

Развитие хронического лимфолейкоза у пациента с синдромом Сезари. Клиническое наблюдение

Н. В. Ильин [1], Е. Н. Николаева [2], Ю. Н. Виноградова [1], А. В. Карташев [1],
Е. Е. Леенман [1]

РЕФЕРАТ

Синдром Сезари (лейкозная форма грибовидного микоза) является Т-клеточной лимфомой кожи и характеризуется эритродермией, лимфаденопатией и наличием опухолевых Т-клеток (клеток Сезари) в коже и периферической крови. Частота развития при первичных лимфомах кожи неоплазий других лимфоидных линий недостаточно изучена, возникновение синдрома Сезари и хронического лимфолейкоза у одного больного встречается редко. В статье приведено клиническое наблюдение сочетания синдрома Сезари и развившегося через 8 лет после его диагностики хронического лимфолейкоза.

Ключевые слова

синдром Сезари, электронный пучок, хронический лимфолейкоз.

The development of chronic lymphocytic leukemia in patient with Sezary syndrome. A case report

N. V. Ilyin [1], E. N. Nikolaeva [2], J. N. Vinogradova [1],
A. V. Kartashov [1], E. E. Leenman [1]

SUMMARY

Sezary syndrome is T-cell lymphoma which is characterized by erythroderma, generalize lymphadenopathy and the presence of neoplastic T-cells (Sezary cells) in skin, peripheral blood and lymph nodes. This article presents a case report of Sezary syndrome in combination with chronic lymphocytic leukemia.

Keywords:

Sezary syndrome, electron beam, chronic lymphocytic leukemia.

[1] Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies, St-Petersburg

[2] Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, St-Petersburg

Контакты: crirr@peterlink.ru

Принято в печать: 14 сентября 2009 г.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Сезари (лейкозная форма грибовидного микоза) является Т-клеточной лимфомой кожи и характеризуется эритродермией, лимфаденопатией и наличием опухолевых Т-клеток (клеток Сезари) в коже и периферической крови.¹ Клинически проявляется эритродермией с генерализованным кожным зудом, увеличением периферических лимфатических узлов, наличием ладонно-подошвенного гиперкератоза и ониходистрофии. Предложены следующие критерии для диагностики синдрома Сезари (для подтверждения диагноза необходимо наличие одного или более критериев): абсолютное количество клеток Сезари в периферической крови не менее 1000/мкл; наличие расширенной CD4+ Т-клеточной популяции, приводящее к увеличению соотношения CD4/CD8 более чем в 10 раз, и потеря Т-клеточных антигенов CD2, CD3, CD4, CD5; определение Т-клеточного моноклонального пролиферата в периферической крови.²

Развитие у больных с Т-клеточными лимфомами, и в частности с синдромом Сезари, различных вторых новообразований описано в достаточно

большом количестве публикаций. Так, А. Ф. Kantor³ в 1989 г. в группе из 544 пациентов, получавших лечение с 1973 по 1983 г., было выявлено 35 (6%) случаев вторых новообразований, причем наиболее часто наблюдались рак легкого, прямой кишки и неходжкинские лимфомы. В исследовании К. Р. Huang и соавт.,⁴ в которое с 1984 по 2001 г. было включено 1798 больных с грибовидным микозом и синдромом Сезари, выявлено 197 вторых опухолей. Из них наибольший риск развития отмечался для лимфомы Ходжкина (9 случаев) и неходжкинских лимфом (27 больных).

Частота развития при первичных лимфомах кожи неоплазий других лимфоидных линий недостаточно изучена и, возможно, недооценивается. Так, А. Varzilai и соавт.⁵ описали 11 больных грибовидным микозом, у которых были диагностированы В-клеточные новообразования (у 7 — неходжкинские лимфомы, у 3 — хронический лимфоцитарный лейкоз и у 1 — множественная миелома). У 7 из этих пациентов первым развился грибовидный микоз, а у 4 — первичными были В-клеточные новообразования. Время до возникновения второго заболевания колебалось от 4 до 22 лет (в среднем

[1] ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий», Санкт-Петербург

[2] ГОУ ДПО Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава

12 лет). В исследовании С. Hallertmann и соавт.⁶ описаны 82 пациента с первичными лимфомами кожи, у 62 из которых были Т-клеточные лимфомы (включая синдром Сезари). У 7 (8,5 %) больных в течение 4 лет наблюдения выявлены лимфомы другой клеточной линии. Из них у 4 больных с синдромом Сезари развились В-клеточные лимфомы. Еще у 3 больных с различными кожными лимфомами (синдром Сезари, грибовидный микоз и лимфома маргинальной зоны) была диагностирована лимфома Ходжкина.

