

2.9. Первичная кожная CD8+ агрессивная эпидермотропная цитотоксическая Т-клеточная лимфома

Определение

Редкая агрессивная лимфома, характеризующаяся пролиферацией эпидермотропных CD8+ лимфоидных клеток с цитотоксическим фенотипом, ассоциированной с некрозом эпидермиса.

Клиническая картина

- ♦ Взрослые с преобладанием мужского пола.
- ♦ Генерализованные пятна, папулы, кольцевидные бляшки и узлы, в ряде случаев с некрозом и изъязвлением.
- ♦ Быстрая прогрессия с поражением слизистых оболочек и других экстранодальных мест (легкие, яички, центральная нервная система и т.д.).

Гистология

- ♦ Эпидермотропный инфильтрат, состоящий из плеоморфных лимфоидных клеток малых, средних и крупных размеров.
- ♦ Некроз отдельных кератиноцитов, иногда выраженный некроз эпидермиса.
- ♦ В некоторых случаях спонгиоз с образованием внутриэпидермальных полостей.
- ♦ В редких случаях распространения инфильтрата в дерму и подкожную жировую клетчатку — инвазия и деструкция придатков кожи (преимущественно потовых желез).

Иммунофенотип

- ♦ Опухолевые клетки экспрессируют следующий фенотип: β F1+, CD3+, CD8+, цитотоксические маркеры (TIA1+, гранзим В+, перфорин+).
- ♦ Отсутствует экспрессия TCR γ , CD30, CD4, CD56.

- ♦ Может наблюдаться потеря пан-Т-клеточных антигенов CD45Ra, CD2, CD5 и CD7.

Молекулярно-генетические признаки

- ♦ Моноклональная реаранжировка гена Т-клеточного рецептора у большинства пациентов.

Дифференциальный диагноз

- ♦ Грибовидный микоз (CD4+; отсутствие некроза эпидермиса и кератиноцитов, в редких случаях CD8+ фенотипа — клинико-морфологическая корреляция: CD8+ грибовидный микоз характеризуется гипопигментными пятнами с началом в детском возрасте без некроза и изъязвления высыпаний).
- ♦ Педжетоидный ретикулез (клинико-морфологическая корреляция — индолентное течение, солитарные очаги в акральных локализациях, педжетоидный эпидермотропизм).
- ♦ Лимфоматоидный папулез типа D (CD30+, клинико-морфологическая корреляция: лимфоматоидный папулез характеризуется повторными высыпаниями самопроизвольно разрешающихся папулезных элементов).
- ♦ Случаи γ/δ Т-клеточной лимфомы с эпидермотропизмом (γ/δ -фенотип, CD56+).
- ♦ Язвенно-некротический вариант острого лихеноидного и вариолиформного питериаза (PLEVA, болезнь Мухи–Габерманна) [дерматит дермо-эпидермального сочленения (interface dermatitis), может наблюдаться экзоцитоз лимфоцитов в эпидермис на фоне спонгиоза, отек сосочковой части дермы с экстравазатами эритроцитов].

Прогноз

- ♦ Агрессивная лимфома с плохим прогнозом и медианой выживаемости 12 мес.

Резюме	Первичная кожная агрессивная эпидермотропная CD8+ Т-клеточная лимфома
Пол	М >Ж
Возраст	Взрослые
Локализация	Генерализованные высыпания с преимущественным поражением акральных областей
Морфологические элементы	Пятна, папулы, бляшки и узлы с некрозом и изъязвлением
Гистология	Эпидермотропный инфильтрат с некрозом кератиноцитов
Иммунофенотип	BF1+, CD3+, CD8+, цитотоксические протеины (TIA1+, гранзим В+, перфорин+), TCR γ -, CD30-, CD4-, CD56-, CD2+/-, CD5+/-, CD7+/-, CD45Ra+/-
Генетика	TCR+
Прогноз	Агрессивная лимфома с плохим прогнозом. Медиана выживаемости — 12 мес
Код	9709/3

