

В представленном клиническом случае есть несколько важных моментов, подлежащих обсуждению. На клинко-патологоанатомической конференции было отмечено, что больная скончалась от вирусной пневмонии тяжёлого течения, хотя развитие столь обширной пневмонии для пациентки 22 лет нетипично. Быстрое распространение субтотальной инфильтрации обу-

словлено гиповентиляцией на фоне массивного тромбоза ветвей лёгочных сосудов. Развитие данной патологии можно объяснить низкой реактивностью организма (иммунодефицит) на фоне железодефицитной анемии тяжёлого течения, которая, вероятно, стала результатом побочного эффекта БАД для похудения и алиментарного фактора.

УДК 616.411-006.441-039.42: 616.155.294: 616.155.194.18: 615.277.3: 615.373

M03

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТКИ С НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМОЙ МАРГИНАЛЬНОЙ ЗОНЫ СЕЛЕЗЁНКИ, ОСЛОЖНЁННОЙ СИНДРОМОМ ЭВАНСА

*Николай Александрович Романенко\*, Станислав Семёнович Бессмельцев, Кудрат Мугутдинович Абдулкадыров*

*Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии, г. Санкт-Петербург*

### Реферат

Представлено клиническое наблюдение больной лимфомой маргинальной зоны селезёнки, у которой после 5 курсов комплексной терапии (флударабин 25 мг/м<sup>2</sup> и циклофосфамид 350 мг/м<sup>2</sup> в 1-3-й дни) получена клинко-гематологическая ремиссия. Однако через 6 мес у пациентки развилась клиническая картина синдрома Эванса с тяжёлой гемолитической анемией, тромбоцитопенией и нейтропенией. Проводились курсы гормонального лечения с трансфузионной терапией. Однако эффект лечения был крайне низким и кратковременным. Смена лечения на монотерапию ритуксимабом позволила получить полную клинко-гематологическую ремиссию с восстановлением показателей крови.

**Ключевые слова:** лимфома маргинальной зоны селезёнки, анемия, тромбоцитопения, трансфузии эритроцитов, эпоэтин альфа, синдром Эванса, ритуксимаб, антитела CD20.

**PATHOGENETIC TREATMENT OF THE PATIENT WITH SPLENIC MARGINAL ZONE LYMPHOMA COMPLICATED BY EVANS SYNDROME** *N.A. Romanenko, S.S. Bessmeltsev, K.M. Abdulkadyrov. Russian Scientific and Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint-Petersburg, Russia.* A case report of a patient with splenic marginal zone lymphoma, in whom clinical remission was initially achieved by 5 continuous courses of combined treatment with fludarabine 25 mg/m<sup>2</sup> and cyclophosphamide 350 mg/m<sup>2</sup> at days 1-3. Nevertheless, 6 months after patient developed a clinical picture of Evans syndrome, characterized by severe hemolytic anemia, thrombocytopenia and neutropenia. Corticosteroid treatment accompanied by blood transfusion was initiated, the effect was marginal and short-lasting. Switch to rituximab monotherapy allowed to achieve complete clinical and hematological remission with full blood count parameters reversal. **Keywords:** splenic marginal zone lymphoma, anemia, thrombocytopenia, red blood cells transfusion, erythropoietin alpha, Evans syndrome, rituximab, CD20 antibodies.

Неходжкинская лимфома маргинальной зоны селезёнки (ЛМЗС) — один из вариантов индолентных В-клеточных лимфом, включающих также нодальные лимфомы маргинальной зоны и экстранодальную мукозоассоциированную лимфому [8]. Доля ЛМЗС составляет приблизительно 3% среди всех лимфом, заболевание встречается чаще у пациентов старше 50 лет. Основные проявления ЛМЗС — спленомегалия (иногда с признаками гиперспленизма) и поражение костного мозга. Изредка при ЛМЗС развивается изолированная аутоиммунная анемия [8], или синдром Эванса, характеризующийся высокой (до 20%) летальностью, гемолитической анемией, тромбоцитопенией с геморрагическими проявлениями и нейтропенией [3, 6]. Лимфаденопатию и симптомы интоксикации при ЛМЗС выявляют редко [1, 4].

