

УДК 616.5-006.441

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-2-79-82



Т-клеточная лимфома, неспецифицированная с кожными проявлениями эритродермии. Клинический случай

М.И. Бабкова¹, С.К. Баталова¹, А.А. Львова^{1,2}¹ Краевой кожно-венерологический диспансер, Хабаровск, Россия² Институт повышения квалификации, Хабаровск, Россия

Нодальные периферические Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ) представляют редкую группу лимфопролиферативных заболеваний, субстратом которых является зрелый (посттимический) активированный Т-лимфоцит. В этой группе лимфом наиболее распространенным подтипом является периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная. В статье описан клинический случай эритродермии при Т-клеточной лимфоме кожи. В результате анамнестических данных, клинической картины и результатов лабораторного обследования у больного установлен диагноз Т-клеточная лимфома, неспецифицированная с кожными проявлениями эритродермии. Также представлен анализ двух линий проводимой терапии. Проведен анализ таргетной терапии.

Ключевые слова: опухоли кожи, эритродермия, Т-клеточная лимфома, диагностика лимфомы, брентуксимаб ведотин

Поступила в редакцию: 13.04.24. Получена после доработки: 24.04.24, 29.04.24, 05.05.24, 19.05.24. Принята к публикации: 30.05.24

Для цитирования: Бабкова М.И., Баталова С.К., Львова А.А. Т-клеточная лимфома, неспецифицированная с кожными проявлениями эритродермии. Клинический случай. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;2:79–82. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-79-82

Для корреспонденции: Бабкова Мария Игоревна – заведующая дерматовенерологическим отделением Краевого кожно-венерологического диспансера (680003, Хабаровск, ул. Ангарская, 5); телефон: +7 (929) 411-88-06; ORCID: 0000-0002-4906-4297; e-mail: mariababkova@gmail.com

T-cell lymphoma unspecified with cutaneous manifestations of erythroderma: A clinical case

М.И. Babkova¹, S.K. Batalova¹, A.A. Lvova^{1,2}¹ Regional Dermatology and Venereology Dispensary, Khabarovsk, Russia; ² Institute for Advanced Studies, Khabarovsk, Russia

Nodal peripheral T-cell lymphomas (PTCL) represent a rare group of lymphoproliferative diseases, with mature (postthymic) activated T lymphocytes as the substrate. Within this group of lymphomas, the most common subtype is peripheral T-cell lymphoma, unspecified. In this article, a clinical case of erythroderma in cutaneous T-cell lymphoma is described. Based on the medical history, clinical picture, and laboratory examination results, the patient was diagnosed with T-cell lymphoma, unspecified with cutaneous manifestations of erythroderma. The analysis of two lines of therapy, including targeted therapy, is also presented.

Keywords: skin tumors, erythroderma, T-cell lymphoma, lymphoma diagnosis, brentuximab vedotin

Received 13 April 2024; Revised 24, 29 April, 5, 15 May 2024; Accepted 30 May 2024

For citation: Babkova M.I., Batalova S.K., Lvova A.A. T-cell lymphoma unspecified with cutaneous manifestations of erythroderma: A clinical case. *Pacific Medical Journal*. 2024;2:79–82. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-79-82

Corresponding author: Maria I. Babkova, Head of the Dermatovenereology Department of the Regional Dermatology and Venereology Dispensary (5 Angarskaya st., Khabarovsk, 680003, Russia); phone: +7 (929) 411-88-06; ORCID: 0000-0002-4906-4297; e-mail: mariababkova@gmail.com

Нодальные периферические Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ) представляют довольно редкую группу лимфопролиферативных заболеваний, субстратом которых является зрелый (посттимический) активированный Т-лимфоцит. Несмотря на различные патоморфологические и биологические особенности, нодальные Т-клеточные лимфомы за редким исключением представляют собой агрессивные заболевания с крайне неблагоприятным прогнозом [1].

Периферические Т-клеточные лимфомы диагностируются примерно в 10% случаев всех неходжкинских лимфом [2, 3]. В этой группе лимфом наиболее распространенным подтипом является периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная (ПТКЛн,

26%), ангиоимунобластная Т-клеточная лимфома (АИТЛ, 19%), анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ): позитивная по киназе анапластической лимфомы (ALK-позитивная) (7%) и ALK-негативная (6%) [4, 5].

