

Особенности редких форм лимфатических опухолей у детей

Т.Т. Валиев

Characteristics of rare pediatric lymphatic tissue tumors

T.T. Valiev

SUMMARY

This article is a literature review on rare pediatric non-Hodgkin lymphomas (NHL). Presented clinical, morphological, immunological and cytogenetic characteristics of rare pediatric NHL and its differences from analogous adult forms. Special emphasis is put on rare NHL prognosis in case of operative, irradiation and chemotherapeutic treatment.

Keywords: children, follicular lymphoma, nodal marginal zone lymphoma, MALT-lymphoma, mycosis fungoides, lymphomatoid papulosis.

Pediatric Oncology and Hematology Research Institute of N.N. Blokhin Cancer Research Center RAMS, Moscow

Контакты: timurvaliev@mail.ru

Принято в печать: 21 января 2011 г.

РЕФЕРАТ

В статье представлены литературные данные о редких вариантах неходжкинских лимфом (НХЛ) у детей. Приведены клинические, морфологические, иммунологические и цитогенетические особенности редких НХЛ детского возраста, а также признаки, отличные от аналогичных вариантов у взрослых. Особое внимание уделено прогнозу заболеваний при проведении хирургического, лучевого и химиотерапевтического лечения.

Ключевые слова

дети, фолликулярная лимфома, нодальная лимфома из клеток маргинальной зоны, MALT-лимфома, грибовидный микоз, лимфоматоидный папулез.

ВВЕДЕНИЕ

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) в детском возрасте составляют 11–15 % в структуре онкологической заболеваемости и находятся на 3-м месте по частоте встречаемости, уступая острым лейкозам и опухолям ЦНС [1]. Особенность НХЛ детского возраста заключается в преобладании агрессивных и высокоагрессивных вариантов. Однако следует отметить, что у детей крайне редко встречаются следующие варианты НХЛ: первичная кожная анапластическая лимфома, Т- и В-клеточные лимфомы ЦНС, ангиоиммуобластная лимфома, НК/Т-клеточная лимфома назального типа, лимфома типа подкожного панникулита. В литературе они описаны в качестве единичных наблюдений, которые по клинико-морфоиммунологическим характеристикам соответствуют данным вариантам НХЛ взрослых. Лучше, хотя и не вполне достаточно, в мировой литературе представлены НХЛ детского возраста низкой степени злокачественности, которые отличаются по клиническому, морфо-иммунологическим и молекулярно-генетическим характеристикам от аналогичных ва-

риантов взрослых, что позволило выделить их в самостоятельные варианты. В настоящее время в детском возрасте описаны фолликулярная лимфома, нодальная лимфома из клеток маргинальной зоны, MALT-лимфомы, грибовидный микоз, лимфоматоидный папулез и др. [2–4].

ФОЛЛИКУЛЯРНАЯ ЛИМФОМА ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Впервые фолликулярная лимфома (ФЛ) детского возраста была включена в классификацию ВОЗ в 2008 г. У детей встречается довольно редко и составляет 1–2 % всех лимфом. Чаще возникает у мальчиков, средний возраст которых составляет 11 лет, соотношение мальчики/девочки — 2,3:1 [5].

ФЛ берет свое начало из В-клеток центра фолликула. Злокачественные клетки располагаются в фолликуле и за его пределами, формируя диффузный инфильтрат, величина которого может варьировать от минимальной до выраженной. Эти межфолликулярные инфильтраты впервые описал Н. Rappaport и соавт. [6], а их злокачественное происхождение подтвердил N. Harris и соавт. [7]. Фигуры митоза в гистологических препаратах

встречаются часто. Хорошо сформированная зона мантии отсутствует. В зависимости от количества центробластов в поле зрения выделяют следующие гистологические типы ФЛ [8]:

- 1) 0–5 центробластов в поле зрения;
- 2) 6–15 центробластов в поле зрения;
- 3) количество центробластов более 15 в поле зрения:
 - наряду с центробластами присутствуют центроциты;
 - центробласты формируют пласты клеток.

Следует отметить, что в детском возрасте встречается ФЛ 3-го гистологического типа [2]. При трансформации ФЛ в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому (ДВККЛ), появляются клетки крупного размера, с мелкодисперсной структурой хроматина, часть которых напоминает центробласты.

