

Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома сердца. Клиническое наблюдение и обзор литературы

В.А. Доронин [1], Н.В. Морозова [1], М.И. Градобоев [1], Г.Л. Корозеев [1], Л.В. Родионова [1], С.Ф. Муха [1], А.Ф. Астраханцев [1], А.М. Ковригина [2]

РЕФЕРАТ

Primary cardiac diffuse large cell B-cell lymphoma: Case report and review of literature

V.A. Doronin [1], N.V. Morozova [1], M.I. Gradoboev [1], G.L. Korozeev [1], L.V. Rodionova [1], S.F. Muha [1], A.F. Astrahanzev [1], A.M. Kovrigina [2]

SUMMARY

Primary cardiac lymphomas are rare neoplasms. Secondary involvement of the heart by systemic lymphoma is well documented, but primary lymphomas of heart are extremely rare, accounting for 1% of all cardiac tumors. Previously most cases were diagnosed by autopsy. With modern imaging technologies, early diagnosis and treatment is possible. We describe a case of primary cardiac lymphoma presented with chronic Budd-Chiari syndrome, portal hypertension, hypersplenism, vena cava superior syndrome and atrial fibrillation.

Keywords:

primary cardiac lymphoma, atrial mass, Budd-Chiari syndrome.

[1] Central Railway Clinical Hospital №2 named N.A. Semashko, Moscow

[2] N.N. Blokhin Cancer Research Center, RAMS, Moscow

Контакты: vadim_doronin@mail.ru

Принято в печать: 2 декабря 2009 г.

Первичные лимфомы сердца (ПЛС) относятся к редким опухолям. В то время как о вторичном поражении миокарда при лимфомах известно много, ПЛС крайне редки и составляют около 1% всех первичных опухолей сердца. Ранее большинство случаев диагностировалось только на аутопсии. При использовании современных диагностических методов исследования необходима ранняя диагностика и адекватная терапия. В статье представлен клинический случай первичной лимфомы сердца, проявляющийся хронической формой синдрома Бадда—Киари с наличием портальной гипертензии и гиперспленизма, синдромом верхней полой вены, а также развитием фибрилляции предсердий.

Ключевые слова:

первичная лимфома сердца, опухоли предсердия, синдром Бадда—Киари.

ВВЕДЕНИЕ

Опухоли сердца относятся к редким заболеваниям. Подавляющая часть опухолевых поражений сердца носит метастатический характер. По данным одного из наиболее крупных исследований, включающего 12 485 аутопсий при различных опухолях, частота метастатического поражения сердца составляет 1,23%. Чаще всего в миокард метастазирует карцинома легких. Первичные опухоли сердца обнаруживаются еще реже, всего в 0,056% случаев всех опухолей.¹ Наиболее часто встречающейся доброкачественной опухолью является миксома, тогда как злокачественное поражение сердечной мышцы обусловлено преимущественно ангиосаркомой.² К первичным лимфомам сердца (ПЛС) относят опухоли, изолированно поражающие только миокард и перикард и не имеющие признаков экстракардиального распространения. Вторичное поражение сердца при лимфомах хорошо известно и изучено. Оно часто наблюдается в терминальной стадии и обнаруживается при аутопсии у 10% пациентов, при-

чиной смерти которых был тот или иной вид лимфомы.³ ПЛС представляют собой большую редкость. Они составляют только около 1% всех опухолей сердца и 0,5% экстранодальных лимфом. Мужчины и женщины заболевают одинаково часто. Возраст заболевших варьирует от 18 до 77 лет. Подавляющая часть лимфом сердца имеет В-клеточный фенотип, хотя описаны и Т-клеточные варианты. Риск развития лимфом сердца значительно выше у иммунокомпрометированных больных.⁴ К настоящему моменту в литературе описано немногим более 80 ПЛС. В основном это разбор отдельных клинических случаев или анализ очень небольших групп пациентов, что еще раз указывает на редкость этой нозологии.^{3,5,6} Ниже представлены разбор и обсуждение клинического наблюдения больного с ПЛС.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент, 47 лет, в апреле 2008 г. после приема суррогатов алкоголя отметил появление темной мочи и желтушность кожных покровов. Был госпитализи-

