MALT ЛИМФОМИ ПРИ ПЪРВИЧЕН СИНДРОМ НА SJÖGREN

М. Панчовска-Мочева

Медицински университет – Пловдив

Резюме. *Синдромът на Sjögren е системно автоимунно заболяване с ангажиране на екзокринните жлези. В хода на болестта, паралелно на системните прояви, нерядко се развиват лимфопролиферативни нарушения. До 44 пъти при пациентите със синдром на Sjögren е повишен рискът за развитие на лимфоми спрямо останалата популация. Сред тях специално място заемат MALT лимфомите, които имат индолентно протичане. В основата на малигнената трансформация на болестта имат роля генетични фактори, имунни процеси и хроничното възпаление – специално е мястото на инфекцията с Helicobacter pylori.*

Ключови думи: *синдром на Sjögren, лимфопролиферативни нарушения, MALT лимфоми*

MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue) лимфомите представляват екстранодални лимфоми на маргиналната зона, асоциирани с лигавиците MALT. Малтомите могат да възникнат във всеки орган, в който има хронично персистиращо възпаление с развитие на лимфна тъкан. Най-често са засегнати стомахът, слюнчените жлези и щитовидната жлеза – т.е. органи, в които лимфната тъкан се появява поради хронично персистиращо възпаление. Основна причина за развитието на MALT лимфомите и автореактивна лимфна тъкан е хроничният автоимунен или възпалителен процес – инфекция с Helicobacter pylori в стомаха или автоимунен тиреоидит на Hashimoto в щитовидната жлеза. Продължителното стимулиране на Т-клетките води до активиране на В-клетките с интензивно многократно делене, при което се образуват фрагменти от ДНК и възможност за последващо развитие на лимфоми [1, 2, 3].

Синдромът на Sjögren е системно автоимунно заболяване с неизвестна етиология, за което е характерно развитието на хроничен автоимунен процес в екзокринните жлези, с изява на паренхиматозен сиалоаденит, ксеростомия и сух кератоконюнктивит. Пациентите със синдром на Sjögren нерядко развиват неходжкинови лимфоми (НХЛ) през първите 10 години от заболяването.

Специфична морфологична находка представляват лимфоепителните поражения в 85 до 100% от болните, установени в големите слюнчени жлези. Въведената през 1966 г. (Calman HI, Reifman S, Cifarelli PS, et al.) биопсия на малки слюнчени жлези от долна устна и данните за огнищна лимфохистиоцитарна инфилтрация на слюнчените жлези се приемат за обективизиране на тяхното засягане при синдрома на Sjögren (СС).

При някои автоимунни заболявания съществува повишен риск за развитие на хемобластози:

1. При синдрома на Sjögren до 10 пъти нараства рискът за развитие на MALT лимфоми на слюнчените жлези, а до 9 пъти е повишен рискът за развитие на дифузен В-тип едроклетъчен лимфом.

2. При хроничен лимфоцитарен тиреоидит на Хашимото в пъти нараства рискът за лимфом на щитовидната жлеза, а при целиакия – доказано за лимфом на тънкото черво [4, 5, 6].

Засягането на големите слюнчени жлези се регистрира при следните заболявания:

1. Автоимунен сиалоаденит при синдрома на Sjögren;

2. Грануломатозни заболявания (саркоидоза, ANCA-асоциирани васкулити);

3. IgG4-асоциирани сиалоаденити;

4. Невроендокринни нарушения при захарен диабет, метаболитен синдром;

5. При алкохолна цироза на черния дроб;

6. Инфекциозни сиалоаденити, бактериален гноен паротит, вирусни – при хепатит, HIV, при сифилис, ТВС и други инфекции;

7. Ятрогенни – след анестезия, приложение на йодни препарати и други.

