками эритрофагоцитоза. Дифференциальная диагностика между первичным и вторичным ГЛГ на основании начальных клинических признаков затруднительна, особенно в отсутствие семейного анамнеза.<sup>17</sup>

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

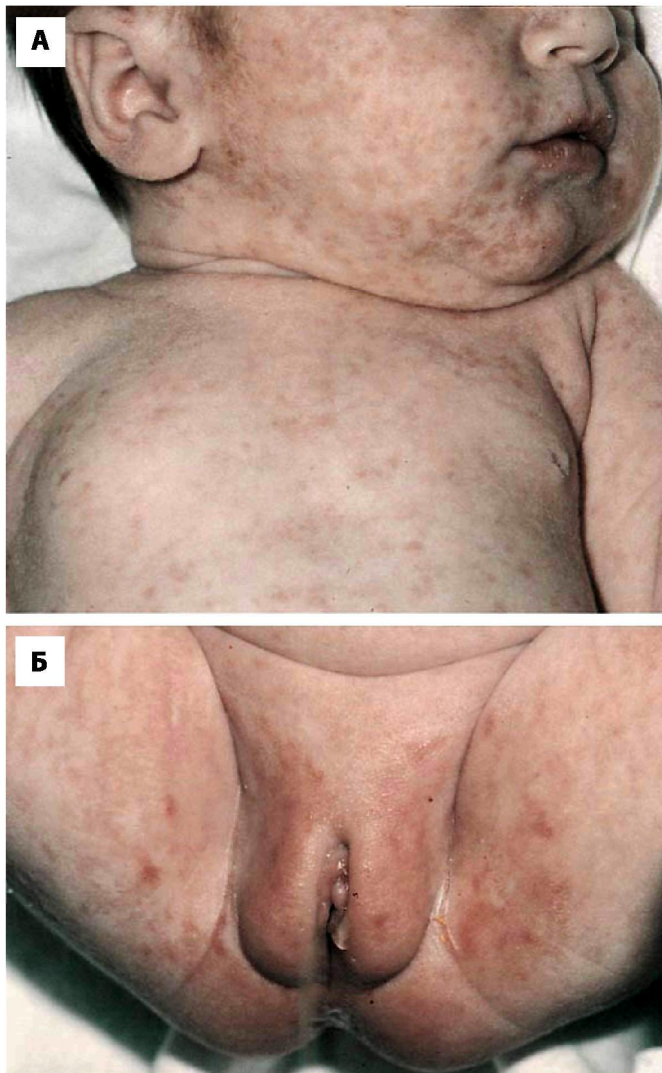
Мы описываем случай вторичного гемофагоцитарного синдрома, сочетанного с Т-клеточной лимфомой кожи у девочки 2,8 года, находившейся на лечении в клинике ФНКЦ ДГОИ Росздрава.

Больная Б. поступила в клинику с диагнозом: иммунодефицитное состояние.

**Из анамнеза жизни** известно, что девочка родилась от второй нормальной беременности, в срочных физиологических родах, с массой тела 2900 г и ростом 49 см.

**Семейный анамнез:** у матери (38 лет) — хронический гастрит, в детстве болела вирусным гепатитом А; отец (29 лет) — здоров.

**Настоящее заболевание** началось в возрасте 2,5 года, когда внезапно появилась лихорадка и увеличились периферические лимфоузлы шеи, а затем присоединились гепатоспленомегалия и асцит. Отмечалось распространенное поражение кожи в виде множественных различной величины плотных лихенифицированных очагов поражения, местами сливающихся между собой и образующих бляшки темно-красного цвета с неровными очертаниями. Наблюдалась



