

Подкожная панникулит-подобная Т-клеточная лимфома. Описание случая и обзор литературы

В.И. Васильев¹, Н.А. Пробатова², В.Р. Городецкий¹, С.Г. Пальшина¹,
С.Г. Раденска-Лоповок¹, Ю.В. Сидорова³, Г.Р. Фадиенко⁴, О.В. Мухортова⁵

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва,

²ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва,

³ФГБУ «ГНЦ» Минздрава России, Москва,

⁴ФГБУ «ТОБ», Тюмень,

⁵ФГБУ «НЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» РАМН, Москва

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

³State Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow;

⁴Tyumen Regional Hospital; ⁵A.N. Bakulev Research Center of Cardiovascular Surgery, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Владимир Иванович Васильев
oksanalogw@hotmail.ru

Contact: Vladimir Ivanovich Vasilyev
oksanalogw@hotmail.ru

Поступила 06.02.13

К панникулитам (Пн) относят группу заболеваний, которые проявляются воспалением или изменениями в подкожном жировом слое кожи. В классификации Пн различают: I — Пн без значительных морфологических проявлений васкулита (А — воспаление перегородок, В — долек), II — со значительными морфологическими признаками васкулита (перегородок и долек) и III — смешанные варианты поражений [1]. Пн может быть первичным, без идентифицируемой причины (болезнь Вебера—Крисчена), или вторичным. Частыми вторичными причинами Пн являются малигнизации и соединительнотканые заболевания [1]. Подкожный жир поражается опухолевыми лимфоцитами часто и в разной степени при многих Т- и В-клеточных лимфомах. Только при одном варианте Т-клеточной лимфомы встречается преимущественное или исключительное поражение подкожного жира. Этот тип лимфомы сравнительно недавно получил название «подкожной Пн-подобной Т-клеточной лимфомы» (ППТКЛ) [2] и включен в классификацию опухолей гематопозитической и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2001 г. [2, 3]. В 4-м издании классификации ВОЗ случаи, экспрессирующие γ/δ -Т-клеточный рецептор, исключены и реклассифицированы как первичная кожная γ/δ -Т-клеточная лимфома [4]. Некоторые случаи ППТКЛ описывались ранее как злокачественный гистиоцитоз, гистиоцитарный цитофагический Пн и фатальный Пн [5, 6]. Спустя десятилетие после описания доброкачественного гистиоцитоза с цитофагическим Пн [5] стало ясно, что во многих случаях он демонстрирует наличие моноклональной популяции Т-лимфоцитов, что указывает на лимфоидное происхождение заболевания [7]. В последующем было показано, что это поражение не всегда фатально, как ранее предполагали, и может иметь благоприятное течение [7–10]. В отечественных и зарубежных работах, посвященных изучению Пн Вебера—Крисчена, гистиоцитарного цитофагического Пн, диагностика осуществлялась только на клинических и гистологических проявлениях; иммуноморфологические, вирусологические и молекулярные методы исследования не применялись. Анализ этих

публикаций позволяет предположить присутствие в описаниях не только α/β -Т-клеточной Пн-подобной лимфомы, но также γ/δ -Т-клеточной и агрессивной CD8+ цитотоксической Т-клеточной лимфомы кожи и связанной с вирусом Эпштейна—Барр НК/Т-клеточной лимфомы назального типа. Действительно, поражение подкожной клетчатки при этих типах лимфом встречается часто [11–16]. Было установлено, что у ряда больных, которым ранее ставился диагноз Пн Вебера—Крисчена, присутствовали кожные Т-клеточные лимфомы [17, 18]. Вероятно, некоторые случаи, ранее диагностируемые как Пн при системной красной волчанке (СКВ) — lupus erythematosus profundus или «доброкачественный Пн с развитием в дальнейшем лимфомы», — представляют примеры ППТКЛ с низкой прогрессией [19]. Предположение некоторых авторов, что Пн при СКВ и ППТКЛ являются крайями спектра одной и той же нозологической единицы [18, 19], не поддерживается большинством исследователей, которые никогда не наблюдали трансформацию четко диагностированного волчаночного Пн в ППТКЛ. Случаи, демонстрирующие такую трансформацию, вероятно, изначально представляли собой ППТКЛ [20]. Следует отметить, что многие сходные клинико-морфологические проявления могут наблюдаться в группе так называемых цитотоксических лимфом, к которым относятся эпидермотропная CD8+ кожная Т-клеточная лимфома, кожная γ/δ -Т-клеточная лимфома, экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома назального типа и периферическая неспецифицированная Т-клеточная лимфома [20]. ППТКЛ является злокачественной Т-клеточной лимфомой, характеризующейся исключительно вовлечением подкожного жира (отсутствием поражения дермы и эпидермиса), отсутствием вируса Эпштейна—Барр в неопластических клетках и несущая Т- α/β + /CD8+ фенотип. В 4-м издании классификации опухолей гематопозитической и лимфоидной ткани ВОЗ она рассматривается как самостоятельная нозологическая единица в разделе зрелых Т- и НК-клеточных неоплазм и представляет <1% всех Т-клеточных неходжкинских лимфом (НХЛ) кожи [4]. В последнем руководстве Hematopathology, изданном в 2011 г.,

