ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

Кафедра внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО

Реферат

Лимфопролиферативные заболевания

Выполнила: ординатор 1 года

специальности терапия

Торгунакова М.С.

Красноярск, 2020г

Оглавление

[Лимфопролиферативные заболевания 2](#_Toc40102156)

[Лимфома Ходжкина 7](#_Toc40102157)

[Фолликулярная лимфома 10](#_Toc40102158)

[Лимфома Беркитта 13](#_Toc40102159)

[Нодальные Т-клеточные лимфомы 15](#_Toc40102160)

[Периферическая Т-клеточная лимфома, неуточненная (ПТКЛн) 17](#_Toc40102161)

[Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (АИЛ) 17](#_Toc40102162)

[Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) 18](#_Toc40102163)

[NK/Т-клеточная лимфома 19](#_Toc40102164)

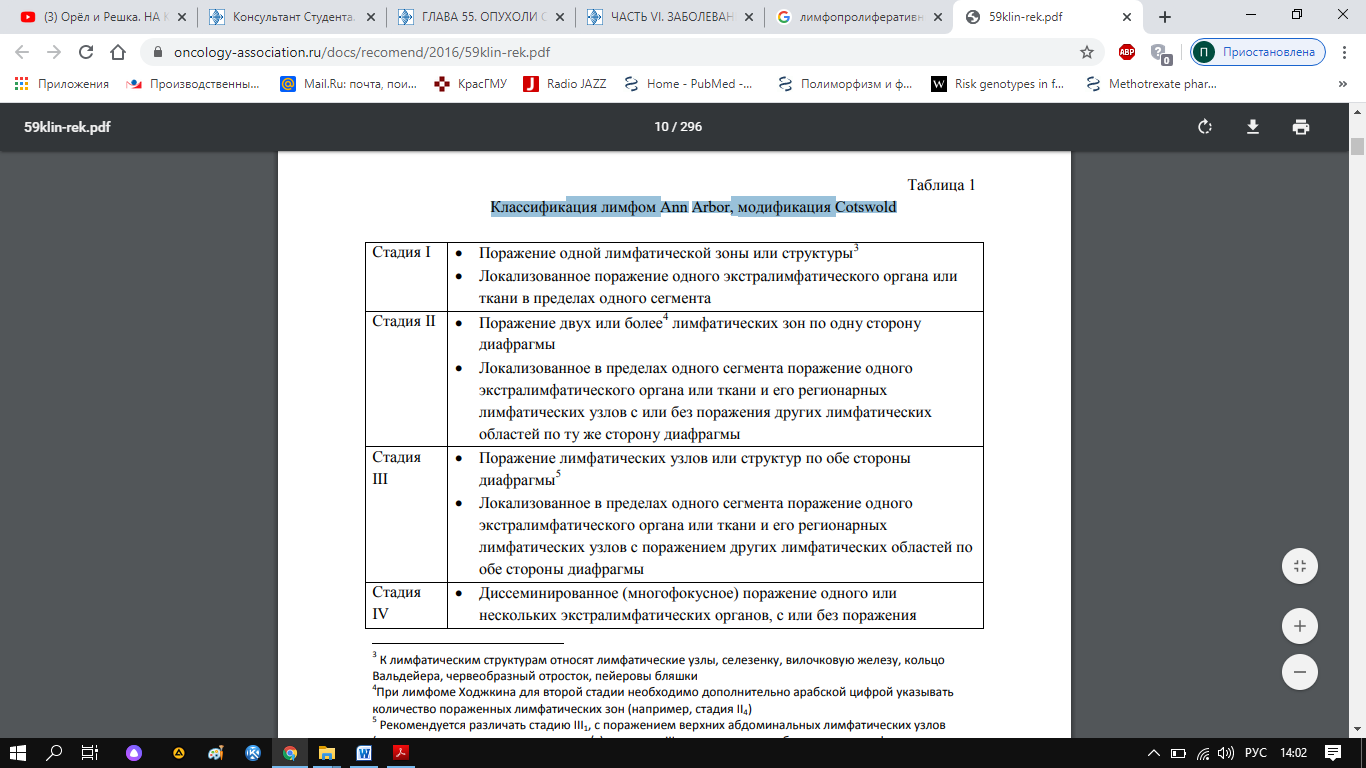
[Хронический лимфолейкоз 19](#_Toc40102165)

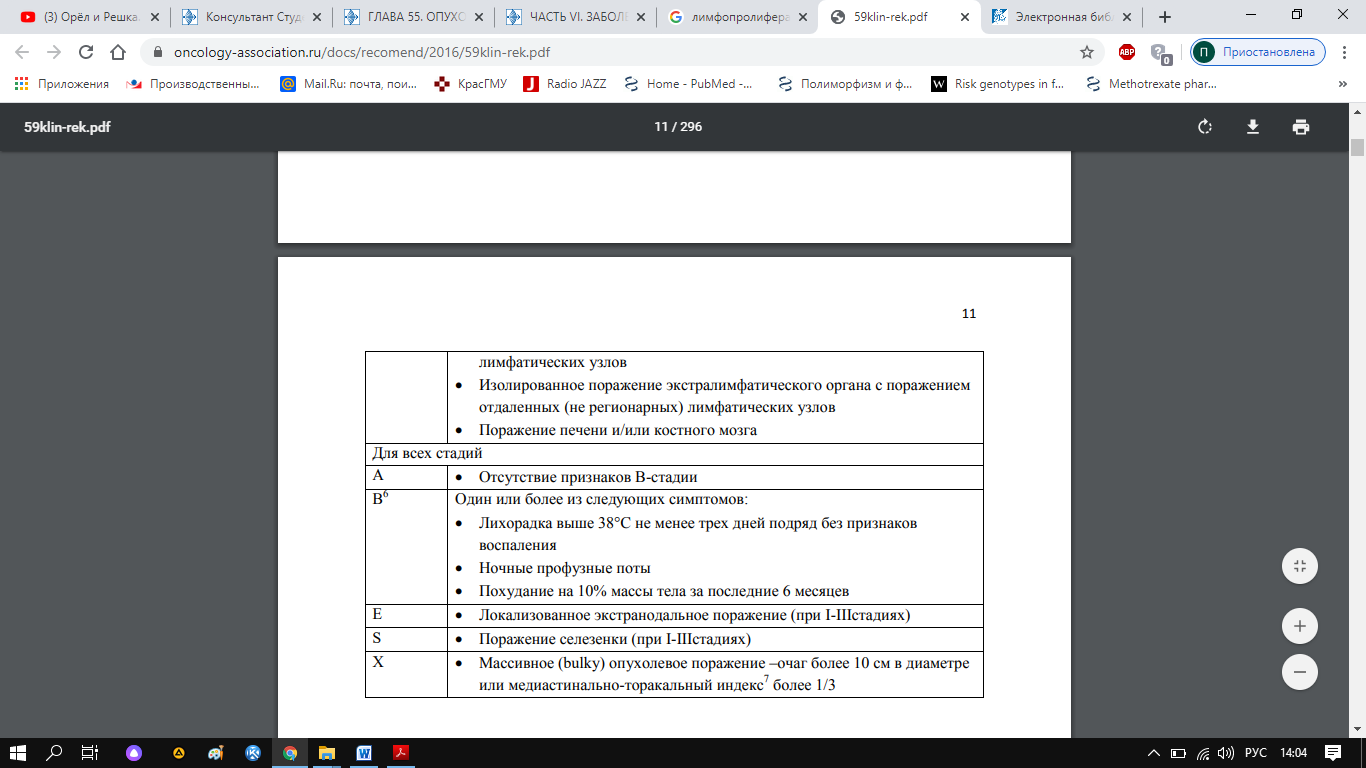
[Волосатоклеточный лейкоз 21](#_Toc40102166)

# Лимфопролиферативные заболевания

- группа заболеваний, морфологическим субстратом которых являются клетки лимфоидной природы.