[1] ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО РЖД, Москва

[2] РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

рован в инфекционную больницу с подозрением на острый гепатит. При обследовании выявлены гепатоспленомегалия, признаки портальной гипертензии в виде расширения портальной и селезеночной вен, нормохромная анемия (гемоглобин — 65 г/л), лейкопения — $2,3 \times 10^9$ /л, тромбоцитопения — 121×10^9 /л, ретикулоцитоз — 12%. В формуле крови палочкоядерный сдвиг до 11%. В биохимическом анализе крови повышение активности аминотрансфераз в 2 раза и уровня билирубина до 54 мкмоль/л за счет обеих фракций. Маркеры вирусных гепатитов отрицательные. Ситуация была расценена как токсический гепатит. Проводилась дезинтоксикационная терапия, приведшая к улучшению клинической симптоматики. По поводу изменений в крови был проконсультирован гематологом. Выдвинуто предположение о наличии у больного аутоиммунной гемолитической анемии, в связи с чем был назначен преднизолон в дозе 1 мг/кг в день.

В мае 2008 г., спустя месяц от начала госпитализации, переведен в гематологический стационар. При физикальном исследовании обращали на себя внимание субиктеричность кожных покровов и увеличение селезенки (+6 см из-под реберной дуги). В общем анализе крови: нормохромная анемия (гемоглобин — 100 г/л), умеренная лейкопения — $3,1 \times 10^9$ /л без изменений в формуле крови, тромбоцитопения — 94×10^9 /л, ретикулоцитоз — 2,7%. В биохимическом анализе крови: повышение уровня билирубина до 54 мкмоль/л (норма 3–21 мкмоль/л) за счет непрямой фракции и активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 586 ЕД/л (норма 225–450 ЕД/л). Активность аминотрансфераз была в пределах нормы. При цитологическом исследовании костного мозга отмечалась умеренная гиперплазия эритроидного ростка. Клетки эритроидного ряда составляли 33% (норма 14,5–26,5%). По данным УЗИ органов брюшной полости: увеличение печени с диффузным повышением эхогенности паренхимы, спленомегалия (размеры селезенки 19,0 × 6,5 см), признаки портальной гипертензии в виде расширения воротной вены до 1,8 см. Проба Кумбса отрицательная. На основании результатов обследования был установлен диагноз Кумбс-отрицательной аутоиммунной гемолитической анемии. Была продолжена терапия преднизолоном в дозе 1 мг/кг. Через 2 нед. уровень гемоглобина нормализовался (125 г/л), увеличилось количество тромбоцитов до 149×10^9 /л. Пациент был выписан с рекомендацией постепенной отмены преднизолона. Амбулаторно не наблюдался.

Повторно госпитализирован в конце декабря 2008 г. в связи с ухудшением состояния. В крови: снижение гемоглобина до 63 г/л, лейкопения — $1,8 \times 10^9$ /л, тромбоцитопения — 80×10^9 /л. При обследовании отмечались аналогичные исходным лабораторные признаки гемолитической анемии в виде ретикулоцитоза, повышения уровня билирубина за счет непрямой фракции, активности ЛДГ. Вновь была начата терапия преднизолоном, приведшая к повышению гемоглобина до 112 г/л. Однако на фоне лечения развился некупируемый пароксизм фибрилляции предсердий. Пациент был переведен в отделение кардиологии, где при эхокардиографии в полости правого предсердия выявлено опухолевое образование размером 3,6 × 3,9 см, предположительно миксома (рис. 1). Наличие опухоли правого предсердия подтверждено при ангиографическом исследовании и КТ с контрастированием (рис. 2 и 3).