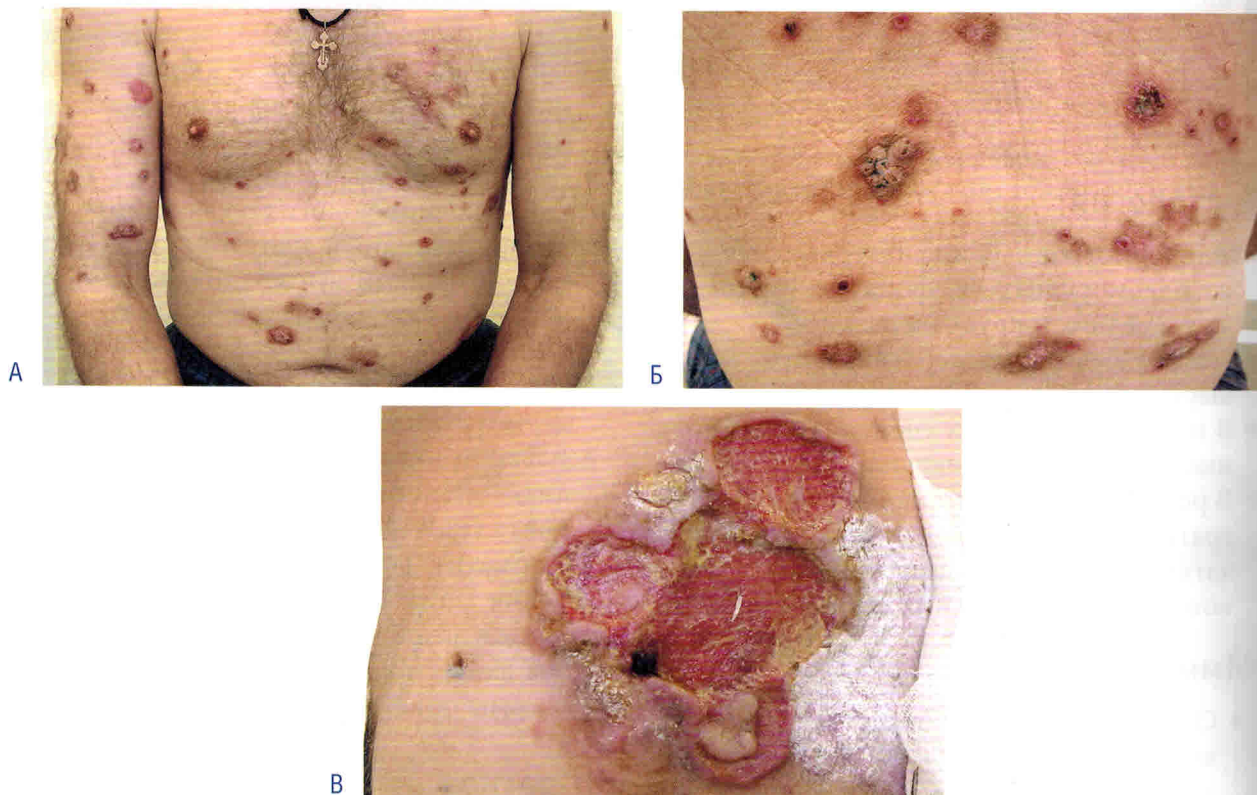


Рис. 2.94. Первичная кожная CD8+ агрессивная эпидермотропная цитотоксическая Т-клеточная лимфома. Пациент с генерализованными некротическими и изъязвляющимися бляшками на коже туловища (А, Б) и обширным язвенным дефектом на коже ягодицы (В)

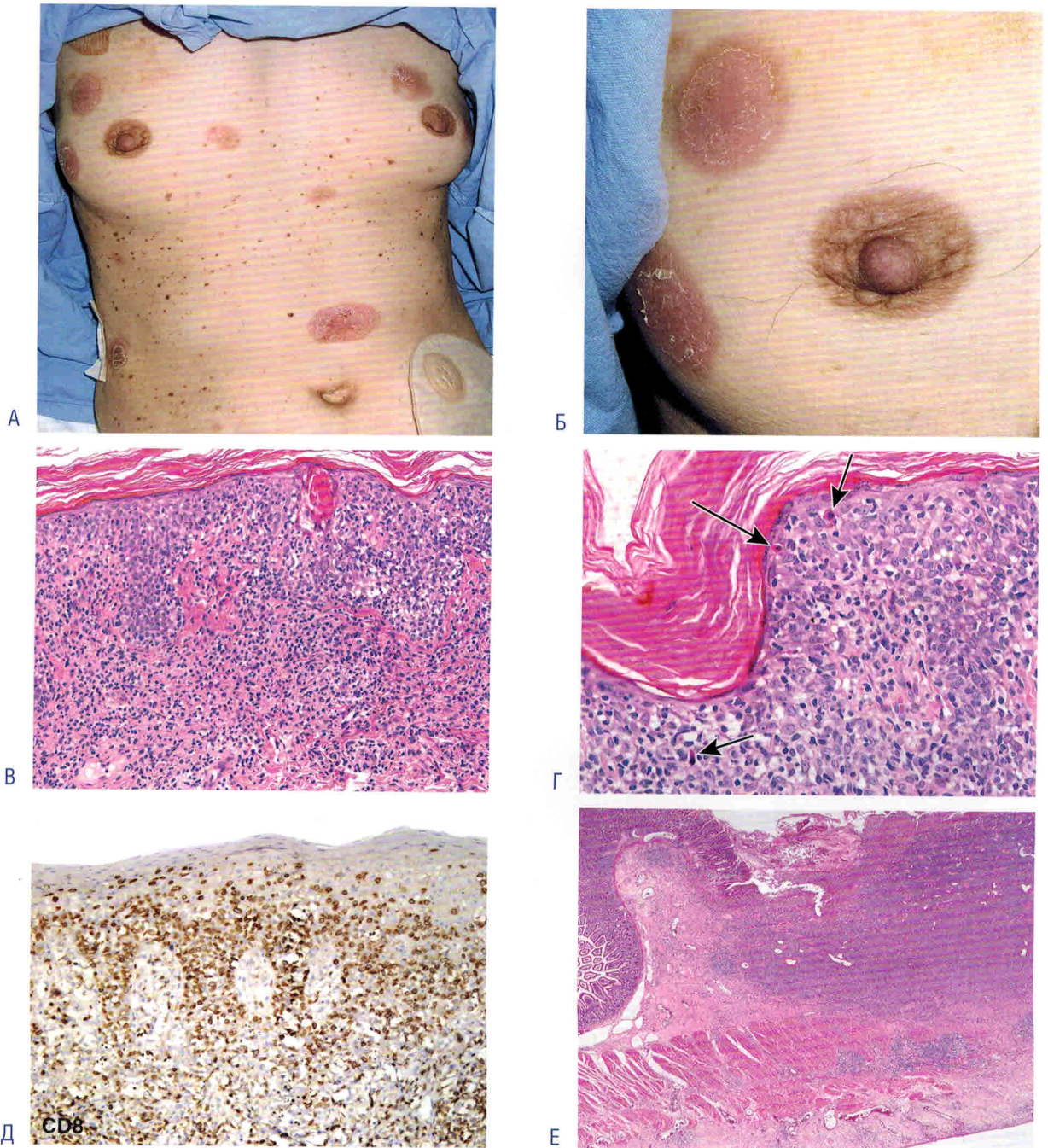


Рис. 2.95. Первичная кожная CD8+ агрессивная эпидермотропная Т-клеточная лимфома. Пациентка с поражением кожи в виде распространенных кольцевидных бляшек на коже туловища (А) и молочных желез (Б), а также поражением тонкого кишечника. При гистологическом исследовании биоптата кожи был выявлен эпидермотропный инфильтрат, состоящий из плеоморфных лимфоидных клеток малых и средних размеров (В) с некрозом отдельных кератиноцитов в эпидермисе (стрелки, Г). Опухолевые клетки, в том числе интраэпидермальные, экспрессируют CD8+ (Д). В биоптате слизистой тонкого кишечника был обнаружен лимфоидный опухолевый инфильтрат (Е)