ППТКЛ описывается в главе «Первичные кожные Т-клеточные лимфомы: редкие субтипы» наряду с первичной кожной γ/δ -Т-клеточной лимфомой, первичной кожной CD8+ агрессивной эпидермотропной цитотоксической Т-клеточной лимфомой и первичной кожной CD4+ небольшого/среднего размера Т-клеточной лимфомой [21]. В отечественной литературе, включая два руководства по гематологии [22, 23], отсутствуют описания этой гематологической опухоли. Ввиду редкости подкожной Пн-подобной Т-клеточной лимфомы и трудностей дифференциальной диагностики этой патологии с другими поражениями кожи мы считаем целесообразным представить собственное наблюдение ППТКЛ у больной, длительно наблюдавшейся с диагнозом Пн Вебера—Крисчена.

Больная Л., 27 лет, госпитализирована в декабре 2012 г. в клинику ФГБУ «НИИР» РАМН с жалобами на появление и рост опухолевидного образования в правой височной области с развитием параорбитального отека (рис. 1, 2), наличие подкожных уплотнений по задней поверхности плеч (рис. 3), передней поверхности шеи, внутренних поверхностей молочных желез, слабость, утомляемость и подъемы температуры до 39 °С.

Из анамнеза известно, что в марте 2009 г. после травмы (ушиб правой лопаточной области) на коже правой подмышечной области появилось опухолевидное образование, распространяющееся на лопаточную область. Онкологом диагностирован фиброматоз. На фоне терапии антибиотиками и УВЧ процесс прогрессировал с появлением уплотненных подкожных образований с гиперемией, зудом и покалыванием по задней поверхности плеч. В июле 2009 г. больной проведено удаление участка подкожного образования в области правой лопатки, ближе к подмышечной впадине. При гистологическом исследовании обнаружена фиброзно-жировая ткань с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, диагностирован рецидивирующий Пн Вебера—Крисчена и начата терапия преднизолоном по 30 мг/сут в комбинации с антибиотиками. На фоне проводимой терапии появление новых подкожных образований не наблюдалось, не беспокоили зуд и покалывание в области очагов инфильтрации, а ранее появившиеся уплотнения уменьшились в раз-

мерах и видоизменились (западение кожи плеч). При снижении дозы преднизолона до 15 мг/сут наблюдалось прогрессирование заболевания с появлением новых очагов в правой лопаточной области на месте ранее удаленного образования, на внутренней поверхности молочных желез, рост подкожных образований по задней поверхности плеч. Отмечались гиперемия, гипертермия с шелушением кожи по задней поверхности плеч, пальпация уплотненных образований болезненна. Беспокоили общая слабость, повышенная утомляемость и подъемы температуры до 39 °С. В декабре 2011 г. выявлялась лейкопения до $3,9 \cdot 10^9/\text{л}$ с палочкоядерным сдвигом до 9% и повышением СОЭ до 40 мм/ч. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) кожи определялось появление нового очага подкожной инфильтрации 2,8×0,5 см в области правой лопатки, на месте ранее удаленного участка. Диагностирован ферментативный Пн на фоне желчнокаменной болезни (по УЗИ конкремент в желчном пузыре 1,9×1,5 см). Проведено повторное удаление появившегося нового очага в правой лопаточной области. При иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании удаленного образования определяются мелкие фокусы некроза жировых клеток с нейтрофильной инфильтрацией и плотный диффузно-очаговый лобулярный инфильтрат, представленный смесью CD3+, CD20+, макрофагов CD68+, в том числе липофагов; имеются неравномерно расположенные гигантские многоядерные клетки и небольшое количество гранулоцитов. Равные пропорции CD4+ и CD8+ лимфоцитов, в меньшем количестве клетки, экспрессирующие CD7+, разрозненные клетки с фенотипом иммунобластов CD30+. Диагностирован лобулярный Пн со смешанной воспалительной инфильтрацией без выраженного васкулита. Наиболее вероятна болезнь Вебера—Крисчена. В анализе крови наблюдалось снижение уровня гемоглобина (Hb) 94 г/л, лейкопения от $3,5\text{--}4,0 \cdot 10^9/\text{л}$ с палочкоядерным сдвигом до 9%, гипопальминемия до 27%, высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) — 96 мкг/мл, отсутствие аутоантител и ревматоидного фактора (РФ) с повышением уровня IgA до 4,54 г/л (норма до 3,0), IgG до 18,7 г/л (норма до 14) и IgE до 335 МЕ/мл (норма до 100). Доза преднизолона увеличена до 90 мг/сут, назначены плаквенил и антибиотики. Выписана



