

Ревматическая маска Т-клеточного  
пролимфоцитарного лейкоза. Описание  
клинического наблюденияВ.Р. Городецкий<sup>1</sup>, В.И. Васильев<sup>1</sup>, Е.В. Николаева<sup>1</sup>, Ю.В. Сидорова<sup>2</sup>, Т.Н. Обухова<sup>2</sup>,  
Е.А. Смирнова<sup>3</sup>, Н.А. Купрышина<sup>3</sup>, Н.А. Пробатова<sup>3</sup>, Л.В. Мехеда<sup>3</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1</sup>

## РЕФЕРАТ

**The rheumatic mask of T-cell pro-  
lymphocytic leukemia: A case report**V.R. Gorodetskiy<sup>1</sup>, V.I. Vasilyev<sup>1</sup>, E.V. Nikolaeva<sup>1</sup>,  
Yu.V. Sidorova<sup>2</sup>, T.N. Obukhova<sup>2</sup>, E.A. Smirnova<sup>3</sup>,  
N.A. Kupryshina<sup>3</sup>, N.A. Probatova<sup>3</sup>, L.V. Meheda<sup>3</sup>,  
E.L. Nasonov<sup>1</sup>**SUMMARY**

Paraneoplastic manifestations of tumors can be extremely variable and present serious diagnostic problems for doctors of various specialties. We report a clinical case of a 45-year-old woman with T-cell prolymphocytic leukemia, which manifested in the guise of multiple enthesitis and tendinitis.

**Keywords:** T-cell prolymphocytic leukemia, enthesitis, tendinitis, paraneoplastic syndrome.

<sup>1</sup> Research Institute of Rheumatology RAMS, Moscow<sup>2</sup> Haematologic Research Center, Moscow<sup>3</sup> N.N. Blokhin Cancer Research Center RAMS, Moscow

Контакты: gorodetskiyblood@mail.ru

Принято в печать: 08 февраля 2011 г.

Паранеопластические проявления опухоли могут быть чрезвычайно разнообразными и ставить серьезные диагностические проблемы перед врачами различных специальностей. Мы приводим клиническое наблюдение 45-летней женщины с Т-клеточным пролимфоцитарным лейкозом, который манифестировал с развития энтезитов и тендинитов.

**Ключевые слова**

Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, энтезит, тендинит, паранеопластический синдром.

**ВВЕДЕНИЕ**

Паранеопластические проявления опухоли могут быть чрезвычайно разнообразными и ставить серьезные диагностические проблемы перед врачами различных специальностей. Мы столкнулись с необычными проявлениями Т-клеточного пролимфоцитарного лейкоза (Т-ПЛЛ), который манифестировал с энтезитов (воспаление места прикрепления сухожилия или связки к кости) и тендинитов (воспаление сухожилия). Т-ПЛЛ — редкий агрессивный Т-клеточный лейкоз и характеризуется гепатоспленомегалией, лимфаденопатией и выраженным лейкоцитозом (часто превышающим  $100 \times 10^9/\text{л}$ ) за счет увеличения уровня пролимфоцитов. Различные кожные поражения и выпоты в серозные полости (особенно в плевральную) достаточно часто встречаются у пациентов с этой патологией [1–3]. Однако развитие энтезитов и тендинитов у пациентов с Т-ПЛЛ абсолютно нетипично для клинической картины этого заболевания и, насколько нам известно, не описано в литературе.

**ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ**

Большая Б.Н.И., 1965 года рождения, в июне 2010 г. обратилась в НИИР РАМН в связи с жалобами на интен-

сивную стреляющую боль в области плечевых и тазобедренных суставов с иррадиацией в мышцы верхней трети плеч и бедер, ощущение «стянутости мышц», боль в ладонях.

Из анамнеза известно, что в ноябре 2009 г. на фоне полного здоровья без явных причин появились описанные выше жалобы. При осмотре травматологом и ревматологом клинических признаков поражения суставов не отмечено. Проведенные ультразвуковое и рентгенологическое исследования суставов показали минимальные проявления артроза и плечелопаточный периартрит. В крови был выявлен лейкоцитоз до  $14,2\text{--}18,9 \times 10^9/\text{л}$  с лимфоцитозом до 52–61 %. Антитела к циклическому цитрулиновому пептиду, ревматоидный фактор, СОЭ, белковые фракции, креатинфосфокиназа, аминотрансферазы и С-реактивный белок были в пределах нормы. Клинико-лабораторные проявления не были характерными для какого-либо ревматологического заболевания, и клиническая картина трактовалась как нетипичный вариант серонегативного ревматоидного артрита, фибромиалгия, полимиозит. Изменения в крови расценивались гематологами как «вторичные на фоне ревматологического заболевания». В связи с

