

УДК 617.764–006.442:616.15–07

## Лимфома мантийной зоны с поражением слезных желез и орбит

Е. В. Вильчевская, канд. мед. наук, Ещенко Е. И., канд. мед. наук

ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака НАМН Украины»

Моб. тел. 0992363814

**Ключевые слова:** неходжкинская лимфома, мантийная зона, слезная железа, орбита, полихимиотерапия.

**Ключові слова:** неходжкінська лимфома, мантийна зона, слюзна залоза, орбіта, поліхіміотерапія.

*Захворюваність на лимфому складає біля 4 % усіх онкозахворювань. Лимфома розвивається з клітин лимфоїдної тканини, яка присутня у більшості органів. Тому лимфома може виникати в будь-якому органі, в тому числі і в слюзних залозах та орбіті. Представлений клінічний випадок лимфому мантийної зони з ураженням слюзних залоз та орбіт. Пацієнтка протягом 3 років лікувала хронічний дакриоденіт без покращення. Безболісне новоутворення не піддавалось лікуванню антибіотиками і протизапальними препаратами, повільно прогресувало, поєднувалось із безболісним збільшенням шийних та підщелепних лимфовузлів. Діагноз лимфому мантийної зони було встановлено тільки після біопсії новоутворення слюзної залози. У відділенні онкогематології було проведено 8 курсів багатокomпонентної поліхіміотерапії з включенням моноклональних антитіл. Зараз у пацієнтки значна позитивна динаміка та відсутність змін з боку органа зору.*

Лимфомы составляют около 4 % всех онкозаболеваний [6]. Заболеваемость лимфомой на протяжении последних десятилетий увеличилась с 2–3 до 5–7 случаев на 100 тысяч населения в настоящее время [5]. Лимфома — это опухоль, развивающаяся из клеток лимфоидной ткани и характеризующаяся увеличением лимфоузлов и/или поражением различных внутренних органов. Экстранодальное поражение — это опухолевый процесс, первично возникающий не в лимфоузле, а развивающийся из лимфоидной ткани различных органов (селезенка, желудок, кишка, легкие, головной мозг, глаз) [8, 9]. Так как лимфоидная ткань имеется в большинстве органов, лимфома может возникнуть практически в любом органе. Лимфома встречается во всех возрастных группах.

Этиология лимфом остается неизвестной. К факторам риска относятся наследственность, ионизирующая радиация, работа с химическими канцерогенами (пестициды, различные удобрения, растворители), иммунодефицитные состояния после трансплантации органов, при аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка, синдром Сьегрена). Высока вероятность развития лимфом у лиц, инфицированных вирусом Эпштейна-Барра, вирусом СПИДа, Т-лимфотропным вирусом человека, вирусом гепатита С, вирусом герпеса 8 типа. Инфицирование бактериями *Chlamidia psittaci* является фактором риска развития лимфом с поражением органа зрения [1].

Лимфомы подразделяют на 2 вида: лимфома Ходжкина (лимфоганглиоматоз) и неходжкинские лимфомы (НХЛ). В нашей статье далее речь пойдет только о неходжкинских лимфомах. Имеются сведения о преобладании НХЛ среди всех злокачественных опухолей орбит [10]. Заболеваемость

крупноклеточной НХЛ в Европейском Союзе составляет 5–6 случаев на 100 тысяч населения в настоящее время [5].

Диагноз лимфомы может быть установлен после биопсии лимфоузла, селезенки, костного мозга и изучения удаленной опухоли с помощью гистологических, цитологических, цитохимических методов исследования. Добавление методов иммунофенотипирования и молекулярной генетики качественно изменило диагностику лимфом [7]. Иммуногистохимическое исследование — это определение характерного набора CD (cluster of differentiation, кластеры дифференцировки). CD — это маркеры, которые имеются на поверхности клеток, в том числе лимфоцитов. Соответственно, лимфомы, возникающие из них, тоже несут эти маркеры. CD можно обнаружить на клетках крови, костного мозга, лимфоузлов и т. д. Анализ CD на клетках называется иммунофенотипирование, а анализ CD в ткани иммуногистохимия. Некоторые CD являются мишенями для терапевтических антител. Так, CD20 — мишень для антитела ритуксимаб (Мабтера) [4].