Иммуногистохимическое исследование показывает, что все клетки позитивны в реакции с CD20 и BCL-6. В 80 % случаев клетки бывают CD10+ и в 24 % — CD43+, тогда как при ФЛ взрослых экспрессия антигена CD43 определяется редко. Реакция на BCL-2 (митохондриальный антиапоптозный белок) положительна лишь у 25 % у детей старше 13 лет [9]. Больные до 13 лет демонстрируют отрицательный результат реакции на BCL-2 [10]. При ФЛ взрослых ген *BCL2* играет ключевую роль в патогенезе лимфомы, тогда как у детей зависимость между гиперэкспрессией гена *BCL2* и развитием ФЛ менее выражена. Наблюдается связь между наличием BCL-2 и стадией процесса: при положительной реакции на BCL-2 имеет место более поздняя стадия болезни, тогда как при отрицательной реакции — ранняя. При наличии BCL-2 отмечается рефрактерное или часто рецидивирующее течение ФЛ [11].

Повреждение генов опухолевой супрессии *TP53* и *BCL6* ведет к прогрессии ФЛ и/или трансформации ФЛ в ДВККЛ. Происхождение опухолевых клеток из зародышевого центра подтверждается их агрегацией в фолликулы, экспрессией CD10 и BCL-6, плотной ячеистой структурой фолликулярных дендритных клеток и соматическими мутациями генов *IgVH* и *BCL6* [12].

Цитогенетически удается определить транслокацию t(14;18)(q32;q21), которая при ФЛ впервые была описана в 1977 г. и позднее стала рассматриваться как маркер ФЛ, выявляемый у 80–90 % взрослых больных [13]; у детей она определяется крайне редко, чаще при обнаружении на опухолевых клетках CD10+ и BCL-2+ [14]. Кроме того, отмечаются реаранжировки локусов генов тяжелых цепей иммуноглобулинов.

Как правило, дети попадают к врачу при I стадии болезни (79 %), когда поражены лимфоузлы головы и шеи, миндалины. По мере прогрессии ФЛ происходит вовлечение лимфоузлов средостения, брюшной полости, почек и придатков яичка [15]. Общие симптомы, такие как потливость в ночное время, потеря более 10 % массы тела, лихорадка, анемия, нечасты в дебюте болезни, но наблюдаются на более поздних стадиях ФЛ. Необходимы осмотр глотки на предмет вовлечения кольца Пирогова—Вальдейера, исследование всех групп лимфоузлов, включая заушные, подчелюстные, шейные, подмышечные, локтевые, паховые, подколенные, которые могут быть безболезненными, эластичными при пальпации. При генерализации процесса возможно поражение ЦНС с соответствующей симптоматикой [16].

Возможна и первичная экстранодальная локализация опухоли в головном мозге, щитовидной железе, скелетных мышцах, поднижнечелюстной слюнной железе, маточных трубах, тканях неба, коже [17, 18]. Вариантом экстрано-

дальной локализации ФЛ бывает яичко, которое может поражаться в раннем возрасте. Происходит увеличение яичка в размере, возможна лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, потливость в ночное время, потеря массы тела. Довольно редкими осложнениями ФЛ могут быть аутоиммунная гемолитическая анемия и парциальная красноклеточная аплазия [19].

Таким образом, ФЛ детского возраста отличается от аналогичного варианта у взрослых преобладанием локальных стадий процесса, частотой 3-го гистологического типа ФЛ, высокой пролиферативной активностью, редким обнаружением BCL-2 и t(14;18)(q32;q21). Следует отметить, что прогноз при проведении полихимиотерапии по программам В-NHL-BFM 90/95 (включающим дексаметазон, метотрексат, циклофосфамид, цитарабин, этопозид, винкристин и антрациклиновые антибиотики) благоприятный.

НОДАЛЬНАЯ ЛИМФОМА ИЗ КЛЕТОК МАРГИНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

Впервые была выделена в качестве самостоятельной нозологической единицы в классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ в 2008 г. на основании клинико-морфологических характеристик, отличающих ее от взрослого варианта. Как правило, встречается в 20 раз чаще у мальчиков, преобладают локализованные стадии заболевания, гистологически отличается от взрослого варианта присутствием трансформированных зародышевых центров с неровными, инфильтрированными опухолевыми клетками краями [2].

Иммунологически клетки опухоли позитивны в реакции с пан-В-клеточными маркерами, BCL-2 и CD43, редко определяется IgD. Реакции с CD5, CD23, CD10, BCL-6 и циклином D1 негативны [20].

При цитогенетическом исследовании опухолевых клеток редко удается обнаружить хромосомные аномалии, тем не менее определяются клональные перестройки генов иммуноглобулинов с наличием мутаций в генах семейств *VH3* и *VH4* [21]. Описаны трисомии хромосом 3, 7 и 18 [22].

