

Специфическое поражение костей с гиперкальциемией при хроническом лимфолейкозе

М. А. Волкова, Н. А. Фалалеева, Т. Е. Бялик, Е. А. Османов,
В. Б. Ларионова, И. А. Курмуков, Ш. Р. Кашия, О. П. Трофимова,
М. А. Френкель, Н. Н. Тупицын, А. М. Ковригина

РЕФЕРАТ

Specific bone lesions and hypercalcemia in chronic lymphocytic leukemia

M. A. Volkova, N. A. Falaleeva, T. E. Bialik, E. A. Osmanov,
V. B. Larionova, I. A. Kurmuov, Sh. P. Kashia,
O. P. Trofimova, M. A. Frenkel, N. N. Tupitsyn,
A. M. Kovrigina

SUMMARY

This paper reports a rare case of CLL with hypercalcemia and osteolytic humerus lesion in a 39 years old patient who suffered from benign CLL during 7 years. A brief review of the literature with description of possible etiologic mechanisms responsible for these complications is presented.

Keywords:

chronic lymphocytic leukemia, hypocalcaemia, specific bone lesions.

N. N. Blokhin Cancer Research Center RAMS, Moscow

Контакты: volkova@orc.ru

Принято в печать: 13 сентября 2009 г.

В работе приводится описание больной, у которой в возрасте 32 лет установлен хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), а через 7 лет спокойно-го течения заболевания развилось специфическое поражение с переломом плечевой кости и гиперкальциемией. Излагаются данные литературы о частоте и возможных причинах специфического поражения костей при ХЛЛ.

Ключевые слова

хронический лимфолейкоз, гиперкальциемия, специфическое поражение костей.

ВВЕДЕНИЕ

Поражение костей с развитием гиперкальциемии, являющееся нередким осложнением при множественной миеломе, в качестве отдельных наблюдений описано при лимфоме Ходжкина, злокачественных неходжкинских лимфомах и хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ), при котором оно встречается наиболее редко. Так, S. A. Rosenberg и соавт. в обзоре, касающемся 1269 случаев неходжкинской лимфомы, указывают, что специфическое очаговое поражение костей отмечалось в 1–9% наблюдений при различных вариантах лимфомы, а при ХЛЛ — менее чем в 1% случаев.¹ Из проанализированных M. Vaturi и соавт. данных 1200 больных ХЛЛ только у 7 были обнаружены гиперкальциемия и специфическое поражение костей.² В опубликованной в 2006 г. работе S. Ailawadhi и соавт. указывают, что до сих пор при ХЛЛ всего описано не более 30 случаев поражения костей и гиперкальциемии.³

В начале заболевания поражение костей при ХЛЛ встречается как казуистическая редкость,⁴ в поздних стадиях, по данным M. M. Hansen, длительно наблюдавшего течение болезни у 189 больных ХЛЛ и проанализировавшего имеющиеся публикации, оно со-

ставляет в разных сериях наблюдений от 3 до 18%.⁵ В некоторых из описанных случаев одновременно с появлением симптомов поражения костей отмечалось значительное увеличение одного или нескольких лимфоузлов, морфологическое исследование которых выявило развитие синдрома Рихтера,^{6,7} в других — признаков такой трансформации не было и при гистологическом исследовании остеолитического очага обнаруживалась только инфильтрация зрелыми лимфоцитами.⁸

Как следует из опубликованных данных, во всех наблюдениях пациенты жаловались на локальную интенсивную боль, а при рентгенологическом исследовании обнаруживались очаговые остеолитические поражения костей.⁹ Иногда специфическое поражение костей является причиной переломов, чаще всего — длинных трубчатых или костей таза,¹⁰ как единичное наблюдение описано поражение нижней челюсти с ее двусторонним переломом.¹¹

