Мухина Александра Валерьевна [1], Бекетов Алексей Алексеевич [2]
[1] ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского", Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (Симферополь)
[2] ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского", Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (Симферополь), кафедра патологической анатомии с секционным курсом, ассистент
Эл. почта: beketov.al.al.@gmail.com

Основные аспекты морфологической диагностики синдрома Сезари

Аннотация. Синдром Сезари – редкая форма Т-клеточной злокачественной лимфомы кожи, вызванная неопластическим перерождением клеток лимфоидного ряда и их пролиферацией в верхних слоях дермы. Ключевым признаком заболевания является эксфолиативная эритродермия. В настоящее время отмечаются трудности в дифференциальной диагностике синдрома Сезари, что обусловлено полиморфизмом клинической картины, имитирующей вторичные эритродермии, которые часто являются осложнением доброкачественных воспалительных дерматозов. В статье представлен обзор современных методов исследования цитоморфологических особенностей синдрома Сезари, позволяющих провести раннюю диагностику заболевания.
Ключевые слова: синдром Сезари, Т-клеточная злокачественная лимфома кожи, клетки Сезари.

Понятие о синдроме Сезари было введено в 1953 г. учеными H.Wilson и J.Fielding, которые выделили 3 главных симптома: лимфаденопатию, эритродермию, охватывающую до 80% поверхности кожи и развившуюся вследствие диффузной инфильтрации кожи неопластическими клетками, а также атипичные клетки в периферической крови, морфологической особенностью которых является складчатость ядер. Позже данные клетки стали называть «церебриформными» или клетками Сезари [1].

Синдром Сезари – лейкемический вариант Т-клеточной злокачественной лимфомы кожи. Медиана возраста первичной диагностики составляет 58 лет. Соотношение частоты диагностирования среди мужчин и женщин определяется как 2:1, соответственно [2].

Этиология заболевания до настоящего времени остается невыясненной, однако, существует предположение о причастности HTLV I и II типов к развитию синдрома Сезари [3, 4]. Тем не менее, данная гипотеза не была подтверждена современными исследованиями, которые показали, что серологическое свидетельство HTLV-I/II инфекции наблюдается только у 5-7% пациентов с синдромом Сезари [5, 6]. У большинства больных отмечаются хромосомные аберрации, представленные делециями в 10 и 17 хромосомах и дупликациями в 7 и 8 хромосомах. Однако, роль хромосомных аномалий при синдроме Сезари также не доказана.

Классическая триада, характеризующая заболевание, включает генерализованную эритродермию, лимфаденопатию с преимущественным поражением кубитальных, паховых и подмышечных лимфатических узлов, а также увеличение атипичных лимфоцитов, имеющих иммунофенотип Th2, в мазках крови более 1000 клеток/мм^3.

Рутинное физикальное обследование не позволяет с высокой достоверностью диагностировать синдром Сезари. Так, при внешнем осмотре кожа утолщена вследствие инфильтрации и имеет синюшный цвет. Отмечается лихенизация эпителия и дисхромия кожных покровов, развивается гиперкератоз стоп и ладоней,

дистрофические поражения ногтей и диффузная алопеция. Больные предъявляют жалобы на интенсивный зуд. Кроме того, определяются признаки нейропатии, включающие ощущение жжения, чувство стягивания кожи и парестезии. Таким образом, на первом этапе обследования дифференциальная диагностика синдрома Сезари с вторичными эритродермиями затруднена.

Для верификации диагноза, как и в случае иных неопластических процессов, используются морфологические методы исследования.

Синдром Сезари протекает в две стадии: эритематозную и инфильтративно-бляшечную. Каждая из них имеет свои морфологические особенности.

Первая стадия гистологически характеризуется наличием периваскулярных инфильтратов в верхних слоях дермы, состоящих из гистиоцитов, плазматических клеток и атипичных лимфоидных клеток с церебриформными ядрами. Также отмечается расширение межклеточных пространств вследствие скопления в эпидермисе межклеточной жидкости. Микроабсцессы Потрие на данной стадии встречаются редко.

Инфильтративно-бляшечная стадия имеет следующие патоморфологические признаки: клеточный полиморфизм инфильтрата, обилие клеток Сезари, присутствие микроабсцессов Потрие. Распространение инфильтрата в верхних слоях дермы носит преимущественно диффузный характер, а в нижних отмечается очаговость процесса [7].

В настоящее время существует множество комплексных цитологических методов, позволяющих своевременно диагностировать данную патологию.