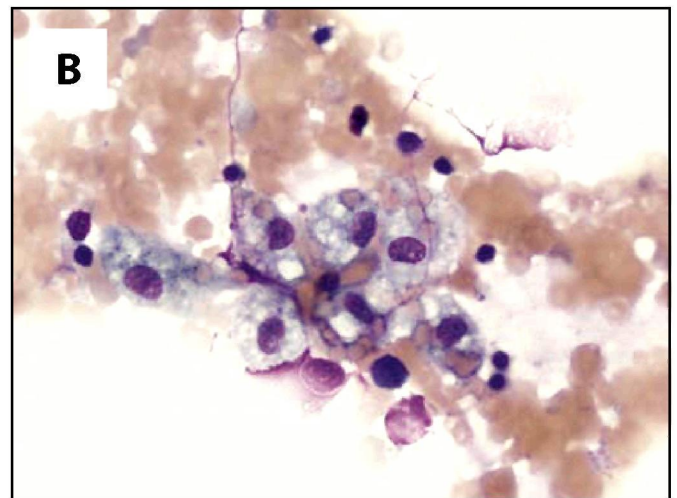
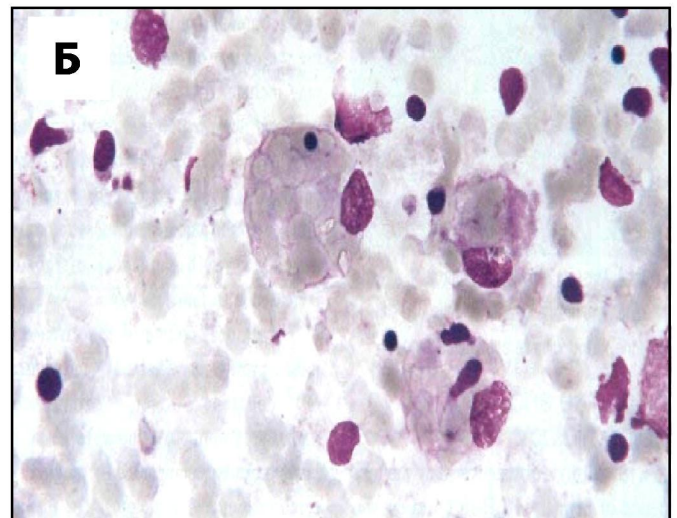
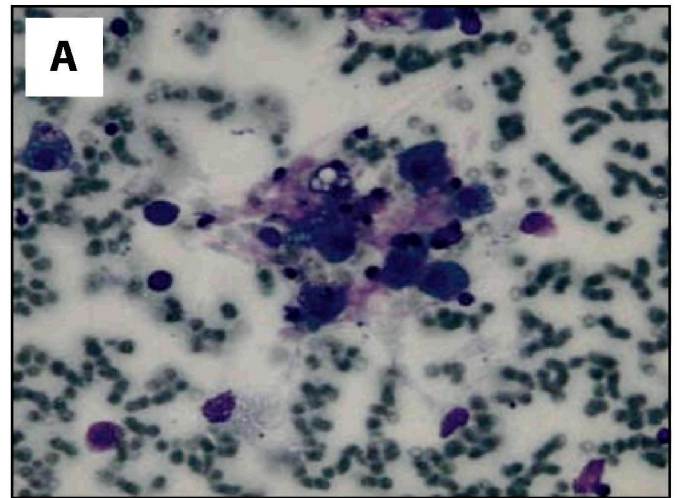
**Рис. 1.** Поражение кожи при вторичном гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе:

*А* — распространенное поражение кожи в виде множественных эрозивных различной величины плотных лихенифицированных очагов поражения, местами сливающихся между собой и образующих бляшки темнокрасного цвета с неровными очертаниями; *Б* — поражение наружных половых органов

участки с гиперпигментацией и депигментацией, а также многочисленные узелки со склонностью к изъязвлению.

В областной больнице при поступлении проводилась терапия глюкокортикостероидами, антибактериальными препаратами. В связи с ухудшением состояния девочки была переведена в отделение химиотерапии РДКБ. При поступлении отмечались субфебрилитет, желтушность склер, асцит, усиление венозного рисунка на передней стенке живота, пастозность голеней, стоп, отечность живота (рис. 1).

При исследовании в крови: гемоглобин — 75 г/л, эритроциты —  $3,2 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты —  $2,2 \times 10^9$ /л, тромбоциты —  $20 \times 10^9$ /л, нейтрофилы палочкоядерные — 4 %, нейтрофилы сегментоядерные — 20 %, лимфоциты — 55 %, моноциты — 20 %, эозинофилы — 1 %. В миелограмме: костный мозг гипоклеточный, резкое сужение всех ростков кроветворения (сумма гранулоцитов 20 %, нейтрофильный ряд имеет диспластические признаки с тенденцией к омоложению, сумма клеток эритроидного ряда 6 %, признаки эритрофагоцитоза, мегакариоциты единичные, без признаков отшнуровки тромбоцитов, 44 % — атипичные недифференцированные клетки с признаками фагоцитоза и дисплазии (рис. 2). По данным трепанобиопсии признаки миелодиспластического синдрома. Дважды выполнялась биопсия кожи — данных за лимфопролиферативное заболева-