Группа ПТКЛн гетерогенна, в связи с чем помимо общей клинической картины (слабость, ночная потливость, повышение температуры тела, снижение массы тела) для некоторых нозологических форм специфичны определенные клинические признаки [6]. При ПТКЛн заболевание чаще манифестирует с увеличения лимфатических узлов любой локализации и специфических симптомов, характерных для определенной локализации очагов поражения. Так, при поражении кожных покровов отмечается зуд, эритематозные очаги различных размеров, узлы.

Диагноз ПТКЛ устанавливается на основе патолого-анатомического исследования биопсийного материала с применением иммуногистохимических методов и формулируется в соответствии с пересмотренной классификацией опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения) 2017 г.

Клинический случай

В дерматовенерологическое отделение КГБУЗ «Краевой кожно-венерологический диспансер» в январе 2021 года поступил мужчина 53 лет с жалобами на интенсивный зуд кожи, разлитую эритему с ноября 2020 года. Высыпания локализованы на коже лица, шеи, туловища, плеч, бедер. Очаги разлитой эритемы размером больше ладони, полигональных очертаний, с четкими границами, без признаков эскориаций и шелушения. При обследовании ОАМ (общий анализ мочи), БАК (биохимический анализ крови) без патологии. В КАК (клиническом анализе крови) лейкоцитоз $13 \times 10^9/\text{л}$. Установлен клинический диагноз: Дерматит неуточненный L 30.9. Выписан с клиническим улучшением на терапии р-ром бетаметазон 7 мг/мл 1,0 1р/неделю.

В амбулаторных условиях проведено гистологическое исследование (ПГИ): в исследуемых препаратах кусочки кожи, эпидермис с явлениями нарушения дифференцировки, очагового акантоза. Субэпидермально определяется неширокий очаговый половидный полиморфноклеточный инфильтрат, окружающий мелкие кровеносные сосуды капиллярного типа, с преобладанием в нем малых лимфоцитов с плотным хроматином ядра, примесью гистиоцитов, небольшого количества плазматических клеток, клетки лежат рыхло. Пилосебоцеллярные комплексы без патологических изменений, в глубоких слоях дермы потовые железы. Заключение: морфологическая картина подозрительна на предмет эритематозной стадии грибовидного микоза. Выявленные изменения могут иметь место при хронических дерматозах. Для верификации необходимо проведение иммуногистохимическое (ИГХ) исследования, комплекса клиничко-лабораторных исследований.

Результаты ИГХ исследования. Клетки лимфоидноклеточного инфильтрата тотально выражено мембранно экспрессируют антитела CD3 (кластер дифференцировки (англ. cluster of differentiation), CD5, CD4, реакция с антителом CD8 в небольшой части клеток. Среди основного клеточного пула дискретно рассеяны клетки позитивные с антителом MUM-1. Индекс пролиферативной активности Ki-67 до 10%. Реакция с другими используемыми в диагностической панели антителами негативна. Заключение: морфологическая картина и ИГХ профиль может иметь место при эритематозной стадии грибовидного микоза, однако для установления диагноза необходимы проведение клиничко-морфологического сопоставления и динамическое наблюдение, так как выявленные изменения неспецифичны, могут наблюдаться и при реактивных состояниях.

ПГИ (09.03.21): морфологическая картина подозрительна на предмет эритематозной стадии грибовидного микоза, выявленные изменения могут иметь место при хронических дерматозах.

ИГХ (18.03.21): клетки лимфоидноклеточного инфильтрата тотально выражено мембранно экспрессируют а/т CD3, CD5, CD4, реакция с а/т CD8 в небольшой части клеток; среди основного клеточного пула дискретно рассеяны клетки позитивные с MUM-1; Ki-67 до 10%.

Морфологическая картина и иммуногистохимический профиль может иметь место при эритематозной стадии грибовидного микоза, но для установления диагноза необходимо проведение клиничко-морфологического сопоставления, так как выявленные изменения неспецифичны и могут наблюдаться и при реактивных состояниях.

Консультация гематолога 22.03.21. В настоящее время четких данных в пользу кожной лимфомы, синдрома Сезари нет. Возможно эритематозная стадия грибовидного микоза. Динамическое наблюдение. Рекомендовано: лечение по плану дерматолога.

Ухудшение кожного процесса с марта 2021 года.

