

Синдром Рихтера с первичным поражением
кожи у больного хроническим лимфолейкозом

М. А. Волкова [1], М. Ю. Кичигина [1], Д. Ш. Османов [1], А. М. Ковригина [1],
Н. А. Пробатова [1], А. И. Павловская [1], М. А. Френкель [1],
Н. Н. Тупицын [1], Е. Н. Шолохова [1], А. И. Карселадзе [1], Е. А. Никитин [2],
А. В. Пивник [3], В. А. Тумаков [4], Р. А. Махмудов [4]

Richter syndrome with primary cutaneous presentation in a patient with chronic lymphocytic leukemia

M.A. Volkova [1], M.Yu. Kitchigina [1], E.A. Osmanov [1],
A.M. Kovrigina [1], N.A. Probatova [1], A.A. Pavlovskaya [1],
M.A. Frenkel [1], N.N. Tupitsyn [1], E.N. Sholokhova [1],
A.I. Karseladze [1], E.A. Nikitin [2], A.V. Pivnik [3],
V.A. Tumakov [4], R.A. Mahmudov [4]

Summary:

It is a case report of the patient with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who received treatment with alkylating agents, purine analogs, anthracyclines, rituximab, glucocorticoids, and after 4 years of the disease developed Richter syndrome with primary presentation in the skin.

Keywords:

chronic lymphocytic leukemia, skin, Richter syndrome

[1] N.N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow; [2] Research Hematology Center, Moscow; [3] N.I. Pirogov National Medico-Surgical Center, Moscow; [4] Regional Hospital, Ivanovo

Контакты: volkova@onc.ru

РЕФЕРАТ

Приводится описание больного, у которого в возрасте 48 лет диагностирован хронический лимфолейкоз. Периодически получал различные курсы химиотерапии, включающие алкилирующие препараты, пуриновые аналоги (флударабин), антрациклины (митоксантрон), моноклональные антитела (мабтера), кортикостероидные гормоны (дексаметазон). На 4-м году заболевания у больного появились опухолевые образования на коже головы, туловища и конечностей, слизистой носа и ротоглотки. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании диагностировано развитие диффузной В-крупноклеточной лимфомы — синдром Рихтера.

Ключевые слова

хронический лимфолейкоз, кожа, синдром Рихтера

ВВЕДЕНИЕ

Специфическое поражение кожи при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) встречается редко. L. Cerroni et al,¹ располагая, судя по имеющимся публикациям, наибольшим количеством наблюдений, сообщают о 42 больных ХЛЛ, исследованных по поводу специфического поражения кожи в дерматологической клинике за 25 лет (с 1969 по 1994 г.). К. Agnew et al² среди 750 больных ХЛЛ, наблюдавшихся ими за 30-летний период, отметили разнообразные кожные образования у 40 пациентов, однако, лишь у трех из них поражения кожи имели характер лимфоидных инфильтратов со специфической для ХЛЛ иммуногистохимической картиной.

Описываемые разными авторами специфические поражения кожи разнообразны по внешнему виду — это папулы, пятна, узелки или довольно большие опухолевые образования. Они могут быть локальными или носить генерализованный характер, располагаясь на голове и шее, туловище и конечностях. Некоторые авторы указывают, что наиболее характерными места-

ми локализации специфических поражений кожи являются области сосков, мошонка и ушные раковины.³ В старых учебниках дерматологии эти области указывались как наиболее характерные в тех случаях, когда кожные поражения развивались в самом начале ХЛЛ.⁴

Иногда специфические поражения кожи появляются на месте рубцов, оставшихся после перенесенного *herpes simplex* или, чаще, *herpes zoster*.¹ Изъязвления для поражений кожи при ХЛЛ нехарактерны.

В отдельных наблюдениях специфические поражения кожи появляются в самом начале развития ХЛЛ и являются первым поводом для обращения больного к врачу. Морфологическое и иммуногистохимическое исследование в этих случаях, как правило, выявляют мономорфные инфильтративные образования, состоящие из малых CD5- и CD19-позитивных лимфоцитов, экспрессирующих на поверхности иммуноглобулины с рестрикцией легкой цепи. Во всех исследованных случаях с помощью полимеразной цепной реакции удалось подтвердить принадлежность лимфоцитов, образующих кожные инфильтраты, и лимфоци-

[1] ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; [2] Гематологический научный центр РАМН; [3] Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова; [4] ОГУЗ Ивановская областная клиническая больница

тов костного мозга данного больного к одному клону.^{3,5} Как правило, в инфильтратах обнаруживается и небольшое количество Т-лимфоцитов. Т-клеточная инфильтрация в этих случаях является поликлоновой, ее можно расценивать как реактивную, являющуюся отражением местной иммунной реакции в ответ на возникновение опухоли.¹

Иногда, однако, в описанных случаях специфическое поражение кожи при ХЛЛ имело морфологические черты крупноклеточной лимфомы. Кожа могла быть единственной локализацией лимфомы или сочетаться с поражением крупноклеточной лимфомой других органов и тканей — лимфоузлов, селезенки, печени.