**Рис. 2.** Поражение костного мозга при вторичном гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе:

*А* — атипичные клетки, признаки гемофагоцитоза в костном мозге; *Б* — макрофагальная реакция; *В* — гистиоцитарная пролиферация в костном мозге

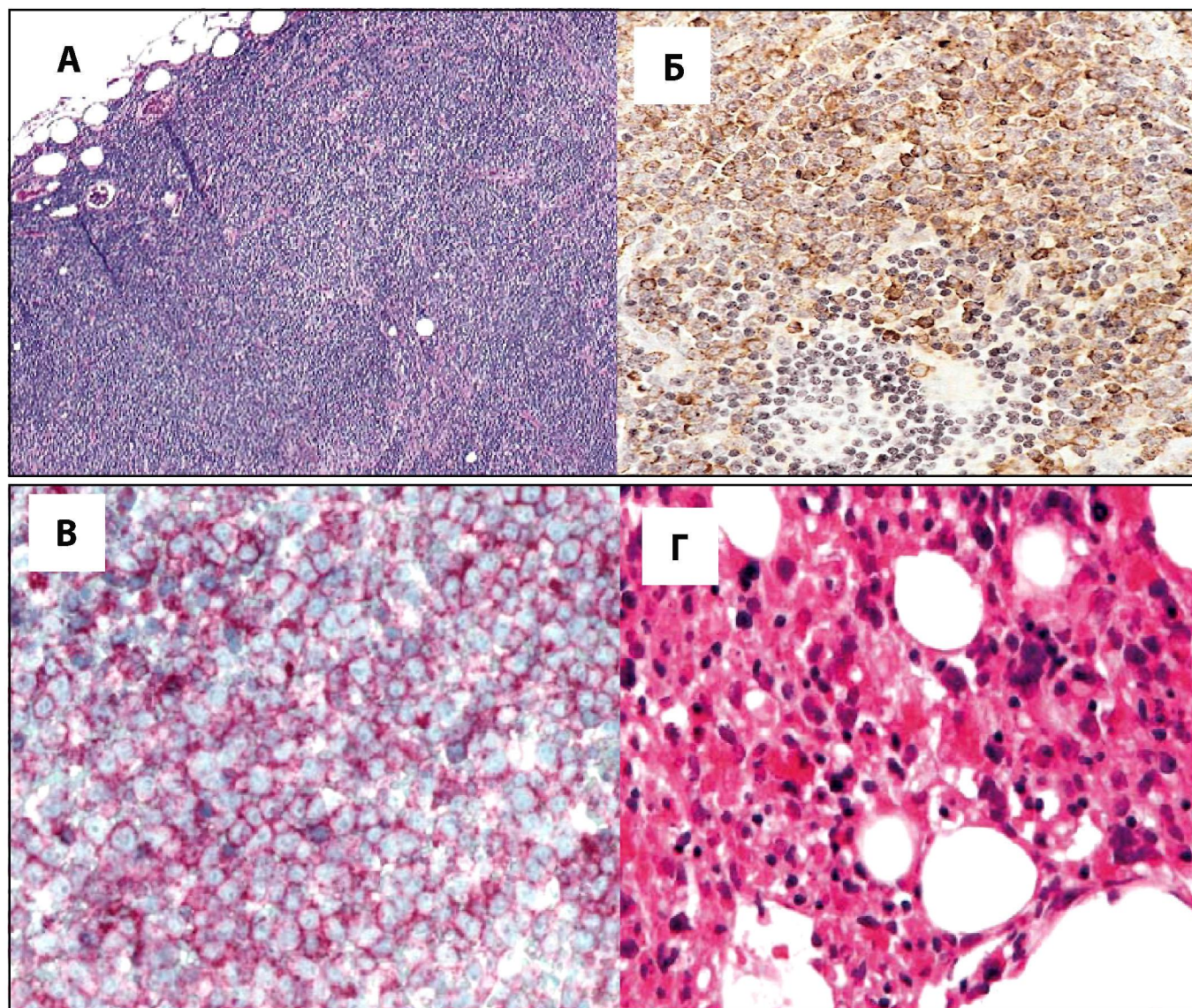
ние не обнаружено. При УЗИ брюшной полости выявлено увеличение печени, селезенки, всех групп внутрибрюшных лимфоузлов.