В мае 2021 года повторно госпитализирован в дерматовенерологическое отделение. Диагноз: Периферическая Т-клеточная лимфома С 84.4 получал курс ПУВА-терапии (метод лечения, который включает использование фотоактивного вещества (псоралены – класс фурукумаринов) совместно с облучением кожи длинноволновым ультрафиолетовым излучением) с ухудшением кожного процесса, который приобрел универсальный характер в виде эритродермии, беспокоит сильный, нестерпимый зуд кожи. БАК (биохимический анализ крови), ОАМ (общий анализ мочи) без патологии. В КАК (клинический анализ крови) от 18.05.21 лейкоцитоз $10,6 \times 10^9/\text{л}$, у 13% лимфоцитов более крупные размеры, интенсивно базофильная цитоплазма, неправильная форма ядра и многоядерность, мозговидная структура хроматина.

Позитронно-эмиссионная томография и компьютерная томография (ПЭТ/КТ) 03.06.2021. Заключение: картина лимфаденопатии лимфоузлов околоушной области, зоны шейных, подмышечных, паховых, наружных подвздошных лимфоузлов с метаболической активностью, подозрительных на лимфопролиферативное заболевание (ЛПЗ).

Осмотрен гематолога 18.06.2021: Лимфопролиферативное заболевание неуточненное. Susp. Т-клеточная лимфома кожи (грибовидный микоз), с поражением периферических лимфоузлов всех групп? По результатам ПЭТ от 03.06.2021: по данным ПЭТ/КТ картине ЛАП лимфоузлов околоушной зоны, шейных, подмышечных, паховых, наружных подвздошных лимфоузлов с метаболической активностью, подозрительно на ЛПЗ.

С августа по сентябрь 2021 года при повторной госпитализации в дерматовенерологическое отделение в связи с ухудшением в течении кожного процесса, выраженным зудом, назначен метотрексат 20 мг/неделю, без значительного эффекта.

В КАК лейкоцитоз до $22 \times 10^9/\text{л}$. Данные изменения КАК представлены в таблице. В мазках крови более 95% лимфоидных клеток – это крупные, размером с с/я нейтрофил, клетки с неправильной формой ядер, одной или двумя нуклеазами, цитоплазмой с краевой базофилией и вакуолизацией, пролимфоциты?

В августе 2021 года пациент неоднократно являлся в ККЦО для биопсии лимфатического узла. Манипуляция не проводилась ввиду отказа хирурга из-за поражения кожных покровов, что увеличило время диагностики. В сентябре 2021 года выполнена биопсия лимфатического узла для уточнения диагноза.

ПГИ лимфатического узла № 6375/2021 + ИГХ № 1168 (13.09.21) CD 45+ CD3+ CD5+ CD10- CD20- CD23- cyclin D1-DCL6- Ki-67 = 15%; периферическая лимфома Т-клеточная неуточненная (Краевой клинический центр онкологии – ККЦО).

Гистологическое исследование № 6375/2021 от 13.09.21. Объект исследования: паховый лимфоузел. Микрорасписание:

Таблица

Динамика изменения лимфоцитов в клиническом анализе крови с июля по сентябрь 2021 г.

Параметр	23.07.21	29.07.21	09.08.21	20.08.21	30.08.21	10.09.21	20.09.21	Ед. измер.	Референсные значения
Гемоглобин	142	135	130	129	123	129	141	г/л	130–160
Эритроциты	4,7	4,3	4,3	3,9	3,9	4,1	4,3	$10^{12}/л$	
Лейкоциты	16,9	22,7	18,1	16,67	18,4	17,8	16,2	$10^9/л$	4–9
Цветовой показатель	0,910	0,940	0,910	0,990	0,950	0,940	0,980		0,85–1,05
СОЭ	1,000	1,000	2,000	6,000	6,000	7,000	12,000	мм/ч	2–10
Тромбоциты	386	288	335	287	373	382	311	$10^9/л$	180–320
Эозинофилы %			6	3	3	1	14	%	0,5–5
Лимфоциты %	43	35	37	37	31	5	4	%	19–37
Моноциты %	3	1	1	1	1	23	29	%	3–11
С/я %	54	64	56	59	65	1	1	%	47–72

лимфатический узел с утолщенной капсулой. Рисунок строения лимфоидной ткани totally стерт за счет диффузной пролиферации лимфоидных клеток преимущественного малого размера с округловатой формой ядра и комковатым ядерным хроматином, примесью клеток по типу параиммунобластов и пролимфоцитов. Отмечается очаговая инфильтрация лимфоидными элементами капсулы и перинодальной жировой клетчатки. Отчетливые лимфоидные фолликулы отсутствуют, синусы не контурируются. Некрозы и гранулемы не определяются.

