

ПРИЛОЖЕНИЯ

БОЛЕЗНЬ КАСТЛЕМАНА

Это редкое заболевание описано гистологом Benjamin Castleman в 1954 году [1]. В настоящее время выделяют два варианта болезни Кастлемана – гиалино-васкулярный и плазмоклеточный [2].

Клиника

Клинически гиалино-васкулярный тип болезни Кастлемана (БК), как правило, сопровождается локальным увеличением лимфоузлов. Опухолевые очаги при болезни Кастлемана могут иметь любую локализацию, однако в 70% случаев они обнаруживаются в грудной клетке, особенно часто в корне легкого, рядом с крупными бронхами, или в средостении. В 11% она обнаруживается в брюшной полости, обычно забрюшинно [2–4]. Только в 4% случаев она выявляется в периферических лимфатических узлах. Описано множество редких локализаций БК [2, 3]. Симптомов интоксикации при гиалино-васкулярном типе, как правило, не бывает. Могут быть симптомы, связанные с локальным увеличением лимфоузлов.

Плазмоклеточный вариант обычно проявляется генерализованным увеличением внутригрудных, мезентериальных и ретроперитонеальных лимфоузлов, увеличением печени и селезенки, хотя локальная манифестация возможна. Характерны лихорадка и поликлональная гипергаммаглобулинемия. Этот вариант нередко осложняется развитием аутоиммунной гемолитической анемии. Клинические проявления генерализованного плазмоклеточного варианта БК иногда укладываются в POEMS синдром (Р – полинейропатия, О – органомегалия, Е – эндокринопатия, М – моноклональная гаммаглобулинемия, S – кожные сыпи). Несколько исследовательскими группам в образцах лимфатических узлов при плазмоклеточном варианте удалось выявить последовательности ДНК вируса герпеса 8 типа (вирус, ассоциированный с саркомой Капоши). Клинически значимые проявления инфекции, вызванной этим вирусом у иммунокомпетентных лиц, не известны. Может происходить трансформация БК в лимфому [4].

Гистология

Типичная гистологическая картина гиалино-васкулярного варианта БК характеризуется стиранием рисунка лимфоузла за счет аномаль-

ных фолликулов и гиперваскуляризации интерфолликулярной зоны [1, 2, 5] (рис. 296–301). Аномальность фолликулов выражается в наличии в них атрофичных гиалинизированных фолликулярных центров, окруженных широкой мантийной зоной, лимфоциты которой образуют правильные ряды (картина лука на разрезе (см. рис. 332). К центру фолликулов идет один или несколько сосудов. При малом увеличении гиалинизированный фолликул и следующий к нему сосуд создают картину «леденца на палочке» (см. рис. 333). В аномальном фолликулярном центре лимфоцитов мало, иногда почти нет, он состоит из «голых» фолликулярных дендритических клеток, напоминающих тельца Гассалья в вилочковой железе, образующих скопления с пролиферирующими клетками сосудов (рис. 334).

Плазмоклеточный вариант имеет иную гистологическую картину (рис. 335–338). Он характеризуется выраженной плазмоклеточной инфильтрацией интерфолликулярных областей. Фолликулы крупные и, в отличие от гиалино-васкулярного варианта, гиперплазированы. Интенсивной пролиферации капилляров в интерфолликулярных областях при этом варианте также нет. Таким образом, морфологическое сходство

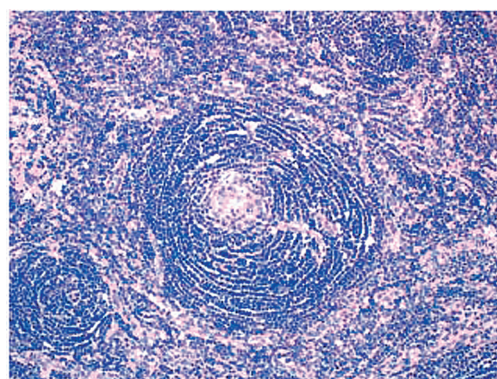


Рис. 332. Гиалиново-васкулярный вариант болезни Кастлемана. Гистологический срез лимфоузла (мал. ув.).