Туморни поражения на слюнчените жлези се регистрират при:

I. Лимфопролиферативни процеси:

1. В-клетъчни лимфоми: MALT лимфом, дифузен В-тип едроклетъчен лимфом, фоликуларен лимфом;

2. Амилоидоза – AL, множествен миелом;

3. Т-клетъчни лимфоми, Т-тип-лимфобластна левкемия/лимфом;

4. Болест на Ходжкин;

II. Тумори с епителен произход – плоскоклетъчен рак.

III. Доброкачествени епителни тумори.

IV. Тумори на меките тъкани.

MALT лимфомите се обособяват в самостоятелна група, поради особености в протичането и лечението.

Средната възраст на развитие на MALT лимфоми е 61 години, с незначително преобладаване на женския пол 1:1,2.

MALT лимфомите представляват 2-5% от всички В-клетъчни лимфоми.

Лимфомите в цялост заемат 2-5% от неоплазмите на слюнчените жлези. Приема се, че 20-40% от лимфомите на слюнчените жлези са свързани със синдрома на Sjögren. Най-често първичната локализация на MALT лимфома, когато не е свързан със стомаха, показва следната честота:

1. Глава и шия – 30%
2. Орбити – 24%
3. Бели дробове – 12%
4. Кожа – 12%
5. Черва – 8%
6. Щитовидна жлеза – 7%
7. Млечни жлези – 2%
8. Пикочо-полова система – 1%.

Като локализирана форма на поражение MALT лимфомите се установяват в 65% от болните. В 35% обаче засягането има дисеминиран характер. Костният мозък се ангажира в 2-20% от заболелите [7-10].

Етиология

Приема се ролята на следните фактори за развитие на MALT лимфоми:

1. Helicobacter pylori – MALT лимфом на стомаха;

2. HCV инфекция – лимфоми на маргиналната зона, лимфоми на черния дроб;

3. Borrelia Burgdorfery – MALT лимфом на кожата;

4. Campylobacter jejuni – лимфоми на тънкото черво;

5. Chlamydia psittaci – MALT лимфоми на орбитата;

6. Синдром на Sjögren – MALT лимфом на слюнчени и слъзни жлези, белите дробове, стомаха;

7. Автоимунен тиреоидит – MALT лимфоми на щитовидната жлеза;

8. Интерстициален пневмонит – MALT лимфоми на белите дробове.

Развитието на MALT лимфоми е свързано с хронични автоимунни процеси и инфекции, при които се формира субстрат за патологичния процес (фиг. 1).



Фиг. 1. MALT лимфоми – връзка с хронични автоимунни процеси и инфекции

Механизмите на лимфопролиферация при първичен синдром на Sjögren се определят от следните фактори:

1. Развитие на лимфоепителни сиаладенити, с архитектоника на лимфни възли (фоликулоподобни структури със зародишни центрове);

2. В-клетки, които експресират различен идиотип на ревматоидните фактори (RF);

3. В-клетки, които експресират повърхностен RF в слюнчените жлези;

4. Повишена честота на моноклонални Ig и леки вериги в урината;

5. Смесена моноклонална криоглобулинемия;

6. Реаранжиране на гени на моноклонални имуноглобулини;

7. Мутация на гена p53;

8. Хромозомни транслокации [14, 18];

9. Повишени нива на BLyS в серума;

10. Преминаване от поликлонална към олигодо моноклонална тъканна инфилтрация и развитие на лимфом [11-15].

В таблица 1 е представен рискът за развитие на хемобластози при различни ревматични заболявания.

В диагностичния процес на лимфопролиферативните нарушения и специално на MALT лимфомите, съществено място заема биопсията от следните зони:

1. Околоушна слюнчена жлеза;

2. Подчелюстна слюнчена жлеза;

3. Трансдермална супериорна надкостна орбитотомия.

Честотата на видовете неходжкинови лимфоми при болни от първичен синдром на Sjögren показва следното разпределение:

1. Дифузен В-тип едроклетъчен лимфом – 41,2%;

2. Лимфоми на маргиналната зона (MALT) – 48%;

3. Фоликуларен лимфом – 2,2%;

4. Болест на Waldenström – 2,2%;

5. Мантиен лимфом;

6. Плазмоцитом – 4,3%;

7. В-тип хронична лимфоцитна левкемия – 2,2%;

8. Т-тип неходжкинови лимфоми на слюнчените жлези.