Классификация лимфом Ann Arbor, модификация Cotswold





План обследования больного

• Клиническое обследование

o Сбор анамнеза (в т. ч. семейного)

o Физикальный осмотр, в т. ч. пальпация всех доступных пальпации групп периферических лимфатических узлов, печени, селезенки, осмотр миндалин и полости рта

o Определение наличия В-симптомов

o Определение статуса по ECOG:

0. Полностью активен, способен переносить нагрузки в том же объеме, что и до начала заболевания

1. Ограничен в выполнении интенсивных физических нагрузок, но свободно передвигается и может выполнять легкую или сидячую работу – легкую работу по дому, работу в офисе

2. Свободно передвигается и в состоянии себя обслуживать, но не может выполнять какую-либо работу. Проводит в постели меньше половины светлого времени суток

3. Возможность себя обслуживать ограничена. Проводит в постели большую часть светлого времени суток.

4. Не в состоянии себя обслуживать. Прикован к постели или креслу.

• Лабораторные методы исследования

o Развернутый клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества ретикулоцитов o Общий анализ мочи

o Биохимический анализ крови (ЛДГ, мочевая кислота, мочевина, креатинин, общий белок, альбумин, билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, электролиты, кальций)

o Коагулограмма

o Электрофорез белков сыворотки крови

o Определение группы крови, резус-фактора

o Определение маркеров вирусных гепатитов В и С, ВИЧ

o У женщин детородного возраста – тест на беременность

• Методы лучевой диагностики

o Рентгенография органов грудной клетки (при невозможности выполнения КТ – в двух проекциях)

o КТ шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза.

o УЗИ периферических лимфатических, внутрибрюшных и забрюшинных узлов и органов брюшной полости может использоваться для контроля за лечением, но не является стандартом при установлении стадии заболевания и при оценке эффективности лечения

• Цитологическое и гистологическое исследование костного мозга

• ЭКГ и Эхо-КГ

• Эндоскопическое исследование желудка

• Лабораторные методы исследования

o Исследование β-2 микроглобулина

o Прямая проба Кумбса

• Методы лучевой диагностики

o Рентгенография костей скелета, сцинтиграфия костей скелета

o КТ или МРТ головного мозга

o ПЭТ

Определение эффективности лечения

Оценку эффективности лечения следует проводить в середине (после 2-3 цикла химиотерапии) и после индукционного курса лечения, а также после завершения всей программы лечения (химио- или химиолучевой терапии, поддерживающей терапии и т.д.)8 .

Обследование пациента должно обязательно включать тщательный осмотр, клинические анализы, полное исследование методами лучевой диагностики, применявшимися до начала лечения.

Полная ремиссия (ПР):

1. Полное исчезновение всех проявлений заболевания, в том числе выявляемых при помощи лабораторных и лучевых методов диагностики, а также клинических симптомов, если они имели место до начала лечения.

2. Размеры лимфатических узлов:

a. ≤ 1,5см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были больше 1,5 см

b. ≤ 1,0см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были 1,5 – 1,1см

3. Печень, селезенка, если были увеличены до начала лечения, не пальпируются, по данным лучевых методов объемные образования в них не выявляются

4. Костный мозг без признаков опухолевого поражения. Если результат морфологического исследования костного мозга неоднозначный, наличие или отсутствие поражения должно определяться иммуногистохимически.

ПР считается подтвержденной, если достигнутый эффект сохраняется не менее 2 недель или констатируется дальнейшее улучшение.

Неуверенная полная ремиссия (ПРн):

1. Остаточные изменения, выявляемые только при помощи лучевых методов исследования, (особенно это касается остаточных объемных образований в месте массивного опухолевого поражения, чаще всего в средостении), в случае сокращения опухоли более чем на 75% от исходных размеров по сумме двух наибольших её диаметров. Эти остаточные изменения не должны увеличиваться в течение более чем 3 месяцев.

2. По другим показателям – соответствие критериям полной ремиссии

Частичная ремиссия (ЧР):

1.Уменьшение суммы диаметров всех измеряемых очагов (лимфоузлов и/или очагов экстранодального поражения) не менее чем на 50%. Если размеры пораженных очагов менее 3см по наибольшему диаметру, то 2 наибольших очага должны уменьшиться не менее, чем на 50% по наибольшему диаметру. При наличии более чем 6 очагов поражения более 3 см, достаточна оценка 6 наибольших очагов, доступных четкому измерению в двух перпендикулярных направлениях. При наличии медиастинальных и/или ретроперитонеальных очагов поражения, они обязательно должны учитываться при измерении

2. Отсутствие новых очагов поражения, отсутствие признаков увеличение какоголибо из ранее диагностированных очагов поражения

3. В случае исходного поражения костного мозга, статус костного мозга для определения ЧР не значим. Однако при сохранении поражения костного мозга в процессе и/или после завершения лечения, обязательно уточнение характеристики опухолевых клеток. Больные с исходным поражением костного мозга, у которых после завершения лечения клинически диагностируется ПР, но при этом сохраняется поражение костного мозга или костный мозг не может быть оценен, относятся к ЧР.

Стабилизация (Ст)

Показатели опухоли не соответствуют ни критериям ПР или ЧР, ни критериям прогрессирования

Рецидив (после ПР) или прогрессирование (после ЧР или Ст)

1. Появление новых очагов (увеличение лимфатических узлов или объемных образований экстранодальных локализаций) более 1,5 см в наибольшем измерении в процессе или после завершения лечения, вне зависимости от изменения размеров других очагов поражения

2. Увеличение как минимум одного уже известного очага более чем на 25% от минимального. Для очагов менее 1 см в наибольшем измерении – увеличение до 1,5 см и более.

# Лимфома Ходжкина

Диагностика

1. Критерии установления диагноза

Лимфома Ходжкина – это В-клеточная лимфома с выраженным реактивным полиморфноклеточным микроокружением. К опухолевой популяции лимфомы Ходжкина относят клетки Ходжкина, клетки Березовского-Рид-Штернберга, лакунарные, мумифицированные, LP-клетки.

Выделяют классическую лимфому Ходжкина и нодулярную лимфому Ходжкина с лимфоидным преобладанием. Классическая лимфома Ходжкина включает гистологические варианты: нодулярный склероз (NS I и II типа по Британской гистологической градации), смешанно-клеточный вариант, классический вариант с большим количеством лимфоцитов и редко встречающийся вариант с лимфоидным истощением.