Учитывая нарастающую тяжесть состояния ребенка, было начато лечение по европейскому протоколу для ГЛГ: НЛН 2004 (преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> в сутки внутрь в 1–28-й день, вепезид 150 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в течение 1 ч в 1, 8, 15, 22, 29, 36-й дни, винбластин 6 мг внутривенно струйно в 1, 8, 15, 22, 29, 36-й дни). Одновременно проводили антибактериальную и заместительную терапию кро-

везаментами. Однако, несмотря на проводимое лечение, состояние ухудшалось: нарастала гепатоспленомегалия, возобновилась лихорадка на фоне агранулоцитоза, усилился отечный синдром, присоединилось грибковое поражение слизистых оболочек, прогрессировали признаки геморрагического синдрома с развитием массивных кишечных кровотечений, и на фоне падения АД и комы наступил летальный исход.

На вскрытии были обнаружены множественные петехии на коже туловища, конечностей, в белом веществе головного мозга, легких с развитием геморрагических инфарктов, эрозии и острые язвы в слизистой оболочке ЖКТ с картиной мелены и кофейной гущи, геморрагически-некротические очаги в поджелудочной железе, венозное полнокровие пирамид почек. На слизистых оболочках ротовой полости определялись белесоватые рыхлые наложения. Костный мозг крыльев подвздошной кости отечный, темно-красный. При гистологическом исследовании в ткани головного мозга, печени, поджелудочной железе, строме миокарда были обнаружены лимфогистиоцитарные инфильтраты, а в селезенке — явления гемофагоцитоза. При секционном исследовании биоптата кожи, трепанобиоптата после проведения гистологического и иммуногистохимического исследований был поставлен диагноз CD4/CD8+ Т-клеточная лимфома кожи (рис. 3).

Патологоанатомический диагноз был сформулирован следующим образом: CD4/CD8+ Т-клеточная лимфома кожи. Леченный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз: аплазия кроветворения, гемофагоцитоз в селезенке, гепатоспленомегалия (печень массой 740 г при возрастной норме 450 г, селезенка 300 г при норме 40 г). Слабовыраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация паренхиматозных органов, мягких мозговых оболочек. Грибково-бактериальный сепсис. Крупноочаговая пневмония со скоплениями грибов рода *Candida* в очагах воспаления, множественные аспергилломы в легких с перифокальным воспалением, кровоизлияниями, грибковый стоматит. Геморрагический синдром: множественные кровоизлияния в коже, слизистых оболочках внутренних органов, серозных оболочках полостей, кровоизлияния в ткань мозга. Хроническая язва в луковице двенадцатиперстной кишки. Множественные эрозии в слизистой оболочке желудка и тонкого кишечника. Признаки состоявшегося желудочно-кишечного кровотечения: мелена в просвете кишки, «кофейная гуща» в просвете желудка. Диффузный деструктивно-геморрагический панкреатит, хронический персистирующий гепатит, нефрит с очаговой мезангиальной пролиферацией капилляров клубочков. Гиалино-мембранозная пневмопатия с организацией фибрина и началом карнификации. Отек головного мозга.



**Рис. 3.** Патологоанатомический материал: селезенка, лимфатический узел, трепанобиоптат: А — слабо выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация и иммуногистохимическая картина CD4/CD8 Т-клеточной лимфомы; Б — иммуногистохимическая картина CD4/CD8 Т-клеточной лимфомы; В — поражение лимфатического узла, иммуногистохимическая картина CD4/CD8 Т-клеточной лимфомы; Г — трепанобиоптат, диффузное поражение CD4/CD8 Т-клеточной лимфомой

## ОБСУЖДЕНИЕ

Описанный клинический случай демонстрирует редкое сочетание Т-клеточной лимфомы кожи с агрессивным течением и проявлениями вторичного гемофагоцитарного синдрома. В зарубежной литературе описаны всего два аналогичных случая.

