Крамарь Татьяна Вадимовна[1], Голубинская Елена Петровна[2], Кальфа Маргарита Алексеевна[3]

[1]ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского", Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (Симферополь).

Эл. Почта: Kramarva@gmail.com

[2]ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского", Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (Симферополь), доцент, к.м.н..

[3]ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского", Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (Симферополь), ассистент.

Морфологические особенности лимфангиолейомиоматоза

Аннотация: Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) представляет собой медленно прогрессирующее заболевание легких, связанное с мутациями в TSC1 и TSC2 генах, характеризуется инфильтрацией легочной паренхимы. На фоне заболевания происходит экстенсивное ремоделирование тканей и архитектурное искажение легких. Лимфангиолейомиоматоз встречается преимущественно у женщин в общей популяции, а так же у пациентов обоих полов при ассоциации с комплексом туберозного склероза. Явные клинические проявления ЛАМ встречаются почти исключительно у женщин, и включают в себя прогрессивную одышку при физической нагрузке, рецидивирующий пневмоторакс и повреждения лимфатических сосудов.

Ключевые слова: лимфангиолейомиоматоз, ЛАМ-клетки, комплекс туберозного склероза

Лимфангиолейомиоматоз – редкое межсистемное расстройство, характеризующееся пролиферацией атипичных клеток гладкой мышечной ткани (ЛАМ-клеток) и эпителиоидных клеток в легких, подмышечных лимфатических узлах, часто сочетающееся с ангиомиолипомой почек. Этиология заболевания остается не установленной до конца [1].

В группе риска находятся молодые женщины репродуктивного возраста (20-51лет), описаны единичные случаи лимфангиолейомиоматоза у лиц мужского пола.

В зависимости от патогенетического течения выделяют два вида заболевания:

• Спорадический ЛАМ (без генетических заболеваний в анамнезе, частота встречаемости 2,6 женщины на 1 млн.)

• Ассоциированный с комплексом туберозного склероза (TCS) [2].

Среди пациентов с диагностированным комплексом туберозного склероза лимфангиолейомиоматоз обнаруживается в 26-39% случаев, в то время как частота встречаемости TCS – 1 случай на 5800 новорожденных. Несмотря на то, что этиология заболевания не определена, при ассоциации заболевания с комплексом туберозного склероза ее связывают с мутациями в генах TSC1 и TSC2, расположенным в 9 и 16 хромосомах соответственно[3].

У пациентов с лимфангиолейомиоматозом обнаруживаются как генные мутации TSC2, так и мутации, ассоциированные с потерей гетерозиготности локуса TSC2, ведущие к утрате функции ингибирования опухолевого роста и, как следствие неконтролируемой пролиферации клеток. В настоящее время основными причинами активирующими транскрипцию генов TSC1 и TSC2 являются метаболический стресс и гипоксия клеток [4].

Следующим звеном патогенеза развития лимфангиолейомиоматоза является перибронхиолярная, периальвеолярная пролиферация ЛАМ-клеток.

Перибронхиолярная пролиферация ЛАМ-клеток обуславливает уменьшение диаметра мелких бронхиол и образование «воздушных ловушек», что приводит к легочной гиперинфляции с возникновением микрокист. Вследствие синтетической

активности клеток и продукции металлопротеиназ и Катепсина-К происходит разрушение внеклеточного матрикса ацинусов. Данные изменения описывают макроскопическую картину микрокистозной перестройки легочной паренхимы. При разрыве субплевральных кист, образуется пневмоторакс, часто имеющий рецидивирующее течение [5].

Так же происходит выделение ЛАМ-клетками сосудистых факторов роста, VEGF-C, что усиливает ангиогенез в легочной паренхиме и гематогенное распространение ЛАМ-клеток, что приводит к прогрессированию заболевания.

Таким образом, заболевание имеет следующую симптоматику: нарастающую отдышку, кашель и кровохарканье [6].

Для первичной диагностики заболевания на клиническом этапе применяются такие методы как рентгеновское исследование, компьютерная томография и Pulmo3D моделирование. Патогномоничным симптомом заболевания является обнаружение на снимке множественных диффузно расположенных мелких кист. Возможно так же обнаружение ателектаза легкого, вследствие развития пневмоторакса, а так же хилезного выпота [7].

Следующим диагностическим критерием лимфангиолейомиоматоза является обнаружение кластеров ЛАМ клеток в пунктате лимфатического выпота плевральной полости. Кластеры ЛАМ клеток представляют собой сферические коллекции специфических клеток, находящихся внутри образования покрытого одним слоем эндотелиальных лимфатических клеток [8]. Однако золотым стандартом диагностики является проведение биопсии и гистологического изучения легочной паренхимы.

