
СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ КОЖИ

Е.М. Лезвинская

МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского

В течение последних десятилетий, благодаря современным иммуноморфологическим, иммунологическим и молекулярно-генетическим методам исследования, гистогенез различных клинико-морфологических форм злокачественных лимфом кожи (ЗЛК) достаточно хорошо прояснен, что нашло свое отражение в современных классификациях этих заболеваний [6, 7].

Несмотря на значительное число исследований, посвященных разработке и внедрению в клиническую практику новых методов диагностики ЗЛК, проблема своевременной диагностики этих заболеваний остается все еще актуальной в связи с теми трудностями, которые возникают при диагностировании различных клинических форм ЗЛК. Главной причиной диагностических ошибок на ранних стадиях ЗЛК является клиническое сходство симптомов при этих заболеваниях с проявлениями при некоторых доброкачественных воспалительных дерматозах.

Анализ анамнестических данных 112 больных, находившихся на стационарном лечении в отделении дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ, показал, что у большинства больных (около 75%) до установления диагноза ЗЛК диагностировались следующие заболевания: экзема, токсидермия, аллергический контактный дерматит, псориаз, парапсориаз и др. [2]. М.М. Кохан при проведении клинической оценки ранних кожных манифестаций у 257 больных ЗЛК, находившихся на обследовании и лечении в Уральском НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии, отмечает, что только у 133 из них диагноз ЗЛК был заподозрен на догоспитальном этапе [1]. В круг заболеваний, которые потенциально могут быть учтены при дифференциальной диагностике ЗЛК, автор включает 22 (!) хронических дерматоза и 10 заболеваний и синдромов онко- и паранеопластического характера.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что в большинстве случаев диагноз ЗЛК на начальных этапах заболевания не имеет выраженных типичных клинических признаков и может быть установлен только при использовании лабораторных методов исследования, в первую очередь, морфологических. Тем не менее, патологи отмечают, что ранняя гистологическая диагностика ЗЛК также затруднена, поскольку на начальных стадиях заболевания морфологические признаки пораженной кожи часто имеют черты неспецифического хронического воспаления, а регионарных лимфатических узлов – признаки реактивного дерматопатического лимфаденита. Так, А.Н. Родионов отмечает, что при первом гистологическом исследовании кожи лимфомы, протекающие по типу эритродермий, диагностируются лишь в 13,5% случаев [5].

Автор относит эти клинические варианты ЗЛК к наиболее трудно диагностируемым.

Учитывая вышеизложенное, мы попытались определить наиболее сложные для диагностики клинические варианты ЗЛК и обозначить группы заболеваний, с которыми их чаще всего приходится дифференцировать.

Итак, наибольшие трудности в диагностике ЗЛК возникают в следующих клинических ситуациях:

- при диагностике ранних стадий развития Т-клеточных ЗЛК, когда, как нередко бывает, клинические высыпания сходны с проявлениями при ряде доброкачественных кожных заболеваний воспалительного характера;
- при диагностике эритродермических вариантов ЗЛК – в связи с тем, что при эритродермических лимфомах воспалительный компонент процесса в пораженной коже клинически и морфологически превалирует над пролиферативным. Чаще всего эритродермические варианты ЗЛК приходится дифференцировать с некоторыми доброкачественными дерматозами, течение которых может осложняться развитием так называемых вторичных эритродермий: экзема, псориаз, нейродермит, красный отрубевидный лишай Девержи, красный плоский лишай и др., а также эритродермии паранеопластического генеза;
- при проведении дифференциального диагноза ЗЛК с заболеваниями, которые относят к классу «прелимфом кожи», и рассматривают как группу риска в плане возможной трансформации в типичные формы ЗЛК: крупнобляшечный и мелкобляшечный парапсориаз, эксфолиативный дерматит Вильсона – Брока, идиопатический фолликулярный муциноз, актинический ретикулоид и др.;
- при дифференцировании ЗЛК с заболеваниями, которые составляют класс «псевдолимфом» кожи, в основе развития которых лежит реактивная, доброкачественная, поликлональная пролиферация лимфоцитов. К этой группе принято относить: лимфоцитарную инфильтрацию Йесснера, лимфоцитому кожи Шпиглера – Фендта, лекарственную лимфоплазию, лимфоцитарные реакции на укусы насекомых, болезнь Кимуры и др.;
- при проведении дифференциальной диагностики ЗЛК с другими заболеваниями опухолевой природы, если имеется сходство клинических признаков. Обычно такая диагностика проводится при узловатых, опухолевых формах ЗЛК;
- при определении характера кожного поражения (специфического или неспецифического) при системных лимфомах и лейкозах;
- при решении вопроса о трансформации длительно протекающих хронических доброкачественных дерматозов в ЗЛК при соответствующем изменении клинической картины заболевания.