Рис. 1. 5.12.12. Подкожное образование в правой височной области с отеком правой половины лица и параорбитальной области



Рис. 2. 20.12.12. Рост подкожного образования в правой височной области и нарастание отека правой стороны лица и параорбитальной области



Рис. 3. Очаги подкожных уплотнений с гиперемией и шелушением кожи над ними по задне-внутренней поверхности плечевых областей верхних конечностей

с улучшением кожного процесса, однако при снижении дозы преднизолона до 20 мг/сут больная в августе 2012 г. отметила появление лихорадки и распространение процесса на кожу лица и молочных желез.

Больная поступила в стационар ФГБУ «НИИР» РАМН 4.12.12. В течение 3 нед обследования в стационаре наблюдался быстрый рост подкожного образования в правой височной области с нарастанием параорбитального отека и закрытием глазной щели (см. рис. 2), несмотря на фоновый прием 20 мг/сут преднизолона. Определялись гипертермия и гиперемия кожи в правой височной области, так же как и над подкожными уплотнениями по задней поверхности плеч с двух сторон. Узлы были гиперемизированы, болезненны при пальпации, с шелушением кожи в височной и плечевых областях верхних конечностей (см. рис. 2, 3). Диффузные подкожные уплотнения каменистой плотности без изменения кожи над ними пальпировались в области околоушных, поднижнечелюстных слюнных желез, передней поверхности шеи, медиальных поверхностей молочных желез и правой лопаточной области, ближе к аксиллярной линии, с рубцовыми изменениями после проведенных биопсий. Размеры подкожных образований колебались от 4 до 15–20 см. При УЗИ глубина подкожных образований достигала 15 мм без возможности определения распространенности процесса по протяжению. Внутренние органы без видимой патологии. Нб 117–112–110 г/л, л. 3,8–3,4–3,2 • 10⁹/л, со сдвигом влево до миелоцитов, метамиелоцитов и палочкоядерным сдвигом до 15–17–23%, умеренной лимфопенией до 13–15–20%, с отсутствием эозинофилов. СОЭ 6–10–11 мм/ч. В биохимическом анализе крови наблюдался рост содержания аспартатаминотрансферазы – 46–74–86 ед/л, α-глобулинов – 5,8–6,1–6,3%, β-глобулинов – 16,7–17–17,4% и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – 819–970–1250 ед/л (норма до 225) при снижении концентрации общего белка – 73–68–60 г/л. При иммунологическом обследовании фиксировалось повышение уровня СРБ до 23,6

мг/л (норма до 5,0) при отсутствии каких-либо маркеров аутоиммунного заболевания (РФ, антинуклеарного фактора, антинейтрофильных цитоплазматических антител, антител к ДНК, Sm, Ro/La антигенам) и нормальным содержанием IgG в сыворотке. При проточной цитофлуориметрии наблюдались увеличение процентного и абсолютного количества Т-лимфоцитов за счет популяции CD8+ клеток, снижение процентного и абсолютного числа Т-хелперов, увеличение общего числа цитотоксических клеток. При полимеразной цепной реакции ДНК вируса Эпштейна–Барр в крови не обнаружено. При УЗИ внутренних органов умеренная гепатоспленомегалия (печень 158×75 мм, селезенка 137×55 мм), повышение эхогенности печени и поджелудочной железы, гемангиомы печени, кальцинат в паренхиме печени, камень в желчном пузыре. УЗИ не выявило увеличения каких-либо групп лимфатических узлов. Эхокардиография – незначительное количество жидкости в полости перикарда, локализованное по правым отделам сердца. Эзофагогастродуоденоскопия – поверхностный антральный гастрит. При мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки выявлены единичные увеличенные подмышечные лимфоатические узлы (2,1×1,7 см). Уплотнение подкожной жировой клетчатки передней грудной стенки, преимущественно на уровне рукоятки и тела грудины, распространяющееся на передние отделы шеи, размерами в поперечнике 24×2,5 см. Легкие без видимой патологии. Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) – на серии томограмм определяются множественные патологические зоны диффузного интенсивного накопления препарата, сливающиеся между собой, расположенные в мягких тканях лица, шеи, грудной клетки и заднегрудных поверхностях обеих рук на уровне плечевых костей (рис. 4).