Во всех известных нам публикациях сообщается об одном, максимум двух случаях, которыми ограничен опыт авторов, а в большинстве руководств об этом осложнении ХЛЛ даже не упоминается. Длительно изучая более 300 больных ХЛЛ, мы располагаем лишь одним наблюдением поражения костей с гиперкальциемией.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная Б.Н.И. Диагноз ХЛЛ, подтвержденный иммунологическим исследованием биопсированного лимфоузла, а позже — и костномозгового пунктата, установлен в 1999 г. в возрасте 32 лет. Отмечалась генерализованная лимфаденопатия, размер периферических лимфоузлов составлял 3–4 см в диаметре, внутригрудные лимфоузлы по данным УЗИ не были увеличены, размер забрюшинных лимфоузлов — от 2 до 6 см в диаметре. Печень не пальпировалась, селезенка выступала из-под края реберной дуги на 2 см. В картине крови при нормальных показателях уровня гемоглобина, числа эритроцитов и тромбоцитов имелся незначительный лейкоцитоз ($12-13 \times 10^9/\text{л}$) с умеренным лимфоцитозом (47–68 % лимфоцитов), в костномозговом пунктате при нормальной клеточности ($126 \times 10^9/\text{л}$) лимфоциты составляли 59,6 %. В трепанате подвздошной кости интерстициально и в виде очажков определялись мелкие лимфоидные клетки. При иммунофенотипировании костномозгового пунктата клетки с иммунофенотипом CD19+ CD5+ составляли 63,5 %, определялась экспрессия CD20, антиген CD38 экспрессировался на 65,9 % лимфоцитов.

С 1999 г. по май 2004 г. больная периодически получала лечение лейкераном: курсы по 10 мг в день, 50 мг в неделю до суммарной дозы 500 мг, всего за это время получила 5 таких курсов с интервалами 8–12 мес. Лечение давало сдерживающий эффект: размер лимфоузлов оставался незначительно увеличенным, селезенка пальпировалась в глубине подреберья, внутригрудные и забрюшинные лимфоузлы по данным УЗИ не превышали 2–3 см в диаметре, уровень гемоглобина и число тромбоцитов оставались нормальными, нормализовалось число лейкоцитов ($6-7 \times 10^9/\text{л}$), но оставался умеренный лимфоцитоз — в гемограмме 50–55 % лимфоцитов. В миелограмме количество лимфоцитов (июль 2002 г.) составляло 52 %. До мая 2004 г. состояние больной оставалось удовлетворительным. В мае 2004 г. отметила увеличение периферических лимфоузлов, при исследовании крови обнаружено увеличение количества лейкоцитов до $41 \times 10^9/\text{л}$ и лимфоцитов до 91 %. Получила 2 курса лечения по схеме СОР без отчетливого эффекта, после чего была назначена терапия сочетанием флударабина и циклофосфана (схема FC). С начала 2005 г. по апрель 2006 г. получила 6 циклов FC с вынужденными большими перерывами из-за развития генерализованного фурункулеза после 3-го курса терапии. Отмечалось сокращение размера лимфоузлов, лейкопения после каждого курса при нормальном количестве эритроцитов и тромбоцитов. В мае 2006 г. вновь стали увеличиваться лимфоузлы, особенно шейные, и появилась боль в области правого плеча. В июне 2006 г. обратилась в РОНЦ РАМН им. Н. Н. Блохина.

При осмотре отмечалось увеличение шейных лимфоузлов с образованием конгломератов до 5–7 см в диаметре, селезенка выступала из-под реберной дуги на 2 см, печень не пальпировалась. Движения в правой руке резко ограничены из-за боли в плече. В анализе крови: гемоглобин — 129 г/л, тромбоциты — $83 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты — $5,5 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты — 41 %. В миелограмме при нормальной клеточности 26 % лимфоцитов. В трепанобиоптате картина мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы/ХЛЛ. При рентгенологическом исследовании правой руки в нижней половине диафиза обнаружена зона мелкоячеистой литической деструкции с истончением, вздутием и разрушением коркового слоя и патологическим переломом плечевой кости (рис. 1). В других отделах признаков деструкции не выявлено. При радионуклидном исследовании обнаружено повышенное накопление радиофармпрепарата в области правого плечевого сустава,



Рис. 1. Рентгенограмма правой плечевой кости. Специфическое поражение

правой лопатки, правой плечевой кости. В других местах накопления препарата нет.

В связи с ухудшением состояния, появлением тошноты, рвоты и нарастанием слабости больная госпитализирована в отделение химиотерапии гемобластозов РОНЦ. При биохимическом исследовании крови установлено увеличение уровня креатинина до 181 мкмоль/л (норма — до 115 мкмоль/л) и кальция до 4,08 ммоль/л (норма — 2–2,6 ммоль/л). Больная получала дезинтоксикационную терапию и преднизолон, однократно было введено 4 мг зометы. Лечение быстро привело к нормализации уровня кальция в крови и улучшению общего состояния пациентки, после чего в связи с предполагаемым развитием синдрома Рихтера была выполнена биопсия плечевой кости и биопсия шейного лимфатического узла. При морфологическом и иммуногистохимическом исследовании материала, полученного при обеих биопсиях, обнаружена картина, полностью соответствующая субстрату В-ХЛЛ, без признаков развития крупноклеточной лимфомы.