<sup>1</sup> НИИР РАМН, Москва<sup>2</sup> Гематологический научный центр, Москва<sup>3</sup> РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

выраженным болевым синдромом пациентке были назначены нестероидные противовоспалительные средства и внутрисуставные введения бетаметазона (Дипроспан), а с апреля 2010 г. — метилпреднизолон в дозе 12 мг/сут. Попытки отмены кортикостероидов приводили к возобновлению болевого синдрома, выраженному снижению объема движений вплоть до полной обездвиженности больной.

При обследовании в НИИР РАМН: лейкоцитоз до  $35,07 \times 10^9/\text{л}$  с лимфоцитозом 54 % (абсолютное число лимфоцитов —  $18,9 \times 10^9/\text{л}$ ). Уровень гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов был в пределах нормальных значений. При цитологическом исследовании мазков периферической крови среди малых лимфоцитов были выявлены единичные лимфоциты с атипичными складчатыми ядрами, с расщелиной в ядре, а также клетки со сглаженной структурой хроматина и остатками нуклеолы (типа пролимфоцитов) (рис. 1). Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови показало, что лимфоидные клетки имели иммунофенотип зрелых Т-лимфоцитов ( $\text{CD45}^+/\text{CD7}^+/\text{CD3}^+/\text{TCR}\alpha\beta^+/\text{CD5}^+/\text{CD1a}^-/\text{TdT}^-$ ) и коэкспрессировали CD4 и CD8 на своей поверхности (рис. 2). Исследование клональности лимфоцитов периферической крови методом фрагментного анализа выявило моноклональность реаранжировки  $\gamma$ -цепи TCR (рис. 3). В миелограмме наблюдалось незначительное (до 20,8 %) увеличение уровня лимфоцитов, атипичные лимфоидные клетки отсутствовали. При гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях костного мозга была выявлена интерстициальная инфильтрация мелкими лимфоцитоподобными клетками с ядрами несколько неправильной формы, с иммунофенотипом  $\text{CD3}^+/\text{CD7}^+/\text{CD4}^+/\text{CD8}^+/\text{TCL1}^+$  (рис. 4),  $\text{TCR}\alpha\beta^+$  и гранзим В+. При исследовании клеток крови методами стандартной цитогенетики и флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) был выявлен клон с комплексными изменениями кариотипа, в т. ч.  $\text{inv}(14)(\text{q}11;\text{q}32)$  и  $\text{i}(8)(\text{q}10)$  (рис. 5). Электронно-микроскопическое исследование пунктата костного мозга продемонстрировало наличие пролимфоцитов с маргинальным расположением хроматина в ядре и плотным ядрышком (рис. 6).

Физикальное исследование и компьютерная томография органов грудной, брюшной полости и малого таза не выявили увеличения лимфоузлов, печени и селезенки. Таким образом, на основании проведенных исследований пациентке был поставлен диагноз Т-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, мелкоклеточный вариант. В июле — августе 2010 г. больной было проведено два курса терапии флударабином без явного эффекта. К декабрю 2010 г. уровень лейкоцитов достиг  $55,7 \times 10^9/\text{л}$ , лимфоциты составляли 66 % (абсолютное число лимфоцитов удвоилось за 6 мес. и достигло  $36,7 \times 10^9/\text{л}$ ). В декабре 2010 г. была начата терапия алемтузумабом по стандартной схеме (30 мг в/в инфузия 3 раза в неделю). Уровень лимфоцитов через 2 нед. от начала терапии снизился до  $0,3 \times 10^9/\text{л}$ . Исследование реаранжировки  $\gamma$ -цепи TCR в периферической крови моноклональности не выявило. На 6-й неделе терапии алемтузумабом у больной развился агранулоцитоз (абсолютное число нейтрофилов менее  $0,2 \times 10^9/\text{л}$ ), что потребовало отмены препарата. К моменту написания сообщения агранулоцитоз сохраняется. Несмотря на отмену кортикостероидов боль не рецидивировала. Пациентка находится под нашим наблюдением в стационаре.

