

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

УДК 616.34-006

С.Н. ИВАНОВА<sup>1,2</sup>, С.А. ГЛАДКОВ<sup>1,2</sup>, Л.В. ТИТОВА<sup>1,2</sup>, Ю.Э. ШКЕРСКИЙ<sup>2</sup>, М.Е. ГАСНИКОВА<sup>2</sup>, М.Н. БРОВКОВ<sup>1</sup><sup>1</sup>Северный государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Архангельск<sup>2</sup>Архангельская областная клиническая больница, г. Архангельск

## Трудности диагностики внутрисосудистой Б-крупноклеточной лимфомы под маской развития деменции на фоне опухоли кишечника

## Контактная информация:

Иванова Светлана Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии

Адрес: 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51 тел.: +7 (8182) 63-29-96, e-mail: sivanova09@mail.ru

**Цель исследования** — представить данные литературы, касающиеся особенностей диагностики внутрисосудистой Б-крупноклеточной лимфомы (ВСБККЛ), редкой формы диффузных Б-клеточных лимфом, чаще выявляющейся на аутопсии, а также клинический случай.

**Материал и методы.** Представлено описание клинического наблюдения ВСБККЛ, верифицированной на аутопсии иммуногистохимическим методом, под маской деменции у пациента с диагнозом опухоли слепой кишки.

**Выводы.** Статья представляет интерес для практических врачей, так как ВСБККЛ диагностируется обычно только на аутопсии, при жизни маскируется другими различными заболеваниями. Ключевая диагностика при ВСБККЛ — проведение биопсии кожи и иммуногистохимическое исследование.

**Ключевые слова:** внутрисосудистая Б-крупноклеточная лимфома, деменция, опухоль слепой кишки, иммуногистохимический анализ.

(Для цитирования: Иванова С.Н., Гладков С.А., Титова Л.В., Шкерский Ю.Э., Гасникова М.Е., Бровков М.Н. Трудности диагностики внутрисосудистой Б-крупноклеточной лимфомы под маской развития деменции на фоне опухоли кишечника. Практическая медицина. 2020. Том 18, № 4, С. 107-110)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-4-107-110

S.N. IVANOVA<sup>1,2</sup>, S.A. GLADKOV<sup>1,2</sup>, L.V. TITOVA<sup>1,2</sup>, YU.E. SCHERSKIY<sup>2</sup>, M.E. GASNIKOVA<sup>2</sup>, M.N. BROVKOV<sup>2</sup><sup>1</sup>Northern State Medical University, Arkhangelsk<sup>2</sup>Arkhangelsk Regional Clinical Hospital, 292, Arkhangelsk

## Difficulties in diagnosing intravascular large B-cell lymphoma under the mask of dementia against the background of intestinal tumor

## Contact details:

Ivanova S.N. — PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Endocrinology, therapist

Address: 51 Troitsky prospekt, Russian Federation, Arkhangelsk, 163000, tel.: +7 (8182) 632-996, e-mail: sivanova09@mail.ru

**The purpose** — to present the literature data concerning the features of diagnosing intravascular B-large cell lymphoma (IVLBCL), a rare form of diffuse B-cell lymphomas, more often detected at autopsy, and a clinical case.

**Material and methods.** A description of the clinical observation of IVLBCL is presented, verified by immunohistochemical autopsy, under the guise of dementia in a patient diagnosed with a caecum tumor.

**Conclusion.** The article is of interest to practitioners, as IVLBCL is often diagnosed only at autopsy, masked by other various diseases during life. The key to IVLBCL diagnosis is a skin biopsy and immunohistochemical study.

**Key words:** intravascular large B-cell lymphoma, dementia, intestinal tumor, immunohistochemical analysis.

(For citation: Ivanova S.N., Gladkov S.A., Titova L.V., Scherskiy Yu.E., Gasnikova M.E., Brovko M.N. Difficulties in diagnosing intravascular large B-cell lymphoma under the mask of dementia against the background of intestinal tumor. Practical medicine. 2020. Vol. 18, № 4, P. 107-110)