При диагностике заболевания важна морфологическая и иммунофенотипическая характерис-

тика опухолевых клеток крови и костного мозга, а также опухолевой ткани. При исследовании стерального пункта костного мозга обнаруживают повышенное содержание миелокариоцитов и опухолевых лимфоцитов, нередко с ворсинчатыми выростами. Иммунофенотипическое исследование лимфоцитов периферической крови, костного мозга, а также иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата подвздошной кости позволяет провести дифференциальную диагностику ЛМЗС с хроническим лимфолейкозом, волосатоклеточным лейкозом и фолликулярной лимфомой. Характерная особенность ЛМЗС — экспрессия поверхностных иммуноглобулинов классов М и D, пан-В-клеточных кластеров дифференцировки (CD19<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD22<sup>+</sup>, CD79α<sup>+</sup>) опухолевыми лимфоцитами. Нехарактерна реакция на антигены CD5, CD10, CD23, CD25, CD43, BCL-6 и циклин D1. Иммунофенотип волосатоклеточного лейкоза — CD25<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD79α<sup>+</sup>, CD11c<sup>+</sup>, CD103<sup>+</sup>, DBA.44, CD85<sup>+</sup>, FMC7; фолликулярной лимфомы — CD19<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD79α<sup>+</sup>, CD10<sup>+</sup>, Bcl-6<sup>+</sup>;

Клинико-лабораторные данные больной на момент верификации диагноза

Исследование	Описание
Гемограмма (01.10.07)	Гемоглобин 95 г/л, эритроциты $3,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $41,7 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы 0%, сегментоядерные нейтрофилы 14%, эозинофилы 0%, лимфобласты 2%, пролимфоциты 4%, лимфоциты 74% (всего 80%), моноциты 6%; тромбоциты $69 \times 10^9$ /л, скорость оседания эритроцитов 17 мм/ч. Тельца Гумпрехта.
Миелограмма (01.10.07)	В стернальном пунктате миелокарициты $130 \times 10^9$ /л. Нейтрофильный росток составляет 13,0%. Эозинофилы 2,6%, базофилы 0,2%, лимфоциты 75,4%, моноциты 0,6%, плазматические клетки 0,4%, эритроидный росток 7,8%.
Иммунофенотипирование (03.10.07)	Иммунофенотип периферической крови: CD3 <sup>+</sup> (8,8%), CD19 <sup>+</sup> (90,3%), CD3 <sup>+</sup> /CD4 <sup>+</sup> (3,9%), CD3 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> (4,2%), HLA-DR <sup>+</sup> (60,9%), CD23 <sup>+</sup> (83,7%), CD5 <sup>+</sup> (8,3%), FMC7 <sup>+</sup> (92,5%), CD20 <sup>+</sup> (90,4%), CD79b <sup>+</sup> (99,1%), CD38 <sup>+</sup> (9,1%). Заключение: иммунофенотип лимфоцитов, характерный для неходжкинской лимфомы маргинальной зоны селезёнки.
Трепанобиопсия подвздошной кости (10.10.07)	Клеточность костного мозга повышена, около 80%; гемопоэз представлен тремя ростками кроветворения. Около трети клеточного состава приходится на лимфоидные клетки мелкого размера, формирующие малочисленные очаговые инфильтраты, расположенные преимущественно в центральных отделах межклеточных промежутков, а также у костных трабекул. Лимфоциты имеют ядра неправильной или угловатой формы, гиперхромный хроматин. Ядрышки не выражены, цитоплазма слабо развита. Среди мелких клеток располагаются иммунобласты, видны ядра фолликулярных дендритических клеток. Лимфоидные клетки располагаются мелкими группами и в интерстиции среди гемопоэтических клеток. Гемопоэз трёхростковый, эритромиелоидное соотношение 1:4. Эритропоэз с выраженными мегалобластоидными чертами. Гранулопоэз представлен клетками всех стадий созревания. Мегакарициты в умеренном количестве. Окраска по Гордону выявила очаговый фиброз размером 3 см.
Иммуногистохимия (10.10.07)	При иммуногистохимическом исследовании трепанобиоптата подвздошной кости в очагах интерстициальной инфильтрации выявлена выраженная экспрессия CD20 <sup>+</sup> (90,4%). Экспрессия CD5, циклина D1, CD10 в них негативная. Выявленная экспрессия bcl-2, а крупные клетки типа иммунобластов позитивны на CD30. Антиген CD23 выявлен на фолликулярных дендритических клетках, образующих очаги инфильтратов. В составе инфильтратов также присутствуют и T-клетки, экспрессирующие CD3 и CD5. Заключение: данная картина возможна при поражении костного мозга В-клеточной лимфомой низкой степени злокачественности (селезёночная лимфома маргинальной зоны); кроме того, есть признаки дисэритропоэза.