Рис. 2.96. Язвенно-некротический вариант острого лихеноидного и вариолиформного петириаза (PLEVA, болезнь Мухи-Габерманна). У пациента с фебрильным началом заболевания появились распространенные папулы с геморрагическим оттенком, которые стали быстро некротизироваться и изъязвляться с образованием корочек (А, Б). После проведения курса терапии кожные высыпания практически полностью разрешились с исходом в гипопигментацию и оспенноподобные рубцы

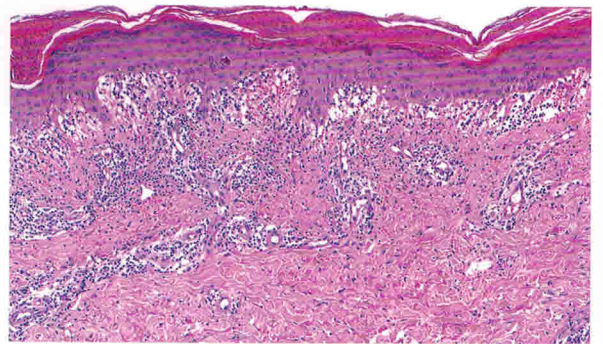
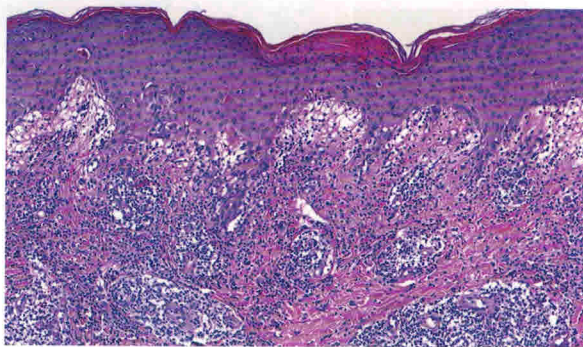


Рис. 2.97. Язвенно-некротический вариант острого лихеноидного и вариолиформного петириаза (PLEVA, болезнь Мухи-Габерманна): дерматит дермо-эпидермального сочленения (interface dermatitis), экзоцитоз лимфоцитов в эпидермис на фоне спонгиоза, отек сосочковой части дермы с экстравазатами эритроцитов (А, Б)

2.10. Первичное кожное CD4+ лимфопролиферативное заболевание из клеток малых и средних размеров

Определение

- ◆ Индолентно текущее лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся солитарными высыпаниями преимущественно в области головы и шеи и неэпидермотропным инфильтратом из CD4+ плеоморфных лимфоидных клеток малых и средних размеров.

Клиника

- ◆ Взрослые (≈50–60 лет) с преобладанием женского пола.
- ◆ Солитарные бляшки или узлы с преимущественной локализацией на голове и шее.
- ◆ Крайне редко — множественные высыпания.

Гистология

- ◆ Диффузный или нодулярный неэпидермотропный инфильтрат с переменным вовлечением подкожной жировой клетчатки.
- ◆ Плеоморфные лимфоидные клетки малого и среднего размера, примесь крупных клеток не должна превышать 30% от всех клеток инфильтрата.
- ◆ Часть атипичных клеток располагается в инфильтрате небольшими скоплениями вокруг одной крупной клетки, формируя псевдорозетки.
- ◆ Гиперплазия волосяных фолликулов в ряде случаев (так называемый псевдолимфоматозный фолликулит).
- ◆ Формирование мелких гранулем с примесью плазматических клеток.
- ◆ Фокальный эпидермотропизм у части пациентов.

Иммунофенотип

- ◆ Лимфоидные клетки экспрессируют β F1, CD3 и CD4.
- ◆ Клетки инфильтрата могут демонстрировать фенотип фолликулярных Т-хелперов [CD4+ PD1(CD279)+ ICOS+ CXCL13+ bcl-6+]. Экспрессия CD4 и как минимум 3 маркеров клеток — фолликулярных хелперов необходима для подтверждения данного фенотипа. Экспрессия PD1 подчеркивает расположение клеток в виде мелких скоплений или псевдорозеток (PD1-позитивные клетки вокруг одной PD1-негативной крупной В-клетки).
- ◆ Примесь В-клеток в инфильтрате, редко с формированием сети CD21+/CD35+ фолликулярных дендритных клеток, варьирует от 10 до 50% от всех клеток инфильтрата.
- ◆ Отсутствие экспрессии CD8 и CD30; могут обнаруживаться единичные разбросанные в инфильтрате CD30+ клетки.
- ◆ В редких случаях — потеря пан-Т-клеточных антигенов CD2, CD5 и CD7.

Молекулярно-генетические признаки

- ◆ Моноклональная реаранжировка гена Т-клеточного рецептора у большинства пациентов.

Дифференциальный диагноз

- ◆ Периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная, с поражением кожи: опухолевые клетки средних и крупных размеров, множественные высыпания, агрессивное течение.
- ◆ Поздняя (бляшечная/опухолевая) стадия грибовидного микоза: в анамнезе 3-стадийное течение с чередованием пятен, бляшек и узлов, эпидермотропизм. В редких случаях грибовидный микоз может иметь фенотип Т-фолликулярных хелперов.

- ◆ Солитарный грибовидный микоз (для случаев с фокальным эпидермотропизмом в поверхностно выполненных биопсиях): провести дифференциальный диагноз практически невозможно.
- ◆ Class-switched-случаи экстранодальной лимфомы маргинальной зоны с поражением кожи и доминированием Т-клеток: формирование реактивных лимфоидных фолликулов, рестрикция легких цепей иммуноглобулинов, наличие моноклональной реаранжировки гена тяжелых цепей иммуноглобулина (Ig).