Е. Herro⁷ в 2009 г. опубликовал обзор сочетания грибовидного микоза и В-клеточных лимфом в клинике Mayo, Rochester и Mayo Scottsdale. За период с 1990 по 2007 г. выявлено 23 таких случая. Первым диагнозом у 10 больных был грибовидный микоз, у 7 — В-клеточная лимфома, у 6 — оба заболевания были диагностированы одновременно. Развитие у пациента с синдромом Сезари В-клеточной крупноклеточной лимфомы после терапии кэмпасом описано N. Roch и соавт.⁸ S. D. Gibbs и соавт.⁹ опубликовали случай успешного лечения синдрома Сезари и хронического лимфоцитарного лейкоза с применением кэмпаса, однако лечение сопровождалось выраженными инфекционными осложнениями и развитием панцитопении. В публикации S. Karsai и соавт.¹⁰ описан пациент с хроническим лимфоцитарным лейкозом и синдромом Сезари, у которого в последующем возникла прогрессия синдрома Сезари с поражением внутренних органов. Больной погиб от сепсиса.

Из сказанного ясно, что развитие синдрома Сезари и хронического лимфоцитарного лейкоза у одного больного встречается редко. Приводим наше клиническое наблюдение сочетания данных заболеваний.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент В., 1945 г. р., в 2000 г. впервые отметил появление новообразований на коже конечностей и туловища. В апреле 2000 г. в Пскове была проведена биопсия кожи и установлен диагноз грибовидного микоза, а в последующем при определении клинического стадирования в связи с выявлением поражения костного мозга диагноз был изменен на синдром Сезари. С 2001 г. пациент по месту жительства получал химиотерапию циклофосфаном, хлорбутином, винкристином, интерфероном. Резкое прогрессирование заболевания развилось в октябре 2006 г. в виде генерализованной эритродермии (рис. 1), поражения периферических и забрюшинных лимфатических узлов. Пациент был впервые направлен на консультацию в отделение лучевой терапии системных заболеваний ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» и госпитализирован для проведения тотального электронного облучения кожи.

При поступлении в РНЦРХТ 27.11.2006 г. больной предъявлял жалобы на выраженный кожный зуд, покраснение, шелушение и отечность кожи всего тела, мокнутие кожи, одышку при физической нагрузке. При осмотре обращали на себя внимание генерализованная эритродермия, отечность кожи, эрозивные изменения на коже спины и нижних конечностей, увеличение шейных, паховых, подмышечных лимфатических узлов до 1,0–1,5 см. Имелись отеки нижних конечностей, распространявшиеся до середины голени, обусловленные гипопроteinемией.

В клиническом анализе крови от 29.11.2006 г.: лейкоциты — $22,1 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные — 4 %, сегментоядерные — 51 %, эозинофилы — 3 %, лимфоциты — 17 %, клетки Сезари — 15 %, эритроциты — $3,82 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 152 г/л, тромбоциты — $133 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — 2 мм/ч. По данным биохимического анализа крови снижены общий белок (42 г/л), железо (2,2 ммоль/л), повышены ЛДГ



Рис. 1. Поражение кожи при синдроме Сезари

(250 ЕД/л, норма 123–243 ЕД/л) и СРБ (144 мг/л). По данным УЗИ в забрюшинном пространстве парааортально, в брюшной полости, в подвздошных областях определялись множественные разнокалиберные лимфатические узлы с максимальным размером до 33 мм в диаметре, размер селезенки составлял 116 × 61 мм.