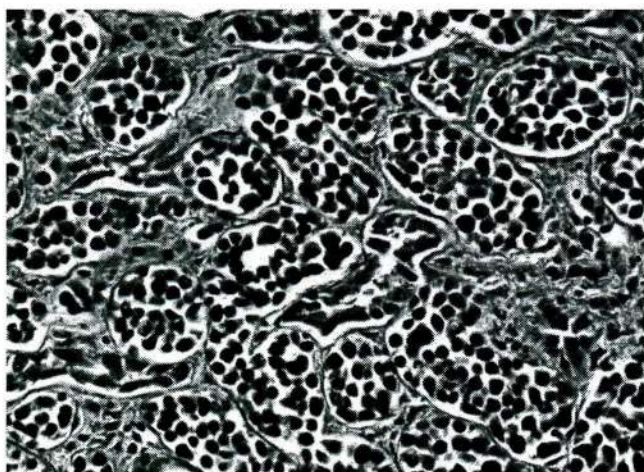


Внутрисосудистая Б-крупноклеточная лимфома (ВСБККЛ) — редкая форма диффузных Б-крупноклеточных лимфом. Заболевание характеризуется избирательным ростом опухолевых клеток внутри просвета капилляров, сосудов малого и среднего калибра различных органов. Чаще всего поражаются центральная нервная система (ЦНС), кожа, почки и легкие. Наличие опухолевых клеток в просвете сосудов может приводить к тромбообразованию, ишемии и некрозу тканей [1]. В целом заболевание отличается разнообразной симптоматикой вследствие сосудистого поражения многих органов. Наиболее характерная симптоматика — лихорадка, повышение концентрации ЛДГ в сыворотке крови, ускоренное СОЭ. Клиническое течение ВСБККЛ очень агрессивное, часто опухоль диагностируется только на аутопсии [2]. Поражение как периферических, так и висцеральных лимфатических узлов не характерно, что затрудняет установление точного и своевременного диагноза. Биопсия органов — обязательный метод исследования [2]. Выявить опухолевые клетки при морфологическом исследовании не сложно, трудно заподозрить заболевание и сделать правильный выбор органа для биопсии. В клинической практике нередко приходится встречаться с различными масками лимфоидных опухолей [3]. Со стороны ЦНС у пациентов с ВСБККЛ отмечаются следующие проявления: очаговый сенсорный или моторный дефицит, генерализованная слабость, быстро прогрессирующая деменция, судороги, гемипарез, дизартрия, атаксия, головокружение и временная потеря зрения, парестезии. Неврологические признаки ВСБККЛ характеризуются множественными инфарктами, поражающими кору головного мозга и белое вещество. Поражение головного мозга без неврологических проявлений встречается крайне редко. Гистологически расстройство характеризуется церебральным некрозом вследствие внутрисосудистой пролиферации опухолевых клеток, с выраженным ангиитом или тромбозом. ВСБККЛ ассоциируется с частым поражением спинного мозга. Злокачественные лимфоциты редко обнаруживаются в спинномозговой жидкости, а повышенный белок довольно часто [4, 5]. В связи с этим мы представляем редкий случай клинического наблюдения.

Пациент Ш., 69 лет, поступил по экстренным показаниям в хирургическое отделение № 1 ГБУЗ АО «АОКБ» 27.08.2018 для уточнения диагноза с жалобами на повышение температуры до 38 °С без катаральных симптомов с 12.07.2018, похудение на 10 кг за 1,5 месяца, одышку, небольшой сухой кашель, сердцебиение, общую слабость. Из анамнеза было известно, что в июле во время сенокоса отметил появление лихорадки, принимал парацетамол, укусы насекомых отрицал. С данными жалобами пациент обследовался 31.07.2018 в АОКП, был осмотрен кардиологом, эндокринологом, гематологом; исключалась тромбоэмболия легочных артерий, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, хроническая надпочечниковая недостаточность, заболевания крови. При обследовании было выявлено: в ОАК только ускоренное СОЭ до 63 мм/ч. Из биохимических показателей были увеличены: фибриноген — 6,34 г/л, щелочная фосфатаза — 585,80 ед/л, ЛДГ — 2033,00 ед/л, СРБ — 89,00 мг/л, АСТ — 57,30 ед/л, АЛТ — 41,60 ед/л, кортизол — 733,90 нмоль/л. УЗДГ — данных за тромбоз глубоких вен НК нет. ЭКГ: тахикардия, признаки ГЛЖ, диффузные мышечные изменения, признаки нару-