В онкогематологической клинике следовало провести дифференциальный диагноз между вторичным ГЛГ на фоне вирус-ассоциированных заболеваний (ЭБВ, ЦМВ) и лимфо-пролиферативным заболеванием. Необходимо было определить характерный лабораторный признак для ВГЛГ — низкую активность НК-клеток, высокий уровень растворимого интерлейкина-2.

Клинические проявления заболевания: лихорадка, гепатолиенальный синдром, периферическая лимфаденопа-

тия, очаговое поражение паренхиматозных органов — говорили в пользу злокачественной лимфопрролиферации. Несмотря на это, определение Т-клеточной клональности не проводилось. Характерные изменения в миелограмме (гистиоцитарно-макрофагальная реакция костного мозга с элементами гемофагоцитоза) и неинформативное исследование биоптата кожи и трепанобиоптата не позволили поставить окончательный диагноз при жизни.

Тяжесть состояния девочки — риск развития осложнений, опасных для жизни (панцитопения, инфекционные осложнения, полиорганная недостаточность), определил тактику симптоматической терапии. Диагноз Т-клеточной лимфомы кожи был поставлен только на секции, и адекватную специфическую цитостатическую терапию провести не удалось.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Jaffe E. S., Harris N. L., Stein H., Vandiman J. W. World Health Organization classification of Tumors. Pathology and Genetics of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. — Lion: IARC Press, 2001.
2. Willemze R., Jaffe E. S., Burg G. et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768–85.
3. Ralfkiaer E. Controversies and discussion on early diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma. *Phenotyping Dermatol. Clin.* 1994; 12: 329–34.
4. Smoller B. R., Santucci M., Wood G. S., Whitaker S. J. Histopathology and genetics of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2003; 17: 1277–311.
5. Willemze R. Cutaneous T-cell lymphoma: epidemiology, etiology, and classification. *Leuk. Lymphoma* 2003; 44: S49–54.
6. Cerroni L., Zochling N., Putz B., Kerl H. Infection by *Borrelia burgdorferi* and cutaneous B-cell lymphoma. *J. Cutan. Pathol.* 1997; 24: 457–61.
7. Goodlad J. R., Davidson M. M., Hollowood K. et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma and EBV-infection. *Am. J. Pathol.* 2000; 24: 1279–85.
8. Kazakov D. V., Belousova I. E., Muller B. et al. Primary cutaneous plasmacytoma: a clinicopathological study of two cases with a long-term follow-up and review of the literature. *J. Cutan. Pathol.* 2002; 29: 244–8.
9. Jaffe E. S., Krenacs L., Kumar S. et al. Extranodal peripheral T-cell and NK-cell neoplasms. *Am. J. Clin. Pathol.* 1999; 111(Suppl. 1): S46–S55.
10. Brusa S., Arico M., Allen M. et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis: proposal of the diagnostic algorithm based on perforin expression. *Br. J. Haematol.* 2002; 119(1): 180–8.
11. Emmenegger U., Schaer D. J., Larroche C., Nefel K. A. Haemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead. *Swiss. Med. Wkly.* 2005; 135: 299–314.
12. Favara B. E., Feller A. C., Pauli M. et al. Contemporary classification of histiocytic disorders. *Med. Pediatr. Oncol.* 1997; 29: 157–66.
13. Lay J. D., Tsao C. J., Chen J. Y. et al. Upregulation of tumor necrosis factor- $\alpha$  gene by Epstein-Barr virus and activation of macrophages in Epstein-Barr virus-infected T cells in the pathogenesis of hemophagocytic syndrome. *J. Clin. Invest.* 1997; 100: 1969–79.
14. Teruya-Feldstein J., Setsuda J., Yao X. et al. MIP-1 $\alpha$  expression in tissues from patients with hemophagocytic syndrome. *Lab. Invest.* 1999; 79: 1583–90.
15. Jaffe E. S. T-cell lymphoma and secondary lymphohistiocytosis: the shifting sands of diagnostic hematopathology. *Mod. Pathol.* 2001; 14: 219–28.
16. Henter J. I., Samuelson-Horn A. C., Arico M. et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immuno-chemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002; 100: 2367–73.
17. Ladisch S., Jaffe E. S. The Histiocytoses. *Princ. Pract. Pediatr. Oncol.* 2006; 23: 768–85.