Прогноз

- ◆ Индолентное лимфопролиферативное заболевание с хорошим прогнозом. В ряде случаев — спонтанная регрессия после ди-

агностической биопсии, очень редко — локальные рецидивы.

Примечание

- ◆ При пересмотре последней классификации ВОЗ/ЕОRTC (2018 г.) данная нозологическая форма была переименована из лимфомы в лимфопролиферативное заболевание.
- ◆ Случаи со множественными высыпаниями, особенно с большим количеством крупных плеоморфных клеток, должны рассматриваться более тщательно и, возможно, оцениваться как периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная.

Резюме	Первичное кожное CD4+ лимфопролиферативное заболевание из клеток малых и средних размеров
Пол	Ж > М
Возраст	Взрослые (>50 лет)
Локализация	Голова и шея
Морфологические элементы	Солитарные бляшки или узлы
Гистология	Неэпидермотропный дермальный инфильтрат из плеоморфных лимфоидных клеток малого и среднего размера, мелкие гранулемы
Иммунофенотип	BF1+, CD3+, CD4+, PD1(CD279)+, bcl-6+, CXCL13+, ICOS+, CD8-, CD30-, CD2+/-, CD5+/-, CD7+/-
Генетика	TCR+/-
Прогноз	Индолентное течение с хорошим прогнозом
Код	9709/1



Рис. 2.98. Первичное кожное CD4+ лимфопролиферативное заболевание из клеток малых и средних размеров. Солитарный узел на коже грудной клетки (А). Пациент с первичным кожным CD4+ плеоморфным лимфопролиферативным заболеванием из клеток малых и средних размеров. Бляшка на коже крыла носа. Видны некротические корки после выполнения диагностической биопсии (Б). Пациентка с рецидивом первичного кожного CD4+ плеоморфного лимфопролиферативного заболевания из клеток малых и средних размеров в виде узелка на коже височной области, возникшего через месяц после удаления первого очага в той же локализации (В)

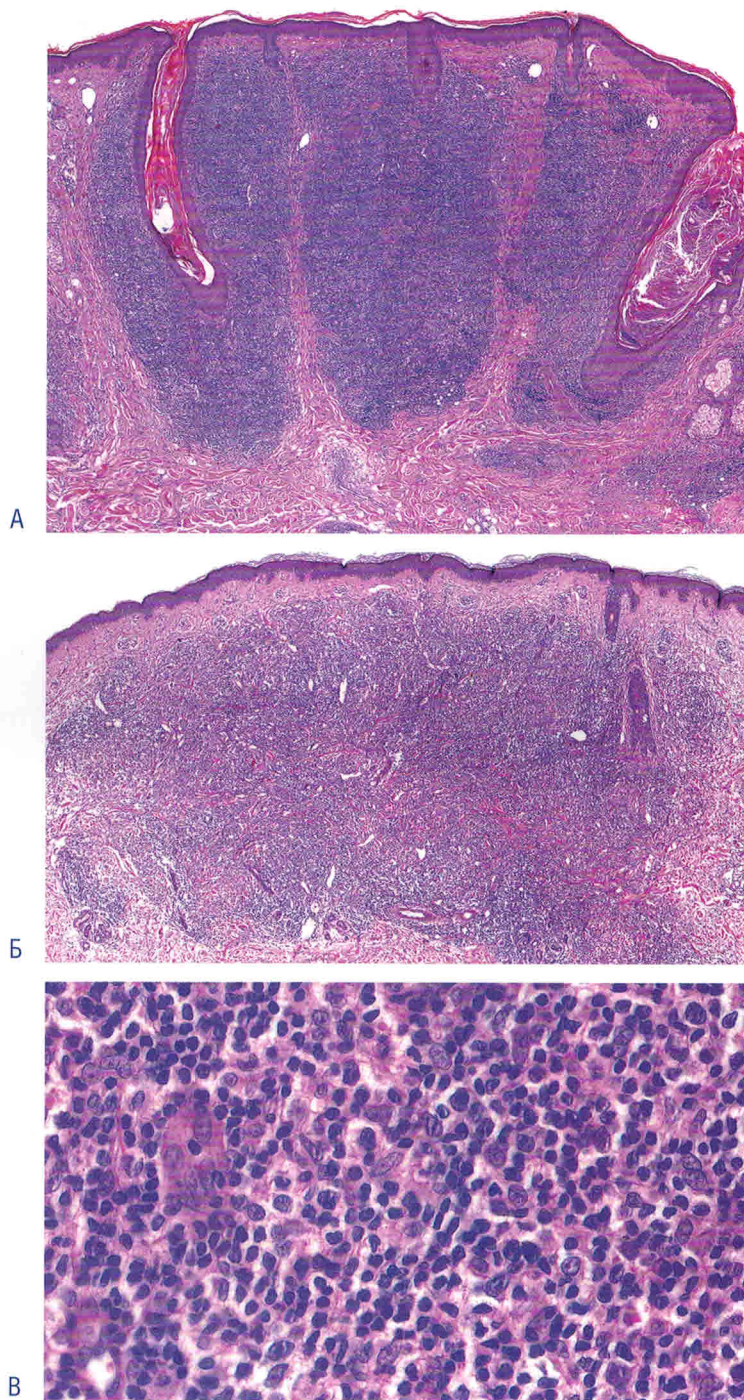


Рис. 2.99. Первичное кожное CD4+ лимфопролиферативное заболевание из клеток малых и средних размеров. Крупноочаговые дермальные инфильтраты вокруг гиперплазированных волосяных фолликулов (так называемый псевдолимфоматоидный фолликулит) (А). Диффузный неэпидермотропный лимфоидный инфильтрат (Б). Инфильтрат состоит из плеоморфных лимфоидных клеток малого и среднего размера с небольшой примесью крупных клеток (В)