Атрофичный гиалинизированный центр фолликула, окруженный множественными упорядоченными рядами из клеток мантийной зоны. Картина «лука на разрезе».

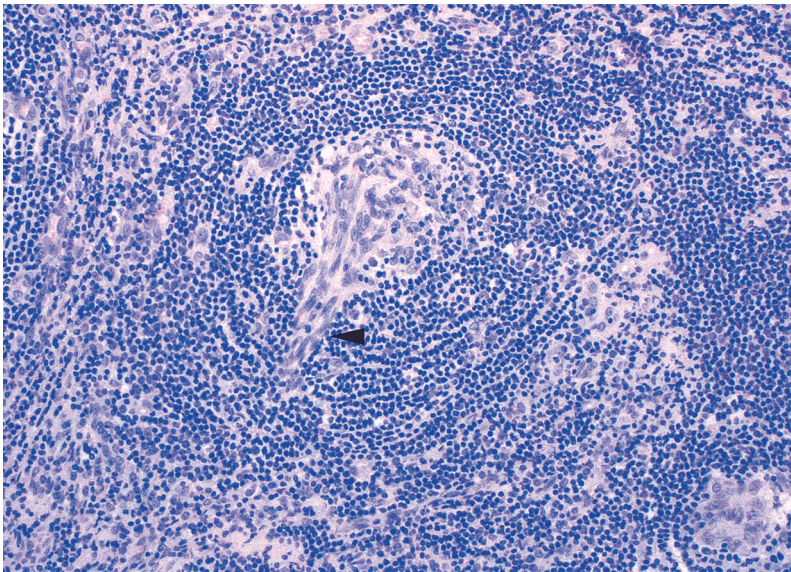


Рис. 333. Гиалиново-васкулярный вариант болезни Кастлемана. Гистологический срез лимфоузла (мал. ув.). Сосуд (указан стрелкой) пронизывает фолликул насквозь, формируя картину «леденца на палочке».

Рис. 334. Гиалиново-васкулярный вариант болезни Кастлемана. Гистологический срез лимфоузла (б. ув.). Гиалиноз редуцированного центра фолликула, морфологическая картина напоминает тельце Гассалья в вилочковой железе.

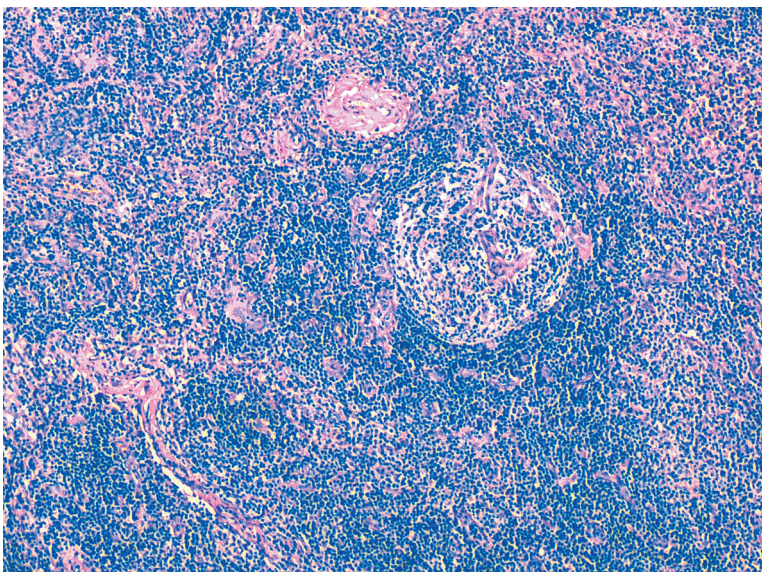
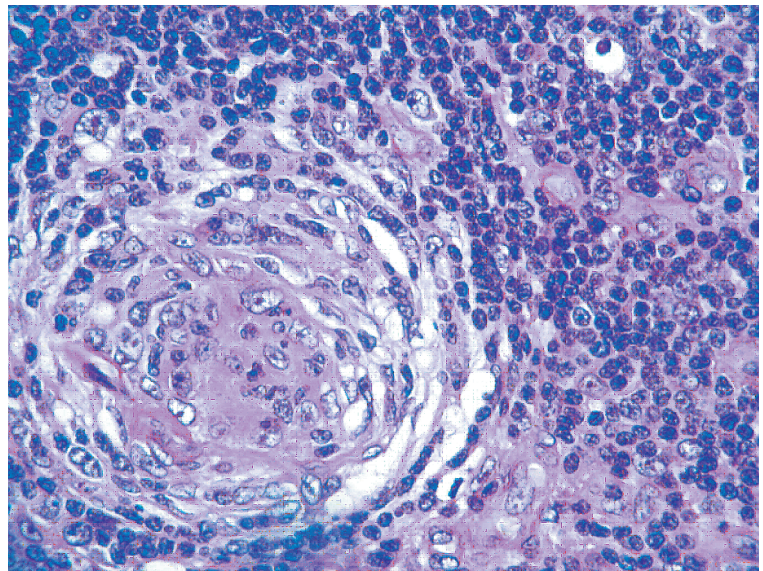


