

УДК 616.381-002-073.756.8-089.06:616-097-022

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-2-83-90>

ТРИ АНАЛОГИЧНЫХ СЛУЧАЯ ПЛАЗМОБЛАСТНОЙ ЛИМФОМЫ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ

© ¹Н. В. Климова*, ¹А. А. Гаус, ²А. О. Рамзина, ²И. В. Бажухина¹Сургутский государственный университет Ханты-Мансийского автономного округа — Югры, г. Сургут, Россия²Сургутская окружная клиническая больница, г. Сургут, Россия

Представлены рентгеноморфологическая и клиническая картина трех случаев плазмобластной лимфомы у ВИЧ-инфицированных с характерной локализацией опухолевого процесса в области голова-шея. Плазмобластные лимфомы являются достаточно редкой патологией, отличающейся крайне агрессивным течением и множественностью поражения. Ввиду этого они представляют собой медицинскую проблему, поскольку несвоевременная диагностика данной опухоли приводит к высокой частоте рецидивов, а значит к неблагоприятному прогнозу.

Ключевые слова: лимфомы головы и шеи, агрессивное течение, поздняя диагностика, рецидив

*Контакт: Климова Наталья Валерьевна, knv@mail.ru

THREE SIMILAR CASES OF PLASMABLASTIC LYMPHOMA AMONG HIV-INFECTED

© ¹N. V. Klimova*, ¹A. A. Gaus, ²A. O. Ramzina, ²I. V. Bazhuhina¹The Surgit State University of The Khanty-Mansi Autonomous Okrug — Ugra», Surgut, Russia²The Surgut County Clinical Hospital, Surgut, Russia

X-ray morphological and clinical picture with three cases of plasmablastic lymphoma among HIV-infected with a distinctive localization of neoplastic process in the head-neck area is observed. Plasmablastic lymphoma is quite a rare pathology, characterized by extremely aggressive course of the disease and multiplicity of damage. Due to this fact, it represents a medical issue, as late diagnosis of the tumor leads to a high frequency of relapse and, accordingly, to poor prognosis.

Keywords: lymphoma of a head and neck, aggressive course, late diagnosis, relapse

*Contact: Natalya V. Klimova, knv@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Климова Н.В., Гаус А.А., Рамзина А.О., Бажухина И.В. Три аналогичных случая плазмобластной лимфомы у ВИЧ-инфицированных // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2022. Т. 14, № 2. С. 83–90, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-2-83-90>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Klimova N.V., Gaus AA, Ramzina AO, Bazhukhina I.V. Three similar cases of plasmablastic lymphoma in HIV-infected persons // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2022. Vol. 14, No. 2. P. 83–90, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-2-83-90>.

Введение. Плазмобластная лимфома (ПБЛ) представляет собой отдельный вариант диффузной В-крупноклеточной лимфомы, связанной с ВИЧ-инфекцией. Это редкое высокозлокачественное новообразование, на долю которого приходится менее 2% всех случаев ВИЧ-ассоциированных

лимфом [1]. Впервые эта лимфома была описана в 1997 г. Штейном как высокозлокачественная неходжкинская лимфома у ВИЧ-инфицированного пациента. В 2008 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала ПБЛ отдельным заболеванием и классифицировала его как В-клеточную

лимфому, с локализацией в полости рта у ВИЧ-инфицированных пациентов¹. В литературе описано небольшое количество наблюдений пациентов с данной патологией. Так, J. Castillo и соавт. (2008) проанализировали 120 случаев плазмобластной лимфомы на фоне ВИЧ-инфекции. Из данного исследования были сделаны следующие выводы: болезнь в 7 раз чаще встречается у мужчин и развивается в среднем через 5 лет после выявления ВИЧ-инфекции, а средняя продолжительность жизни составила около 15 мес. Средний возраст на момент постановки диагноза составляет примерно 50 лет, но у пациентов с ВИЧ-инфекцией — до 38 лет [1].

Этиология плазмобластной лимфомы неясна. Подобно другим неходжкинским лимфомам, таким как лимфома Беркитта и первичная выпотная лимфома, плазмобластная лимфома имеет тесную связь с вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ).

Патогенез ПБЛ плохо изучен и, вероятно, определяется сложными биологическими взаимодействиями между иммунодефицитом, вызванным ВИЧ-инфекцией, с коинфекцией онкогенными вирусами и хронической иммунной активацией. В основе патогенеза плазмобластной лимфомы у ВИЧ-инфицированных пациентов, как и при других формах лимфом, лежат четыре основных механизма: продолжительность и степень иммунодефицита или иммуносупрессии; хроническая пролиферация или истощение В-клеток из-за хронической антигенной стимуляции; потеря иммунного контроля над онкогенным вирусом герпеса, таким как ВЭБ и неполное восстановление иммунной системы [2].

