

КЛИНИЧЕСКИЕ МАСКИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ Т-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ: АНГИОИММУНОБЛАСТНАЯ Т-КЛЕТОЧНАЯ НЕХОДЖКИНСКАЯ ЛИМФОМА

Игорь Борисович КОВЫНЕВ¹, Татьяна Августовна АГЕЕВА¹, Юлия Николаевна ОБГОЛЬЦ²

¹Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

²МБУЗ Государственная клиническая больница № 2
630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21

Диагностический алгоритм ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы наряду с клиническими и морфологическими характеристиками опухоли должен включать обязательное иммунофенотипирование ткани опухолевого лимфатического узла и костного мозга. Большое диагностическое значение имеет также выявление поликлональной гипергаммаглобулинемии методом капиллярного электрофореза и иммунофиксации. Комплексный анализ всех данных позволяет своевременно распознавать опухоли и проводить эффективное лечение лимфомы.

Ключевые слова: ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, диагностика, иммунофенотип, поликлональная гаммапатия, капиллярный электрофорез сыворотки крови, иммунофиксация.

Введение

Периферические Т-клеточные лимфомы представляют собой один из наиболее сложных объектов диагностики в современной онкогематологической и онкологической клинике. Патогенез этих заболеваний связан с Т-лимфоцитами, прошедшими тимическую фазу развития. Для Т-клеточных лимфом типично морфологическое разнообразие с широким спектром гистологических вариантов внутри отдельных форм нозологии. Одним из вариантов такой патологии является ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, длительное время обозначавшаяся гемопатологами как «ангиоиммунобластная лимфаденопатия» [1]. Рядом источников заболевание рассматривалось в качестве предопухолевого состояния с высоким риском трансформации в агрессивную лимфому [2]. В настоящее время доказан клональный характер Т-клеточной пролиферации при этой патологии, и в новом варианте классификации Всемирной организации здравоохранения данный тип неоплазий рассматривается в качестве самостоятельного лимфопролиферативного опухолевого процесса в соответствии с термином «ангиоиммунобластная лимфома» [3].

Целью данной статьи является демонстрация клинического случая ангиоиммунобластной лимфомы и определение практического алгоритма диагностического поиска в соответствии с современными данными литературы.

Ангиоиммунобластная Т-клеточная периферическая лимфома (АИТЛ) представляет собой

Т-клеточную лимфоидную неоплазию, в клиническом плане характеризующуюся системными проявлениями заболевания и полиморфным поражением лимфатических узлов с гиперплазией высокоэндотелиальных венул (ВЭВ) и фолликулярных дендритических клеток. Эпидемиологические особенности АИТЛ связаны с преобладанием среди пациентов лиц среднего возраста и пожилых, в равном соотношении мужчин и женщин. На АИТЛ приходится от 15 до 20 % всех случаев периферических Т-лимфом и около 2 % всех случаев неходжкинских злокачественных лимфом (НХЗЛ) [4].

Материал и методы

Пациент К., 64 лет. Считает себя больным с января 2008 года, когда без видимой причины появился генерализованный кожный зуд, папулезно-розеолезные высыпания на коже живота и конечностей. Консультирован дерматологом, гастроэнтерологом. При обследовании выявлен полипоз толстого кишечника, эрозивный гастродуоденит. В общем анализе крови отмечена эозинофилия (24 %) и ускорение СОЭ до 62 мм/час. При исследовании классов иммуноглобулинов крови отмечено увеличение количества IgE до 1101 МЕ. Кожные аллергологические пробы аллергена не выявили, при комплексном обследовании на глистные инвазии патологии не найдено. Проведено лечение гипосенсибилизирующими препаратами, мазями с кортикостероидами без убедительного эффекта. С июня 2008 года больной отметил появление лихорадки до 38 °С, нараста-

Ковынев И.Б. — д.м.н., проф. кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии, e-mail: kovin_gem@mail.ru

Агеева Т.А. — д.м.н., проф. кафедры патологической анатомии, e-mail: ageta@mail.ru

Обгольц Ю.Н. — врач-гематолог Городского гематологического кабинета, e-mail: post_gem@mail.ru

ние интенсивности кожного зуда до степени нарушения сна, рецидивирующий характер высыпаний на коже. В общем анализе крови — лейкоцитоз до $10 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилия более 20 %, сдвиг формулы крови до миелоцитов. Проводилась симптоматическая терапия: плазмаферез, инфузионная терапия, стероиды (преднизолон 10 мг/сут.). На фоне лечения пациент отметил уменьшение кожного зуда.

