

## Случай диагностики первичной выпотной лимфомы у ВИЧ-инфицированной пациентки

Т.С. Белохвостикова<sup>1,2</sup>, О.В. Хороших<sup>1,2</sup>, О.Н. Каня<sup>1,2</sup>, О.В. Каня<sup>3</sup>, Т.С. Капорская<sup>2</sup>, А.Н. Ребриков<sup>2</sup>, Н.В. Киселева<sup>2</sup>, С.А. Верецагина<sup>2</sup>, И.В. Киселев<sup>2</sup>**Case of primary effusion lymphoma in the HIV-infected patient**T.S. Belokhvoshtikova<sup>1,2</sup>, O.V. Khoroshih<sup>1,2</sup>, O.N. Kanja<sup>1,2</sup>, O.V. Kanja<sup>3</sup>, T.S. Kaporskaja<sup>2</sup>, A.N. Rebrikov<sup>2</sup>, N.V. Kiseleva<sup>2</sup>, S.A. Vereshchagina<sup>2</sup>, I.V. Kiselyov<sup>2</sup>**SUMMARY**

Primary effusion lymphoma (PEL) is a rare tumour cell line with the presence of effusion in serous cavities and absence of any volumetric formation. Lymphoma's cells are characterized by atypical morphology and have unusual phenotype. More often it is CD45 positive cells, not having pan-B-cellular antigens, surface and cytoplasmic Ig, carrying activation and lymphoplasmacytic cells. This work presents the description of a clinical case AIDS-associated PEL in a young patient 30 years old with accompanying pulmonary tuberculosis, candidiasis, viruses of hepatitis B, C, herpesviruses: simple herpes, cytomegalovirus, virus Epstein-Barr. Difficulty to choose the tactics of treatment was due to the absence of uniform protocol for PEL with proved efficiency. Outcome of the disease was determined by aggressive tumoral process.

**Keywords:** primary effusion lymphoma, AIDS, phenotype lymphocytes.

<sup>1</sup> Irkutsk Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk

<sup>2</sup> Irkutsk Awards «Sign on Honour» Regional Clinical Hospital, Irkutsk

<sup>3</sup> Irkutsk Regional Pathoanatomical Bureau, Irkutsk

Контакты: bts@iokb.ru

Принято в печать: 12 декабря 2011 г.

**РЕФЕРАТ**

Первичная выпотная лимфома (ПВЛ) — редко встречающаяся опухоль из лимфоидных клеток с наличием выпота в серозных полостях и отсутствием какого-либо объемного образования. Клетки лимфомы характеризуются атипичной морфологией и имеют необычный иммунофенотип. Это чаще всего CD45-позитивные клетки, не экспрессирующие пан-В-клеточные антигены, поверхностные и внутриклеточные иммуноглобулины, несущие плазмклеточные и активационные маркеры. В данной работе приведено описание клинического случая СПИД-ассоциированной ПВЛ у молодой пациентки 30 лет с сопутствующим легочным туберкулезом, кандидозом, носительством вирусов гепатита В, С, герпесвирусов (простого герпеса, цитомегаловируса, Эпштейна—Барр). Сложность выбора тактики лечения определялась отсутствием единой схемы лечения ПВЛ с доказанной эффективностью. Исход заболевания обусловлен агрессивностью опухолевого процесса.

**Ключевые слова:**

первичная выпотная лимфома, СПИД, фенотип лимфоцитов.

**ВВЕДЕНИЕ**

Лимфомы, связанные с гамма-герпес-вирусами, развиваются у больных с врожденной или приобретенной иммунной недостаточностью [1]. У больных с ВИЧ-инфекцией лимфомы встречаются в 8–10 раз чаще и имеют преимущественно экстранодальную локализацию в органах ЖКТ, ЦНС, печени и костном мозге. По данным отечественных авторов, злокачественные лимфомы служат причиной смерти 7% больных СПИДом [2]. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Иркутской области считается неблагоприятной: по данным центра СПИДа, на 1.11.2011 г. зарегистрировано 28 424 ВИЧ-инфицированных, что составляет 1135,9 на 100 000 населения.