Опухолевая трансформация происходит на уровне В-клетки маргинальной зоны постгерминального этапа дифференцировки [2].

Часто поражаются лимфоузлы, но по мере опухолевой прогрессии происходит диссеминация процесса с вовлечением экстранодальных зон [2].

Прогноз при нодальной лимфоме из клеток маргинальной зоны детского возраста хороший, рецидивы встречаются редко [23].

MALT-ЛИМФОМА (MUCOSA-ASSOCIATED LYMPHOID TISSUE)

Впервые описана P.D. Isaacson в 1980 г. Составляет около 0,1 % всех НХЛ детского возраста и чаще встречается в возрасте 6–12 лет [24]. Характеризуется экстранодальной локализацией (желудок, кишечник, придатки глаза, кожа, щитовидная и слюнные железы, легкие), полиморфным клеточным составом (в препаратах присутствуют центробласто- и иммунобластоподобные, моноцитоподобные клетки, малые лимфоциты). При локализации процесса в желудке обсуждается роль *Helicobacter pylori*, при поражении придатков глаза — роль *Chlamydia psittaci*, при MALT-лимфоме кожи — *Borrelia burgdorferi* [25, 26]. Отмечено увеличение заболеваемости MALT-лимфомой слюнных желез и щитовидной железы у лиц, страдающих тиреоидитом Хашимото или синдромом Шегрена [2].

Гистологически определяется гетерогенный по составу опухолевый инфильтрат, в котором присутствуют неопластические элементы с признаками атипии, плазмочитарная инфильтрация и инфильтрация эпителия желез мелкими лимфоидными клетками. Дифференциальный диагноз следует проводить с хроническим гастритом, связанным с *Helicobacter pylori*, для которого характерно преобладание клеток с центроцитарной морфологией ядер без признаков атипии и наличия моноцитонидных клеток. Плазматические клетки при хроническом гастрите формируют пласты под покровным эпителием [27].

Иммунологически опухоль представлена клональной пролиферацией популяции зрелых В-клеток, на поверхности которых экспрессируются CD20, CD79a, IgM, в ряде случаев — BCL-2 и CD43. Опухолевые клетки негативны в реакции с CD5, CD10 и CD23 [28].

При проведении цитогенетического анализа в ряде случаев в опухолевых клетках удается обнаружить транслокацию t(11;18)(q21;q21) [2].

У детей MALT-лимфома диагностируется, как правило, на ранних стадиях и прогноз в этом случае благоприятный. Так, описаны случаи успешного лечения I стадии MALT-лимфомы конъюнктивы, червеобразного отростка только с применением хирургического метода [3, 29]. Более поздние стадии MALT-лимфом требуют проведения курсов полихимиотерапии с включением антрациклиновых антибиотиков.

ГРИБОВИДНЫЙ МИКОЗ

Достаточно редкая патология у детей, средний возраст заболевших — 7–9 лет. Особенность грибовидного микоза (ГМ) детского возраста заключается в диагностике опухоли на ранней эритематозной стадии, более чем в половине случаев выявляются гипопигментные формы (чаще у темнокожих детей) и бляшек. Необходимо проводить дифференциальный диагноз с воспалительными дерматозами и аутоиммунными вариантами витилиго. Только комплексное клиничко-морфоиммунологическое обследование позволяет установить правильный диагноз. Так, морфологически обращает на себя внимание эпидермотропизм и лимфоцитарная атипия. Церебриформные ядра присутствуют в опухолевых клетках только в 42 % случаев, а микроабсцессы Потрие — в 16 % [30].

Клональная реаранжировка генов Т-клеточного рецептора определяется у каждого пятого больного.

Иммунологически на клетках опухоли выявляются CD2, CD3, CD4, CD5, TCR β . Отличительной особенностью ГМ у детей служит наличие CD8 на опухолевых клетках [31].

ГМ в детском возрасте характеризуется медленным течением и диагностируется, как правило, на ранних стадиях, когда процесс представлен локально. В этом случае проводится местная терапия кортикостероидами, лучевая или комбинированная терапия [32].

ЛИМФОМАТОИДНЫЙ ПАПУЛЕЗ

Лимфоматоидный папулез (ЛП) относится к группе хронических лимфопролиферативных заболеваний кожи, при котором гистологически выделяют следующие типы.

Тип А (смешанно-клеточный), для которого характерно присутствие дермального полиморфно-клеточного, как правило клиновидного, инфильтрата, представленного крупными атипичными клетками, малыми лимфоцитами, эозинофилами, нейтрофилами, гистиоцитами.