ИГХ исследование № 1168 от 10.09.21 и 13.09.21 с антителами CD3 (LN 10) CD5 (4C7) CD10 (56C6) CD20 (MJ1) CD23 (1B12) CD34 (QEnd/10) CD45 (X15/99) CD79a (11E3) BCL6 (LN22) Cyclin D1 (SP4) MUM1 (MUM1p) TdT (SEN28).

Результат: клетки опухолевого пула totally выражено мембранно экспрессируют антитела CD45, CD3, CD5. Индекс пролиферативной активности Ki-67 в пределах 10–15%. В корковом слое визуализируются единичные мелкие зоны остаточных редуцированных центров вторичных лимфоидных фолликулов выраженно мембранно позитивные с антителами CD20, CD10, CD23 (с наличием сети ФДК), ядерно позитивные с антителом BCL-6.

Иммунофенотип опухоли CD45⁺, CD3⁺, CD5⁺, CD10⁺, CD20⁺, CD23⁺, Cyclin D1⁺, BCL-6⁺, Ki-67 15%.

Патолого-гистологический диагноз: С 84.4 Периферическая Т-клеточная лимфома (ККЦО).

ПГИ № 4975/2021 (10.10.21): морфологическая картина неходжскинской лимфомы, наиболее вероятно Т-клеточной.

ИГХ № 123 (20.10.21). Заключение: морфологическая картина и ИГХ профиль соответствует лимфоме с иммунофенотипом периферических Т-лимфоцитов, неспецифицированной.

ИГХ № 90/2023. Заключение: морфологическая картина и иммунофенотип очагово-интерстициального поражения костного мозга при Т-клеточной лимфоме с объемом поражения около 20%. С учетом предыдущего исследования ткани лимфатического узла (№ 495 за 2021 г.) имеет место поражение костного мозга при лимфоме с иммунофенотипом периферических Т-лимфоцитов, неспецифицированной.

С октября 2021 года пациент взят на лечение в гематологическое отделение КГБУЗ «Краевая клиническая больница имени профессора С.И. Сергеева» с диагнозом: основной – лимфома из периферических Т-лимфоцитов, неспецифицированная с первичным поражением лимфоузлов околоушной области, зоны шейных, надключичных, подмышечных, паховых. Наружных подвздошных лимфоузлов, кожи, IV стадии, впервые выявленная 10.2021.

На фоне проводимого специфического лечения в условиях гематологического отделения кожный процесс купировался полностью. Пациенту проведено 4 курса химиотерапии (ХТ) по схеме СНОЕР (циклофосфан, доксирубицин, винкристинэтопозид, преднизолон) с ноября 2021 года по февраль 2022 года. ПО ПЭТ/КТ от 05.04.22 признаки прогрессирования заболевания. Переведен на терапию брентуксимаб ведотин (БВ) с апреля 2022 года, переносимость удовлетворительна. В динамике редукция лимфоузлов, купирование зуда, значительное уменьшение шелушения и гиперемии кожи.

В 2022 году получал терапию БВ с положительным эффектом. В начале 2023 года ввиду отсутствия препарата нарушена схема введения. С января 2023 года кожный процесс приобрел характер эритродермии.

ИГХ № 90/2023. Заключение: морфологическая картина и иммунофенотип очагово-интерстициального поражения костного мозга при Т-клеточной лимфоме с объемом поражения около 20%. С учетом

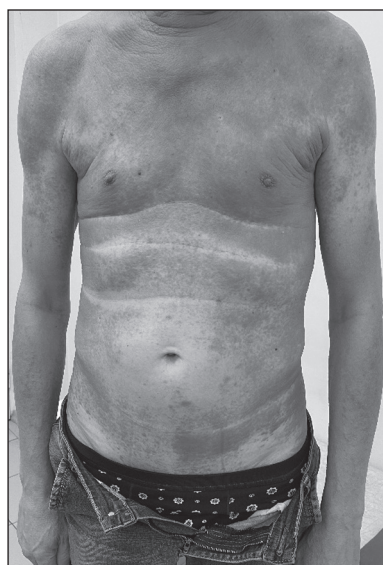


Рис. 1. Кожный процесс в июне 2021 года.



Рис. 2. Кожный процесс в сентябре 2021 года.

предыдущего исследования ткани лимфатического узла (№ 495 за 2021 г.) имеет место поражение костного мозга при лимфоме с иммунофенотипом периферических Т-лимфоцитов, неспецифицированной.

В мае 2023 года госпитализирован в неврологическое отделение КГБУЗ «Краевая клиническая больница имени профессора О.В. Владимирцева» с симптоматикой острого нарушения мозгового кровообращения с последующим летальным исходом.