В последние годы значительно расширился спектр лабораторных методов исследования, которые используют в диагностике ЗЛК. Помимо традиционных лабораторных методов обследования больных – анализа гемограммы, цитологических и гистологических исследований пораженной кожи и регионарных лимфатических узлов, миелограммы, трепанобиопсии (по показаниям) и др., – в диагностике ЗЛК в настоящее время применяют новые разработанные и внедренные в клиническую практику современные методы:

- анализ содержания и цитологических особенностей различных морфологических вариантов лимфоцитов в периферической крови и отпечатках пораженной кожи (лимфоцитограммы);
- исследование морфометрических и денситометрических параметров лимфоцитов в крови и очагах поражения кожи на автоматизированных аппаратно-программных комплексах;
- анализ иммунограмм на базе иммунофенотипирования иммунокомпетентных клеток с помощью моноклональных антител;
- иммуноморфологическое (иммунофенотипическое) исследование клеточного состава пролиферата пораженной кожи, в основном, для установления линейной принадлежности злокачественных лимфоидных клеток (Т-, В-, NK – редко) и степени их дифференцировки (предшественники или зрелые клетки);
- молекулярно-генетические методы исследования (Southern blot, ПЦР), позволяющие устанавливать клональность пролиферативного процесса по переустройству (реарранжировке) генов лимфоцитов.

При необходимости в диагностике ЗЛК применяются цитогенетические методы исследования, которые позволяют выявлять высокоспецифические генетические аномалии, определение которых имеет диагностическое значение при определенных формах ЗЛК. В некоторых случаях диагностическую значимость имеет определение у больных в крови и пораженной коже вирусов, с которыми связывают инициацию ЗЛК (HTLV-1, вирусов Эпштейна – Барра), что согласуется с доминированием в этиопатогенезе ЗЛК теории вирусного онкогенеза этих заболеваний.

В связи с тем, что клинико-морфологические проявления ЗЛК многообразны, а спектр современных методов обследования больных довольно широк, мы посчитали целесообразным выделить наиболее важные и адекватные комплексы диагностических мероприятий, необходимые для отдельных, наиболее часто встречающихся клинических вариантов ЗЛК.

В диагностике ранних стадий Т-клеточных ЗЛК (ТЗЛК), в частности, их наиболее часто регистрируемой формы – грибовидного микоза – важную роль играют гистологические признаки изменений эпидермиса, на что редко обращают внимание патологи и клиницисты. Тем не менее, при анализе гистологических данных на начальных стадиях ТЗЛК необходимо учитывать следующие морфологические признаки: выраженный

акантоз, особую форму эпидермиса – с широкими, как бы сливающимися эпидермальными отростками и широкой надсосочковой зоной, участки вакуольной дистрофии в базальных клетках, увеличение числа фигур митозов в различных слоях эпидермиса, незначительный экзоцитоз лимфоцитов в эпидермисе. Типичным признаком ТЗЛК является утолщение стенок капилляров поверхностной дермы, пролиферация эндотелия посткапиллярных венул [4]. Небольшие полиморфноклеточные инфильтраты в дерме и даже их иммунофенотипические признаки (незначительные скопления лимфоцитов, характеризующихся экспрессией панантигенов Т-лимфоцитов: CD2+, CD3+, CD5+, CD7+, а также присутствие Т-хелперных, CD4+ лимфоцитов среди полиморфного клеточного состава) на ранних стадиях диагностики грибовидного микоза не всегда бывают убедительными для постановки диагноза ЗЛК.