Патогистологические особенности часто неоднозначны, что затрудняет постановку правильного диагноза. Неопластические клетки экспрессируют маркеры плазматических клеток, такие как CD38, MUM1, CD138, VS38c, при этом отрицательные в отношении типичных В-клеточных антигенов (например, CD20, CD79α)².

ПБЛ характеризуется своей предрасположенностью к поражению ротовой полости как у ВИЧ-инфицированных людей, так и у ВИЧ-отрицательных. Однако частота орального поражения у ВИЧ-положительных в 3 раза выше (58%), чем у ВИЧ-

отрицательных пациентов (16%). Другие менее распространенные экстраоральные участки включают ЦНС, придаточные пазухи носа, средостение, легкие, печень. В литературе сообщается также и о поражении костного мозга в 30% случаев как у ВИЧ-положительных, так и у ВИЧ-отрицательных пациентов [2].

Обзор литературы показывает, что общий ответ на химиотерапию составляет 77%, при этом 46% пациентов достигли полного ответа, а 31% — частичного ответа. Несмотря на хороший ответ на химиотерапию, средняя выживаемость составляет 14 месяцев, а показатель общей выживаемости за 5 лет — 31% [2].

Для постановки диагноза требуется правильно проведенная биопсия ткани образования или лимфатического узла, с тщательным соблюдением всех правил осуществления данной манипуляции. Эксцизионная биопсия является «золотым стандартом» при верификации ПБЛ. Однако в случае затрудненного доступа к месту опухолевого роста возможно проведение стержневой биопсии и тонкоигольной аспирации³. Методом выбора в диагностике и дифференциальной диагностике, распространенности процесса, а также навигации для пункционной биопсии являются компьютерная и магнитно-резонансная томография с различными вариантами постпроцессинговой обработки изображения.

Материалы и методы. В настоящее время мы располагаем тремя клиническими наблюдениями ВИЧ-инфицированных пациентов с однотипной локализацией плазмобластной лимфомы. Все представленные наблюдения являются вариантами первичной диагностики заболевания. Лучевые методы исследования (КТ, МРТ) пациентам были выполнены при первом обращении за медицинской помощью. Все три клинических случая демонстрируют запущенность процесса, большой объем поражения, в результате позднего обращения пациентов в лечебное учреждение.

Исследование было выполнено на 128-срезовом компьютерном томографе с применением различных вариантов постпроцессинга. При МСКТ высокoinформативными реконструкциями являются

¹ Gonzalo Vera, Plasmablastic lymphoma as a manifestation of the human immunodeficiency virus: Case report // Journal of Clinical and Experimental Dentistry. 2020 Apr. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32382394/> Дата обращения: 07.12.2021.

² Zizzo M. Oral plasmablastic lymphoma: A case report // Medicine. 2020. September 25. https://journals.lww.com/medjournal/Fulltext/2020/09250/Oral_plasmablastic_lymphoma__A_case_report.47.aspx Дата обращения 07.12.2021.

³ Elyamany G., Al Mussaed E., Alzahrani A.M. Plasmablastic Lymphoma: A Review of Current Knowledge and Future Directions. <https://www.hindawi.com/journals/ah/2015/315289/> Дата обращения: 31.01.2022.

мультипланарные, криволинейные и 3D-реформации. Для МРТ мы использовали специальные программный модуль рабочей станции Multivox для мультипланарных реконструкций МР-изображений, выполненных в различных плоскостях.

Результаты и их обсуждение.

Клинический случай № 1. В июне 2020 г. к отоларингологу обратился пациент Г., 40 лет с диагнозом ВИЧ-инфекция, АРВТ с марта 2020 г. CD4 — 296 кл/мл. Вирусная нагрузка — 1200 коп/мл. Из анамнеза известно, что в апреле 2020 г. обращался к участковому терапевту с жалобами на снижение массы тела на 30 кг в течение 3 месяцев, в амбулаторных условиях произведен онкопоиск — данных, свидетельствующих об онкопатологии, не выявлено. На момент обращения

носового хода, по результатам которой иммуноморфологическая картина в исследованном материале соответствовала плазмобластной лимфоме. При этом выявлялась экспрессия CD45, MUM1, CD38, CD10, Vim; часть клеток экспрессировала CD30, слабо фокально — CD45RO, некоторые клетки — bcl6. Маркер пролиферативной активности Ki67 составлял 98–99% клеток инфильтрата. Экспрессии CD20 не было выявлено.