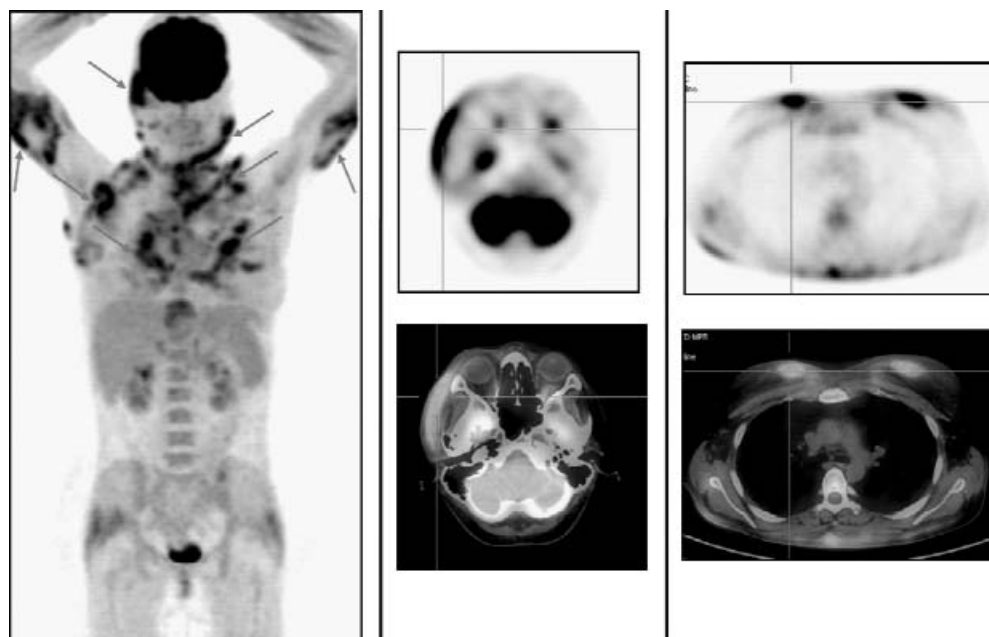


Рис. 4. ПЭТ с 18F-ФДГ. Определяются множественные патологические зоны диффузного интенсивного накопления препарата, сливающиеся между собой, расположенные в мягких тканях лица, шеи, грудной клетки и заднегрудных поверхностях обеих рук на уровне плечевых костей

Трепанобиопсия не выявила патологических изменений в созревании гемопоэтических клеток и в морфологической структуре костного мозга. Пересмотр гистологических препаратов подкожного образования за 2009 г. двумя независимыми морфологами выявил неспецифический полиморфно-клеточный инфильтрат в подкожной жировой ткани без четкой верификации диагноза (рис. 5, а). В биоптате от 2011 г. отмечалось нарастание плотности инфильтрата из малых, средних и больших плейоморфных клеток, инфильтрирующих подкожный жир, лимфоциты формировали кольца и цепочки, что предполагало возможность развития НХЛ (рис. 5, б).

Молекулярный анализ гена Т-клеточного рецептора выявил моноклональную реаранжировку, что в комбинации с результатами клинико-лабораторного, инструментального и морфологического исследования предполагало наличие Т-клеточной лимфомы кожи. Больной проведена биопсия кожи и подкожной клетчатки по задней поверхности плечевой области правой руки. Гистологическое исследование выявило в жировой ткани преимущественно диффузный умеренно-плотный инфильтрат из лимфоидных клеток, большинство из которых в 1,5 раза крупнее малого лимфоцита, ядра полиморфные, цитоплазма светлая, плохо контурируется. Лимфоидные клетки формируют ободки вокруг отдельных жировых клеток. Имеются очажки апоптоза. Встречаются плазматические клетки. Наблюдаемые изменения крайне подозрительны в отношении Т-клеточной лимфомы (рис. 6, а). Проведено ИГХ исследование с использованием широкой панели антител к CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD10, CD20, CD56, CD68, VS38c, granzyme B и легким цепям Ig к/λ. Лимфоидные опухолевые клетки экспрессируют CD2+, CD3+, CD5+, CD8+, granzyme B+ (рис. 6, б).

