

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

РАЗВИТИЕ MALT-ЛИМФОМЫ СЛЮННЫХ ЖЕЛЁЗ У ПАЦИЕНТКИ С БОЛЕЗНЬЮ ШЕГРЕНА (клиническое наблюдение)

*В.И. Васильев¹, М.В. Симонова¹, В.В. Афанасьев², Н.А. Пробатова³, Н.Н. Тупицин³,
Е.Ю. Варламова⁴, О.А. Логвиненко¹, Е.Б. Родионова¹, Т.Н. Сафонова⁵,
С.Г. Раденска-Лоповок¹*

*¹ГУ Институт ревматологии РАМН, ²Стоматологический университет, ³РОИЦ РАМН,
⁴ГНЦ РАМН, ⁵Институт глазных болезней РАМН, Москва*

Развитие лимфомы из лимфоидной ткани, находящейся в слизистой желудочно-кишечного тракта (MALT - mucosa-associated lymphoid tissue), впервые было описано в 1983г P.Isaacson и D.Wright [13]. Хотя MALT-лимфомы встречаются чаще в желудке, они также обнаруживаются в слюнных железах, конъюнктиве, слёзных железах, щитовидной железе, лёгких, почках, коже, печени, предстательной железе [9,17]. В классификации ВОЗ опухолей из лимфоидной ткани MALT-лимфомы были окончательно классифицированы среди В-клеточных лимфом маргинальной зоны [12].

Болезнь Шёгрена (БШ) является хроническим аутоиммунным заболеванием с обязательным поражением слюнных и слёзных желёз. При иммуноморфологическом исследовании биоптатов слюнных желёз наблюдается поликлональная Т- и В-клеточная лимфоидная инфильтрация с прогрессирующей деструкцией ацинусов желёз; у части больных инфильтрация протокового эпителия лимфоцитами приводит к формированию лимфоэпителиального сиалоаденита. Больные БШ имеют в 44 раза выше риск развития экстранодальных (слюнных и слёзных желёз) и нодальных (лимфоузлов) лимфом, из которых 60-80% составляют лимфомы маргинальной зоны MALT-типа [14,20]. Связь между БШ и последовательным развитием злокачественной лимфомы впервые была описана в 1963г J.Bunim и N.Talal [8]. В дальнейшем было установлено, что появление большого количества плазматических клеток с синтезом моноклональных иммуноглобулинов (Ig) в лимфоидных инфильтратах слюнных/слёзных желёз, обнаружение моноклональных Ig в сыворотке крови и свободных лёгких

цепей в моче, а также смешанной моноклональной криоглобулинемии является фактором, предрасполагающим к развитию лимфом при БШ [7,19].

Многоцентровое исследование лимфом при БШ в Европейских странах показало, что половина лимфоидных опухолей приходится на лимфомы из клеток маргинальной зоны, которые в 54,6% случаев идентифицируются в слюнных железах [18]. Анализ спектра лимфопрлиферативных заболеваний при проспективном исследовании 623 больных БШ, наблюдавшихся в Институте ревматологии РАМН, показал превалирование диффузных В-крупноклеточных лимфом (51%) над лимфомами маргинальной зоны (24%) [1]. Лимфомы маргинальной зоны имеют тенденцию к трансформации в диффузные В-крупноклеточные лимфомы, поэтому преобладание лимфом высокой степени злокачественности в последнем исследовании может свидетельствовать о несвоевременной диагностике лимфом низкой степени злокачественности, особенно, если они имеют экстранодальное происхождение.

Как показали многочисленные исследования, большинство лимфом развивается после длительного течения БШ [2,4,19], преимущественно у женщин старше 50 лет [1,2,4,6,18]. Поэтому представляет интерес наше наблюдение развития MALT-лимфомы слюнных желёз у молодой женщины в период беременности, а также те трудности, которые возникают при проведении дифференциальной диагностики поражения слюнных желёз при БШ и MALT-лимфоме.