С большей вероятностью наличие злокачественного клона лимфоцитов в очагах поражения кожи на самых ранних стадиях может быть определено методами молекулярной биологии (методами ПЦР или Southern-blot). Атипичные лимфоциты определяются ПЦР-методом по перегруппировке структур Т-клеточного рецептора, когда их количество не менее 0,1%, что обнаруживает высокую чувствительность метода. Таким образом, в начальных стадиях заболевания, когда клинические и морфологические признаки пораженной кожи эфемерны, генотипические методы исследования наиболее информативны и могут применяться для выявления клона злокачественных лимфоцитов в периферической крови, пунктатах лимфатических узлов и в пораженной коже больных.

При диагностировании второй и третьей стадии грибовидного микоза, а также различных других опухолевых вариантов ЗЛК Т-клеточной и В-клеточной природы (ТЗЛК и ВЗЛК) ведущую роль в диагностике заболевания, наряду с общепринятым гистологическим исследованием, играет подробный иммунофенотипический анализ клеточного состава пролиферата пораженной кожи и/или лимфатических узлов. При этом иммунофенотипирование обычно выявляет пролиферирующие клетки в большем количестве, чем при ранних стадиях, – в виде отдельных скоплений или диффузно расположенных и занимающих большую часть пролиферата. Этот метод позволяет выявить иммунофенотипические маркеры, типичные для злокачественных клеток: наличие лимфоцитов с аберрантным иммунофенотипом, лимфоцитов, активно экспрессирующих антиген ядер пролиферирующих клеток (Ki67), мутантный протеин p53, а также онкомаркеры.

Генотипический анализ при активно прогрессирующем опухолевом процессе чаще всего может лишь подтвердить моноклональный характер процесса и, в связи с трудоемкостью данного метода, проводить его следует лишь в случаях, вызывающих сомнение в диагнозе.

Как уже указывалось выше, диагностика эритродермических вариантов ЗЛК (эритродермической формы грибовидного микоза и синдрома Сезари) нередко вызывает затруднения у дерматологов, гема-

тологов и патологов. Методические возможности диагностики эритродермических форм ЗЛК расширяются за счет цитологических исследований лимфоцитов периферической крови, поскольку при тотальном воспалительном поражении кожи и вследствие постоянной рециркуляции через нее лимфоцитов в крови больных эритродермиями чаще, чем при других формах, удается обнаружить атипичные лимфоциты – клетки Сезари, патогномоничные для данных форм ТЗЛК. При этом целесообразно в мазках периферической крови определять абсолютное и относительное содержание всех вариантов клеток Сезари: мелкоклеточных, двоядерных форм и наиболее злокачественных – крупноклеточных.

В последние годы в диагностике онкологических заболеваний стали успешно развиваться методы количественной цитологии и морфологии, позволяющие перейти от описательных характеристик гистоцитологических объектов к количественному анализу их структур. В цитоморфологической диагностике важную роль стали играть методы анализа изображения, основанные на компьютерной, телевизионной и микроскопической технике, с помощью которых можно получить данные о тонких изменениях клеточных структур на основании морфометрических, стереометрических, денситометрических и спектрофотометрических параметров. Ранее на аппаратно-программном комплексе «ДиаМорф» в сравнительном аспекте нами проводилось исследование структуры интерфазного хроматина лимфоидных клеток у больных с различными эритродермиями, в результате чего были разработаны наиболее информативные морфоденситометрические критерии, позволяющие дифференцировать эритродермии у больных ЗЛК и эритродермии, развившиеся при доброкачественных дерматозах [2]. Объектом исследования являлись лимфоциты в мазках периферической крови, для анализа которых применялась специальная методика подготовки препаратов (фиксация и окраска), что, наряду с другими этапами анализа изображения, делало исследование довольно трудоемким.