При иммуногистохимическом исследовании биоптатов кожи в РНЦРХТ выявлено: в опухолевых клетках выраженная экспрессия CD2, CD3, CD5, CD4, CD7; на крупных клетках экспрессия CD30; небольшая часть клеток инфильтрата позитивна на CD8 и CD20; пролиферативная активность около 30 %. Заключение: морфология и иммунофенотип выявленных изменений не противоречат диагнозу грибовидного микоза, однако требуют четких корреляций с клиникой.

С 04.12.2006 г. проведены тотальное облучение кожи электронами энергией 6 МэВ в СОД 10 Гр, профилактика синдрома лизиса опухоли, инфузионная, антибактериальная терапия. Отмечено уменьшение кожного зуда, гиперемии кожи. В связи с достижением улучшения самочувствия и начальными проявлениями лучевого эпидермита лечение было прервано. После перерыва терапия продолжена с применением энергии электронов 4 МэВ до СОД 38 Гр (январь — февраль 2007 г.). Лечение перенес удовлетворительно, достигнута частичная ремиссия поражения кожных покровов, сохранялась лимфаденопатия (рис. 2).

В клиническом анализе крови после завершения тотального облучения кожи от 14.02.2007 г.: лейкоциты — $8,61 \times 10^9/\text{л}$, бласты — 2 %, палочкоядерные — 2 %, сегментоядерные — 52 %, эозинофилы — 6 %, лимфоциты — 30 %, моноциты — 5 %, плазматические клетки — 3 %, эритроциты — $3,66 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 105 г/л, тромбоциты — $102 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — 36 мм/ч.

Было продолжено лекарственное лечение. С 30.05.2007 г. пациенту был проведен цикл CCNU-COP



Рис. 2. Через 2 мес. после лучевой терапии

(ломустин 120 мг внутрь в 1-й день, циклофосфан 400 мг в/м в 1, 3, 5, 9, 11 и 13-й дни, винкристин 2 мг в/в в 1-й и 8-й дни, преднизолон 60 мг/сут внутрь) с положительным эффектом. С 18.09.2007 г. больной был включен в исследование по протоколу GPI 04-0001, проведено 3 еженедельных введения исследуемого препарата в дозе 26,5 мг. В процессе исследования развилось прогрессирование заболевания с эритродермией, отеком кожи. По жизненным показаниям пациенту с 30.10.2007 г. проведено тотальное облучение кожи быстрыми электронами энергией 4 МэВ, РОД 2 Гр до СОД 10 Гр (ранее было подведено на кожу 38 Гр, СОД составила 48 Гр) с выраженным положительным эффектом в виде купирования эритродермии и отека. Уменьшился кожный зуд. С 12.11.2007 г. проведен цикл CCNU-COP (CCNU — 120 мг, винкристин — 2 мг в/в в 1-й и 8-й дни, циклофосфан 400 мг в/м в 1, 3, 5, 9, 11 и 13-й дни, преднизолон 60 мг/сут внутрь в течение 14 дней).

При иммунологическом исследовании в лаборатории клинической иммунологии и молекулярной диагностики СПбГМУ им. И. П. Павлова от 23.11.2007 г. относительное содержание клеток Сезари среди лимфоцитов CD4+ составляло 16,86 %, абсолютное содержание клеток Сезари — $0,6 \times 10^9/\text{л}$.

С 13.02.2008 г. и с 02.04.2008 г. проведено 2 цикла лечения: митоксантрон 20 мг в 1-й день, флударабин по 50 мг в 1–3-й день. Состояние кожи стабилизировалось, сохранялась лимфаденопатия. В клиническом анализе крови от 26.03.2009 г. впервые был выявлен лимфоцитоз. Пациент проконсультирован гематологом по месту жительства, состояние было расценено как прогрессирование синдрома Сезари. В анализе крови: лейкоциты $7,73 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные — 4 %, сегментоядерные — 14 %, эозинофилы — 5 %, лимфоциты — 71 %, моноциты — 6 %, эритроциты — $3,12 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 111 г/л, тромбоциты — $89 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — 2 мм/ч.