Приводим наблюдение.

Больная Ш., 25 лет, поступила в клинику Института ревматологии РАМН 23/Х2000г с жалобами на сухость рта, значительное увеличение околоушных (ОУЖ) и поднижнечелюстных (ПНЧ) слюнных желёз, резь в глазах, периодически возникающие

Таблица 1

ИММУНОФЕНОТИПИРОВАНИЕ МАЛЫХ СЛЮННЫХ ЖЕЛЁЗ БОЛЬНОЙ Ш.

	X-2000	XI-2003
В-клеточные маркёры CD19, CD20	Мономорфная реакция купночеклеточных инфильтратов	Мономорфная положительная реакция опухолевых клеток
Т-клеточные маркёры CD3, CD5, CD7, CD4, CD8	+ Умеренная Т-клеточная + реакция по периферии инфильтратов, преимущественно CD4+	+ Отдельные Т-лимфоциты - расположены диффузно
Миеломоноцитарные маркёры CD11 CD163	Единичные -	- Скопления гистиоцитов
Дополнительные маркёры CD10 CD38	- Очень выраженная плазмочеточная реакция без признаков моноклональности	- Выраженное количество плазмочетов, синтезирующих моноклональный IgMκ
CD21 CD23	Реакция крупных зон фолликулярных дендритических клеток	Группы дендритических клеток
HLA-DR	Мономорфная реакция инфильтратов	Большинство клеток
CD35	Выраженная лимфоидная инфильтрация	+
Заключение	Выраженная лимфоидная инфильтрация с формированием фолликулоподобных структур, имеющих фолликулярные дендритические клетки. Выраженная плазмочеточная инфильтрация без признаков моноклональности	В-клеточный иммуноподвариант лимфомы

единичные геморрагические высыпания на коже голеней.

Больна с XII 1999г, когда после перенесенного стресса обратила внимание на появление опухолевидных образований в подчелюстной области, больше справа. В течение нескольких лет до этого принимала гормональные контрацептивы. С VI 2000г стала беспокоить выраженная сухость рта, дискомфорт в глазах (рези в глазах при нагрузке, скопление белого отделяемого в углах глаз). С IX 2000г - массивное увеличение ОУЖ и ПНЧ слюнных желёз. В пунктате, полученном при аспирационной биопсии ОУЖ, выявлены многочисленные лимфоидные клетки. Больная была госпитализирована в клинику Института ревматологии РАМН для проведения дифференциальной диагностики между БШ и лимфолиферативным заболеванием слюнных желёз.

При поступлении: асимметрия лица за счёт увеличения ОУЖ (П-52x53 мм, Л-50x53мм) и ПНЧ (П-47x35мм, Л-45x30) слюнных желёз. Желёзы плотно-эластичной консистенции, ПНЧ правая железа плохо определяется из-за слияния с поднижнечелюстным лимфоузлом в области угла нижней челюсти, левая ПНЧ железа спаяна с мелкими лимфоузлами. Из протоков ОУЖ слюна выделяется

скудно, из ПНЧ не выделяется. Слизистая ярко-розового цвета, свободной слюны мало, она пенистая; увеличены малые слюнные желёзы мягкого нёба и нижней губы. Единичный кариес зубов, предкариозные меловые пришеечные пятна, ломкость режущих краёв зубов. Умеренная гиперемия конъюнктивы век. Единичные мелкоточечные геморрагические высыпания на коже голеней. По другим органам и системам - без видимой патологии. Стоματοлогическое обследование: сиалометрия 0,3 мл; малых слюнных желёз нижней губы 22 в 2 см²; сиалография ОУЖ - в паренхиме множество полостей мелкого и среднего размера, отсутствие контрастирования протоков малого калибра, подобные изменения наблюдаются и в дополнительной доле левой ОУЖ. Биопсия малых слюнных желёз нижней губы, гистологическое исследование: дольковое строение желёзы сохранено, количество ацинусов резко снижено за счёт замещения большей части долек массивной лимфоцитарной инфильтрацией, количество выводных протоков также снижено, некоторые протоки расширены, местами - с уплотнённым эпителием. Иммунофенотипирование малых слюнных желёз представлено в табл. 1. Офтальмологическое обследование: прекорнеальная плён-

