

Д.Ф. Глузман, д.м.н., профессор, Л.М. Скляренко, д.м.н., В.А. Надгорная, к.б.н., Т.С. Ивановская, Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, г. Киев

Лимфолиферативные процессы, ассоциированные с иммунодефицитом

Группа ассоциированных с иммунодефицитом лимфолиферативных нарушений включает заболевания, связанные с первичными иммунными нарушениями; лимфомы, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией; пострасплатационные, другие ятрогенные лимфолиферативные заболевания (ЛПЗ), ассоциированные с иммунодефицитом.

Лимфолиферативные заболевания, ассоциированные с первичными иммунными нарушениями

ЛПЗ, ассоциированные с первичными иммунодефицитными состояниями (ИДС), возникают в результате иммунологической недостаточности первичного происхождения или иммунорегуляторных нарушений. В связи с тем что в основе развития более 60 известных первичных (врожденных) ИДС лежат различные патогенетические механизмы, связанные с теми или иными наследственными клеточными аномалиями, рассматриваемая группа ЛПЗ может иметь различные патологические и клинические проявления. К числу первичных ИДС, наиболее часто ассоциирующихся с ЛПЗ, относятся атаксия-телеангиэктазия (АТ), частота которой среди всех первичных ИДС составляет 2-8%, синдром Вискотта-Олдрича (СВО, 1-3%), варибельные формы иммунологической недостаточности (обычные) (ВИНО, 21-31%), тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД, 1-5%), лимфолиферативное состояние, сцепленное с X-хромосомой (ХЛПС, <1%), синдром хромосомных поломок Ниймеген (NBS), гипер-IgM-синдром (1-2%) и аутоиммунный лимфолиферативный синдром (АИЛС, <1%).

Эпидемиология и этиология

Показатели смертности от всех форм онкологических заболеваний в различных возрастных группах больных с первичными ИДС в 10-20 раз выше, чем среди населения в целом. В то же время, учитывая, что первичные ИДС встречаются редко, частота ассоциированных с ними ЛПЗ является низкой. За исключением ВИНО, ЛПЗ, ассоциированные с первичным иммунодефицитом, выявляются в основном у детей, чаще у мальчиков, чем у девочек. Обусловлено это тем, что ряд первичных генетических аномалий, таких как ТКИД, ХЛПС, СВО и гипер-IgM-синдром, относятся к числу сцепленных с X-хромосомой.

В возникновении ряда ЛПЗ, ассоциированных с первичными ИДС, существенную роль играет вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ). Обусловленная нарушениями Т-клеточного контроля неполноценность иммунного ответа может привести к развитию ЛПЗ, в т. ч. ассоциированных с первичным ИДС.

При СВО, как известно, иммунологические нарушения обусловлены функциональными дефектами Т-клеток, В-клеток, нейтрофилов и макрофагов. Особенно выраженными являются дефекты функционирования Т-клеточной системы, что приводит к увеличению тяжести проявлений заболевания. Гипер-IgM-синдром возникает в результате мутаций в генах антигена CD40 и CD40-лиганда, которые влияют на взаимодействие между Т-клетками и В-клетками и приводят к нарушению дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки.

При АИЛС мутации в генах FAS или FASL могут непосредственно влиять на пролиферацию лимфоцитов и приводить к аккумуляции лимфоидных клеток, неспособных подвергаться апоптозу. Это, в свою очередь, приводит к повышению содержания CD4, CD8 Т-клеток в лимфоидной ткани и периферической крови. При АИЛС выраженность нарушений апоптоза коррелирует с риском развития

ЛПЗ. Значимость мутаций в генах FAS в развитии ЛПЗ подтверждается тем, что спорадические мутации FAS ассоциируются с развитием лимфом даже при отсутствии иммунологических нарушений.

При АТ аномальные механизмы репарации ДНК, обусловленные мутациями гена ATM, могут приводить к возникновению лимфом, лейкозов и других опухолей. В крови этих больных могут обнаруживаться клоны нелейкемических Т-клеток с транслокациями генов TCR, подобными наблюдающимися при соответствующих формах ЛПЗ.

NBS также развивается в результате дефектов репарации ДНК, вызванных мутациями в гене NBS1. Это приводит к многочисленным разрывам хромосом и транслокациям, включая гены рецепторов антигенов. ЛПЗ являются одними из наиболее частых новообразований, возникающих при данной форме первичного ИДС. У пациентов с варибельным ИДС обычного типа обнаруживается выраженная лимфоидная гиперплазия в легких и органах желудочно-кишечного тракта, на основе которой возникает агрессивное ЛПЗ.

Очаги поражения чаще экстранодальные, обнаруживаются в органах желудочно-кишечного тракта, легких, центральной нервной системе (ЦНС). Симптоматика соответствует наблюдающейся при инфекциях или новообразованиях (лихорадка, слабость, синдромы, напоминающие инфекционный мононуклеоз (ИМ)). При ряде заболеваний, таких как ХЛПС и АИЛС, развитие ЛПЗ может быть первым проявлением основного ИДС.