При УЗИ органов брюшной полости выявлена гепатомегалия: косовертикальный размер правой доли — 19 см (норма — до 15 см), спленомегалия, расширение диаметра селезеночной вены, т.е. признаки портальной гипертензии. Проведенное инструментальное исследование не обнаружило каких-либо других признаков опухолевого поражения. В пе-



Рис. 1. Эхокардиографические признаки опухолевого образования в полости правого предсердия: ПП — правое предсердие; ЛП — левое предсердие; ОП — опухоль

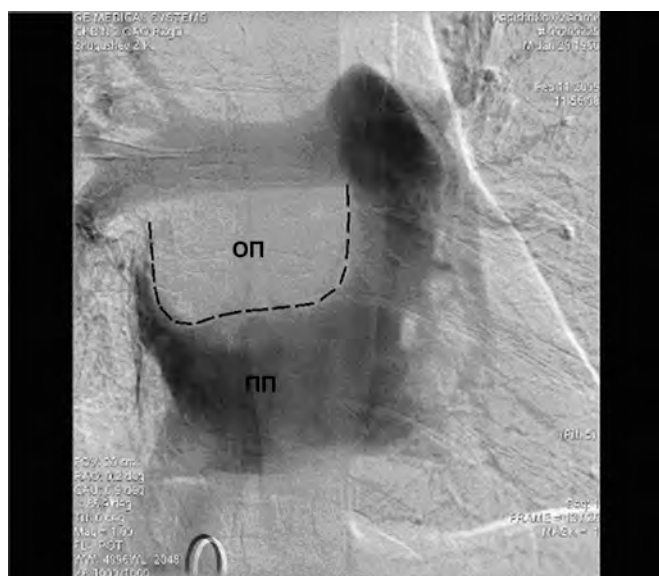


Рис. 2. Вентрикулография. Опухолевое образование в правом предсердии: ПП — сохранившаяся полость правого предсердия; ОП — опухоль

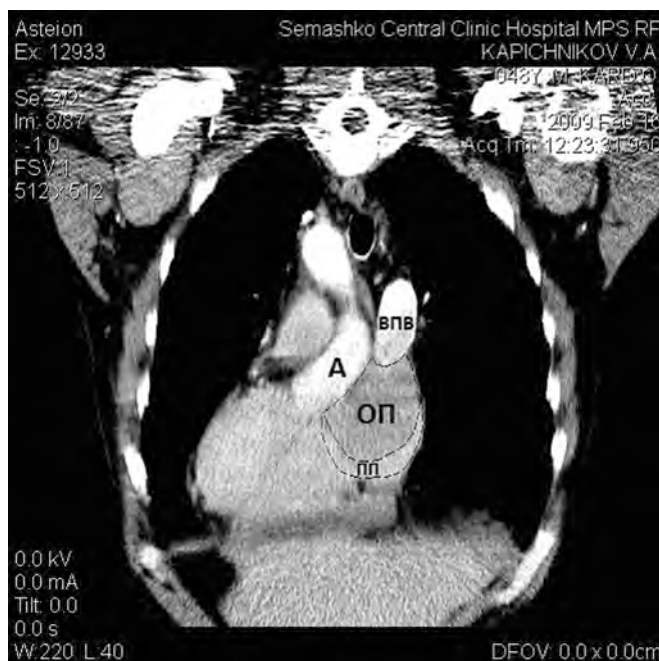


Рис. 3. Компьютерная томография с контрастированием. Объемное образование в полости правого предсердия с признаками частичного блока верхней полой вены: ВПВ — верхняя полая вена; А — аорта; ПП — сохранившаяся часть полости правого предсердия; ОП — опухоль

риод пребывания в кардиологическом отделении у больного стали развиваться и постепенно нарастать клинические признаки синдрома верхней полой вены в виде отека лица, правой верхней конечности, расширения венозной сети на груди и осиплости голоса. 2.03.2009 г. выполнено оперативное вмешательство по удалению опухоли правого предсердия. Во время операции в просвете правого предсердия обнаружены опухолевые массы, сосредоточенные в верхних $\frac{3}{4}$ предсердия. Межпредсердная перегородка инфильтрирована опухолью. Просвет верхней полой вены закрыт экзофитно растущими массами. Опухолевые массы были удалены, передняя стенка правого предсердия иссечена и замещена заплатой из перикарда (рис. 4 и 5).

При морфологическом исследовании обнаружена инфильтрация кардиомиоцитов опухолевыми клетками (рис. 6). При иммуногистохимическом исследовании установлено, что ткань опухоли представлена диффузной В-крупноклеточной лимфомой (рис. 7).