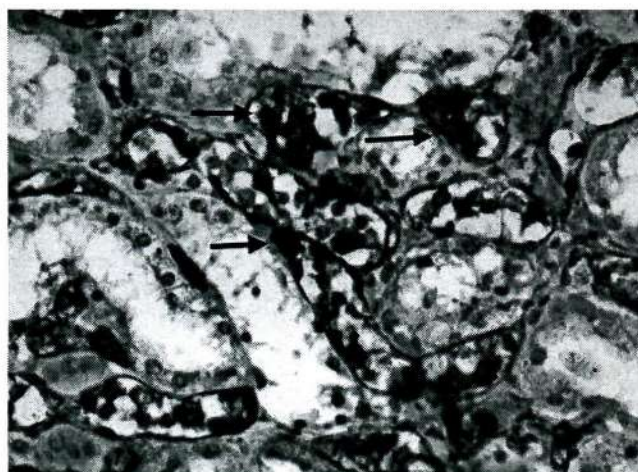
шения электролитного обмена. ЭХОКГ: ГЛЖ 1 ст. Данных за инфекционный эндокардит не выявлено. УЗДГ БЦА: атеросклероз артерий шеи без гемодинамически значимых стенозов. УЗИ ОБП: диффузные изменения печени, полип желчного пузыря, УЗ-признаки хронического панкреатита. СКТ ЛА с контрастированием: данных за ТЭЛА не было. В средостении увеличенных л/узлов, дополнительных образований не выявлено, лимфаденопатия поддиафрагмальных и парааортальных лимфоузлов. В проекции надпочечников определялись округлые объемные образования. Пациент был направлен на консультацию к онкологу АОКОД, где при дообследовании на ВЭГДС от 8.08.2018.: в нижней 1/3 тела желудка по малой кривизне на передней стенке экзозифитное, эпителиальное образование с мелкими эрозиями 1,5 x 0,4 см; выполнена биопсия (гистол.: фрагменты гиперпластического полипа с изъязвлением). Колоноскопия 9.08.2018г.: полиповидное образование слепой кишки (малигнизация? гистол.: поверхностные фрагменты тубулярно-ворсинчатой аденомы с дисплазией 1 степени эпителия желез). По РГ ОГК — без очаговых, инфильтративных изменений. Пациенту предлагалась госпитализация, от которой он отказался. Доставлен в приемное отделение ГБУЗ АО «АОКБ» 27.08.2018 родственниками в связи с ухудшением состояния за последнюю неделю: перестал принимать пищу, появилось неадекватное поведение. Был осмотрен неврологом, хирургом: данных ОНМК не было выявлено, но пациент был госпитализирован в х/о № 1 с синдромом ускоренного СОЭ и опухолью слепой кишки. При поступлении состояние было тяжелое: легкое оглушение, дезориентирован во времени, на вопросы отвечал односложно, с трудом, в сознании. Объективный статус без особенностей. В стационаре был обследован: неоднократные посевы крови, мочи — без патологии, проводилось СКТ и МРТ обследование ОГК, ОБП, органов малого таза: по ходу подвздошных сосудов единичные л/у до 6 мм, ДГПЖ. Сохранялась выраженная энцефалопатия: пациент был мало контактен и не активен, отсутствовал аппетит, отказывался от приема пищи. Пациент получал антибактериальную, инфузионную, литическую терапию. 5.09.2018. был проведен консилиум врачей в связи с нарастанием анемии (гемоглобин 91 → 76 г/л), тромбоцитопении —  $91 \times 10^9/\text{л}$ , сохранялась лихорадка, энцефалопатия, гипергликемия, нарастала гипопротеинемия (общий белок до 52 г/л, альбумин до 16,6 г/л), гиперфибриногенемия до 6,4 г/л. В ликворе при спинномозговой пункции blastные клетки не выявлялись, белок повышен — 3,37 г/л (норма 0,16–0,33 г/л). В миелограмме: стерильный пунктат был беден ядросодержащими клеточными элементами, со сгустками фибрина, преобладали зрелые формы нейтрофилов, метастазов рака в данном материале не было обнаружено. Несмотря на проводимую терапию, у пациента присоединилась двухсторонняя полисегментарная пневмония, двусторонний гидроторакс, выявленные при СКТ. 18.09.2018 у пациента было отмечено снижение АД до 70/50 мм. рт. ст., сознание: сопор, появилась очаговая неврологическая и общемозговая симптоматика, ригидность затылочных мышц, тетрапарез, бульбарные нарушения, сохранялась лихорадка до 39,7 °С без ответа на литическую смесь. Пациент был переведен в реанимационное отделение. Тяжесть состояния пациента была обусловлена наличием следующих синдромов: ОДН, нарушениями ВЭБ, КЦС, сепсисом. При дообсле-





