

Е.А. Праскурничий^{1,2}, К.М. Бадыхова¹, Ю.С. Китаева¹
**РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ И ЛЕЙКОЗ ИЗ БОЛЬШИХ ГРАНУЛЯРНЫХ
Т-ЛИМФОЦИТОВ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ**

¹ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

²ФГАОУ ВО "Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет
им. Н.И. Пирогова" МЗ РФ, Москва

Контактное лицо: Бадыхова Ксения Михайловна: badykova.gem@gmail.com

Резюме

Ревматоидный артрит (РА) — это хроническое аутоиммунное заболевание, поражающее опорно-двигательный аппарат. При РА часто развивается нейтропения, патогенез которой в настоящее время изучен недостаточно. Одной из причин развития тяжелой нейтропении может быть гематологическое заболевание, а именно Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов (ЛБГЛ). У трети пациентов с РА также диагностируется и ЛБГЛ, что обусловлено схожими патогенетическим механизмом. Клиническая картина при этом весьма разнообразна и недостаточно специфична, что вызывает затруднения при постановке диагноза. Целью данной работы стало проанализировать особенности ведения пациента с ревматоидным артритом, сочетающимся с Т-клеточным лейкозом из больших гранулярных клеток. Пациентка 1953 г.р. с длительным течением РА в анамнезе без специального лечения госпитализирована в гематологическое отделение с жалобами на выраженную слабость, проявления геморрагического синдрома. В общем анализе крови выявлена тяжелая анемия, лейкопения с агранулоцитозом и тромбоцитопения. Пациентке проведены дополнительные инструментальные обследования. Проводилась заместительная терапия с положительным эффектом. В данном случае не проводилось иммунофенотипирование периферической крови и диагноз был установлен на основании трепанобиопсии. По данным иммуногистохимического исследования диагностирован лейкоз из больших гранулярных Т-лимфоцитов, в связи чем пациентка получает лечение согласно национальным клиническим рекомендациям. Диагностика Т-ЛБГЛ является актуальным вопросом ввиду частой комбинации с РА, что говорит о необходимости проведения тщательной дифференциальной диагностики нейтропении у данной категории пациентов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, лейкоз из больших гранулярных Т-лимфоцитов, ЛБГЛ

Для цитирования: Праскурничий Е.А., Бадыхова К.М., Китаева Ю.С. Ревматоидный артрит и лейкоз из больших гранулярных Т-лимфоцитов: описание клинического случая // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №1. С. 14–17. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-1-14-17

Е.А. Praskurnichiy^{1,2}, К.М. Badykova¹, Ju.S. Kitaeva¹

Rheumatoid Arthritis and T-Cell Large Granular Lymphocyte Leukemia: A Description of the Clinical Case

¹International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Contact person: Badykova Kseniya Mikhaylovna: badykova.gem@gmail.com

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease affecting the musculoskeletal system. Neutropenia often develops in RA, the pathogenesis of which is currently insufficiently studied. One of the causes of severe neutropenia may be a hematological disease, namely T-cell large granular lymphocyte leukemia (LGL). A third of patients with RA are also diagnosed with LGL, which is due to a similar pathogenetic mechanism. The clinical picture is very diverse and insufficiently specific, which causes difficulties in making a diagnosis. The purpose of this work was to analyze the features of the management of a patient with rheumatoid arthritis combined with T-cell leukemia from large granular cells. A patient born in 1953 with a long history of RA without special treatment was hospitalized in the hematology department with complaints of severe weakness, manifestations of hemorrhagic syndrome. The general blood test revealed severe anemia, leukopenia with agranulocytosis and thrombocytopenia. The patient underwent additional instrumental examinations. Substitution therapy was performed with a positive effect. In this case, peripheral blood immunophenotyping was not performed and the diagnosis was based on trepanobiopsy. According to the immunohistochemical study, leukemia from large granular T-lymphocytes was diagnosed, and therefore the patient receives treatment according to national clinical guidelines. Diagnosis of T-LGL is an urgent issue due to the frequent combination with RA, which indicates the need for a thorough differential diagnosis of neutropenia in this category of patients.