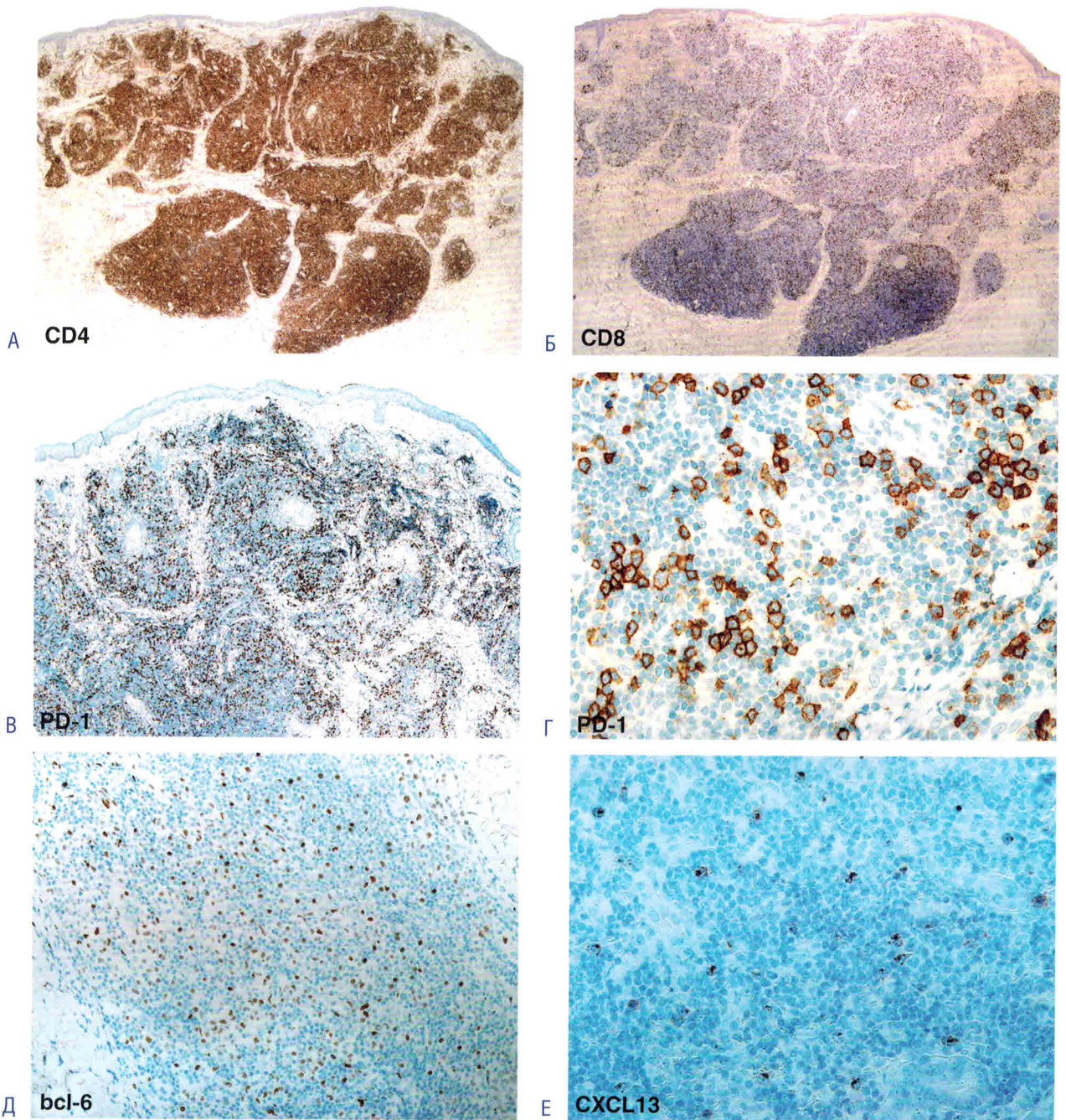


Рис. 2.100. Первичное кожное CD4⁺ лимфопролиферативное заболевание из клеток малых и средних размеров. Большинство лимфоидных клеток экспрессируют CD4 (А), примесь CD8-клеток незначительна (Б). Лимфоидные клетки экспрессируют PD-1 (В), они располагаются небольшими скоплениями (Г). Часть клеток экспрессирует bcl-6 (Д) и CXCL13 (перинуклеарная точечная dot-like-реакция) (Е)

2.11. Первичная кожная акральная CD8+ Т-клеточная лимфома

Определение

- ♦ Редкое индолентно текущее лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся преимущественно солитарными высыпаниями в акральных областях и неэпидермотропным инфильтратом из CD8+ плеоморфных лимфоидных клеток.

Клиника

- ♦ Взрослые (>50 лет) с преобладанием мужского пола.
- ♦ Солитарные медленно растущие узелки или узлы без предшествующих пятен и бляшек в акральных областях (чаще — ушные раковины, реже — нос, кисти и стопы).
- ♦ Билатеральные симметричные высыпания у части пациентов (например, поражение обеих ушных раковин).

Гистология

- ♦ Диффузный неэпидермотропный дермальный инфильтрат, отделенный от эпидермиса полосой «свободного» коллагена. В ряде случаев — вовлечение подкожной жировой клетчатки.
- ♦ Атипичные лимфоидные клетки преимущественно среднего размера с конволютными ядрами, вариательной примесью малых лимфоцитов (Т- и В-клетки).

Иммунофенотип

- ♦ Лимфоидные клетки экспрессируют β F1, CD3, CD68 (перинуклеарно в области комплекса Гольджи), CD8 и TIA1.
- ♦ Отсутствует экспрессия CD4, CD30, гранзима В, перфорина, PD1(CD279), CD56 и EBV (гибридизация *in situ*).

- ♦ Вариабельная потеря пан-Т-клеточных антигенов CD2, CD5 и CD7.
- ♦ Низкий уровень пролиферативной активности (Ki-67) — 10–30%.