хронического лимфолейкоза — CD19<sup>+</sup>, CD79α<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>, CD23<sup>+</sup>, CD10<sup>-</sup> [1, 4, 7].

В лечении ЛМЗС применяют хирургические (спленэктомия) и медикаментозные (химиотерапия) методы. Спленэктомия позволяет быстро добиться улучшения состояния пациента благодаря купированию синдрома гиперспленизма и уменьшению опухолевой массы [5]. Хороший ответ получают и на химиотерапевтическое лечение, включающее алкилирующие агенты и пуриновые аналоги [1, 4]. В последние годы в лечении больных ЛМЗС стали применять моноклональные анти-CD20 антитела (ритуксимаб) в виде монотерапии, часто позволяющие получить стойкий ответ на терапию, особенно у пациентов с синдромом Эванса, при котором летальность составляла до 15–20% [2, 6, 7].

Ниже приведём случай из практики, демонстрирующий эффективное применение монотерапии ритуксимабом у больной ЛМЗС с синдромом Эванса, ранее леченной химиотерапией и гормональными препаратами.

Под нашим наблюдением находилась пациентка С. 63 лет, которая обратилась за медицинской помощью в октябре 2007 г. с жалобами на выраженную потливость, умеренную слабость,

снижение массы тела на 11 кг в течение последнего года. Из анамнеза: считала себя больной в течение года, к врачу впервые обратилась в декабре 2006 г. Тогда при объективном обследовании была выявлена спленомегалия (+5 см из-под края рёберной дуги). При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости также обнаружена спленомегалия (16,2×7,0 см при норме до 12,0×6,0 см), размеры печени не изменены (5,3 см — левая доля, 12,8 см — правая доля; норма до 6,0/15,0 см). Лимфатические узлы брюшной полости и забрюшинного пространства не увеличены. В клиническом анализе крови (12.12.2006) умеренная анемия (содержание гемоглобина 101 г/л), выраженный лейкоцитоз ( $98,4 \times 10^9$ /л) с лимфоцитозом (лимфобласты 1,5%, пролимфоциты 3%, лимфоциты 87%), тельца Гумпрехта. В стернальном пунктате: костный мозг гиперклеточный ( $306 \times 10^9$ /л). Отмечена субтотальная лимфатическая инфильтрация, преимущественно за счёт зрелых лимфоидных элементов (лимфобласты 2%, пролимфоциты 2,8%, лимфоциты 69,6%), с грубой структурой ядерного хроматина, узкой цитоплазмой. Присутствуют макрогенерации лимфоцитов со складчатым ядром. Гранулоцитарный росток сужен (всего нейтрофилов 14,4%),

эритроидный росток относительно сужен (10%), мегакариоцитарный росток сохранён. На основании полученных данных было заподозрено одно из лимфопролиферативных заболеваний (В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз) и проведено лечение в течение 9 мес с использованием хлорамбуцила (хлорбутина, 18 мг в 1-й день месяца) с преднизолоном (1 мг/кг во 2-4-й дни месяца). Однако на фоне терапии клинического улучшения не наблюдалось, и пациентка была госпитализирована в гематологическую клинику Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии.

При поступлении общее состояние больной расценено как удовлетворительное. Кожные покровы бледной окраски, без геморрагических проявлений. Периферические лимфатические узлы не пальпировались. Печень не увеличена, селезёнка выступала из-под края рёберной дуги на 9 см. В гемограмме — анемия, лейкоцитоз с лимфоцитозом, тромбоцитопения (табл. 1).