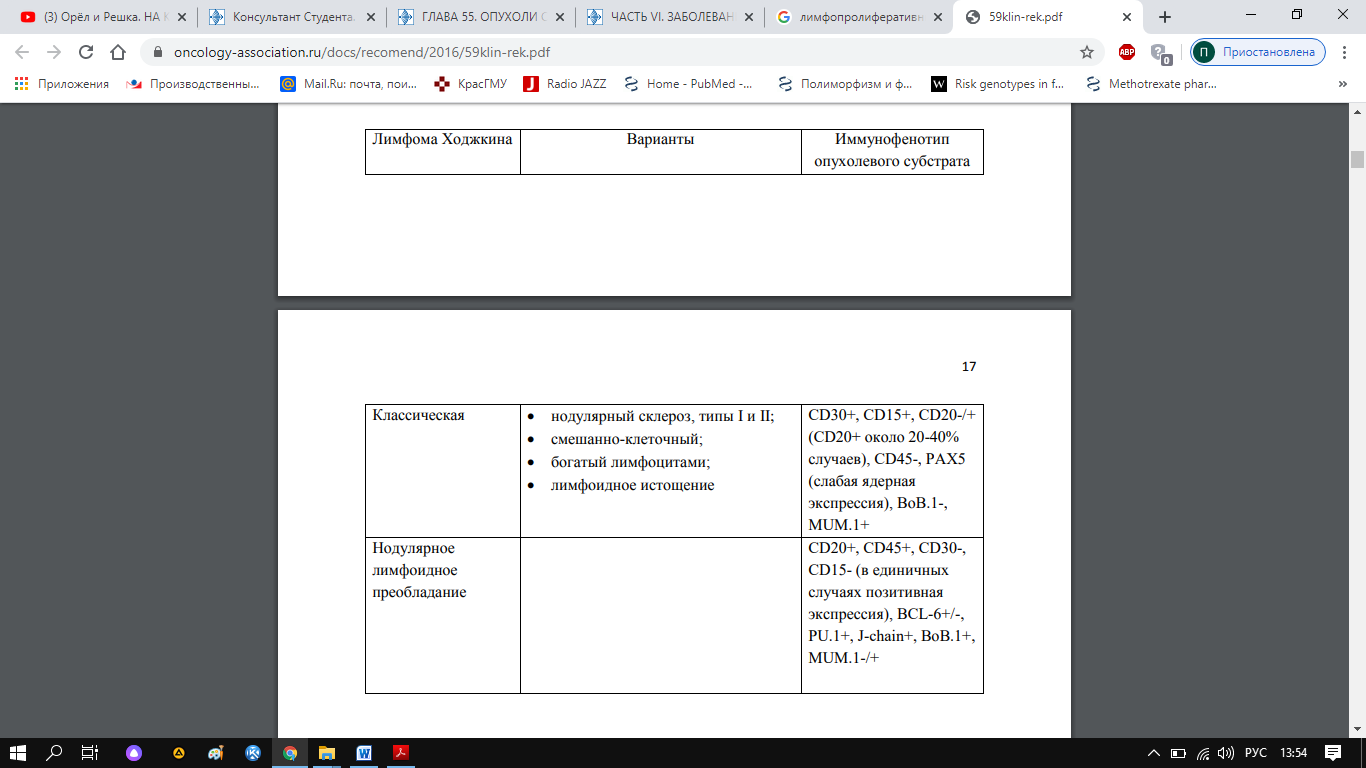
Все варианты классической лимфомы Ходжкина характеризуются единым иммунофенотипом: CD30 (dot-like, мембранная, цитоплазматическая реакция), CD15 (dot-like, мембранная, цитоплазматическая реакция), PAX-5 (слабая ядерная реакция по сравнению с В-клетками реактивного микроокружения). В опухолевых клетках может обнаруживаться вирус Эпштейна-Барр (LMP1/EBER). Опухолевые клетки в части случаев экспрессируют пан-В-клеточный маркер CD20 (гетерогенная по интенсивности мембранная реакция); экспрессия опухолевыми клетками CD45 и CD3 отсутствует. Дополнительным маркером, позволяющим отличить лимфому Ходжкина от диффузной В-крупноклеточной лимфомы, является отсутствие экспрессии В-клеточного транскрипционного фактора BoB.1 (или слабая позитивная ядерная реакция в отдельных опухолевых клетках).

При установлении диагноза классической лимфомы Ходжкина - необходимо указать гистологический вариант и особенности иммунофенотипа (экспрессия CD20, EBV, если выполнялось иммуногистохимическое исследование)

Иммуногистохимической верификации подлежат все случаи лимфомы Ходжкина, особенно, когда возникает сомнение по данным световой микроскопии.

Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием отличается от классической лимфомы Ходжкина по клиническим и иммуноморфологическим характеристикам. Опухолевые LP-клетки одинаково интенсивно экспрессируют CD20, Pax5, и другие В-клеточные антигены, часто EMA. Их окружают розетки из CD3+, CD57+, PD1+ Т-лимфоцитов. Экспрессия CD30 и CD15 на опухолевых клетках отсутствует.

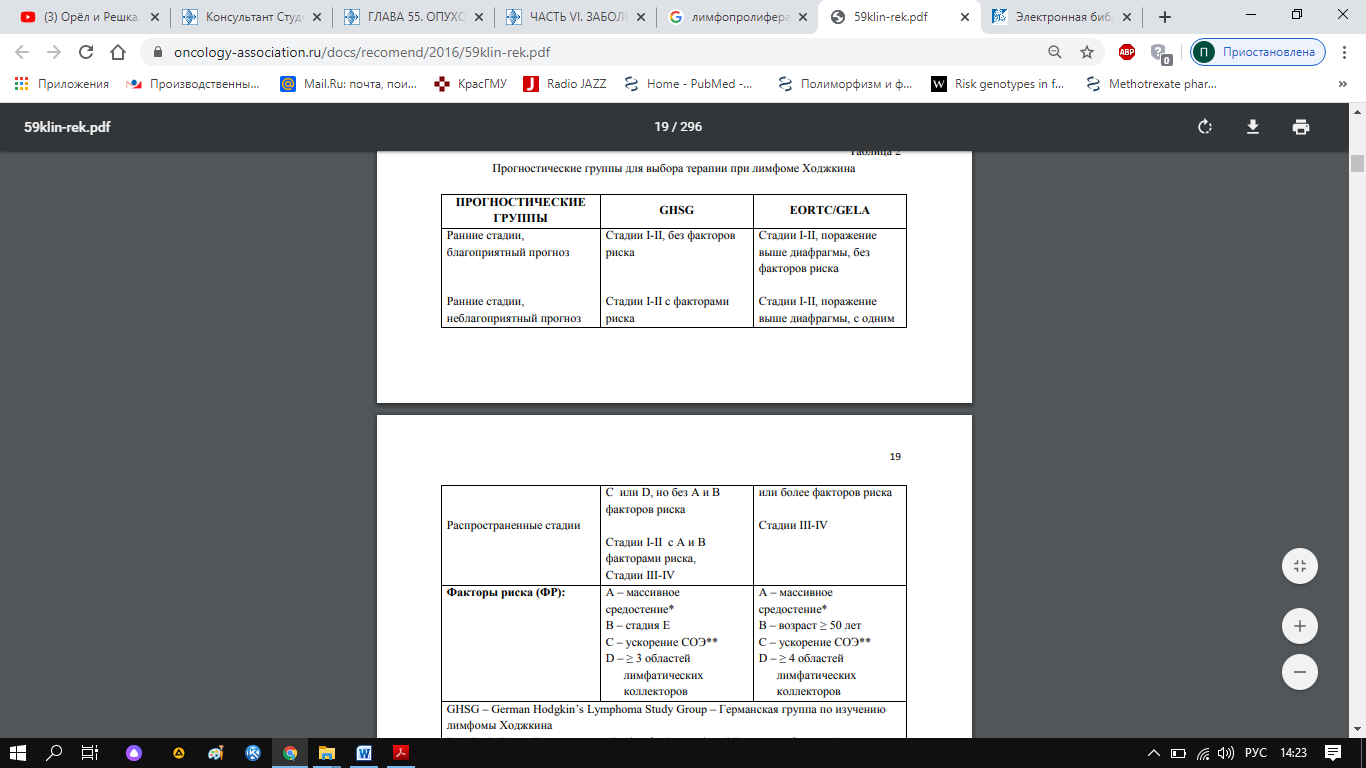
Морфологическая классификация лимфомы Ходжкина ВОЗ, 2008 г

