

Сочетание висцерального лейшманиоза и селезеночной В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны

У.Л. ДЖУЛАКЯН, А.У. МАГОМЕДОВА, В.Н. ДВИРНЫЙ, С.К. КРАВЧЕНКО

ФГБУ «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Visceral leishmaniasis concurrent with splenic marginal zone B-cell lymphoma

U.L. JULHAKYAN, A.U. MAGOMEDOVA, V.N. DVIRNYK, S.K. KRAVCHENKO

National Research Center for Hematology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Аннотация

Селезеночная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны (СЛКМЗ) — редкая В-клеточная неходжкинская лимфома (НХЛ), которая представлена морфологически зрелыми лимфоидными клетками, по своим иммунологическим характеристикам соответствующим лимфоцитам маргинальной зоны вторичного фолликула. Клинически характеризуется спленомегалией, умеренным лимфатическим лимфоцитозом, обычно очаговым поражением костного мозга, иногда умеренной секрецией моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови (обычно IgM или IgG) и/или моче и относительно доброкачественным течением. Лейшманиоз — трансмиссивное природно-очаговое инфекционное эндемическое заболевание, имеющее разнообразные клинические проявления. Мы приводим первый случай в России сочетания СЛКМЗ с висцеральным лейшманиозом у больной 52 лет, госпитализированной в гематологический стационар по поводу слабости, спленомегалии и лимфаденопатии. Одновременное обнаружение лимфомы и лейшманий в одном и том же биоптате крайне редко. Висцеральный лейшманиоз следует иметь в виду как оппортунистическую инфекцию у больных со злокачественными новообразованиями, особенно с ослабленным иммунитетом, проживающих или побывавших в эндемических областях.

Ключевые слова: селезеночная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, висцеральный лейшманиоз.

Splenic marginal zone B-cell lymphoma (SMZBCL) is a rare non-Hodgkin B-cell lymphoma that presents with morphologically mature lymphoid cells corresponding in their immunological characteristics to secondary follicular marginal zone lymphocytes. It is clinically characterized by splenomegaly, moderate lymphocytosis, usually focal bone marrow lesion, sometimes moderate of monoclonal immunoglobulin in the serum (generally IgM or IgG) and/or urea, and a relatively benign course. Leishmaniasis is a transmissible natural focal infectious endemic disease that has a great diversity of clinical manifestations. The authors describe Russia's first case of SMZBCL concurrent with visceral leishmaniasis in a 52-year-old female patient admitted to a hematology hospital with weakness, splenomegaly, and lymphadenopathy. The simultaneous detection of lymphoma and leishmaniasis in the same biopsy specimen is extremely rare. Visceral leishmaniasis should be borne in mind as an opportunistic infection in patients with malignancies, particularly in immunocompromised persons who live or have stayed in the endemic areas.

Keywords: splenic marginal zone B-cell lymphoma, visceral leishmaniasis.

ВЛ — висцеральный лейшманиоз
КМ — костный мозг
НХЛ — неходжкинские лимфомы

СЛКМЗ — селезеночная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны
СЭ — спленэктомия

Селезеночная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны (СЛКМЗ) — В-клеточная опухоль, представленная морфологически зрелыми лимфоидными клетками, по своим иммунологическим характеристикам, соответствующим лимфоцитам маргинальной зоны вторичного фолликула. Клинически характеризуется спленомегалией, умеренным лимфатическим лимфоцитозом, обычно очаговым поражением костного мозга (КМ), иногда умеренной секрецией моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови (обычно IgM или IgG) и/или моче и относительно доброкачественным течением [1—5].

Лейшманиоз — трансмиссивное природно-очаговое инфекционное эндемическое заболевание, имеющее разнообразные

клинические проявления. Возбудителем висцерального лейшманиоза (ВЛ) является *Leishmania donovani*. ВЛ распространен в странах Средиземноморья, Средней и Южной Азии, Африки и Южной Америки, а также на территории СНГ (Грузия, Азербайджан, Северный Кавказ). Смертность от нелеченого ВЛ у иммунокомпрометированных больных составляет 75—95% [6, 7].