В послеоперационном периоде развились осложнения в виде перфоративных язв ободочной кишки с перитонитом и сепсисом. Язвенному поражению кишечника, по всей видимости, способствовали длительно существующая портальная гипертензия, ишемия сосудов брюшной полости в период операции, предшествующий прием кортикостероидных гормонов. Предпринятое хирургическое вмешательство и проводимая антибактериальная терапия оказались безуспешны, пациент скончался. При аутопсийном исследовании обнару-

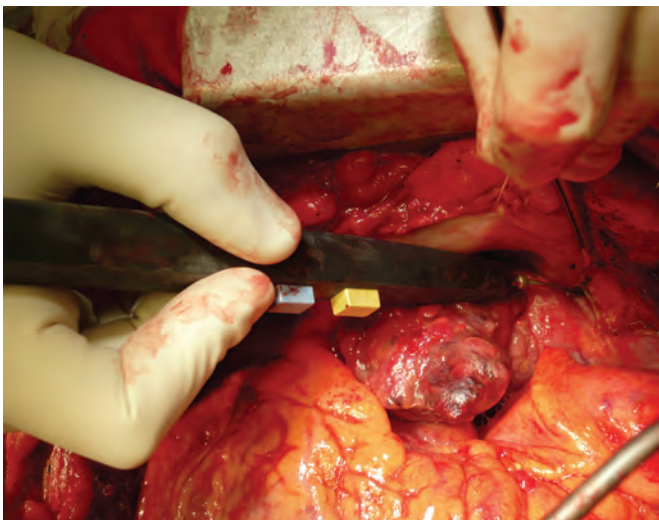


Рис. 4. В непосредственной близости с коагулятором устье верхней полой вены и инфильтрированное ушко правого предсердия

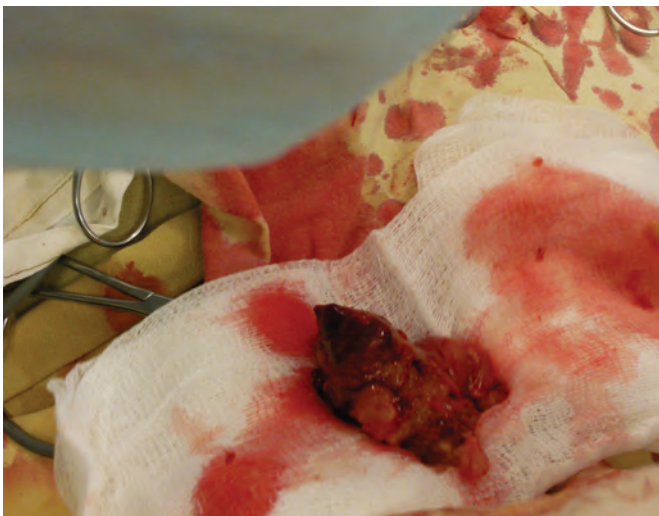


Рис. 5. Наибольший фрагмент удаленной опухоли

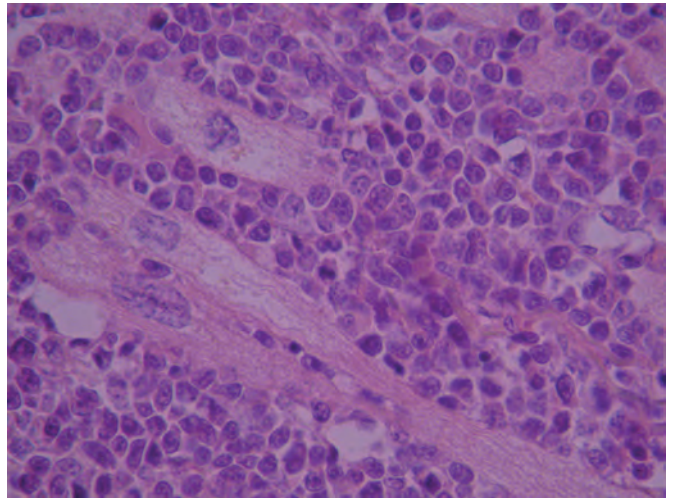


Рис. 6. Опухоль сердца. Диффузная В-крупноклеточная лимфома. Опухолевые клетки инфильтрируют кардиомиоциты. Окраска гематоксилином и эозином