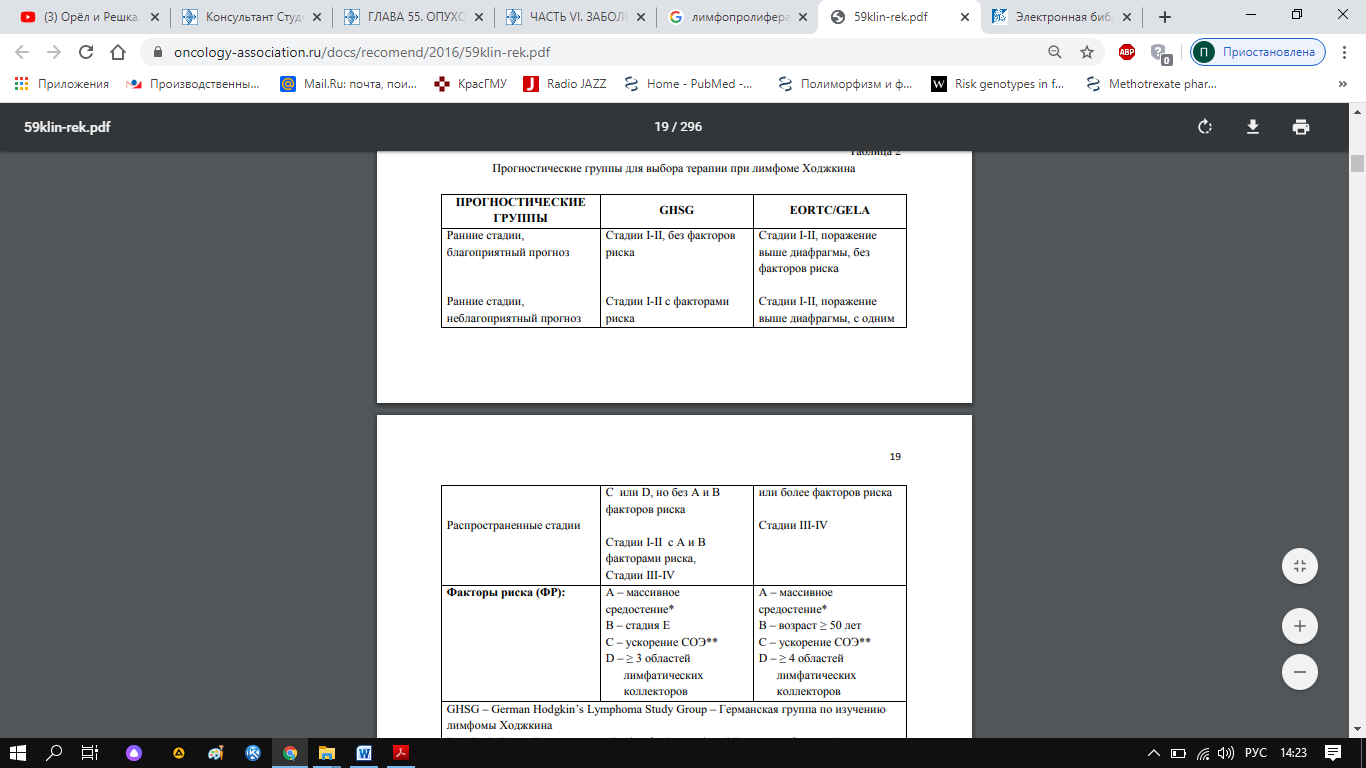


Стадирование, прогностические группы

Стадирование осуществляется по результатам обследования в соответствии с критериями классификации Ann Arbor. После завершения стадирования больной должен быть отнесен к одной из прогностических групп: ранние стадии с благоприятным прогнозом, ранние стадии с неблагоприятным прогнозом и распространенные стадии

Прогностические группы для выбора терапии при лимфоме Ходжкина





# Фолликулярная лимфома

1. Критерии установления диагноза

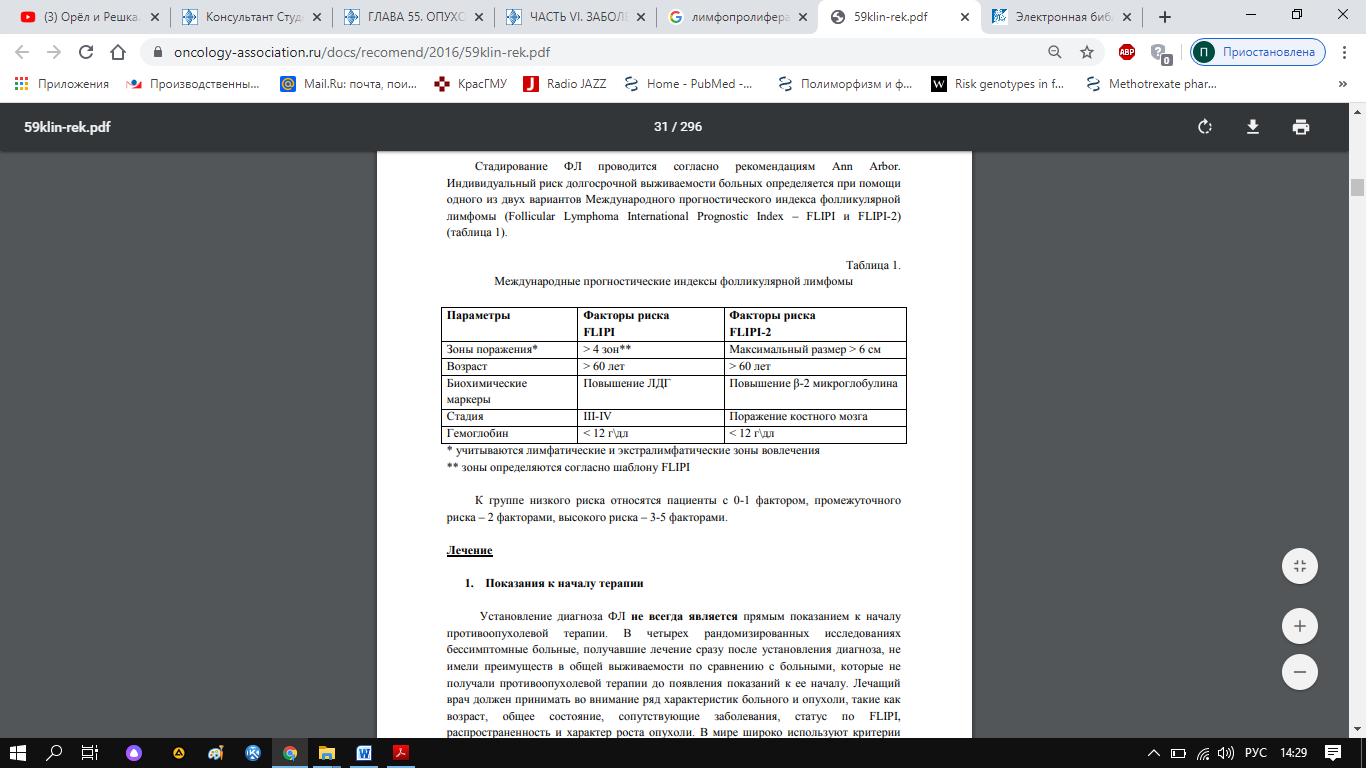
Диагноз фолликулярной лимфомы устанавливается в соответствии со стандартами диагностики лимфом. Гистологическое заключение должно учитывать клеточный состав опухолевых инфильтратов и характер его роста. Согласно классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2008 г. цитологические типы 1 и 2 (до 15 центробластов в поле зрения микроскопа ув. 400х) необходимо объединять. Реже (20%) встречается 3 цитологический тип, который в свою очередь подразделяется на 3А (с присутствием центроцитов) и 3В (массивные поля из центробластов с наличием фолликулоподобных/нодулярных структур, сформированных среднего размера и крупными клетками с округло-овальными и многодольчатыми ядрами с морфологией центробластов).

В гистологическом заключении необходимо также описывать характера роста опухоли: фолликулярный/нодулярный (опухолевые фолликулы превышают 75% площади лимфатического узла), фолликулярно-диффузный (25%-75%) и преимущественно диффузный тип роста (менее 25%). Если последний представлен центробластами, то при отсутствии нодулярных участков опухолевого роста устанавливается обычно диагноз диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

Фолликулярная лимфома – В-клеточная лимфома с иммунофенотипом CD20+, CD10+/-, BCL-2+, BCL-6+, CD3-, CD5-, CD23+/-, CD43-, cyclin D1

При преобладании диффузного роста фолликулярной лимфомы 1-2 цитологического типа, а также при фолликулярной лимфоме 3 цитологического типа экспрессия CD10 часто отсутствует. В этих случаях можно дополнять диагностическую панель антител новыми маркерами герминальной (фолликулярной) дифференцировки HGAL (GCET2). Пролиферативный индекс обычно не превышает 20%, Ki-67 > 30% ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Для подтверждения диагноза целесообразно цитогенетическое/FISH исследование.