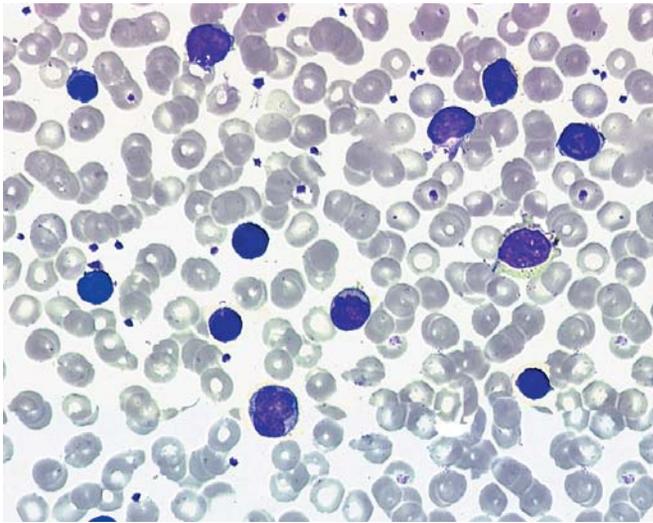
## ОБСУЖДЕНИЕ

Т-ПЛЛ относится к редким патологиям и составляет менее 2 % зрелоклеточных лимфоцитарных лейкозов у

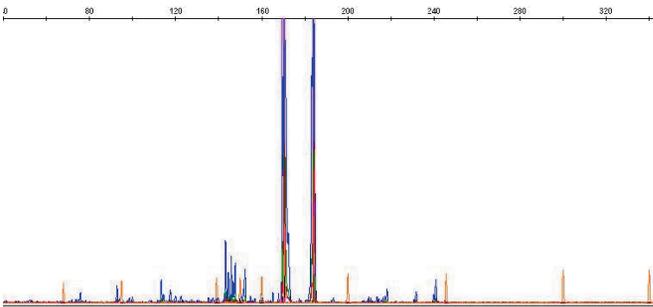
взрослых [4]. У 70 % пациентов с Т-ПЛЛ опухолевые клетки при светооптической микроскопии имеют типичные характеристики пролимфоцита: более крупное, чем у лимфоцита, ядро с округлыми или неровными контурами, конденсированный хроматин, ярко выраженную нуклеолу и цитоплазму с характерными выпячиваниями (протрузиями). Однако в остальных случаях морфология опухолевых клеток не позволяет заподозрить диагноз пролимфоцитарного лейкоза. В классификации ВОЗ помимо типичного Т-ПЛЛ выделяют также мелкоклеточный и церебриформный варианты [2]. В нашем случае опухолевые лимфоциты не имели морфологии типичных пролимфоцитов. Они скорее соответствовали мелкоклеточному варианту Т-ПЛЛ, хотя встречались опухолевые клетки и с церебриформными ядрами.

Иммунофенотипирование лимфоцитов служит неотъемлемым компонентом диагностики Т-ПЛЛ, как и других лимфоидных опухолей. Коэкспрессия CD4 и CD8 на лимфоцитах — почти уникальная черта Т-ПЛЛ и Т-лимфобластного лейкоза/лимфомы [2, 5]. Морфология и зрелоклеточный ( $\text{CD45}^+/\text{CD1a}^-/\text{TdT}^-$ ) иммунофенотип лимфоцитов позволили с уверенностью исключить диагноз Т-лимфобластного лейкоза/лимфомы у нашей больной и, учитывая коэкспрессию CD4 и CD8, с высокой степенью вероятности заподозрить Т-ПЛЛ. Одним из патогенетических звеньев Т-ПЛЛ считается избыточная продукция белка TCL1. В результате различных цитогенетических перестроек, наиболее часто  $\text{inv}(14)(\text{q}11;\text{q}32)$ , протоонкоген *TCL1* оказывается перемещенным к промотору и/или энхансеру гена *TCR\alpha\beta*, что приводит к избыточной экспрессии белка TCL1 [2, 6]. В нашем случае была выявлена  $\text{inv}(14)(\text{q}11;\text{q}32)$  и экспрессия белка TCL1 опухолевыми клетками, что окончательно подтвердило правильность диагноза. Присутствие дополнительных копий длинного плеча хромосомы 8 (например,  $\text{i}(8)(\text{q}10)$ , как в нашем случае) также характерно для Т-ПЛЛ [1, 7]. Несмотря на важность цитогенетических маркеров для постановки диагноза Т-ПЛЛ, ни один из них не представляется уникальным для Т-ПЛЛ и эти цитогенетические перестройки могут быть выявлены при некоторых Т-клеточных опухолях, в т. ч. при неспецифицированной Т-клеточной лимфоме, Т-клеточном лимфобластном лейкозе/лимфоме, синдроме Сезари и Т-клеточном лейкозе/лимфоме взрослых [8]. Экспрессия опухолевыми клетками TCL1 считается специфическим маркером Т-ПЛЛ [3, 9]. Однако она не уникальна для Т-ПЛЛ и была также обнаружена во многих других неоплазиях, включая В-клеточные лейкозы и лимфомы и даже в неопухолевых клетках [3, 10, 11]. В связи с этим электронно-микроскопическое исследование, хотя и не считается рутинным методом в диагностике лимфоидных опухолей, дает чрезвычайно важную диагностическую информацию для установления диагноза мелкоклеточного варианта Т-ПЛЛ. У нашей больной опухолевые клетки при светооптической микроскопии выглядели как малые лимфоциты, однако электронно-микроскопическое исследование четко продемонстрировало, что это пролимфоциты.