Первичные выпотные лимфомы (ПВЛ) развиваются в 4% всех случаев неходжкинских лимфом у больных СПИДом [3]. А. Carbone и

А. Gloghini предлагают выделить в отдельные нозологические формы ПВЛ и лимфому серозных полостей [4]. В классификации ВОЗ 2008 г. ПВЛ и лимфома серозных полостей обозначены как единая нозологическая форма. ПВЛ в классификации ВОЗ 2008 г. рассматривается в качестве лимфомы, связанной в первую очередь с герпесвирусом 8-го типа (KSHV; HHV-8). Кроме HHV-8 при ПВЛ часто обнаруживается ВИЧ и вирус Эпштейна—Барр (ВЭБ), что значительно осложняет выбор и исход терапии [5, 6]. Гистологически ПВЛ часто относят к В-крупноклеточным лимфомам [7, 8]. Описываются крупные клетки типа иммунобласта или плазмобласта, возможны анаплазированные формы. Началом диагностики ПВЛ служит обнаружение выпота в одной из серозных полостей тела (плевральной, брюшной, перикарде), содержащего лимфоциты без какого-либо объемного

<sup>1</sup> Иркутская медицинская академия последипломного образования

<sup>2</sup> Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница

<sup>3</sup> Иркутское областное патологоанатомическое бюро

образования. Описана ПВЛ с поражением трех полостей [9]. В условиях развивающейся эпидемии ВИЧ-инфекции становится актуальным изучение связанных с вирусными инфекциями лимфопролиферативных процессов.

ПВЛ впервые описана в 1989 г. D.M. Knowles и соавт. [10]. И лишь в 1994 г. обнаружена связь ее возникновения с HHV-8. Это редкая агрессивная неходжкинская лимфома, часто связанная с ВИЧ-инфекцией. Имеет неблагоприятный прогноз. В 2 проспективных исследованиях медиана выживаемости составила 6 и 6,2 мес. соответственно [3, 11]. Кроме того, особенности поведения пациентов с ВИЧ-инфекцией приводят к обращению за медицинской помощью только в критических, часто премортальных, состояниях [2].

В настоящее время патогенез ПВЛ связывают не столько с ВИЧ-инфекцией, сколько с HHV-8 [4]. Предполагают, что вирус блокирует гены-супрессоры опухолей *Trp53* и *Rb*, возможно, через выделение вирусом микроРНК, которая активирует p21, белок-регулятор клеточного цикла [12]. Вирусный v-Cyc — аналог циклинзависимой киназы 6, в результате действия которого в В-клетках развивается резистентность к ингибитору циклинзависимой киназы 6 и неконтролируемая пролиферация. Кроме того, причиной лимфомы считают блок апоптоза vFLIP белком, служащим аналогом активационных каспаз. В опухолевых клетках найдены гены вирусного аналога ИЛ-6, интерферон-регуляторного фактора, bcl-2, оказывающих антиапоптотическое действие [4, 7].

Диагностика ПВЛ базируется на цитологическом исследовании. Опухолевые клетки представлены крупными клетками, иммунобластами или плазмобластами с полиморфными ядрами, анапластической морфологией, хорошо выраженными нуклеолами, широкой базофильной цитоплазмой. При иммунофенотипировании обнаруживаются CD45-позитивные клетки, экспрессирующие антигены активации CD30, CD38, CD71, HLA-DR. Иммунофенотипически ПВЛ сходна с плазмобластной лимфомой, описанной как лимфома со следующим иммунологическим профилем: LCA+, CD20-, CD79a-, CD38+, CD138+, MUM-1+, CD30 (частично +), CD10-, CD3-, CD5-, CD56-, IgG+, IgA-, IgM-, lambda+, kappa-, EBER-ISH+, LMP-1- и HHV-8 LANA-1 (latency-associated nuclear antigen-1) [13]. Окончательный диагноз ставят на основании иммунофенотипического, иммуноморфологического и вирусологического исследований.