Проведено лечение мабтерой в сочетании с препаратами схемы СНОР: мабтера — 700 мг, доксорубин — 90 мг, циклофосфан — 1400 мг, винкристин — 2 мг, преднизолон — по 50 мг 5 дней. В период цитостатической панцитопении после проведенного курса у больной развился грибковый язвенный мукозит, сопровождавшийся лихорадкой, отмечались проявления геморрагического диатеза — мелко- и крупноточечные кровоизлияния на коже туловища и нижних конечностей. Больная получала антибиотики, противогрибковые препараты, проводилась заместительная терапия (переливания эритроцитарной массы, концентрата тромбоцитов). Через месяц после поступления вновь отмечено нарастание уровня кальция в крови до 3,1 ммоль/л, в связи с чем опять введено 4 мг зометы. С 24.08. по 8.09.2006 г. больная получала лучевую терапию на правое плечо. Суммарная очаговая

доза на область костной деструкции составила 34 Гр. После окончания лучевой терапии вновь отмечено увеличение уровня кальция до 3,12 ммоль/л, в связи с чем введено 6 мг бондроната.

Несмотря на проводимое лечение, состояние больной прогрессивно ухудшалось, отмечалась почти постоянная лихорадка, резкая слабость, боль в правом плече. Сохранялась панцитопения, нарастала гипопропротеинемия и гипоальбуминемия. Исследование костномозгового пунктата 6.10.2006 г. показало следующее: костный мозг клеточный, 96,6 % составляют лимфоидные элементы, из которых 28,6 % — пролимфоциты и 68 % — лимфоциты, гранулоцитарный, эритроидный и тромбоцитарный ростки резко угнетены, их элементы — единичные в препарате.

Несмотря на активную заместительную, антибиотическую и противогрибковую терапию, 29.10.2006 г. больная скончалась. Родственники не дали разрешения на аутопсию.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая картина заболевания в нашем наблюдении сходна с имеющимися описаниями. Как и в большинстве опубликованных случаев, у нашей больной не было признаков развития диффузной крупноклеточной лимфомы (синдром Рихтера), несмотря на быстрое увеличение лимфоузлов и специфическое поражение кости с образованием перелома. Отличием является редкое, встречающееся не более чем у 10 % больных ХЛЛ, нарастание числа пролимфоцитов в терминальной стадии болезни. Нам удалось найти лишь одно описание прогрессирующего увеличения числа пролимфоцитов при ХЛЛ с одновременным развитием гиперкальциемии, послужившей причиной летального исхода. Проведенная аутопсия не выявила опухоли парашитовидных желез или наличия другой патологии, с которой можно было бы связать развитие гиперкальциемии.¹² Следует подчеркнуть, что увеличение количества пролимфоцитов при ХЛЛ обязательно демонстрирует переход в терминальную стадию, поскольку может быть преходящим и исчезать при успешной терапии.^{13,14}

Поражение костей при ХЛЛ и индолентных лимфомах также обязательно знаменует терминальную стадию болезни, имеются наблюдения, когда после успешной терапии больные в течение длительного времени оставались в удовлетворительном состоянии и вели активный образ жизни.¹⁵

Существуют различные предположения о причинах развития поражения костей и гиперкальциемии при ХЛЛ. Во всех описанных наблюдениях вокруг очагов лимфоидной инфильтрации в костной ткани обнаруживалось большое количество остеокластов, свидетельствующее об активном процессе разрушения кости. Еще в 1988 г. в журнале «Cancer» была опубликована работа С. Marcelli и соавт., изучавших состояние костной ткани у больных с В-клеточными опухолями, исключая множественную миелому. Авторы изучили данные у 8 больных ХЛЛ, 3 — волосатоклеточным лейкозом (ВКЛ) и 7 — с болезнью Вальденстрема (БВ). Исследование проводилось вскоре после установления диагноза, никто из них ранее не получал лечения. Ни у кого из обследованных больных не было каких-либо жалоб на боль в костях, так же как клинически или рентгенологически доказанного поражения костей и каких-либо метаболических нарушений, позволяющих заподозрить наличие такого поражения. Морфологический анализ, тем не менее, показал, что у 12 из 18 больных, в т.ч. у 6 из 8 больных ХЛЛ, у 4 из 7 больных БВ и у всех 3 больных ВКЛ, имелись признаки повышенной резорбции кости. Эти очаги рассасывания кости, однако, не были полностью аналогичны наблюдаемым