Пролиферирующие ЛАМ-клетки являются морфологически неоднородными и могут быть подразделены на 2 вида: эпителиоидные клетки и веретеновидные.

Обычно веретеновидные клетки расположены в центре, в то время как эпителиоидные локализуются по периферии узлов из ЛАМ-клеток [9].

Допускается, что обе субпопуляции ЛАМ-клеток параллельно дифференцируются из одной клетки-предшественника.

Альтернативная гипотеза - что клетки представляют разные фенотипы одной клетки и, что взаимный их переход в один или другой фенотип осуществляется под влиянием неизвестного стимула[10].

При изучении микроскопических особенностей лимфангиолейомиоматоза обнаруживаются следующие феномены. На фоне неизмененной легочной ткани визуализируются кистозные образования различного диаметра, стенки которых выстланы пролифератами атипичных гладкомышечных клеток. На стенках кист ЛАМ клетки так же могут образовывать скопления – бляшки. Разрастания аналогичных клеток так же образуются в периваскулярном пространстве с возможной инвазией внутрь сосуда. В местах пролиферации клеток легочная паренхима заметно утолщается. Рядом с дилатированными альвеолярными кистами могут располагаться лимфатические каналы. Одним из характерных признаков лимфангиолейомиоматоза является наличие сидерофагов в интраальвеолярном пространстве, а так же внутри некоторых кист [11].

При изучении влияния лимфангиолейомиоматоза на лимфатические сосуды обнаружено, что пролиферация ЛАМ клеток преимущественно наблюдается в районе клапанного аппарата, что приводит к расширению диаметра протока, перерастяжению стенок и разрыву, что клинически проявляется как хилоторакс.

Для верификации диагноза и дифференциальной диагностики с буллезной эмфиземой, гистиоцитозом X и другими кистозными поражениями легких одним из наиболее достоверных методов является иммуногистохимическое исследование [12].

ЛАМ-клетки характеризуются одновременной экспрессией (ко-экспрессией) гладкомышечных маркеров (таких как гладкомышечный актин и десмин) и

меланоцитарных маркеров (таких как HMB-45, Melan-A/MART-1, и фактор микрофтальмической транскрипции).

С антителами гладкомышечного актина сильную реактивность показывают не только ЛАМ клетки, но и легочные гладкомышечные клетки сосудов [5].

Вследствие гендерной обусловленности заболевания так же визуализируется Сильная реактивность с маркером анти-PRLr (пролактин рецепторными) антителами, а так же выраженная реактивность с анти-PRL (пролактиновыми) антителами [13].

Информативным так же будет являться иммунное окрашивание FLT-4 (VEGFR-3) к рецепторам сосудистых факторов роста. Исследование позволяет дифференцировать пространства, окруженные ЛАМ клетками как расширенные лимфатические сосуды с Flt-4-положительной лимфатической эндотелиальноклеточной выстилкой. Можно так же обнаружить ЛАМ-клеточные кластеры, охваченные лимфатическими эндотелиальными клетками плавающие в дилятированном лимфатическом сосуде [14].

При аутопсийном исследовании легких, пораженных лимфангиолейомиоматозом или интараоперационно, макроскопически в развернутой стадии, обнаруживаются:

- Дефекты висцеральной плевры в местах субплевральных разрывов кист
- Усиленная бугристость поверхности легкого

В то же время характерным признаком ЛАМ является нормальная паренхима легкого с внешней стороны кист [15]. Морфология кист при различном течении заболевания имеет свои особенности, при умеренном проявлении – кисты округлые с минимальной вариацией.

При прогрессирующем течении кисты более крупные, полигональные или неправильной формы [6].

Заключение.

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) представляет собой медленно прогрессирующее заболевание легких, связанное с мутациями вTSC1 и TSC2 генах, характеризуется инфильтрацией легочной паренхимы. На фоне заболевания происходит экстенсивное ремоделирование тканей и архитектурное искажение легких, что приводит в агрессивной клинической манифестации. Выявление данной патологии на ранних стадиях позволит провести не только паллиативное лечение в виде билатеральной трансплантации легких, но патогенетически обоснованное направленное блокирование mTOR фермента при помощи таргетной терапии. В связи с чем особую актуальность приобретают морфологические методы диагностики ЛАМ и определение характерного иммунофенотипа патологического процесса. Для верификации диагноза и дифференциальной диагностики с буллезной эмфиземой, гистиоцитозом X и другими кистозными поражениями легких необходимо установить наличие в биоптате специфических ЛАМ-клеток и провести комплексное иммуногистохимическое исследование и выявить позитивное окрашивание маркерами SMA, Desmin, HMB45, VEGFR-3, анти-PRLr.