Стадирование ФЛ проводится согласно рекомендациям Ann Arbor. Индивидуальный риск долгосрочной выживаемости больных определяется при помощи одного из двух вариантов Международного прогностического индекса фолликулярной лимфомы (Follicular Lymphoma International Prognostic Index – FLIPI и FLIPI-2)



Показания к началу терапии

Установление диагноза ФЛ не всегда является прямым показанием к началу противоопухолевой терапии. В четырех рандомизированных исследованиях бессимптомные больные, получавшие лечение сразу после установления диагноза, не имели преимуществ в общей выживаемости по сравнению с больными, которые не получали противоопухолевой терапии до появления показаний к ее началу. Лечащий врач должен принимать во внимание ряд характеристик больного и опухоли, такие как возраст, общее состояние, сопутствующие заболевания, статус по FLIPI, распространенность и характер роста опухоли. В мире широко используют критерии французской группы по изучению ФЛ (Groupe d`Etude des Lymphomes Folliculaire – GELF). Наличие хотя бы одного из перечисленных ниже признаков требует безотлагательного начала терапии [I, A]: 32

• поражение > 3 лимфатических зон с размерами лимфатических узлов > 3см в диаметре

• любые нодальные или экстранодальные вовлечения более 7 см в диаметре (bulky)

• наличие В-симптомов

• спленомегалия

• плеврит и\или асцит

• цитопения (лейкоциты < 100 x 109 /л)

• лейкемический состав крови (> 5,0 x 109 / л опухолевых клеток)

При отсутствии показаний к началу терапии больной должен оставаться под регулярным динамическим наблюдением врача. Подробное клиническое обследование больного должно проводиться 1 раз в 3 месяца, инструментальная визуализация очагов поражения – 1 раз в 6 месяцев. В случае отсутствия признаков активности заболевания в течение 2 лет интервал может быть увеличен до 6 и 12 месяцев соответственно.

Лимфома маргинальной зоны

Лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ) представляют собой группу злокачественных В-клеточных новообразований, происходящих из В-лимфоцитов, которые в норме встречаются в маргинальной зоне лимфоидных фолликулов лимфатических узлов, селезенки и лимфатических тканей.

Выделяют три типа ЛМЗ:

• Нодальная – 2% НХЛ

• Экстранодальная MALT (мукозоассоциированная) – 8% НХЛ

• Селезенки – 1% НХЛ

Наиболее часто при экстранодальных MALT-лимфомах поражается желудочнокишечный тракт (около 50%). Среди органов ЖКТ на долю MALT-лимфомы желудка приходится до 80%. Кроме того, часто встречается поражение орбиты, легкого, кожи. Согласно современным представлениям, основным этиологическим фактором ЛЗМ является хроническая иммунная стимуляция (инфекция, аутоиммунные заболевания). Существует доказанная связь между инфицированностью Helicobacter pylori и MALT лимфомой желудка, Borrelia burgdorferi и ЛМЗ кожи, Chlamydophila psittaci и ЛМЗ орбиты, Campylobacter jejuni и IPSID (иммунопролиферативное заболевание тонкой кишки), вирусом гепатита С и ЛМЗ селезенки и MALT-лимфомами других локализаций.

Критерии установления диагноза

Лимфома из клеток маргинальной зоны представляет собой В-клеточную лимфому с нодулярным, интрафолликулярным, маргинальным, диффузным, 38 внутрисинусным типами роста. Клеточный состав полиморфный: клетки типа малых лимфоцитов, центроцитоподобные, моноцитоидные В-клетки, клетки с признаками плазмоцитарной дифференцировки. Иммунофенотип опухоли характеризуется экспрессией пан-В-клеточных антигенов, в частности CD20 (интенсивная мембранная экспрессия). В целом, иммунофенотип нодальных и экстранодальных В-клеточных лимфом из клеток маргинальной зоны идентичен: CD20+, CD5-, CD10-, CD23-, BCL-2+/-, BCL-6-, MUM 1 (слабая ядерная экспрессия в клетках опухолевого инфильтрата).

Лимфома Беркитта

Лимфома Беркитта (ЛБ) – высоко агрессивная лимфома из иммунологически зрелых В-клеток с преимущественно экстранодальной локализацией.

Клинически выделяют 3 варианта ЛБ: эндемический, спорадический и ВИЧассоциированный. Эндемический вариант ЛБ характерен для темнокожих детей-аборигенов экваториальной Африки и мигрантов из Африки в Новую Гвинею. В клинической картине часто наблюдается поражение лицевого скелета: верхней и нижней челюстей, орбиты, а также почек, яичек, яичников, слюнных, молочных желез и центральной нервной системы. Спорадический вариант ЛБ – типичная ЛБ по морфологическим, иммунофенотипическим и цитогенетическим признакам, возникающая вне эндемичной зоны. Иммунодефицит-ассоциированный вариант ЛБ – ЛБ, возникающая на фоне иммунодефицитных состояний (у больных ВИЧ-инфекцией, после трансплантации органов, у больных первичными иммунодефицитами). Чаще всего встречается у ВИЧинфицированных больных, причем на ранних этапах развития (до снижения CD4+ клеток). Болеют преимущественно мужчины. Частыми проявлениями заболевания являются лимфаденопатия, спленомегалия, вовлечение в опухолевый процесс костного мозга.

Диагностика ЛБ должна выполняться с учетом рекомендаций по диагностике злокачественных лимфопролиферативных новообразований. При наличии специфического асцита, плеврита, нейролейкемии, лейкемического поражения костного мозга возможно установление диагноза на основании морфологического, иммунофенотипического (проточная цитометрия) и цитогенетического исследований опухолевых клеток биологических жидкостей без гистологического исследования. При поражении желудка, толстой кишки целесообразно выполнение малоинвазивных вмешательств: гастроскопии/ колоноскопии с биопсией с последующим гистологическим, иммуногистохимическим исследованиями и цитогенетическим исследованием (FISH) на отпечатках опухоли.

Лимфома Беркитта представляет собой В-клеточную лимфому с диффузным ростом мономорфных клеток среднего размера с округлыми ядрами, с узким ободком базофильной цитоплазмы. Типична картина «звездного неба» (макрофаги с обломками ядер в цитоплазме).

Опухоль имеет иммунофенотип CD20+, CD10+, CD38+, BCL-6+, BCL-2-, CD44-, TdT-, CD3-. Индекс пролиферативной активности опухолевых клеток Ki-67 приближается к 100%.

Диагноз лимфомы Беркитта требует обязательного проведения цитогенетического/FISH исследования для выявления транслокации c-myc/IgH, и исключения реаранжировки BCL-2, BCL-6.

Основные клинические характеристики

Клинические проявления ЛБ обусловлены локализацией и объемом опухоли. Практически всегда есть В-симптомы, чаще всего - быстро развивающаяся потеря массы тела (до 10 кг и более за месяц). Для ЛБ характерна экстранодальная локализация опухоли. Наиболее часто поражаются органы брюшной полости: тонкая кишка (чаще ее терминальный отдел), брыжейка, а также желудок, толстая кишка, брюшина, печень, селезенка. Специфическое поражение костного мозга наблюдается в 25-35% случаев, центральной нервной системы - в 20-25% случаев. Типично вовлечение почек, яичников, яичек, абдоминальных и забрюшинных лимфатических узлов (особенно в илеоцекальной области), реже периферических лимфатических узлов. 61 В 10-15% случаев ЛБ отмечено вовлечение кольца Вальдейера, слюнных желез, верхней и нижней челюсти, орбиты. Средостение поражается редко. Характерным симптомокомплексом при ЛБ является клиника «острого живота» как результат обструктивной кишечной непроходимости, острого аппендицита, желудочно-кишечного кровотечения или перфорации вследствие специфической инфильтрации желудка и/или кишечника.