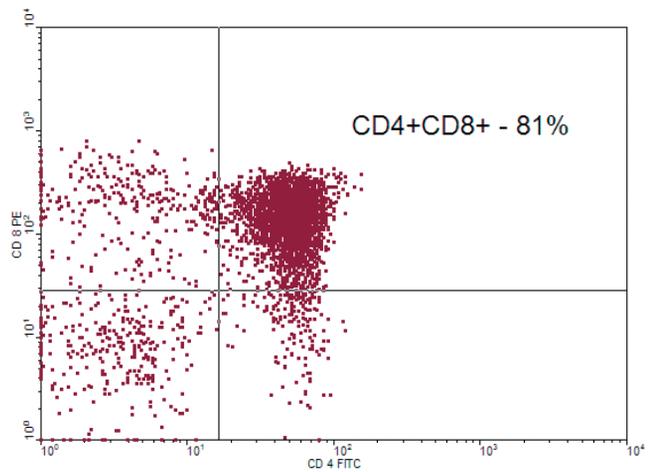
Результаты терапии Т-ПЛЛ вне зависимости от морфологического варианта были разочаровывающими. Средняя продолжительность жизни у пациентов с Т-ПЛЛ после прогрессирования заболевания не превышала 1 года [2]. Алемтузумаб, моноклональное антитело к CD52, к настоящему времени не одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в качестве терапии Т-ПЛЛ. Однако многочисленные сообщения показывают высокую эффективность этого препарата как в лечении флударабин-резистентных



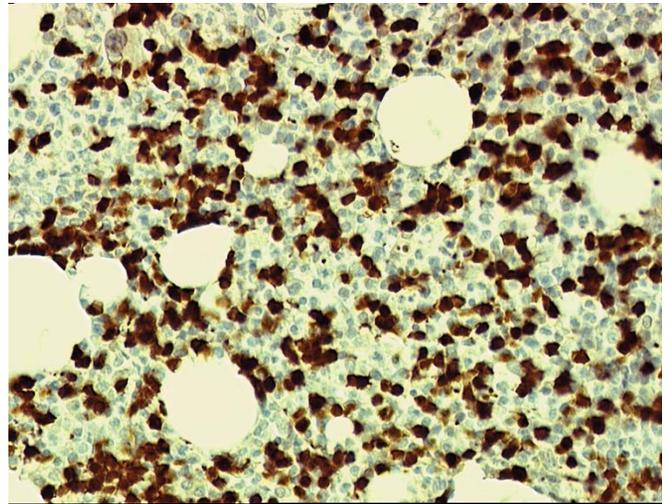
**Рис. 1.** Лимфоидные клетки в периферической крови представлены малыми лимфоцитами. Среди них выявляются единичные лимфоциты с атипичными складчатыми ядрами, с расщелиной в ядре, а также клетки со сглаженной структурой хроматина и остатками нуклеолы (типа пролимфоцитов). Окраска по Романовскому—Гимзе,  $\times 1000$