Рис. 335. Плазмноклеточный вариант болезни Кастлемана. Гистологический срез лимфоузла (мал. ув.). Гиперпластический центр фолликула.

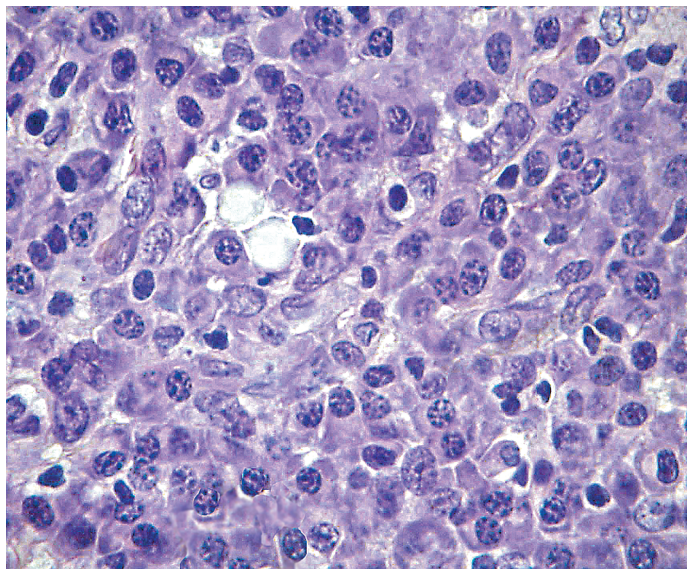


Рис. 336. Плазмноклеточный вариант болезни Кастлемана. Гистологический срез лимфоузла (б. ув.). Скопление плазматических клеток в межфолликулярной зоне.

Рис. 337. Плазмноклеточный вариант болезни Кастлемана. Иммуногистохимический препарат лимфоузла (мал. ув.).

Иммуногистохимическое выявление плазматических клеток в межфолликулярной зоне антителами plasma cell VS38c.

