

Различные подходы к определению клональности при Т-клеточной лимфоме кожи

В.А. Молочков¹, Ю.В. Сидорова², Г.В. Меньщикова¹, А.А. Грознова³, А.В. Федоровская¹, И.В. Ефимович⁴

¹Отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии (руководитель — проф. В.А. Молочков) ГУ МОНИКИ им. М. В. Владимирского; ²лаборатория молекулярной гематологии (зав. — А.Б. Судариков) ГБОУ Гематологический научный центр Минздрава России; ³ кафедра кожных и венерических болезней (зав. — проф. В.А. Молочков) ФППОВ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; ⁴кафедра клинической иммунологии и аллергологии (зав. — проф. А.В. Караулов) ФППОВ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Приведены данные о результатах определения клональности лимфоидных клеток в биоптате кожи и образце периферической крови у больных с подозрением на Т-клеточную лимфому кожи и случае трансформации крупнобляшечного параспориоза в грибвидный микоз.

Ключевые слова: клональность, Т-клеточная лимфома кожи, крупнобляшечный параспориоз

DIFFERENT APPROACHES TO CLONAL NATURE EVALUATION IN T-CELLULAR SKIN LYMPHOMA

V.A.Molochkov, Yu.V.Sidorova, G.V.Menshchikova, A.A.Groznova, A.V.Fedorovskaya, I.V.Yefimovich

The clonal nature of lymphoid cells was evaluated in skin biopsy and peripheral blood specimens from patients with suspected T-cellular skin lymphoma and with large plaque parapsoriasis transforming into mycosis fungoides.

Key words: clonal nature, T-cellular skin lymphoma, large plaque parapsoriasis

Т-клеточные лимфомы кожи (Т-КЛК) — клинически и морфологически многообразная группа лимфопролиферативных заболеваний, обусловленных моноклональной пролиферацией в коже клеток лимфоидной ткани.

Результаты многолетних клинических исследований свидетельствуют о том, что установить диагноз Т-КЛК на ранних стадиях заболевания с помощью гистологии и иммуногистохимии пораженной кожи не всегда удается. В связи с этим в последние годы с целью совершенствования диагностики Т-КЛК разрабатывают и внедряют в практическую медицину новые современные молекулярно-генетические методы исследования, которые позволяют определить клональность лимфоцитов не только в пораженной коже, но и в периферической крови.

Зарубежные исследователи выдвигают предположение о возможной системности злокачественного лимфопролиферативного процесса при выявлении на ранних стадиях Т-клеточного клона в лимфоидных клетках периферической крови, идентичных клону в образце пораженной кожи [3].

В клинике дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского мы использовали с этой целью в 20 случаях молекулярно-генетические методы определения Т-клеточной клональности лимфоидных клеток по γ-цепи Т-клеточного рецептора. Согласно результатам обследования, представленным в **таблице**, моноклональность выявили в обоих биоптатах Т-КЛК стадии Т1, тогда как в биоптатах Т-КЛК стадии Т2 в 1 случае ее определяли в обо-

их биоптатах, а в 1 — только в биоптате, взятом с бляшки (в биоптате с пятна моноклональность отсутствовала).

При Т-КЛК с эритродермией в одном случае клональность отметили в обоих кожных биоптатах при отсутствии в периферической крови, в другом она отсутствовала в обоих биоптатах кожи, но определялась в периферической крови, в третьем поликлональную картину наблюдали во всех образцах.

Срок заболевания у больных Т-КЛК стадии Т1 составляет 8 лет, стадии Т2 — 25 и 30 лет. У больных Т-КЛК (эритродермия) давность в первом случае составляет 11 лет, во втором — 10 лет, в третьем — 5 лет.

При воспалительных дерматозах клональность выявляли в 2 из 8 случаев и только в периферической крови, при токсидермии и экземе во всех образцах отмечали поликлональность.

Большой интерес вызывает обнаружение клональности лимфоидных клеток в одном из 4 случаев крупнобляшечного параспориоза (в очаге поражения, представленном бляшкой).

Приводим клиническое наблюдение.

Б о л ь н о й В., 65 лет, механизатор, поступил в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ им. М.В. Владимирского в марте 2009 г. с жалобами на зудящие высыпания на коже туловища и конечностей, опухолевидный очаг поражения на левой боковой поверхности туловища. Болен в течение 10 лет, когда впервые отметил появление зудящих светло-розовых пятен на коже грудной клетки. Начало заболевания ни с чем не

Сведения об авторах:

Молочков В. А. — д-р мед. наук, проф.; *Сидорова Ю.В.* — канд. мед. наук, науч. сотр.; *Меньщикова Г.В.* — канд. мед. наук, ассистент; *Грознова А.А.* — аспирант (anna_groznova@list.ru); *Федоровская А.В.* — аспирант; *Ефимович И.В.* — аспирант (iraefimov_115@rambler.ru).



Б о л ь н о й В., 65 лет. Трансформация крупнобляшечного парапсориаза в грибовидный микоз.