Цитоморфология

Как и при других ИДС, пролиферация лимфоидных клеток у больных с первичным ИДС может быть представлена гиперплазией, инфильтратами из полиморфных лимфоидных клеток, подобными возникающим после трансплантации органов и тканей, и лимфомами, не отличающимися от развивающихся у больных при отсутствии ИДС.

Неопухольевые поражения

Инфекция ВЭБ при первичных ИДС может привести к возникновению фатального ИМ, характеризующегося пролиферацией полиморфных лимфоидных клеток с признаками плазматоидной и иммунобластной дифференцировки, появлением клеток, напоминающих клетки Березовского-Штернберга. Подобное нередко наблюдается у пациентов с ТКИД и ХЛПС. Системная пролиферация патологических В-клеток обнаруживается как в лимфоидных, так и в других органах, наиболее часто — в терминальном отделе тощей кишки. При изучении пунктатов костного мозга, как правило, обнаруживаются признаки гемофагоцитарного синдрома.

При первичном ИДС типа ВИНО пролиферация лимфоидных клеток с распространением на паракортикальную зону, включающая гиперплазию фолликулов, определяется в лимфатических узлах и экстранодальных очагах поражения. Встречаются крупные атипические клетки, напоминающие клетки Березовского-Штернберга.

При АИЛС основным проявлением процесса является экспансия в лимфатических узлах, селезенке и появлении

в периферической крови CD4/CD8⁺/αβCD45RA⁺/CD45RO⁻ Т-клеток. Ядра указанных Т-клеток имеют своеобразную структуру хроматина, присущую незрелым клеткам, что может привести к ошибочному установлению диагноза Т-клеточной лимфомы. Часто наблюдается выраженная гиперплазия фолликулов с прогрессирующей трансформацией зародышевых центров.

Гипер-IgM-синдром характеризуется появлением в периферической крови циркулирующих IgM⁺ и IgD⁺ В-клеток. В лимфатических узлах отсутствуют зародышевые центры. В экстранодальных очагах, обнаруживаемых преимущественно в органах желудочно-кишечного тракта и печени, происходит аккумуляция вырабатывающих IgM плазматических клеток. Эти поражения могут быть обширными и заканчиваться фатально без прогрессирования в клональное ЛПЗ.

Имунофенотип

При АИЛС в костном мозге и периферической крови наблюдается экспансия популяции наивных Т-клеток с фенотипом CD3⁺/CD4⁺/CD8⁻/CD45RA⁺/CD45RO⁻. На поверхностных мембранах Т-клеток может обнаруживаться экспрессия антигена CD57 и не выявляется антиген CD25. Отмечается увеличение количества поликлональных CD5⁺ В-лимфоцитов. У пациентов с гипер-IgM-синдромом в периферической крови обнаруживаются В-лимфоциты, на поверхностных мембранах которых выявляются исключительно IgM и IgD.

Неходжкинские лимфомы

Лимфомы, развивающиеся у лиц с первичными ИДС, по цитоморфологическим признакам не отличаются от возникающих в иммунокомпетентном организме.

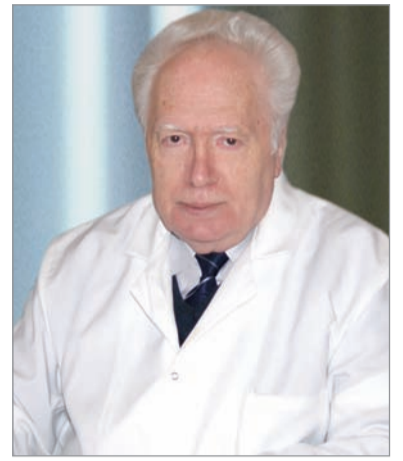
Повышенная частота гранулематоза Вегенера, связанного с индуцируемой ВЭБ пролиферацией В-клеток, сочетающейся с выраженной инфильтрацией Т-лимфоцитами, отмечается у пациентов с СВО. Наиболее частым типом лимфоидных новообразований у пациентов с приобретенным ИДС является диффузная В-крупноклеточная лимфома. Нередко у подобных больных выявляются также лимфома Ходжкина (ЛХ), лимфома Беркитта и периферические Т-клеточные лимфомы. При АТ и NBS Т-клеточные лимфомы и лейкозы возникают чаще, чем В-клеточные лимфолиферативные заболевания. Редкие случаи периферических Т-клеточных лимфом диагностируются у больных с АИЛС. У пациентов, страдающих первичными ИДС, могут выявляться также такие опухолевые заболевания, как Т-лимфобластная лимфома/лейкоз и Т-пролимфоцитарный лейкоз.

Лимфома Ходжкина

ЛПЗ со всеми морфологическими и фенотипическими признаками, присущими классической ЛХ, описаны у больных с СВО и АТ. У пациентов с АИЛС, помимо этого, может диагностироваться нодулярный вариант ЛХ с преобладанием лимфоцитов.