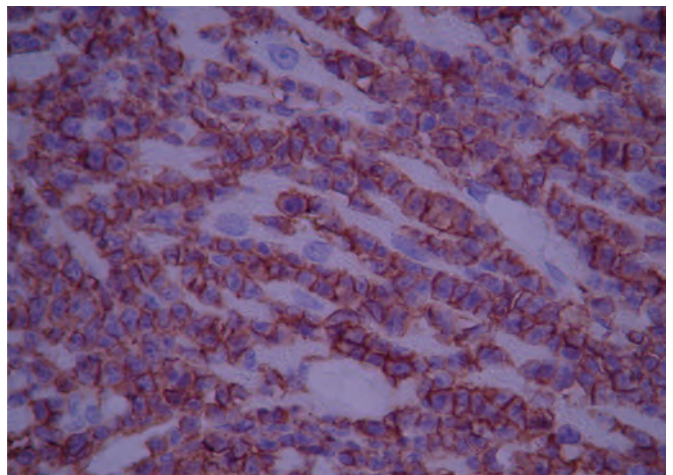


Рис. 7. Опухолевый инфильтрат с интенсивной мембранной экспрессией клетками опухоли антигена CD20. Иммуноферментный метод

жена опухолевая инфильтрация миокарда межпредсердной перегородки. В ткани печени и селезенки венозное полнокровие без опухолевой инфильтрации, в других паренхиматозных органах и лимфоузлах признаков специфического поражения, характерных для лимфомы, не обнаружено, что подтверждает диагноз ПЛС.

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как уже отмечалось, ПЛС относится к крайне редко встречающимся заболеваниям. Клинические проявления этой опухоли значительно варьируют и зависят от ее локализации в полостях сердца. Наиболее частые клинические симптомы — нарушение ритма, перикардиальный выпот, одышка, недостаточность кровообращения.⁷⁻⁹ Реже в картине заболевания доминирует синдром верхней полой вены и эмболия ветвей легочной артерии.^{10,11} Безусловно, весь этот симптомокомплекс неспецифичен для ПЛС и может наблюдаться при любом опухолевом или тромботическом поражении камер сердца. По имеющимся данным литературы, при ПЛС наиболее часто поражается правое предсердие.^{3,7-29} В 75% случаев в патологический процесс вовлекается более одной камеры сердца.² Подобное сочетание позволяет, по крайней мере, заподозрить поражение сердца лимфомой. Подавляющее большинство ПЛС представлено диффузной В-крупноклеточной лимфомой.^{7-9,11,13-15,17,18,28} В редких сообщениях ПЛС относятся к лимфатическим опухолям с Т-клеточным фенотипом.⁶

В данном клиническом случае несомненный интерес представляет не сама нозологическая принадлежность опухоли, а динамика клинических и лабораторных симптомов заболевания, демонстрирующих различные терапевтические маски. Механизм их развития представляется следующим образом.

