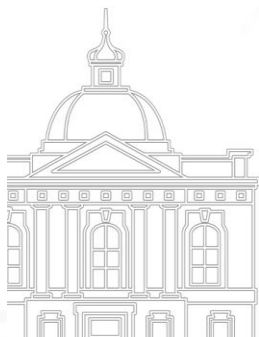




Северо-Западный государственный
 медицинский
 университет имени И. И. Мечникова
 патологоанатомическое отделение
 клинической молекулярной морфологии
Дифференциальная диагностика
сиалоаденитов при
«синдроме Шегрена»



д.м.н. Бехтерева И.А.



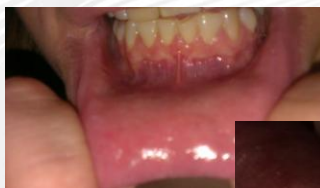
Прижизненная морфологическая
диагностика сиалоаденитов



1. Наличие клинических признаков сиалоаденита
2. Положительные лабораторные тесты
3. Согласие пациента на проведение биопсии



Для подтверждения диагноза применяют биопсию малых слюнных желез нижней губы. Доказано, что изменения в малых слюнных железах идентичны изменениям в больших слюнных железах. Однако в малых слюнных железах лимфоэпителиальные поражения, обнаруживают только у 5% пациентов.



НАПРАВЛЕНИЕ НА ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Больница [redacted] Отделение ревматология

1. Ф.И.О. [redacted]

2. Пол Ж 3. Дата рождения: 09.12.67

4. Биопсия малой слюнной железы первичная, повторная;

5. Боли в суставах около 3 лет. Сухость во рту в течение последнего года. При обследовании АНФ 1:640, РФ 24. СОЭ 34.

Иммуноблот антинуклеарных ат SS-A3+ nucleosome 2+ Выполнена биопсия малой слюнной железы с целью исключения болезни/синдрома Шегрена.

8. Количество кусочков 1

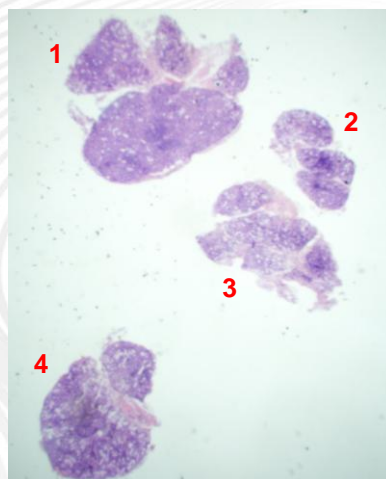
Дата направления материала 18.04.20156 г. Ф.И.О. врача [redacted]

Подпись.



Для адекватного и диагностического значимого результата необходимо просмотреть не менее 4-х малых слюнных желез.

С 1968 года существует полуколичественная оценка фокусов инфильтрации.

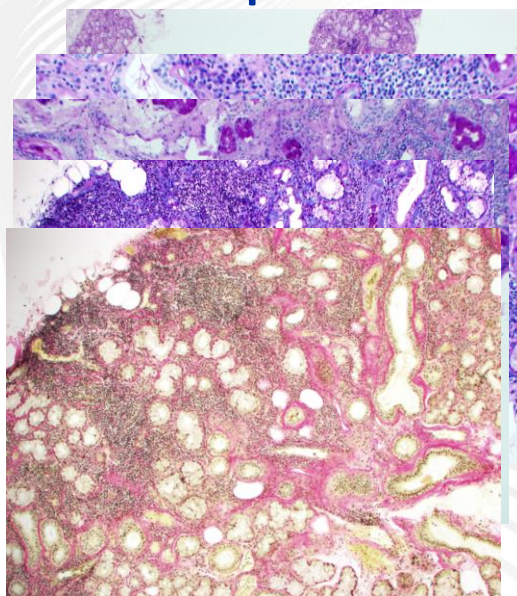


Гематоксалин и эозин
ув. лупа



Применяемые окраски

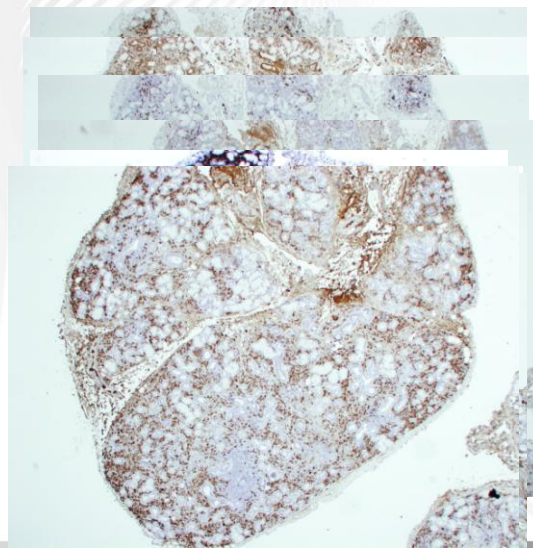
1. Гематоксалин и эозин
2. PAS-реакция
3. PAS-реакция с амилазой
4. Трихром по Массону и/или пикрофуксином по ван Гизону