Имунофенотип клеток опухолей у больных с первичным ИДС

Большинство лимфом у пациентов с первичными ИДС имеют В-клеточную



Д.Ф. Глузман

природу, и в этой связи на поверхностных мембранах экспрессируется спектр В-линейных антигенов, соответствующих стадиям дифференцировки неопластических клеток. Инфицирование ВЭБ нередко ведет к нарушению регуляции выработки В-клеточных антигенов. Так, при использовании иммуногистохимических методов антигены CD20, CD19 и CD79a могут не выявляться совсем или обнаруживаться на небольшом количестве клеток при ВЭБ-положительных ЛПЗ. Антиген CD30, напротив, экспрессируется в большинстве подобных случаев. В клетках с признаками плазматоидной дифференцировки в цитоплазме определяются иммуноглобулины одного класса и подтипа. При отдельных типах В- и Т-клеточных лимфом у больных с первичными ИДС иммунофенотип опухолевых клеток не отличается от соответствующих форм новообразований, возникающих у больных с нормально функционирующей иммунной системой.

Цитогенетические

и молекулярно-генетические аномалии

ЛПЗ, развивающиеся у больных с первичными ИДС, представлены широким спектром патологических процессов — от реактивных до злокачественных высокоагрессивных. Они могут быть поликлональными, олиго- и моноклональными. В последнем случае, например при диффузной В-крупноклеточной лимфоме или лимфоме Беркитта, выявляется клональная перестройка генов тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов. Данные по изучению клональных перестроек в Т-клеточных лимфомах пока немногочисленны.

Выявляемые у больных генетические изменения могут быть прежде всего связаны с первичными формами иммунологической недостаточности, такими, например, как мутации гена FAS при АИЛС, гена, кодирующего SAP/SLAM, при ХЛПС, многочисленными разрывами хромосом при NBS. Другие аномалии могут возникать в процессе развития различных форм ЛПЗ. При АТ, кроме мутаций в гене ATM, могут выявляться инверсии и транслокации генов TCR, повреждения хромосом 7(7q32-35 и 7q15) и 14(14q11-12). Транслокации с вовлечением гена TCL1 могут приводить к возникновению ряда Т-клеточных ЛПЗ, таких как Т-лимфобластная лимфома/лейкоз и Т-пролимфоцитарный лейкоз. Отмечаются и другие перестройки, включая inv(7)(p13q35), t(7;7)(p13;q35), t(7;14)(p13;q11), t(14;14)(q11;q32).

Факторы прогноза

Прогноз зависит как от формы первичного ИДС, так и от типа развившегося на этой основе ЛПЗ. Важным фактором риска является также состояние иммунологической реактивности организма. Большинство из указанных лимфолифера-

тивных процессов, за исключением АИЛС и ВИНО, характеризуются агрессивным течением. В каждом отдельном случае прогноз должен определяться индивидуально. При вызванном ВЭБ ИМ основной причиной гибели больных служит развитие гемофагоцитарного синдрома, сочетающегося с выраженной цитопенией, нарушением функций печени, коагулопатией и осложнениями инфекционной природы.

При лечении больных учитывается природа опухолевого процесса и базисных генетических нарушений. У пациентов с ТКИД, СВО и гипер-IgM-синдромом применяется трансплантация аллогенного костного мозга.

Лимфомы, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией

Лимфомы, возникающие у ВИЧ-положительных больных, как правило, имеют В-клеточную природу и относятся к числу крайне агрессивных. Часть из них связана с развивающимся синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) и у некоторых больных может быть манифестацией первых признаков заболевания.

В эту группу входят гетерогенные по своей природе новообразования, обнаруживающиеся как у пациентов с отсутствием нарушений в иммунной системе, так и у инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). К числу наиболее часто встречающихся относятся лимфома Беркитта, диффузная В-крупноклеточная лимфома (нередко с поражением ЦНС), лимфома с первичным появлением экссудатов в серозных полостях, плазмобластная лимфома. У ВИЧ-инфицированных отмечается также увеличение частоты выявления ЛХ.

Эпидемиология

Заболеемость всеми подтипами неходжкинских лимфом у ВИЧ-инфицированных в 60-200 раз выше, чем у здоровых людей. А частота таких форм, как первичная лимфома ЦНС и лимфома Беркитта, в период, предшествующий активному применению антиретровирусной терапии, превышала соответствующие показатели у населения в целом более чем в 1000 раз. В настоящее время при проведении подобной терапии, приведшей к уменьшению смертности больных на 75%, существенно (более чем в 2 раза) снизился и риск развития лимфом.

Этиология и патогенез

Разнообразие гистологических форм лимфом у ВИЧ-инфицированных, вероятно, обусловлено особенностями патогенетических механизмов. К их числу следует отнести хроническую антигенную стимуляцию, генетические аномалии, нарушение регуляции выработки цитокинов (ИЛ-6 и ИЛ-10), роль ВЭБ и вируса герпеса человека 8 типа (HHV8). Следует отметить снижение числа ВЭБ-положительных лимфом после внедрения антиретровирусной терапии. Лимфомы, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией, характеризуются наличием ряда общих генетических аномалий с вовлечением генов MYC, BCL6 и ряда опухолевых супрессорных генов. Лимфомогенез носит многостадийный характер, о чем свидетельствует обнаружение поликлональной и олигоклональной природы лимфоидных пролифератов на более ранних этапах развития патологического процесса.