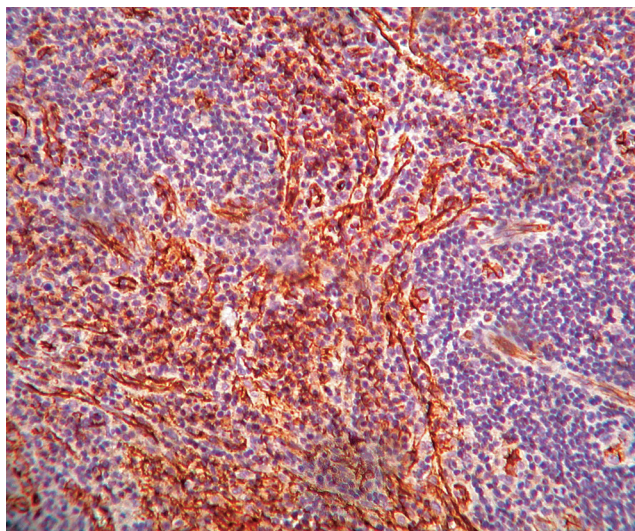
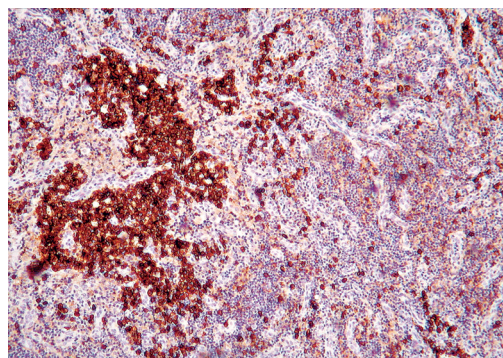


Рис. 338. Гиалиново-васкулярный вариант болезни Кастлемана. Иммуногистохимический препарат лимфоузла (мал. ув.).

Иммуногистохимическое выявление эндотелиальных клеток моноклональными антителами к CD31. Наблюдается выраженная сосудистая пролиферация.

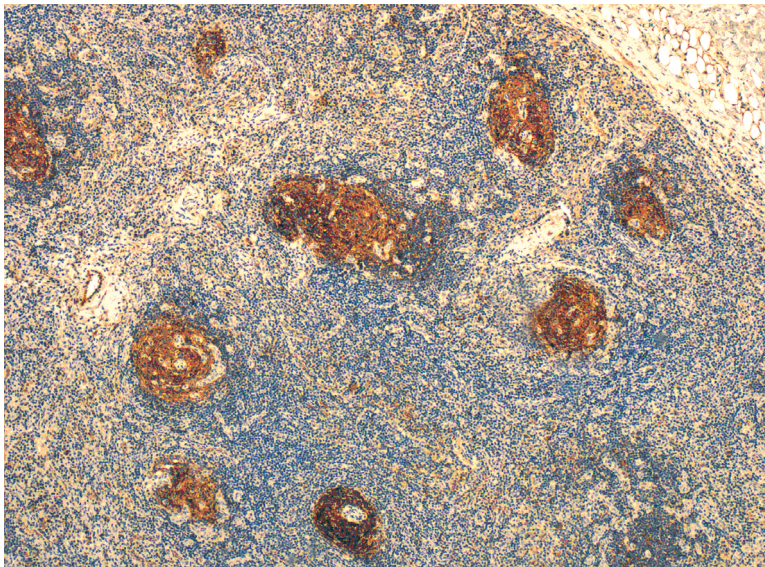
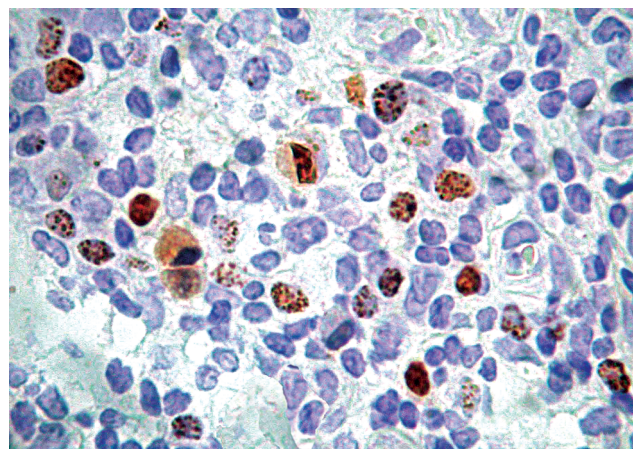


Рис. 339. Гиалиново-васкулярный вариант болезни Кастлемана. Иммуногистохимический препарат лимфоузла (мал. ув.).

Иммуногистохимическое выявление фолликулярных дендритических клеток антителами FDC. Сеть фолликулярных дендритических клеток обнаруживается в составе редуцированных центров фолликулов.