Используемая панель антител при проведении ИГХ – исследования

1. CD3
2. CD4
3. CD8
4. CD20
5. CD138
6. IgG/IgG4
7. легкие цепи Ig
каппа/лямбда



Болезнь Шегрена/ Синдром Шегрена/ Аутоиммунный эпителиит



• **Болезнь Шёгрена (БШ)** – системное заболевание неизвестной этиологии, характерной чертой которого является хронический аутоиммунный и лимфопролиферативный процесс в секретирующих эпителиальных железах с развитием паренхиматозного сиаладенита с ксеростомией и сухого кератоконъюнктивита с гиполакримией.

• **Синдром Шёгрена (СШ)** – аналогичное БШ поражение слюнных и слёзных желёз, развивающееся у 5-25% больных с системными заболеваниями соединительной ткани (чаще ревматоидный артрит), у 50-75% больных с хроническими аутоиммунными поражениями печени (хронический аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз печени) и реже при других аутоиммунных заболеваниях.

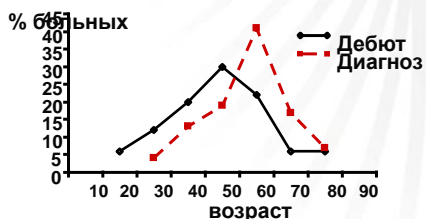


Эпидемиология

- ❖ Заболеваемость БШ колеблется от 4 до 250 случаев на 100000 населения.
- ❖ Медленно прогрессирующее
- ❖ Пик заболеваемости приходится на 35-50 лет
- ❖ Женщины болеют чаще ♀/♂ : 9/1
- ❖ Смертность при БШ в 3 раза выше, чем в популяции.



Эпидемиология



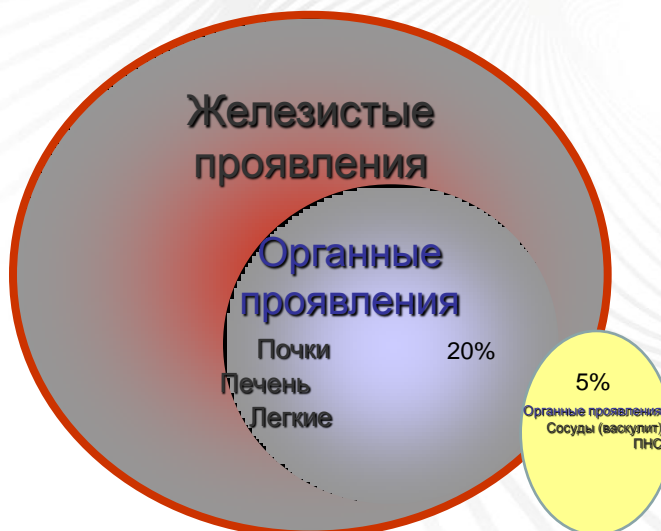
| Страна | Критерии СШ | Распространенность % |
|----------------|-------------|----------------------|
| Китай | Copenhagen | 0.77 |
| | San Diego | 0.34 |
| Турция | European | 0.35-0.72 |
| | AECG | 0.21-0.72 |
| Великобритания | AECG | 0.4 |
| | European | 2.1 |
| Греция | AECG | 0.15-0.23 |
| | European | 0.60 |
| Дания | European | 0.6-2.1 |
| | Copenhagen | 0.2-0.8 |
| Швеция | Copenhagen | 2.7 |
| Россия | | ? |

Pavlidis et al, *J Rheumatol* 1998; 2, 9:5

Clin Epidemiol, 2014; 6: 147-255



Спектр клинических проявлений





Спектр основных клинических проявлений БШ

Железистые

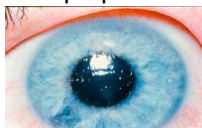
- Ксеростомия



- Паротит



- Ксерофтальмия



- Системные перизепителиальные

- Поражение почек (интерстициальный нефрит, проксимальный канальцевый ацидоз)



- Поражение легких (пневмонит)



- Поражение печени (перекрест с ПБЦ)