Для определения распространенности опухолевого процесса используется стадирование по Murphy S.B. (аналогично – St. Jude)

I стадия:

• одна локальная экстранодальная или нодальная за исключением медиастинальной, абдоминальной и эпидуральной локализации

II стадия:

* одна экстранодальная опухоль с поражением региональных лимфоузлов
* две и более групп лимфоузлов по одну сторону диафрагмы
* две одиночные экстранодальные опухоли с/без поражения региональных лимфоузлов по одну сторону диафрагмы
* первичная опухоль желудочно-кишечного тракта, локализованная в илеоцекальной области с/без поражения мезентериальных лимфоузлов
* исключаются медиастинальные, абдоминальные и эпидуральные опухоли IIR – резецированная опухоль (макроскопически полностью удалена) IINR – не резецированная опухоль (макроскопически не полностью удалена)

III стадия:

* две одиночные экстранодальные опухоли по обе стороны диафрагмы
* две и более областей лимфоузлов по обе стороны диафрагмы 63
* все первичные внутригрудные опухоли (медиастинальные, плевральные)
* все обширные внутрибрюшные опухоли (нерезектабельные)
* все параспинальные и эпидуральные опухоли вне зависимости от других мест поражения

IV стадия:

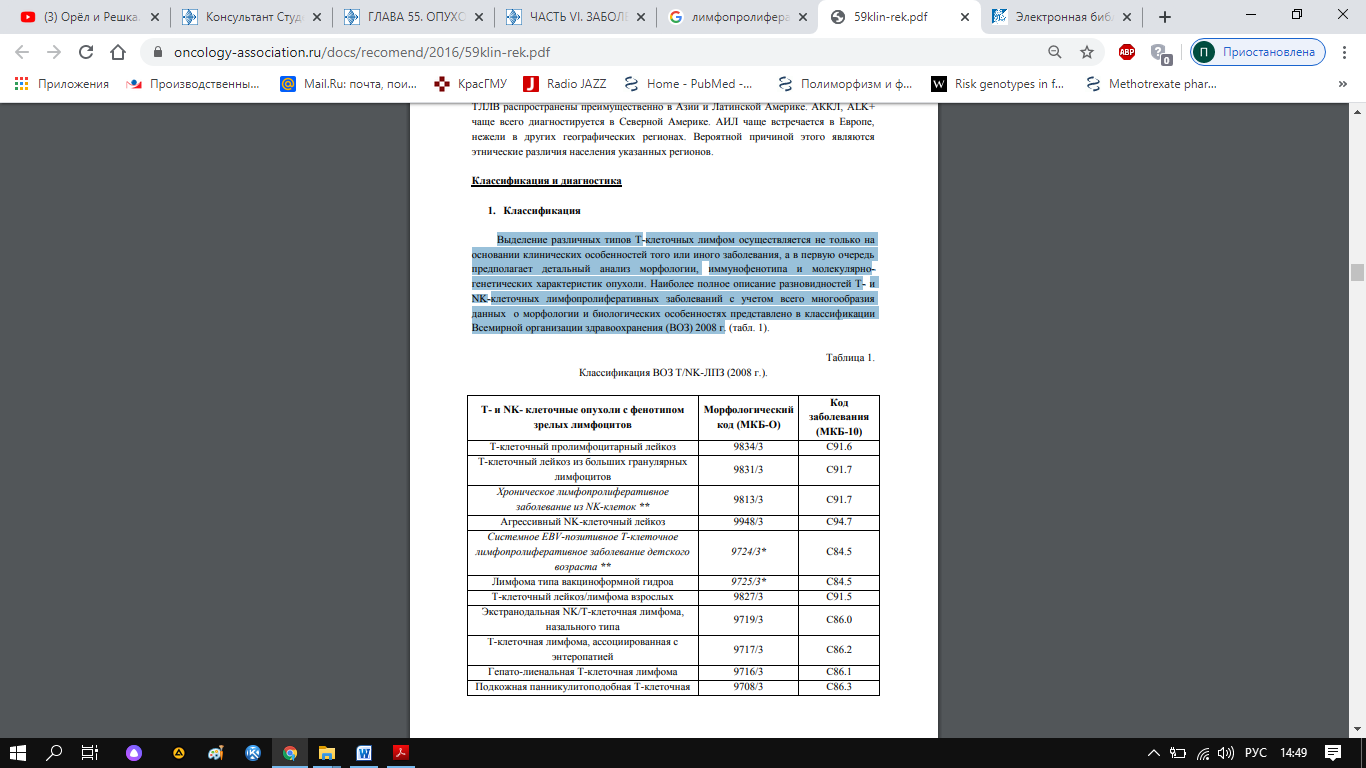
• любая из перечисленных выше локализаций опухоли с инициальным поражением центральной нервной системы и/или костного мозга (бласты 25% опухолевых клеток

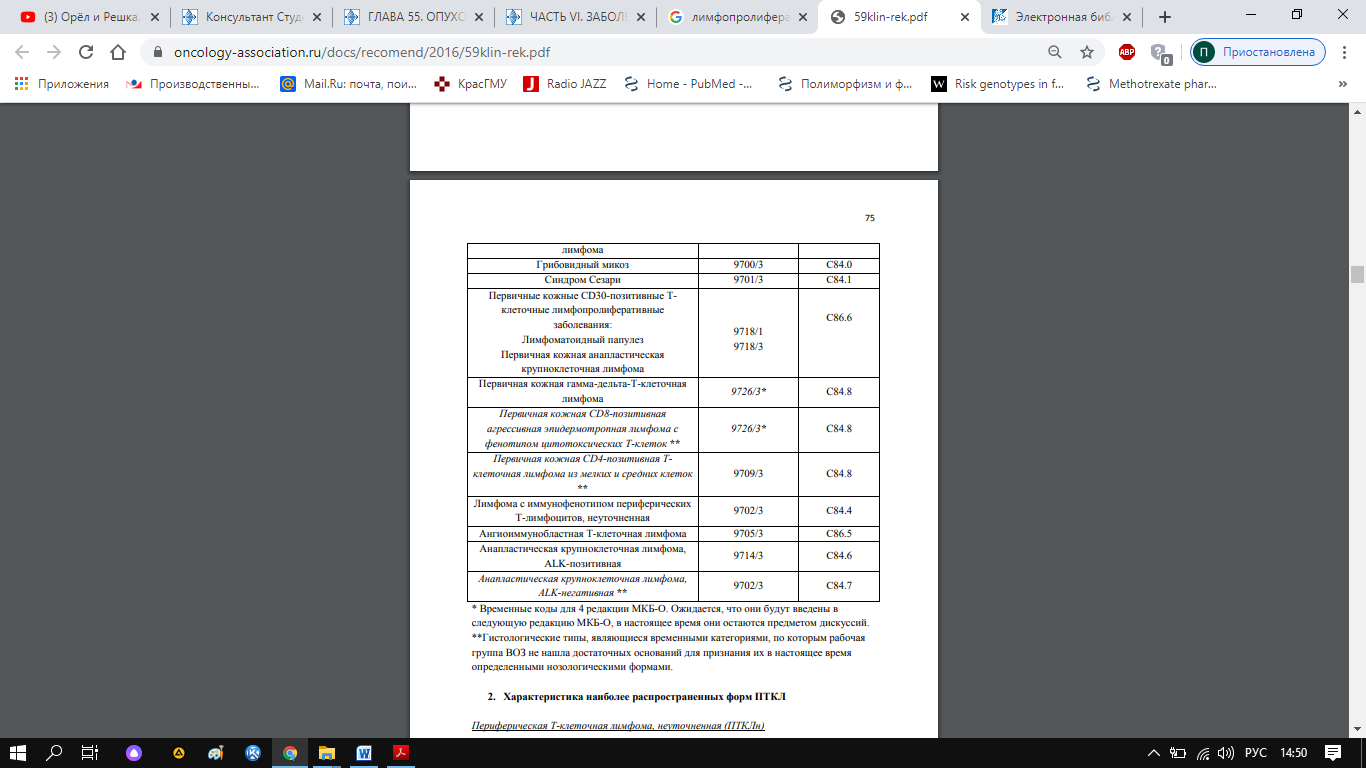
# Нодальные Т-клеточные лимфомы

Термином периферические Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ) обозначают опухоли, происходящие из зрелых (посттимических) Т-лимфоцитов и NK-клеток. Эта редкая группа заболеваний характеризуется патобиологической гетерогенностью и составляет около 15% от всех лимфом. Вне зависимости от особенностей своего развития и течения, за редким исключением, это агрессивные лимфомы с плохим прогнозом.

Выделение различных типов Т-клеточных лимфом осуществляется не только на основании клинических особенностей того или иного заболевания, а в первую очередь предполагает детальный анализ морфологии, иммунофенотипа и молекулярногенетических характеристик опухоли. Наиболее полное описание разновидностей Т- и NK-клеточных лимфопролиферативных заболеваний с учетом всего многообразия данных о морфологии и биологических особенностях представлено в классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2008 г

Классификация ВОЗ Т/NK-ЛПЗ (2008 г.)