ВЭБ идентифицируется в опухолевых клетках в среднем у 40% пациентов с ВИЧ-ассоциированными лимфомами. Частота его обнаружения значительно варьирует в зависимости от локализации и гистологической формы новообразования. Так, ВЭБ обнаруживается в 80-100% случаев первичных лимфом ЦНС и лимфом в виде экссудатов, в 80% диффузных В-крупноклеточных лимфом и в клетках 30-50% больных лимфомой Беркитта. HHV8 специфически ассоциируется с первичными лимфомами в виде экссудатов, сочетающимися с выраженными признаками иммуносупрессии.

Клинические признаки

Особенностью лимфом данного типа является частая экстраанодальная локализация. Очаги поражения обнаруживаются в органах желудочно-кишечного тракта, ЦНС (более редко в эру антиретровирусной терапии), в печени, костном мозге. В периферической крови патологические клетки выявляются крайне редко – в фазе лейкемизации при лимфоме Беркитта. Опухолевые инфильтраты могут выявляться также в легких, коже, молочной железе, яичках, ротовой полости. Гиперплазированные лимфатические узлы ранее обнаруживались у 30% больных, а в последние годы при применении антиретровирусной терапии – почти у половины пациентов.

Большинство больных с лимфомами, ассоциированными с ВИЧ-инфекцией, обращаются за медицинской помощью в развернутой стадии заболевания.

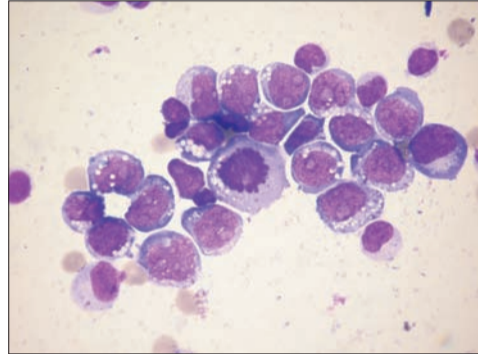


Рис. 1. Клетки лимфомы Беркитта в плевральном экссудате

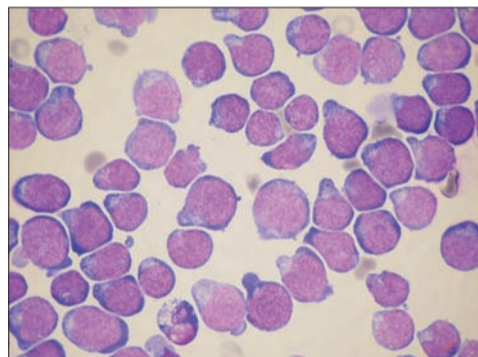


Рис. 2. В-крупноклеточная лимфома, иммунобластный вариант (тонкоклеточный пунктат лимфатического узла)

Существует связь между подтипом лимфом и статусом ВИЧ-инфицированных. Так, диффузная В-крупноклеточная лимфома чаще диагностируется у длительно болеющих СПИДом при наличии оппортунистических инфекций и низком количестве CD4⁺ Т-лимфоцитов (<100×10⁶/л). Лимфома Беркитта, напротив, обнаруживается у ВИЧ-позитивных пациентов спустя короткий период после установления диагноза при более высоком абсолютном количестве CD4⁺ Т-лимфоцитов (<200×10⁶/л).

Цитоморфология

У ВИЧ-позитивных больных могут обнаруживаться различные типы лимфом, включая агрессивные В-клеточные лимфомы, возникающие спорадически при отсутствии ВИЧ-инфекции, и лимфомы, которые можно рассматривать как специфические для больных СПИДом.

К числу первых относится лимфома Беркитта, составляющая около 30% всех ВИЧ-ассоциированных лимфом. При этом опухоли, обнаруживаемые у части больных, имеют морфологические признаки классической лимфомы Беркитта, описанные ранее. В 70% случаев, что более характерно для больных СПИДом, при микроскопическом исследовании выявляются неопластические клетки среднего размера с базофильной цитоплазмой, эксцентрично расположенным ядром, содержащим ядрышко (рис. 1). В цитоплазме этих клеток с признаками плазматоидной дифференцировки обнаруживаются иммуноглобулины.

При диффузной В-крупноклеточной лимфоме, составляющей 25-30% всех ВИЧ-ассоциированных лимфом, в очагах

поражения содержатся многочисленные центробласты с примесью варьирующего количества иммунобластов. ВЭБ при этом типе лимфом определяется в 30% случаев. Диффузные В-крупноклеточные лимфомы, содержащие более 90% иммунобластов и имеющие, как правило, признаки плазматоидной дифференцировки, классифицируются как иммунобластный вариант (рис. 2). Последний составляет около 10% всех ВИЧ-ассоциированных лимфом, содержит в 90% случаев ВЭБ и развивается в поздних стадиях заболевания, вызываемого ВИЧ. К иммунобластному типу относится большинство первичных лимфом ЦНС.