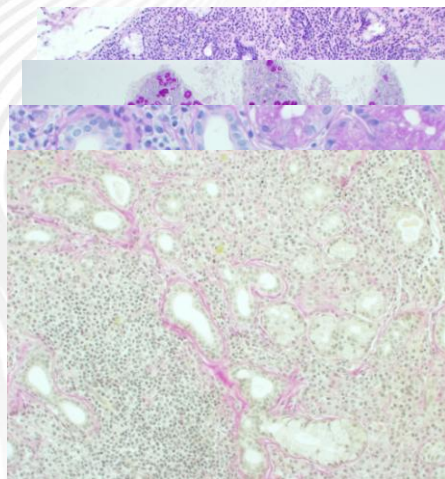
- Экстраэпителиальные

- (артрит, васкулит, миозит, неврит etc)



Морфологические критерии БШ/СШ

• Морфологическим субстратом является **лимфогистио-плазмоцитарная инфильтрация**, расположенная перидуктально, с тенденцией проникновения в ацинусы. Заболевание носит агрессивный характер, клетки инфильтрата обнаруживают интраэпителиально внутри протоков и ацинусов, они разрушают их и замещают паренхиму секретирующих желез.





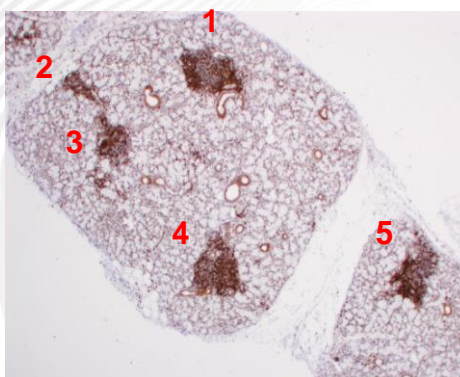
Морфологические критерии БШ/СШ

- ❖ Применяется модификация полуколичественного метода. Диагностически значимым для подтверждения диагноза - выявление фокуса воспаления в количестве >1 в 4 мм^2 .
Классификационные критерии СШ (Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance = SICCA, 2012г)
- ❖ Очагово-диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация в биоптатах малых слюнных желез (≥ 2 фокусов в 4 мм^2) - *Отечественные критерии диагноза БШ (ФГБУ НИИР РАМН, 2001г)*



Морфологические критерии БШ/СШ

- ❖ Фокус - скопление **не менее 50** лимфоидных клеток **в 4 мм^2** поверхности слюнной железы.
- ❖ Средний фокус оценивается по 4 малым слюнным железам.



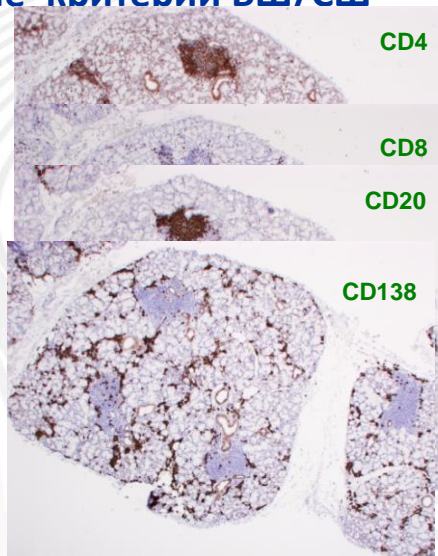
ИГХ-реакция с антителом CD4 увеличение лупа



Морфологические критерии БШ/СШ

Воспалительный инфильтрат представлен Т-лимфоцитами (CD4 - 70% от всех Т-лимфоцитов, около CD8 30%)

В-лимфоциты составляют 1/4-1/5 клеток инфильтрата, часто формируются фолликулоподобные структуры. В инфильтрате присутствует значительное количество плазмочитов.



Критерии диагноза болезни/синдрома Шегрена (Институт ревматологии РАМН).



| I. Сухой конъюнктивит/кератоконъюнктивит: | II. Паренхиматозный сиаладенит: | III. Лабораторные признаки аутоиммунного заболевания: |
|--|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. снижение слезовыделения – стимулированный тест Ширмера <10 мм/5 минут; 2. окрашивание эпителия конъюнктивы/роговицы бенгальским розовым и флюоресцеином +1 и > 3. снижение времени разрыва прекорнеальной слезной пленки <10 секунд. | <ol style="list-style-type: none"> 1. сиалометрия <2,5 мл/5 минут (стимулированная); 2. обнаружение полостей >1 мм при сиалографии; 3. очагово-диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация в биоптатах слюнных желез (>2 фокусов в 4 мм² в 4 оцениваемых железах) | <ol style="list-style-type: none"> 1. положительный РФ (титр 1:80) или 2. положительный АНФ (титр 1:160) или 3. обнаружение Ro/La антиядерных антител |