Keywords: rheumatoid arthritis, large granular lymphocytic leukemia, LGLy

For citation: Praskurnichiy EA, Badykova KM, Kitaeva YuS, Lotkova ON. Rheumatoid Arthritis and T-Cell Large Granular Lymphocyte Leukemia: A Description of the Clinical Case. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.1:14-17. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-1-14-17

Введение

Ревматоидный артрит (РА) — это хроническое аутоиммунное заболевание, поражающее, в первую очередь, суставы, а также и другие органы, и системы органов: кожу, глаза, сердце, почки, легкие. Часто поражаются костная ткань, хрящи, сухожилия, связки, что вызывает деформации и эрозии костей и суставов [1].

РА встречается довольно часто в популяции и его распространенность составляет около 2% среди всего взрослого населения [2]. Заболевание развивается преимущественно в возрасте от 35 до 60 лет [3]. И его развитие определяется сложным взаимодействием внешних и генетических факторов, ведущих к нарушениям в системе гуморального и клеточного иммунитета [4,5]. РА является классическим В-клеточным аутоиммунным заболеванием, для которого характерен синтез широкого спектра аутоантител с различной специфичностью. При этом, В-клетки участвуют в ко-стимуляции Т-клеток, активируют остеокласты и синтезируют широкий спектр «провоспалительных» цитокинов [6].

Актуальной проблемой при РА является развитие цитопении, механизмы которой, к сожалению, мало изучены. Развитие нейтропении обусловлено подавлением продукции нейтрофилов цитокинами и иммунными комплексами в костном мозге. Однако причиной развития агранулоцитоза при РА может быть Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лейкоцитов (ЛБГЛ). Данное заболевание представляет собой лимфопролиферативное заболевание, субстратом которого являются большие гранулярные Т-лимфоциты (БГЛ), включающие в себя антигенпримированные цитотоксические Т-, НКТ-лимфоциты и НК-клетки [7,8]. В зависимости от типа клональных лейкоцитов выделяют: хроническое лимфопролиферативное заболевание НК-клеток» (ХЛПЗ-НК), в том случае, когда имеет место пролиферация CD3⁻/CD56⁺-клеток, а также ЛБГЛ из цитотоксических CD3⁺/CD8⁺-клеток Т-клеток (Т-ЛБГЛ). НК-ХЛПЗ встречается значительно реже, чем Т-ЛБГЛ и характеризуется более агрессивным течением с поражением лимфатических узлов, печени, селезенки и наличием В-симптомов, в то время как течение Т-ЛБГЛ имеет весьма длительный индолентный характер при Т-клеточной лейкемии из больших гранулярных лимфоцитов (Т-ЛБГЛ) [9]. Т-ЛБГЛ занимает 85% всех случаев БГЛ-лимфопролиферации [10]. Как известно, Т-ЛБГЛ диагностируют преимущественно в возрасте 55—60 лет [11,12]. Этиология Т-ЛБГЛ до конца не ясна, однако отмечена четкая связь с развитием аутоиммунных заболеваний. В 25 - 30% случаев Т-ЛБГЛ сочетается с ревматоидным артритом (РА) [13].

Клинически Т-ЛБГЛ часто проявляется наличием неспецифических симптомов, таких как слабость (иногда в результате анемии), снижение массы тела, ночная потливость, повышение температуры тела. У пациентов определяется увеличенная селезенка, лимфоцитоз и нейтропения; возможна также анемия в связи с гипоплазией эрит-

роцитарного роста кроветворения. В подавляющем количестве пациентов диагноз устанавливается случайно при развитии частых инфекционных заболеваний. [14].

Сочетание РА и Т-ЛБГЛ примерно одинаковое среди пациентов мужского и женского пола, при этом по данным разных источников — отмечено преобладание женщин [13]. Однако заболеваемость РА встречается чаще в популяции пациенток женского пола, чем мужского [13,14]. Развитие данных заболеваний ассоциируется в большинстве случаев в аллелях HLA-DR4 и HLA-B*44 [13,14]. Вероятно, сочетание РА и Т-ЛБГЛ является проявлением одного процесса, в основе которого лежит пролиферация Т-клеток в результате длительной стимуляции антигенами [13,14]. Основными клиническими проявлениями при РА+Т-ЛБГЛ является нейтропения, лимфоцитоз и спленомегалия.

Клиническая картина РА весьма разнообразна: от поражения костно-суставной системы и до изменений показателей крови. Течение некоторых форм РА с наличием «гематологических» симптомов, таких как нейтропения и спленомегалия, представляет актуальную дифференциально-диагностическую проблему, требующую особого внимания среди врачей-гематологов, ревматологов и терапевтов, в том числе, первичного звена.