Для верификации диагноза проведены следующие исследования: подсчитана миелограмма (из стернального пунктата), изучен иммунофенотип лимфоцитов периферической крови методом проточной цитофлюориметрии, проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата подвздошной кости (см. табл. 1). На основании полученных клинико-лабораторных результатов исследования диагностирована ЛМЗС IVB стадии. С учётом неэффективности проводимой ранее терапии с использованием хлорбутина и преднизолона больной проведено 5 курсов лечения по программе FC: флударабин 25 мг/м<sup>2</sup> (1-3-й дни), циклофосфамид 350 мг/м<sup>2</sup> (1-3-й дни). Получен положительный ответ в виде уменьшения селезёнки до нормальных размеров, купирования симптомов интоксикации (стабилизировалась масса тела, исчезла потливость), улучшения показателей гемограммы (гемоглобин 121 г/л, эритроциты  $4,1 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты  $2,9 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы 1%, сегментоядерные нейтрофилы 49%, эозинофилы 4%, лимфоциты 35%, моноциты 11%; тромбоциты  $148 \times 10^9$ /л, скорость оседания эритроцитов 20 мм/ч) и миелограммы (миелокарициты  $123 \times 10^9$ /л, нейтрофильный росток 43,2%, эозинофилы 2,4%, базофилы 0,2%, лимфоциты 6,2%, моноциты 1,6%, плазматические клетки 0,4%, клетки эритроидного ряда 46,0%), со снижением лимфатической инфильтрации до 6,2% против 75,4% и увеличением доли эритроидных клеток до 46,0%. Однако при исследовании иммунофенотипа клеток костного мозга было выявлено повышенное содержание В-лимфоцитов CD5<sup>+</sup>/CD20<sup>+</sup> (14,5%), указывавшее на сохранение минимальной резидуальной болезни.

После 5-го курса терапии по протоколу FC больная находилась под наблюдением, противоопухолевого лечения не получала. Однако через 6 мес после последнего курса FC общее состояние ухудшилось: появились жалобы на выраженную слабость, снижение работоспособности, одышку

при ходьбе. Объективно состояние расценивалось как тяжёлое. Присутствовали желтушность склер и кожных покровов, геморрагический синдром (петехии и экхимозы, локализованные преимущественно на нижних конечностях). Пальпаторно печень, селезёнка и лимфатические узлы не увеличены. В гемограмме (17.09.08) обнаружены тяжёлая гемолитическая анемия (гемоглобин 46 г/л, эритроциты  $1,2 \times 10^{12}$ /л, ретикулоциты 34%), лейкопения с нейтропенией (лейкоциты  $1,5 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы 6%, сегментоядерные нейтрофилы 35%, эозинофилы 0%, лимфоциты 51%, моноциты 8%) и тромбоцитопения ( $15 \times 10^9$ /л), расценённые как синдром Эванса [3, 6]. Однако при исследовании стернального пунктата изменений, указывающих на рецидив и прогрессирование ЛМЗС, не обнаружено. В то же время выявлен неэффективный эритропоэз (ядерность  $98 \times 10^9$ /л, клетки нейтрофильного ряда 36,2%, эозинофилы 1,8%, базофилы 0,4%, лимфоциты 15%, моноциты 5,4%, плазматические клетки 1%, эритроидные клетки 40,2%). В периферической крови и костном мозге выявлены аутоантитела к клеткам крови (эритроцитам, лейкоцитам и тромбоцитам) и костного мозга. Отмечено увеличение содержания общего билирубина (56,0 мкмоль/л), преимущественно за счёт непрямой фракции (44,6 мкмоль/л).

Учитывая наличие тяжёлой гемолитической анемии, лейкопении (нейтропении) и тромбоцитопении, больной в течение полугода (с сентября 2008 г. по апрель 2009 г.) проводили терапию глюкокортикоидами, иммуносупрессивными препаратами и трансфузиями эритроцитов. Было проведено: (1) с 21.09.08 по 27.10.08 1 курс преднизолона (1,5 мг/кг внутрь, 1-20-й дни), метилпреднизолона (250 мг внутривенно, 21-27-й дни с переходом на приём внутрь по 72 мг в 28-37-й дни); (2) с 01.11.08 по 28.11.08 1 курс циклоспорина (5 мг/кг, 1-14-й дни), дексаметазона (40 мг внутрь, 1-4-й дни), метилпреднизолона (250 мг внутривенно, 5-10-й дни с переходом на приём внутрь по 72 мг в 11-28-й дни); (3) с 02.12.08 по 28.03.09 3 курса монотерапии дексаметазоном (12 мг внутрь, 1-4-й, 9-12-й и 18-21-й дни). Пациентка получала ежемесячно по 6-8 трансфузий фильтрованных эритроцитов, тромбоцитарный концентрат (при геморрагическом синдроме и снижении количества тромбоцитов до  $5-10 \times 10^9$ /л), филграстим (нейпоген) по 300 мкг. Однако стойкого эффекта от проводимого лечения не было. Кроме того, на фоне длительной гормональной терапии у больной развился синдром Иценко-Кушинга.

