

# Клинический случай гиперэозинофильного синдрома в дебюте классической лимфомы Ходжкина

Товбик Н.А., Руденко Д.С., проф. Агеева Т.А., к.м.н. Травин М.А.

ГАУЗ АО «Амурский областной онкологический диспансер», г. Благовещенск

Повышение абсолютного числа эозинофилов в периферической крови более  $1,5 \times 10^9/\text{л}$  называют гиперэозинофилией. В большинстве случаев гиперэозинофилия имеет реактивный характер, сопровождая гельминтозы, аллергические реакции немедленного типа, васкулиты (синдром Чарджа–Стросса), солидные опухоли и лимфопролиферативные заболевания. Это поликлональный процесс, регулируемый эозинофилопоэтическими цитокинами, которые стимулируют пролиферацию эозинофилов и их предшественников. Выделяют также вариант реактивного гиперэозинофильного синдрома, вызванного неопухолевой экспансией клональных Т-лимфоцитов с aberrантным фенотипом (CD3-CD4+), которые продуцируют интерлейкин 5 (ИЛ-5), являющийся основным эозинопоэтическим цитокином. Этот вариант следует дифференцировать с гемобластозами, в основе которых лежит поражение стволовой клетки. При этом эозинофилы, и лимфоциты несут один и тот же молекулярный маркер (например, FGFR1). Для установления причины эозинофилии требуется тщательный сбор анамнеза (в т.ч. эпидемиологического и аллергологического), комплексная лабораторно-инструментальная диагностика. Для реактивной эозинофилии не характерны глубокая анемия, тромбоцитопения, миелоцитарный сдвиг в гемограмме, бластоз. При исследовании миелограммы процент клеток эозинофильного ряда может существенно не отличаться при реактивных и опухолевых эозинофилиях. При гистологическом исследовании трепанобиоптата в случае реактивной эозинофилии любого генеза соотношение жирового и кроветворного костного мозга в норме, эозинофильный росток преимущественно расширен за счет зрелых клеток без подавления других ростков миелопоэза. При МПЗ в костном мозге наблюдается редукция жировой ткани, миелоидная гиперплазия с подавлением эритроидного и мегакариоцитарного ростков, присутствие незрелых эозинофильных форм.

Если при молекулярно-генетическом исследовании не установлена клональность процесса, а также исключены заболевания, сопровождающиеся реактивной эозинофилией, устанавливается диагноз «идиопатический гиперэозинофильный синдром» (ИГЭС). По литературным данным у 20% пациентов с ИГЭС без признаков миелопролиферации при дальнейшем наблюдении был верифицирован диагноз лимфолипролиферативного заболевания. В таких случаях раннее назначение цитостатиков или глюкокортикостероидов (ГКС) может исказить течение заболевания и затруднить дальнейший диагностический поиск.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Анамнез:** Пациент И., 46 лет, болен с мая 2017 г., когда впервые стал беспокоить стойкий кожный зуд, не купируемый антигистаминными препаратами. В течение месяца отметил ежедневное повышение температуры тела максимально в вечернее время до  $39,6^\circ\text{C}$  с ознобами и профузной ночной потливостью. При экстренной госпитализации в ГКБ в клиническом анализе крови выявлен прогрессивно нарастающий гиперлейкоцитоз максимально до  $64 \times 10^9/\text{л}$  с гиперэозинофилией 76%, анемия легкой степени. При сборе эпидемиологического и аллергологического анамнеза особенностей не выявлено; из сопутствующих заболеваний – серопозитивный ревматоидный артрит с 2015 г. По данным лабораторно-инструментального обследования данных за активный инфекционный процесс (в т.ч. гельминтозы) не получено; по КТ – лимфаденопатия подмышечных л/у слева и л/у средостения максимально до 13мм, 2 очага в S5 справа 4 и 7мм. Пациент был консультирован гематологом, в миелограмме – лейкомоидная реакция эозинофильного типа (бласты в норме – 1%, **выраженная эозинофилия** 66% всех стадий созревания, незначительное нарушение созревания эритрокариоцитов). В течение двух недель проводилась массивная антибактериальная / противогрибковая терапия (цефтриаксон, метрогил, цефепим, леволет, меронем, ванкомицин) и дезинтоксикационная терапия без выраженного эффекта. 26.06.17г в условиях торакального отделения была выполнена торакоскопия, биопсия л/у средостения; цитологически – эозинофильная инфильтрация, клетки Ходжкина, Березовского-Штернберга. Гистологически – эозинофильная инфильтрация с некрозами, единичные клетки типа Березовского-Штернберга.