Пациенту было проведено 5 курсов химиотерапии по протоколу СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон).

При последующей госпитализации на очередной курс химиотерапии у пациента появились жалобы на отсутствие чувствительности от уровня сосков до нижних конечностей. Также пациент отметил



Рис. 1. МСКТ придаточных пазух носа: а — аксиальная проекция; б — коронарная проекция; в — 3D-реконструкция
Fig. 1. MSCT of the paranasal sinuses: a — axial view; б — coronal view; в — 3D reconstruction

жалобы на затрудненное носовое дыхание, периодические обильные носовые кровотечения длительностью до 5 мин, увеличение в размерах носа и припухлость левой щеки с распространением на подглазничную область. Пациент госпитализирован для дальнейшего дообследования, проведена компьютерная томография придаточных пазух носа с болюсным контрастным усилением (рис. 1). Выявлено объемное образование, тотально выполняющее левую верхнечелюстную пазуху (ВЧП) с распространением в лобную, клиновидную пазуху, ячейки решетчатого лабиринта с деструкцией латеральной, медиальной стенок левой ВЧП, нижней стенки левой орбиты, частичной деструкции левой верхней челюсти, с отсутствием зубов на этом участке. Образование распространяется в полость носа, левую подглазничную область и мягкие ткани крылонёбной ямки через костные дефекты.

Для биопсии образования была проведена частичная резекция опухолевой массы правого

появление подкожного образования на передней поверхности бедра. По данным МРТ в грудном отделе позвоночника была выявлена интрадуральная инфильтрация с вовлечением спинного мозга (рис. 2), а по данным МСКТ — образование подкожной клетчатки правого бедра (рис. 3).

После выполнения резекции образования передней поверхности правого бедра с последующим гистологическим и иммуногистохимическим анализом была подтверждена плазмобластная лимфома.

Во время госпитализации для проведения полихимиотерапии (ПХТ) по протоколу HyperCVAD/НМА у больного отмечались цитопенический и гипокоагуляционный синдромы, дисэлектролитные нарушения, высокий уровень острофазовых показателей. На фоне иммунодефицита выявлялась двусторонняя пневмония, вызванная микстом оппортунистических инфекций: *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* (рис. 4).



Рис. 2. МРТ грудного отдела позвоночника T2-ВИ tirm, экстранодулярная инфильтрация спинного мозга на уровне ThII–ThIX, со сдавлением дурального мешка
Fig. 2. MRI of the thoracic spine T2WI tirm, extraneural infiltration of the spinal cord at the level of ThII–ThIX, with compression of the dural sac

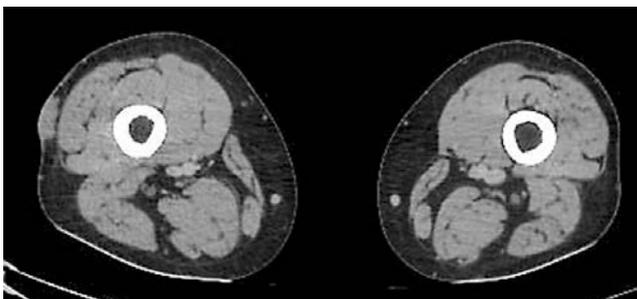


Рис. 3. МСКТ нижних конечностей, подкожное образование передней поверхности правого бедра
Fig. 3. MSCT of the lower extremities, subcutaneous formation of the anterior surface of the right thigh