Цель

Анализ особенностей ведения пациента с ревматоидным артритом, сочетающимся с Т-клеточным лейкозом из больших гранулярных клеток.

Клиническое наблюдение

Пациентка, 1953 г.р., поступила в гематологический стационар в феврале 2024г. с жалобами на выраженную слабость, геморрагические высыпания и гематомы на коже, рецидивирующие носовые кровотечения.

Из анамнеза заболевания выявлено, что у пациентки с марта 2023г. в общем анализе крови снижение гемоглобина до 90г/л (нормохромная, нормоцитарная анемия). Пациентка не обследовалась, за медицинской помощью не обращалась.

В октябре 2023г. отметила ухудшение самочувствия, нарастание слабости, повышение температуры до 37.5. Госпитализирована в стационар по месту жительства.

При обследовании в общем анализе крови выявлено снижение гемоглобина 52г/л (MCV 82фл, MCH 28пг), лейкоциты $0.7 \cdot 10^9/\text{л}$ (нейтрофила $0.4 \cdot 10^9/\text{л}$), тромбоциты $94 \cdot 10^9/\text{л}$; витамин B12 193пг/мл, сывороточное железо 4.9 мкмоль/л, ферритин 3,8 мкг/л, фолиевая кислота 289 мкг. Проведено ультразвуковое исследование брюшной полости, по результатам которого определяются диффузные изменения в паренхиме печени по типу жирового гепатоза; застойный желчный пузырь, а также диффузные изменения поджелудочной железы и кисты обеих почек, спленомегалия. Для уточнения диагноза проведена МС КТ органов грудной клетки (13.10.2023г.), по результатам которой

определяется участок консолидации/субплевральный узел в S5 правого легкого. Для верификации патологического процесса проведена стерильная пункция (13.10.2023г.), по результатам которой костный мозг малоклеточный, бластов 1,8%, гранулоцитарный росток сужен. Пациентке установлен диагноз трехростковой цитопении, анемии тяжелой степени тяжести. Проведена заместительная гемотрансфузионная терапия, а также лечение цианкобалином и препаратами железа (мальтофер), с нормализацией показателей гемоглобина.

Для гистологического исследования выполнена трепанобиопсия подвздошной кости справа от 25.12.2023г. – данных за лимфоидную инфильтрацию костного мозга не выявлено. По данным миелограммы от 25.12.2023г. выявляется миелоидная гиперплазия и сдвиг в сторону более незрелых форм (промиелоцитов, миелоцитов, метамиелоцитов).

Проведено иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата подвздошной кости 23.01.2024 №4995/23: умеренно выраженная гиперплазия гранулоцитарного ростка с умеренным сдвигом влево. Умеренно выраженные диспластические изменения мегакариоцитарного ростка. Т-клеточный лимфоцитоз костного мозга с преобладанием CD8+ CD3+, CD4- клеток. Заключение: лейкоз из больших гранулярных Т-лимфоцитов.

Как известно из анамнеза пациентка с 2014г. наблюдается у ревматолога с ревматоидным артритом, серопозитивным с медленно-прогрессирующим течением и синдрома Шегрена. В настоящий момент имеется функциональная недостаточность суставов 2 степени (ФНС 2 ст.). По поводу ревматоидного артрита специфической терапии не проводилась, находилась на динамическом наблюдении.

На основании полученных данных пациентке сформулирован диагноз: Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов, впервые выявленный. Болезнь Шегрена. Ревматоидный артрит, серопозитивный, медленно-прогрессирующее течение. ФН 2 ст.

С 13.10.2023 г. по настоящее время пациентка получает противоопухолевую индукционную терапию согласно национальным клиническим рекомендациям: метотрексат 10 мг/м² 1 раз в неделю и циклофосфамид 100 мг внутрь ежедневно, с дальнейшим наблюдением за течением РА, а также оценка эффективности проводимой терапии Т-ЛГБЛ.

Обсуждение

Около трети случаев Т-ЛГБЛ сопряжено с течением РА. По-видимому, Т-ЛГБЛ развивается

вследствие длительной антигенной стимуляции Т-клеток. Развитие РА на фоне Т-ЛГБЛ маловероятно, но подобные случаи были описаны в литературе [15].

