

## Селезеночная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны с выраженной плазмноклеточной дифференцировкой: вариант опухоли из клеток Мотта?

У.Л. Джулакян, В.Н. Двирнык, Л.П. Менделеева

ФГБУ ГНЦ Минздрава России; Россия, 125167, Москва, Новый Зыковский пр-д, 4

Контакты: Унан Левоневич Джулакян [julhakyau.h@blood.ru](mailto:julhakyau.h@blood.ru)

Селезеночная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны (СЛКМЗ) — редкая В-клеточная неходжкинская лимфома, представленная морфологически зрелыми лимфоидными клетками, по своим иммунологическим характеристикам соответствующими лимфоцитам маргинальной зоны вторичного фолликула. Плазмноклеточная дифференцировка может быть при лимфоме из клеток маргинальной зоны, однако описанный нами случай — единственный при селезеночной В-клеточной лимфоме из клеток маргинальной зоны, представленный в субстрате опухоли обилием клеток Мотта.

Случай СЛКМЗ, который мы приводим, — 1-й представленный клетками Мотта и 2-й описанный в России.

Пока это единственное наблюдение среди накопленного материала по селезеночным лимфомам. Для морфологической картины характерны выраженная пролиферация моноклональных лимфоидных клеток с плазмноклеточной дифференцировкой с наличием клеток Мотта и интенсивная внутриклеточная секреция иммуноглобулинов при СЛКМЗ.

**Ключевые слова:** селезеночная В-клеточная лимфома, клетки Мотта, цитология, гистохимия, иммуноглобулины, kappa, иммуногистохимическое исследование

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-4-34-37

### Splenic B-cell marginal zone lymphoma with marked plasmocytic differentiation: tumor variant from Mott cells?

U.L. Julhakyau, V.N. Dvirnyk, L.P. Mendeleeva

National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 125167, Russia

Splenic B-cell marginal zone lymphoma (SMZL) — a rare B-cell non-Hodgkin's lymphoma, which is represented morphologically by mature lymphoid cells, corresponding to lymphocytes of secondary follicles marginal zone by immunological characteristics. Plasma cell differentiation can be in marginal zone lymphoma, but we described a single case of abundance of Mott cells as a tumor substrate in splenic B-cell marginal zone lymphoma.

We present the first case of SMZL represented by Mott cells. This was the second case of Mott cells tumor described in Russia.

This observation is the only case among the collected material of splenic lymphomas. The morphological pattern is characterized by marked proliferation of monoclonal lymphoid cells with plasma cell differentiation with presence of Mott cells and is evidence of intense intracellular secretion of immunoglobulins.

**Key words:** splenic B-cell lymphoma, Mott cells, cytology, histochemistry, immunoglobulins, kappa, immunohistochemical study

#### Введение

Шаровидные цитоплазматические структуры, называемые тельцами Рассела, были обнаружены У. Расселом в 1890 г. [1, 2], он представлял их как паразитические грибы — этиологический фактор рака. Они возникают в результате дефекта секреции иммуноглобулина (Ig) в плазматических клетках и накопления его в расширенных цистернах эндоплазматической сети. Такие клетки не теряют жизненную функцию [3, 4]. Клетки Мотта — плазматические, они заполнены тельцами Рассела и возникают при заболеваниях, сопровождающихся хронической антигенной стимуляцией, нарушенном иммунном ответе, лимфопролиферативных заболеваниях, таких как множественная миелома, В-клеточные лимфомы, а также при тирео-

идите Хашимото, ревматоидном артрите и язвенном колите [5–11].

Е. Мотт в 1905 г. [12] впервые описал эти клетки, которые в дальнейшем назвали в его честь. В последующих исследованиях выявили, что эти плазматические клетки содержат в основном Ig класса М (IgM) [13–15]. Клетки Мотта могут иметь различную морфологическую картину в зависимости от размеров и количества телец Рассела [16]. Они бывают перстневидные (из-за нахождения ядра на периферии в связи с перемещением внутриклеточным Ig) [17] и моруловидные [18].