# Периферическая Т-клеточная лимфома, неуточненная (ПТКЛн)

ПТКЛн является самым распространенным типом ПТКЛ и составляет приблизительно 25% всех Т-клеточных лимфом. Заболевание имеет агрессивное течение и в основном диагностируется в старшей возрастной группе. В

В большинстве случаев клиническая картина болезни характеризуется генерализованной лимфаденопатией и В-симптомами, но также возможна и экстранодальная локализация (печень, селезенка, кожа, костный мозг). ПТКЛн представляет собой сборную группу опухолей различного гистологического строения, не обладающих специфическими признаками, которые позволили бы отнести эти опухоли к любой иной из четко очерченных форм Тклеточных лимфом, перечисленных в классификации ВОЗ. Эпитет «неуточненная» подчеркивает отсутствие четких специфических характеристик. Другими словами, данный диагноз используется тогда, когда все прочие форма ПТКЛ были исключены. Морфологический спектр ПТКЛн достаточно широкий. Цитологически описано множество вариантов. Чаще всего преобладают клетки среднего и крупного размера с неправильной формой ядер, хроматин бывает мелкодисперсным или гиперхромным, в крупных клетках прослеживаются ядрышки. В части наблюдений основную массу составляют клетки мелкого размера. Полиморфный инфильтрат включает реактивные элементы (эозинофильные гранулоциты, плазматические клетки, эпителиоидные гистиоциты). Если в опухолевом инфильтрате присутствуют многочисленные эпителиоидные гистиоциты, образующие кластеры, то такая морфологическая картина соответствует так называемому лимфоэпителиоидному типу ПТКЛн - лимфоме Леннерта. Выделяется и другой морфологический вариант – лимфома Т-зоны, гистологической особенностью которого является межфолликулярный тип роста на фоне сохраненных или даже гиперплазированных лимфоидных фолликулов. В подавляющем большинстве случаев ПТКЛн имеет иммунофенотип CD4+/CD8-, вариант CD4-/CD8+ встречается приблизительно - в 6-12% случаев. Часто отмечается аберрантная утрата одного или нескольких Т-клеточных антигенов (CD2, CD3, CD5, CD7).

# Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (АИЛ)

При АИЛ часто наблюдаются поликлональная гипергаммаглобулинемия и гемолитическая анемия с положительной пробой Кумбса. Течение заболевания в большинстве случаев сопровождается иммунодефицитом и рецидивирующими инфекциями. Неопухолевым аналогом АИЛ считается субпопуляция Т-лимфоцитов – Тхелперы фолликулярного центра (ТFH). Они имеют уникальный фенотип, экспрессируя наряду с Т-клеточными антигенами, маркеры, характерные для В-лимфоцитов герминального центра - BCL6 и CD10. Их биологическая роль заключается в выработке хемокинов (CXCR5 и CXCL13), индуцирующих пролиферацию фолликулярных дендритических клеток и миграцию В-лимфоцитов в лимфатический узел за счет усиления их адгезии к эндотелию венул, что облегчает прохождение В-лимфоцитов через сосудистую стенку. Т.е., АИЛ является опухолью с фенотипом ТFH, ассоциированной с В-клеточной пролиферацией.

Морфология АИЛ характеризуется стиранием рисунка лимфоузла, хотя могут быть видны небольшие сохранившиеся фолликулы. Опухолевый диффузный инфильтрат имеет полиморфный характер и состоит из Т-лимфоцитов мелкого и среднего размера, обычно имеющих светлоокрашенную или оптически пустую цитоплазму с четкими границами клеток. Типичной морфологической чертой является пролиферация посткапиллярных венул, которые образуют разветвленную сеть. Опухолевые клетки экспрессируют CD3, CD4, CD10, и CD279 (PD-1), CXCL13, т.е. имеют иммунофенотип, характерный для TFH. Иммунобласты, формирующие опухолевое окружение, имеют Вклеточный фенотип и содержат вирус Эпштейна-Барр.

# Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ)

АККЛ представляет собой две различные нозологические формы – АККЛ, ALK+ и АККЛ, ALK-, ключевое различие между которыми заключается в наличии или отсутствии экспрессии ALK протеина. Химерный белок ALK-NPM является продуктом транслокации между хромосомами 2 и 5. Локус р23 на хромосоме 2 кодирует киназу анапластической лимфомы (ALK), трансмембранный рецептор, близкий лейкоцитарным тирозиновым киназам, чья физиологическая экспрессия в постнатальном периоде ограничивается клетками центральной нервной системы. Локус q35 5-й хромосомы содержит ген нуклеофосмина (NРM), кодирующий кислый фосфопротеин, локализующийся в ядре и в зоне расположения ядрышковых организаторов. Так как белок ALK в норме выявляется только в нервной ткани, то обнаружение его при лимфоме свидетельствует об аберрантной экспрессии гена, обусловленной транслокацией t(2;5). Две трети больных на момент установления диагноза имеют поздние стадии заболевания и В-симптомы. Более чем у половины больных обнаруживаются экстранодальные поражения. Чаще всего поражаются кости, костный мозг, селезенка и мягкие ткани. Основной морфологической чертой является наличие «диагностических» клеток – клеток с эксцентрично расположенным ядром подковообразной или почкообразной формы и эозинофильно окрашенной зоной в парануклеарной области цитоплазмы. На ранних стадиях заболевания опухоль поражает лимфатический узел частично, нередко отмечается рост опухолевых клеток в синусах, что симулирует метастатический рак. В опухолевых клетках выявляется один или более Т-клеточных антигенов – CD2, CD3, CD7, CD45RO, хотя возможна утрата части или даже всех из них. Это приводит к тому, что до 30-50% опухолей, по данным иммуногистохимии имеет «нулевой» фенотип. В клетках опухоли обнаруживается экспрессия цитотоксических молекул - TIA-1, гранзима B и перфорина

NK/Т-клеточная лимфома

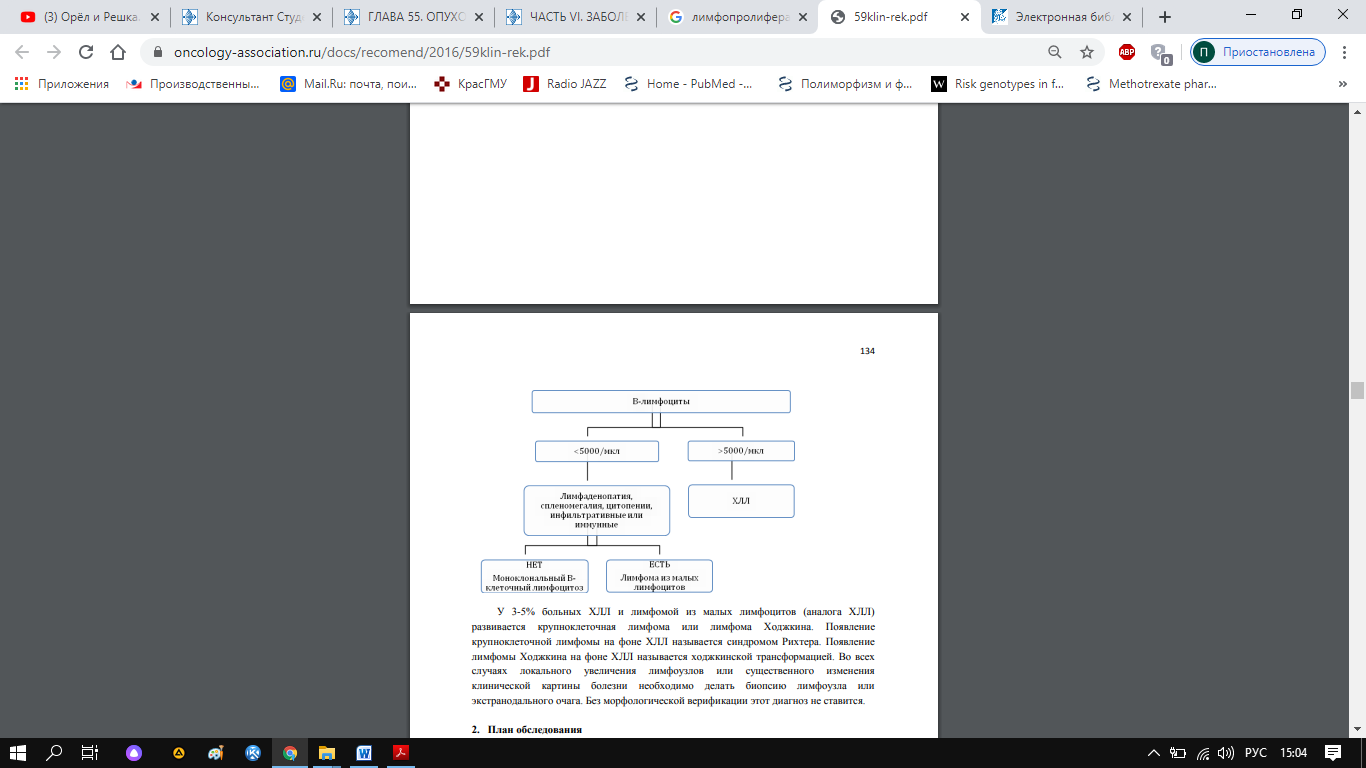
Назальный тип NK/Т-клеточная лимфома, назальный тип - опухоль аналогом которой считают активированные NK-клетки или цитотоксические Т-лимфоциты. Название «назальный тип» обусловлено частой первичной локализацией опухоли в верхних дыхательных путях (уст: «летальная срединная гранулема»). Опухоль часто поражает кожу, легкие, тонкую кишку, почки. Лимфома характеризуется диффузным ростом, нередко в сочетании с ангиоцентрическим (инфильтрация сосудистой стенки) и ангиодеструктивным (разрушение сосудов) компонентами. Поражение кровеносных сосудов приводит к массивным ишемическим некрозам ткани опухоли. Эти морфологические особенности могут привести к ошибочной диагностике гранулематоза Вегенера. Опухоль характеризуется иммунофенотипом: CD2, сCD3ε +, CD56+/-, TIA-1; отсутствует экспрессия CD4, CD5, CD8, CD16, CD57. Для данной опухоли типична ассоциация с вирусом Эпштейна-Барр, выявление которого настоятельно рекомендуется для диагностики этой лимфомы (EBER).