В доступной литературе описано всего несколько случаев сочетания лейшманиоза (кожного и висцерального) при ходжкинских и неходжкинских лимфомах (НХЛ), остром лимфобластном лейкозе как у больных без ВИЧ-инфекции, но более часто у больных с ВИЧ-инфекцией [8—13]. В отечественной литературе мы не нашли сведений о сочетании ВЛ при НХЛ. В данной статье мы приводим собственное наблюдение сочетания ВЛ

Сведения об авторах:

Магомедова Аминат Умарасхабовна — в.н.с.
Двирный Валентина Николаевна — зав. лаб.
Кравченко Сергей Кириллович — зав. отд.-нием

Контактная информация:

Джулакян Унан Левонович — с.н.с.; 125167 Москва, Новый Зыковский пр.-д, 4; тел.: +7(495)612-6463; e-mail: julhaky@blood.ru

и СЛКМЗ, которое оказалось случайной находкой при исследовании операционного материала после спленэктомии (СЭ).

Описание клинического наблюдения. В январе 2008 г. в Гематологический научный центр МЗ РФ (ГНЦ) обратилась пациентка 52 лет, живущая на территории Грузии, с жалобами на слабость, потливость в вечернее время, субфебрильную температуру, похудание и непостоянные боли в верхней половине живота и левом подреберье. При обследовании обнаружена массивная спленомегалия, размером по данным ультразвукового исследования более 30×12 см, и висцеральная лимфаденопатия в виде увеличения абдоминальных лимфатических узлов. Периферической лимфаденопатии и гепатомегалии на момент обращения не выявлено. В гемограмме обнаружена трехростковая цитопения (гемоглобин 61 г/л, тромбоциты 84·10⁹/л, лейкоциты 3,7·10⁹/л) с лимфоцитозом до 95%. При морфологическом исследовании клеток периферической крови выявлены лимфоциты широкоплазменные с перинуклеарным просветлением с глыбчатой структурой хроматина ядра (см. рис. 1 на цв. вклейке). В биохимическом анализе крови — гиперпротеинемия (общий белок 145 г/л) за счет высокого содержания глобулинов, гипоальбуминемия (альбумин 18 г/л), повышение активности лактатдегидрогеназы до 749 ед/л без повышения активности печеночных ферментов. Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови позволило выявить поликлональную гипергаммаглобулинемию с повышением уровня циркулирующих иммунных комплексов и криоглобулинемии.

Учитывая трехростковую цитопению, массивную спленомегалию и висцеральную лимфаденопатию, у больной предположили лимфопролиферативное заболевание, в связи с чем выполнили трепанобиопсию и иммунофенотипирование лимфоидных клеток периферической крови и КМ.

При иммунофенотипировании лимфоидных клеток периферической крови выявлена моноклональная популяция лимфоцитов с фенотипом CD19⁺, κ⁺, CD20⁺ (высокая плотность), CD5⁻, CD23⁻, CD103⁻, CD25⁻, CD11c^{+/-}, LAIR-1⁻, соответствующая лейкоимизации В-клеточной лимфомы, наиболее вероятно маргинальной зоны селезенки.

При гистологическом исследовании трепанобиоптата обнаружены мелкие скопления лимфоидных позитивных по CD20 В-клеток, клональных по легкой цепи κ. Миелограмма без особенностей — КМ клеточный, мегакариоциты в достаточном количестве, расширение эритроидного ростка кроветворения, количество лимфоцитов более 25% с омоложенной структурой хроматина и широкой цитоплазмой.

С учетом цитопенического синдрома, массивной спленомегалии, данных иммунофенотипирования лимфоидных клеток больной в феврале 2008 г. выполнили СЭ с биопсией печени в качестве начальной терапии, применяемой при СЛКМЗ [2, 3].

При гистологическом исследовании биоптата селезенки обнаружено стирание рисунка ее строения за счет множественных фолликулоподобных структур разного размера. Количественный состав этих структур представлен небольшими лимфоидными клетками округло-овальной и неправильной формы ядрами с умеренно выраженной светлой цитоплазмой, наличием отдельных крупных клеток с округлыми ядрами, в части которых обнаружены клетки с включениями (фагоцитированные клетки), которые также обнаружены при цитологическом исследовании отпечатка селезенки (рис. 2 на цв. вклейке). Цитологическая находка позволила нам предположить ВЛ, который при пересмотре цитологических и гистологических препаратов паразитологами подтвердился. В биоптате печени выявлена очаговая лимфоидная инфильтрация из клеток преимущественно с неправильными

ядрами, что указывало на признаки вовлечения печени при лимфоме.