Считаем необходимым описать собственное клиническое наблюдение больной с ПВЛ.

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная Б., 30 лет, была госпитализирована в гинекологическое отделение Качугской ЦРБ с жалобами на повышение температуры тела до 38 °С, с ознобами, увеличением в объеме живота, паховых лимфоузлов. Из анамнеза болезни выявлено, что считает себя больной в течение 2 мес., когда появилась боль внизу живота. К врачу не обращалась, ничем не лечилась. Проведена противовоспалительная терапия без существенного эффекта. Состояние прогрессивно ухудшалось, больная за неделю потеряла 3 кг массы тела. Направлена для дальнейшего обследования в гинекологическое отделение Иркутской области «Знак Почета» областной клинической больницы, госпитализирована. После проведения лапароцентеза и цитологического исследования полученной жидкости в ней обнаружены мономорфные диффузно лежащие крупные лимфоидные клетки с большими атипичными ядрами (рис. 1).

Выполнено УЗИ брюшной полости: печень — 7 × 9 см, площадь селезенки — 136 см<sup>2</sup>. После консультации гематолога переведена в гематологическое отделение с подозрением на лимфопролиферативное заболевание.

При поступлении состояние больной тяжелое. Астенического телосложения. Кожа и видимые слизистые оболочки бледные, влажные. При пальпации паховые лимфоузлы до 1,5–2,0 см в диаметре, плотноэластической консистенции, безболезненные. Границы легких в пределах нормы. Над легкими в нижних отделах притупление перкуторного звука, дыхание жесткое, в нижних отделах выслушиваются единичные сухие хрипы, число дыхательных движений — 25 в минуту. Границы сердца в норме, сердечные тоны чистые, ритмичные, несколько приглушены, ЧСС 120 уд./мин. Пульс удовлетворительного наполнения и напряжения, АД 110/70 мм рт. ст. Язык влажный, зубы на верхней челюсти отсутствуют. Живот умеренно увеличен за счет асцита, безболезненный. Печень выступает из-под реберной дуги на 4–5 см, селезенка пальпируется в положении на правом боку, выступая из-под реберной дуги на 4 см, безболезненна. Симптом «поколачивания» отрицателен с двух сторон. Стул и мочеиспускание не нарушены. Периферических отеков нет.

Анамнез жизни. Росла и развивалась соответственно возрасту. Из перенесенных заболеваний отмечает частые ОРВИ. Наследственность и аллергологический анамнез не отягощены. Гепатит, туберкулез, ВИЧ-инфекцию отрицает.

Общий и биохимический анализы крови оказались малоинформативными для постановки диагноза. В общем анализе крови: эритроциты —  $3,08 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин — 80 г/дл, тромбоциты —  $138 \times 10^9/л$ , лейкоциты —  $4,2 \times 10^9/л$ ; в формуле крови: палочкоядерные — 6%, нейтрофилы — 71%, лимфоциты — 14%, эозинофилы — 2%, моноциты — 7%, СОЭ — 37 мм/ч. В биохимическом анализе: общий белок — 68 г/л, билирубин общий/прямой — 22,3/2,7, глюкоза — 4,1 ммоль/л, мочевины — 5,9 ммоль/л, креатинин — 0,09 ммоль/л, аланинаминотрансфераза — 34 МЕ/л, аспаратаминотрансфераза — 27 МЕ/л, лактатдегидрогеназа — 650 МЕ/л, фибриноген — 5,3 г/л, ферритин — 497 нг/мл.

На обзорной рентгенограмме грудной клетки: диссеминированный туберкулезный процесс в легких, очаговые тени в периферических отделах задних сегментов на фоне усиленного легочного рисунка; двусторонний гидроторакс, больше слева.