Летом 2008 г. по месту жительства проведен курс монотерапии флударой, с 01.10.2008 г. — цикл FMP (митоксантрон 20 мг в 1-й день, флударабин по 50 мг в 1–3-й день, преднизолон по 60 мг в 1–5-й день). В ноябре в связи с прогрессированием поражения кожи проведен цикл FCP (флударабин, циклофосфан, преднизолон) с незначительным положительным эффектом.

Пациент был госпитализирован в РНЦПХТ в декабре 2008 г. по поводу прогрессирования поражения кожи. При обследовании в анализе крови: лейкоциты — $10,3 \times 10^9/\text{л}$, сегментоядерные — 9 %, лимфоциты — 84 %, моноциты — 7 %, эритроциты — $3,55 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 134 г/л, тромбоциты — $78 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — 10 мм/ч.

Иммунологическое исследование клеток крови проводилось на проточном цитометре FACS Calibur, оснащенном двумя лазерами с возможностью одновременной регистрации по шести каналам флюоресценции. Исследовались Т-лимфоциты (CD3+, CD45+), Т-супрессоры (CD3+, CD8+, CD45), Т-хелперы (CD3+, CD4+, CD45), естественные киллеры (CD16+, CD56+, CD45+), В-лимфоциты (CD19+, CD45+). Анализ результатов проводился в автоматическом режиме в программе MultiSET с применением готового тест-набора (рис. 3). Полученные результаты в виде абсолютного лимфоцитоза и пролиферации В-лимфоцитов (74 %) при депрессии Т-клеточного пула позволили предположить наличие у пациента хронического лимфолейкоза.

27.01.2009 г. была повторно выполнена трепанобиопсия костного мозга. Клеточность костного мозга неравномерная, колеблется от 40 до 60 %. Соотношение клеток миелоидного и эритроидного ростков около 1:1. Эритропоэз нормобла-