MALT лимфомите на слюнчените жлези – имунофенотипна характеристика:

1. Туморните клетки експресират обичайно IgM, по-рядко IgA или IgG и много рядко леки вериги.

2. Туморните клетки на MALT лимфомите показват следната принадлежност: CD20+, CD79a+, CD5-, CD10-, CD23-, CD43+, рядко се доказва CD5+.

3. Лимфомните клетки експресират свързани CD21 и CD35 клетки на маргиналната зона.

4. Наличие на рестрикция относно леки вериги е важно за диференциалната диагноза с доброкачествената лимфоцитна инфилтрация [19-21].

Към предикторите за развитие на лимфом при първичен синдром на Sjögren се отнасят:

1. Значително увеличение на слюнчените и слъзните жлези;

2. Наличие на моноклонални Ig в серума и/ или белтък на BJ в урината;

3. Генерализирана лимфаденопатия;

4. Рецидивираща криоглобулинемична пурпура;

5. Полиневропатия;

6. Улцеро-некротичен васкулит;

7. Наличие на повече от 5 фокуса в лимфоцитната инфилтрация при биопсия на малки слюнчени жлези;

Таблица 1. Ревматични заболявания и риск за развитие на хемопатии [16-18]

	Риск	Фактори/риск	Тип лимфом
Ревматоиден артрит	1,9-2,8	1. Възпалителна активност 2. Извънставни прояви	Дифузен В-тип едроклетъчен лимфом
Синдром на Felty	5-1	1. Гранулоцитопения 2. Спленомегалия 3. Метотрексат?	Т-клетъчен тип левкоза
Първичен синдром на Sjögren	8,7-44	1. Увеличение на паротидните жлези 2. Смесена моноклонална криоглобулинемия 3. Лимфаденомегалия	– Лимфоми на маргиналната зона – Дифузен В-тип едроклетъчен лимфом – Миелом
Системен еритематоден лупус	2,9-10	?	– дифузен В-тип едроклетъчен лимфом, миелом – болест на Ходжкин
Криоглобулинемичен васкулит	35	?	1. Лимфоми на маргиналната зона 2. Дифузен В-тип едроклетъчен лимфом
Системна склеродермия	0,7-2,5	?	?
Дерматополимиозит	2-4	В паранеопластичен синдром?	?

8. Тромбоцитопения под 100 G/l;

9. Високи нива на IgM;

10. Снижение C4 фракцията на комплемента;

11. Поява на голямо количество плазматични клетки в биоптатите от малки слюнчени жлези на долна устна и наличие на В-клетъчна клоналност в тъканите на малките слюнчени жлези [22-25].

Нивото на значимост на някои от предикторите за развитие на лимфопролиферативни заболявания при първичен синдром на Sjögren, е представено в таблица 2 [26-29].

Таблица 2.

Признак	Ниво на значимост
1. Значително увеличение на паротидните жлези	p < 0,001
2. Генерализирана лимфаденомегалия	p = 0,002
3. Тромбоцитопения	p = 0,013
4. Смесена моноклонална криоглобулинемия	p < 0,001
5. Повече от 5 focus score (в биоптат от малки слюнчени жлези)	p = 0,011

Доказва се и ролята на генетичните фактори спрямо различни мутации. Честотата на хромозомни транслокации и тризомия 3 и 18 при MALT лимфоми на слюнчените жлези при пациенти със синдром на Sjögren е следната:

- t(11; 18)(q21; q22) – 0 до 5%;
- t(14; 18)(q32; q21) – 0 до 16%;
- t(3; 14)(q14,1; q32) – 0;
- + 3 – 55%;
- +18 – 19%.

Данните на авторите за различни популации показват специфични отклонения при генетичните изследвания [30-33].

Най-честите видове лимфоми при първичен синдром на Sjögren показват принадлежност към MALT лимфомите, локализирани най-често в паротидните жлези, а по-рядко в стомаха или щитовидната жлеза.