Тип В (напоминает грибовидный микоз) — эпидермотропный полосовидный инфильтрат, состоящий из малых лимфоцитов с гиперхромными и церебриформными ядрами. Встречаются в небольшом количестве анапластические клетки CD30+.

Тип С (напоминает первичную кожную анапластическую лимфому) характеризуется инфильтратом, представленным крупными анапластическими клетками CD30+, формирующими скопления на всем протяжении дермы [33].

Иммунологическое исследование на клетках опухоли определяет CD3, CD4, CD25 и HLA-DR, редко — CD56 [34].

В мировой литературе описано около 60 случаев ЛП в детском возрасте. Заболевание встречается у детей 2–17 лет (средний возраст 9 лет), мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой. Морфологические элементы на коже представлены папулами до 2 см в диаметре с преимущественной локализацией на туловище и конечностях. Отличительные особенности ЛП у детей — доброкачественное течение, повышенный риск НХЛ и преимущественное саморазрешение. После исчезновения папул на коже остаются гипер- (реже гипо-) пигментные пятна. Гистологически у детей, как правило, отмечается ЛП типа А [35].

Единого стандарта лечения ЛП у детей нет, и в настоящее время терапия включает применение кортикостероидных мазей при начальных стадиях ЛП, тогда как при более распространенном процессе применяют метотрексат и фототерапию [36, 37].

Таким образом, редкие варианты НХЛ детского возраста имеют особенности клинического течения, морфологические и иммунологические характеристики, отличающие их от аналогичных вариантов лимфом у взрослых. Причина подобных различий, вероятно, кроется в молекулярно-генетических и иммунологических особенностях НХЛ у детей, определяющих пути лимфоогенеза.

Литература

1. Аксель Е.М., Горбачева И.А. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них в России и странах СНГ в 2007 г. Вестн. РОНЦ РАМН 2007; 20(3): 139–56.
2. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: International Agency for research on Cancer, 2008: 439.
3. Mo J.Q., Dimashkieh H., Mallery S.R. et al. MALT lymphoma in children: case report and review of the literature. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2004; 7: 407–13.
4. Pope E., Weitzman S., Nagan B. et al. Mycosis fungoides in the pediatric population: report from an International Childhood Registry of Cutaneous Lymphoma. *J. Cutan. Med. Surg.* 2010; 14: 1–6.
5. Ribeiro R.C., Pui C.H., Murphy S.B. et al. Childhood malignant non-Hodgkin lymphomas of uncommon histology. *Leukemia* 1992; 6: 761–5.
6. Rappaport H., Winter W.J., Hicks E.B. Follicular lymphoma: A re-evaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases. *Cancer* 1956; 9: 792.
7. Harris N.L., Data R.E. The distribution of neoplastic and normal B-lymphoid cells in nodular lymphomas: Use of an immunoperoxidase technique on frozen sections. *Hum. Pathol.* 1982; 13: 610.
8. Руководство по гематологии. Под ред. А.И. Воробьева, т. 2. М.: Ньюдиамед, 2003: 277.
9. Levy R. Two immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms independently predict response to rituximab in patients with follicular lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21(21): 3940–7.
10. Pileri S.A., Sabatini E., Rosito P. et al. Primary follicular lymphoma of the testis in childhood: an entity with peculiar clinical and molecular characteristics. *J. Clin. Pathol.* 2002; 55: 684–8.
11. Frizzera G., Murphy S.B. Follicular (nodular) lymphoma in childhood: a rare clinical-pathological entity: report of eight cases from four cancer centers. *Cancer* 1979; 44: 2218–35.
12. Kroft S.H., Finn W.G., Singleton T.P. et al. Follicular large cell lymphoma with immunoblastic features in a child with Wiskott-Aldrich syndrome: an unusual immunodeficiency-related neoplasm not associated with Epstein-Barr virus. *Am. J. Clin. Pathol.* 1998; 110: 95–9.
13. Lorschebach R.B., Shay-Seymore D. et al. Clinicopathologic analysis of follicular lymphoma occurring in children. *Blood* 2002; 99: 1959–64.