Молекулярно-генетические признаки

- ♦ Моноклональная реаранжировка γ -гена Т-клеточного рецептора у большинства пациентов.

Дифференциальный диагноз

- ♦ Отсутствие эпидермотропизма, предшествующих пятен и бляшек и экспрессии CD30 позволяют дифференцировать с другими Т-клеточными лимфомами с CD8+ фенотипом (CD8+-вариант грибовидного микоза, педжетоидный ретикулез, лимфоматоидный папулез типа D, агрессивная эпидермотропная CD8+ Т-клеточная лимфома).
- ♦ Первичное кожное CD4+ лимфопролиферативное заболевание из клеток малых и средних размеров [при идентичной морфологии характеризуется фенотипом Т-фолликулярных хелперов — CD4+, PD1(CD279)+, CXCL13+, ICOS+; лимфоидные CD4+PD1(CD279)+ клетки располагаются скоплениями или (реже) вокруг крупных В-клеток, формируя псевдорозетки].
- ♦ Пернио: сезонность, связь с холодом и влажностью, отек и экстравазаты эритроцитов в сосочковой части дермы, доминирование в инфильтрате CD4-позитивных лимфоцитов.
- ♦ Люпус-пернио (разновидность кожной формы красной волчанки, не путать с саркоидозом): отек верхней части дермы, депозиты муцина вокруг потовых желез, скопления в инфильтрате CD123+ плазматоидных дендритных клеток.
- ♦ Поражение кожи при некоторых аденовирусных инфекциях (например, при коро-

навирусе, вызывающем острый тяжелый респираторный синдром SARS-cov-2): преимущественно дети, системные симптомы, экстравазаты эритроцитов, кариорексис, отек эндотелия.

Прогноз

- ◆ Индолентное лимфопролиферативное заболевание с хорошим прогнозом.

Примечание

- ◆ Первоначально подобные случаи этого лимфопролиферативного заболевания были

описаны как псевдолимфомы, так как характеризовались индолентным течением и хорошим прогнозом. В дальнейшем (по мере накопления новых случаев) заболевание было переименовано в акральную CD8+ лимфому. Обратная ситуация сложилась с плеоморфной CD4+ Т-клеточной лимфомой из клеток малых и средних размеров, которая именно по причине благоприятного прогноза была переименована в лимфопролиферативное заболевание. Возможно, эта переоценка произойдет в будущем и с акральной CD8+ лимфомой.

Резюме	Первичная кожная акральная CD8+ Т-клеточная лимфома
Пол	М >Ж
Возраст	Взрослые (>50 лет)
Локализация	Акральные области (чаще — ушные раковины, реже — нос, кисти и стопы)
Морфологические элементы	Узелки или узлы
Гистология	Неэпидермотропный дермальный инфильтрат из атипичных лимфоидных клеток преимущественно среднего размера с конволютными ядрами
Иммунофенотип	BF1+, CD3+, CD8+, TIA1+, CD68+ (перинуклеарно в области комплекса Гольджи), CD4-, CD30-, PD1(CD279)-, гранзим B-, перфорин-, CD56-, EBV- (гибридизация <i>in situ</i>), CD2+/-, CD5+/-, CD7+/-
Генетика	TCR+
Прогноз	Индолентное течение с хорошим прогнозом
Код	9709/3



Рис. 2.101. Первичная кожная акральная CD8+ Т-клеточная лимфома. Солитарный узел на коже ушной раковины



А



Б

Рис. 2.102. Пернио. Эритематозные пятна на коже ушной раковины, индуцированные холодом (А). Эритематозно-сквамозные высыпания с некротическими корочками в области дистальных отделов пальцев стопы (Б)



Рис. 2.103. Люпус-пернио (кожная форма красной волчанки, ассоциированная с холодovým фактором). Синюшные бляшки, покрывающие кожу дистальных отделов пальцев кистей