Учитывая также, что для диагностики ВЛ необходимо исследование пунктата КМ, пересмотрены ранее выполненные цитологические препараты КМ. Макрофагов с фагоцитированными паразитами и отдельно паразиты не обнаружены. Повторное исследование КМ оказалось безрезультатным.

При иммуногистохимическом исследовании биоптата селезенки обнаружено, что в фолликулоподобных структурах клетки, экспрессирующие легкие цепи κ иммуноглобулина, не содержатся включения в цитоплазме (рис. 3 на цв. вклейке). Установлен клинический диагноз селезеночной В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны с поражением печени, абдоминальных лимфатических узлов, КМ, протекающий с ВЛ.

Послеоперационный период протекал гладко, без особенностей, отмечалось повышение показателей периферической крови в виде нормализации количества тромбоцитов до 310·10⁹/л, лейкоцитов до 7,9·10⁹/л со снижением числа лимфоцитов до 42%.

Пациентка консультирована паразитологами, назначена терапия препаратом пентавалентной сурьмы. Проводилось несколько курсов лечения, последняя терапия завершена в ноябре 2008 г.

При обследовании в ноябре 2008 г. у больной отсутствовали потливость, слабость, отмечено увеличение массы тела на 5 кг. Гемограмма и биохимический анализ крови без особенностей.

После СЭ и лечения по поводу ВЛ у больной отмечено клинико-гематологическое улучшение. Последнее обследование выполнено в декабре 2014 г., данных, подтверждающих прогрессию СЛКМЗ, не получено. Длительность наблюдения составляет 83 мес.

Обсуждение

ВЛ — системное заболевание, которое характеризуется лихорадкой, анемией, лейкопенией, гепатоспленомегалией, потерей массы тела, что, как правило, развивается через несколько месяцев после первичного инфицирования [7], часто диагностируется у ВИЧ-инфицированных больных, но редко при онкологических заболеваниях. Трудность диагностики ВЛ у онкогематологических больных связана с неспецифическими проявлениями в виде лихорадки, слабости, гепатоспленомегалии, потери массы тела. Диагноз может быть возможным при серологическом исследовании или непосредственном обнаружении паразита в аспирате КМ [14, 15]. Кроме ВИЧ-инфекции наиболее распространенной причиной иммунодефицита являются онкогематологические заболевания, при которых ВЛ протекает бессимптомно [16—19].

В патогенезе СЛКМЗ большая роль уделяется антигенной стимуляции, микробным агентам [20, 21]; возможно, инфицирование лейшманиями послужило пусковым механизмом для развития лимфомы, которое достоверно подтвердить невозможно. В то же время иммунодефицит, развивающийся при НХЛ, благоприятно влияет на персистенцию инфекции. Одновременное обнаружение лимфомы и патогенов в одном и том же биоптате крайне редко [7, 8, 18].

Заключение

ВЛ следует иметь в виду как оппортунистическую инфекцию у больных со злокачественными новообразованиями, особенно с ослабленным иммунитетом, проживающих в пределах или побывавших в эндемических областях.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гериатрическая гематология. Заболевания системы крови в старших возрастных группах.* Под ред. Гриншпун Л.Д., Пивника А.В. М.: Медиум; 2012.
2. Джулакян У.Л., Обухова Т.Н., Капланская И.Б. Лимфоцитоз селезенки с перестройкой локуса гена BCL-6/3q27. *Гематология и трансфузиология.* 2009;54(3):48-52.