При ЛХ с учетом клеточного состава очага поражения чаще всего определяется смешанноклеточный вариант или гистологический вариант лимфоидного истощения. В некоторых случаях диагностируется вариант нодулярного склероза. Практически во всех случаях при ЛХ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, определяется ВЭБ. Неопластические клетки являются ЕВЕР-положительными, в них экспрессируется латентный мембранный белок 1 (LAMP1).

У ВИЧ-инфицированных пациентов, как у детей, так и у взрослых, в редких случаях может диагностироваться МАЛТ-лимфома, лимфомы из периферических Т-клеток и ЕК-клеток.

К числу лимфом, которые могут считаться более специфическими для ВИЧ-положительных пациентов, относятся лимфома с первичным развитием экссудатов и плазмобластная лимфома.

Факторы прогноза

В период, предшествующий применению высокоактивной антиретровирусной терапии, у больных с ВИЧ-ассоциированными лимфомами всех типов частота полных ремиссий составляла 50%. Показатели 2-летней выживаемости были ниже у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой, чем у пациентов с лимфомой Беркитта. Прогноз у больных лимфомой с первичным развитием экссудатов крайне неблагоприятный. К числу неблагоприятных прогностических факторов относятся возраст больных (старше 35 лет), III-IV стадия заболевания, степень выраженности иммунодефицита, содержание CD4⁺ Т-лимфоцитов <100×10⁶/л. При использовании современной эффективной терапии удается достичь полной ремиссии и увеличения сроков выживаемости более чем у 30% больных.

Посттрансплантационные и другие ятрогенные лимфопролиферативные нарушения, ассоциированные с иммунодефицитом

Посттрансплантационные лимфопролиферативные нарушения (ПТЛПН) являются следствием иммуносупрессии у реципиентов при трансплантации ряда органов и тканей, костного мозга и стволовых клеток. ПТЛПН представлены спектром лимфо- или плазмобластных пролиферативных процессов – от вызываемых ВЭБ поликлональных, подобных ИМ, до ВЭБ⁺ и ВЭБ⁻ моноклональных, не отличающихся от ряда форм В-клеточных и, реже, Т-клеточных лимфом, диагностируемых у пациентов с ненарушенной иммунологической реактивностью. Возникающие у реципиентов после аллогенной трансплантации ПТЛПН, мономорфные и типа ЛХ, лимфоидные новообразования на основе гистологического и иммуногистохимического исследования подразделяются на отдельные типы, соответствующие выделяемым в классификации Всемирной организации здравоохранения (2008). Это не касается индолентных В-клеточных лимфом (фоликулярных и МАЛТ-лимфом), которые развиваются и в нормальном иммунокомпетентном организме.

Эпидемиология

На характеристики ПТЛПН оказывает влияние ряд обстоятельств (возраст больных, тип аллотрансплантата, режимы

иммуносупрессии). К числу наиболее важных идентифицированных факторов риска развития ВЭБ-положительных ПТЛПН относится ВЭБ-серонегативность в момент проведения трансплантации. Наиболее низкая частота возникновения ПТЛПН (<1%) отмечается у взрослых пациентов при пересадке почки. При трансплантации печени и сердца развитие ПТЛПН возможно у 1-2% реципиентов. При пересадке легкого, комплекса сердце/легкие и тонкого кишечника возможный риск возникновения ПТЛПН наиболее высок – 5%. У детей частота ПТЛПН значительно выше, что в большинстве случаев ассоциируется с первичной ВЭБ-инфекцией в посттрансплантационном периоде. Низкий риск возникновения ПТЛПН наблюдается при трансплантации стволовых клеток и костного мозга (~1%). Раннее развитие ПТЛПН (в сроки до 1 года) отмечается при избирательном удалении из костного мозга доноров Т-клеток, применении антигемоцитарного глобулина (АТГ) или анти-CD3 моноклональных антител. Вероятность появления ПТЛПН увеличивается до 22% у реципиентов при наличии двух или более факторов риска.

Лимфомы редко диагностируются после трансплантации аутологичного костного мозга. Они могут быть связаны скорее с применением высокодозовой иммуносупрессивной терапии. Поэтому более правильно будет относить их к ятрогенным, а не к посттрансплантационным, ассоциированным с иммунодефицитом, лимфопролиферативным нарушениям.

Этиология

Большинство ПТЛПН ассоциировано с ВЭБ-инфекцией (обычно типа А). Значительная часть их представляет собой ВЭБ-индуцированные моноклональные В-клеточные пролиферации. Реже встречаются поликлональные В-клеточные и моноклональные Т-клеточные лимфопролиферативные нарушения. Около 30% всех ПТЛПН являются ВЭБ-негативными. Среди Т-клеточных ПТЛПН около 70% ВЭБ-негативных. Эта группа новообразований встречается преимущественно у взрослых, возникает в более поздние сроки после трансплантации, имеет мономорфный клеточный состав. Описаны посттрансплантационные первичные лимфомы экссудатов, ассоциированные с HHV8, однако этиология подавляющего большинства ВЭБ-негативных Т-клеточных ПТЛПН остается неизвестной. Полагают, что некоторые из них могут вызываться ВЭБ, другими неизвестными вирусами, а часть связана с хронической антигенной стимуляцией, обусловленной самим трансплантатом.