Маркер пролиферативной активности Ki-67 экспрессирует до 70% клеток инфильтрата. Умеренное количество плазматических клеток VS38c+, они экспрессируют в равных количествах легкие цепи. Гистиоциты экспрессируют CD68+. Заключение: морфоиммуногистохимическая характеристика инфильтрата в жировой ткани соответствует ППТКЛ.

Таким образом, на основании тщательного клинико-лабораторного, инструментального, морфологического, иммуноморфологического и молекулярного обследования больной диагностирована генерализованная ППТКЛ и снят диагноз Пн Вебера–Крисчена. Не выявлено поражений лимфатических узлов и других органов, за исключением умеренной гепатоспленомегалии, хотя бурное прогрессирование заболевания в течение 3 нед не исключало возможности развития в данном случае

гемофагоцитарного синдрома. Учитывая быстрое нарастание опухолевой массы, уровня ЛДГ, палочкоядерного сдвига, симптомов В-клеточной интоксикации, а также высокую пролиферативную активность опухоли по данным ПЭТ и иммуноморфологии, больной начата системная химиотерапия по схеме СНОР.

Обсуждение

Т-клеточные лимфомы кожи составляют 70% от всех лимфом кожи, при этом более 50% из них приходится на различные варианты грибовидного микоза [21]. Подкожная ППТКЛ и первичная кожная γ/δ-Т-клеточная лимфома — это два различных варианта редких лимфом (<1% Т-клеточных НХЛ кожи), вовлекающих в процесс подкожные ткани, хотя до начала этого столетия они рассматривались как единое заболевание [2, 3]. Этим можно объяснить трудности исследователей, описывающих эти крайне редкие варианты НХЛ и анализирующих работы, опубликованные до выделения ППТКЛ в само-

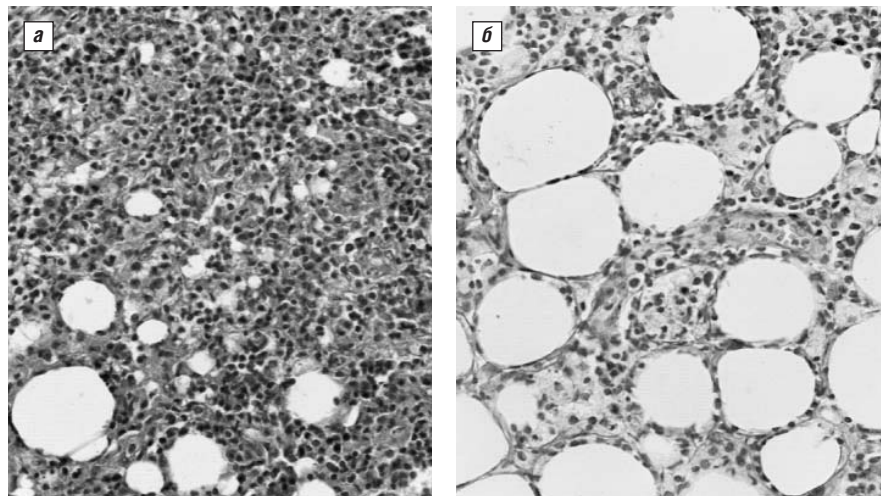


Рис. 5. Гистологические изменения подкожной жировой клетчатки. а — 2009 г. Полиморфно-клеточный инфильтрат. Множество пенистых липофагов и лимфоцитов; б — 2011 г. Инфильтрат из малых, средних и больших плейоморфных клеток с признаками формирования лимфоцитами кольца вокруг отдельных жировых клеток. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400