По данным ЭхоКГ обнаружены перикардит, явления начальной легочной гипертензии. С помощью полимеразной цепной реакции определены ДНК вируса гепатита В, цитомегаловируса (ЦМВ), простого герпеса, ВЭБ, РНК вируса гепатита С. По результатам посевов в плевральной жидкости выявлен рост *S. epidermidis*, в мокроте дрожжевые грибы *C. albicans*, *C. crusei*, *C. glabratae*, а также мицелиальные грибы. Микобактерии туберкулеза не обнаружены.

Исследование на ВИЧ-инфекцию: выявлены антитела к ВИЧ, 110 CD4+ в 1 мкл.

КТ грудной клетки: остеолитических и остеобластических изменений в костных структурах не определяется. Паренхима легких с обеих сторон с диффузно сниженной воздушностью за счет мягкотканной плотности тяжистых структур в прикорневой зоне и округлой формы образований в кортикальных отделах. Справа в плевральной полости жидкость в виде полоски шириной до 6,6 см, слева — до 3 см. Лимфоузлы средостения до 10 мм, органы средостения расположены обычно. Заключение: диссеминированный

процесс в легких (больше данных за метастатическое поражение легких), двусторонний гидроторакс.

Для уточнения диагноза выполнены стерильная пункция и трепанобиопсия. В миелограмме: клеточные элементы неравномерно располагаются по периферии мазка. Бластные клетки составили 3%; морфологические — миелобласты. Гранулоцитарный росток сохранен, с увеличением количества миелоцитов — 21,6%. Отмечена токсигенная зернистость в цитоплазме зрелых нейтрофилов (50%). Красный росток в пределах нормы. Тип кроветворения нормобластический. Встречаются единичные макронормобласты. Мегакариоцитарный росток количественно несколько раздражен, с умеренной отшнуровкой тромбоцитов. Обнаружено 2,2% клеток неясного генеза. Это крупные клетки с широким ободком светлой вакуолизированной цитоплазмы и полиморфным ядром.

В трепанобиоптате: костномозговой пунктат гиперклеточный. Бластные клетки составили 0,8%. Отмечается гиперплазия гранулоцитарного ростка, задержка созревания нейтрофилов на уровне миелоцитов (36%). Красный росток сужен. Тип кроветворения нормобластический, увеличено количество макронормобластов, эритрокариоцитов с полиморфным ядром. Мегакариоциты единичные в препаратах, с пониженной отшнуровкой тромбоцитов. В цитоплазме нейтрофилов отмечается токсигенная зернистость. Заключение: лейкомоидная реакция нейтрофильного типа.

Учитывая преобладание в перитонеальной жидкости атипичных лимфоцитов (6% нейтрофилов, 2% эозинофилов, 2% лимфоцитов, 90% атипичных лимфоцитов), проведено иммунофенотипирование (табл. 1). В исследованной пробе выпотной жидкости гейт исследуемых клеток составил 64% всех просчитанных событий, в пробе — около 26% лимфоцитов, 10% моноцитов/макрофагов. У 64% клеток выявлена экспрессия общелейкоцитарного антигена CD45, маркера плазматических клеток CD138, активационного CD30, маркера NK-клеток CD16+CD56+, маркера плазматических клеток CD138 в отсутствие маркеров В-клеток; обнаружена клональность по  $\lambda$ -легким цепям иммуноглобулина при отсутствии IgM, активационного/эритробластического CD71, маркера пролиферации Ki-67. Заключение: данный иммунофенотип наиболее вероятно соответствует ПВЛ (учитывая клинические данные).

Пациентка была осмотрена инфекционистом. С учетом полученных лабораторных данных поставлен диагноз: ВИЧ-инфекция, IVB стадия (СПИД), вирусная нагрузка  $11 \times 10^6$ /л, хронический гепатит В и С, ЦМВ-инфекция, ВЭБ-инфекция.