Большинство ПТЛПН (более 90%) у реципиентов, которым пересажены органы, возникают из клеток хозяина, и только немногие имеют донорское происхождение (более часто при аллотрансплантации печени и легкого). В отличие от этого основное число ПТЛПН у реципиентов при аллогенной трансплантации костного мозга возникает, как и следовало ожидать, из клеток донора. Обусловлено это тем, что при успешной пересадке органов и тканей, как правило, все функционирующие клетки иммунной системы имеют донорское происхождение.

Выделяют следующие категории ПТЛПН.

- Ранние поражения:
 - плазмобластная гиперплазия;
 - поражения, напоминающие ИМ.
- Полиморфные ПТЛПН
- Мономорфные ПТЛПН (классифицируемые подобно лимфомам, которым они соответствуют):
 - В-клеточные новообразования (диффузная В-крупноклеточная лимфома, лимфома Беркитта, плазмобластная миелома, плазмобластоподобные поражения и др.);
 - Т-клеточные новообразования (периферическая Т-клеточная лимфома, НИО, гепатоспленическая Т-клеточная лимфома и др.);
 - ПТЛПН типа классической ЛХ.

Продолжение на стр. 38.

Д.Ф. Глузман, д.м.н., профессор, Л.М. Скляренко, д.м.н., В.А. Надгорная, к.б.н., Т.С. Ивановская, Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, г. Киев

Лимфопролиферативные процессы, ассоциированные с иммунодефицитом

Продолжение. Начало на стр. 36.

Ранние поражения — плазмочитарная гиперплазия и ПТЛПН, напоминающие ИМ. Лимфоидные пролифераты, возникающие у реципиентов при аллогенной трансплантации, при сохранении гистоструктуры пораженных органов (синусов лимфатических узлов, крипт миндалин и наличии в некоторых случаях остаточных реактивных фолликулов, напоминающих индуцированные фторидом). Указанные ранние поражения, которые следует дифференцировать с неспецифическими хроническими воспалительными процессами, чаще возникают у детей, чем у взрослых реципиентов, у которых ранее не обнаруживался ВЭБ; могут подвергаться регрессии — спонтанной или при снижении дозы иммунодепрессантов. ПТЛПН, напоминающие ИМ, могут приводить к фатальному исходу. В некоторых случаях на основе ранних поражений могут возникать полиморфные и мономорфные ПТЛПН. Плазмочитарная гиперплазия характеризуется наличием большого количества плазматических клеток, малых лимфоцитов и редких иммунобластов. При ПТЛПН, напоминающем ИМ, отмечаются присущие последнему морфологические признаки с экспансией в паракортикальные пространства многочисленных иммунобластов, окруженных Т-лимфоцитами и плазматическими клетками. В некоторых случаях неструктуривной лимфоидной гиперплазии, отличной от ИМ, при меньшем количестве иммунобластов определяются выраженные признаки гиперплазии лимфоидных фолликулов.

Результаты иммунофенотипирования подтверждают наличие в очагах поражения поликлональных В-клеток, плазматических клеток и Т-лимфоцитов. Во многих, но не во всех случаях нодальной плазмочитарной гиперплазии выявляется ВЭБ. При ВЭБ-положительных ПТЛПН, напоминающих ИМ, определяют LPM1⁺ иммунобласты.

Генетические аномалии — клональная перестройка генов иммуноглобулинов при плазмочитарной гиперплазии — выявляются методом Саузерн-блоттинга. В некоторых случаях при ИМ-подобных поражениях может быть выявлена моно- или олигоклональная популяция клеток, значение которой остается пока невыясненным.

Полиморфные ПТЛПН

Морфологически полиморфные поражения, состоящие из иммунобластов, плазматических клеток, малых и среднего размера лимфоцитов, нарушающие архитектуру лимфатических узлов или образующие экстра nodальные очаги, не соответствующие известным типам лимфом, возникающие в иммунокомпетентном организме, — наиболее частый тип ПТЛПН, встречающийся у детей, часто выявляющийся после первичной ВЭБ-инфекции. В некоторых случаях при уменьшении дозы иммунодепрессантов может подвергаться регрессии, а в других — прогрессирует, и приходится прибегать к использованию препаратов, применяющихся при лечении лимфом. От большинства лимфом отличаются наличием широкого спектра клеточных элементов, находящихся на разных стадиях созревания В-лимфоцитов — от иммунобластов до плазматических клеток. Могут обнаруживаться зоны некроза, немногочисленные атипичные иммунобласты, напоминающие клетки Березовского-Штернберга. В костном мозге у некоторых больных, чаще у детей, могут обнаруживаться кластеры из малых лимфоидных и плазматических клеток.