В литературе тельца Рассела и клетки Мотта подробно описаны при экстранодальной лимфоме из клеток маргинальной зоны типа MALT-лимфомы желуд-

ка. В гистологических препаратах эти клетки среди большого компонента полиморфного лимфоидного инфильтрата фиксируются в небольшом количестве. Однородные накопления телец Рассела и обилие клеток Мотта при опухолевом процессе являются редким событием и не очень ясно охарактеризованы в литературе [19]. В отечественных источниках удалось найти лишь одно описание морфологической картины лимфомы желудка с выраженной плазмоцитарной дифференцировкой с кольцеобразными перстневидными клетками Мотта [20].

Селезеночная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны (СЛКМЗ) – В-клеточная опухоль, представленная морфологически зрелыми лимфоидными клетками, по своим иммунологическим характеристикам соответствующими лимфоцитам маргинальной зоны вторичного фолликула. Клинически характеризуется спленомегалией, умеренным лимфатическим лимфоцитозом, обычно очаговым поражением костного мозга, иногда умеренной секрецией моноклонального Ig в сыворотке (обычно IgM или Ig класса G (IgG)) и/или моче и относительно доброкачественной природой [21–24].

В данной статье представлен единичный случай СЛКМЗ, морфологически состоящей из пластов клеток Мотта. Это 2-й случай опухоли из клеток Мотта, описанный в России [20].

#### Клинический случай

В апреле 2009 г. в Гематологический научный центр обратилась пациентка 67 лет с жалобами на фебрильную лихорадку, тяжесть в левом подреберье. При обследовании обнаружили спленомегалию, размер которой по данным ультразвукового исследования составлял 158 × 55 мм, и лимфаденопатию в виде увеличенных абдоминальных и забрюшинных лимфатических узлов. Периферической лимфаденопатии и гепатомегалии на момент обращения не выявлено.

В гемограмме была обнаружена треххрестковая цитопения (гемоглобин до 89 г/л, тромбоциты до  $102 \times 10^9$ /л, лейкоциты  $3,4 \times 10^9$ /л) без лимфоцитоза. Иммунохими-

ческое исследование белков сыворотки выявило парапротеин М-каппа до 2,3 г/л.

Учитывая треххрестковую цитопению, спленомегалию и висцеральную лимфаденопатию, а также секрецию парапротеина М-каппа, у больной заподозрили лимфому селезенки, в связи с чем ей выполнили трепанобиопсию костного мозга.

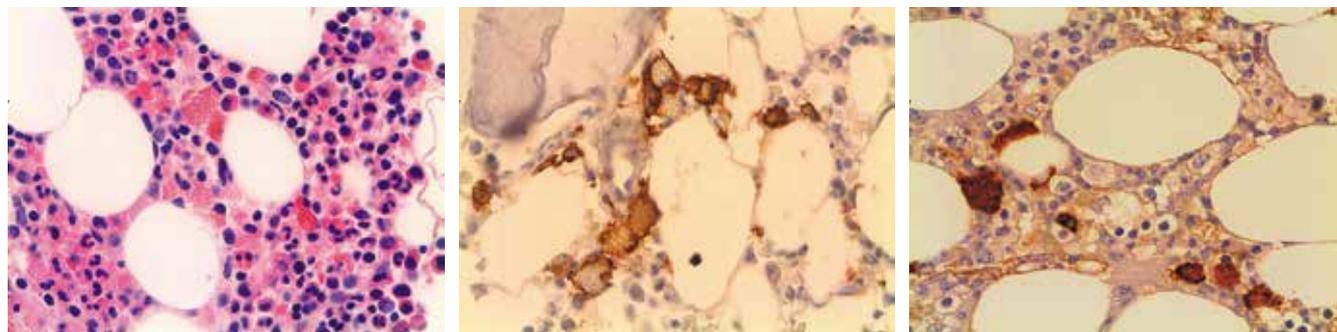
При гистологическом исследовании на фоне деятельного костного мозга выявили единичные интрасинусоидально расположенные скопления крупных клеток с включениями, похожими на фагоциты (рис. 1а). Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование позволило определить их как В-клетки (клетки Мотта), которые экспрессировали CD20 (рис. 1б); каппа легкие цепи Ig (рис. 1в), а также CD38.