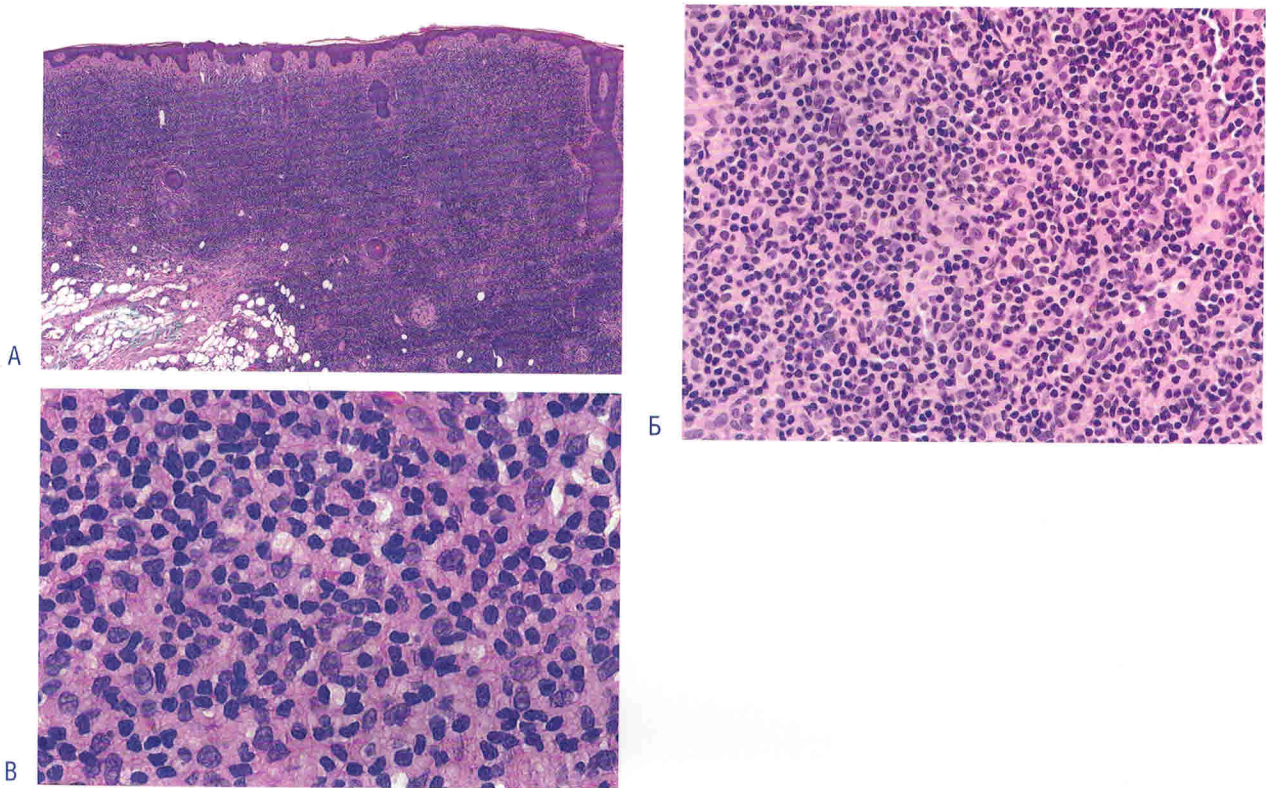


Рис. 2.104. Первичная кожная акральная CD8+ Т-клеточная лимфома. Диффузный неэпидермотропный дермальный инфильтрат, отделенный от эпидермиса полосой «свободного» коллагена (А), состоящий из атипичных лимфоидных клеток преимущественно среднего размера с варибельной примесью малых лимфоцитов (Б, В)

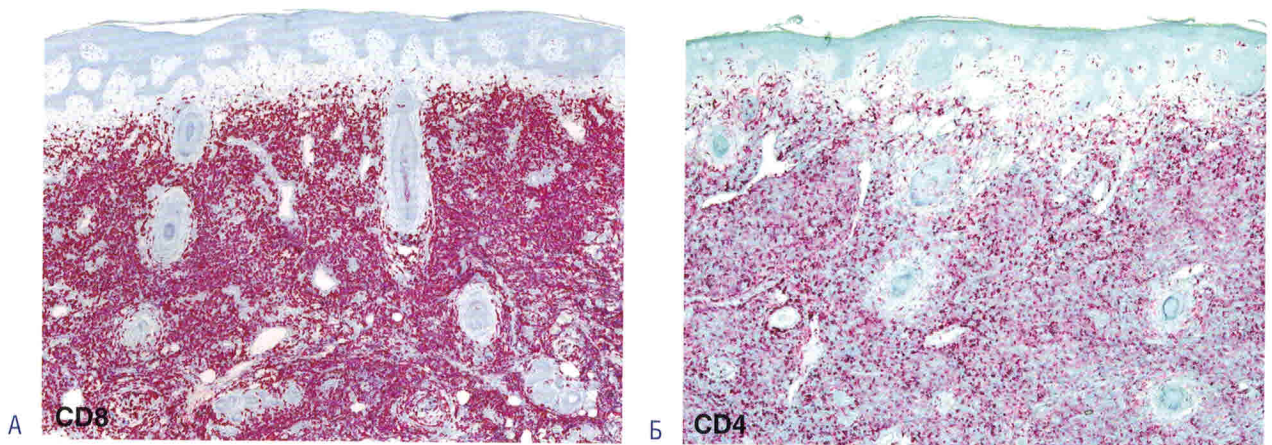


Рис. 2.105. Первичная кожная акральная CD8+ Т-клеточная лимфома. Лимфоидные клетки экспрессируют CD8 (А) и негативны к CD4. CD4-позитивные реактивные лимфоциты также присутствуют в инфильтрате в небольшом количестве (Б)