ка истончена, с нарушением целостности, время образования "сухих пятен" 4 сек (норма - более 10 сек), флюоресцеином окрашивается 1/3 роговицы; стимулированный тест Ширмера OD=OS - 2 мм. Заключение: I стадия сухого кератоконъюнктивита, гипоплакрия III ст.

Основные клиничко-лабораторные проявления заболевания за период с X 2000г по X I2003г представлены в табл. 2.

Таким образом, на основании анамнеза (начало заболевания после стресса с постепенным увеличением ОУЖ, ПНЧ и малых слюнных желёз, развитием ксеростомии III ст., сухого кератоконъюнктивита), объективных данных (увеличение всех групп слюнных желёз, наличие выраженной стадии паренхиматозного паротита, диффузной лимфоидной инфильтрации малых слюнных желёз, ксеростомии и гипоплакрии III ст., криоглобулинемической пурпуры), а также проведенного лабораторного обследования (лейкопения, криоглобулинемия, РФ+, АНФ+, Ro/LA+) больной диагностирована выраженная стадия болезни Шёгрена. Диагноз подтверждён результатами морфологического и иммуноморфологического исследования биоптатов малых слюнных желёз. Однако, учитывая необычно быстрое развитие ксеростомии III ст., связь ПНЧ слюнных желёз с лимфоузлами, одновременное вовлечение в процесс малых и больших слюнных желёз, обнаружение значительной плазмоклеточной инфильтрации при иммунофенотипировании слюнных желёз, выявление криоглобулинемии и появление следовой секреции белка Бенс-Джонса (ВЖ), без биопсии ОСЖ полностью исключить развитие лимфопролиферативного заболевания в дебюте БШ не удалось. Поликлональный тип секреции иммуноглобулинов в биоптатах малых слюнных желёз свидетельствовал об их поражении, характерном для БШ, а не о лимфоме.

Больная дополнительно обследовалась в г. Бресте (Франция) в лаборатории профессора P.Youinou (АНФ 1/1280 крапчатого свечения, анти-La +, анти-Ro +++++, РФ класса G отриц., класса A+, класса M++++), подтвердившей диагноз БШ.

Было начато лечение малыми дозами метилпреднизолона (4 мг через день) и хлорбутина (4 мг ежедневно). К IV 2002г полностью «ушли» в анатомические границы ОУЖ и ПНЧ слюнные железы, значительно увеличилась саливация, улучшилась офтальмологическая симптоматика, перестала обнаруживаться криоглобулинемия и белок Бенс-Джонса. С IV 2002г больной оставлен только метилпреднизолон 4 мг через день, хлорбутин был отменён в связи с желанием больной забеременеть. XI 2002г больная обследована на сроке беременности 2 мес. Клинических и лабораторных признаков обострения заболевания не наблюдалось. IV 2003г на сроке беременности 23 нед. у нее стали увеличиваться ОУЖ и ПНЧ слюнные железы, вновь появи-

лась криоглобулинемия, наблюдалось повышение показателей иммунологической активности. XI-2003г через 3 мес. после нормальных родов появились геморрагические высыпания на коже нижних конечностей, на фоне массивного увеличения ОУЖ и ПНЧ слюнных желёз произошло значительное увеличение малых слюнных желёз в щёчной области слева (образовали гроздь размерами 2,0x1,5 см). Была произведена их биопсия. По результатам гистологического исследования - картина MALT-лимфомы низкой степени злокачественности. Результаты иммунофенотипирования малых слюнных желёз представлены в табл. 1. Данные проведенного дополнительного обследования: сцинтиграфия лимфатических узлов с галлия-67 цитратом - повышенное накопление радиофармпрепарата в околоушной области слева, лимфатические узлы выше диафрагмы не визуализируются; сцинтиграфическое исследование свидетельствует о наличии активной патологической ткани в околоушной области слева. Миелограмма, трепанобиоптат костного мозга - без особенностей.