Иммунофенотип

При иммуногистохимическом исследовании в очаге поражения обнаруживаются В-клетки и варьирующее количество Т-клеток. У некоторых больных В-клетки в отдельных очагах имеют один тип легких цепей, что указывает на моноклональный характер пролиферации. На это следует обращать особое внимание, так как те же случаи могут классифицироваться как мономорфные ПТЛПН типа диффузных В-крупноклеточных с плазмочитоидной дифференцировкой и выраженным полиморфизмом клеточного состава или как плазмочиточные новообразования. На клетках, напоминающих по цитоморфологическим признакам клетки Березовского-Штернберга, часто выявляются антигены CD30, CD20 и отсутствует антиген CD15. В большинстве полиморфных ПТЛПН обнаруживаются EBER-положительные клетки.

Цитогенетические аномалии

В ряде случаев обнаруживаются клональные популяции ВЭБ-положительных клеток. У 75% больных определяются мутации генов варибельных участков иммуноглобулинов (IGV). Могут определяться соматические мутации гена BCL6. Клональные цитогенетические аномалии выявляются менее часто, чем при мономорфных В-клеточных ПТЛПН.

Мономорфные ПТЛПН могут быть представлены клетками В-лимфоцитарной или Т/ЕК-клеточной природы. В первом случае, как правило, определяется мономорфная популяция трансформированных лимфоидных или плазматических клеток. У отдельных пациентов может отмечаться выраженный полиморфизм с наличием варьирующих по размеру клеток. В дифференциальной диагностике с полиморфными ПТЛПН в таких случаях могут быть использованы аномалии, определяемые в онкогенах и опухолюсупрессорных генах. По гистологическому строению среди мономорфных ПТЛПН преобладают соответствующие диффузной В-крупноклеточной лимфоме. Менее часто выявляются такие новообразования, как лимфома Беркитта и плазмочиточные опухоли (типа множественной миеломы или экстрамедуллярной плазмочитомы) с вовлечением лимфатических узлов, органов желудочно-кишечного тракта или наличием других экстра nodальных очагов поражения.

В клеточных элементах, не имеющих признаков плазмочитоидных, определяется экспрессия ряда В-клеточных дифференцировочных антигенов — CD19, CD20, CD79a. Обнаруживаются иммуноглобулины, содержащие один тип легких цепей. Во многих случаях определяется антиген CD30. Большинство мономорфных В-клеточных ПТЛПН по иммуногистохимическим признакам не относятся к числу возникающих из клеток зародышевых центров.

Клетки при ВЭБ-негативных ПТЛПН имеют фенотип, присущий клеткам зародышевых центров лимфоидных фолликулов, — CD10⁺, BCL6⁺, CD138⁻. ВЭБ⁺ или ВЭБ⁻ клетки в плазмочитомоподобных очагах поражения имеют фенотип соответствующих новообразований, возникающих в иммунокомпетентном организме. Практически во всех случаях мономорфных ПТЛПН определяются клональная перестройка генов иммуноглобулинов, в большинстве — соматические мутации генов IGV. Могут обнаруживаться мутации генов RAS и TP53, реаранжировки MYC.

Мономорфные ПТЛПН Т/ЕК-клеточного типа включают почти полный спектр процессов, соответствующих лимфомам данного типа. Наибольшую группу среди них составляют периферические Т-клеточные

лимфомы, неспецифицированные другим образом, и гепатолиенальные Т-клеточные лимфомы. К другим типам Т/ЕК-клеточных ПТЛПН относятся Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лейкоцитов, экстра nodальные ЕК/Т-клеточные лимфомы, грибовидный микоз/синдром Сезари, неопластические крупноклеточные лимфомы кожи. Около трети Т/ЕК-клеточных ПТЛПН являются ВЭБ-положительными. На клетках при ПТЛПН данного типа определяются пан-Т-клеточные антигены и иногда антигены, ассоциированные с ЕК-клетками. В зависимости от специфического подтипа ПТЛПН в субстратных клетках может определяться экспрессия антигенов CD4 или CD8, CD30, ALK, αβ или γδТ-клеточных рецепторов. Аномалии хромосом сходны с наблюдающимися в обычных Т/ЕК-лимфомах. В клетках при ПТЛПН Т-клеточной природы выявляется клональная перестройка генов Т-клеточного рецептора, мутации TP53 и других онкогенов.

ПТЛПН типа классической ЛХ, почти всегда ВЭБ-положительные, наиболее часто возникают у больных после трансплантации почки. Так как клетки, подобные клеткам Березовского-Штернберга, могут обнаруживаться при различных типах ПТЛПН (ранних поражениях, полиморфных и некоторых мономорфных), диагностика разновидности процесса типа классической ЛХ должна проводиться с учетом морфологических и фенотипических признаков, включая экспрессию антигенов CD15 и CD30.