В течение последнего года в отделении дерматовенерологии МОНИКИ совместно с иммунологической лабораторией Института ревматологии РАМН разработан и применяется новый метод анализа изображения – компьютерная лазерная фазометрия. Этот метод позволяет получать и интерпретировать ряд морфоденситометрических параметров, используя в качестве субстрата лимфоциты, выделенные из венозной крови в нативном виде, что является существенным преимуществом по сравнению с методикой исследования лимфоцитов на аппаратно-программном комплексе «ДиаМорф». Результаты исследований представлены в виде гистограмм распределения клеток. Предварительные данные позволяют получать достоверные различия средних значений диаметра, периметра, площади, высоты и объема лимфоцитов у больных эритродермическими вариантами ЗЛК при сравнении аналогичных показателей со здоровыми лицами и больными доброкачественными дерматозами, осложненными эритродермиями.

Таким образом, при диагностировании эритродермических вариантов ЗЛК исследование различных цитологических характеристик лимфоцитов крови имеет не менее важное значение, чем морфологические и иммунофенотипические данные пораженной кожи.

При проведении дифференциального диагноза ЗЛК и заболеваний из группы «псевдолимфом», наряду с гистологическими данными, решающее значение имеет определение моно- или поликлональности пролиферирующих клеток, что возможно определить только молекулярно-генетическими методами, в частности, используя ПЦР-диагностику [3].

Таким образом, в руках онкодерматологов и патологов в настоящее время имеются современные лабораторные методы обследования больных, которые могут применяться в диагностике ЗЛК. Наиболее достоверно диагноз устанавливается при анализе клинико-морфологических данных и адекватных для каждого клинического случая дополнительных методов исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кохан М.М. Т-клеточные злокачественные лимфомы кожи: клинические и иммунологические аспекты диагностики, стадийного течения и терапия / Автореф. дис....докт. мед. наук. – Челябинск, 2002.
2. Лезвинская Е.М. Цитологическая диагностика злокачественных лимфом кожи, протекающих по типу эритродермий / Автореф. дис....докт. мед. наук. – М., 1998.
3. Олисова О.Ю., Савельева С.В., Ситникова Е.А. и др. // Рос. журн. кож. и венер. болезней. – 1999. – № 3. – С. 32 – 35.
4. Персина И.С. Клиническая морфология злокачественных лимфом кожи / Автореф. дис.докт. мед. наук. – М., 1989.
5. Родионов А.Н. Эритродермические лимфомы / Автореф. дис....докт. мед. наук. – М., 1986.
6. Burg G. Atlas of cancer of the skin – New York, Edinburg, London, Madrid, Melbourne, San Francisco, Tokyo, 2000.
7. Willemze R., Mejer Ch. // Sem. Cut. Med. Surg. – 2000. – V.19, No.2. – P.71-77.

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКАЯ ПУЗЫРЧАТКА: КЛИНИЧЕСКОЕ И ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Н.В. Махнева, Л.В. Белецкая

*МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, НИИ трансплантологии
и искусственных органов*

Паранеопластическая пузырчатка – редкий приобретенный аутоиммунный буллезный дерматоз, протекающий на фоне неоплазии, с вовлечением в патологический процесс слизистых оболочек и кожи. Патогенетическая роль принадлежит аутоантителам класса IgG, направленным к белкам десмосомального аппарата и другим молекулам адгезии. По данным ряда авторов [1, 4, 9, 13], антигенами-мишенями являются полипептиды, относящиеся к семейству кадгеринов (десмоглеин 1 и десмоглеин 3 – антигены-мишени листовидной и вульгарной пузырчатки, соответственно) и плакинов (десмоплакин I, десмоплакин II,