Таким образом, на основании динамического наблюдения за больной и проведенного обследования в XI 2003г диагностирована MALT-лимфома слюнных желёз и начата терапия цитотоксиками в сочетании с глюкокортикоидами.

Обсуждение

Лимфоидная пролиферация в слюнных железах может быть либо реактивной, либо неопластической. Лимфоцитарная инфильтрация слюнных желёз является наиболее интересной находкой при БШ, она вовлекает протоковый эпителий с формированием лимфоэпителиального сиалоаденита. Лимфоэпителиальные поражения при БШ обнаруживаются в биоптатах больших слюнных желёз и крайне редко в биоптатах малых слюнных желёз [11,15]. С введением в практику иммуноморфологических методов исследования в 1970-80-х гг установили, что во многих случаях лимфоидная пролиферация фактически была лимфомой низкой степени злокачественности [10,11], а не являлась доброкачественной, в связи с чем ранее существовавший термин "доброкачественное лимфоэпителиальное поражение" был заменён на "лимфоэпителиальное поражение" или "лимфоэпителиальный сиалоаденит".

Первичные лимфомы слюнных желёз - редкое заболевание, они составляют 1,7-3,1% от всех неоплазий слюнных желёз. ОУЖ наиболее часто вовлечены, вероятно, из-за наличия лимфоидной ткани, которая обычно отсутствует в других слюнных железах [15]. 70% лимфом диагностируется в ОУЖ, 20% - в ПНЧ, значительно реже поражаются подъязычные и малые слюнные железы [11]. Поэтому представляет интерес развитие у нашей больной генерализованной злокачественной лимфопролифе-

Таблица 2

ОСНОВНЫЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЗА ПЕРИОД 2000-2003 гг

Показатель (норма)	X-2000	XI-2001	XI-2002	XI-2003
Увеличение ОУЖ, мм ПНЧ, мм	П-52x53/Л-50x53 П-47x35/Л45x30	П-45x40/Л35x37 П-35x25/Л30x22	- -	П-66x68/Л-40x42 П-30x25/Л-35x22
Сиалометрия (>2,5мл)	0,3	1,0	1,2	1,0
Сухой кератоконъюнктивит, стадия	I	I	0	II
Лейкоциты (4-9тыс/мкл)	3,6	4,6	4,5	2,9
СОЭ (12-15 мм/ч)	27	34	24	36
Общий белок (65-85 г/л)	80	71	71	85
Альбумины (52-69%)	56,1	57,2	58,4	40,5
Гаммаглобулины (9-20,3%)	24,4	21,5	21,6	27,1
СН50 (35-42 ед)	38	36	37	34
Криоглобулины	3+	-	-	3+
СРБ (до 2 мг%)	0,2	0,1	0,1	0,1
Анти-ДНК (до 30 ед)	24	22	22	18
АНФ/Нер2	1/1280	1/640	1/320	1/320
РФ	1/160	1/20	1/40	Отр
Ro/La	+++/+			
ЦИК (до 130 ед оп)	340	160	160	387
IgG (95-235 МЕ/мл)	270	229	237	226
IgA (55-250 МЕ/мл)	360	289	274	281
IgM (60-405 МЕ/мл)	380	263	228	928
Моноклональные иммуноглобулины в сыворотке	-	-	-	IgMκ
Белок Бенс-Джонса	ВЖ	-	-	ВЖ

рации ОУЖ, ПНЧ и малых слюнных желёз практически в дебюте БШ. Большинство публикаций [9,14,17] свидетельствует о крайне редком обнаружении MALT-лимфом у больных моложе 50-ти лет. В нашем случае MALT-лимфома слюнных желёз была диагностирована у 28-летней женщины, через 4 года после появления первых клинических проявлений заболевания.