Учитывая отсутствие ответа на глюкокортикоиды (метилпреднизолон, преднизолон, дексаметазон) и развитие панцитопении (аутоиммунной анемии, тромбоцитопении, нейтропении), свидетельствующей о тяжести течения синдрома Эванса, рассматривали два подхода к лечению: спленэктомию и использование моноклональных антител. От предложенной спленэктомии больная отказалась. Начато лечение

моноклональными антителами CD20 (ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно еженедельно) в виде монотерапии, проведён 2-месячный курс стимулирующей эритропоз терапии [эпозгин альфа (эральфон) 10 000 МЕ подкожно 3 раза в неделю] с 16.04.09 по 04.06.09. Уже после 2 введённых ритуксимаба отмечена положительная динамика: прекращены трансфузии эритроцитов вследствие улучшения биохимических показателей крови (концентрация общего билирубина 19,3 мкмоль/л). После 8-й инфузии ритуксимаба нормализовались показатели гемограммы (гемоглобин 124 г/л, эритроциты  $3,5 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты  $3,8 \times 10^9$ /л, юные 1%, палочкоядерные нейтрофилы 6%, сегментоядерные нейтрофилы 50%, эозинофилы 2%, базофилы 1%, лимфоциты 32%, моноциты 8%; тромбоциты  $102 \times 10^9$ /л, скорость оседания эритроцитов 21 мм/ч). Кроме того, получена полная клинико-гематологическая и иммунофенотипическая ремиссия, подтверждённая исследованием иммунофенотипа костного мозга методом проточной цитометрии (CD5<sup>+</sup>/CD20<sup>+</sup> менее 0,1%), сохраняющаяся до настоящего времени, то есть в течение 3 лет.

В заключение, неходжкинская лимфома маргинальной зоны селезёнки у пациентки проявлялась спленомегалией, симптомами интоксикации и синдромом Эванса (аутоиммунной анемией, тромбоцитопенией, нейтропенией). Терапия по протоколу FC была результативна: получена клинико-гематологическая ремиссия, но через полгода развился синдром Эванса. Применение в различных комбинациях гормональных средств в нашем случае не привело к положительному ответу. Монотерапия ритуксимабом, которую используют для лечения синдрома Эванса, в

том числе при неходжжинской лимфоме маргинальной зоны селезёнки, позволила у пациентки купировать гемолитический компонент, получить полную клинико-гематологическую ремиссию с восстановлением показателей крови.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Поддубная И.В.* Неходжжинские лимфомы. Клиническая онкогематология. Руководство для врачей / Под ред. М.А. Волковой. — М.: Медицина, 2007. — С. 724-770.
2. *Debiasi M., Hehnemann M., Garicochea B.* Rituximab monotherapy for splenic marginal zone lymphoma with villous lymphocytes: report on long-term disease control for two patients with recurrence after splenectomy // *Sao Paulo Med. J.* — 2010. — Vol. 128, suppl. 6. — P. 375-377.
3. *Garcna-Mucoz R., Rodriguez-Otero P., Pegenaute C. et al.* Splenic marginal zone lymphoma with Evans' syndrome, autoimmunity, and peripheral gamma/delta T cells // *Ann. Hematol.* — 2009. — Vol. 88, N 2. — P. 177-178.
4. *Kojima M., Sato E., Oshimi K. et al.* Characteristics of CD5-positive splenic marginal zone lymphoma with leukemic manifestation; clinical, flow cytometry, and histopathological findings of 11 cases // *J. Clin. Exp. Hematop.* — 2010. — Vol. 50, N 2. — P. 107-112.
5. *Martin P., Rutherford S., Leonard J.P.* Splenic lymphomas: is there still a role for splenectomy? // *Oncology (Williston Park).* — 2012. — Vol. 26, N 2. — P. 204-206.
6. *Michel M.* Characteristics of warm autoimmune hemolytic anemia and Evans syndrome in adults // *Press Med.* — 2008. — Vol. 37, N 9. — P. 1309-1318.
7. *Piris M.A., Arribas A., Mollejo M.* Marginal zone lymphoma // *Semin. Diagn. Pathol.* — 2011. — Vol. 28, N 2. — P. 135-145.
8. *Thieblemont C., Davi F., Noguera M.E. et al.* Splenic marginal zone lymphoma: current knowledge and future directions // *Oncology (Williston Park).* — 2012. — Vol. 26, N 2. — P. 194-202.