связывает. С диагнозом парапсориаз лечился у дерматолога по месту жительства наружными кортикостероидными препаратами с временным эффектом. С 2005 г. высыпания стали более яркими, зуд усилился. В связи с этим был госпитализирован в наше отделение, где при гистологическом исследовании установили диагноз крупнобляшечного парапсориаза. Провели десенсибилизирующее лечение, которое привело к значительному улучшению. Через 3 года появились новые зудящие высыпания на коже туловища и верхних конечностей, при исследовании с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) биоптатов кожи (с пятен и бляшек) и периферической крови в биоптате с бляшки выявили клональную перестройку γ -цепи Т-клеточного рецептора. При повторном гистологическом исследовании биоптата из крупной, возвышающейся над уровнем кожи бляшки в связи с наличием периваскулярной инфильтрации с нерезко выраженными при-

знаками эпидермотропизма и обнаружением клеток с cerebriformными ядрами был установлен диагноз грибовидного микоза бляшечной стадии. При иммунофенотипическом исследовании (с использованием антител к CD3, CD4, CD5, CD7, CD20, Perforin, bF1, CD30, Ki-67) наблюдали типичную для грибовидного микоза экспрессию в лимфоцитарном инфильтрате клеток CD3⁺, CD4⁺, CD5⁺, CD7⁺, bF1. Провели лечение проспидия хлоридом (по 0,1 г внутримышечно ежедневно, на курс 30 инъекций), гипосенсибилизирующими и антигистаминными препаратами что привело к выраженному клиническому эффекту, прекращению зуда, почти полному разрешению пятен и бляшек и значительному уплощению опухолевидного очага (см. рисунок).

Результаты наших исследований подтверждают мнения зарубежных авторов о том, что обнаружение клональности лимфоидных клеток в биоптате пораженной кожи еще не свидетельствует о злокачественном характере заболевания.

При таких реактивных процессах, как псориаз, экзема, атопический дерматит [2, 3], инфекционно-воспалительных процессах (инфекционный мононуклеоз) [4] или системных заболеваниях соединительной ткани (ревматоидный артрит, системная склеродермия, системная красная волчанка и т. д.) могут отмечаться один или несколько доминантных ПЦР-продуктов.

Известно, что обнаружение идентичных клонов лимфоидных клеток в периферической крови и образце кожи определяется в 15% случаев на ранней и в 44—63% случаев на поздней стадиях грибовидного микоза [5, 6]. Однако циркулирующие клоны в крови можно выявить и у здоровых пациентов старше 60 лет [7].

Таким образом, в результате нашего исследования, установили, что наличие доминирующего клона лимфоидных клеток в коже и периферической крови у больных Т-КЛК несомненно важно для дальнейшего наблюдения за ними.

ЛИТЕРАТУРА

1. Delfau-Larue M.H., Laroche L., Wechsler J., Lepage E., Lahet C., Asso-Bonnet M., et al. Diagnostic value of dominant T-cell clones in peripheral blood in 363 patients presenting consecutively with a clinical suspicion of cutaneous lymphoma. *Blood* 2000; 96(9): 2987—92.
2. Dippel E., Assaf C., Hummel M., Schrag H.J., Stein H., Gorerdt S., Orfanos C.E. Clonal T-cell receptor gamma-chain gene rearrangement by PCR-based GeneScan analysis in advanced cutaneous T-cell lymphoma: a critical evaluation. *J. Pathol.* 1999; 188(2): 146—54.
3. Klemke C.D., Dippel E., Dembinski A., Pönitz N., Assaf C., Hummel M., et al. Clonal T cell receptor gamma-chain gene rearrangement by PCR-based GeneScan analysis in the skin and blood of patients with parapsoriasis and early-stage mycosis fungoides. *J. Pathol.* 2002; 197(3): 348—54.
4. Callan M.F., Steven N., Krausa P., Wilson J.D., Moss P.A., Gillespie G.M., et al. Large clonal expansions of CD8⁺ T cells in acute infectious mononucleosis. *Natl. Med.* 1996; 2(8): 906—11.
5. Beylot-Barry M., Sibaud V., Thiebaut R., Vergier B., Beylot C., Delaunay M., et al. Evidence that an identical T cell clone in skin and peripheral blood lymphocytes is an independent prognostic factor in primary cutaneous T cell lymphomas. *J. Invest. Dermatol.* 2001; 117(4): 920—6.
6. Kandolf Sekulović L., Cikota B., Stojadinović O., Basanović J., Skiljević D., Medenica L., et al. TCR γ gene rearrangement analysis in skin samples and peripheral blood of mycosis fungoides patients. *Acta Dermatovenerol. Alp. Panonica Adriat.* 2007; 16(4): 149—55.
7. Posnett D., Sinha R., Kabak S., Russo C. Clonal populations of T-cells in normal elderly humans. *J. Exp. Med.* 1994; 179(2): 609—18.

Поступила 26.04.12

Результаты определения Т-клеточной клональности в биоптатах очагов поражения и периферической крови у пациентов с подозрением ($n = 20$) на Т-клеточную лимфому кожи

Диагноз (гистологически)	Биоптат кожи		Кровь
	№ 1*	№ 2*	
Т-КЛК (грибовидный микоз): стадии T1, T2** ($n = 3$)	У 2 из 3	У 3 из 3	У 3 из 3
стадия T4; эритродермия ($n = 3$)	У 1 из 3	У 1 из 3	У 1 из 3
Крупно-бляшечный парапсориаз ($n = 4$)	У 0 из 4	У 1 из 4	У 0 из 4
Псориагическая эритродермия ($n = 7$)	У 0 из 7	У 0 из 7	У 2 из 7
Атопический дерматит ($n = 1$)	У 0 из 1	У 0 из 1	У 1 из 1
Токсидермия, экзема ($n = 2$)	У 0 из 2	У 0 из 2	У 0 из 2

П р и м е ч а н и е. * — биоптат № 1 брали с очага, отстоящего от биоптата № 2 не менее чем на 20 см; ** — при стадии T2 грибовидного микоза биоптат № 1 брали с пятна, биоптат № 2 — с бляшки.