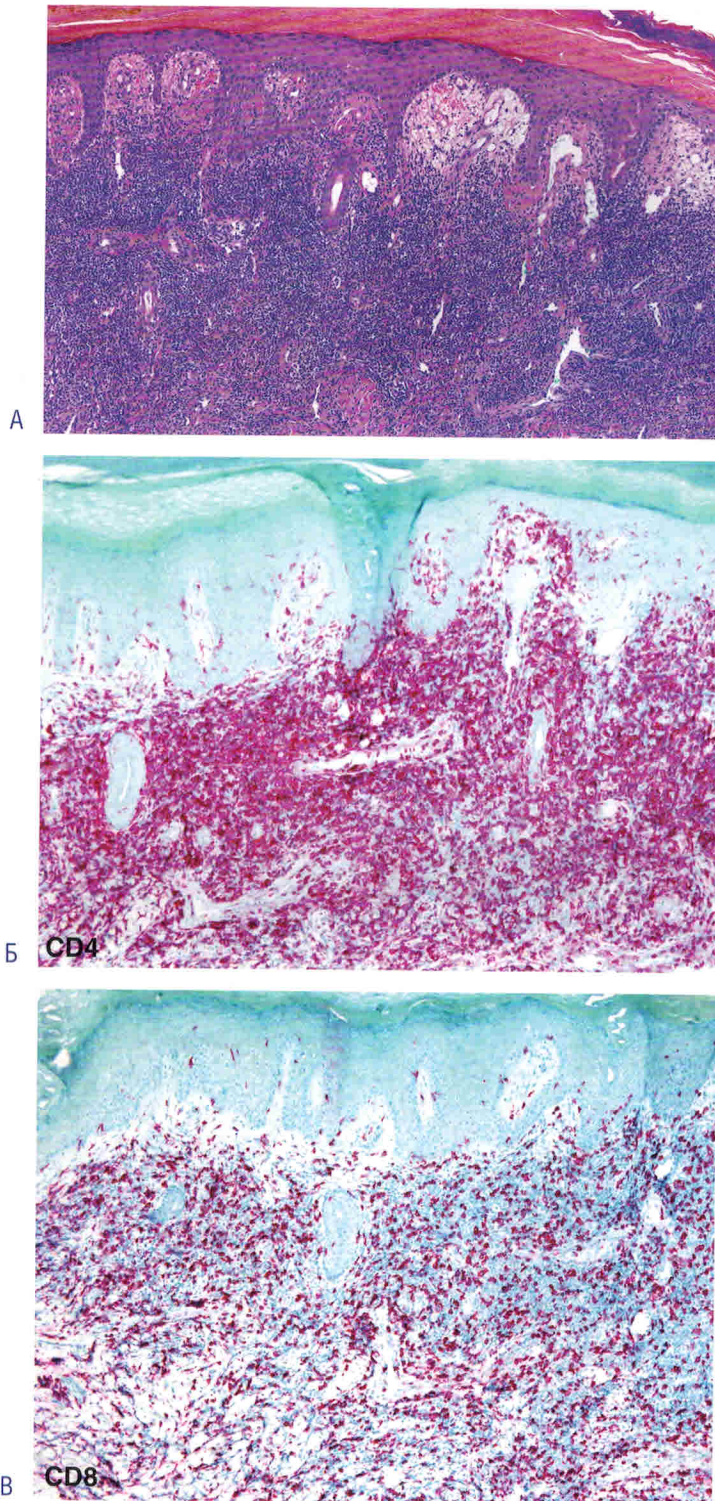


Рис. 2.106. Пернио. Отек и экстравазаты эритроцитов в сосочковой части дермы (А). В инфильтрате доминируют CD4+ лимфоциты (Б) над CD8+ клетками (Б')

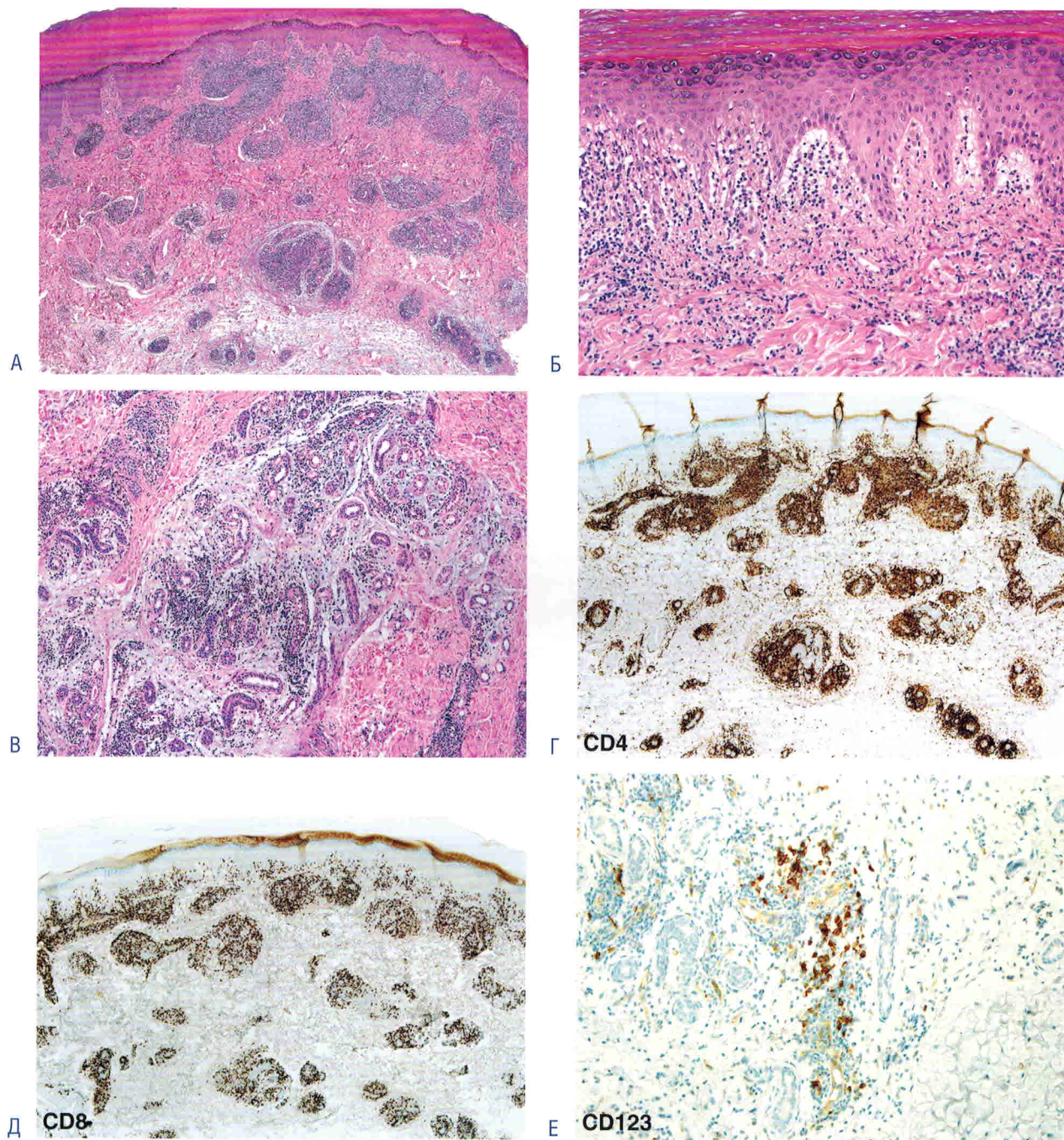


Рис. 2.107. Люпус-пернио. Периваскулярные и периаднексальные лимфогистиоцитарные инфильтраты (А). Выраженный отек верхней части дермы (Б). Депозиты муцина вокруг потовых желез (В). CD4+ лимфоциты (Г) доминируют над CD8+ клетками (Д). В инфильтрате обнаруживались скопления CD123+ плазмацитоидных дендритных клеток (Е)