Ссылки на источники

1. Angelo, M. Lymphangioleiomyomatosis / M. Angelo, Taveira-DaSilva, K. Wendy, Steagall, and J. Moss // Pol J Pathol. - 2006.- 57, 4.- 205–207.
2. Sodkowska, J. Extrapulmonary Lymphangioleiomyomatosis Presented as the Asymptomatic Retroperitoneal Tumours – Two Cases Report / J. Sodkowska, J. Patera, J. Breborowicz, A. Jarzemska, M. Korzeniewska-Kosela , K. Siemitkowska, E. Radzikowska, G. Przybylski, W. Kozowski. // Rev Port Pneumol. - 2014.- 20(2):101-106.

3. Pontes, M. Probable initial pulmonary lymphangioleiomyomatosis and mediastinal lymphangioleiomyoma / M. Pontes, M.L. Barbosa, L. Coelho, // Rev Port Pneumol. - 2014.-20(2).- 101-106.
4. Shir-Hwa Ueng, Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis: A Clinicopathological Analysis of Ten Cases / Shir-Hwa Ueng, Hui-Ping Liu, Yi-Cheng Wu, Ying-Huang Tsai, Horng-Chyuan Lin, Meng-Chih Lin, Kun-Eng Lim, Shiu-Feng Huang, // Chang Gung Med J. – 2004.- Vol. 27, No. 3.
5. Johnson, S.R. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis / S.R. Johnson, J.F. Cordier, R. Lazor, V. Cottin, U. Costabel, S. Harari, M. Reynaud-Gaubert, A. Boehler, M. Brauner, H. Popper, F. Bonetti, C. Kingswood and the Review Panel of the ERS LAM Task Force. // Eur Respir J. – 2010. – 35. - 14–26.
6. Гаврисюк В. К. Редкие интерстициальные заболевания легких//В.К. Гаврисюк/ Киев, 2012.- 148 с. 50-78.
7. Carsillo T., Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangioleiomyomatosis / T. Carsillo, A. Astrinidis, E.P. Henske. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2000. — Vol. 97 (11). — P. 6085–6095.
8. Pileri S.A., Clear-cell proliferation of the lung with lymphangioleiomyomatosis-like change/ S. A. Pileri, A. Cavazza, M. Schiavina, M. Zompatori, M. Pederzoli, M. Goldfischer, E. Sabattini, S. Ascani, G. Pasquinelli, F. Bonetti & T. V. Colby. // Histopathology. – 2004. – 44. – 156–163.
9. Dae Hyun Song, Extrapulmonary Lymphangioleiomyoma: Clinicopathological Analysis of 4 Cases / Dae Hyun Song, In Ho Choi Sang Yun Ha, Kang Min Han Jae Jun Lee , Min Eui Hong Yoon-La Choi, Kee-Taek Jang Sang Yong Song, Chin A Yi Joungho Han. // The Korean Journal of Pathology. – 2014. – 48. – 188-192.
10. Henske, E. P. Lymphangioleiomyomatosis — a wolf in sheep's clothing/ E. P. Henske, F. X. McCormack. // The Journal of Clinical Investigation. – 2012. – Volume 122, Number 11.
11. Meraj R., Lymphangioleiomyomatosis: New Concepts in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment / R. Meraj, K. A. Wikenheiser-Brokamp, L. R. Young, F. X. McCormack. // Semin Respir Crit Care Med. – 2012. – 33. – 486–497.
12. Lim, K.E. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. High-resolution CT findings in 11 patients and compared with the literature. / K.E. Lim, Y.H. Tsai, Yl. Y. Hsu, Wc. W. Hsu // Clin Imaging. – 2004. – 28(1). – 1–5.
13. Corrin, B. Pulmonary lymphangiomyomatosis. A review. / B. Corrin, A.A. Liebow, P.J. Friedman. // Am J Pathol. – 1975. – 79(2). – 348–382.
14. Astrinidis, A. Hamartin, the tuberous sclerosis complex 1 gene product, interacts with polo-like kinase 1 in a phosphorylation-dependent manner./ A. Astrinidis, W. Senapedis, E.P. Henske. // Hum Mol Genet. – 2006. – 15(2). – 287–297.
15. Kitaichi, M. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors / M. Kitaichi, K. Nishimura, H. Itoh, T. Izumi.// Am J Respir Crit Care Med. – 1995. – 151. – 527-533.