у пациентов с множественной миеломой. В то время как при множественной миеломе вокруг очагов разрушения кости всегда имеется большое количество крупных многоядерных остеокластов, при всех анализируемых в данной работе заболеваниях остеокласты были мелкими и одноядерными. Изучение соотношения резорбции кости и ее активного восстановления показало, что повышенное образование остеоида, как это бывает у здоровых лиц при костных травмах, наблюдалось только у 2 (14 %) больных.¹⁶

Причины поражения костей при ХЛЛ остаются не вполне ясными. Поскольку в некоторых случаях у больных с такими поражениями на секции обнаруживают опухоли парашитовидных желез, высказываются предположения, что гиперпаратиреозидизм является причиной разрушения костной ткани даже при отсутствии анатомических изменений в парашитовидных железах, поскольку опухолевые клетки могут продуцировать гормон, аналогичный гормону парашитовидных желез.¹⁷ Однако проведенные исследования показали, что этот механизм, действительно наблюдаемый при некоторых солидных опухолях, не является сколько-нибудь значимым при ХЛЛ.

Работами последних лет установлено, что основная роль в остеогенезе принадлежит системе цитокинов RANK/RANKL/OPG, относящихся к суперсемейству рецепторов фактора некроза опухоли.¹⁸ RANK — рецептор-активатор нуклеарного фактора каппа В (NF-κB) является трансмембранным гликопротеидом, имеющим в своем составе 616 аминокислот, он локализуется на гемопозитических клетках (дендритных клетках и циркулирующих моноцитах) и считается важнейшим цитокином, контролирующим метаболизм кальция, остеокластогенез и активацию остеокластов. Экспрессия RANK обнаружена также на опухолевых клетках при опухолях, часто метастазирующих в кости, — раке молочной железы и простаты. Ген, кодирующий образование RANK, локализован на хромосоме 18. RANKL — лиганд RANK, это белок, продуцируемый остеобластами, клетками стромы костей, В-лимфоцитами, активированными Т-лимфоцитами, мегакариоцитами. Он стимулирует резорбцию остеоцитов. В 1997 г. независимо в двух лабораториях было показано, что остеобласты, стромальные костные клетки и Т-лимфоциты продуцируют специфический гликопротеид, который стимулирует соединение RANKL с RANK. Был установлен кодирующий его ген, локализующийся на хромосоме 8. Этот гликопротеид блокирует дифференцировку остеокластов из их предшественников, предотвращая тем самым остеопороз, что было показано на мышах с удаленными яичниками. В одной из лабораторий он был назван OSIF — остеокластогенез — ингибирующий фактор,¹⁹ в другой OPG — остеопротегерин (протектирующий остеогенез).²⁰ Именно это название стало общеупотребительным.