Учитывая цитопенический синдром, спленомегалию, секрецию парапротеина М-каппа, возникло подозрение на В-клеточную лимфому селезенки; в апреле 2009 г. пациентке выполнили лечебно-диагностическую спленэктомия [25–27].

При гистологическом исследовании биоптата селезенки обнаружено стирание рисунка ее строения за счет множественных фолликулоподобных структур разного размера, количественный состав которых был представлен небольшими лимфоидными клетками с ядрами округло-овальной и неправильной формы и умеренно выраженной светлой цитоплазмой, наличием в них эозинофильных включений в виде капель разных размеров (рис. 2), также выявленных при цитологическом исследовании отпечатка селезенки, во время которого обнаружили клетку Мотта с цитоплазматическими включениями (рис. 3).

Эти клеточные элементы не вполне соответствовали клеткам, определяемым при зрелоклеточных лимфомах, что осложняло трактовку морфологической картины лимфомы.

В связи с этим выполнили ИГХ-исследование, позволившее выявить экспрессию общего В-клеточного антигена в описываемых клетках, которые имели моноклональную секрецию легких к-цепей Ig и секретировали IgM. Обнаружили массивные скопления IgM-позитивных лимфоидных клеток – клеток Мотта (рис. 4).



а

б

в

Рис. 1. Клетки костного мозга: а – гистологическое исследование трепанобиоптата, окраска гематоксилином и эозином; б, в – ИГХ-исследование трепанобиоптата, × 40

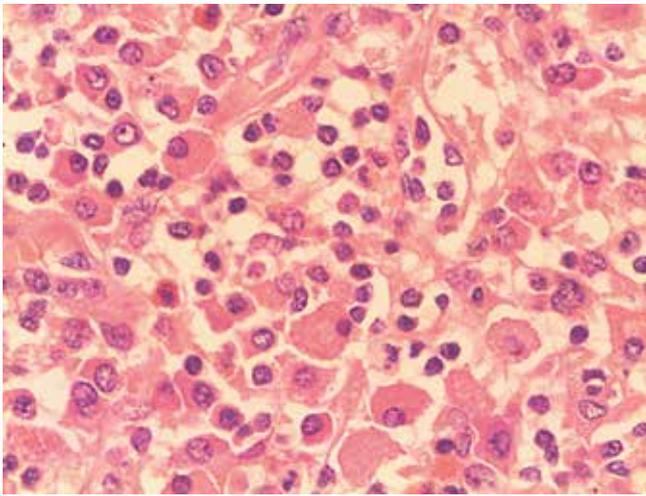


Рис. 2. Гистологическое исследование биоптата селезенки, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 40$