Развитие диффузной крупноклеточной лимфомы у больного ХЛЛ, описанное впервые М. Richter⁶ в 1928 г. и впоследствии названное его именем — синдром Рихтера,⁷ является исходом ХЛЛ, по разным данным, у 2–6% больных.^{8–10} Развитие синдрома Рихтера обычно характеризуется появлением общих симптомов — повышением температуры и потерей массы тела, проливными потами, слабостью и быстрым увеличением одного или, чаще, группы лимфоузлов, селезенки, печени. Появление кожных инфильтратов как проявление синдрома Рихтера является исключительно редким и, насколько нам известно, сообщения об этом ограничиваются несколькими публикациями.^{1,2,8,11–14} Так, L. Robertson и et al,⁸ опубликовавшие наибольшее количество наблюдений синдрома Рихтера у больных ХЛЛ, отметили кожные поражения всего у 2 из 39 больных. L. Cerroni et al¹ диагностировали синдром Рихтера у 2 из 42 больных ХЛЛ, обратившихся в дерматологическую клинику по поводу поражения кожи.

Приводим собственное наблюдение развития синдрома Рихтера с поражением кожи у больного ХЛЛ. Оно является единственным в нашей практике среди сотен больных, наблюдавшихся по поводу ХЛЛ.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больной П., 52 лет, обратился в РОНЦ им. Н.Н.Блохина в ноябре 2005 г. по поводу появления бугристых образований на коже головы, туловища и конечностей и быстрого увеличения их размеров и количества.

Из анамнеза известно, что в июле 2001 г. при обращении к врачу по месту жительства по поводу острого респираторного заболевания у больного был диагностирован ХЛЛ. Количество лейкоцитов в то время составляло $19 \times 10^9/\text{л}$, из них лимфоцитов — 67%. В миелограмме лимфоциты составляли 68,2%. Поскольку уровень гемоглобина, количество эритроцитов и тромбоцитов были нормальными, лечение больному назначено не было. В феврале 2002 г. количество лейкоцитов в крови достигло $49 \times 10^9/\text{л}$, из них лимфоцитов — 86%. Содержание гемоглобина, число эритроцитов и тромбоцитов оставались нормальными, размеры лимфоузлов — лишь незначительно увеличенными. Лечение не получал.

В мае 2002 г. количество лейкоцитов в крови увеличилось до $62 \times 10^9/\text{л}$, из них лимфоцитов — 92%. Больной консультирован в Гематологическом научном центре РАМН. Было рекомендовано лечение по схеме COP с последующей поддерживающей терапией циклофосфаном или хлорбутином. Больной получил 6 курсов COP, после чего 1–2 раза в неделю получал циклофосфан по 300 мг. Состояние оставалось удовлетворительным до февраля 2003 г., но отмечалось постепенное увеличение размеров лимфоузлов в шейно-надключичных, подмышечных и паховых областях, стала пальпироваться селезенка. При иммунофенотипировании клеток крови и костномозгового пунктата (РОНЦ РАМН, 20.02.03) был подтвержден диагноз ХЛЛ (в крови CD19+CD5+ лимфоциты составляли 61,9%, CD19+CD23+ — 47%, CD38+ — 15,1%, в костномозговом пунктате CD19+ CD19+CD5+ лимфоциты составляли 79,8%, CD19+ CD23+ — 45,3%, CD38+ — 15,3%).

В феврале 2003 г. больной вновь консультирован в Гематологическом научном центре РАМН, где ему было рекомендовано лечение по схеме R-MFCD: ритуксимаб (мабтера), митоксантрон, флударабин, циклофосфан, дексаметазон. В течение года получил всего 6 циклов терапии указанными препаратами: 3 с мабтерой и 3 без



Рис. 1. Картина поражения кожи головы до лечения



Рис. 2. Тот же участок кожи головы после лечения

мабтеры. После этого с декабря 2004 г. до мая 2005 г. получал лишь лечение циклофосфаном. В мае 2005 г. в связи с вновь отмеченным увеличением количества лейкоцитов и лимфоцитов в крови начато лечение флударабином в сочетании с мабтерой. Всего получил 3 курса такой терапии, последний — в сентябре 2005 г.

В июне 2005 г. больной впервые отметил появление на слизистой рта и на коже по всему телу разнообразных по форме, размерам и цвету образований. Некоторые из них носили характер пятен без четких границ, но чаще это были разные по величине плотные бугристые красновато-синюшные опухолевидные образования. Они несколько уменьшались в размерах во время курса терапии, но через несколько дней после окончания лечения приобретали прежние или даже более значительные размеры. В сентябре появилось опухолевидное образование в полости носа, затрудняющее носовое дыхание.

Больной обратился в РОНЦ и 17.11.05 был госпитализирован в отделение химиотерапии гемобластозов.

При поступлении общее состояние удовлетворительное, активен. Голос изменен в связи с практически полным отсутствием носового дыхания. На коже головы, туловища и конечностей — множественные выпуклые, округлые красновато-синюшные опухолевые образования размерами от горошины до крупного грецкого ореха (рис. 1), некоторые имеют нечеткие края и диаметр до 7–8 см. На слизистой рта и в углах глаз имеются мелкие образования такого же вида. На переднебоковой поверхности правой голени под кожей пальпируется плотное образование размерами 12 × 7 см. Кожа над ним не изменена, температура кожи не повышена.