Рис. 340. Плазмноклеточный вариант болезни Кастлемана. Иммуногистохимический препарат лимфоузла (б. ув.).

Иммуногистохимическое выявление вируса герпеса 8-го типа на части клеток с ядерной локализацией вирусного антигена.



гиалино-васкулярного и плазмноклеточного варианта небольшое. Эти варианты относятся к одной болезни, поскольку существуют смешанные и переходные случаи, когда при гиалиноваскулярном варианте выявляется значительный плазмцитоз или когда при плазмноклеточном варианте видны атрофичные гиалинизированные фолликулы.

Иммунофенотип и молекулярные исследования

Иммунофенотипически лимфоциты мантий-

ной зоны при БК нередко имеют aberrantный иммунофенотип, выражающийся в экспрессии антигена CD45RA [6]. Молекулярные исследования показали, что оба варианта болезни Кастлемана характеризуются поликлональной пролиферацией В- и Т-лимфоцитов.

Лечение

Гиалиноваскулярный вариант лечится хирургическим удалением пораженных лимфоузлов. Лечение плазмноклеточного варианта не разработано.

БОЛЕЗНЬ РОЗАЙ-ДОРФМАНА (СИНУСНЫЙ ГИСТИОЦИТОЗ С МАССИВНОЙ ЛИМФАДЕНОПАТИЕЙ)

Описанный впервые в 1969 году Juan Rosai и Ronald Dorfman [1] синусный гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией (СГМЛ) представляет собой неопухоловое заболевание неизвестной этиологии, чаще всего проявляющееся с безболезненным увеличением лимфоузлов. Морфологическая картина этого заболевания характерна: выявляются расширение синусов и накопление в них гистиоцитов, с характерными морфологическими и иммунофенотипическими признаками.

Этиология СГМЛ не известна. Гистиоциты СГМЛ поликлональны, что было показано по характеру инактивации X-хромосомы [2]. В некоторых работах предположено, что в патогенезе СГМЛ имеет значение повсеместно распространенный вирус герпеса 6-го типа. К третьей декаде жизни этим вирусом инфицировано большинство людей, причем вирус пребывает в латентной форме. У лиц с иммунодефицитом этот вирус вызывает различные заболевания. Levine [3] выявили DNA HHV-6 у 7 из 9 больных с СГМЛ методом гибридизации *in situ*. Luppi и соавт. [4] обнаружили в аномальных гистиоцитах экспрессию антигенов HHV-6.

Клиника

С учетом редкости болезни, в Йельском университете была создана база данных по этой болезни. Анализ нескольких сотен случаев СГМЛ, зарегистрированных в базе к 1990 году показал, что болезнь одинаково часто распространена в разных регионах, поражает лиц всех возрастов (от периода новорожденности до 74 лет) мужчины, заболевают в 1,5 раза чаще женщин [5]. Чаще всего поражаются шейные лимфоузлы, реже лимфоузлы других областей. В 30% выявляются экстранодальные очаги, такие, как кожа, кости, молочная железа. Помимо увеличения лимфоузлов и экстранодальных очагов могут наблюдаться лихорадка, лейкоцитоз, повышение РОЭ, гипергаммаглобулинемия. У большинства пациентов болезнь протекает благоприятно и со временем разрешается самостоятельно, хотя описано несколько случаев смертей от этой болезни, особенно у больных с иммунодефицитом.