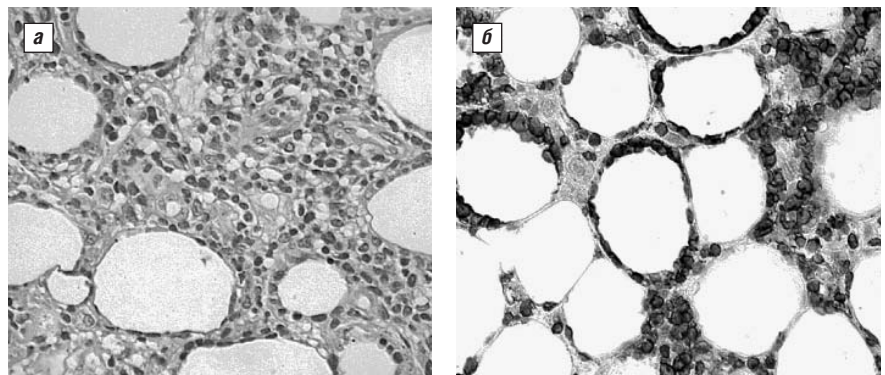


Рис. 6. Подкожная Т-клеточная лимфома. Гистологические изменения в биоптате подкожной клетчатки в 2012 г. Инфильтрация подкожного жира преимущественно плейоморфными лимфоцитами среднего размера. Лимфоциты формируют кольцо вокруг отдельных жировых клеток. а — окраска гематоксилином и эозином, ув.400; б — CD8+ клетки вокруг липоцитов. Иммунопероксидазная реакция, ув. 400

стоятельную нозологическую единицу [20]. Начало заболевания у женщины в молодом возрасте в нашем случае согласуется с сообщениями о том, что ППТКЛ несколько чаще развивается у женщин, чем у мужчин, в любом возрасте [24]. Наиболее масштабное исследование EORTC-группы по изучению кожных лимфом показало, что в 20% случаев ППТКЛ возникает в возрасте до 20 лет, тогда как медиана начала заболевания приходится на 35 лет [25]. Случаи развития ППТКЛ описаны и в детском возрасте, но фенотипические данные в некоторых случаях неполные [26, 27].

Встречаются поражения кожи в виде одиночных или множественных эритематозных подкожных образований или бляшек, которые обычно не подвергаются изъязвлению. Наиболее часто ППТКЛ локализуется на конечностях и туловище с размерами узлов от 0,5 до нескольких сантиметров [3, 4, 20, 21, 25]. Отсутствие специфических кожных изменений при ППТКЛ нередко приводит к ошибочным диагнозам Пн Вебера—Крисчена, узловатой эритемы, волчаночного Пн и других вариантов Пн. Длительная история «доброкачественного Пн» часто присутствует у больных до постановки диагноза НХЛ [18], что и наблюдалось в нашем случае.

Особенностью заболевания у нашей пациентки является массивность поражения подкожной ткани с распространением очагов поражения на кожу верхних конечностей, туловища, шеи, лица и возможность проследить формирование опухолевой инфильтрации морфологически на протяжении всего периода болезни. В литературе мы не встретили описаний больных с таким массивным поражением подкожной ткани, тогда как поражение кожи лица наблюдались в двух ранее рассматриваемых случаях [18, 28]. Возможно, поздняя диагностика после 4 лет течения заболевания привела к такому массивному поражению кожи, так же как и к возникновению системных симптомов (лихорадка, недомогание, повышенная утомляемость), что редко наблюдалось у больных с этим вариантом НХЛ [20]. Лабораторные нарушения, включающие цитопению, повышение уровней трансаминаз, а также гепатоспленомегалия часто встречаются при этой НХЛ [4], что наблюдалось и в нашем случае. При ППТКЛ описано также наличие клональных Т-клеток в периферической крови [29], редкие случаи поражения лимфатических узлов и костного мозга [30–32]. Гепатоспленомегалия встречается при ППТКЛ и не связана с опухолевым поражением [24]. Гемофагоцитарный синдром — редкое осложнение, связанное с агрессивным течением заболевания, развивается значительно реже, чем у больных с γ/δ -Т-клеточной лимфомой кожи [30, 31]. Появление стойкой лихорадки, гепатоспленомегалии, цитопении, быстрое прогрессирование опухолевых разрастаний и быстрый рост уровня ЛДГ не исключали возможности развития этого грозного осложнения у описываемой больной. Опухолевый инфильтрат поражает жировые дольки, обычно с минимальным вовлечением перегородок. Дерма и эпидермис, как правило, не вовлечены в патологический процесс. Размер неопластиче-

ских клеток подвержен колебаниям, но в каждом конкретном случае описываемой ППТКЛ — стабильный [4, 21], что характерно и для нашего наблюдения.