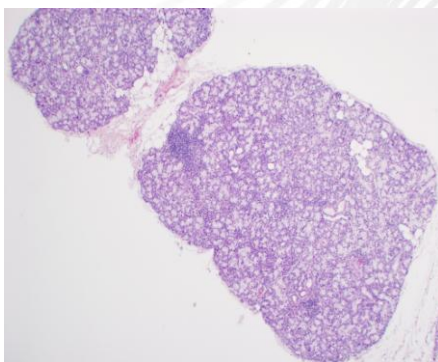


Классификационные критерии СШ (Sjogren's International Collaborative Clinical Alliances/ ACR 2012)

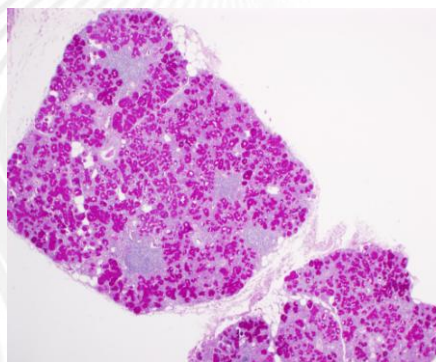
| Симптомы | Критерии |
|-------------------------|--|
| Поражение слезных желез | Сухой кератоконъюнктивит, подтвержденный объективными офтальмологическими проявления (тест с бенгальским розовым, оценка по шкале Ван Бистерфелда 3 и более) |
| Поражение слюнных желез | Гистопатологические признаки (очаговая лимфо-плазмоцитарная инфильтрация вокруг протоков слюнных желез (либо диффузная инфильтрация), выявление не менее 1 фокуса инфильтрации в 4 мм ²) |
| Выявление аутоантител | Детекция антинуклеарного фактора в титре АНФ $\geq 1:320$ в сочетании со выявлением РФ либо anti SS-A/Ro и/или antiSS-B/La. |