3. Силаев М.А., Караголян С.Р., Буланов А.Ю., Джулакян У.Л., Егорова Е.К., Магомедова А.У., Капланская И.Б., Пантелеев И.В. Спленэктомия при массивной и гигантской спленомегалии. *Гематология и трансфузиология*. 2011;56(1): 6-10.
4. Isaacson PG, Piris MA. Splenic marginal zone lymphoma. *Advances in Anatomic Pathology*. 1997;4:191-201.
5. Julhакян U, Magomedova A, Kravchenko S, Moiseeva T, Karagulyan S, Savenko T, Samoylova R, Kaplanskaya I, Obukhova T, Gemjyan E, Vorobjev A. Splenic marginal zone lymphoma: characteristics and treatment. *Haematologica*. 2011;96(Suppl 2): 393-394.
6. Piscopo TV, Mallia Azzopardi C. Leishmaniasis. *Postgraduate Med J*. 2006;82:649-657.
doi:10.1136/pgmj.2006.047340corr1.
7. Понировский Е.Н., Стрелкова М.В., Гончаров Д.Б., Жиренкина Е.Н., Черникова Ю.А. Висцеральный лейшманиоз в странах содружества независимых государств (СНГ): итоги и основные направления дальнейшего изучения. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2006;4:25-31.
8. Nadeem M. Mantle Cell Lymphoma with Leishmaniasis: A Rare Association. *J Rawalpindi Medical College*. 2013;17(1):150-152.
9. Domingues M, Menezes Y, Ostronoff F, Calixto R, Florencio R, Sucupira A, Souto-Maior AP, Ostronoff M. Coexistence of Leishmaniasis and Hodgkin's Lymphoma in a Lymph Node. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):e184-e185.
10. Toogeh G, Shirkoohi R, Keyhani M, Nickbin N, Najafi S, Salimi M, Farsi L, Ferdowsi S. Visceral Leishmaniasis Presented as Myelofibrosis and Low grade lymphoma in a Sporadic Region of Iran, Report a Rare Case. *Int J Hematol-Oncol Stem Cell Res*. 2010;4(3):36-39.
11. Madariaga M, Kohl S, Starlin R, Smith Ph, West W. Visceral Leishmaniasis in an HIV-infected Patient. *Infect Dis Clin Pract*. 2006;14(2):199-122.
12. Fakhar M, Asgari Q, Motazedian MH, Monabati A. Mediterranean visceral leishmaniasis associated with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Parasitol Res*. 2008;103:473-475.
13. Kumar R, Daga M, Kamble N, Sothwal A, Singh T, Nayak H, Raizada R. Rare association of Visceral leishmaniasis with Hodgkin's disease: A case report. *Infectious Agents and Cancer*. 2011;6(17):1-3.
doi:10.1186/1750-9378-6-17.
14. Kopterides P, Mourtzoukou EG, Skopelitis E, Tsavaris N, Falagas ME. Aspects of the association between leishmaniasis and malignant disorders. *Transactions of Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2007;101:1181-1189.
doi:10.1016/j.trstmh.2007.08.003.
15. Albrecht H, Sobottka I, Emminger C, Jablonowski H, Just G, Stoehr A, Kubin T, Salzberger B, Lutz T, van Lunzen J. Visceral leishmaniasis emerging as an important opportunistic infection in HIV-infected persons living in areas nonendemic for Leishmania donovani. *Arch Pathol Lab Medicine*. 1996;120:189-198.
16. Fernandez-Guerrero ML, Aguado JM, Buzon L, Barros C, Montalban C, Martin T, Bouza E. Visceral leishmaniasis in immunocompromised hosts. *Am J Med*. 1987;83:1098-1102.
doi:10.1016/0002-9343(87)90948-X.
17. Dereure J, Duong Thanh H, Lavabre-Bertrand T, Cartron G, Bastides F, Richard-Lenoble D, Dedet JP. Visceral leishmaniasis: Persistence of parasites in lymph nodes after clinical cure. *J Infect*. 2003;47:77-81.
doi:10.1016/S0163-4453(03)00002-1.
18. Kaee J, Nørgaard P, Himmelstrup B. Visceral leishmaniasis diagnosed in a patient with MALT lymphoma. *Eur J Intern Med*. 2007;18:235-237.
doi:10.1016/j.ejim.2006.09.033.
19. Boutros N, Hawkins D, Nelson M, Lampert IA, Naresh KN. Burkitt lymphoma and leishmaniasis in the same tissue sample in an AIDS patient. *Histopathology*. 2006;48:880-881.
doi:10.1111/j.1365-2559.2006.02434.x.
20. Felipe Suarez F, Lortholary O, Hermine O, Lecuit M. Infection-associated lymphomas derived from marginal zone B cells: a model of antigen-driven lymphoproliferation. *Blood*. 2006;107(8): 3034-3044.
doi:10.1182/blood-2005-09-3679.
21. Джулакян У.Л. Вирусные гепатиты и лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки: подходы к терапии. *Клиническая онкогематология*. 2012;6(1):120-123.

Поступила 23.06.2015