Гистологическая картина

Структура лимфоузла изменена за счет резко выраженного расширения синусов (рис. 341–342). Обычно отмечается уменьшение числа фолликулов с утратой герминальных центров (рис. 343). Расширенные синусы и медуллярные тяжи содержат смешанную популяцию клеток, представленную полиморфноядерными лейкоцитами и лимфоцитами; однако преобладающей популяцией являются гистиоциты, характеризующиеся морфологическим полиморфизмом (рис. 344–346). Это крупные клетки с большой светлой иногда вакуолизированной цитоплазмой с одним или несколькими вогнутыми ядрами. Митозы встречаются редко. Внутрицитоплазматические вакуоли нередко содержат узнаваемые лимфоциты, реже эритроциты и нейтрофилы, причем эти клетки не разрушены протеолитическими ферментами лизосом. Сохранность некоторых клеток живыми в вакуолях получила название «эмпериополь» (рис. 347). В других вакуолях могут содержаться разрушенные фрагменты клеток. В медуллярных тяжах имеется множество плазматических клеток, лимфоцитов. Иногда видны отдельные крупные агрегаты липидсодержащих гистиоцитов. Характерными признаками являются фиброз капсулы и перикапсулярной ткани.

Иммунофенотип и генетические данные

Гистиоциты окрашиваются антителами против пан-макрофагальных антигенов CD14, CD11c, CD68, а также против ферментов α_1 -антихимотрипсина и α_1 -антитрипсина [6]. В отличие от обычного синусного гистиоцитоза, гистиоциты СГМЛ всегда окрашиваются антителами против антигена S100. При обычном реактивном катаре синусов видны редкие положительно окрашивающиеся клетки. Проведенный у двух женщин анализ характера инактивации X-хромосомы по полиморфным районам гена андрогенного рецептора (*human androgen-receptor gene, HUMARA*) показал, что гистиоциты СГМЛ поликлональны [2].

T- и B-лимфоциты в лимфатических узлах поликлональны.

Лечение

Не разработано.

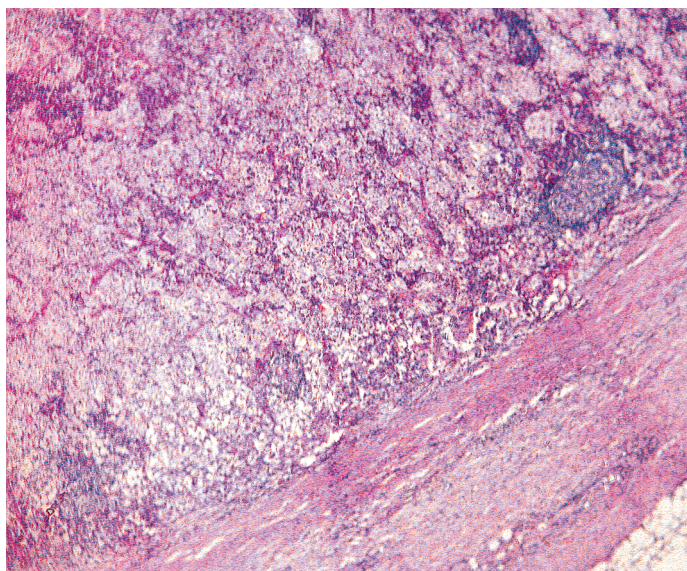


Рис. 341. Синусный гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией. Гистологический срез лимфоузла (мал. ув.). Структура лимфоузла изменена за счет расширенных синусов, вытеснение фолликулов. Массивный фиброз капсулы.

Рис. 342. Синусный гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией. Тот же препарат (мал. ув.).