Обследование больного должно включать: УЗИ, КТ-исследование грудной клетки, брюшной полости и малого таза, магнитно-резонансную томографию, аспирацию и биопсию костного мозга. Лабораторные исследования включают анализ крови общий, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), бета-2-микроглобулина, мочевой кислоты, исследование на ВИЧ, гепатиты В и С. На начальных стадиях лимфомы показатели периферической крови в норме. При прогрессировании процесса развива-

ется нормохромная анемия и тромбоцитопения. У пациентов с лимфомами высокий уровень ЛДГ и бета-2-микроглобулина говорит о более агрессивном течением лимфомы [1].

Чаще всего первый симптом лимфомы — увеличение лимфоузлов разных групп (шейные, подмышечные, паховые), селезенки. В начале заболевания лимфоузлы безболезненные, мягкие, подвижные, затем становятся более плотными и образуют конгломераты, достигающие больших размеров. В отличие от воспалительных заболеваний, увеличенные лимфоузлы не уменьшаются со временем и при лечении антибиотиками.

Под нашим наблюдением находилась пациентка 67 лет с диагнозом: лимфома мантийной зоны с поражением слезных желез и орбит, находящаяся на лечении в отделении онкогематологии для взрослых отдела гематологии ГУ «ИНВХ им. В. К. Гусака НАМН Украины». Этот вариант В-клеточных лимфом является довольно редким и составляет примерно 3–10 % от всех диагностируемых лимфом [3]. Лимфома зоны мантии — это лимфома с высокой степенью агрессивности [2].

**Жалобы и анамнез.** Впервые обратилась в поликлинику по месту жительства к окулисту в 09.2012 года с жалобами на припухлость век в области слезных желез с двух сторон. По данным амбулаторной карты: VOD=0,6 + 2,5Дптр = 0,8 VOS = 0,4 + 1,5 Дптр = 0,9. Поля зрения в норме. ВГД ОУ = 19,0 мм. рт. ст. Объективно: ОУ — слезные железы увеличены, болезненности при пальпации нет. Движения глазных яблок в полном объеме. Выставлен диагноз: дакриoadенит ОУ. Назначены инстилляции тобрекс 4 раза в день и консультация ревматолога. Ревматологом выставлен диагноз ревматоидный полиартрит, назначено лечение.

Повторно пациентка обратилась к окулисту в поликлинику через 6 месяцев в 04.2013 года. По данным амбулаторной карты: жалобы на увеличение размеров опухолевидных образований на верхних веках обоих глаз, сужение глазных щелей, увеличение подчелюстных и шейных лимфоузлов, сухость во рту. Зрительные функции прежние. Объективно: с двух сторон у верхне-наружного края орбит пальпируется эластичное плотное образование 3x2 см, безболезненное при пальпации. Pars palpebralis слезной железы увеличена. Глазное дно без особенностей. Диагноз: новообразование слезной железы обоих глаз? Хронический дакриoadенит ОУ?

Для уточнения диагноза назначено КТ орбит и сонографии слюнных и околоушных желез. На КТ орбит: экстраорбитально с двух сторон, латерально, прилегая к глазным яблокам, распространяясь интраорбитально по латеральному краю орбиты до крыши орбиты, определяются мягкотканые образования размерами около 32x20x23 мм справа,

33x18x28 мм слева. Вывод: образование орбит с двух сторон.

На сонографии слюнных и околоушных желез: подчелюстные и околоушные слюнные железы с обеих сторон увеличены, содержат множество увеличенных лимфоузлов с нарушением кортико — медулярной дифференциации. Все группы подчелюстных и шейных лимфоузлов слева увеличены до 2–2,5 см с нарушением кортико-медулярной дифференцировки. Вывод: эхопризнаки сиалоаденита нижнечелюстных и околоушных слюнных желез. Эхопризнаки двусторонней подчелюстной и шейной лимфоаденопатии. Диагноз: синдром Сьегрена.

Пациентка была госпитализирована в глазное отделение по месту жительства с диагнозом хронический дакриoadенит (болезнь Микулича). По данным выписки из истории болезни, при поступлении зрительные функции прежние. Птоз ОУ. С двух сторон снаружи под верхним веком пальпируется гладкое, подвижное образование 3x2 см, уходящее в орбиту. Степень экзофтальма OD = 15,0 мм, OS = 16,0 мм при 110,0 мм (по экзофтальмометру Гертеля). В глазном отделении проводилась противовоспалительная, дегидратационная терапия, внутримышечно стекловидное тело, местно электрофорез с хлористым кальцием и гидрокортизоном, парабульбарно инъекции дексаметазона, прозерина, дипроспана. При выписке: веки отечны, частичный птоз верхнего века обоих глаз. Степень экзофтальма OD = 15,0 мм, OS = 16,0 мм при 110,0 мм. Рекомендовано продолжить парабульбарно инъекции дипроспана 3 раза амбулаторно у окулиста поликлиники.