Пациент был направлен в областной онкодиспансер с диагнозом Лимфома Ходжкина, дообследован в условиях химиотерапевтического отделения, дополнительно была выполнена трепанобиопсия подвздошных костей; 20.07.17 г. произведен пересмотр первичного гистологического материала в РЦ ВМТ г. Новосибирск – структура л/у полностью стерта, диффузно-нодулярный смешанно-клеточный инфильтрат из лимфоидных клеток, гистиоцитов, эозинофилов и плазматических клеток; между клетками инфильтрата в большом количестве – крупные одноядерные клетки типа L&H, клетки Ходжкина, клетки типа Березовского-Штернберга-Рид. ИГХ-исследование от 20.07.17г: CD3 ++++, CD15 +++ на мембранах крупных опухолевых клеток, CD30++++, CD20-, Pax5 слабо+ на ядрах опухолевых клеток, EBV слабо+. Костный мозг гиперклеточный, объем кроветворной ткани – 95%, определяется коллагеновый фиброз, в толще которого – многочисленные гистиоциты, малые лимфоциты и созревающие элементы эозинофильного ряда; островковый тип строения утрачен, резко сужены ростки кроветворения, лейкоэритробластическое соотношение смещено в сторону «белого» ростка, гранулоцитарный росток резко расширен за счет созревающих элементов эозинофильного ряда, дозревание до зрелых форм сохранено; в части лакун сформированы очаги грубоволокнистого фиброза с опухолевыми клетками типа Березовского-Штернберга-Рида и Ходжкина, при ИГХ исследовании опухолевые клетки экспрессируют CD30 антиген.

Таким образом, основываясь на результатах проведенного обследования, был выставлен заключительный клинический диагноз: Лимфома Ходжкина, смешанно-клеточный вариант, IV BE стадии, с поражением подмышечных л/у, л/у средостения, S5 правого легкого, костного мозга. Лейкомоидная реакция эозинофильного типа.

**Объективный осмотр:** на момент поступления в химиотерапевтическое отделение: общее состояние пациента относительно удовлетворительное, активность по шкале Карновского 70%, ECOG=2. Кожный покров бледный, влажный, на коже голеней – следы расчесов. По органам и системам – без особенностей.

**Локально:** увеличение п/м л/у с обеих сторон в количестве 2–3 до 1,5–2,0 см, туго-эластичные, малоподвижные, б/б. В гемограмме – **гиперлейкоцитоз до  $87,9 \times 10^9/\text{л}$  с гиперэозинофилией 75%**, ускорение СОЭ до 41 мм/ч; ЛДГ в норме (208,3 Ед/л).

**Проведенное лечение:** С учетом выраженных явлений опухолевой интоксикации, до получения окончательного результата морфологического, иммуногистохимического исследований была начата предфаза по схеме: дексаметазон 20 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфан 200 мг/м<sup>2</sup> №5 с 12.07.17 г. На фоне проводимого лечения в динамике отмечено снижение лейкоцитоза до  $36,0 \times 10^9/\text{л}$  с эозинофилией 30%; сохранился выраженный кожный зуд, профузная потливость, гипертермия в вечернее время до  $38,5^\circ\text{C}$ .

С 25.07.17г начаты курсы ПХТ по схеме BEACOPP-14, за время проведения 1-го курса полностью купирован кожный зуд, явления опухолевой интоксикации, нормализовались показатели «белой» крови (в гемограмме от 31.07.17 г.: лейкоциты =  $5,7 \times 10^9/\text{л}$ , эозинофилы – 3%). На 01.09.17 г. проведено 3 курса ПХТ по схеме BEACOPP-14, по данным контрольной КТ ОГК – патологических изменений не выявлено.

Планируется проведение 6 – 8 курсов ПХТ по схеме BEACOPP-14 (в зависимости от переносимости, показателей крови), контрольная КТ ОГК, ОБП, билатеральная трепанобиопсия подвздошных костей по завершении курсов ПХТ, ПЭТ/КТ – контроль. Консультация радиолога для решения вопроса о проведении лучевой терапии на первоначальные зоны поражения – л/у средостения и подмышечные л/у.