Отмечается увеличение периферических лимфоузлов — затылочных, подчелюстных, шейных, подбородочных, их размеры от 2 × 1,5 до 2 × 3 см. Паховые лимфоузлы увеличены значительно и образуют конгломераты — справа 8 × 10 см, слева 4 × 5 см, плотной консистенции. Печень не пальпируется, пальпируется край селезенки в положении на правом боку.

При рентгенографии и компьютерной томографии органов грудной клетки обнаружены множественные увеличенные лимфоузлы в корневых зонах обоих легких. При ультразвуковом исследовании подтверждено увеличение периферических

лимфоузлов и селезенки, которая имеет размеры 16,3 × 9,2 см, обнаружены увеличенные лимфоузлы в брюшной полости по ходу мезентериальных сосудов диаметром до 2 × 3 см.

При **ультразвуковом исследовании мягких тканей** правой голени обнаружено образование пониженной эхогенности, распространяющееся практически от коленного до голеностопного суставов. Вокруг голеностопного сустава признаки отека мягких тканей. При доплерографии в обнаруженном образовании определяется интенсивный кровоток.

Анализ крови от 18.11.05: гемоглобин — 127 г/л, эр. — $4,64 \times 10^{12}/л$, л. — $8,12 \times 10^9/л$, тр. — $111 \times 10^9/л$, пал. — 6%, сегм. — 42%, эоз. — 3%, лимф. — 39%, мон. — 10%.

При **биохимическом анализе крови** постоянно отмечалось некоторое увеличение содержания глюкозы — 6,6–6,7 ммоль/л (норма до 6,1), общего билирубина — 23–25 мкмоль/л (норма до 20), снижение уровня общего белка — 61–62 г/л (норма 66–87) и постоянно повышенный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) — от 625 до 734 ед/л (норма до 450).

Миелограмма от 18.11.05. Костный мозг умеренноклеточный, гранулоцитарный и эритроидный ростки сужены (сумма гранулоцитов — 53,6%, сумма клеток эритроидного ряда — 12,6%), лимфоциты, преимущественно зрелые формы, составляют 31,4%. Иммунофенотип характерен для В-ХЛЛ: CD19+CD23+ — 45,6%, CD19+CD5+ — 49%. Обращало внимание высокое содержание лимфоцитов, экспрессирующих антиген CD38 — 62,9%.

При **цитогенетическом исследовании** (метод FISH) в 52% клеток обнаружена делеция 11q, в 23% клеток — делеция 17p.

При **определении мутационного статуса генов** вариабельного региона тяжелых цепей иммуноглобулинов выявлена клональная перестройка VH генов третьего семейства. Вариабельный регион кодирован генами VH3-64, D3-3, JH6. При сопоставлении имеющейся у больного и герминальной последовательности гена VH3-64 степень гомологии составила 96,9%. Это свидетельствует о наличии соматических мутаций VH генов (при отсутствии таких мутаций степень гомологии исследуемого и зародышевого генов составляет 99–100%).

При **трепанобиопсии подвздошной кости** обнаружен гиперклеточный костный мозг за счет интерстициального разрастания лимфоидных клеток типа малых лимфоцитов и многочисленных пролимфоцитов.

При **иммуноцитологическом исследовании биоптата кожи** обнаружен выраженный полиморфно-клеточный лимфоидный инфильтрат. Мелкие лимфоидные клетки представлены Т-лимфоцитами, среди которых преимущественно встречаются CD8-положительные клетки. Опухолевый инфильтрат представлен В-клетками с иммунофенотипом CD19+CD20+CD21–CD5+CD10–CD23–. По сравнению с клетками костного мозга клетки опухолевого инфильтрата в коже отличаются крупными размерами и отсутствием антигенов CD23 и CD21. Экспрессия маркера CD38 сохраняется на большинстве клеток. В-клеточный иммунофенотип опухолевых клеток, слабая экспрессия антигена CD20, типичная для ХЛЛ, экспрессия антигена CD5 в сочетании с утратой антигена CD23 позволили расценить изменения в дерме как проявление развития у больного ХЛЛ крупноклеточной В-клеточной лимфомы.

При **гистологическом исследовании биоптата кожи** во всех отделах дермы и гиподерме обнаружен массивный инфильтрат из лимфоидных клеток типа малых лимфоцитов и пролимфоцитов, увеличено количество паранеопластических, расположенных дискретно. При иммуногистохимическом исследовании обнаружена экспрессия лимфоидными клетками инфильтрата антигенов CD45, CD20, IgM, Bcl2, очаговая экспрессия CD23, слабая экспрессия CD21. Ki 67 экспрессируют 20–25% клеток. Указанные морфологические и иммуногистохимические данные также позволили трактовать обнаруженные изменения как начальные проявления развития синдрома Рихтера — крупноклеточной лимфомы.

Больному проводилось лечение по схемам DHAP (цисплатин 200 мг, высокие дозы цитарабина — 8000 мг, дексаметазон 80 мг) EMVP (метотрексат 2000 мг, этопозид, винкристин, преднизолон), MINE (месна, ифосфomid, митоксантрон, этопозид), высокие дозы метотрексата в монорежиме. Применение каждой из указанных схем давало лишь кратковременный эффект (не более чем на 2–3 дня) уменьшения размеров опухолевых образований (рис. 2).