При поступлении в инфекционный стационар и последующем обследовании в гематологическом отделении была впервые выявлена гепатоспленомегалия с признаками портальной гипертензии, которая была расценена как проявление токсического гепатита. Изменения в крови трактовались как аутоиммунная гемолитическая анемия (ретикулоцитоз, повышение уровня билирубина, активности ЛДГ, гиперплазия эритроидного ростка в костном мозге). Лейко- и тромбоцитопения могли укладываться в картину гиперспленизма при синдроме портальной гипертензии. Отчетливая положительная динамика лабораторных показателей после назначения преднизолона косвенно указывала на гемолитический характер анемии, хотя ее аутоиммунная природа не была убедительно доказана, поскольку проба Кумбса была отрицательная. После развития у больного фибрилляции предсердий и обнаружения опухоли предсердия ретроспективно данную клиническую ситуацию можно охарактеризовать как хроническую форму синдрома Бадда—Киари, обусловленную частичной окклюзией опухолью устья нижней поллой вены с повышением в ней давления, постепенным развитием портальной гипертензии и гиперспленизма. В литературе описаны случаи развития синдрома Бадда—Киари в результате обтурации устья нижней поллой вены при миксоме, локализующейся в правом предсердии.^{30,31} Хроническая форма синдрома Бадда—Киари в отличие от острой, при которой доминирует быстрое увеличение печени с формированием асцита, длительное время протекает бессимптомно и проявляется только увеличением печени. В этом клиническом примере можно предположить именно такое развитие. Почему терапия преднизолоном привела к улучшению гематологических показателей, т.е. к уменьшению симптомов гиперспленизма? Можно предположить, что диффузная В-крупноклеточная лимфома, как и любая другая лимфатическая опухоль, на начальном этапе сократилась после терапии преднизолоном и частично освободила устье нижней поллой вены, что привело к уменьшению в ней давления, а соответственно, к частичному регрессу портальной гипертензии и гиперспленизма. Такое развитие событий представляется наиболее вероятным.

Относительно лечения ПЛС нет единого мнения ввиду малого количества наблюдений и, как правило, поздней диагностики. В подавляющем большинстве случаев проводилась хирургическая резекция опухоли с последующей химиотерапией. Однако в исследовании А.Ф. Nascimento и соавт. у 2 пациентов была выполнена биопсия опухоли без последующей ее резекции. В обеих ситуациях была назначена химиотерапия по схеме СНОР, которая обеспечила длительную ремиссию (120 и 192 мес. соответственно на момент публикации работы).³ Вопрос о том, может ли распад опухоли как таковой или после назначения химиотерапии привести к эмболии ветвей легочной артерии или аорты, остается открытым. Случаи опухолевой эмболии при ПЛС описаны в литературе.¹¹ По всей видимости, в каждом случае вопрос тактики лечения должен решаться индивидуально, принимая во внимание соматический статус пациента, объем и степень распространения опухоли, ее резектабельность, а также возможность оказания адекватной специализированной помощи.