Диагноз MALT-лимфомы, происходящей из приобретённой MALT в лимфоэпителиальном сиалоадените, является трудной проблемой для гистопатологов [10]. Как было показано в последние годы, значимым этапом перехода от аутоиммунного состояния к лимфоме является моноклональность

[3,16,18]. Лимфоэпителиальные поражения при БШ состоят из CD4+ лимфоцитов, которые секретируют интерлейкин-2, интерферон-гамма, и В-лимфоцитов, часто моноклональных, с риском прогрессии в В-клеточную лимфому [19,21]. Используя технику иммунофенотипирования слюнных желёз, в первую госпитализацию у больной была выявлена выраженная лимфоидная инфильтрация с формированием фолликулоподобных структур, имеющих фолликулярные дендритические клетки. Плазматические клетки, синтезирующие поликлональные иммуноглобулины, были представлены в большом количестве и широко распространены. Появление большого количества плазма-

тических клеток, синтезирующих моноклональный IgMκ, в повторной биопсии малых слюнных желёз щечной области, смешанной моноклональной криоглобулинемии и белка Бенс-Джонса совпали с развитием генерализованной злокачественной лимфопротиферации в слюнных железах. Аналогичную связь с развитием лимфопротиферативного процесса обнаружили С. Bodeutsch и соавт. [7], показавшие развитие лимфомы у больных БШ только в случаях экспрессии моноклональных IgMκ плазматическими клетками в биоптатах малых слюнных желёз, тогда как при наличии поликлональных Ig в плазматических клетках при динамическом наблюдении диагностировать лимфому не удавалось. Имеется чёткая связь между появлением плазматических клеток, синтезирующих моноклональный IgMκ, в инфильтратах малых слюнных желёз и обнаружением сывороточного моноклонального IgMκ, что мы наблюдали в процессе динамического обследования пациентки.

Переход реактивного лимфоэпителиального сиалоаденита к моноклональности и развитию лимфомы, как полагают, является многоступенчатым процессом. Считается, что хроническая стимуляция экзоантигенами и аутоантигенами играет важную роль в развитии лимфом при БШ, стимулируя пролиферацию В-клеток и повышая частоту их злокачественной трансформации [14]. Маловероятно, что антигенные стимулы сами по себе могут способствовать развитию лимфоидной неоплазии. Необ-

ходимы дополнительные онкогенные события, такие как инактивация генов опухолевой супрессии и/или активация протоонкогенов, чтобы клоны стали злокачественными. Хотя некоторые из транслокаций онкогенов или мутаций анти-онкогенов обнаружены при лимфомах, развивающихся при БШ, молекулярные нарушения, которые могли бы объяснить патогенез этих лимфом, остаются неясными [19].