При повторном исследовании миелограммы 09.03.06 среди лимфоидных элементов определялись в небольшом количестве

(6%) крупные монструозные клетки неправильных очертаний. Форма ядер этих клеток складчатая, структура хроматина нежная. В ядрах определяется по одной крупной нуклеоле. Окраска цитоплазмы этих клеток умеренно или выражено базофильна, в части клеток имеется вакуолизация. Зернистость не определяется. Эти клетки были расценены как клетки крупноклеточной лимфомы.

Несмотря на постоянно проводимое лечение, состояние больного постепенно ухудшалось, присоединились подъемы температуры, проливные поты, нарастала слабость. Больной был выписан из клиники в марте 2006 г. и вскоре умер в больнице по месту жительства в момент кровотечения из одного из опухолевых образований. Вскрытие не производилось по требованию родственников.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное наблюдение касается больного, у которого в возрасте 48 лет был диагностирован ХЛЛ, по поводу чего он получал многократные курсы терапии, включающие алкилирующие препараты, пуриновые аналоги, антрациклины и моноклональные антитела. Через 4 года у больного развился синдром Рихтера с поражением кожи. Лечение оказалось неэффективным.

Как известно, средний возраст заболевших ХЛЛ, по данным разных авторов, составляет 65–69 лет. При общей редкости синдрома Рихтера некоторые авторы отмечают более частое его развитие у молодых пациентов.

Так, в исследовании, включившем 1011 больных ХЛЛ, общая частота синдрома Рихтера составила 2,2%, при этом у больных моложе 55 лет он встречался в 5 раз чаще, чем у больных более старших возрастных групп: 5,9 и 1,2% соответственно ($p < 0,00001$).¹⁵

У нашего больного в трепанате костного мозга при поступлении в отделение химиотерапии гемобластозов РОНЦ (через 4 года от начала заболевания) обнаружено большое количество пролимфоцитов, что обычно не встречается у больных с благоприятным течением ХЛЛ и является плохим прогностическим признаком. Поскольку до поступления в РОНЦ больному трепанобиопсия костного мозга не делалась, неизвестно, были ли пролимфоциты в трепанате в начале болезни или появились на более позднем этапе уже как признак изменения характера заболевания.

Роль увеличения количества пролимфоцитов в прогнозе ХЛЛ показана в работе Y. Ma et al.¹⁶ Периодически исследуя костномозговые пунктаты больных ХЛЛ, авторы отметили, что у ряда пациентов с течением времени среди большого числа типичных лимфоцитов обнаруживаются отдельные крупные, имеющие нуклеолы клетки, превышающие размеры обычного лимфоцита в 2 раза, а иногда и размеры встречающихся при ХЛЛ пролимфоцитов. Проведенный анализ показал, что в тех случаях, когда таких клеток было более 7%, продолжительность жизни больных была достоверно более короткой, чем у остальных. Проанализировав на большом количестве наблюдений значение различных признаков для прогноза ХЛЛ, авторы отметили, что продолжительность жизни 78 больных, у которых число крупных клеток превышало 7%, была такой же, как продолжительность жизни 29 больных с синдромом Рихтера в исследуемой группе.

У нашего больного имелись хромосомные aberrации, ассоциированные с плохим прогнозом: делеция 11q и делеция 17p, обуславливающая частичную утрату гена *Trp53*, обеспечивающего стабильность клеточного генома.

Из хромосомных aberrаций, свойственных ХЛЛ, наиболее значимыми для развития синдрома Рихтера, по всей вероятности, являются трисомия хромосомы 12 (+12) и делеция длинного плеча хромосомы 11 (11q-). E. Matutes et al,¹⁷ обследовав 544 больных ХЛЛ, обнаружили трисомию 12 у 53% больных с крупными клетками в костном мозге и только у 9,7% ($p < 0,001$) без таких клеток. У нашего больного

не было трисомии 12, но была делеция 11q— в 52% исследованных клеток. Значение делеции 11q23 при ХЛЛ хорошо известно. Больные с этой хромосомной абберацией часто рассматриваются как больные «опухолевой формой ХЛЛ», поскольку для них характерно значительное увеличение лимфоузлов, особенно в брюшной полости и медиастинальных, а по нашим наблюдениям, также в подчелюстных и шейно-надключичных областях. Y.Zhu et al,¹⁸ обследовав 161 больного различными лимфопролиферативными заболеваниями, диагностировали синдром Рихтера у трех больных ХЛЛ, и у всех была обнаружена делеция 11q23.

Некоторые авторы отмечают, что делеция 11q23 встречается почти исключительно у больных ХЛЛ, у которых гены *IgVH* не имеют признаков соматических гипермутаций,¹⁹ но у нашего больного исследование мутационного статуса этих генов обнаружило наличие таких мутаций.

Следует подчеркнуть, что у нашего больного имелись две неблагоприятные хромосомные аномалии — делеция 11q и делеция 17p. Как известно, одновременно различные нарушения кариотипа при синдроме Рихтера встречаются значительно чаще, чем при ХЛЛ.^{16,20} Значение комбинированных нарушений кариотипа для развития синдрома Рихтера подтверждается работой E.Matutes et al,¹⁷ обнаруживших, что в группе больных с трисомией 12 и одновременно другими хромосомными абберациями крупные клетки с атипичной морфологией встречались у 70% больных, в то время как у больных с трисомией 12 как единственной хромосомной абберацией — лишь в 40%.