**Рисунок 1. Массивные скопления опухолевых клеток в многочисленных расширенных венах ткани почки. Окраска гематоксилином и эозином, x 400**

**Figure 1. Massive clusters of tumor cells in numerous dilated venules of a kidney tissue. Coloring with hematoxylin and eosin, x 400**



**Рисунок 2. Скопления опухолевых клеток в капиллярах и венах почки (стрелки). Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD20, x 400**

**Figure 2. Clusters of tumor cells in capillaries and venules of a kidney (arrows). Immunohistological reaction with antibodies to CD20, x 400**

довании отмечались: анемия (гемоглобин 81), гипопроотеинемия (общий белок 53→37,2 ммоль/л), гипокалемия (K<sup>+</sup> — 2,8 ммоль/л), гипергликемия, полиорганная недостаточность. В реанимации пациент получал лечение: инотропную поддержку норадреналином, ИВЛ, переливание эритроцитарной массы, инсулинотерапию, ноотропы, антибактериальными препаратами.

В клинике проводился дифференциальный диагноз между злокачественным новообразованием неизвестной локализации, опухолью кишечника, гормонально-активными опухолями и метастатическим поражением надпочечников, гематологическими и инфекционными заболеваниями, сепсисом; исключались вирусные инфекции: ВЭБ, ВПГ 1,2; токсоплазма, листериоза, энтеровирусной инфекции; гнойный менингит, туберкулез, грибковая инфекция. При МРТ грудного отдела позвоночника в толще спинного мозга выявлялись участки слабого повышения мр-сигнала, размерами примерно 55 x 5 мм на уровне Th2-5 и 14 x 3 мм на уровне Th7-8. Неоднократно проводились консилиумы врачей в составе реаниматолога, эндокринолога, ревматолога, гематолога, инфекциониста, невролога, хирурга. Несмотря на проводимое лечение, нарастала отрицательная динамика состояния пациента по общемозговой симптоматике, увеличение неврологического дефицита в виде нижнего парапареза, лихорадка, тахикардия, гипокалемия, неуправляемая гемодинамика, отечный синдром, глубокое оглушение, ригидность затылочных мышц на 2 поперечных пальца, верхний парапарез, нижняя параплегия, бульбарные нарушения, слабый кашлевой рефлекс. 5.10.2018 в 10:30 была зафиксирована биологическая смерть больного. Посмертный клинический диагноз: тубулярно-ворсинчатая аденома слепой кишки. Фоновое заболевание: паранеопластический синдром. Нарушение спинномозгового кровообращения неуточненной давности. Осложнение: БЭН 3 ст. Асцит. Двусторонний гидроторакс. Гидроперикард. Дисциркуляторная энцефалопатия III ст. Сопутствующий: внутрибольничная

двусторонняя аспирационная пневмония, тяжелое течение.

Во время посмертного патологоанатомического исследования по ходу вскрытия обращали на себя внимание следующие изменения внутренних органов: в подкорковых отделах головного мозга имелись множественные групповые мелкоочаговые кровоизлияния, а в спинном мозге — размягчение ткани и протяженные пятнистые кровоизлияния.

На этапе гистологического исследования в микроциркуляторном русле и мелких венах всех исследованных внутренних органов обнаружены скопления крупных атипичных клеток с округлыми просветленными ядрами и узкой цитоплазмой. Наиболее многочисленные скопления отмечены в сосудах почек, надпочечников и легких (рис. 1).

При иммуногистохимическом исследовании выявлена экспрессия данными клетками CD20 (рис. 2). Таким образом, локализация, морфология и иммунофенотип внутрисосудистых клеток соответствовали внутрисосудистому варианту диффузной В-крупноклеточной лимфомы. В ткани головного мозга указанные изменения сочетались с наличием множественных мелких очажков ишемического некроза с кровоизлияниями, более обширные некротические изменения отмечены в спинном мозге (рис. 3).

