

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-105-108

Диффузная В-крупноклеточная лимфома под маской хронического заболевания печени

Обухова О.В.^{1,2}, Хлынова О.В.¹

¹ Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, 614990, Пермь, Россия

² ГБУЗ «Пермская краевая клиническая больница», г. Пермь, Россия

Diffuse large B-cell lymphoma under the guise of chronic liver disease

O.V. Obukhova^{1,2}, O.V. Khlynova¹

¹ E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

² Perm State Regional Hospital, Perm, Russia

Для цитирования: Обухова О.В., Хлынова О.В. Диффузная В-крупноклеточная лимфома под маской хронического заболевания печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;168(8): 105–108. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-105-108

For citation: Obukhova O.V., Khlynova O.V. Diffuse large B-cell lymphoma under the guise of chronic liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;168(8): 105–108. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-105-108

Обухова Оксана Валентиновна, кафедра госпитальной терапии, доцент, к.м.н.; врач-пульмонолог

Хлынова Ольга Витальевна, кафедра госпитальной терапии, заведующий кафедрой, профессор, д.м.н., член-корреспондент РАН

Oksana V. Obukhova, Candidate of Medicine, Associate Professor Hospital Therapy Department; pulmonologist

Olga V. Khlynova, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Head of Hospital Therapy Department

✉ *Corresponding author:*

Обухова

Оксана Валентиновна

Oksana V. Obukhova

obukhova.o@list.ru

Резюме

В статье описан случай диагностики диффузной В-клеточной лимфомы, протекавшей под маской хронического заболевания печени. Заболевание дебютировало синдромом гепатоспленомегалии с минимальными явлениями цитолиза. В дальнейшем на фоне лимфопролиферативного заболевания развился инфекционный процесс (внебольничная пневмония), который маскировал В-симптомы и затруднял верификацию диагноза. В итоге, диагноз опухоли был установлен на основании морфологического исследования операционного материала (селезёнки) с помощью гистологического и иммуногистохимического методов.

Ключевые слова: лимфома селезенки, В-клеточная лимфома

Summary

The article describes the case of diffuse B-cell lymphoma, which occurred under the guise of a chronic liver disease. In the presented clinical case, the disease debuted with hepatosplenomegaly syndrome with minimal cytolysis. Subsequently, against the background of lymphoproliferative disease, an infectious process (pneumonia) developed, which masked B-symptoms and made it difficult to verify the diagnosis. As a result, the tumor diagnosis was established on the basis of morphological examination of the surgical material (spleen) using histological and immunohistochemical methods.

Key words: spleen lymphoma, B-cell lymphoma

Введение

Хронические заболевания печени характеризуются многообразием клинических и лабораторных синдромов с вовлечением различных органов и систем, что обусловлено мультифункциональностью данного органа. Одним из проявлений хронических заболеваний печени является синдром гепатоспленомегалии, нередко сопровождающийся явлениями гиперспленизма. Для пациентов с хроническими заболеваниями печени характерно наличие анемии, как правило, макроцитарной, а также лейкопении и тромбоцитопении в рамках гиперспленизма, связанной с повышением селезёночного пула тромбоцитов, усилением секвестрации клеток в селезёнке и снижением уровня тромбоэтина [1]. Подобные изменения картины периферической крови также характерны и для ряда гемобластозов, неходжкинских лимфом (НХЛ). Неходжкинские лимфомы развиваются из лимфоидной ткани периферических и внутриполостных лимфатических узлов, селезёнки, вилочковой железы и других органов. При этом В-клеточные лимфомы встречаются значительно чаще (85%) по сравнению с Т-клеточными (15%). Заболеваемость НХЛ в развитых странах за последние 20 лет увеличилась более чем на 50%. В России НХЛ составляют 2,55% всех злокачественных опухолей [2]. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) является наиболее распространенным вариантом лимфопролиферативных заболеваний взрослых (30% от всех неходжкинских лимфом). Заболеваемость ДВКЛ составляет 4–5 на 100 000 населения в год. Риск развития болезни увеличивается с возрастом (медиана 63 года). Гендерных особенностей заболеваемости не выявлено [3]. Для клиницистов лимфомы представляют сложную диагностическую проблему из-за отсутствия специфических клинических проявлений, что требует проведения дифференциальной диагностики с инфекционными заболеваниями, диффузными болезнями соединительной ткани и другими злокачественными новообразованиями.

Представляем клинический случай диффузной В-крупноклеточной лимфомы, протекавшей под маской хронического заболевания печени.