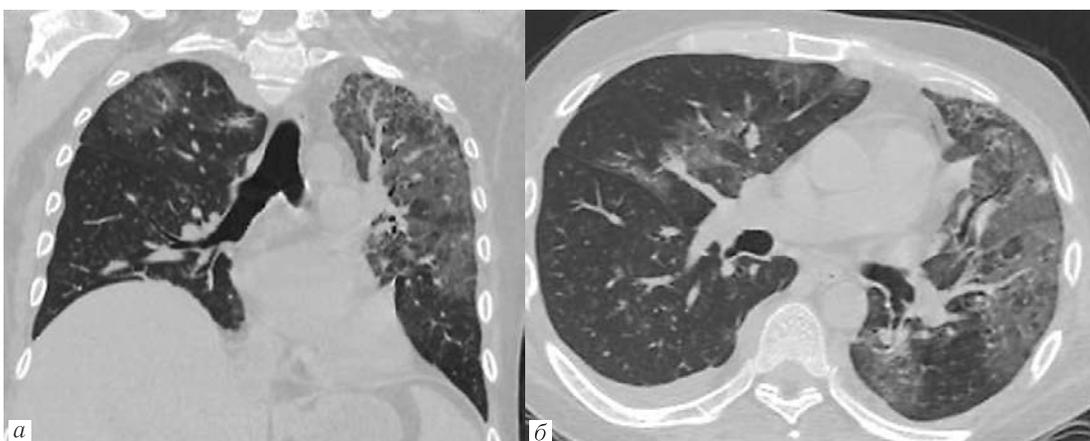


Рис. 4. МСКТ органов грудной клетки: *а* — коронарная; *б* — сагиттальная проекция
Fig. 4. MSCT of the chest organs: *a* — coronary; *b* — sagittal projection

Ввиду тяжелой полиорганной недостаточности пациент был переведен в реанимационно-анестезиологическое отделение, где несмотря на интенсивную терапию была констатирована биологическая смерть.

Клинический случай № 2. Пациент К., 39 лет. Диагноз: ВИЧ-инфекция, субклиническая 3 ст., АРВТ с 2020 г. Иммунный статус: CD4 — 119 кл/мл, вирусная нагрузка — 14 900 коп/мл. В феврале 2020 г. обратился в поликлинику с жалобами на заложенность носа, асимметрию лица за счет образования правой половины лица, невозможность открыть глаза из-за отека, образование в области шеи справа, периодические кровянисто-слизистые выделения из носа, головные боли, купирующиеся приемом НПВС, повышение температуры тела в пределах 37,5–38° С, преимущественно в вечернее время, снижение массы тела за последние 3 месяца.

По данным проведенной в поликлинике по месту жительства КТ *придаточных пазух носа* было выявлено объемное образование правой верхнечелюстной пазухи с прорастанием в окружающие структуры в сочетании с пансинуситом. Для дообследования МРТ методом пациент был направлен в Сургутскую окружную клиническую больницу (рис. 5).

Проведенная биопсия образования показала иммуноморфологическую картину в исследованном материале, соответствующую плазмобластной лимфоме. При этом CD38, CD138 были слабо иммунопозитивны к ЭМА, CD10 — с высокой пролиферативной активностью по Ki-67, иммунонегативны к CD20. Клеточный фон был иммунопозитивен по CD3, CD5, ОЛА.