14. Gribben J.G. *et al.* Follicular lymphoma: quantitation of minimal residual disease by PCR of the t(14;18) translocation. *Methods Mol. Med.* 2005; 115: 315–31.
15. Naohiro S., Yukio X., Yukiko Y. *et al.* Follicular lymphoma subgrouping by fluorescence in situ hybridization analysis. *Cancer Sci.* 1999; 96(2): 77.
16. Amir G. Central nervous system involvement in indolent lymphomas. *Ann. Oncol.* 2005; 16(3): 450–4.
17. Lindeman N. *et al.* One patient, two lymphomas. Simultaneous primary gastric marginal zone lymphoma and primary duodenal follicular lymphoma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2004; 128(9): 1035–8.
18. Jakson R. *et al.* Extranodal follicular lymphoma: a clinicopathological and genetic analysis of 15 cases arising at non-cutaneous extranodal sites. *Histopathology* 2004; 44(3): 268–76.
19. Ohtsuka R. *et al.* Follicular lymphoma complicated with autoimmune hemolytic anemia and pure red cell aplasia. *Rinsho Ketsueki.* 2004; 45(11): 1208–10.
20. Campo E., Miquel R., Krenacs L. *et al.* Primary nodal marginal zone lymphomas of splenic and MALT type. *Am. J. Surg. Pathol.* 1999; 23: 59–68.
21. Camaco F.J., Algara P., Mollego M. *et al.* Nodal marginal zone lymphoma: a heterogeneous tumor: a comprehensive analysis of a series of 27 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003; 27: 762–71.
22. Dierlamm J., Wlodarska I., Michaux L. *et al.* Genetic abnormalities in marginal zone B-cell lymphoma. *Hematol. Oncol.* 2000; 18: 1–13.
23. Rizzo K.A., Streubel B., Pittaluga S. *et al.* Marginal zone lymphomas in children and young adult population: characterization of genetic aberrations by FISH and RT-PCR. *Mod. Pathol.* 2010; 23: 866–73.
24. Harris N.L., Isaacson P.G. What are the criteria for distinguishing MALT from non-MALT lymphoma et extranodal sites? *Am. J. Clin. Pathol.* 1999; 111: 126–32.
25. Horstmann M., Erttmann R., Winkler K. Relapse of MALT-lymphoma associated with *Helicobacter pylori* after antibiotic treatment. *Lancet* 1994; 343: 1098–9.
26. Chanudet E., Zhou Y., Bacon C.M. *et al.* Chlamydia psittaci is variably associated with ocular adnexal MALT lymphoma in different geographical regions. *J. Pathol.* 2006; 209: 344–51.
27. Hu Q., Xiao L.H., He Y.J. *et al.* Study on differential diagnosis between MALT-type lymphoma and reactive lymphoid hyperplasia of the ocular adnexa. *Zhnohua Yan. Ke. Za. Zhi.* 2004; 40: 795–9.
28. Ryu M., Han S., Che Z. Pediatric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of lip: a case report and literature review. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2009; 107: 393–7.
29. Marte A., Sabatino M.D., Cautiero P. *et al.* Unexpected finding of laparoscopic appendectomy: appendix MALT lymphoma in children. *Pediatr. Surg. Int.* 2008; 24: 471–3.
30. Nanda A., Alsaleh Q.A., Al-Ajmi H. *et al.* Mycosis fungoides in Arab children and adolescents: a report of 36 patients from Kuwait. *Pediatr. Dermatol.* 2010; 27: 607–13.
31. Ngo J.T., Trotter M.J., Haber R.M. Juvenile-onset hypopigmented mycosis fungoides mimicking vitiligo. *J. Cutan. Med. Surg.* 2009; 13: 230–3.
32. Quaglino P., Zaccagna A., Verrone A. *et al.* Mycosis fungoides in patients under 20 years of age: report of 7 cases, review of the literature and study of the clinical course. *Dermatology* 1999; 199: 8–14.
33. de Sousa A., Camilleri M.J., Wada D.A. *et al.* Clinical, histopathologic and immunophenotyping features of lymphomatoid papulosis with CD8 predominance in 14 pediatric patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009; 61: 993–1000.
34. Parks J.D., Synovec M.S., Masih A.S. *et al.* Immunophenotyping and genotyping characterization of lymphomatoid papulosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1992; 26: 968–75.
35. Lendinez Molinos F., Vazquez Lopez M.A., Gomez Izquierdo L. *et al.* Lymphomatoid papulosis. *An. Pediatr. (Barcelona)* 2003; 58: 615–7.
36. Zirbel G.M., Gellis S.E., Kadin M.E. *et al.* Lymphomatoid papulosis in children. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1995; 33: 741–8.
37. Hoetzenecker W., Guenova E., Hoetzenecker K. *et al.* Successful treatment of recalcitrant lymphomatoid papulosis in a child with PUVA-bath photochemotherapy. *Eur. J. Dermatol.* 2009; 19: 646–7.