В январе 2009 года при повторной госпитализации больного беспокоил интенсивный кожный зуд, лихорадка до 38–39 °С, стали отмечаться подъемы артериального давления до 180/90 мм рт. ст, учащение приступов удушья до 1–2 раза в сутки (больной страдает бронхиальной астмой с 1999 года). В крови сохранялась эозинофилия — 14–16 %, СОЭ до 60 мм/ч. Уровень общего белка крови — 80 г/л. Проводился курс лечения кортикостероидами — 60 мг преднизолона в сутки с постепенным снижением дозы. Кожный зуд купирован. Для исключения узелкового периартериита выполнена биопсия кожи, не выявившая специфических изменений. Проведено повторное исследование на глистно-протозойную инвазию — возбудители не найдены.

При госпитализации в гематологическое отделение в августе 2009 года отмечалось прогрессирование периферической лимфаденопатии до 25–20 мм. Общий анализ крови: содержание гемоглобина 118 г/л, эритроцитов — $3,85 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоцитов — $10,1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов — $385 \times 10^9/\text{л}$, ретикулоцитов — 1 %; СОЭ — 57 мм/ч; лейкоцитарная формула: эозинофилы — 21 %, нейтрофилы — 34 %, лимфоциты — 26 %, моноциты — 19 %. Концентрация общего белка крови — 117 г/л, в сыворотке крови выявлен белок Бенс-Джонса. Проведена биопсия подмышечного лимфоузла.

В целях верификации диагноза диагностические материалы пациента (гистологические препараты и блоки биоптата лимфатического узла, сыворотка крови, мазки стерильного пунктата) были направлены в лабораторию АНО Региональный центр высоких медицинских технологий г. Новосибирска. В направлении было предложено провести дифференциальный диагноз двух состояний: лимфома Ходжкина, смешанноклеточный вариант с продукцией парапротеина, и микст лимфопролиферативных опухолей: лимфома Ходжкина и мелкоклеточная НХЗЛ.

При исследовании сыворотки крови методом капиллярного электрофореза была выявлена гиперпротеинемия, диспротеинемия, гипергаммаглобулинемия, М-градиент не обнаружен. При иммунофиксации выявлен поликлональный характер гипергаммаглобулинемии, белок Бенс-Джонса не найден.

При пересмотре гистологических препаратов в референс-лаборатории было дано следующее описание микроскопической картины субстрата процесса в лимфатическом узле: в представленном

материале опухолевый инфильтрат располагается среди мягких тканей и жировой клетчатки, четких структур лимфоузла нет. Опухолевый инфильтрат состоит из смеси двух компонентов клеток: более крупных лимфоидных клеток с просветленными ядрами и мелких клеток с атипичной структурой ядра, в смеси с редкими очень крупными клетками (иммунобласто- и Ходжкиноподобные), содержащими четкие хаотичные разнокалиберные ядрышки, и достаточно большим количеством эозинофилов. В опухоли очень много ВЭВ.

В целях верификации иммунофенотипа опухоли было проведено иммуногистохимическое исследование по новым срезам с присланных гистологических блоков с широким спектром моноклональных антител против гемопоэтических маркеров, которое показало следующие результаты. Панцитокератин — реакция (–), виментин (мезенхимальный маркер) — реакция (–), СЕА (карциноэмбриональный антиген) — реакция (–), ОЛА (общелейкоцитарный антиген) — реакция (+++), CD79 α (пан-В-лимфоцитарный антиген) — на мелких клетках реакция (–), CD20 (антиген В-лимфоцитов) — реакция (++) на более крупных клетках, в том числе Ходжкиноподобных, CD15 (клетки Рид — Штернберга) — реакция (–), CD30 (клетки Рид — Штернберга, активированные В-лимфоциты) — реакция (–), CD7 (Т-лимфоциты) — реакция (++) на большей части мелких клеток инфильтрата, CD4 (Т-лимфоциты) — реакция (+) на большей части мелких клеток инфильтрата, CD8 (Т-лимфоциты) — реакция (+) на меньшей части мелких клеток инфильтрата, CD3 (Т-лимфоциты) — реакция (+++) на большинстве мелких клеток инфильтрата, CD138 (плазматические клетки) — реакция (–), CD68 (макрофаги) — реакция (–), CD56 (NK-клетки) — реакция (–), гранзим В (NK-клетки) — реакция (–), ALK (анапластическая лимфома) — реакция (–), bcl-2 (центрофолликулярные клетки) — реакция (–), EBV (вирус Эпштейна — Барр) — реакция на крупных клетках (++) . Сделано заключение, что иммунофенотипические характеристики опухолевых клеток свидетельствуют об их Т-клеточном происхождении, с учетом морфологии процесса — АИТЛ. В костном мозге была выявлена картина, характерная для поликлональной В-клеточной активации и моноклональной пролиферации CD4 $^{+}$ -, CD7 $^{+}$ -, CD3 $^{+}$ -клеток.