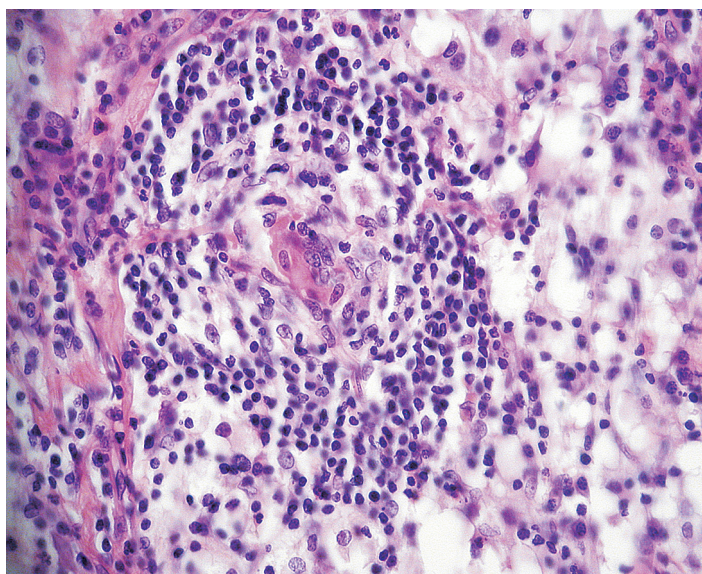
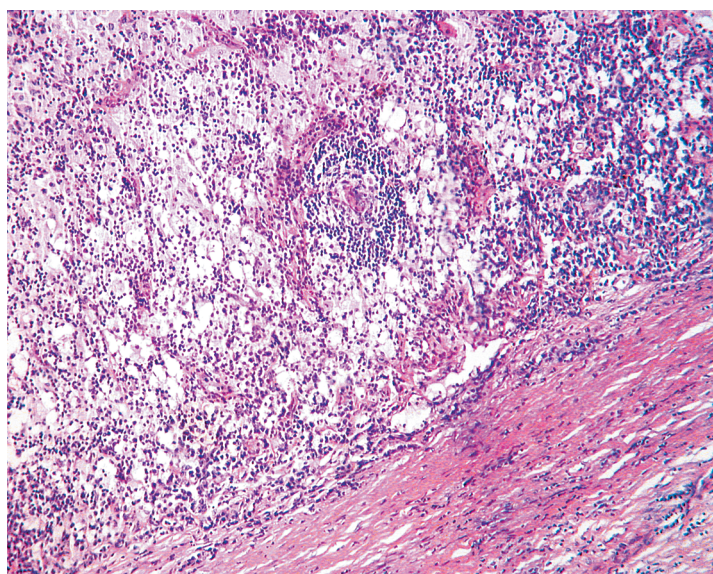


Рис. 343. Синусный гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией. Тот же препарат (б. ув.). Фолликул с редуцированным зародышевым центром.

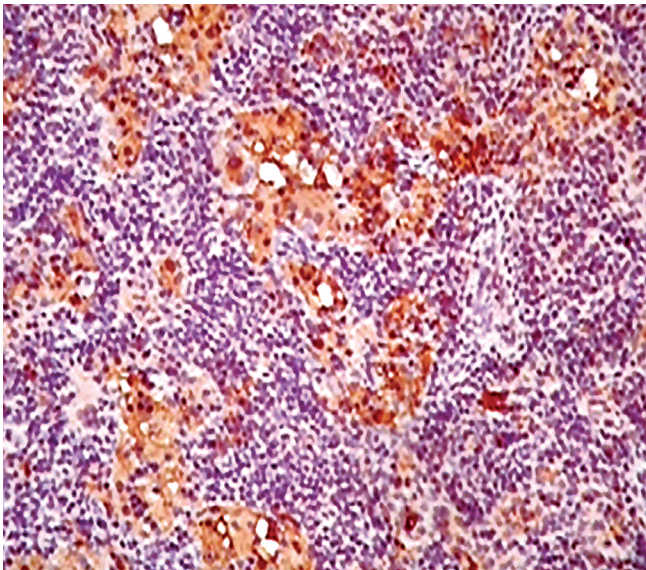


Рис. 344. Синусный гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией. Иммуногистохимическое выявление гистиоцитов антителами к белку S100.

Окрашенные клетки располагаются в синусах и соответствуют широкоплазменным гистиоцитам.