Пациент М., 63 лет, заболел в феврале 2019 года. Поводом для обращения к терапевту по месту жительства послужили жалобы на тяжесть в правом подреберье. При ультразвуковом обследовании органов брюшной полости выявлена умеренная гепатоспленомегалия, повышение трансаминаз менее чем в 1,5 раза. Маркеры вирусных гепатитов В, С не были обнаружены. В результате комплексного обследования был установлен диагноз — неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит; даны рекомендации по лечению: гепатотропные препараты (эссенциальные

фосфолипиды), диета № 5 по Певзнеру. В течение двух последующих месяцев пациент выполнял указанные рекомендации, однако чувство тяжести в правом подреберье сохранялось, наблюдалось прогрессирующее снижение массы тела. 01.04.2019 пациент отметил повышение температуры тела до 39°C, одышку при физической нагрузке, доступной ранее, малопродуктивный кашель, слабость, ночную потливость. 03.04.2019 он повторно обратился к терапевту по месту жительства. Состояние расценено как острое респираторное заболевание, назначена противовирусная терапия (ингавирин), антибактериальная (азитромицин, цефтриаксон), жаропонижающие препараты. На фоне проводимой терапии состояние не улучшалось. При рентгенографии органов грудной клетки выявлены очагоподобные тени инфильтративной плотности без чётких контуров в зоне S3, S9 слева, инфильтрация нижней доли справа. Было высказано предположение о внебольничной пневмонии и пациент госпитализирован в стационар по месту жительства, где в течение двух недель получал антибактериальную и симптоматическую терапию в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению внебольничной пневмонии [4]. В ходе госпитализации, несмотря на адекватную антибактериальную терапию, сохранялась фебрильная лихорадка, одышка, выраженная слабость, потливость. Обращала на себя внимание умеренная гепатоспленомегалия, выявленная при повторном ультразвуковом исследовании органов брюшной полости, анемия средней тяжести (уровень гемоглобина 87 г/л), тромбоцитопения лёгкой степени ($107 \times 10^9/\text{л}$), лейкопения ($3,6 \times 10^9/\text{л}$) с палочкоядерным сдвигом нейтрофилов, высокий уровень С-реактивного белка (более 50 мг/л). Ввиду отсутствия положительной клинической и рентгенологической динамики лёгочного процесса пациент был переведён на следующий этап оказания медицинской помощи — в пульмонологическое отделение Пермской краевой клинической больницы.

Анамнез жизни. Пациент не курит, алкоголь не употребляет. Профессиональные вредности отрицает. Наследственность по бронхо-лёгочным, онкологическим заболеваниям, болезням органов пищеварения неотягощена. Самостоятельный приём гепатотоксичных лекарственных препаратов отрицает. В 2013 году оперирован по поводу злокачественного новообразования предстательной железы, в дальнейшем у онколога не наблюдался.

Объективный статус. Общее состояние средней тяжести. Кожные покровы чистые, бледные, видимые слизистые бледные. Периферические лимфоузлы не увеличены. Повышенного питания (индекс массы тела 27,9 кг/м²). Выраженность

одышки по шкале MRC (Medical Research Council dyspnea scale — шкала одышки Британского медицинского исследовательского совета) 2 балла. Частота дыхательных движений 18 в минуту. Дыхание везикулярное, сухие хрипы на вдохе и выдохе в нижних отделах. Насыщение крови кислородом, измеренное методом пульсоксиметрии (SpO_2), в покое 91%. Частота сердечных сокращений 110 в минуту. Артериальное давление 130/80 мм рт. ст. Тоны сердца звучные, правильного ритма, систолический шум над всеми точками аускультации. Живот мягкий, безболезненный. Край печени пальпируется на 4 см ниже рёберной дуги, эластичный, безболезненный, в положении по Сали пальпируется нижний полюс селезёнки. Периферических отёков нет. Со слов пациента стул регулярный, оформленный, дизурических явлений нет.