#### **Выводы**

Таким образом, несмотря на всестороннее обследование пациента при жизни, лишь при посмертном патологоанатомическом исследовании установлены признаки лимфопролиферативного заболевания с поражением многих внутренних органов, в наибольшей степени — ЦНС, спинного мозга и легких. Опухолевые клетки крупных размеров локализовались в огромном количестве исключительно в сосудах (преимущественно в венах и мелких венах), в местах их наибольших скоплений имелись множественные инфаркты в головном и спинном мозге, а также в легких. Иммуногистохимическое исследо-



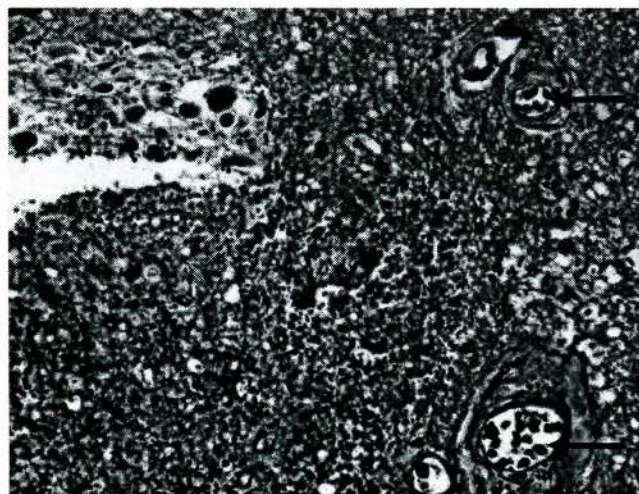
вание выявило принадлежность опухолевых клеток к лимфоидной В-линии. Данная патологоанатомическая картина, с учетом прижизненных исследований и характерного быстро прогрессирующего агрессивного течения, соответствовало внутрисосудистой В-крупноклеточной лимфоме. Внутрисосудистая лимфома крайне трудна для прижизненной диагностики, так как она не формирует опухолевого узла, нет признаков лейкемии при внутрисосудистом росте опухолевых клеток, клинико-лабораторные данные очень неспецифичны [2]. В нашем случае диагноз был еще более затруднен в связи с отсутствием поражения костного мозга, но уровень ЛДГ был очень высоким, имелись повышенная СОЭ, увеличен белок в ликворе, лихорадка без видимой причины, похудение, а также быстрое прогрессирование заболевания. Все эти проявления способны направить врачей в сторону правильного диагноза, который мог быть поставлен после проведения биопсии кожи [6]. Представленный случай ВСБКЛ заслуживает внимания в связи с редкой встречаемостью, многообразием клинических проявлений, пессимистическим прогнозом заболевания и низкой осведомленностью врачей о данной патологии.

**Иванова С.Н.**

<https://orcid.org/0000-0003-3959-6588>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Криволапов Ю.А., Иванюк А.В. Внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома: описание случая // Вопросы онкологии. — 2003. — Т. 49, № 6. — С. 743–747.
2. Ponzoni M., Campo E., Nakamura S. Intravascular large B-cell lymphoma: a chameleon with multiple faces and many masks // Blood. — 2018. — Vol. 132 (15). — P. 1561–1567.
3. Yosuke Tanaka, Yukio Kobayashi, Akiko Miyagi Maeshima et al. Intravascular large B-cell lymphoma secondary to lymphoplasmacytic



**Рисунок 3.** Некроз с кровоизлиянием (слева), скопления опухолевых клеток в мелких артериях (стрелки), спинной мозг. Окраска гематоксилином и эозином, х 200

**Figure 3.** Necrosis with hemorrhage (left), clusters of tumor cells in small arteries (arrows), spinal cord. Coloring with hematoxylin and eosin, x 200

lymphoma: a case report and review of literature with clonality analysis // J Clin Exp Pathol. — 2015. — Vol. 8 (3). — P. 3339–3343.

4. Zuckerman D., Seliem R., Hochberg E. Intravascular Lymphoma: The Oncologist's «Great Imitator» // The Oncologist. — 2006. — Vol. 11 (5). — P. 496–502.

5. Gatter K.C., Warnke R.A. Intravascular large B-cell lymphoma // Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. — 2001. — Vol. 1. — P. 177–178.

6. Devitt K.A., Gardner J.A. Intravascular large B-cell lymphoma: The Great Imitator // Autopsy & case reports. — 2018. — Vol. 8 (4).