Сочетание Т-ЛГБЛ и РА встречается в 25-30% случаев заболеваемости. Хотя Т-ЛГБЛ является довольно редким лимфопролиферативным заболеванием. Диагноз устанавливается при микроскопическом исследовании и иммунофенотипировании периферической крови.

В данном клиническом случае, большие гранулярные лейкоциты не были выявлены в мазках периферической крови, при этом иммунофенотипирование периферической крови не было проведено.

В ходе диагностического поиска пациентке была выполнена трепанобиопсия подвздошной кости, хотя данное исследование не рассматривается как одно из первых дифференциально-диагностических тестов [13]. В данном клиническом случае при иммуногистохимическом исследовании трепанобиоптата подвздошной кости определена Т-клеточная клональность, что подтверждает опухолевую природу Т-ЛГБЛ.

Механизмы цитопении при РА и Т-ЛГБЛ в настоящий момент изучены недостаточно. Считается, что цитопения связана с прямым цитотоксическим действием клеток Т-ЛГБЛ на миело- и эритропоэз, при этом взаимосвязи между опухолевой инфильтрацией костного мозга и степенью цитопении не определяется [16].

По данным немногочисленных научных публикаций можно сказать, что Т-ЛГБЛ имеет медленно-прогрессирующее течение. Терапия Т-ЛГБЛ включает в себя применение цитостатических препаратов (метотрексата, циклофосфамида) и глюкокортикостероидов. Стоит отметить, что стандартная патогенетическая терапия РА также включает в себя метотрексат, но в меньших дозировках. Таким образом, данная пациентка, имеющая сочетание РА и Т-ЛГБЛ, имеет цитопению, включающую анемию, нейтропению и тромбоцитопению, обусловленную комплексным характером антигенного влияния на Т-лимфоциты.

Выводы

Диагностика Т-ЛГБЛ представляет собой актуальный вопрос в связи с распространенностью встречаемости среди пациентов с РА. При наличии у больного с РА нейтропении необходимо проводить диагностику периферической крови с определением Т-клеточной клональности лимфоидных клеток для своевременной верификации Т-ЛГБЛ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Derksen V.F., Huizinga Y.W. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis // *Seminars in Immunopathology*. – 2017. – 39 (4). – P. 437–446.
2. Silman A.J., Pearson J.E. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis // *Arthritis Research & Therapy*. – 2002. – №3 (4). – P. 265–272.
3. Jacqueline B., Syed R., Ayman S. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment // *Medical Principles and Practice*. – 2018. – №6 (27). – С. 501–507.
4. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 290–331.
5. Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis // *Lancet*. – 2016. – №388 (10055). – P. 2023–2038
6. Ревматоидный артрит. Российские клинические рекомендации // Ассоциация ревматологов России. – 2021.
7. Aljurf, Gluckman E., Dufour C. Congenital and Acquired Bone Marrow Failure. – 1st. – Cambridge: International Institute of Anticancer Research, 2017. – P. 274.
8. Sokol L., Loughran T. P. Jr. Large granular lymphocyte leukemia // *Oncologist*. – 2006. – №3 (11). – P. 263–273.
9. Чернова Н.Г., Сидорова Ю.В., Захарько Е.И. Проточная цитометрия и ПЦР-исследование Т-клеточной клональности в разграничении опухолевой и реактивной пролиферации больших гранулярных лимфоцитов // *Гематология и трансфузиология*. – 2018. – С. 124–133.
10. Swerdlow S. H., Campo E., Harris N. L. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues // Lyon: IARC. – 2017. P. 348–350.
11. Zambello R., Trentin L., Facco M. Analysis of the T cell receptor in the lymphoproliferative disease of granular lymphocytes: superantigen activation of clonal CD3+ granular lymphocytes. *Cancer Research*. – 1995. – №24 (55). – P. 6140–6145.
12. Виноградова Ю.Е., Луценко И.Н., Кременецкая А.М. Структура Т/НК-клеточных лимфатических опухолей в Гематологическом научном центре РАМН // *Проблемы гематологии и переливания крови*. – 2005. – №4. – С. 30–34.
13. Доронин В.А., Никитин Е.А., Сидорова Ю.В., Пивнич А.В. Нейтропения при ревматоидном артрите и лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов // *Научно-практическая ревматология*. – 2003. – №1. – С. 11–18.
14. Сигидин Я.А., Лукина Г.В., Позднякова Е.С. Синдром Фелти и Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лейкоцитов – закономерное сочетание // *Научно-практическая ревматология*. – 2007. – С. 105–108.
15. Yoe J., Gause B.L., Curti B.D. Development of rheumatoid arthritis after treatment of large granular lymphocyte leukemia with deoxycoryformycin // *American Journal of Hematology*. – 1998. – 3(57). – P. 253–257.
16. Agnarsson B.A., Loughran T.P. Jr, Starkebaum G., Kadin M.E. The pathology of large granular lymphocyte leukemia // *Human Pathology*. – 1989. – №7 (20). – P. 643–651.