Общее состояние больной, наличие тяжелых инфекционных процессов, выраженный иммунодефицит, отсутствие четкого алгоритма лечения не позволили начать специфическое лечение туберкулеза, антиретровирусную терапию. Проводились антибактериальная, противогрибковая, инфузионная терапия, плевральные пункции с эвакуацией до 2800 мл серозной жидкости в сутки. Несмотря на проводимое лечение, состояние больной прогрессивно ухудшалось, нарастали явления дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, анемия, анасарка, гипопроотеинемия. Через 13 дней после поступления в гематологическое отделение больная умерла.

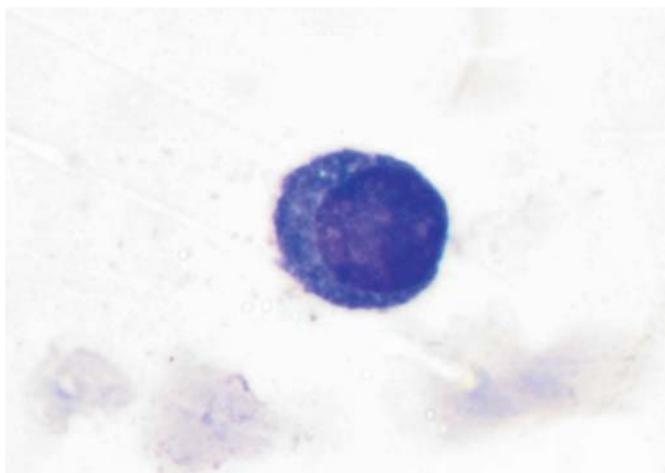
При патологоанатомическом исследовании выявлена диффузно-очаговая инфильтрация паренхимы легких, лимфоузлов, брюшины, кроветворного костного мозга крупными лимфоидными клетками, в 2 раза превышающими размер малого лимфоцита. При иммунофенотипировании в опухолевых клетках тотально обнаружены Ki-67+, в большинстве CD20+, ALK и CD3-. Брюшина утолщена с явлениями склероза и опухолевой лимфоидной инфильтрацией (рис. 2 и 3). Очаговый язвенно-некротический энтерит. Паренхиматозная дистрофия внутренних органов. Таким образом, результаты секции говорят о том, что ПВЛ протекала с вовлечением органов и тканей за пределами синусов, имелось нодальное и экстранодальное поражение, иммуноморфологическая характеристика опухолевых клеток соответствовала ПВЛ. Обращает на себя внимание экспрессия CD20 при иммуноморфологическом исследовании внесинусовых поражений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанная история болезни — первый в нашей практике случай ПВЛ, который подтвержден данными иммунофенотипирования, методами проточной цитометрии и иммуноморфологического исследования, в Иркутской области. Впервые встретившись с необычным фенотипом, в котором отсутствовали как В-, так и Т-клеточные маркеры, присутствовали «плазмноклеточные» маркеры,

Таблица 1. Данные иммунофенотипирования патологических клеток

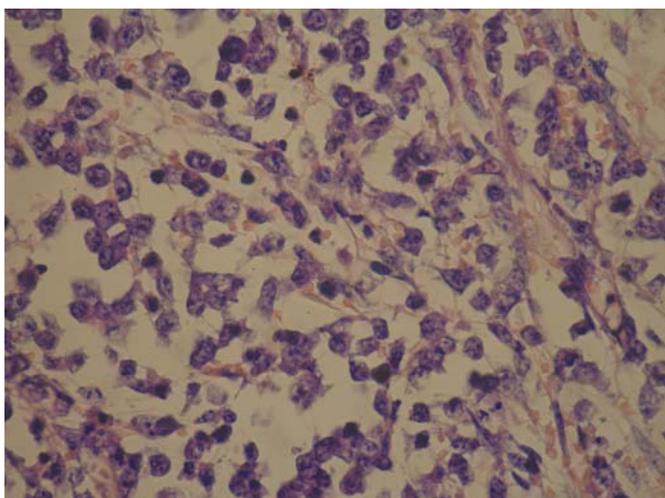
Маркер	Экспрессия по гейту, %	Маркер	Экспрессия по гейту, %	Коэкспрессия, %	
CD45	94	CD19	0	CD30/CD138	22
CD1a	0	CD20	4	CD45/CD16, CD56	21
CD3 IN	0	CD22 IN	0		
CD3 EXT	2	CD22 EXT	0		
CD14	10	CD79A	2		
CD4	0	IgM IN, EXT	0		
CD8	2	Kappa IN, EXT	0		
CD5	2	Lambda IN	22		
CD10	0	Lambda EXT	0		
CD16+56	23	CD23	4		
MPO	0	FMC7	0		
CD71	0	CD38	94		
CD30	32	Zap-70	0		
CD138	81	Ki-67	21		
CD34	0	CD117	0		
CD15	0	CD71	46		