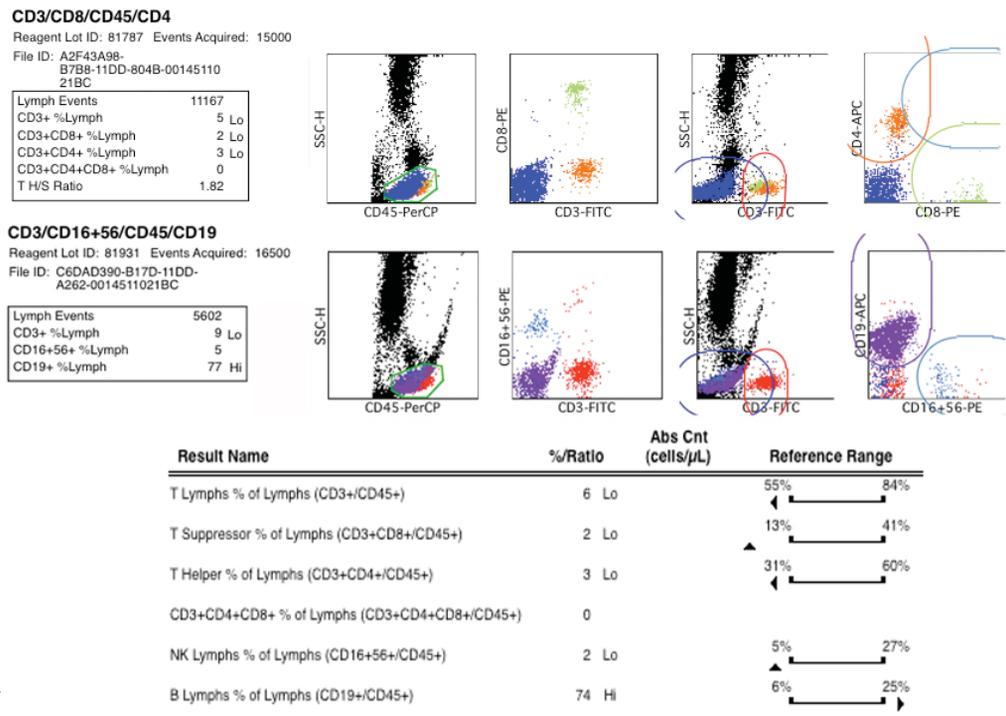


Рис. 3. Итоговый протокол иммунологического исследования

стический. Гранулопоэз представлен клетками более зрелого типа. Мегакарициты немногочисленные, полиморфные. Около 50 % клеточного состава приходится на лимфоидные клетки мелкого размера, инфильтрирующие костный мозг интерстициально и с образованием очагов среднего размера. Ядра лимфоцитов округлые, хроматин грубый, глыбчатый, ядрышки не выражены, цитоплазма скудная. Строма с явлениями ретикулинового фиброза. Иммуногистохимическое заключение: клетки, составляющие лимфоидные инфильтраты, выражено экспрессируют CD20, CD5, CD23, негативны по циклину D1, CD3. В костном мозге рассеяны в небольшом количестве Т-клетки CD3+, которые представлены субпопуляциями CD4+ и CD8+ в соотношении 1:1. Заключение: морфология и иммунофенотип изменений костного мозга соответствуют диагнозу В-клеточной лимфомы из малых лимфоцитов и хроническому лимфолейкозу.

В связи с выявлением второго новообразования с высокой экспрессией CD20 терапия пациенту была модифициро-

вана, начат цикл химиотерапии R-CVP (мабтера — 700 мг в 1-й день, винкристин — 2 мг во 2-й день, циклофосфан — 1000 мг во 2-й день, преднизолон — по 60 мг во 2–6-й день). Отмечена положительная динамика. Клинический анализ крови от 10.03.2009 г.: лейкоциты — $6,25 \times 10^9$ /л, палочкоядерные — 1 %, сегментоядерные — 23 %, лимфоциты — 72 %, моноциты — 4 %, эритроциты — $3,3 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 125 г/л, тромбоциты — 158×10^9 /л, СОЭ — 2 мм/ч. В настоящее время пациент получает лечение по схеме R-CVP по месту жительства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение современных методов исследования позволило установить у данного пациента довольно редкое сочетание двух заболеваний — Т-клеточного поражения кожи и В-клеточного хронического лимфолейкоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Le Boit P., Burg G., Weedon D., Sarasin A. (eds.) Tumors of the skin. Lion: WHO IARC, 2005.
2. Vonderheid E.C., Bernengo M.G., Burg G. et al. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. J. Am. Acad. Dermatol. 2002; 46: 95–106.
3. Kantor A.F., Curtis R.E., Vonderheid E.C. et al. Risk of second malignancy after cutaneous T-cell lymphoma. Cancer 1989; 15–63(8): 1612–5.
4. Huang K.P., Weinstock M.A., Clarke C.A. et al. Second lymphomas and other malignant

neoplasms in patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: evidence from population-based and clinical cohorts. Arch. Dermatol. 2007; 143(1): 45–50.

5. Barzilai A., Trau H., David M. et al. Mycosis fungoides associated with B-cell malignancies. Br. J. Dermatol. 2006; 155(2): 379–86.

6. Hallermann C., Kaune K.M., Tiemann M. et al. High frequency of primary cutaneous lymphomas associated with lymphoproliferative disorders of different lineage. Ann. Hematol. 2007; 86(7): 509–15.

7. Herro E., Dicaudo D.J., Davis M.D. et al. Review of contemporaneous mycosis fungoides and B-cell malignancy at Mayo Clinic. J. Am. Acad. Dermatol. 2009; 61(2): 271–5.

8. Roch N., Salameire D., Gressin R. et al. Fatal adenoviral and enteroviral infections and an Epstein-Barr virus positive large B-cell lymphoma after alemtuzumab treatment in a patient with refractory S zary syndrome. Scand. J. Infect. Dis. 2008; 40(4): 343–6.

9. Gibbs S.D., Herbert K.E., McCormack C. et al. Alemtuzumab: effective monotherapy for simultaneous B-cell chronic lymphocytic leukaemia and S zary syndrome. Eur. J. Haematol. 2004; 73(6): 47–9.

10. Karsai S., Hou J.S., Telang G. et al. S zary syndrome coexisting with B-cell chronic lymphocytic leukemia: case report and review of the literature. Dermatology 2008; 216(1): 68–75.