В ранее проведенных исследованиях с помощью метода проточной цитометрии в мазках периферической крови были обнаружены патологические лимфоциты с иммунофенотипом CD2+; CD4+; CD7dim+; TcRαβ+; CD7-; CD26-, что позволило отнести их к популяции зрелых Т-хелперов. При накоплении данных клеток в поверхностных слоях дермы происходит повышенное выделение ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и нарушение регуляции межклеточного взаимодействия в области поражения [8, 9]. Продукция атипичными лимфоцитами ИЛ-4 и ИЛ-10 оказывает ингибирующее влияние на цитотоксические лимфоциты.

Т-лимфоцитарная природа клеток Сезари также может быть подтверждена с помощью цитохимической идентификации. При проведении исследования была выявлена отрицательная реакция на маркеры миелоидных клеток и положительная реакция на альфа-нафтилацетатэстеразу, активность которой возрастает при Т-лимфопролиферативных заболеваниях [10]. Кроме того, в клетках Сезари наблюдается резкое снижение активности кальциево-магниевой эндонуклеазы. Это вызывает нарушение структуры хроматина, что в свою очередь ведет к малигнизации клеток лимфоидного ряда [11].

Морфологические особенности клеток Сезари позволяют выделить 3 основных типа данных клеток, циркулирующих в периферической крови больного.

Мелкоклеточный вариант (7-10 мкм) характеризуется высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Цитоплазма определяется в виде узкого ободка, ядра отличаются гиперхромностью и многочисленными инвагинациями мембраны. Наблюдается глыбчатость и неравномерность распределения хроматина с его конденсацией у ядерной мембраны. В центральной части ядра таких клеток определяется инцизия.

Крупноклеточный вариант (12-15 мкм) отличается отсутствием гиперхромности, что свидетельствует о более молодой природе этих клеток. Цитоплазма более выражена и содержит единичные рибосомы, лизосомальные гранулы и вакуоли.

Двуядерные лимфоциты (9-11 мкм) являются результатом деления ядра по линии глубокой инцизии. Гиперхромность данных клеток умеренна за счет невыраженной глыбчатости хроматина.

Количественный анализ морфологических форм клеток Сезари в настоящее время широко применим для проведения дифференциальной диагностики. Так, при оценке лимфоцитограмм было выявлено, что для больных доброкачественными воспалительными дерматозами, которые сопровождаются эритродермией, не характерно наличие в периферической крови крупноклеточных и двуядерных форм, в то время как у больных синдромом Сезари содержание мелкоклеточных форм составляет 36%±6-7%, крупноклеточных – 10,5±2-3%, двуядерных лимфоцитов – 1,9±0.3% [12].

С целью выявления злокачественного перерождения лимфоидных клеток применяется метод цитофотометрии, основанный на окраске лимфоидных клеток реактивом Шиффа, специфичным для ДНК [12]. Полученные результаты позволили сделать вывод о высокой степени злокачественности лимфоцитов при синдроме Сезари, так как тетраплоидные клетки были определены в количестве 7-9%. Эти данные можно использовать в дифференциальной диагностике синдрома Сезари с доброкачественными воспалительными дерматозами, при которых тетраплоидные клетки не определяются. У больных эритродермической формой грибовидного микоза процент тетраплоидных клеток не превышает 5%.

В патологоанатомической практике специфичным маркером пролиферации, выявляемым иммуногистохимически, является антиген Ki-67, повышенная экспрессия которого наблюдается на мембране клеток Сезари [13, 14]. При рассматриваемом синдроме индекс пролиферативной активности приближается к 30%, что свидетельствует в пользу высокой агрессивности опухолевого процесса.

Одной из причин, вызывающих повышенную пролиферативную активность клеток Сезари, является дефицит экспрессии этими клетками SATB1, что вызывает резистентность к апоптозу, путем ингибирования FasL/CD95L транскрипции. В результате проведенных исследований было показано, что восстановление SATB1 в культуре клеток Сезари вызвало спонтанную клеточную гибель с сопутствующей активацией каспазы 8 и каспазы 3. Кроме того, эндогенная экспрессия FasL в клетках Сезари была увеличена на транскрипционных и трансляционных уровнях. Восстановление экспрессии SATB1 может представлять собой потенциальную целенаправленную молекулярную терапию синдрома Сезари, которая на данный момент не разработана [15].

Выбор вида лечения при синдроме Сезари зависит от тяжести заболевания и проводится с учетом степени инфильтрации кожи, выраженности лимфаденопатии и уровня лимфоцитов в крови. Наиболее эффективным методом первой линии терапии на данный момент является проведение экстракорпорального фотофореза. Данный метод не показан пациентам с поражением лимфатических узлов и висцеральных органов. IFN-α также может использоваться как препарат первой линии для лечения синдрома Сезари.