Клинические признаки

При ПТЛПН, возникающих при трансплантации органов, в процесс наиболее часто вовлекаются лимфатические узлы и печень. Поражения ЦНС наблюдаются крайне редко. ВЭБ⁺ ПТЛПН часто возникают в самом трансплантате в ранние сроки после пересадки. При этом возникают трудности в идентификации характера патологического процесса, так как сходные клинические признаки наблюдаются при реакции отторжения и присоединении инфекции.

Ранние признаки поражения часто обнаруживаются в миндалинах, но могут иметь и иную локализацию. Не столь часто при полиморфных и мономорфных ПТЛПН отмечается поражение костного мозга и появление патологических клеток в периферической крови. При возникновении ПТЛПН у реципиентов после трансплантации костного мозга процесс носит системный характер с вовлечением лимфатических узлов и появлением экстра nodальных очагов поражения в печени, селезенке, органах желудочно-кишечного тракта и легких.

Клинические проявления у больных с ПТЛПН варьибельны, но коррелируют в определенной степени с природой трансплантата и морфологическими изменениями в очаге поражения. При применении циклоспорина ПТЛПН в течение первого года после трансплантации стали обнаруживаться значительно раньше, чем до использования этого препарата.

ВЭБ-негативные ПТЛПН и Т/ЕК-клеточные ПТЛПН диагностируются позднее — в среднем через 4-5 лет и 6,5 лет соответственно. При трансплантации аллогенного костного мозга ПТЛПН в большинстве случаев возникают на протяжении первых шести месяцев. Клинические признаки ПТЛПН, как правило, неспецифические: слабость, потеря веса, лихорадка. Отмечается лимфаденопатия, нарушение специфических функций вовлеченных в патологический процесс органов. Системные проявления в настоящее время наблюдаются редко благодаря высокому уровню диагностических исследований и мониторингу ВЭБ-инфицирования у серонегативных

пациентов в крупных центрах трансплантации органов.

Факторы прогноза

На начальных стадиях развития полиморфных и, реже, мономорфных ПТЛПН очаги поражения могут регрессировать при снижении уровня иммуносупрессии и применении терапевтических воздействий, включая и моноклональные антитела против В-клеточных антигенов. Однако при этом следует считаться с возможными реакциями отторжения трансплантата. К числу факторов прогноза следует отнести возраст больных, наличие множественных очагов лимфоидной инфильтрации, клиническую стадию заболевания. В целом смертность от ПТЛПН у реципиентов костного мозга выше, чем у больных, которым была произведена пересадка других органов. Летальность при ПТЛПН у детей ниже, чем у взрослых.

К категории других ятрогенных ассоциированных с иммунодефицитом лимфопролиферативных нарушений относятся лимфоидные пролиферации и лимфомы, возникающие у пациентов, получавших иммуносупрессивные препараты при аутоиммунных заболеваниях и других состояниях, не связанных с аллогенной/аутологической трансплантацией органов и тканей. Они включают спектр процессов от полиморфных пролифераций, напоминающих ПТЛПН, до соответствующих критериям диффузной В-крупноклеточной лимфомы и других В-клеточных лимфом периферических Т/ЕК-клеточных лимфом и гистологических вариантов классической ЛХ.

Истинная частота этих ЛПЗ отстает от неизвестной, так как во многих случаях трудно решить, связаны они с применением иммунодепрессантов или же возникают спонтанно. Риск возникновения и гистологическая форма ЛПЗ во многом зависят от применявшихся препаратов, оказывающих иммуносупрессивное действие (метотрексат, антагонисты TNFα, др.), и характера базисного патологического процесса (псориаз, ревматоидный артрит, другие аутоиммунные заболевания). Частота выявления ВЭБ при ятрогенных ЛПЗ варьирует от 40% у лиц с ревматоидным артритом, получавших метотрексат, до 80% у больных ЛХ. Важную роль в возникновении ятрогенных ЛПЗ играют степень и продолжительность иммуносупрессии, наличие воспаления и/или хронической антигенной стимуляции, генетической предрасположенности.

Локализация ятрогенных ЛПЗ в 40-50% случаев является экстра nodальной. Поражения выявляются в органах желудочно-кишечного тракта, коже, печени, селезенке, легких, почках, щитовидной железе, мягких тканях и костном мозге. При гепатоспленической Т-клеточной лимфоме очаги инфильтрации обнаруживаются в селезенке, печени и костном мозге. У больных, получавших метотрексат, наиболее часто диагностируются диффузная В-крупноклеточная лимфома (35-60%) и ЛХ (12-25%), чаще смешанноклеточный вариант, редко фолликулярная лимфома (5-10%). Лимфоплазмочитарные инфильтраты, напоминающие полиморфные ПТЛПН, определяются у 5% пациентов. По иммунофенотипическим и цитогенетическим признакам неопластических клеток ятрогенные, ассоциированные с иммунодефицитом ЛПЗ не отличаются от соответствующих форм лимфом, выявляемых у лиц с ненарушенной иммунологической реактивностью. Многие из рассматриваемых лимфом, особенно ВЭБ-положительных, подвергаются частичной регрессии после отмены иммуносупрессивных препаратов. Однако в дальнейшем у большинства пациентов требуется применение химиотерапии согласно современным протоколам.