Через 6 месяцев пациентка повторно госпитализирована в глазное отделение по месту жительства с диагнозом хронический дакриoadенит (болезнь Микулича). При поступлении зрительные функции прежние. Симметрично с двух сторон снаружи под верхним веком пальпируется гладкое, подвижное образование 4x3 см, уходящее в орбиту. Степень экзофтальма OD = 16,0 мм, OS = 17,0 мм при 110,0 мм. В глазном отделении проводилось лечение, аналогичное таковому при первой госпитализации. После лечения, согласно рекомендациям при выписке, окулист поликлиники продолжал парабульбарные инъекции дипроспана 5 раз.

В 05.2014 в глазном отделении по месту жительства проведен аналогичный третий курс противовоспалительной терапии. В связи с увеличением размеров образования до 5x4 см, увеличением степени экзофтальма (OD = 17,0 мм, OS = 18,0 мм при 110,0 мм) и отсутствием эффекта от консервативного лечения пациентка была направлена на консультацию в НИИ ГБ и ТТ им. В. П. Филатова, где проведена биопсия новообразования слезной железы. По результатам биопсии (В-клеточная

лимфома) рекомендована консультация онколога и гематолога.

Гематологом ГУ «ИНВХ им. В. К. Гусака НАМН Украины» города Донецка было назначено гистологическое и иммуногистохимическое исследование ткани, полученной при биопсии новообразования слезной железы. В препаратах опухолевая ткань представлена лимфоидными клетками с гетерохромными ядрами и скудной цитоплазмой, разделенными прослойками соединительной ткани. При типировании установлено, что опухолевые клетки экспрессируют CD5 и CD3, циклин D1 и негативны на CD23. Вывод: гистологическая картина, иммунофенотип опухолевых клеток соответствует экстранодальной В-клеточной лимфоме из клеток мантийной зоны.

Учитывая результаты, больная была обследована в условиях онкогематологического отделения для взрослых. Была проведена спиральная мультидетекторная компьютерная томография шеи, органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и таза на компьютерном томографе. С обеих сторон было выявлено множественное увеличение лимфоузлов шейной группы до 20x11 мм, подчелюстных 36x36 мм, в воротах селезенки лимфоузлы 19x13 мм, забрюшинные 20x35 мм, паховые 32x15 мм и отмечалось распространение лимфоидного опухолевого компонента вдоль нижней полой вены от почечных сосудов до общих подвздошных вен. Периренально определялся мягкотканый опухолевый компонент толщиной до 6 мм. Заключение: КТ — признаки лимфопролиферативного процесса с поражением обеих почек, лимфоузлов шеи, забрюшинного пространства и паховых областей.

Учитывая обширный характер изменений, был исследован аспират костного мозга, где не было лимфоидного поражения. Уровень бета-2-микроглобулина был значительно повышен (2337,00).

Во время обследования в отделении онкогематологии осмотрена окулистом ИНВХ. Жалобы на резь в глазах, слезотечение, светобоязнь, покраснение обоих глаз. При осмотре: ОУ — птоз, симметрично с двух сторон у верхне-наружного края орбит в области слезных желез пальпируется округлое гладкое образование размером 5x4 см, уходящее в орбиту, при пальпации безболезненное, мягкое, эластичное, не спаянное с подлежащими тканями, кожа над ним не изменена. Небольшое ограничение подвижности глазных яблок кнаружи. Экзофтальм с небольшим смещением глазных яблок книзу. Степень экзофтальма OD = 17,0 мм, OS = 18,0 мм при 110,0 мм. Лагофтальм. На роговицах в нижних отделах мелкие инфильтраты. Среды, глазное дно без изменений. Назначены препараты искусственной слезы, антисептики, антибиотики, кератотрофи-

ческие препараты. При повторном осмотре через 5 дней явлений кератита не было.

Клинический диагноз диктовал назначение многокомпонентной химиотерапии в комбинации с препаратами таргетного действия (Мабтера антител CD20). После первого курса полихимиотерапии в сочетании с Мабтера осмотрена окулистом. Объективно: веки и окружающие орбиту ткани без патологических изменений, экзофтальма нет, движения глазных яблок в полном объеме, репозиция не затруднена, среды прозрачны, глазное дно в норме.