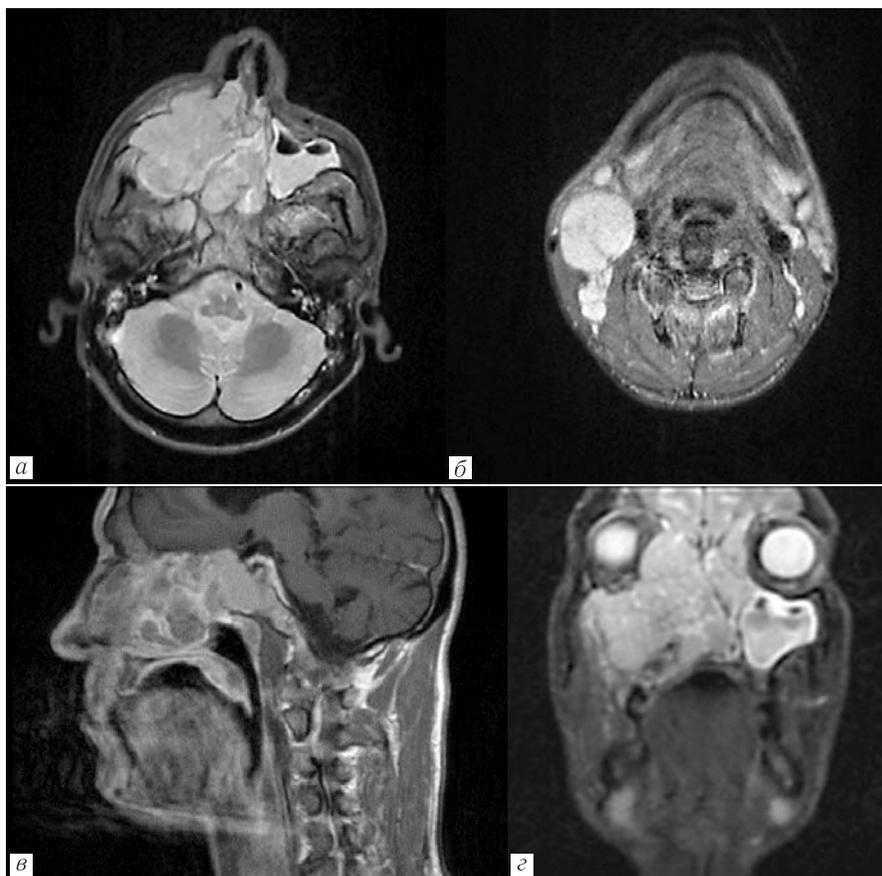


Рис. 5. МРТ придаточных пазух носа: *а, б* — аксиальные проекции; *в* — сагиттальная; *г* — коронарная. Образование правой верхнечелюстной пазухи, решетчатой кости, полости носа, инфильтрирующее правую орбиту, основную пазуху и крылонёбную ямку. Метастатическое поражение лимфоузлов шеи справа

Fig. 5. MRI of the paranasal sinuses: *a, б* — axial projections; *в* — sagittal; *г* — coronary. Formation of the right maxillary sinus, ethmoid bone, nasal cavity, infiltrating the right orbit, sphenoid sinus and pterygopalatine fossa. Metastatic lesion of the lymph nodes of the neck on the right

В декабре 2020 г. пациенту был проведен первый курс ПХТ по протоколу VMP (Бортезомиб, Мелфалан, Преднизолон). Во время повторной гос-

питализации на последующий курс ПХТ при выполнении КТ органов грудной клетки был диагностирован диссеминированный туберкулез легких (рис. 6).

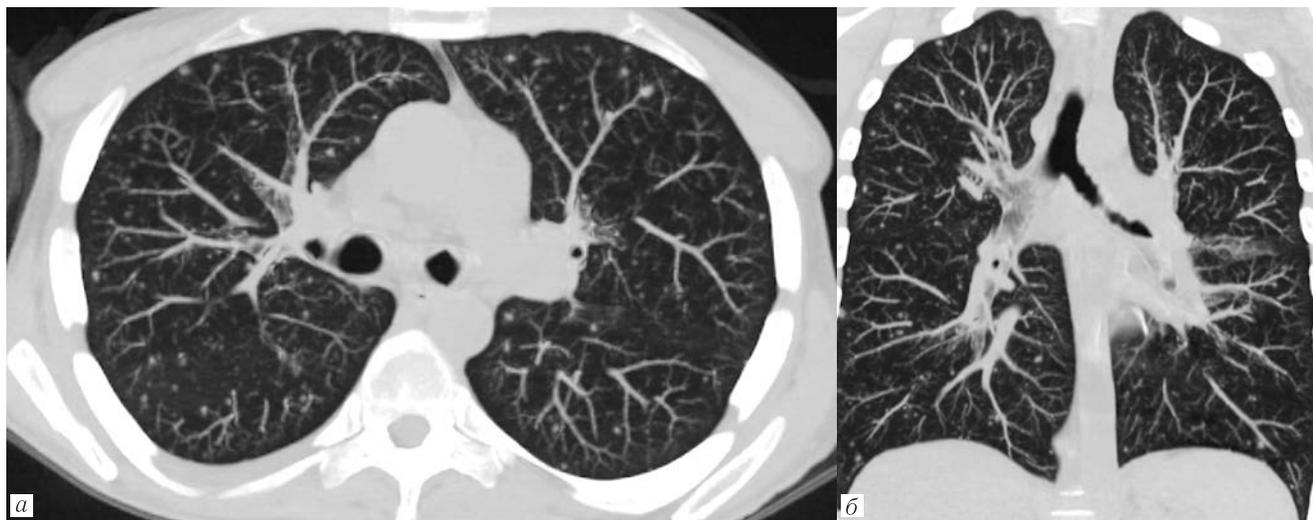


Рис. 6. МСКТ органов грудной клетки: *а* — аксиальная; *б* — коронарная проекция. Мультилобарная мелкоочаговая диссеминация (туберкулез)

Fig. 6. MSCT of the chest organs: *a* — axial; *б* — coronary projection. Multilobar small focal dissemination (tuberculosis)

Летальный исход у данного пациента был зафиксирован через 3 месяца после начала химиотерапии.

Клинический случай № 3. Пациент К., 43 года. Диагноз: ВИЧ-инфекция, субклиническая 4 ст.; АРВТ не принимал. Иммунный статус: CD4 — 151 кл/мл, вирусная нагрузка — 245 коп/мл. ВЭБ

контурами, исходящего из левой верхнечелюстной пазухи, распространяющегося на мягкие ткани лица, в просвет носоглотки, сопровождающееся разрушением стенок верхнечелюстной пазухи, скуловой и решетчатой костей, внутренней стенки левой орбиты (рис. 7).