В регуляции функционирования указанной выше системы участвуют многие цитокины (интерлейкины I и II, фактор некроза опухоли α), а также паратиреоидные гормоны, витамин D, простагландин E2.²¹ Активное изучение этой системы, ведущееся в последние годы, показало, что причиной ряда известных костных заболеваний (болезнь Педжета, системный ранний остеопетроз, наследственный остеозис, наследственная гиперфосфатазия) являются мутации генов, ведущие к нарушению передачи сигналов, обеспечивающих нормальное функционирование процессов образования и разрушения кости.^{22,23} Весьма вероятно, что причиной остеозиса при ХЛЛ также служат мутации генов, ответственных за функционирование системы костеобразования и разрушения. Это предположение согласуется с увеличением частоты остеозиса при ХЛЛ в поздних стадиях заболевания и при развитии синдрома Рихтера.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rosenberg S.A., Diamond H.D., Jaslowitz B., Craver L.F. Lymphosarcoma: a review of 1269 cases. *Medicine* 1961; 40: 31–84.
2. Vaturi M., Prokocimer M., Sidi Y. Hypercalcemia in chronic lymphatic leukemia patients. *Am. J. Hematol.* 1996; 53: 245–7.
3. Ailawadhi S., Baddoura F.K., Haumesser J.C. et al. Hypercalcemia and osteolytic bone lesions in B-cell chronic lymphocytic leukemia. A case report. *Clin. Leuk.* 2006; 1(1): 57–60.
4. McMillan P., Mundy G. Hypercalcaemia and osteolytic bone lesions in chronic lymphocytic leukemia. *Br. Med. J.* 1980; 281: 1107.
5. Hansen M.M. Chronic lymphocytic leukemia. Clinical studies based on 189 cases followed for a long time. *Scand. J. Haematol.* 1973; 18(Suppl.): 1–286.
6. Larberboym M., Kim Chun, Wisch N. Richter's syndrome Findings on Ga-67 and Bone Marrow Imaging. *Clin. Nucl. Med.* 1996; 21(4): 319–20.
7. Briones G., Cervantes E., Monserrat E., Rozman C. Hypercalcaemia in a patient with chronic lymphocytic leukemia evolving into Richter's syndrome. *Leuk. Lymph.* 1996; 21(5–6): 521–3.
8. Prescott L.F., Critchley J.A.J.H., Balali-Mood M. Hypercalcaemia and osteolytic bone lesions in chronic lymphocytic leukemia. *Br. Med. J.* 1980; 281: 1107.
9. Van der Castelle M., Verhoef G.E., Demuwink H., Zachee P., Boogqerts M.A. Hypercalcemia, monoclonal protein, and osteolytic bone lesions in chronic lymphocytic leukemia. *Ann. Hematol.* 1994; 69(2): 79–80.
10. Littlewood T.J., Lydon A.P.M., Barton C.J. Hypercalcaemia and osteolytic lesions associated with chronic lymphocytic leukemia — CLL. *J. Clin. Pathol.* 1990; 43: 877.
11. Wright G.W., Wiesenfeld D., Seymour J.F. Bilateral fracture of the mandible in chronic lymphocytic leukemia. Case report. *Austral. Dent. J.* 2008; 42: 20–4.
12. Lerner D., Esteves S., de Olivera M.S. B-CLL in PLL transformation associated with hypercalcemia. *Leuk. Lymph.* 1994; 12: 321–5.
13. Matutes E., Brito-Babapulle V., Yullie M.R. et al. Prolymphocytic Leukemia of B- and T-Cell Types. In: *Chronic Lymphoid Leukemias*. Basel: Marcel Dekker, 2001; 525–41.
14. Potel D., Rai K.R. Chronic lymphocytic Leukemia. In: *Hematology, Basic Principles and Practice*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005; 1437–54.
15. Prescott L.F., Critchley J.A.J.H., Balali-Mood M. Hypercalcaemia and osteolytic bone lesions in chronic lymphocytic leukemia. *Br. Med. J.* 1980; 281: 1107.
16. Marcelli Ch., Chappard D., Rossi J.-F. et al. Histologic evidence of an abnormal bone remodeling in B-cell malignancies other than multiple myeloma. *Cancer* 1988; 62: 1163–70.
17. Chin Wang J., Steier W., Kyaw Aung M., Tobin M.S. Primary hyperparathyroidism and chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1978; 42: 1964–9.
18. Wright H.I., McCarty H.S., Middleton J., Marshall M.J. Rank, Rankl and osteoprotegerin in bone biology and disease. *Curr. Rev. Musculoskelet. Med.* 2009; 2: 56–64.
19. Tsuda E., Goto M., Mochizuki S.I. et al. Isolation of novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997; 234: 137–42.
20. Simonet W.S., Lacey D.L., Dunstan C.R. et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89(21): 159–61.
21. Wada T., Nakashima T., Hiroshi N., Penninger J.M. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *TRENDS Mol. Med.* 2006; 12: 17–25.
22. Whyte M.P., Huhges A.E. Expansive skeletal hyperphosphatasia is caused by a 15-base pair tandem duplication in TNFRSF11A encoding RANK and is allelic to familial expansile osteolysis. *J. Bone Min. Res.* 2002; 17: 26–9.
23. Sobacchi C., Frattini A., Guerrini M.M. et al. Osteoclast-poor human osteopetrosis due to mutations in the gene encoding RANKL. *Nat. Genet.* 2007; 39: 960–2.