Наиболее яркой гистологической особенностью этой опухоли является образование кольцевидных структур из опухолевых клеток с большими ядрами, агрегированным хроматином и скудной цитоплазмой, окружающих отдельные жировые клетки. Реактивные гистиоциты часто присутствуют, особенно в областях жировой инфильтрации и деструкции. Другие воспалительные клетки в типичных случаях отсутствуют, в том числе плазматические клетки, которые часто наблюдаются при волчаночном Пн [2–4, 20, 21, 25]. Все вышеизложенные гистологические изменения, характерные для ППТКЛ, были обнаружены при исследовании трех последовательно выполненных биоптатов кожи и подкожной клетчатки в нашем случае, за исключением плазматических клеток, что затрудняло проведение дифференциальной диагностики между Пн Вебера—Крисчена, энзиматическим Пн и волчаночным Пн. Опухолевые клетки имеют зрелый α/β -Т-клеточный фенотип, обычно CD8+, с экспрессией цитотоксических молекул, включая granzyme B, perforin и Т-клеточный внутриклеточный антиген (TIA 1) [24, 32]. Клетки экспрессируют β F1 и негативны по CD56, что позволяет проводить дифференциальную диагностику с γ/δ -Т-клеточной лимфомой [32, 33]. Молекулярный анализ генов Т-клеточного рецептора демонстрирует моноклональную реаранжировку в большинстве случаев и отсутствие ДНК вируса Эпштейна—Барр в биоптатах [2, 4]. Специфические генетические нарушения при этом типе лимфом не описаны.

Таким образом, результаты проведенного нами морфологического (отсутствие поражения дермы и эпидермиса), иммуноморфологического (наличие CD8+ неопластических клеток, формирующих кольца вокруг жировых клеток, granzyme+) и молекулярного исследования (моноклональная реаранжировка гена Т-клеточного рецептора) позволило диагностировать ППТКЛ и исключить первичную кожную γ/δ -Т-клеточную лимфому. Следует отметить, что тщательное морфологическое исследование биоптатов кожи больной за 2009 и 2011 гг. показало возможность диагностики НХЛ в 2011 г. при проведении соответствующих фенотипических и молекулярных исследований, тогда как клиническое течение и морфологические изменения в биоптатах кожи у больной в 2009 г. укладывались в картину Пн Вебера—Крисчена. Можно согласиться с точкой зрения многих исследователей, что специфические изменения, характеризующие ППТКЛ, обнаруживаются в небольших порциях подкожного жира, поэтому корректная диагностика на основании изучения небольших биопсий проблематична или даже невозможна. В некоторых случаях требуется проведение нескольких биопсий для постановки диагноза лимфомы, чтобы исключить различные варианты Пн, имеющие сходные клинические и гистологические проявления, как и в нашем описываемом случае [2–4, 20, 21, 25].

ЛИТЕРАТУРА

1. Lee L.A., Werth V.P. The skin and rheumatic disease. In Kelley's Textbook of Rheumatology. 8th ed. Eds G.S. Firestein, R.C. Budd, E.D. Harris et al. Philadelphia: Saunders-Elsevier, 2009;685–702.
2. Willemze R., Kerl H., Sterry W. et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Blood 1997;90:354–71.