Как уже упоминалось, до развития синдрома Рихтера с мая 2002 г. до июня 2005 г. наш больной неоднократно получал лечение комбинацией различных препаратов: 6 циклов ЦОП, после чего поддерживающую терапию циклофосфаном на протяжении 6–7 мес, затем 3 цикла, включающие мабтеру, митоксантрон, флударабин, циклофосфан, дексаметазон, и 3 цикла такой же терапии без мабтеры, затем на протяжении 2–3 мес поддерживающую терапию циклофосфаном, после чего 3 курса лечения сочетанием мабтеры и флударабина. Кожные изменения впервые появились у больного еще во время первого курса лечения мабтерой и флударабином.

В некоторых наблюдениях отмечается увеличение частоты синдрома Рихтера при увеличении интенсивности, числа курсов и числа различных режимов химиотерапии. Так, в MD Anderson Cancer Center с 1972 по 1992 г. наблюдались 1374 больных ХЛЛ. Синдром Рихтера развился у 39 из них, что составило 2,8%.⁸ В последующие 10 лет, с 1992 по 2002 г., в этом же центре наблюдались 2147 больных ХЛЛ, синдром Рихтера развился у 105 из них, что составило 4,9%. Частота синдрома Рихтера была значительно выше у больных, получивших по поводу ХЛЛ более двух различных режимов химиотерапии.¹⁵ Безусловно, оценивая роль предыдущего лечения в развитии синдрома Рихтера, нельзя не учитывать, что 2–3 и более различных режимов терапии получают больные с прогрессирующим и плохо поддающимся лечению ХЛЛ, при котором вообще чаще наблюдается развитие синдрома Рихтера.

Некоторые исследователи в последние годы отмечают более частое развитие синдрома Рихтера у больных, получивших для лечения ХЛЛ пуриновые аналоги. Так, в публикации S. Tabuteau et al²⁰ сообщается, что синдром Рихтера наблюдался у 6% (37 из 620) больных, получивших флударабин, что было достоверно выше частоты развития этого синдрома в группе больных, леченных комбинациями препаратов, не содержащими флударабина. Еще более высокую частоту синдрома Рихтера у больных, леченных флударабином, отметили P. Thornton et al²¹ за 10 лет, с 1990 по 2000 г., лечение флударабином или флударабином в сочета-

нии с другими препаратами (чаще всего с циклофосфаном и митоксантроном) получил 101 больной. Синдром Рихтера развился у 12 (12%) из них. Это одна из наиболее высоких из известных нам по публикациям частота развития синдрома Рихтера при ХЛЛ. Ни у кого из 12 больных не было поражения кожи. Нужно отметить, что лишь один из этих больных получал флударабин в качестве первого лечебного средства, остальные — как вторую или третью линию терапии после лечения хлорамбуцилом, преднизолоном, антрациклинами. У 6 из 12 больных синдром Рихтера развился в течение четырех месяцев после окончания лечения флударабином. Такое же быстрое развитие синдрома Рихтера после лечения больных ХЛЛ и фолликулярной лимфомой комбинацией флударабина, циклофосфана и мабтеры наблюдали Y.Cohen et al.²²

Тем не менее роль пуриновых аналогов и моноклональных антител в развитии синдрома Рихтера на основании приведенных работ нельзя признать доказанной, поскольку имеются и противоположные данные. Так, L. Robertson et al¹⁸ сообщают о развитии синдрома Рихтера у 22 (3,4%) из 649 больных ХЛЛ, получивших пуриновые аналоги, и у 17 (2,3%) из 725 больных, леченных только алкилирующими препаратами, что не составляет статистически достоверной разницы. Не было разницы и в интервале от начала лечения до развития синдрома Рихтера при различных лечебных программах. Lepoquier et al²³ в результате проведенного большого рандомизированного исследования также не отметили разницы в частоте развития синдрома Рихтера у больных ХЛЛ, леченных и не леченных пуриновыми аналогами. T. Robak et al,²⁴ проанализировав частоту вторых опухолей и синдрома Рихтера у 1487 больных ХЛЛ, из которых 251 больной получал только кладрибин, 913 — алкилирующие препараты и 323 — то и другое, не отметили достоверной разницы в частоте как вторых опухолей, так и синдрома Рихтера в этих группах: синдром Рихтера развился у 1% больных, леченных кладрибином, у 0,9% получивших алкилирующие препараты и у 0,6% больных, получивших оба режима терапии. Такие же результаты получены В. Cheson et al,²⁵ проанализировавшими частоту вторых опухолей и синдрома Рихтера у 2014 больных ХЛЛ.