Болезнь/Синдром Шегрена



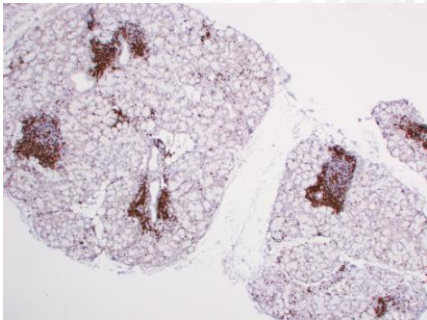
Гематоксилин и
эозин ув. лупа x4



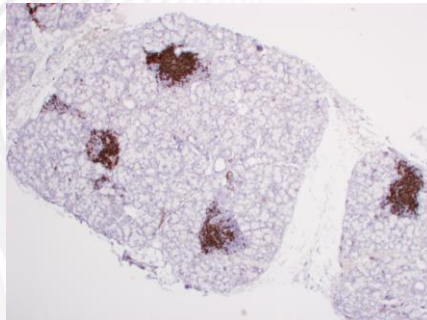
PAS-реакция
ув. лупа x4



Болезнь/Синдром Шегрена



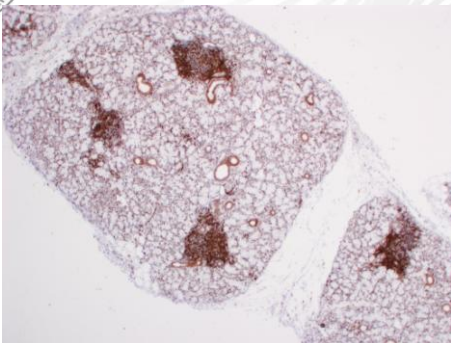
ИГХ-реакция **CD3**
ув. лупа x4



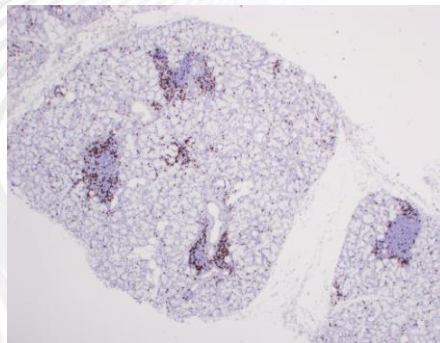
ИГХ-реакция **CD20**
ув. лупа x4



Болезнь/Синдром Шегрена



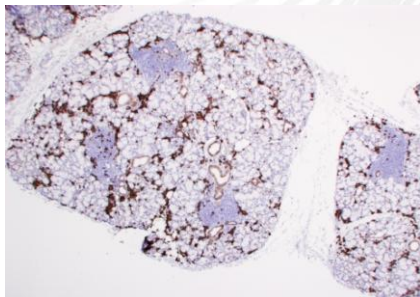
ИГХ-реакция **CD4**
ув. лупа x4



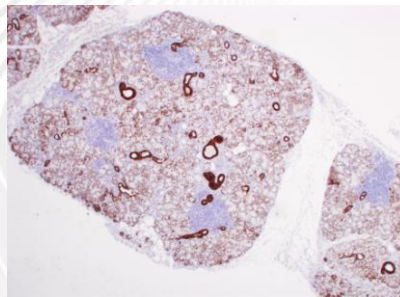
ИГХ-реакция **CD8**
ув. лупа x4



Болезнь/Синдром Шегрена



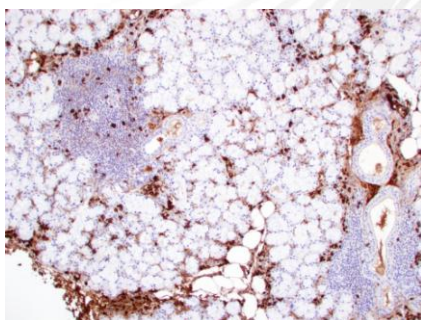
ИГХ-реакция **CD138**
ув. лупа х4



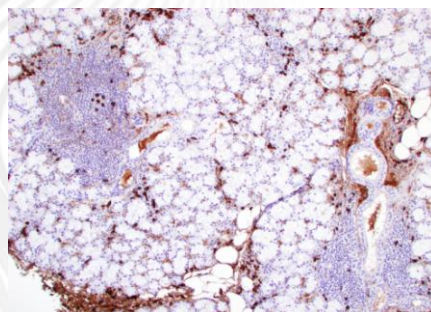
ИГХ-реакция **панЦК**
AE1/AE3
ув. лупа х4



Болезнь/Синдром Шегрена



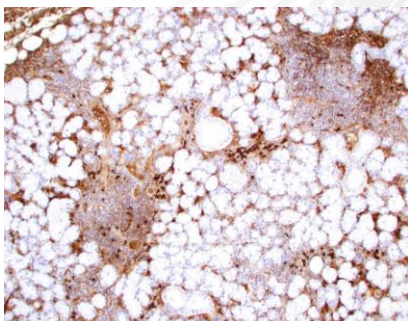
ИГХ-реакция
легкие цепи Ig
Каппа ув. X 10



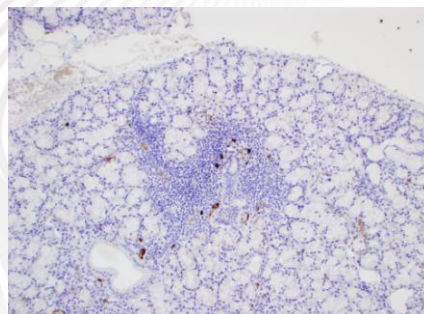
ИГХ-реакция
легкие цепи Ig
лямбда ув. X 10



Болезнь/Синдром Шегрена



ИГХ-реакция IgG
ув. X 10



ИГХ-реакция IgG4
ув. X 10



IGG4-АССОЦИИРОВАННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ



- ❖ IgG4-C3 — иммунозависимое системное заболевание, характеризующееся диффузной/очаговой воспалительной инфильтрацией плазмócитами, экспрессирующими IgG4 с последующим развитием облитерирующего флебита и фибросклероза соответствующих органов, сопровождающееся повышением содержания IgG4 в сыворотке крови.

- ❖ Природа фиброзирующего процесса, характерного для IgG4-C3, остается невыясненной, однако данное заболевание в целом хорошо поддается терапии иммуносупрессантами, глюкокортикоидами, особенно при раннем лечении, что определяет необходимость ранней диагностики и разработки диагностических критериев.



Номенклатура заболеваний и синдромов, связанных с патологическим накоплением IgG4

IgG4-C3 также обозначается:

- IgG4-связанное системное заболевание,
- IgG4-связанное склерозирующее заболевание,
- мультифокальный фибросклероз,
- IgG4-мультиорганное лимфопролиферативное нарушение,
- системный IgG4-связанный плазматический синдром и др.