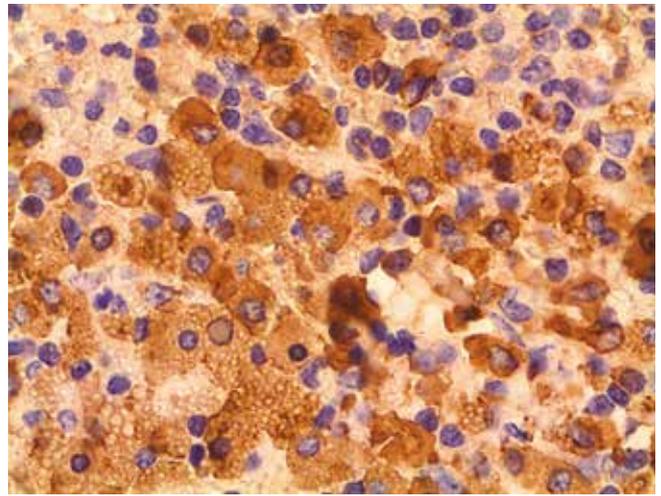


Рис. 4. ИГХ-исследование биоптата селезенки,  $\times 40$

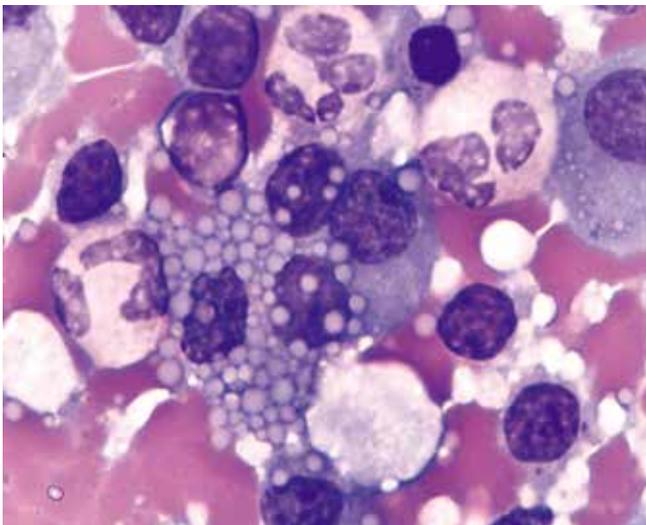


Рис. 3. Отпечаток селезенки, окраска по Романовскому–Гимзе,  $\times 100$

Таким образом, проведенное ИГХ-исследование позволило выявить спектр плазматических клеток с формированием моноклональности. Иммуноморфологическая картина костного мозга и селезенки, клинические данные позволили поставить диагноз СЛКМЗ с обилием клеток Мотта.

Послеоперационный период протекал гладко, отмечалось повышение показателей периферической крови в виде нормализации количества тромбоцитов до  $288 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоцитов — до  $7,9 \times 10^9/\text{л}$ , в динамике с нормализацией гемоглобина.

#### Заключение

Принимая во внимание иммуноморфологические особенности, трактовать полученные данные было сложно. Учитывая секрецию парапротеина М-каппа, а также выявляемую экспрессию легких цепей Ig опухолевыми клетками, мы пришли к выводу, что это клетки Мотта. В доступной литературе описаны случаи, когда обилие этих клеток при лимфоплазмцитоме трактовалось как наивысшая степень плазмклеточной дифференцировки маргинальной зоны [28].

Вопрос, как должны определяться подобные опухоли с плазмклеточной дифференцировкой — СЛКМЗ или плазмцитомы, остается открытым.

В данном случае ИГХ-картина указывает на селезеночную лимфому из клеток маргинальной зоны с ярко выраженной плазмклеточной дифференцировкой с обилием клеток Мотта, что позволяет определить ее также как опухоль из клеток Мотта [20].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Russell W. An address on a characteristic organism of cancer. Br Med J 1890;2(1563):1356–60.
- Russell W. The parasite of cancer. Lancet 1899;1:1138–41.
- Alanen A., Pira U., Lassila O. et al. Mott cells are plasma cells defective in immunoglobulin secretion. Eur J Immunol 1985;15(3):235–42.
- Valetti C., Grossi C.E., Milstein C. et al. Russell bodies: a general response of secretory cells to synthesis of a mutant immunoglobulin which can neither exit from, nor be degraded in, the endoplasmic reticulum. J Cell Biol 1991;115:983–94.
- van der Twell T.G., Taylor C.R., Parker J.W. Immunoglobulin inclusion in non-Hodgkin's lymphomas. Am J Clin Pathol 1978;69:306–13.
- Gebbers J.O., Otto H.F. Plasma cell alterations in ulcerative colitis. An electron microscopic study. Pathol Eur 1976; 11:271–9.
- Gray A., Doniach I. Ultrastructure of plasma cell containing Russell bodies