## ВЫВОДЫ

Гиперэозинофилия играет важную роль в патофизиологии лимфомы Ходжкина, поскольку эозинофилы продуцируют клеточные лиганды для суперсемейства TNF-рецепторов (CD40, CD30, CD95/Fas), которые участвуют в передаче сигналов к пролиферации на поверхности клеток типа Березовского-Штернберга-Рид. Частота встречаемости эозинофилии достигает 15% при лимфоме Ходжкина, что служит неблагоприятным прогностическим фактором у пациентов с эозинофилией в комбинации с лейкоцитозом (BLNI-study: Selective peripheral blood eosinophilia associated with a survival advantage in Hodgkin's disease. J Clin Pathol 40: 1246–1249). Венесуэльская группа ученых продемонстрировала низкие показатели выживаемости без прогрессирования у пациентов с ЛХ, ассоциированной с эозинофилией (Blood eosinophilia in Hodgkin's disease: a follow up of 25 cases in Venezuela. Cancer 69:1248), что может служить основанием для обсуждения возможных терапевтических опций для консолидации ремиссии пациентам с III/IV стадией лимфомы Ходжкина, ассоциированной с гиперэозинофилией.

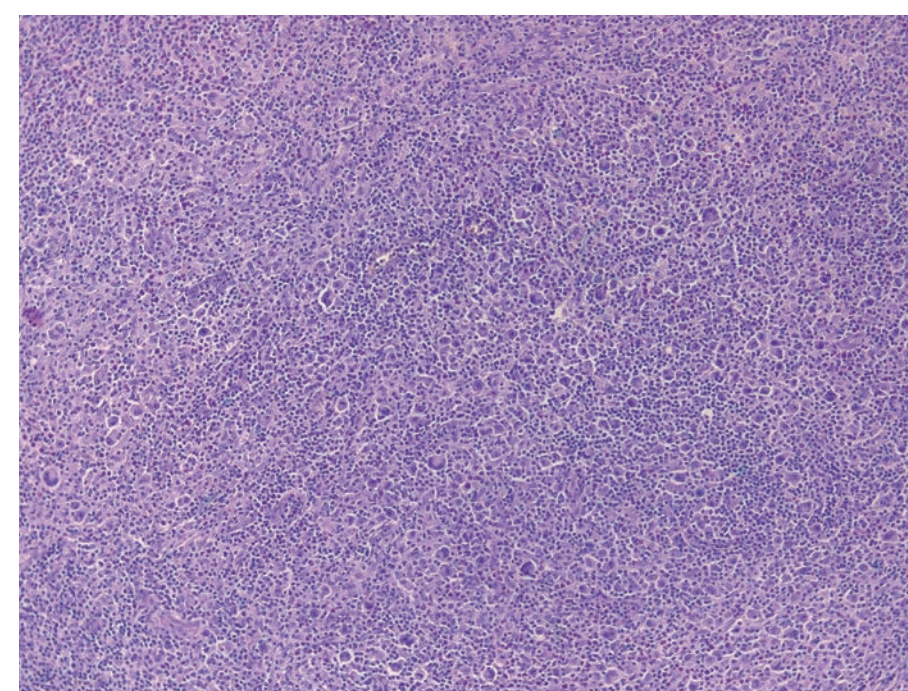


Рис. 1. Микроскопическая картина пораженного лимфоузла

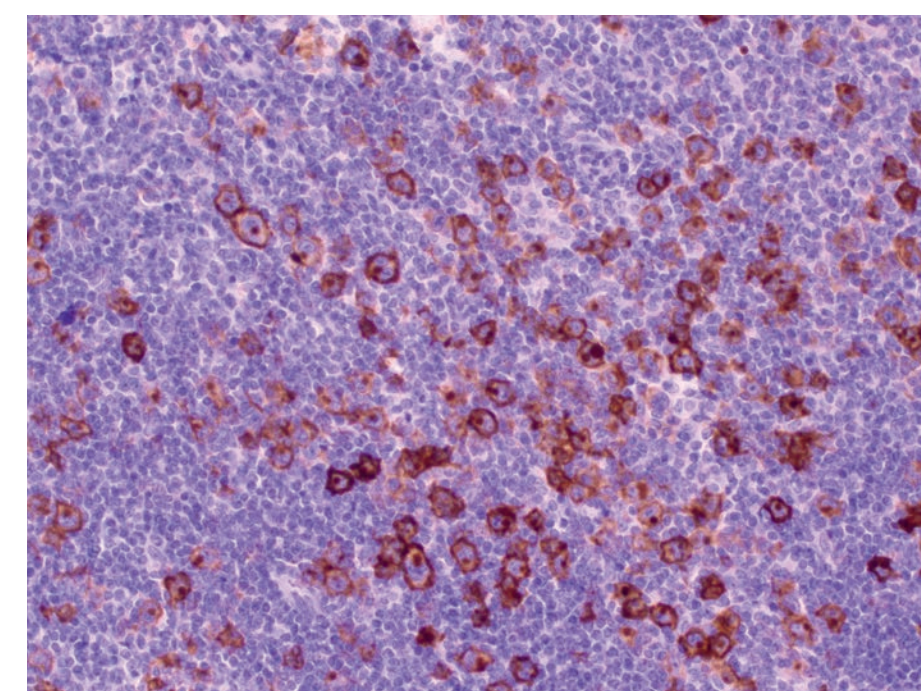


Рис. 2. Реакция с CD30, увеличение x200

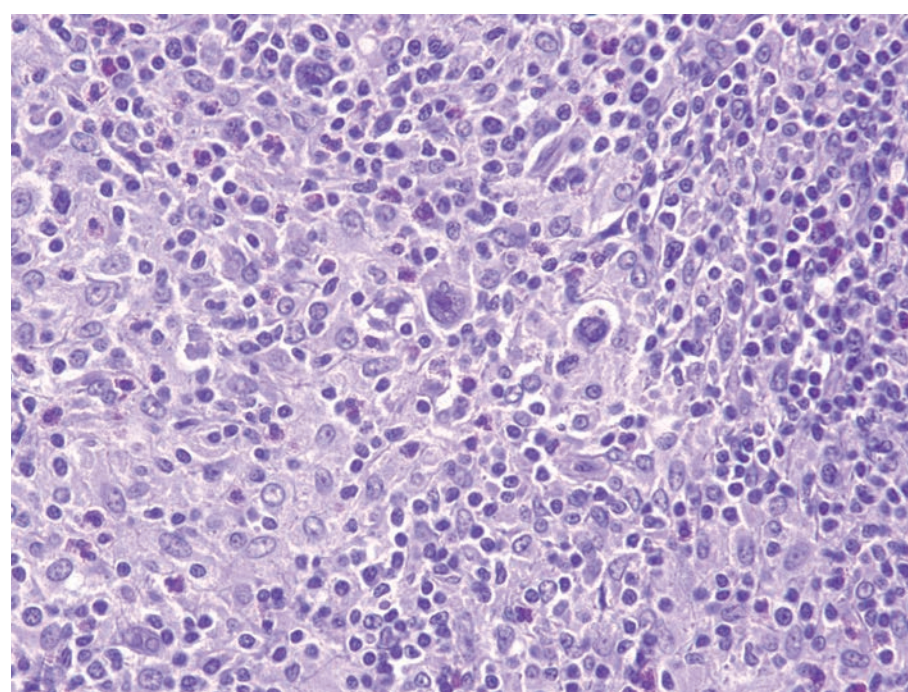


Рис. 3. Клетки Ходжкина

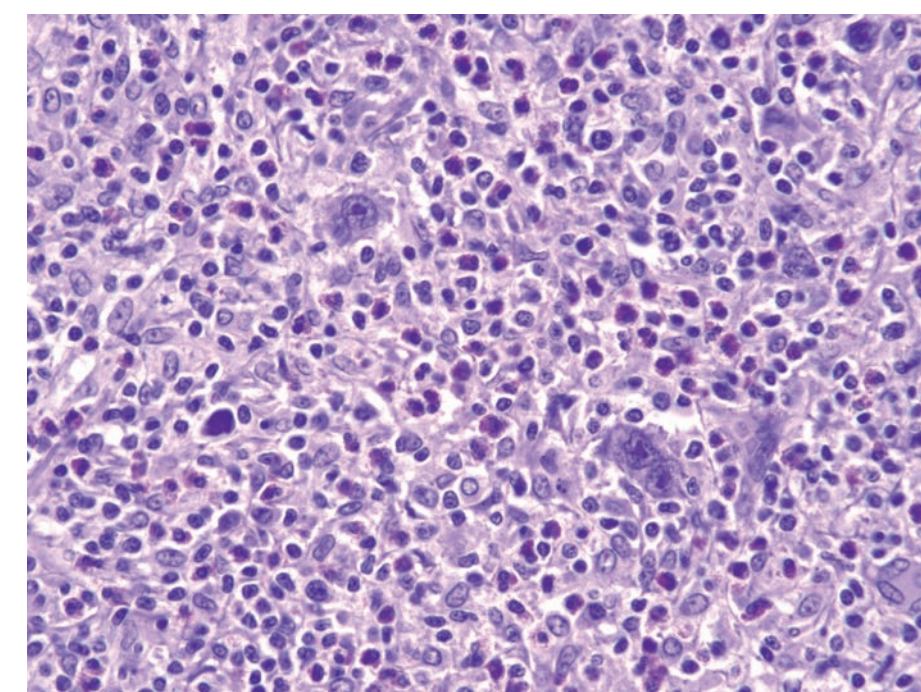


Рис. 4. Клетки типа Березовского-Штернберга-Рид

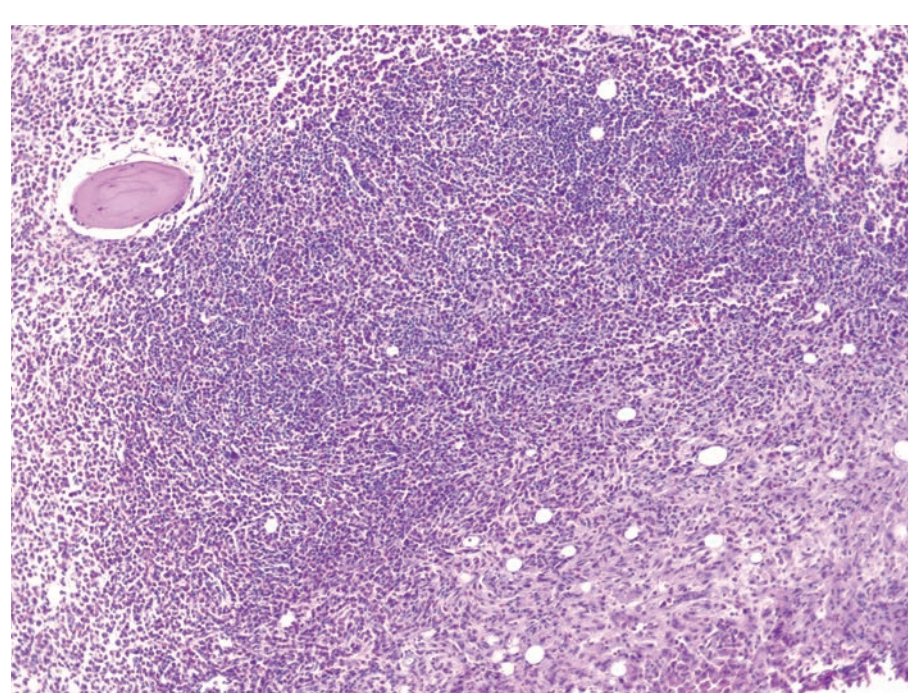


Рис. 5. Трепанобиоптат КМ, увеличение x100

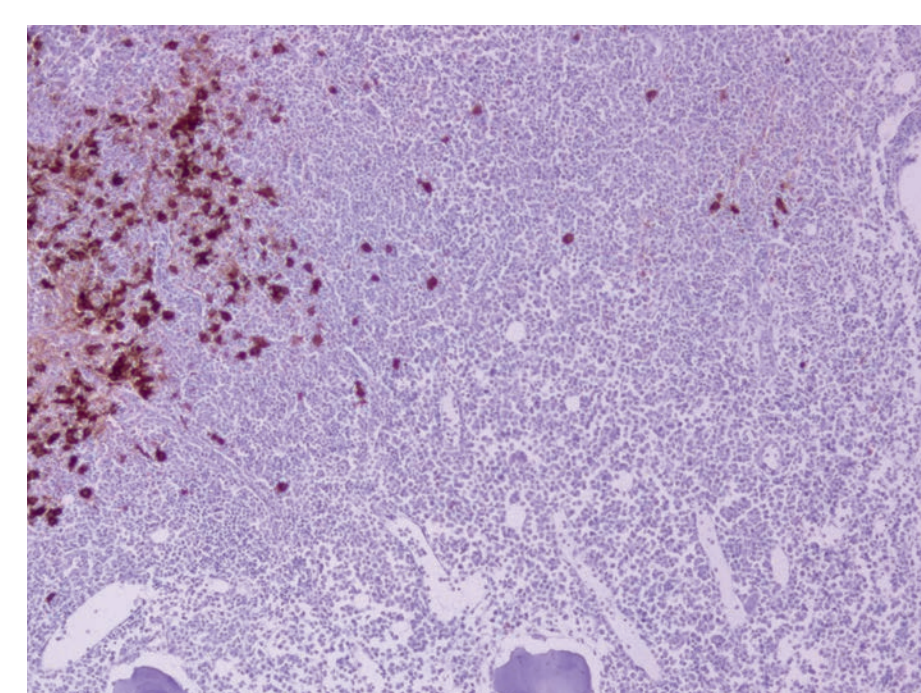


Рис. 6. Реакция с CD30 опухолевого инфильтрата КМ, увеличение x100