| Орган/система/анатомическая структура | Клинико-патистологические признаки |
|---------------------------------------|---|
| Центральная нервная система | Идиопатический гипертрофический пахименингит, гипофизит |
| Поджелудочная железа | Лимфоплазмоцитарный склерозирующий панкреатит (ЛПСР) (аутоиммунный панкреатит — АИП тип I) |
| Желчевыводящие пути | Склерозирующий холангит (СХ) |
| Желчный пузырь | Бескаменный СХ |
| Печень | СХ внутрипеченочных желчных потоков, воспалительная псевдоопухоль, портальный склероз, лобулярный гепатит, каналикулярный холецистит |
| Слюнные железы | Хронический склерозирующий сиалоаденит (опухоль Кютнера), хронический сиалоаденит и дакриоцистит (болезнь Микулича — БМ) |
| Шея | Идиопатический фиброз шеи |
| Глазница, глаза | Псевдоопухоль глазницы, БМ, эозинофильный фиброз |
| Щитовидная железа | Тиреоидит Риделя |
| Легкие | Легочная воспалительная псевдоопухоль, интерстициальная пневмония |
| Почки, мочеточники | Тубулоинтерстициальный нефрит, псевдоопухоль почки, мембранозный гломерулонефрит |
| Загрудинное пространство | Склерозирующий медиастинит |
| Ретроперитонеальное пространство | Ретроперитонеальный фиброз |
| Сосуды | Воспалительная аневризма брюшной аорты, хронический склерозирующий аортит |
| Предстательная железа | Простатит |
| Молочные железы | Склерозирующий мастит |
| Лимфатические узлы | Лимфаденопатия с инфильтрацией плазматическими клетками |

По данным Института ревматологии РАМН (Седышев С.Х. и соавт., 2011).

чаще всего выявляется:

- мультифокальный фиброз (33%),
- псевдоопухоль орбиты (32%),
- ретроперитонеальный фиброз (13%)
 - **Болезнь Микулича (10%)**



Болезнь Микулича

клиническое состояние, сопровождающееся двухсторонним симметричным

- ❖ дакриoadенитом (отек слезных желез) и
- ❖ сиалоаденитом (отек околоушных и подчелюстных слюнных желез).



Различия между БМ и БШ

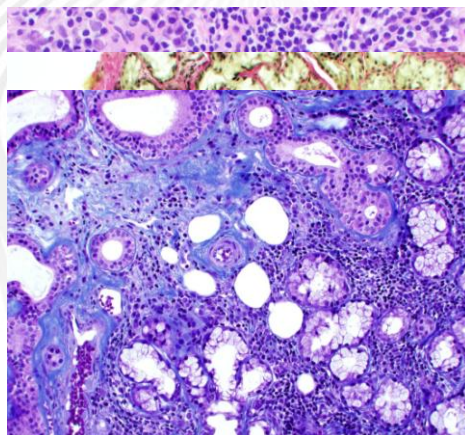
| Признак | БМ | БШ |
|--------------------------|---|--|
| Распределение по полу | М:Ж = 3:2 | М:Ж = 1:9 |
| Увеличение желез | Стойкое | Рецидивирующее или стойкое |
| Сухой кератоконъюнктивит | нет | Типичен |
| Сухость рта | Нет или умеренная | Типична |
| Паренхиматозный паротит | нет | Всегда |
| Иммунология | Иногда низкие титры антинуклеарного фактора (АНФ), РФ | Всегда РФ, АНФ, антитела к SSA/Ro и SSB/La |
| Уровень IgG4 | Повышен | Норма |
| Гистология | Лимфоплазмозитарная инфильтрация, много IgG4+ клеток, фолликулоподобные структуры, MALT-ткань | Лимфоидная инфильтрация, IgG4-, лимфоэпителиальное поражение |



В основу всех алгоритмов диагностики легли диагностические критерии АИП.

• В то же время, существуют и совершенно типичные патологические изменения в тканях независимо от вовлеченного органа:

- ❖ лимфоплазмоцитарная инфильтрация,
- ❖ типичный фиброз,
- ❖ облитерирующий флебит,
- ❖ незначительно/средне выраженная эозинофилия.



Общие диагностические критерии IgG4-C3 (Okazaki et al., 2006):

1. Диффузное или фокальное увеличение/опухолевидное образование в одном или более органах.
2. Повышение уровня IgG4 в сыворотке крови >135 мг/дл.

3. Гистологические признаки:

- a. значительная инфильтрация лимфоцитами и плазмócитами с фиброзом без нейтрофильной инфильтрации;
- b. большое количество IgG4-позитивных клеток в инфильтрате (**>10 в поле зрения**) и/или соотношение IgG4-/IgG-позитивных клеток **>40%**;
- c. муароформный фиброз;
- d. облитерирующий флебит.

Диагноз устанавливается при наличии следующих критериев:

1+2; 1+3 (a/b); 2+3 (a/b); 3 (a, b, c, d).