Лабораторно-инструментальные методы обследования. В общем анализе крови наблюдалось незначительное снижение уровня лейкоцитов $3,7 \times 10^9$ /л, со сдвигом лейкоцитарной формулы: палочкоядерные нейтрофилы — 9%, сегментоядерные — 56%; лимфоциты 27%; тромбоцитопения (89×10^9 /л); анемия средней тяжести — гемоглобин 75 г/л, эритроциты $2,94 \times 10^{12}$ /л; гематокрит 24,1%; увеличение СОЭ до 56 мм/ч. При биохимическом анализе крови выявлено снижение уровня общего белка до 57,2 г/л за счёт альбуминов (39,98%), низкий уровень железа 1,78 мкмоль/л; повышение воспалительных показателей — С-реактивный белок 91,17 мг/л, фибриноген 6,1 г/л, альфа1-глобулин 9,23%, альфа2-глобулин 12,44%, прокальцитонин 0,854 нг/мл. Кроме того, в биохимическом анализе крови выявлено минимальное повышение уровня аланиновой аминотрансферазы (АЛАТ) 56,2 Ед/л, аспарагиновой аминотрансферазы (АСАТ) 52,8 Ед/л, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) 70,4 Ед/л при нормальном уровне общего билирубина, щелочной фосфатазы, альфа-амилазы. В общем анализе мочи наблюдалась протеинурия 0,43 г/л, остальные показатели в пределах нормальных значений. Также были выявлены нормальные уровни креатинина крови, мочевины, скорости клубочковой фильтрации, общего протатспецифического антигена, протромбинового индекса, глюкозы, натрия, калия. Обследование на гельминтозы методом иммуноферментного анализа не выявило антител к лямблиям, описторхису, токсокарам, эхинококкам, трихинеллам, аскаридам. Антитела к ВИЧ и маркеры гепатитов В, С не обнаружены.

По данным общего анализа мокроты: мокрота слизистая с лейкоцитами 25–30 в поле зрения, в лейкоформуле преобладают нейтрофилы, бактериоскопически в мокроте Грам-положительная флора. При бактериологическом исследовании мокроты роста патогенных и условно-патогенных микроорганизмов нет. При выполнении

фибронбронхоскопии выявлен двусторонний катаральный бронхит 1 степени.

В клинике была продолжена антибактериальная, симптоматическая терапия и при контрольном рентгенологическом обследовании отмечалась положительная динамика в виде уменьшения количества и размеров инфильтратов в лёгких. Динамика клинических проявлений была неоднозначной: у пациента уменьшилась одышка, достигнута нормальная SpO_2 . Однако, продолжали беспокоить ежедневные эпизоды фебрильной лихорадки без озноба, ночная потливость, сохранялась гепатоспленомегалия, анемия, тромбоцитопения и отсутствовала положительная динамика со стороны лабораторных показателей воспаления, что невозможно было объяснить наличием только лёгочного процесса.

В круг дифференциально-диагностического поиска были включены следующие заболевания: инфекционный эндокардит, гемобластозы, лимфопролиферативные заболевания (лимфогранулематоз, лимфома) и злокачественное новообразование брюшной полости. Эхокардиографическое исследование сердца патологии не выявило. При эзофагофиброгастроуденоскопии выявлены признаки катарального гастродуоденита, недостаточность нижнего пищеводного сфинктера. В стернальном пунктате: костный мозг умеренно клеточный, миелоидный росток на нижней границе нормы 54,2%; эритроидный росток раздражен 27,6%, индекс сдвига 0,86; тип кроветворения нормобластический; клетки лимфоидного ряда составляют 10%; мегакариоцитарный росток сохранён; метастазы не обнаружены. При иммунофенотипировании клеток костного мозга патологических клеток не выявлено. В результате анализа представлен фенотип зрелых поликлональных лимфоцитов. При ультразвуковом исследовании брюшной полости выявлены следующие изменения: выраженная гепатоспленомегалия, диффузные изменения в паренхиме селезёнки; неравномерное картирование селезёночной вены и ослабление васкуляризации в паренхиме селезенки; полип в жёлчном пузыре, аденопатия лимфоузлов в воротах печени. КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с контрастированием выявило: единичный субплевральный участок уплотнения (инфильтрат) в S9 нижней доли левого лёгкого; значительную спленомегалию ($170 \times 77 \times 175$ мм), зоны ишемического характера в структуре селезёнки; портальную гипертензию (воротная вена 16 мм, селезеночная вена — 11 мм); аденопатию отдельных лимфоузлов в воротах печени (10–15 мм); признаки липодистрофии печени.

Ввиду наличия значительной спленомегалии с проявлениями гиперспленизма, инфарктов селезёнки с резорбтивно-некротическим синдромом, признаков тромбоза селезёночной вены,

подпечёночной портальной гипертензии пациенту была показана спленэктомия.

На фоне проводимой терапии при контрольном лучевом обследовании грудной клетки наблюдалось полное разрешение инфильтративного процесса в лёгких и пациенту предложено оперативное вмешательство.

Верхняя срединная лапаротомия, спленэктомия выполнена в первом хирургическом отделении Пермской краевой клинической больницы. Макроскопическое описание операционного материала: селезёнка 20×16×10 см; поверхность серо-синюшная с очаговыми белесоватыми участками; капсула синюшная; на разрезе дряблой консистенции с обильным соскобом пульпы, с инфарктами; в паренхиме множественные субкапсулярные инфаркты треугольной формы преимущественно в верхнем и нижнем полюсе.