При молекулярно-генетическом исследовании опухоли была обнаружена клональная перестройка Т-клеточного рецептора.

Основанием диагноза в данном случае явилось детальное сопоставление динамики клинических проявлений, данных морфологии и молекулярно-биологических показателей субстрата опухоли, главными аргументами были следующие:

1) системный характер клиники заболевания (кожный зуд, папулезная сыпь, лихорадка, генера-

лизированный характер лимфаденопатии, гепатомегалия), что, вероятно, было связано с реакцией на EBV-инфекцию – по мнению ряда авторов – важнейшее условие запуска лимфопролиферативного процесса;

2) выявление экспрессии антигенов EBV на В-клетках в костном мозге и биоптате опухолевой ткани, что определяется поликлоновой реактивной пролиферацией лимфоидных В-клеток (включая В-крупноклеточные элементы, верифицируемые часто как клетки Ходжкина) и моноклоновой пролиферацией Т-клеток, негативных на EBV;

3) наличие типичной гисто-морфологической картины в опухолевой ткани – пролиферация из мелких атипичных Т-клеток, одиночные В-крупноклеточные ходжкиноподобные элементы и выраженная пролиферация ВЭВ;

4) выявление поликлональной гипергаммаглобулинемии как признак реактивной вирусиндуцированной пролиферации В-клеток; отсутствие при проведении капиллярного электрофореза белков с последующей иммунофиксацией данных за наличие секреторного парапротеина (М-градиента) и белка Бенс-Джонса в сыворотке крови;

5) наличие признаков клональной перестройки Т-клеточного рецептора, выявленной молекулярно-биологическими методами.

Перечисленные признаки полностью соответствуют критериям данного варианта НХЗЛ.

Результаты и обсуждение

АИТЛ является формой НХЗЛ, для которой идентифицирована постоянная этиопатогенетическая связь с вирусом Эпштейна – Барр. Ключевым звеном онкогенеза названы антиген-опосредованные механизмы, которые запускают лимфоидную пролиферацию. На старте лимфо-пролиферативного процесса наряду с наивными В-лимфоцитами – родоначальниками клеточных клонов, формирующих поликлональный гуморальный ответ на EBV, оказывается клоногенный предшественник Т-клеточной опухоли [5].

Индуктируемый EBV процесс инициации В-клеточного иммунного ответа с последующей реакцией бласттрансформации и наработкой В-клеток-антителопродуцентов одновременно является сигналом, определяющим начало пролиферации опухолевого Т-клона. Именно эта связь в последующем определяет своеобразие морфологии процесса и динамику клинической картины заболевания. Опухолевый клон подавляет Т-клеточный контроль за пролиферацией реактивных В-иммунобластов, обнаруживаемых в опухолевом субстрате и позитивных на EBV [6].

Теоретическая модель патогенеза процесса связана с презентацией В-клетками, инфицированными EBV, вирусных протеинов (EBNA-1 и др.) в ассоциации с молекулами II класса главного комплекса гистосовместимости тканей и

взаимодействии его с CD28 и его лигандом (B7) на Т-хелперных клетках с последующей их активацией. Т-хелперы, в свою очередь, активируют экспрессию молекул адгезии. Секретия растворимой формы протеина CXCL13 и взаимодействие его с эндотелием ВЭВ и капилляров зародышевых центров фолликулов лимфоузла способствует привлечению в лимфатический узел В-клеток посредством их селективного захвата из крови [3].

Морфология опухолевого субстрата при АИТЛ демонстрирует частичное стирание архитектоники лимфатического узла, с небольшим количеством остаточных фолликулов, перинодальной инфильтрацией, но с сохранением периферических паракортикальных синусов. В паракортикальной зоне выявляется диффузная полиморфная инфильтрация из Т-клеток мелкого и среднего калибра со светлоокрашенной (или «пустой») цитоплазмой с четкими контурами [2]. В субстрате опухоли заметно увеличение числа ВЭВ. Опухолевые клетки часто образуют небольшие скопления вокруг фолликулов и ВЭВ.

Определить истинный характер процесса позволяет иммунофенотипирование биопсированного лимфоузла. Опухолевые Т-клетки экспрессируют разнообразные пан-Т-клеточные маркеры (CD3, CD2, CD5), часто – CD4 в окружении иногда многочисленных CD8⁺-Т-клеток неопухолевого происхождения. Интересно, что неопластические Т-лимфоциты несут нормальный фенотип Т-хелперов с ко-экспрессией CD10, CXCL13 и PD-1 в 60–100 % случаев [7, 8]. Этот фенотип помогает отличить АИТЛ от реактивных кортикальных гиперплазий и периферических Т-клеточных лимфом других типов, равно как и от экстра nodальных манифестаций [9].