MALT лимфомите на стомаха са асоциирани в преобладаващата част от болните с инфекция с H. pylori, който трябва активно да се търси при пациентите със синдром на Sjögren. В норма лигавицата на стомаха не съдържа лимфна тъкан. Дифузна лимфоплазмоцитна инфилтрация има в lamina propria. Във времето под влияние на антигенна стимулация В-лимфоцитите сумират генетични аберации: t(11;18)(q21:q21), t(1;14)(q22:q22) и t(11;18). В 30-50% от случаите на диференцирани MALT лимфоми се установява високоспецифична транслокация t(11;18), която не се открива при другите варианти на лимфоми. Смята се, че тази високоспецифична транслокация води до поява на стабилен химерен продукт (белтък), който има антиапоптозно действие.

За MALT лимфомите, независимо от локализацията, е характерна ниска пролиферативна активност, а основен патогенетичен механизъм е дефектната апоптоза.

Транслокацията t(11;18) се асоциира с по-агресивен ход на MALT лимфомите. Доказано е, че този вид транслокация определя трудна ерадикация с антибиотици на H. pylori. Транслокацията t(11;18) е ценен маркер, който определя избора на терапия при болни с MALT лимфом.

Вторичните онкогенни нарушения при MALT лимфомите са свързани с онкогените myc, p53 и p16. Онкоген myc вероятно има значение в ранните стадии на развитие на MALT лимфоми и се открива както при зрели клетки, така и при агресивните варианти.

Специфично за MALT лимфомите е нарушената нормална активност на важен туморен супресор – гена BCL10, което се наблюдава при t(1;14)(q22:q32). В резултат на транслокацията, генът BCL10 губи своята проапоптозна активност и противотуморен потенциал.

Транслокациите засягат различни гени, но всички те водят до активност на NF-κB (нуклеарен фактор – κB), който е ключов регулатор на експресията на гени, отговарящи за пролиферацията и апоптозата на лимфоцитите. Клинични прояви на MALT-лимфомите на стомаха в ранните стадии или отсъстват, или не се различават от хроничен гастрит или язвена болест. Най-често възниква епизодична нощна болка в епигастралната област, обичайно без връзка с приема на храна, налични са диспептични прояви, парене, оригване, повръщане.

Диагнозата MALT лимфоми на стомаха се осъществява чрез ендоскопски изследвания. Откриват се промени в стомашната лигавица, както при хроничен гастрит или язвена болест – огнища на хиперемия, оток, ерозии или язва [34-36].

Диагнозата се базира на биопсично изследване на стомашната лигавица, а хистологичнта находка MALT лимфом нерядко идва като неочаквана находка. Фиброгастродуоденоскопията с множество биопсии от всяка област на стомаха, дуоденума, както и на всяка съмнителна зона, е ценна за диагнозата. Последващите изследвания дават възможност да се определи стадият на болестта. За установяване на лимфаденомегалия регионална и степен на инфилтрация на

стомашната стена, се провеждат УЗИ, КАТ, както и важните кръвни тестове за β2-микроглобулин и ниво на LDH.

За доказване на H. pylori се провежда серологичен тест (ако още не е доказан), изследване на изпражнения (ако още не е проведено), компютърна томография на органите в гръдния кош, коремната кухина и малкия таз, както и аспирационна биопсия на костен мозък. В допълнение се прилагат имунохистохимични и цитогенетични изследвания по метода Fish или полимеразновериżна реакция. Мястото на позитронно-емисионната томография при MALT лимфоми на стомаха е спорна и няма голямо клинично значение, което се определя от индолентния ход на болестта.

Трудна е диференциалната диагноза между MALT лимфомите на стомаха и H. pylori-асоцииранияя гастрит. Клетъчният състав на екстранодалните лимфоми на маргиналната зона показва разнообразен туморен субстрат. Той съдържа центроцитоподобни клетки на маргиналната зона, моноцитоидни B-лимфоцити, малки лимфоцити и плазматични клетки. Важен субстрат за MALT лимфомите на стомаха се явяват (до 10% от всички клетки) клетки, подобни на центробласти или имунобласти [35, 36].