Диагностические критерии исследователей MOLPS (IgG4-связанный мультиорганный лимфопролиферативный синдром — МОЛПС) (Masaki Y. et al., 2008):

1. Повышенный уровень IgG4 в сыворотке крови >135мг/дл **и**
2. Гистопатологические изменения, включающие лимфоцитарную и плазмочитарную инфильтрацию (IgG4-позитивными плазматическими клетками), соотношение IgG4+/IgG плазматических клеток >40% с признаками типичного фиброза или склероза.

Для установления диагноза требуется наличие критерия 1 и 2



Диагностические критерии системной IgG4-ассоциированной БМ:

1. Персистирующий (>3 мес) симметричный отек слезных, околоушных, подчелюстных слюнных желез, при вовлечении не менее 2 пар из них.
2. Высокий уровень IgG4 в сыворотке крови (>135мг/л).
3. Значительная инфильтрация желез IgG4-позитивными плазматическими клетками (соотношение IgG4-/IgG-позитивных клеток >40% в тканях при гистологическом исследовании).



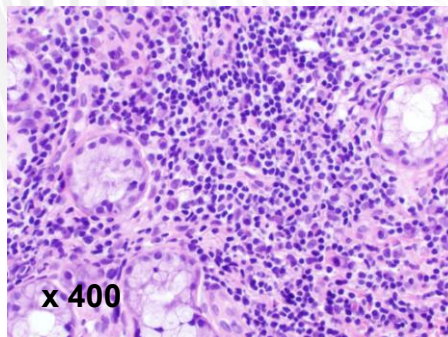
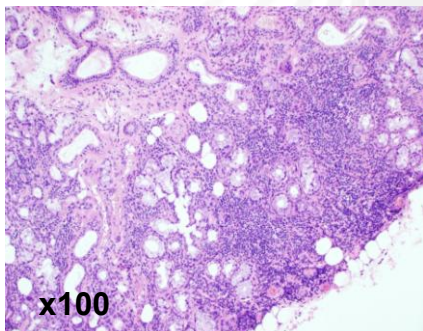
При этом необходимо исключить:

- Саркоидоз
- Болезни Кастелмана
- Васкулит Вегенера
- лимфомы и карциномы.
- Пациенты с наличием **одного** из указанных критериев относятся к **«возможному IgG4-МОЛПС»**.
- Лица с наличием обоих критериев и установленного диагноза другого заболевания (например БШ) описываются как имеющие болезнь Шегрена с возможным IgG4-ассоциированным МОЛПС.
- Пациенты с установленным диагнозом IgG4-МОЛПС, у которых не отмечено улучшения при лечении ГК, требуют дообследования и пересмотра диагноза.