1. Lam K.Y., Dickens P., Chan A.C. Tumors of the heart. 20-year experience with review of 12,485 consecutive autopsies. Arch. Pathol. Lab. Med. 1993; 117: 1027–31.
2. Burke A., Virmani R. Tumors of the heart and great vessels. In: Atlas of Tumor Pathology, fascicle 16, 3rd series. J. Rosai (ed.). Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1996: 171–7.
3. Nascimento A.F., Winters G.L., Pincus G.S. Primary cardiac lymphoma: clinical, histologic, immunophenotypic features of 5 cases of a rare disorders. Am. J. Surg. Pathol. 2007; 31(9): 1344–50.
4. Sheppard M.N., Angelini A., Raad M., Savelieva I. Tumors of the heart. In: The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. A.J.F. Camm, T. Luscher, P.W. Serruys (eds.). London: Blackwell, 2006: 535–52.
5. Fuzellier J.F., Saade Y.A., Torossian P.F., Baehrel B. Primary cardiac lymphoma: diagnosis and treatment. Report of 6 cases and review of literature. Arch. Mal. Coeur. Vaiss. 2005; 98(9): 875–80.
6. Patel J., Melly L., Sheppard M.N. Primary cardiac lymphoma: B- and T-cell cases at a specialist UK centre. Ann. Oncol. 2009; 0: mdp424v1-mp424.
7. Alter P., Grimm W., Tontsch D. et al. Diagnosis of primary cardiac lymphomas by endomyocardial biopsy. Am. J. Med. 2001; 110: 593–4.
8. Begueret H., Labouyrie E., Dubus P. et al. Primary cardiac lymphoma in an immunocompetent woman. Leuk. Lymphoma 1998; 31: 423–8.
9. Cairns P., Butany J., Fulop J. et al. Cardiac presentation of non-Hodgkin's lymphoma. Arch. Pathol. Lab. Med. 1987; 111: 80–3.
10. Beckwith C., Bureta J., Sadaniantz A. et al. Diagnosis in oncology. Case 1: primary transmurular cardiac lymphoma. J. Clin. Oncol. 2000; 18: 1996–7.
11. Bishop W.T., Chan N.H., MacDonald I.L. et al. Malignant primary cardiac tumor presenting as superior vena cava obstruction syndrome. Can. J. Cardiol. 1990; 6: 259–61.
12. Burling F., Devlin G., Heald S. Primary cardiac lymphoma diagnosed with trans-esophageal echocardiography-guided endomyocardial biopsy. Circulation 2000; 101: E179–E181.
13. Ceresoli G.L., Ferreri A.J., Bucci E. et al. Primary cardiac lymphoma in immunocompetent patients: diagnostic and therapeutic management. Cancer 1997; 80: 1497–506.
14. Chabreyssse L., Berger F., Loire R. et al. Primary cardiac lymphoma in immunocompetent patients: a report of three cases and review of the literature. Virchows Arch. 2002; 441: 456–61.
15. Enomoto S., Abo T., Sugawara T. et al. Successful treatment of two patients with primary cardiac malignant lymphoma. Int. J. Hematol. 1999; 70: 174–7.
16. Ikeda H., Nakamura S., Nishimaki H. et al. Primary lymphoma of the heart: case report and literature review. Pathol. Int. 2004; 54: 187–95.
17. Margolin D.A., Fabian V., Mintz U. et al. Primary cardiac lymphoma. Ann. Thorac. Surg. 1996; 61: 1000–1.
18. Mejhert M., Muller-Suur R. Primary lymphoma of the heart. Scand. Cardiovasc. J. 2000; 34: 606–8.
19. Miyashita T., Miyazawa I., Kawaguchi T. et al. A case of primary cardiac B cell lymphoma associated with ventricular tachycardia, successfully treated with systemic chemotherapy and radiotherapy: a long-term survival case. Jpn. Circ. J. 2000; 64: 135–8.
20. Nakagawa Y., Ikeda U., Hirose M. et al. Successful treatment of primary cardiac lymphoma with monoclonal CD20 antibody (rituximab). Circ. J. 2004; 68: 172–3.
21. Nand S., Mullen G.M., Lonchyna V.A. et al. Primary lymphoma of the heart. Prolonged survival with early systemic therapy in a patient. Cancer 1991; 68: 2289–92.
22. Proctor M.S., Tracy G.P., Von Koch L. Primary cardiac B-cell lymphoma. Am. Heart J. 1989; 118: 179–81.
23. Quigley M.M., Schwartzman E., Boswell P.D. et al. A unique atrial primary cardiac lymphoma mimicking myxoma presenting with embolic stroke: a case report. Blood 2003; 101: 4708–10.
24. Rolla G., Bertero M.T., Patena G. et al. Primary lymphoma of the heart. A case report and review of the literature. Leuk. Res. 2002; 26: 117–20.
25. Sommers K.E., Edmundowicz D., Katz W.E. et al. Primary cardiac lymphoma: echocardiographic characterization and successful resection. Ann. Thorac. Surg. 1996; 61: 1001–3.
26. Takagi M., Kugimiya T., Fujii T. et al. Extensive surgery for malignant lymphoma of the heart. J. Cardiovasc. Surg. (Torino). 1992; 33: 570–2.
27. Tighe D.A., Anene C.A., Rousou J.A. et al. Primary cardiac lymphoma. Echocardiography 2000; 17: 345–7.
28. Unger P., Kentos A., Cogan E. et al. Primary cardiac lymphoma: diagnosis by transvenous biopsy under transesophageal echocardiographic guidance. J. Am. Soc. Echocard. 1998; 11: 89–91.
29. Zaharia L., Gill P.S. Primary cardiac lymphoma. Am. J. Clin. Oncol. 1991; 14: 142–5.
30. Cujec B., Ulmer B., Mc Kaigney J.P., Bharadwaj B. Right atrial myxoma presenting as Budd-Chiari syndrome. Ann. Thorac. Surg. 1987; 44(6): 658–9.
31. Kuon E., Kreplin M., Weiss W., Dahm J.B. Herz. The challenge presented by right atrial myxoma. Review 2004; 29(7): 702–9.