**Рис. 1.** Лимфоцит в плевральной жидкости. Световая микроскопия,  $\times 1000$



**Рис. 2.** Макроскопическая картина: изменения брюшины



**Рис. 3.** Опухолевая лимфоидная инфильтрация брюшины,  $\times 400$

встречающиеся при плазмноклеточной миеломе, мы затруднялись в постановке диагноза. В стандартах диагностики лимфом отсутствуют рекомендации по определению HHV-8, и в данном случае оно не проводилось. Надеемся, что наше описание будет полезным как врачам-гематологам, так и врачам, занимающимся клинической лабораторной диагностикой, инфекционистам, терапевтам, хирургам. Очевидно, что данный случай свидетельствует о необходимости включения в стандарты обследования больных лимфомами определения ДНК HHV-8.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Cesarman E. Gammaherpesvirus and lymphoproliferative disorders in immunocompromised patients. *Cancer Lett.* 2011; 305(2): 163–74.
2. Пивник А.В., Пархоменко Ю.Г., Криволапов Ю.А. и др. Соматические проблемы ВИЧ-медицины: СПИД-ассоциированные лимфомы. *Онкогематология* 2007; 3: 27–37.
3. Simonelli C., Spina M., Cinelli R. et al. Clinical features and outcome of primary effusion lymphoma in HIV-infected patients: a single-institution study. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21(21): 3948–54.
4. Carbone A., Gloghini A. HHV-8-associated lymphoma: state-of-the-art review. *Acta Haematol.* 2007; 117(3): 129–31.
5. Luppi M., Trovato R., Barozzi P. et al. Treatment of herpesvirus associated primary effusion lymphoma with intracavity cidofovir. *Leukemia* 2005; 19: 473–6.
6. Carbone A., Cesarman E., Spina M. et al. HIV-associated lymphomas and gamma-herpesviruses. *Blood* 2009; 113(6): 1213–24.
7. Yi-Bin Chen, Aliyah Raheemullah, Ephraim Hochberg. Primary Effusion Lymphoma. *Oncologist* 2007; 12: 569–76.
8. Kishimoto K., Kitamura T., Hirayama Y. et al. Cytologic and immunocytochemical features of EBV negative primary effusion lymphoma: report on seven Japanese cases. *Diagn. Cytopathol.* 2009; 37(4): 293–8.
9. Brimo F., Popradi G. et al. Primary effusion lymphoma involving three body cavities. *Cytojournal* 2009; 6: 21. 1742.
10. Knowles D.M., Inghirami G., Ubriaco A. et al. Molecular genetic analysis of three AIDS-associated neoplasms of uncertain lineage demonstrates their B-cell derivation and the possible pathogenetic role of the Epstein-Barr virus. *Blood* 1989; 73: 792–9.
11. Boulanger E., Gerard L., Gabarre J. et al. Prognostic factors and outcome of human herpesvirus 8-associated primary effusion lymphoma in patients with AIDS. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 4372–80.
12. Gottwein E., Cullen B.R. A Human Herpesvirus MicroRNA Inhibits p21 Expression and Attenuates p21-Mediated Cell Cycle Arrest. *J. Virol.* 2010; 84(10): 5229–37.
13. Goto H., Hagiwara S., Hirai R. et al. *Rare Tumors* 2011; 3(1): e11.