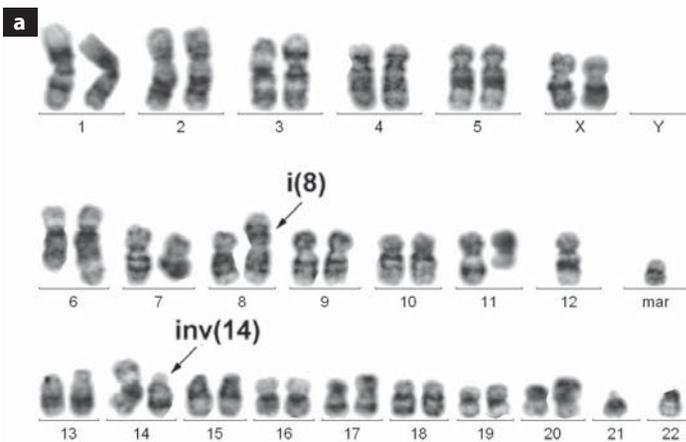
**Рис. 3.** Биаллельная моноклональная реаранжировка  $\gamma$ -цепи TCR (метод фрагментного анализа)



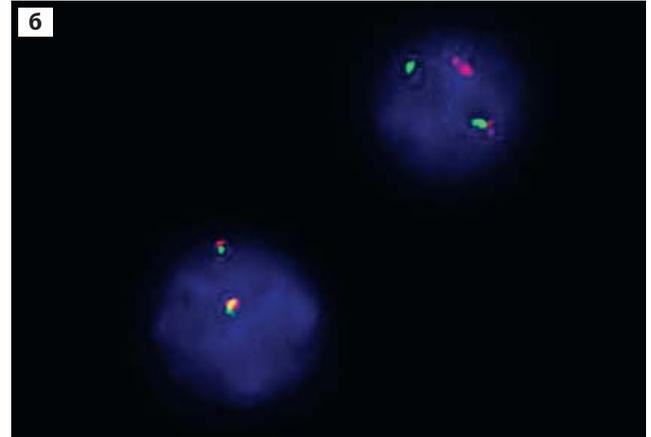
**Рис. 2.** Козэкспрессия антигенов CD4 и CD8 в гейте лимфоидных клеток



**Рис. 4.** Костный мозг. Опухолевые клетки экспрессируют TCL1,  $\times 400$



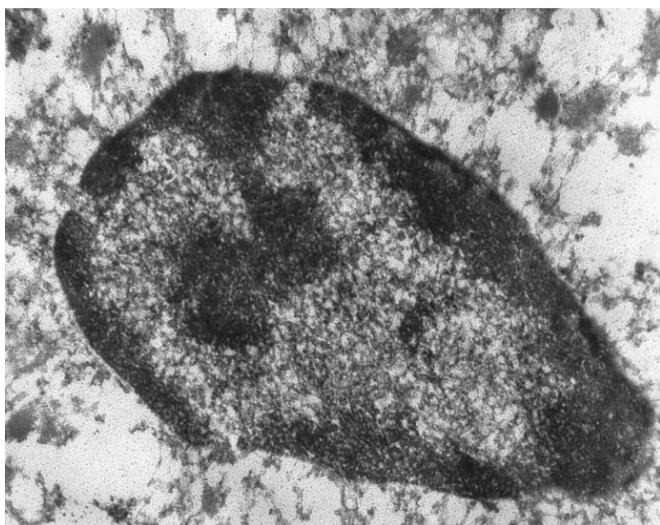
**Рис. 5.** (а) Кариотип: 44,XX, t(3;12)(q13;p12), t(6;11)(q25;q14), i(8)(q10), inv(14)(q11;q32), der(14)add(14)(p10), der(17)add(17)(p12-13), der(20)add(20)(q12,-21), der(22) [19]/46,XX [1]. В составе комплексно измененного кариотипа выявлены инверсия inv(14)(q11;q32) и изохромосома i(8)(q10), характерные для Т-ПЛЛ. (б) FISH с ДНК-зондом LSI TCR alpha/delta Dual Color Break apart Rearrangement Probe (Abbott). Нормальное ядро (слева внизу) содержит два слитных красных/зеленых сигнала от локуса гена TCR $\alpha\delta$ — 14q11. Ядро с inv(14)(q11;q32) (справа сверху) содержит один слитный сигнал от аллеля без инверсии и отдельные красный и зеленый сигналы от аллеля с инверсией



форм Т-ПЛЛ, так и в качестве терапии первой линии [12, 13]. Развитие нейтропении, которое мы наблюдали у нашей больной, — редкое осложнение при применении алемтузумаба. Механизм этого осложнения до недавнего времени оставался неясным, т. к. предполагали, что нейтрофилы не экспрессируют CD52 [14]. L.R. Ambrose и соавт. в 2009 г. опубликовали работу, в которой показали, что нейтрофилы экспрессируют как мРНК, кодирующую CD52, так и сам белок. Уровень экспрессии CD52 на мембране нейтрофилов ниже, чем на лимфоцитах и эозинофилах. Тем не менее полагают, что дозозависимый комплемент-опосредованный

лизис нейтрофилов служит причиной нейтропении у ряда пациентов на фоне терапии алемтузумабом [15].