Патогенез синдрома Рихтера не совсем понятен до настоящего времени. Определенное значение в его развитии придают вирусу Эпштейна–Барр (ВЭБ). Это лимфотропный вирус, которым инфицировано более 90% населения земного шара.²⁶ Показано, что ВЭБ вызывает пролиферацию В-лимфоцитов *in vitro*, блокируя пути апоптоза этих клеток путем повышения экспрессии белка BCL-2.²⁷ Клетки, инфицированные ВЭБ, оказываются менее зависимыми от действия иммунных факторов и поэтому могут дольше выживать.²⁸ У больных с синдромом Рихтера, инфицированных ВЭБ, отмечаются особенно быстрое течение и резистентность к терапии.²⁹ Повышенная пролиферация клеток, инфицированных ВЭБ, способствует возникновению в них генных аббераций.

Известно, что диффузная крупноклеточная лимфома при синдроме Рихтера развивается из того же клона, что и ХЛЛ у 2/3 больных.¹⁹ В остальных случаях синдрома Рихтера обнаруживается различная клоновая принадлежность ХЛЛ и диффузной крупноклеточной лимфомы. Недавними исследованиями³⁰ подтвержден установленный ранее факт:³¹ истинная трансформация ХЛЛ в диффузную крупноклеточную лимфому, т. е. развитие лимфомы из лимфоцитов того же клона, который составляет субстрат ХЛЛ, обнаружена у больных, у которых *IgVH* гены не подверглись соматическим мутациям. В тех же случаях, когда развитие крупноклеточной лимфомы происходит у больных с мутировавшими *IgVH*

генами, как это имело место у нашего больного, лимфома развивается из другого клеточного клона, чем ХЛЛ. В этих случаях появление крупноклеточной лимфомы следует рассценивать как развитие второй опухоли у больного с дефектом иммунной системы. Несомненно, что интенсивное лечение, особенно содержащее пуриновые аналоги, вызывающие длительное угнетение Т-клеточного звена иммунитета, может способствовать развитию вторых опухолей, особенно у больных с наличием хромосомных aberrаций, отражающих нестабильность клеточного генома.

Если кожные поражения развиваются как первое проявление ХЛЛ, они, как правило, хорошо поддаются лечению препаратами, используемыми для терапии ХЛЛ и лимфом низкой степени злокачественности. E. Robak et al¹¹ описали больного, у которого поводом для обращения к врачу было появление на коже плотных инфильтратов. Обследование больного показало, что у него имеется ХЛЛ, а морфологическое и иммунологическое исследования установили специфический характер кожных инфильтратов и принадлежность лимфоцитов из инфильтратов и лимфоцитов костного мозга больного к одному клону. Лечение кладрибином привело к нормализации картины крови и исчезновению кожных инфильтратов. Описано успешное использование местного ультрафиолетового облучения для терапии специфического поражения кожи при ХЛЛ.³²

Изредка описываемые кожные Т-клеточные опухоли (грибовидный микоз, синдром Сезари), развившиеся у больных с ХЛЛ, как правило, протекают и поддаются лечению так же, как у больных без ХЛЛ.³³⁻³⁵

В то же время лечение синдрома Рихтера остается трудной проблемой независимо от места локализации развившейся крупноклеточной лимфомы. Как правило, ремиссии удается получить редко, и продолжительность жизни больных со времени развития синдрома Рихтера исчисляется пятью–восемью месяцами. L. Robertson et al,⁸ применяя интенсивные режимы терапии (СНОР-ВЛЕО, МАСОР-В, АНАР, РФА) для лечения 39 больных с синдромом Рихтера, получили эффект у 16 (42%) больных, причем у 10 больных были достигнуты полные ремиссии. Однако медиана продолжительности жизни со времени развития синдрома Рихтера составила всего 5 мес. Лишь трое больных прожили более 1 года, и у всех синдром Рихтера был диагностирован как первое проявление болезни, и ранее они никакого лечения не получали. В наблюдениях T. Nap et al³⁶ один из трех больных с синдромом Рихтера прожил более трех лет. У него синдром Рихтера также явился первым поводом для обращения к врачу и ранее по поводу ХЛЛ он никакого лечения не получал. В наблюдениях L. Robertson et al⁸ наибольшая продолжительность жизни при синдроме Рихтера достигнута у больных, для лечения которых был использован флударабин: 17 мес в среднем, в то время как у больных, получавших лечение без флударабина, — 5 мес. Учитывая это, в MD Anderson Cancer Center была разработана лечебная схема, содержащая флударабин, цитозин-арабинозид, циклофосфан, цисплатин и гранулоцитарно-макрофагальный колони-

естимулирующий фактор (ГМ-КСФ). Однако эта лечебная схема оказалась не только токсичной, но и малоэффективной: полная ремиссия достигнута лишь у одного из 16 больных.³⁷ Несколько лучшие результаты получены при применении разработанной в MD Anderson Cancer Center схемы, которую авторы назвали hyper-CVAD: высокие дозы циклофосфана, винкристин, липосомальная форма даунорубицина, дексаметазон, мабтера и ГМ-КСФ. Ремиссии достигнуты у 43% больных, в том числе у 27% (8 из 30) — полные. Средняя продолжительность ремиссий составила 8,5 мес, 9 больных прожили 12 мес, но 18% больных умерли от осложнений, связанных с лечением.^{38,39}