Заключение. Синдром Сезари – лейкемический вариант Т-клеточной злокачественной лимфомы кожи, характеризующийся генерализованной эксфолиативной эритродермией, лимфаденопатией, а также появлением атипичных лимфоцитов с церебриформными ядрами в периферической крови. Полиморфный инфильтрат в верхних слоях дермы, состоящий из плазматических клеток, гистиоцитов и клеток Сезари обусловливает клиническую картину заболевания, которая характеризуется появлением гиперемированных пятен и бляшек, неукротимым зудом и дистрофическими изменениями придатков кожи. Синдром Сезари характеризуется агрессивным течением. 5-летняя выживаемость после установления диагноза составляет 20%, что обусловлено снижением количества CD8+ лимфоцитов по отношению к Th2-клеткам и присоединением оппортунистической инфекции. В связи с этим, огромное значение приобретает

ранняя и достоверная диагностика данного заболевания, которая в настоящее время возможна только при помощи морфологических методов.

Ссылки на источники

1. Curth H.O. Skin lesions and internal carcinoma // Cancer of the skin / Eds.R. Adrade, S.L. Gumport, G.L. Popkin, T.D Rees. - Philadelphia, W.B. Saunders, 1976. - P.1308-1343.
2. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas / R. Willemze, Elaine S. Jaffe, Günter Burg, L. Cerroni // Blood. - 2005. - №105. - P. 3768-3785.
3. Lessin S.R. Retroviruses and cutaneous T-cell lymphoma / S.R. Lessin, B.R. Vowels, A.H. Rook // Seminars in dermatology. - 1994. - №13. - P. 160.
4. Zucker-Franklin D. The role of human T-cell lymphotropic viruses (HTLV-1/2) in cutaneous T-cell lymphomas / D. Zucker-Franklin, B.A. Pancake // Seminars in dermatology. - 1994. - №13. - P. 160.
5. Wood G. Evidence against a role for HTLV-1 in the pathogenesis of american cutaneous T-cell lymphoma / G. Wood, A. Savekar, J. Schafeer // Journal of Investigative Dermatology. - 1996. - №107. - P. 301.
6. Mycosis fungoides and Sezary syndrome are not associated with HTLV-1 infection: an international study / A. Bazarbachi, V. Soriano, R. Pawson et al. // British Journal of Haematology. - 1997. - №98. - P. 927-933.
7. Зайцева О.И. Коморбидность, молекулярно-генетические характеристики и комплексная терапия ранних стадий Т-клеточных злокачественных лимфом кожи: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.10 / Зайцева Ольга Игоревна; [Место защиты: Российский государственный медицинский университет]. - Москва, 2016. - 111 с.
8. Berengo M.G. The relevance of the CD4+ CD26- subset in the identification of circulating Sezary cells / M.G. Berengo, M. Novelli, P. Quaglino // British Journal of Dermatology. - 2001. - №144(1). - P. 125-135.
9. Wood G.S. Leu-8/CD7 antigen expression by CD3+ T cells: comparative analysis of skin and blood in mycosis fungoides / Sezary syndrome relative to normal blood values / Wood G. S., Hong S. R., Sasaki D. T. // Journal of the American Academy of Dermatology. - 1990. - №22(4). - .P. 602-607.
10. Brown J. Acanthosis nigricans: a study of 90 of cases / J. Brown, R.K. Winkelmann, R.F. Randall // Medicine. - 1996. - №47. - P. 33-51.
11. Subcorneal pustular dermatosis and IgA myeloma / G.J. Anhalt, R.K. Joshi, A. Abamni, M.T. Jena // The new England Journal of Medicine. - 1990. - №323. - P.1729-1735.
12. Davies N.I.J. Multicentric reticulohistiocytosis / N.I.J. Davies, H.H. Roenigk, W.A. Hawk // Archives of dermatology. - 1968. - №97. - P. 543-547.
13. George L. Kumar. Иммуногистохимические методы / George L. Kumar, Lars Rudbeck.: пер. с анг. Г.А.Франка., П.Г. Малькова. - М., 2011. – 224 с.
14. Пожарисский К.М. Значение иммуногистохимических методик для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний / К.М. Пожарисский, Е.Н. Леенман // Архив патологии. - 2000. - №5. - С. 3-11.
15. Deficiency of SATB1 expression in Sézary cells causes apoptosis resistance by regulating FasL/CD95L transcription / Yang Wang, Mingwan Su, Liang L. et al. // Blood. - 2011. - №117. - P. 3826-3835.