- in human stomach and thyroid. *J Clin Pathol* 1970;23:608–12.
8. Posnett D.N., Mouradian J., Mangraviti D.J., Wolf D.J. Mott cells in a patient with a lymphoproliferative disorder. Differentiation of a clone of B-lymphocytes into Mott cells. *Am J Med* 1984;77(1):125–30.
9. Blom J., Mansa B., Wilk A. A study of Russell bodies in human monoclonal plasma cells by means of immunofluorescence and electron microscopy. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1976;84(4):335–49.
10. El-Okda M., Hye Y., Xie S.S., Hsu S.M. Russell bodies consist of heterogenous glycoproteins in B-cell lymphoma cells. *Am J Clin Pathol* 1992;97:866–71.
11. Kurihara K., Sakai H., Hashimoto N. Russell body-like inclusions in oral B-lymphomas. *J Oral Pathol* 1984;13:640–9.
12. Mott F. Observations on the brains of men and animals infected with various forms of trypanosomes. Preliminary note. *Proc Royal Soc London B* 1905;76:235–42.
13. Rondanelli E.G., Gorini P., Strosselli E., Pecorari D. The nature of the endocytoplasmic globules of the morular cells of human bone marrow. *Haematologica* 1957;42(8):1027–40.
14. Jacob H., Lutcke A. Subacute sclerosing leukoencephalitis simulating acute epidemic encephalitis (acute encephalitic parkinsonism) with marked development of morular cells and Russell bodies. *J Neurol Sci* 1971;12(2):137–53.
15. Greenwood B.M., Whittle H.C. Cerebrospinal fluid IgM in patients with sleeping sickness. *Lancet* 1973;2(7828):525–7.
16. Alanen A., Pira U., Lassila O. et al. Mott cells are plasma cells defective in immunoglobulin secretion. *Eur J Immunol* 1985;15:235–42.
17. Navas-Palacios J.J., Valdes Lahuerta-Palacios J.J. Signet-Ring cell lymphoma. Ultrastructural and immunohistochemical features of three varieties. *Cancer* 1983;52:1613–23.
18. Jack H.M., Beck-Engeser G., Sloant B. et al. A different sort of Mott cell. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89(24):11688–91.
19. Paik S., Kim S.H., Kim J.H. et al. Russell body gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection: a case report. *J Clin Pathol* 2006;59:1316–9.
20. Кокосадзе Н.В., Ковригина А.М., Пробатова Н.А. MALT-лимфома желудка с выраженной плазмочитарной дифференцировкой: вариант опухоли из клеток Мотта. *Архив патологии* 2004;66(5):40–2. [Kokosadze N.V., Kovrigina A.M., Probatova N.A. MALT-lymphoma of the stomach with marked plasmocytic differentiation: a variant of mott cells tumor. *Archiv patologii = Archives of Pathology* 2004;66(5):40–2. (In Russ.)].
21. Джулакян У.Л., Гриншпун Л.Д. Селезеночная лимфома из клеток маргинальной зоны (лимфоцитомы селезенки) у пожилых пациентов: клиника, диагностика, лечение. В кн.: *Гериатрическая гематология. Заболевания системы крови в старших возрастных группах*. Под ред. Л.Д. Гриншпун, А.В. Пивника. М., 2012. [Dzhulakyan U.L., Grinshpun L.D. Splenic lymphoma form marginal zone cells (spleen lymphocytoma) in elderly patients: clinical features, diagnosis, treatment. In: *Geriatric hematology. Blood diseases in the elderly patients*. Ed. by: L.D. Grinshpun, A.V. Pivnik. Moscow, 2012. Pp. 237–44. (In Russ.)].
22. Джулакян У.Л. Лимфоцитомы селезенки (лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки): диагностика, лечение. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. [Dzhulakyan U.L. Spleen lymphocytoma (lymphoma from splenic marginal zone cells): diagnosis and treatment. Author's abstract of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2011. (In Russ.)].
23. Isaacson P.G., Piris M.A. Splenic marginal zone lymphoma. *Adv Anat Pathol* 1997;4:191–201.
24. Franco V., Florena A.M., Campesi G. Intrasinusoidal bone marrow infiltration: a possible hallmark of splenic lymphoma. *Histopathology* 1996;29:571–5.
25. Силаев М.А., Карагулян С.Р., Буланов А.Ю. и др. Спленэктомия при массивной и гигантской спленомегалии. *Гематология и трансфузиология* 2011;56(1):6–10. [Silaev M.A., Karagulyan S.R., Bulanov A.Yu. et al. Splenectomy in massive and giant splenomegaly. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2011;56(1):6–10. (In Russ.)].
26. Julhakyanyan H., Grjimalovskiy A., Karagulyan S. et al. Treatment of splenic marginal zone lymphoma. *Haematologica* 2010;95(2):622.
27. Julhakyanyan U., Magomedova A., Kravchenko S. et al. Splenic marginal zone lymphoma: characteristics and treatment. *Haematologica* 2011;96(2):393–4.
28. Hussong J.W., Perkins S.L., Schnitzer B. et al. Extramedullary plasmacytoma. A form of marginal zone cell lymphoma? *Am J Clin Pathol* 1999;111(1):111–6.