Опыт трансплантации стволовых кроветворных клеток (СКК) при синдроме Рихтера пока небольшой. J. Rodriguez et al⁴⁰ опубликовали данные о восьми больных с синдромом Рихтера, которым была произведена аллогенная трансплантация СКК, в том числе двум больным — от неродственного донора. Средняя продолжительность ХЛЛ до развития синдрома Рихтера составляла 48 мес. Все больные по поводу ХЛЛ, а затем в связи с развитием синдрома Рихтера получили по 2–5 различных, в том числе и содержащих флударабин, лечебных курсов. В течение первых 30 дней после трансплантации 5 из 8 больных умерли от инфекционных осложнений. Ко времени публикации 3 больных, в том числе 2 получивших трансплантацию от неродственного донора, находились в полной ремиссии в течение 14, 47 и 67 мес. В очень интересном наблюдении I. Espanol et al⁴¹ больному по поводу ХЛЛ была выполнена аллогенная трансплантация СКК. Через 4 мес у него развился рецидив ХЛЛ и одновременно была диагностирована диффузная крупноклеточная лимфома. После полного прекращения иммуносупрессивной терапии и проведения нескольких инфузий донорских лимфоцитов достигнута полная ремиссия и ХЛЛ, и лимфомы, которая ко времени публикации продолжалась 18 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, синдром Рихтера остается заболеванием, патогенез которого выяснен не полностью, а терапия не разработана.

Несмотря на то что мы не получили положительного эффекта в попытках лечения нашего больного, мы сочли возможным поделиться редким наблюдением о развитии синдрома Рихтера с поражением кожи. Наличие большого числа клеток, экспрессирующих антиген CD38, неблагоприятные хромосомные aberrации — прогностические признаки, предвещающие плохой прогноз при ХЛЛ. Однако в данном наблюдении нельзя исключить и роли многочисленных курсов комбинированной терапии в развитии второй опухоли у больного с ХЛЛ — крупноклеточной лимфомы с метастазами в костный мозг. Это наблюдение показывает важность соблюдения трудного баланса между стремлением получить максимальный эффект от лечения, особенно у сравнительно молодого больного с плохим прогнозом, и неблагоприятным влиянием самой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cerroni L, Zenahlik P, Hoffer G et al. Specific cutaneous infiltrates of B-cell chronic lymphocytic leukemia: a clinicopathologic and prognostic study of 42 patients. *Am J Surg Pathol.* 1996; 20:1000–10.
2. Agnew KL, Ruchlemer R, Catovsky D et al. Clinical and laboratory investigations cutaneous findings in chronic lymphocytic leukemia. *Br J Dermatol.* 2004; 150:1129–35.

3. Cerroni L, Hoffer G, Back B et al. Specific cutaneous infiltrates of B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) at sites typical for *Borrelia burgdorferi* infection. *J Clin Pathol.* 2002; 29:142–7.
4. Artz L, Tappeiner J Atlas der Haut und Geschlechtskrankheiten. Wien, Urban und Schwarzenberg; 1953.
5. Robak E, Robak T, Biernat W et al. Successful treatment of leukemia cutis with cladribine in a patient with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Br J Dermatol.* 2002; 147:775–80.

6. Richter MN. Generalized reticular-cell sarcoma of lymph nodes associated with lymphatic leukemia. *Am J Pathol.* 1928; 4:285–92.
7. Lorhalary P, Boiron M, Ripault J et al. Chronic lymphoid leukemia secondarily associated with a malignant reticulopathy: Richter's syndrome. *Nouv Rev Fr Hematol.* 1964; 78:621–44.
8. Robertson LE, Pugh W, O'Brien S et al. Richter's syndrome: a report on 39 patients. *J Clin Oncol.* 1993; 11:1985–9.
9. Morrison VA, Rai KR, Peterson BL et al. Transformation to Richter's syndrome or prolymphocytic

leukemia (PLL): an Intergroup study (CALGB9011). *Blood* 1999; 94:539a.

10. Mauro FR, Foa R, Giannarelli D et al. Clinical characteristics and outcome of young chronic lymphocytic leukemia patients: a single institution study of 204 cases. *Blood* 1999; 94:448–54.

11. Robak E, Gora-Tybor J, Kordek R et al. Richter syndrome first manifesting as cutaneous B-cell lymphoma clonally distinct from primary B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Br J Dermatol*. 2005; 153:833–7.

12. Ratnavel R, Dunn-Walters DK, Boursier L et al. B-cell lymphoma associated with chronic lymphocytic leukemia: two cases with contrasting aggressive and indolent behaviour. *Br J Dermatol*. 1999; 140:708–14.

13. Zarco C, Lahuerta-Palacios JJ, Borrego L et al. Centroblastic transformation of chronic lymphocytic leukemia with primary skin involvement — cutaneous presentation of Richter syndrome. *Clin Exp Dermatol*. 1993; 18:263–7.

14. Fraitag S, Bademer C, Rousselot P et al. Cutaneous transformation of chronic lymphoid leukemia into immunoblastic lymphoma. Cutaneous manifestation of Richter's syndrome. *Ann Dermatol Venerol*. 1995; 122:530–3.

15. Tsimberidou A-M, Keating MJ. Richter Syndrome. Biology, incidence, and therapeutic strategies. *Cancer* 2005; 103:216–28.