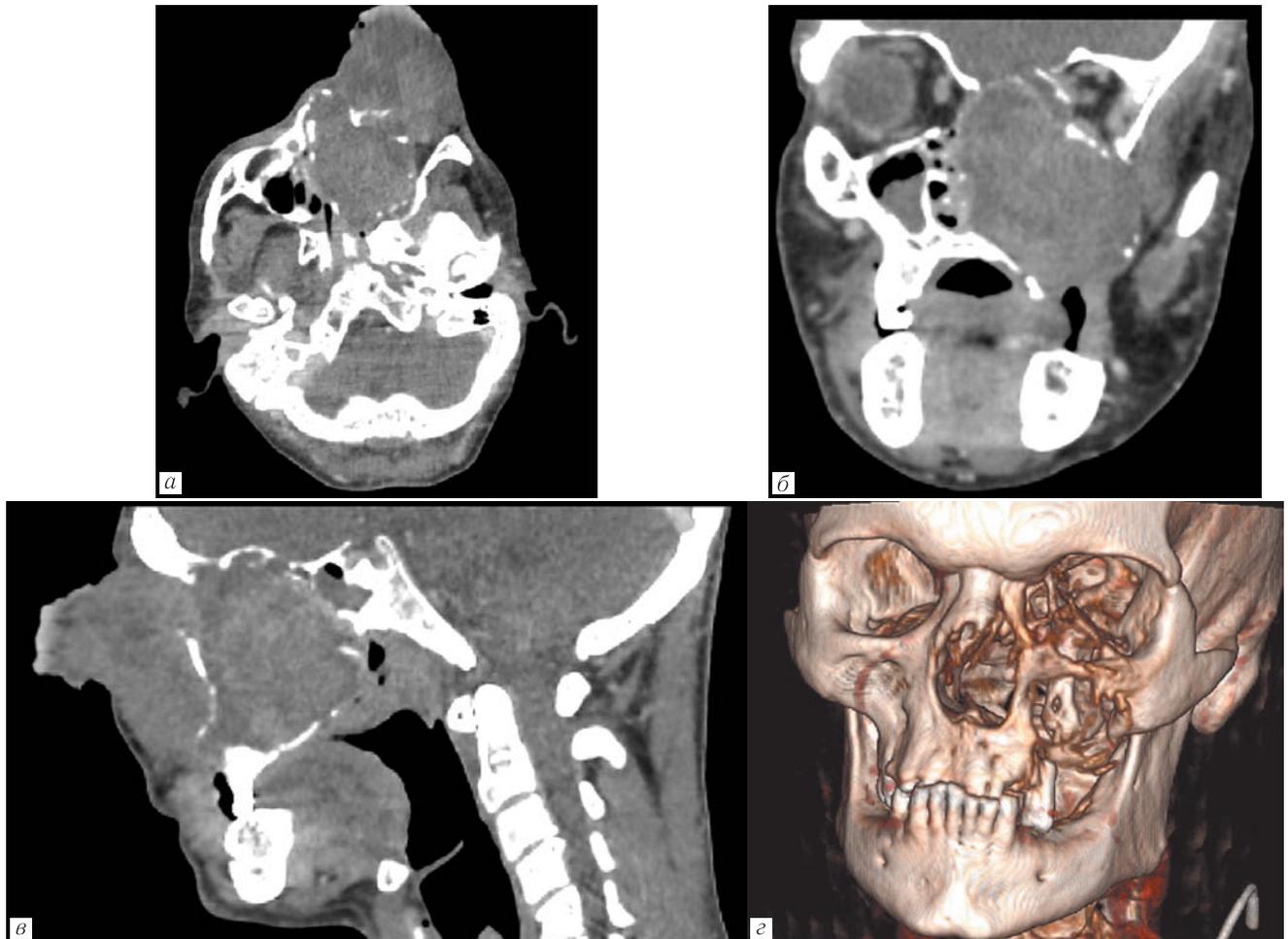


Рис. 7. МСКТ придаточных пазух носа: *а* — аксиальная проекция; *б* — коронарная; *в* — сагиттальная; *г* — 3D-реконструкция. Левая половина лицевого скелета, мягких тканей субтотально выполнена мягкотканым негетогенным образованием с неровными контурами, исходящего из левой верхнечелюстной пазухи, распространяющегося на мягкие ткани лица, в просвет носоглотки, сопровождающееся разрушением стенок верхнечелюстной пазухи, решетчатой кости. Скуловая кость фрагментирована. Орбиты дифференцируются, внутренняя стенка левой орбиты разрушена