# Хронический лимфолейкоз

Хронический лимфолейкоз

Лимфоцитарная лимфома/хронический лимфолейкоз – это В-клеточная опухоль из мелких лимфоидных клеток с примесью пролимфоцитов и параиммунобластов. Компактное расположение пролимфоцитов и параиммунобластов образует псевдофолликулярные структуры. Лимфоцитарная лимфома/хронический лимфолейкоз характеризуется гетерогенной экспрессией CD20, коэкспрессией CD5, CD23, CD43. Результаты иммунологического окрашивания с антителами к CD38 и ZAP-70 коррелируют с прогнозом. Главным цитогенетическим маркером, непосредственно влияющим на терапевтическую тактику, является делеция 17p. Рекомендуется проводить скрининг на делецию 17p у всех больных, имеющих показания к началу терапии. Hе рекомендуется проводить исследование FISH пациентам, у которых нет показаний к началу терапии. Кроме того, желательно исследовать наличие t(11;14), t(11q;v), +12, del(11q), del(13q). Для постановки диагноза хронического лимфолейкоза требуется анализ крови и иммунофенотипическое исследование. Диагноз устанавливается при выявлении более 5000 клональных В-лимфоцитов в 1 мкл периферической крови. Клетки ХЛЛ экспрессируют антиген CD5 и В-клеточные маркеры CD19, CD20, и CD23. Уровень экспрессии поверхностных иммуноглобулинов, CD20 и CD79b на клетках ХЛЛ ниже, чем на нормальных В-лимфоцитах. Для лимфомы из клеток мантийной зоны также характерна экспрессия CD5, но не характерна экспрессия CD23.В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз характеризуется высокой экспрессией CD20; на клетках ВПЛЛ в 50% случаев отсутствует CD5

Лимфому из малых лимфоцитов диагностируют при наличии лимфаденопатии, спленомегалии, цитопений при условии, что число В-лимфоцитов в крови не превышает 5 х 109 /л. Диагноз должен быть подтвержден биопсией лимфатического узла. В гистологических препаратах морфологический субстрат представлен диффузным ростом небольших лимфоидных клеток с округлыми ядрами, комковатым хроматином, без отчетливых ядрышек. В срезах ткани лимфатического узла нередко присутствуют фолликулоподобные структуры – псевдофолликулы, так называемые зоны роста, представленные увеличенным количеством параиммунобластов, клеток с морфологией пролимфоцитов с различимыми ядрышками. Псевдофолликулы могут демонстрировать слабую ядерную экспрессию Cyclin D1. ХЛЛ или лимфому из малых лимфоцитов можно заподозрить у пациента с небольшим лимфоцитозом, но числом В-лимфоцитов



Волосатоклеточный лейкоз

Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) – редкое хроническое лимфопролиферативное заболевание, поражающее костный мозг и селезенку. Его субстратом являются лимфоидные клетки B-клеточного происхождения с характерной морфологией – крупные размеры, округлое ядро и тонкие выросты-«волоски» цитоплазмы, от которых произошло название заболевания. ВКЛ составляет примерно 2% от всех лейкозов взрослых и 8% от других хронических лимфопролиферативных заболеваний. Этот вид лейкоза чаще всего встречается среди мужчин средней возрастной группы (соотношение мужчин и женщин составляет 2 - 4:1, медиана возраста - 50 лет), однако, известны случаи заболевания и в молодом (моложе 30-40 лет) возрасте. Естественное течение ВКЛ варьирует от доброкачественного, с медленным нарастанием проявлений заболевания в течение многих лет, до быстрого прогрессирования с появлением симптоматической цитопении и/или спленомегалии.

Клинические проявления ВКЛ могут варьировать от минимальных или вообще полностью отсутствовать (и тогда заболевание является случайной находкой при обследовании) до выраженных симптомов спленомегалии и цитопении. Для ВКЛ характерны лейкопения с нейтропенией и моноцитопенией, а также анемия и тромбоцитопения. В 95% случаев в крови пациентов обнаруживают характерные «волосатые» лимфоциты, но количество их может быть различным. Типично для ВКЛ увеличение селезенки — от незначительного до гигантского, однако встречаются 147 варианты ВКЛ без спленомегалии. Очаговое поражение селезенки нехарактерно для ВКЛ. Увеличения периферических лимфоузлов при ВКЛ нет, но у 15-25% пациентов выявляется увеличение висцеральных лимфоузлов (чаще абдоминальных, реже, внутригрудных). Клинические симптомы цитопении (одно-, двух- или трехростковой) зависят от степени ее выраженности, но в целом анемия подолгу бывает компенсированной, тромбоцитопения часто бессимптомная или с умеренно выраженным геморрагическим синдромом.

Основное жизнеугрожающее осложнение ВКЛ – воспалительно-инфекционные процессы, склонные к септическому течению и абсцедированию. Нейролейкемия нехарактерна для ВКЛ, менингеальные симптомы требуют исключения бактериального, вирусного или туберкулезного менингита. Специфическое поражение нелимфатических органов встречается также крайне редко, клиническая картина при этом зависит от локализации поражения (кожа, кости, легкие, почки, центральная нервная система и др.). Исключением служит поражение печени, которое всегда выявляется при биопсии или аутопсии, характеризуется диффузной инфильтрацией, но обычно не приводит к увеличению и нарушению функции органа.

Частота встречаемости клинико-лабораторных проявлений ВКЛ:

• Спленомегалия - у 80% пациентов.

• Лейкопения – у 70%

• Нейтропения - у 75% пациентов.

• Моноцитопения - у 90% пациентов.

• «Волосатые» лимфоциты в мазках периферической крови - у 95% пациентов.

• Тромбоцитопения - у 80% пациентов.

• Анемия - у 70% пациентов.

• Абдоминальная лимфаденопатия - у 15-25% пациентов.

• Моноклональная гаммапатия – у 10% пациентов.

Список литературы:

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. 2014г
2. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых лимфобластных лейкозов взрослых, 2018 год.
3. Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник : в 2 т. / ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин. - 3-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - Т. 2. - 904 с.