Заключение

Развернутая клиническая картина АИТЛ включает в себя генерализованную лимфаденопатию, гепатоспленомегалию, системные В-симптомы. В алгоритм распознавания НХЗЛ данного типа должна входить диагностика поликлональной гипергаммаглобулинемии, выявляемой при капиллярном электрофорезе и подтверждаемой методом иммунофиксации. Следует учитывать, что заболевание нередко дебютирует генерализованным кожным зудом. Среди частых системных проявлений встречаются полисерозиты (плевральные, асцитические выпоты) и поражение суставов. Описанная выше симптоматика приводит к тому, что данные больные в дебюте опухолевого процесса часто оказываются пациентами ревматологических, пульмонологических, инфекционных клиник и отделений общетерапевтического профиля. Пациенты часто подвержены инфекционным осложнениям, что затрудняет проведение эффективной химиотерапии. Медиана выживаемости при данной лимфоидной опухоли составляет в среднем менее 3 лет [10].

Список литературы

1. Abruzzo L.V., Schmidt K., Weiss L.M. et al. B-cell lymphoma after angioimmunoblastic lymphadenopathy: a case with oligoclonal gene rearrangements associated with Epstein-Barr virus // *Blood*. 1993. 82. 241–246.
2. Криволапов Ю.А., Леенман У.У. Морфологическая диагностика лимфом // СПб.: КОСТА, 2006. 208 с.
3. Krivolapov Yu.A., Leenman U.U. Morphological diagnostics of lymphomas // SPb.: KOSTA, 2006. 208 p.
4. Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.W. Tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization Classification of Tumors (WHO OMS). Lyon: IARS-Press, 2008. 188 p.
5. Клиническая онкогематология: руководство для врачей / Ред. М.А. Волкова. 2-е изд. М.: Медицина, 2007. 179–323.
6. Clinical oncohematology: guideline for physicians / Ed. M.A. Volkova. M.: Medicine, 2007. 179–323.
7. Dogan A., Attygalle A.D., Kyriakou C. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma // *Br. J. Haematol*. 2003. 121. 681–691.
8. Zettl A., Lee S.S., Rudiger T. et al. Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorders in angioimmunoblastic T-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma, unspecified // *Am. J. Clin. Pathol*. 2002. 117. 368–379.
9. de Leval L., Rickman D.S., Thielen C. et al. The gene expression profile of nodal peripheral T-cell lymphoma demonstrates a molecular link between angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) and follicular helper T (TFH) cells // *Blood*. 2007. 109. 4952–4963.
10. Ortonne N., Dupuis J., Plonquet A. et al. Characterization of CXCL13+ neoplastic cells in cutaneous lesions of angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) // *Am. J. Surg. Pathol*. 2007. 31. 1068–1076.
11. Dorfman D.M., Brown J.A., Shahsafaei A., Freeman G.J. Programmed death-1 (PD-1) is a marker of germinal center-associated T cells and angioimmunoblastic T-cell lymphoma // *Am. J. Surg. Pathol*. 2006. 30. 802–810.
12. Attygalle A.D., Kyriakou C., Dupuis Grogg K.L. et al. Histologic evolution of angioimmunoblastic T-cell lymphoma in consecutive biopsies: Clinical correlation and insights into natural history and disease progression // *Am. J. Surg. Pathol*. 2007. 31. 1077–1088.

CLINICAL SIMULATIONS OF PERIPHERAL T-CELL LYMPHOMAS: ANGIOIMMUNO-BLAST T-CELL NON-HODGKIN'S LYMPHOMA

Igor' Borisovich KOVYNEV¹, Tatyana Avgustovna AGEEVA¹, Yuliya Nikolaevna OBGOL'TS²

¹Novosibirsk State Medical University
630091, Novosibirsk, Krasnyi av., 52

²State Clinical Hospital № 2
630051, Novosibirsk, Polzunov st., 21

A diagnostic algorithm of angioimmuno-blast T-cell lymphoma, along with clinical and morphological characteristics of tumors should include plainly required immunophenotyping of tissue of tumorous lymph node and bone marrow. High diagnostic importance has also the identification of polyclonal hypergammaglobulinemia by the methods of capillary electrophoresis and immunofixation. Complex analysis of all data offers the possibility to detect promptly tumours and effectively treat lymphoma.

Key words: angioimmuno-blast T-cell non-Hodgkin's lymphoma, diagnostics, immunophenotype, polyclonal gammopathy, serum capillary electrophoresis, immunofixation.

Kovynnev I.B. — doctor of medical sciences, professor of the chair for therapy, hematology and transfusiology, e-mail: kovin_gem@mail.ru

Ageeva T.A. — doctor of medical sciences, professor of the chair for pathological anatomy, e-mail: ageta@mail.ru

Obgol'ts Y.N. — hematologist of municipal hematological office, e-mail: post_gem@mail.ru