Fig. 7. MSCT of the paranasal sinuses: *a* — axial projection; *б* — coronal; *в* — sagittal; *г* — 3D reconstruction. The left half of the facial skeleton, soft tissues is subtotally made by a soft tissue inhomogeneous formation with uneven contours, emanating from the left maxillary sinus, extending to the soft tissues of the face, into the lumen of the nasopharynx, accompanied by the destruction of the walls of the maxillary sinus, the ethmoid bone. The zygomatic bone is fragmented. The orbits are differentiated, the inner wall of the left orbit is destroyed

(+). В июне 2021 г. обратился к челюстно-лицевому хирургу с жалобами на заложенность носа, кашель, появление образования в щечной области слева, похудение на 20 кг за 6 мес.

По данным компьютерной томографии придаточных пазух носа левая половина лицевого скелета, мягких тканей была субтотально выполнена мягкотканым негетогенным образованием с неровными

При внешнем осмотре отмечалась асимметрия лица за счет отека левой щечной области, где под глазом определялось огромное образование: размерами 5–6 см в диаметре и 4–5 см в длину, гиперемированное, с корками и некрозом в центре. При пальпации безболезненное. В полости рта в области десны верхней челюсти слева определялся участок некротизированной ткани, покрытой

фибрином, при контакте не кровоточил, был безболезненным. Данные проведенной хирургической резекции образования с последующей биопсией показали морфологическую картину плазмобластной лимфомы с экспрессией опухолевыми клетками CD138, CD38, Mum1, EBV, индекс метки Ki-67 в среднем составлял не менее 85%, при этом реакция опухолевых клеток с CD20 была отрицательная.

В ноябре 2021 г. пациент был госпитализирован в Сургутскую окружную клиническую больницу для дальнейшего дообследования и проведения первого курса ПХТ. На фоне иммунодефицита было отмечено присоединение оппортунистической инфекции, в виде двусторонней полисегментарной пневмонии (микст-инфекция, туберкулез) (рис. 8).

В настоящее время пациент находится в гематологическом отделении Сургутской окружной клинической больницы для динамического наблюдения и выбора курса химиотерапии.

ПБЛ — это редкая форма ВИЧ-ассоциированной неходжкинской лимфомы (NHL), которая обычно проявляется поражениями полости рта и, как правило, возникает у пациентов с низким числом CD4 и высокой вирусной нагрузкой. В таблице представлены данные всех трех пациентов. По результатам анализа все они были мужчинами, возрастной категории 30–40 лет, с локализацией опухоли в придаточных пазухах носа, у одного пациента лимфома связана с вирусом Эпштейна–Барр. Продолжительность жизни после постановки диагноза составила 10–12 мес. Предположительно, что первичная локализация — полость рта. При прогрессировании процесса распространение на придаточные пазухи носа и метастазированием в регионарные лимфоузлы и ЦНС.

Заключение. Плазмобластная лимфома представляет собой терапевтическую проблему, поскольку на фоне химиотерапии манифестируют