3. Jaffe E.S., Ralfkiaer E. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Eds E.S. Jaffe, N.L. Harris, H. Stein, J.W. Vardiman. Lyon: EARC PRESS, 2001;212–5.
4. Jaffe E.S., Gaulard P., Ralfkiaer E. et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Eds S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. 4th ed. Lyon: EARC PRESS, 2008;294–5.
5. Winkelmann R.K., Bowie E.J.W. Hemorrhagic diathesis associated with benign histiocytic, cytophagic panniculitis and systemic histiocytosis. *Arch Intern Med* 1980;140:1460–3.
6. Craig A.J., Cuaing H., Thomas G. et al. Cytophagic histiocytic panniculitis: a syndrome associated with benign and malignant panniculitis – case comparison and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:721–36.
7. Hytioglou P., Phelps R.G., Wattenberg D.J., Strauchen J.A. Histiocytic cytophagic panniculitis: molecular evidence for a clonal T-cell disorder. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:333–6.
8. Willis S.M., Opal S.M., Fitzpatrick J.E. Cytophagic histiocytic panniculitis: systemic histiocytosis presenting as chronic, non-healing, ulcerative skin lesions. *Arch Dermatol* 1985;121:910–3.
9. Iwatsuki R., Harada H., Ohtsuka M. et al. Latent Epstein-Barr virus infection is frequently detected in subcutaneous lymphoma associated with hemaphagocytosis but not in non-fatal cytophagic histiocytosis panniculitis. *Arch Dermatol* 1997;133: 787–8.
10. White J.W., Winkelmann R.K. Cytophagic histiocytic panniculitis is not always fatal. *J Cutan Pathol* 1989;16:137–44.
11. Вербенко Е.В. Спонтанный панникулит. В кн.: Кожные и венерические болезни. Рук-во для врачей. Под ред. Ю.К. Скрипника. М.: Медицина, 1995;2:399–410.
12. Arnulf D., Copie-Bergman C., Delfau-Larue M.N. et al. Non-hepatosplenic γ/δ T-cell lymphoma: a subset of cytotoxic lymphomas with mucosal or skin localization. *Blood* 1998;91:1723–31.
13. Chan J.K.C. Peripheral T-cell and NK-cell neoplasms: an integrated approach to diagnosis. *Mod Pathol* 1999;12:177–99.
14. Kim Y.C., Kim S.C., Yang W.I. et al. Extranodal NK/T-cell lymphoma with extensive subcutaneous involvement, mimicking subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma. *Int J Dermatol* 2002;41:919–21.
15. Munn S.E., McGregor J.M., Jones A. et al. Clinical and pathological heterogeneity in cutaneous γ/δ T-cell lymphoma: a report of three cases and review of the literature. *Br J Dermatol* 1996;135:976–81.
16. Santucci M., Pimpinelli N., Massi D. et al. Cytotoxic/natural killer cell cutaneous lymphomas: report of the EORTC cutaneous lymphoma task force workshop. *Cancer* 2003;97:610–27.
17. White J.W. Jr, Winkelmann R.K. Weber-Christian panniculitis: a review of 30 cases with this diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:56–62.
18. Hoque S.R., Child F.J., Wittaker S.J. et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a clinicopathological, immunophenotypic and molecular analysis of six patients. *Br J Dermatol* 2003;148:516–25.
19. Margo C.M., Crowson A.N., Kovatich A.J., Burns F. Lupus profundus, indeterminate lymphocytic lobular panniculitis and subcutaneous T-cell lymphoma: a spectrum of subcuticular T-cell lymphoid dyscrasia. *J Cutan Pathol* 2001;28:235–47.
20. Cerroni L., Gatter K., Kerl H. Subcutaneous T-cell lymphoma. An illustrated guide to Skin Lymphoma. 2nd ed. Blackwell Publishing (USA, UK, Australia), 2004;59–65.
21. McDivitt D.L., Kumar S. Primary cutaneous T-cell lymphomas: rare subtypes. In: Hematopathology. Eds E.S. Jaffe, N.L. Harris, J.W. Vardiman et al. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011:617–28.
22. Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы. В кн.: Клиническая онкогематология: Рук-во для врачей. Под ред. М.А. Волкова. М.: Медицина, 2001:336–76.
23. Виноградова Ю.Э., Воробьев А.И. Т-клеточные лимфатические опухоли с поражением кожи. В кн.: Рук-во по гематологии. Под ред. А.И. Воробьева. Т. 2. М.: Ньюдиамед, 2003:121–7.
24. Kumar S., Krenacs L., Medeiros J. et al. Subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma is a tumor of cytotoxic T lymphocytes. *Hum Pathol* 1998;29:397–403.
25. Willemze R., Jansen P.M., Cerroni L. et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification and prognostic factors. An EORTC Cutaneous Lymphoma Group study of 83 cases. *Blood* 2007;111:838–45.
26. Taniguchi S., Kono T. Subcutaneous T-cell lymphoma in a child with eosinophilia. *Br J Dermatol* 2000;142:183–4.
27. Shani-Adir A., Lucky A.W., Prendiville J. et al. Subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma in children: response to combination therapy with cyclosporine and chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:518–22.
28. Au W.Y., Ng W.M., Choy C., Kwong Y.L. Aggressive subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: complete remission with fludarabine, mitoxantrone and dexamethasone. *Br J Dermatol* 2000;143:408–10.
29. Nishie W., Yokoto K., Sawamura D. et al. Detection of circulating lymphoma cells in subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2003;149:1081–2.
30. Gonzalez C.L., Medeiros L.J., Brazier R.M., Jaffe E.S. T-cell lymphoma involving subcutaneous tissue. A clinicopathologic entity commonly associated with hemophagocytic syndrome. *Am J Surg Pathol* 1991;15:17–27.
31. Koizumi K., Savada K., Nishio M. et al. Effective high-dose chemotherapy followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation in a patient with the aggressive form cytophagic histiocytic panniculitis. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:171–3.
32. Salhany K.E., Macon W.R., Choi J.K. et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: clinicopathologic, immunophenotypic, and genotypic analysis of alpha/beta and gamma/delta subtypes. *Am J Surg Pathol* 1998;22:881–93.
33. Toro J.R., Bealy M., Sorbara L. et al. Gamma delta T-cell lymphoma of the skin: a clinical, microscopic, and molecular study. *Arch Dermatol* 2000;136:1024–32.