Увеличение всех групп слюнных желёз, массивная лимфоидная инфильтрация со значительным количеством плазматических клеток в биоптатах малых слюнных желёз, появление моноклональных лёгких цепей иммуноглобулинов в моче явились у нашей больной факторами риска развития генерализованной иммуноглобулинсекретирующей MALT-лимфомы слюнных желёз. Динамическое иммуноморфологическое исследование малых слюнных желёз, обнаружение моноклональных иммуноглобулинов в сыворотке и белка Бенс-Джонса в моче позволили своевременно диагностировать злокачественную лимфому и начать патогенетически обоснованную терапию. Возможно, беременность в данном случае явилась эндогенным стимулом, способствующим трансформации поликлонального процесса в моноклональный и генерализации злокачественной лимфопротиферации в слюнных железах. Хотя исключить одновременное начало лимфомы и БШ у данной больной не представляется возможным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев В.И., Симонова М.В., Сафонова Т.Н. и др. Спектр лимфопротиферативных нарушений при болезни Шёгрена. Сб. тр. Всерос. научно-практич. конф. "Образование, наука и практика в стоматологии", М., Стоматология для всех, 2004, 63-65.
2. Васильев В.И., Симонова М.В., Финогонова И.А. и др. Лимфопротиферативные заболевания и синдром Сьегрена. Тер. архив, 1978, 9, 108-114.
3. Васильев В.И., Ходарев Н.В., Мач Э.С. и др. Криоглобулинемия при болезни Шёгрена. Тер. архив, 1990, 5, 66-70.
4. Городецкий В.Р., Васильев В.И., Пробатова Н.А. и др. Лимфомы у больных с синдромом Шёгрена. Росс. мед. жур., 2003, 1, 10-13.
5. Aiello A., Du M., Diss T. et al. Simultaneous phenotypically distinct but clonally identical mucosa-associated lymphoid tissue and follicular lymphoma in a patient with Sjögren's syndrome. Blood, 1999, 94, 2247-2251.
6. Barues L., Myers E., Prokopakis E. Primary malignant lymphoma of parotid gland. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., 1998, 124, 573-577.
7. Bodeutsch C., de Wilde P.C.M., Kater L. et al. Monotypic plasma cells in labial salivary glands of patients with Sjögren's syndrome: Prognosticator for systemic lymphoproliferative disease. J. Clin. Pathol., 1993, 46, 123-128.
8. Bunim J.J., Talal N. The association of malignant lymphoma with Sjögren's syndrome. Trans. Assoc. Am. Physicians, 1963, 76, 45-55.
9. Cavalli F., Isaacson P.G., Gascoyne R. et al. MALT lymphomas. Hematology, 2001, 241-258.
10. Freimark B., Fantozzi R., Bone R. et al. Detection of clonally expanded salivary gland lymphocytes in Sjögren's syndrome. Arthr. Rheum., 1989, 32, 859-869.
11. Harris N.L. Lymphoid proliferations of the salivary glands. Am. J. Clin. Pathol., 1999, 111 (suppl 1), S94-S103.
12. Harris N.L., Jaffe E.S., Diebold J. et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. Ann. Oncol., 1999, 10, 1419-1432.
13. Isaacson P., Wright D.H. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. Cancer, 1983, 52, 1410-1416.

14. Royer B., Cazals-Hatem D., Sibilia J. et al. Lymphomas in patients with Sjögren's syndrome are marginal zone B-cell neoplasms, arise in diverse extranodal and nodal sites, and are not associated with viruses. *Blood*, 1997, 90, 766-775.
15. Schmid U., Helbron D., Lennert K. Development of malignant lymphoma in myoepithelial sialadenitis (Sjögren's syndrome). *Virchows Arch. Pathol. Anat. Histopathol.*, 1982, 395, 11-43.
16. Schmid U., Lennert K., Gloor F. Immunosaladenitis (Sjögren's syndrome) and lymphoproliferation. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1989, 7, 175-180.
17. Thieblemont C., Berger F., Dumontet C. et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. *Blood*, 2000, 95, 802-806.
18. Voulgarelis M., Dafni U.G., Isenberg D.A. et al. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. A multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjogren's syndrome. *Arthr. Rheum.*, 1999, 42, 1765-1772.
19. Voulgarelis M., Moutsopoulos H. Malignant lymphoma in primary Sjogren's syndrome. *IMAJ*, 2001, 3, 761-766.
20. Zinzani P., Magagnoli M., Galieni P. et al. Nongastrointestinal low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Analysis of 57 patients. *J. Clin. Oncol.*, 1999, 17, 1254-1258.
21. Zulman J., Jaffe R., Talal N. Evidence that the malignant lymphoma of Sjögren's syndrome is a monoclonal B-cell neoplasm. *N. Engl. J. Med.*, 1978, 299, 1215-1220.

Поступила 16.02.06