REFERENCES

1. Derksen V.F., Huizinga Y.W. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis // *Seminars in Immunopathology*. – 2017. – 39 (4). – P. 437–446.
2. Silman A.J., Pearson J.E. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis // *Arthritis Research & Therapy*. – 2002. – №3 (4). – P. 265–272.
3. Jacqueline B., Syed R., Ayman S. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment // *Medical Principles and Practice*. – 2018. – №6 (27). – С. 501–507.
4. Nasonov E.L., Karateev D.E., Balabanova R.M. Revmatologiya. Nacional'noe rukovodstvo. Pod red. E.L. Nasonova, V.A. Nasonovoj. – Moskva: GE'OTAR-Media, 2008. – P. 290–331.
5. Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis // *Lancet*. – 2016. – №388 (10055). – P. 2023–2038
6. Revmatoidny'j artrit. Rossijskie klinicheskie rekomendacii // Asociaciya revmatologov Rossii. – 2021.
7. Aljurf, Gluckman E., Dufour C. Congenital and Acquired Bone Marrow Failure. – 1st. – Cambridge: International Institute of Anticancer Research, 2017. – P. 274.
8. Sokol L., Loughran T. P. Jr. Large granular lymphocyte leukemia // *Oncologist*. – 2006. – №3 (11). – P. 263–273.
9. Chernova N.G., Sidorova Yu.V., Zaxar'ko E.I. Protochnaya citometriya i PCZR-issledovanie T-kletochnoj klonal'nosti v razgranichenii opuxolevoj i reaktivnoj proliferacii bol'shix granul'yarny'x limfocitov // *Gematologiya i transfuziologiya*. – 2018. – P. 124–133.
10. Swerdlow S. H., Campo E., Harris N. L. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues // Lyon: IARC. – 2017. P. 348–350.
11. Zambello R., Trentin L., Facco M. Analysis of the T cell receptor in the lymphoproliferative disease of granular lymphocytes: superantigen activation of clonal CD3+ granular lymphocytes. *Cancer Research*. – 1995. – №24 (55). – P. 6140–6145.
12. Vinogradova Yu.E., Lucenko I.N., Kremenezckaya A.M. Struktura T/NK-kletochny'x limfaticeskix opuxolej v Gematologicheskom nauchnom centre RAMN // *Problemy' gematologii i perelivaniya krovi*. – 2005. – №4. – P. 30–34.
13. Doronin V.A., Nikitin E.A., Sidorova Yu.V., Pivnch A.V. Nejtropeniya pri revmatoidnom artrite i lejkoz iz bol'shix granul'yarny'x limfocitov // *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. – 2003. – №1. – P. 11–18.
14. Sigidin Ya.A., Lukina G.V., Pozdnyakova E.S. Sindrom Felti i T-kletochny'j lejkoz iz bol'shix granul'yarny'x lejkcitov - zakonomernoe sochetanie // *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. – 2007. – №3. – P. 105–108.
15. Yoe J., Gause B.L., Curti B.D. Development of rheumatoid arthritis after treatment of large granular lymphocyte leukemia with deoxycoryformycin // *American Journal of Hematology*. – 1998. – 3(57). – P. 253–257.
16. Agnarsson B.A., Loughran T.P. Jr, Starkebaum G., Kadin M.E. The pathology of large granular lymphocyte leukemia // *Human Pathology*. – 1989. – №7 (20). – P. 643–651.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 29.02.2024. **Принята к публикации:** 14.03.2024.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 29.02.2024. **Accepted for publication:** 14.03.2024