16. Ma Y, Mansour A, Bakele BN et al. The clinical significance of ladge cells in bone marrow in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2004; 100:2167–75.

17. Matutes E, Oscier D, Garcia-Marco J et al. Trisomy 12 defines a group of CLL with atypical morphology: correlation between cytogenetic, clinical and laboratory features in 544 patients. *Br J Haematol*. 1996; 92:382–8.

18. Zhu Y, Monni O, Franssila K et al. Deletions at 11q23 in different lymphoma subtypes. *Haematologica* 2000; 85:908–12.

19. Krober A, Seiler T, Benner A et al. VH mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002; 100:1410–6.

20. Tabuteau S, Fernandez J, Garidi R et al. Richter's syndrome in B-CLL: report of 37 cases. *Blood* 1999; 94:306b.

21. Thornton PD, Bellas C, Santon A et al. Richter's transformation of chronic lymphocytic leukemia. The possible role of fludarabine and the Epstein-Barr virus in its pathogenesis. *Leukemia Res*. 2005; 29:389–95.

22. Cohen Y, Da'as N, Libster D et al. Large-cell transformation of chronic lymphocytic leukemia and follicular lymphoma during or soon after treatment with fludarabine-rituximab-containing regimens: natural history or therapy-related complication. *Eur J Haematol*. 2002; 68:80–3.

23. Leparrier M, Chervet S, Cazin B et al. Randomized comparison of fludarabine, CAP, and CHOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood* 2001; 98:2319–25.

24. Robak T, Blonski JZ, Gora-Tybor J et al. Second malignancies and Richter syndrome in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with cladribine. *Eur J Cancer* 2004; 40:383–9.

25. Cheson BD, Vena DA, Barrett J et al. Second malignancies as a consequence of nucleoside analog therapy for chronic lymphoid leukemia. *J Clin Oncol*. 1999; 17:2454–60.

26. Gratama JW, Ernberg Y. Molecular epidemiology of Epstein-Barr virus infection. *Adv Cancer Res*. 1995; 67:197–255.

27. Fagard R, Mouas H, Dusanter-Fourt Y et al. Resistance to fludarabine-induced apoptosis in Epstein-Barr virus infected B cells. *Oncogene* 2002; 21:4473–80.

28. Thompson MP, Kurzrock R. Epstein-Barr virus and cancer. *Clin Cancer Res*. 2004; 10:803–21.

29. Ansell SM, Li CY, Lloyd RV et al. Epstein-Barr virus infection in Richter transformation. *Am J Hematol*. 1999; 60:99–104.

30. Timar B, Fulop Z, Cserrmus B et al. Relationship between the mutational status of VH genes and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma in Richter's syndrome. *Leukemia* 2004; 18:326–30.

31. Cherepakhin V, Bair SM, Meisenholder GW, Kipps TJ. Common clonal origin of chronic lymphocytic leukemia and high-grade lymphoma of Richter syndrome. *Blood* 1993; 82:3140–7.

32. Porter WM, Sidwell RU, Catovsky D et al. Cutaneous presentation of chronic lymphatic leukemia and response to ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol*. 2001; 144:1086–99.

33. Hull PR, Saxena A. Mycosis fungoides and chronic lymphocytic leukemia — composite T-cell and B-cell lymphomas presenting in the skin. *Br J Dermatol*. 2000; 143:439–44.

34. Grange F, Avril M-F, Esteve E et al. Co-existent cutaneous T-cell lymphoma and B-cell malignancy. *J Am Acad Dermatol*. 1994; 31:724–31.

35. Daenen S, van Voorst Vader PC, Blomm N et al. Clonal chronic lymphocytic leukemia-like B-lymphocytes in the blood of patients with cutaneous T-cell disorders. *Br J Haematol*. 1993; 85:307–12.

36. Han T, Barcos M, Gomez GA et al. Clinical, immunological and cytogenetics studies in chronic lymphocytic leukemia with large cell lymphoma transformation (Richter's syndrome). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1988; 7:185.

37. Dabaja BS, O'Brien SM, Kantarjian HM et al. Fractionated cyclophosphamide, vincristine, liposomal daunorubicin, and dexametasone regimen in Richter's syndrome. *Leuk Lymphoma* 2001; 42:329–37.

38. Tsimberidou AM, O'Brien SM, Cortes JE et al. Phase II study of fludarabine, cutarabine, cyclophosphamide, cisplatin and GM-CSF in patients with Richter's syndrome or refractory lymphoproliferative disorders. *Leuk Lymphoma* 2002; 43:767–72.

39. Tsimberidou AM, Kantarjian HM, Cortes J et al. Fractionated cyclophosphamide, vincristine, liposomal daunorubicin, and dexametasone plus rituximab and granulocyte-macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) alternating with methotrexate and cytarabine plus rituximab and GM-CSF in patients with Richter syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2003; 97:1711–20.

40. Rodriguez J, Keating MJ, O'Brien S et al. Allogenic haematopoietic transplantation for Richter's syndrome. *Br J Haematol*. 2000; 110:897–9.

41. Espanol Y, Bichler T, Ferrá C et al. Richter's syndrome after allogenic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia successfully treated by withdrawal of immunosuppression, and donor lymphocyte infusion. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31:215–8.