Екстранодалните лимфоми на маргиналната зона могат да се трансформират в едроклетъчни лимфоми, когато центробластите или имунобластите започват да преобладават в клетъчния състав. В тези случаи диагнозата вече се трансформира в „дифузен B-тип клетъчен лимфом", а не като агресивен MALT-лимфом и терапията се променя съществено [34].

Специфични имунохистохимични маркери при MALT лимфома не са намерени, Типичният фенотип на туморните клетки при неходжкинови лимфоми на маргиналната зона е представен по следния начин: отчита се реакция само с общи маркери за B-лимфоцитите – CD20, CD43, CD79.

Таблица 3. Имунофенотипни характеристики на B-клетъчните лимфоми

Тип лимфом	CD5	CD10	CD23	CD43
MALT лимфом	-	-	-	+
Лимфом от малки лимфоцити	+	-	+	+
Фоликуларен лимфом	-	-	- / +	-
Лимфом от клетките на мантийната зона	+	- / +	-	+

Определяне стадия на MALT лимфомите на стомаха се основава на система, разработена от International Extranodal Lymphoma Study Group – IELSG, специално за лимфомите на стомашно-чревния тракт. Съгласно тази класификация, има три стадия на заболяването.

Класификация

I стадий – процесът е локализиран в стомашно-чревния тракт;

I 1 стадий – процесът е ограничен в лигавичния ± подлигавичния слой;

I 2 стадий – процесът преминава в мускулния слой, субсерозен или серозен;

II стадий – от процеса освен стомаха се ангажират абдоминалните лимфни възли и съседни органи;

II 1 стадий – ангажирани са парагастралните лимфни възли;

II 2 стадий – засегнати са отдалечени лимфни възли (мезентриални, парааортни, паракавални, в малкия таз);

III стадий – пенетрация в съседни органи и тъкани;

IV стадий – дифузно или дисеминирано поражение на един или няколко екстранодални органа или засягане на стомашно-чревния тракт с участие на наддиафрагмалните лимфни възли.

Доказателство за водещата роля на H. pylori в етиопатогенезата на MALT лимфомите е регресията при 70-80% от болните под влияние на антихеликобактерната терапия, т.е. при ерадикация на H. pylori. MALT лимфомът на стомаха представлява единственият от неходжкиновите лимфоми тумор, при който е възможна регресия, без специфично противотуморно лечение [37, 38, 39].

Ерадикация при 20-30% от болните с MALT лимфоми на стомаха не се достига. В тези случаи е показано хирургично лечение, лъчетерапия или терапия с цитостатици поради опасност за преход в агресивни форми на заболяването. В около 10% от случаите, MALT лимфоми на стомаха се развиват при отсъствие на H. pylori.

MALT лимфомите представляват особена група тумори, които имат специфична морфологична картина и недостатъчно проучени клинични изяви. Инфекцията с H. pylori винаги винаги трябва да се има предвид в схемите на лечение.

Имуногенетичните изследвания в последните години откриват връзка между определен полиморфизъм на гени със синдрома на Sjögren и неговото усложнение – MALT лимфома. Все повече данни потвърждават взаимовръзката между не-HLA генетичните маркери с предразположение към двете заболявания.

Генното типизиране и полиморфизмът на гените IRF5, STAT4, TNFAIP3 доказва следното: полиморфизмът RF7574865 на гена STAT4, RS6920220, полиморфизмът RS 2230926 на гена TNFAIP3 са свързани с риск за развитие на синдром на Sjögren. Рискът е повишен за развитие и на неговото тежко усложнение – МАЛТ лимфом, а също и с левкопения. Генът TNFAIP3 кодира белтък A20, ензим с активност, който играе важна роля в регулацията на възпалението в сигналния път NF-κB. A20 се съдържа в ниски концентрации в повечето клетки, но бързо се индуцира след активация на NF-κB и действа като негативен регулатор спрямо възпалението и апоптозата. При миши модели A20 е важен за нормалното развитие: в експериментални модели мишки с дефицит на A20 умират поради мултиорганно възпаление и кахексия [32, 34, 37].