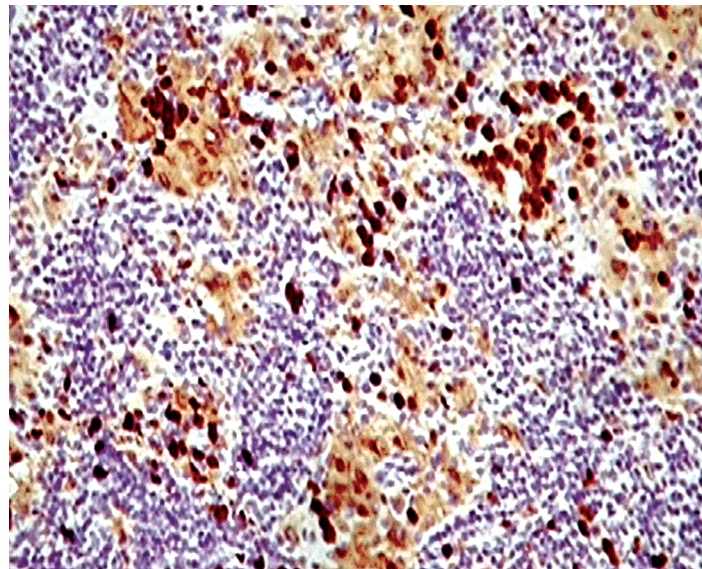


Рис. 345. Синусный гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией. Иммуногистохимический препарат лимфоузла (мал. ув.). Макрофагальные клетки окрашены антителами к CD 68.

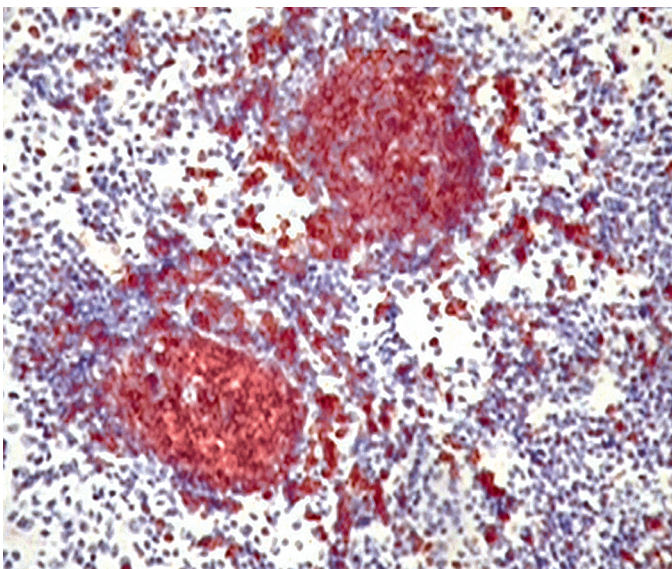


Рис. 346. Синусный гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией. Иммуногистохимический препарат лимфоузла (мал. ув.). CD 20 позитивные клетки, формирующие лимфоидные фолликулы.

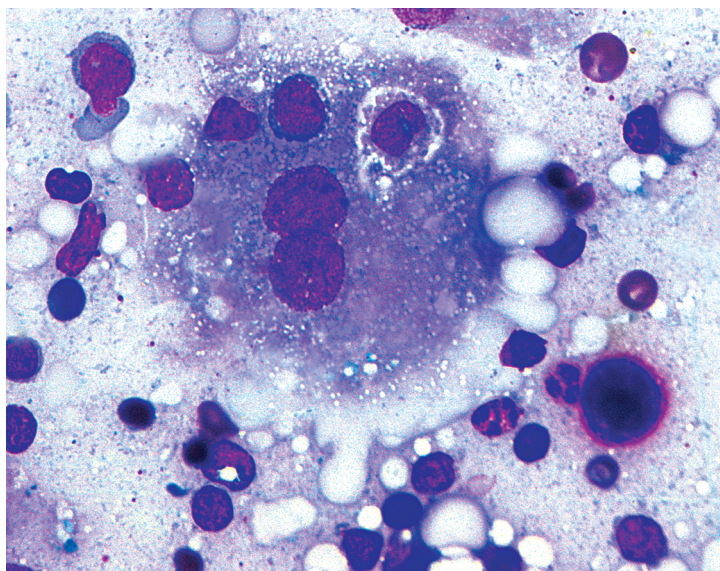


Рис. 347. Синусный гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией. Отпечаток лимфоузла (имм.).

Внутри крупного макрофага отчетливо видна вакуоль, содержащая поглощенный лимфоцит с интактной структурой – феномен «эмпериполеза».