Заключение

Клинические проявления В-клеточных лимфом неспецифичны и многообразны. Как правило, они представлены общими симптомами (В-симптомами): немотивированная потеря массы тела (более 10% за шесть месяцев), лихорадка выше 38°C три и более дня подряд, повышенная потливость в ночное время. К местным симптомам относится увеличение периферических, внутригрудных и внутрибрюшных лимфоузлов; тошнота, рвота, диарея и боли в верхних отделах живота при локализации лимфомы в желудке и тонкой кишке; тянущие боли в левом подреберье, спленомегалия и гиперспленизм при лимфоме селезёнки [3, 5, 6].

В представленном клиническом случае заболевание дебютировало синдромом гепатоспленомегалии с минимальными явлениями цитолиза. В дальнейшем на фоне лимфопролиферативного

При гистологическом исследовании в паренхиме селезёнки множественные зональные сливные очаги опухолевых некрозов, в ряде участков распространённые очаги экстрамедуллярного кроветворения с клетками лимфоидного ряда — множественные диспластичные формы при выраженной редукции лимфоидных фолликулов. При иммуногистохимическом исследовании 8 образцов выявлены CD3+ и CD5+ в небольших группах лимфоцитов вокруг центральных артерий, CD20+ и PAX5+ диффузно в опухолевых клетках, CyclinD1-, CD23-, Ki67+ до 80% опухолевых клеток. Заключение: В-крупноклеточная лимфома с поражением селезёнки.

Для дальнейшего лечения пациент был направлен в Пермский краевой онкологический диспансер с диагнозом: диффузная В-крупноклеточная лимфома с поражением селезёнки.

заболевания развился инфекционный процесс (внебольничная пневмония), который маскировал В-симптомы и затруднял верификацию диагноза, а нормальные размеры периферических лимфатических узлов не позволяли использовать их в качестве диагностического материала. В итоге, диагноз опухоли был установлен на основании морфологического исследования операционного материала (селезёнки) с помощью гистологического и иммуногистохимического методов.

Своевременная диагностика лимфом представляет непростую клиническую задачу для врачей различных субспециальностей ввиду многообразия клинических проявлений [7]. Выбор правильной лечебной тактики при НХЛ должен осуществляться врачом онкологом/онкогематологом с учётом всех параметров, характеризующих заболевание на разных этапах его развития.

Литература | References

1. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчевыводящих путей. Практическое руководство. — М.: ГЭОТАР-Мед, 2002. — 864 с.
Sherlock Sh., Dooley J. Diseases of the liver and biliary tract. A practical guide. Moscow. GEOTAR-Med Publ., 2002, 864 p.
2. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2009. — т. 20. — № 3. — приложение 1.
Davydov M. I., Axel E. M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and the CIS countries in 2007. *Bulletin of the Russian Research Center for Surgery N. N. Blokhina RAMS*. 2009, vol. 20, no. 3. (Appendix 1)
3. Поддубная И. В. Неходжкинские лимфомы. «Клиническая онкогематология», издание 2-е, Руководство для врачей под ред. проф. Волковой М. А. — М.: Медицина, 2007, с. 724–770.
Poddubnaya I. V. Non-Hodgkin lymphomas. *Clinical Oncohematology*, 2nd Edition, Guide for Physicians. Moscow. Medicine Publ., 2007, pp. 724–770.
4. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С., Авдеев С. Н., Тюрин И. Е., Руднов В. А., Рачина С. А., Фесенко О. В. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых — М., ООО «Издательский дом «М-Вести», 2014. — 92 с.
Chuchalin A. G., Sinopalnikov A. I., Kozlov R. S., et al. *Clinical recommendations for diagnosis, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults*. Moscow, LLC M-Vesti Publishing House, 2014, 92 p.

5. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol.* 1999; 17 (12): 3835–49.
6. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. — Lyon: IARC, 2008.
7. Голованова Е. В., Слупская В. А., Хомерики С. Г., Князев О. В., Гудкова Р. Б. Генерализованная В-клеточная лимфома маргинальной зоны, протекающая под маской хронического заболевания печени // «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология». 2011, № 5, С. 97–103
Golovanova E. V., Slupskaya V. A., Khomeriki S. G., Knyazev O. V., Gudkova R. B. Generalized B-cell lymphoma of the marginal zone proceeding under the guise of a chronic liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2011, No. 5, pp. 97–103.