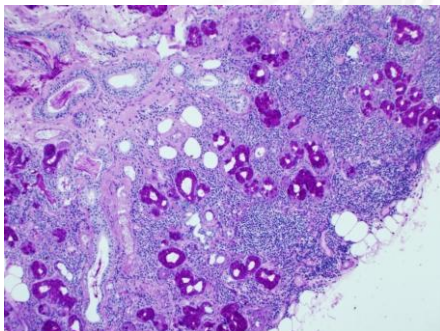
IgG4-ассоциированная Болезнь Микулича

Гематоксилин и эозин

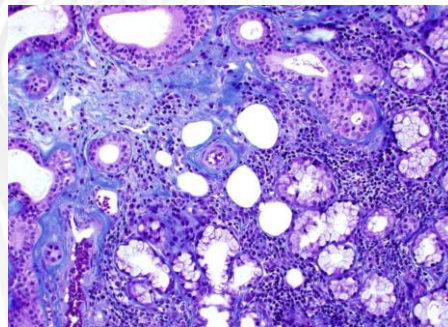




IgG4-ассоциированная Болезнь Микулича



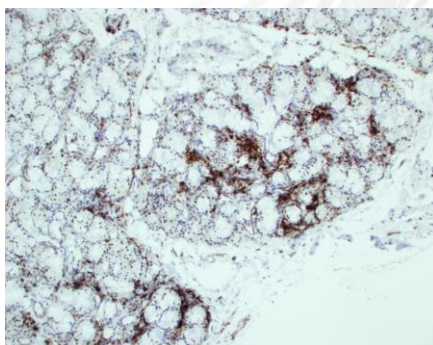
PAS реакция с
амилазой А x100



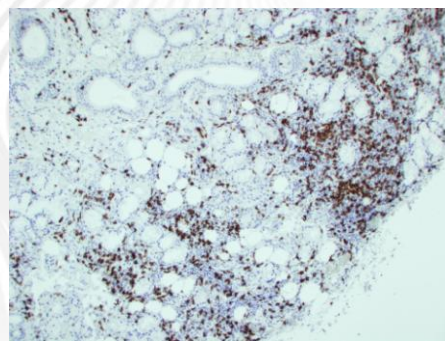
Трихром по Массону x100



IgG4-ассоциированная Болезнь Микулича



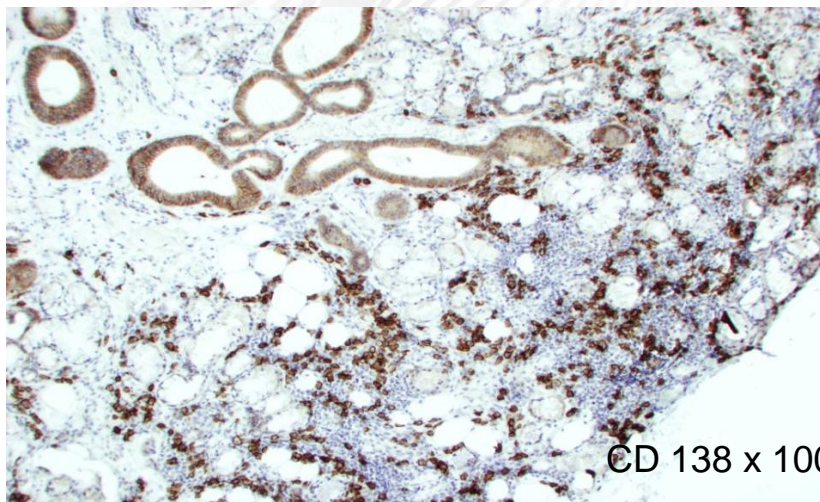
CD4 x 100



CD8 x 100



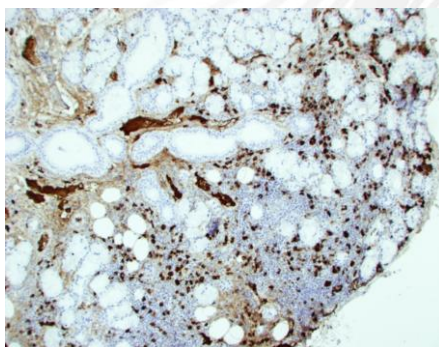
IgG4-ассоциированная Болезнь Микулича



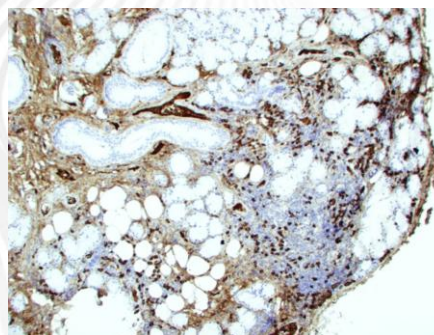
CD 138 x 100



IgG4-ассоциированная Болезнь Микулича



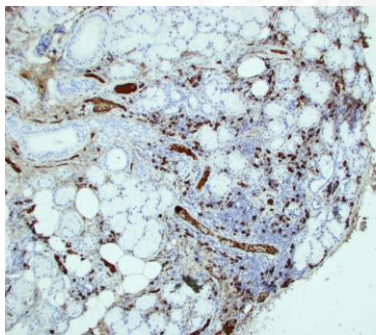
IgG4 x100



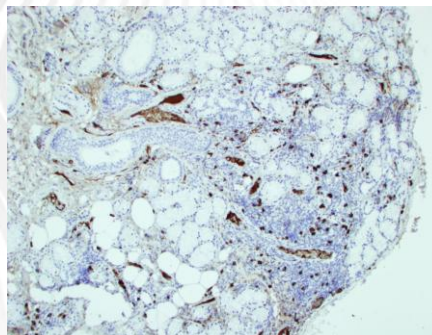
IgG x100



IgG4-ассоциированная Болезнь Микулича



Легкие цепи
Ig каппа x 100



Легкие цепи
Ig лямбда x 100



Динамика выявления больных БШ и IgG4 ассоциированным заболеванием – влияние новых технологий?

| | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 |
|----------------------------------|------|------|------|------|------|
| Болезнь Шегрена | 15 | 33 | 24 | 20 | 71 |
| IgG4 ассоциированное заболевание | 0 | 0 | 1 | 2 | 3 |

Данные предоставлены

Маслянским А.Л.

ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»



Благодарю за внимание



Рассматривается возможность отнесения к спектру проявлений IgG4-C3 следующих заболеваний/состояний:

- констриктивный перикардит;
- реактивная фиброзирующая нодулярная псевдоопухоль ЖКТ;
- склерозирующая ангиоматоидная нодулярная трансформация селезенки;
- склерозирующий мезентерит;
- кожная псевдолимфома.