В заключение хочется привести высказывание Парацельса: «Болезнь не может приспосабливаться к знаниям врача; скорее, наоборот, врач должен понять причины болезни». Запоздавшая диагностика Т-ПЛЛ у нашей пациентки может быть обусловлена как морфологическими особенностями опухолевых клеток, которые не имели морфологии типичных пролимфоцитов, так и неправильной трактовкой изменений в крови, которые расценивались как «лейкемоидная реакция на фоне ревматического забо-



**Рис. 6.** Пролимфоцит с маргинальным расположением хроматина в ядре и плотным ядрышком (электронно-микроскопическое исследование)

левания». Комплексный подход с использованием иммунофенотипирования, цитогенетических и молекулярных методов исследований, а также электронной микроскопии позволил установить диагноз Т-ПЛЛ, а тщательная клиническая оценка больной совместно с данными иммунологических исследований — исключить ревматологическое заболевание и трактовать энтезиты и тендиниты как проявления паранеопластического синдрома.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Matutes E., Brito-Babapulle V., Swansbury J. et al. Clinical and laboratory features of 78 cases of T-prolymphocytic leukaemia. *Blood* 1991; 78: 3269–74.

2. Catovsky D., Muller-Hermelink H.K., Ralfkiaer E. T-cell prolymphocytic leukaemia. In: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Ed. by S.H. Swerdlow et al. Lyon: IARC Press, 2008: 270–1.

3. Valbuena J.R., Herling M., Admirand J.H. et al. T-cell prolymphocytic leukemia involving extramedullary sites. *Am. J. Clin. Pathol.* 2005; 123: 456–64.

4. Dearden C.E. T-Cell prolymphocytic leukemia. *Clin. Lymph. Myeloma* 2009; 9(Suppl. 3): S239–43.

5. Borowitz M.J., Chan J.K.C. T lymphoblastic leukaemia/lymphoma. In: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Ed. by S.H. Swerdlow et al. Lyon: IARC Press, 2008: 176–8.

6. Foucar K. Mature T-Cell leukemias including T-prolymphocytic leukemia, adult T-cell leukemia/lymphoma, and Sezary syndrome. *Am. J. Clin. Pathol.* 2007; 127: 496–510.

7. Brito-Babapulle V., Pomfret M., Matutes E., Catovsky D. Cytogenetic studies on prolymphocytic leukemia. T-cell prolymphocytic leukemia. *Blood* 1987; 70: 926–31.

8. Hoyer J.D., Ross C.W., Li C.-Y. et al. True T-cell chronic lymphocytic leukemia: A morphologic and immunophenotypic study of 25 cases. *Blood* 1995; 86: 1163–9.

9. Herling M., Khoury J.D., Washington L.T. et al. A systematic approach to diagnosis of mature T-cell leukemias reveals heterogeneity among WHO categories. *Blood* 2004; 104: 328–35.

10. Herling M., Patel K.A., Khalili J. et al. TCL1 shows a regulated expression pattern in chronic lymphocytic leukemia that correlates with molecular subtypes and proliferative state. *Leukemia* 2006; 20: 280–5.

11. Teitell M.A., Lones M.A., Perkins S.L. et al. TCL1 expression and Epstein-Barr virus status in pediatric Burkitt lymphoma. *Am. J. Clin. Pathol.* 2005; 124: 569–75.

12. Fiegl M., Gastl G., Hopfinger G. et al. Alemtuzumab in chronic lymphocytic leukaemia, other lymphoproliferative disease and autoimmune disorders. *MEMO* 2008; 1: 211–22.

13. Dearden C.E., Matutes E. Alemtuzumab in T-cell lymphoproliferative disorders. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2006; 19: 795–810.

14. Knechtle S.J., Fernandez L.A., Pirsch J.D. et al. Campath-1H in renal transplantation: The University of Wisconsin experience. *Surgery* 2004; 136: 754–60.

15. Ambrose L.R., Morel A.-S., Warrens A.N. Neutrophils express CD52 and exhibit complement-mediated lysis in the presence of alemtuzumab. *Blood* 2009; 114: 3052–5.