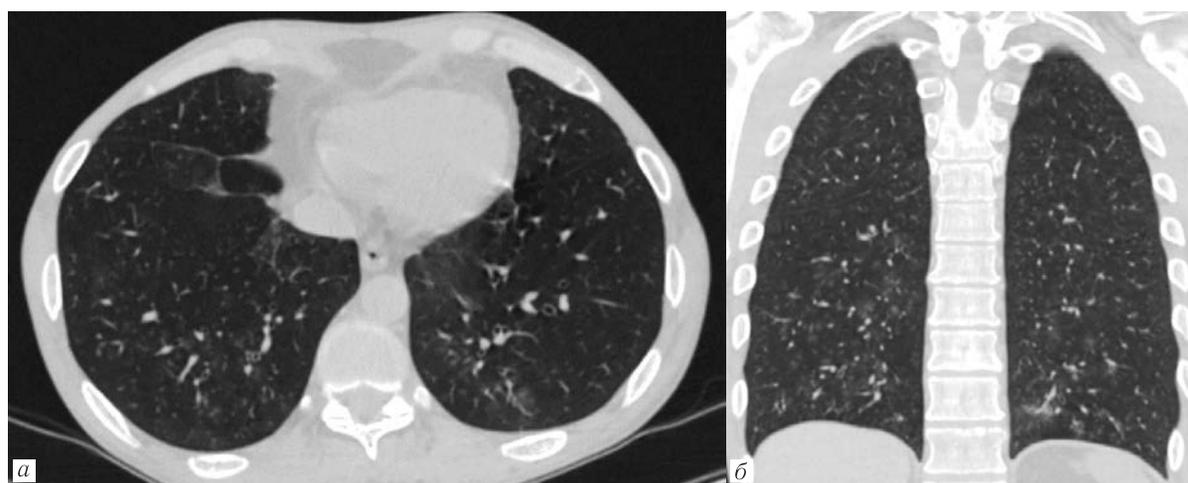


Рис. 8. МСКТ органов грудной клетки: а — аксиальная проекция; б — коронарная проекция. Мелкие перибронхиальные очаги с обеих сторон, преимущественно локализованные в нижних долях

Fig. 8. MSCT of the chest organs: a — axial projection; б — coronary projection. Small peribronchovascular foci on both sides, mainly localized in the lower lobes

Сравнительная таблица пациентов с плазмобластной лимфомой

Таблица

Table

Comparative table of patients with plasmoblastic lymphoma

Показатели	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3
Пол	М	М	М
Возраст, годы	40	39	43
Первичная локализация	Придаточные пазухи носа	Придаточные пазухи носа	Придаточные пазухи носа
Наличие ВЭБ	–	–	+
Количество CD4	296	119	151
Вирусная нагрузка	1200	14 900	245
Присоединение вторичной инфекции	+	+	+
Метастазы	В ЦНС, кожу	Шейные лимфоузлы	–
Летальный исход после постановки диагноза	Через 12 мес	Через 10 мес	Находится на динамическом наблюдении

и прогрессируют оппортунистические инфекции, которые и являются причиной смерти этих больных. Кроме того, в настоящее время лечение плазмобластной лимфомы не стандартизировано.

Таким образом, несмотря на то, что продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных пациентов в настоящее время благодаря АРВТ увеличилась, основными причинами смерти этих больных остаются не только злокачественные новообразования, но и оппортунистические инфекции.

Эпидемия ВИЧ-инфекции неизбежно привела к увеличению числа случаев НХЛ, которые возникают в молодом возрасте, для них характерны более агрессивное течение и поздняя диагностика.

В этих условиях методы лучевой диагностики занимают лидирующие позиции в раннем выявлении и дифференциальной диагностике лимфом и других злокачественных заболеваний у больных с ВИЧ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fonseca F.P. Oral plasmablastic lymphoma: A clinicopathological study of 113 cases // *Oral. Pathol. Med.* 2021. No. 50 (6). P. 594–602.
2. Rodrigues-Fernandes C.I. Clinicopathological analysis of oral plasmablastic lymphoma: A systematic review // *Journal of Oral Pathology & Medicine.* 2018. No. 47 (10). P. 915–922.
3. Meer S., Perner Y., Willem P. Plasmablastic lymphoma: oral vs extraoral // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology.* 2021. No. 132 (1). P. e29.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 07.02.2022 г.

Авторство:

Вклад в концепцию и план исследования — Н. В. Климова. Вклад в сбор данных — А. О. Рамзина, И. В. Бажухина. Вклад в анализ данных и выводы — А. А. Гаус.

Вклад в подготовку рукописи — Н. В. Климова, А. А. Гаус, А. О. Рамзина, И. В. Бажухина.

Сведения об авторах:

Климова Наталья Валерьевна — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой многопрофильной клинической подготовки, БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Сургутский государственный университет»; 628412, Ханты-Мансийский автономный округ — Югра, г. Сургут, пр. Ленина, д. 1; e-mail: knv@mail.ru; ORCID 0000-0003-4589-5528;

Гаус Анна Алексеевна — доцент кафедры многопрофильной клинической подготовки БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Сургутский государственный университет»; 628412, Ханты-Мансийский автономный округ — Югра, г. Сургут, пр. Ленина, д. 1; e-mail: gaa_74_78@mail.ru; ORCID 0000-0002-7434-1540;

Бажухина Ирина Владимировна — врач-рентгенолог, Сургутская окружная клиническая больница; 628408, г. Сургут, ул. Энергетиков, д. 24; e-mail: biv.x.ray@gmail.com; ORCID 0000-0003-3956-8720;

Рамзина Анастасия Олеговна — врач-рентгенолог, Сургутская окружная клиническая больница; 628408, г. Сургут, ул. Энергетиков, д. 24; e-mail: ramzina.ao@gmail.com; ORCID 0000-0002-6127-5775.