Обсуждение

Первичные кожные лимфомы представлены широким спектром нозологических форм, имеющих различное клиническое проявление, диагностические критерии, прогноз и терапевтические опции. Определение экспрессии CD30 антигена на опухолевых клетках имеет вариабельную характеристику в группе Т-клеточных лимфопрлифераций с первичным вовлечением кожи, так, при CD30⁺ кожных лимфомах [8].

Использование таргетной терапии, а именно моноклонального CD30-антитела, соединенного с цитостатиком, повышает терапевтические возможности в тех ситуациях, где рутинные лечебные опции оказываются неэффективными. Впервые эффективность БВ была оценена при рефрактерных формах нодальных анапластических лимфом – общий ответу пациентов как минимум после 3 линий высокодозной химиотерапии был получен в 86% случаев. Успешный опыт применения препарата способствовал расширению его использования при других лимфомах, включая кожные Т-клеточные опухоли. Также важным и инновационным является сохранение эффективности препарата и при низкой экспрессии антигена CD30 в ряде заболеваний [9].

Наш клинический случай с рецидивирующим течением ПТКЛ и рефрактерной к 1-й линии терапии по схеме СНОЕР показал высокую чувствительность опухолей к проведению таргетной терапии. Удалось достичь полного клинического ответа на фоне мототерапии БВ, который, к сожалению, пришлось прервать по экономическим обстоятельствам. Применяемые ранее методы воздействия не приводили к продолжительной ремиссии.

Заключение

Таким образом, представленный клинический случай течения периферической Т-клеточной лимфомы, неспецифицированной с экстранодулярным поражением кожного покрова, представляет затруднения в диагностическом плане, так как увеличение периферических лимфоузлов и изменения лейкоцитарной формулы отмечалось на 10-й месяц от момента появления первых симптомов ПТКЛ. Также представленный клинический случай демонстрирует положительный клинический эффект на фоне мототерапии БВ.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.



Рис. 3. Кожный процесс в октябре 2021 года. Перед началом специфической терапии.



Рис. 4. Кожный процесс в июле 2022 года. На фоне мототерапии БВ.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Dupuis J, Emile JF, Mounier N, Gisselbrecht C, Martin-Garcia N, Petrella T, Bouabdallah R, Berger F, Delmer A, Coiffier B, Reyes F, Gaulard P; Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). Prognostic significance of Epstein-Barr virus in nodal peripheral T-cell lymphoma, unspecified: A Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) study. *Blood*. 2006;108(13):4163–9. doi: 10.1182/blood-2006-04-017632
2. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997;89(11):3909–18. doi: 10.1182/blood.V89.11.3909
3. Bekkenk MW, Geelen FA, van Voorst Vader PC, Heule F, Geerts ML, van Vloten WA, Meijer CJ, Willemze R. Primary and secondary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 2000;95(12):3653–61. doi: 10.1182/blood.V95.12.3653
4. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997;89(11):3909–18. doi: 10.1182/blood.V89.11.3909
5. International T-cell lymphoma project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: Pathology findings and clinical outcomes. *J. Clin. Oncol*. 2008;26(25):4124–30. doi: 10.1200/JCO.2008.16.4558
6. Newland KM, McCormack CJ, Twigger R, Buelens O, Hughes CF, Lade S, Dickinson M, Yap LM, Ryan G, Prince HM. The efficacy of methotrexate for lymphomatoid papulosis. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(6):1088–90. doi: 10.1016/j.jaad.2015.03.001
7. Горенкова Л.Г., Кравченко С.К., Белоусова И.Э. Возможности брентуксимаб ведотина в лечении рецидивирующих/рефрактерных форм кожных Т-клеточных лимфом: обзор литературы и собственные наблюдения. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019;95(2):42–49. [Gorenkova LG, Kravchenko SK, Belousova IE. Potentials of brentuximab vedotin in the treatment of relapse/refractory cutaneous T-cell lymphomas: literature review and authors' observation. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(2):42–49 (In Russ.)]. doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-2-42-49
8. Enos TH, Feigenbaum LS, Wickless HW. Brentuximab vedotin in CD30+ primary cutaneous T-cell lymphomas: a review and analysis of existing data. *Int J Dermatol*. 2017;56(12):1400–5. doi: 10.1111/ijd.13696
9. Pai AH, George A, Adiga D, Girisha BS. Peripheral T cell lymphoma: not otherwise specified. *Indian J Dermatol*. 2015;60(2):215.