Пациентка получила 8 курсов многокомпонентной химиотерапии в сочетании с моноклональными антителами против антигена CD20. После лечения была повторно проведена спиральная мультидетекторная компьютерная томография, на которой отмечалось значительное уменьшение лимфоузлов во всех группах. Максимальный узел был 10x3 мм, минимальный — 7x3 мм. При повторном исследовании бета-2-микроглобулина показатели были в пределах нормы. Осмотр окулиста: передний отрезок не изменен, среды, глазное дно в норме.

Пациентка по настоящее время находится под наблюдением гематолога и окулиста.

**Заключение.** 1. При лечении пациента с дакриoadенитом окулисту необходимо проявлять онкоопасную осторожность. Для исключения лимфопролиферативного заболевания обязательна консультация гематолога и взятие материала для морфологических и гистохимических исследований.

2. Лимфома — это системное заболевание с поражением почти всех групп лимфоузлов и экстранодальных структур, в нашем случае слезных желез и орбит. Это двусторонний процесс с наличием безболезненного опухолевидного образования в области слезных желез и орбит. В отличие от воспалительных заболеваний (дакриoadенита), образование не уменьшается при лечении антибиотиками и медленно прогрессирует. Лимфатические узлы увеличены, безболезненны, не спаяны с подлежащими тканями.

3. Лечение лимфомы должно проводиться в специализированном гематологическом отделении. Современная схема терапии лимфом состоит из 6–8 курсов системной полихимиотерапии с включением моноклональных антител против антигена CD20 1 раз в месяц.

4. Участие офтальмолога в процессе лечения лимфомы с поражением органа зрения обязательно. Задача офтальмолога — мониторинг прохождения курса терапии, оценка местного эффекта лечения в процессе многокомпонентной химиотерапии и пожизненное наблюдение больного с целью выявления рецидива заболевания.

*Литература*

1. **Гайдукова С. М.** Гематология і трансфузіологія / Під ред. проф. С. М. Гайдукової. — К.: ВПЦ «Три крапки», 2001. — 752 с.
2. **Голенков А. К.** Иммунологический фенотип и клиническое течение неходжкинских лимфом / А. К. Голенков, Г. Ю. Митеров // Гематология и трансфузиология. — 2008. — № 1. — С.41–44.
3. **Гришина Е. Е.** Лимфомы органа зрения: особенности течения и прогноза Е. Е. Гришина, Е. С. Гузенко // РМЖ (Русский медицинский журнал). — 2013. — С.30–33.
4. **Мартина З. В.** Российская конференция с международным участием «злокачественные лимфомы» Москва, 30–31 октября 2008 г. / З. В. Мартина, О. М. Костюкевич // Украинский журнал гематологии и трансфузиологии. — 2008. — № 8. — С.44–46.
5. **Тюляндин С. А.** Минимальные клинические рекомендации европейского общества медицинской онкологии (ESMO) / редакторы русского перевода С. А. Тюляндин, Н. И. Переводчикова, Д. А. Носов. — М.: Издательская группа ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2006. — 128 с.
6. **Хансон К. П.** Эпидемиология и биология неходжкинских лимфом / К. П. Хансон, Е. Н. Имянитов // Практическая онкология. — 2004. — № 5 (3). — С.163–168.
7. **Юрченко О. В.** Иммунофенотипические прогностические факторы протекания заболевания у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами / О. В. Юрченко, С. В. Михалат, Е. М. Алексик // Иммунофенотипические прогностические факторы протекания заболевания у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами // Украинский журнал гематологии и трансфузиологии. — 2009. — № 3. — С. 14–21.
8. **Bairey O.** Orbital and adnexal involvement in systemic non — Hodgkin's lymphoma / O. Bairey, I. Kremer, E. Rakowsky // Cancer. — 2004. — Vol. 73 (9). — P. 2395–2423.
9. **Coupland S. E.** Lymphoproliferative lesions of ocular adnexa. Differential diagnostic guidelines/ S. E. Coupland // Ophthalmology. — 2004. — Vol. 101. — P. 197–215.
10. **Margo C. E.** Malignant tumors of the orbit. Analyses of the Florida Cancer Registry / C. E. Margo, Z. D. Mulla // Ophthalmology. — 2000. — Vol. 105 (1). — P. 185–190.

Поступила 29.12.2015