

nDOI: 10.33266/2782-6430-2024-1-18-21

Е.А. Праскурничий^{1,2}, К.М. Бадыкова¹, Ю.С. Китаева¹, О.Н. Лоткова²
**ЛИМФОМА ХОДЖКИНА И СИНДРОМ КЛАЙНФЕЛЬТЕРА:
ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ**

¹ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва²ФГАОУ ВО "Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет
им. Н.И. Пирогова" МЗ РФ, Москва

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

Резюме

Синдром Клайнфельтера является наиболее частой хромосомной аномалией среди прочих и проявляется преимущественно гипогонадизмом, гинекомастией, бесплодием. На фоне СК могут развиваться онкологические заболевания, чаще нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП) вследствие генетических реаранжировок, а также остеопороз в результате андрогенного дефицита.

В настоящей статье описан клинический случай ведения пациента с синдромом Клайнфельтера и дебютом лимфомы Ходжкина (ЛХ) с целью оценить риск развития остеопении/остеопороза у данного пациента. Пациент с диагностированным ранее СК обратился к врачу с жалобами на слабость, утомляемость, снижение массы тела, локальное увеличение паховых лимфоузлов. Пациенту был установлен диагноз НЛХЛП и проведена стандартная патогенетическая терапия. С учетом присутствия факторов риска развития остеопороза (наличие синдрома Клайнфельтера, ЛХ, проведение химиотерапии) пациенту проведена двухэнергетическая денситометрия в области поясничного отдела позвоночника, шейки и проксимального отдела бедра с целью оценки состояния костной ткани. В результате обнаружено снижение минеральной плотности костной ткани во всех областях измерения.

Настоящий клинический случай описывает довольно редкое сочетание трех существенно отличающихся друг от друга нозологий. Интересно то, что две из них, а именно ЛХ и синдром Клайнфельтера, способствуют развитию третьей посредством различных механизмов. Наличие у данного пациента снижения плотности костной ткани обуславливает необходимость профилактики. Несмотря на редкую встречаемость подобных сочетанных патологий, вопрос своевременной диагностики и профилактики осложнений со стороны опорно-двигательного аппарата у данной категории пациентов, остается на сегодняшний день актуальным.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, синдром Клайнфельтера, остеопороз, минеральная плотность костной ткани, полихимиотерапия

Для цитирования: Праскурничий Е.А., Бадыкова К.М., Китаева Ю.С., Лоткова О.Н. Лимфома Ходжкина и синдром Клайнфельтера: описание клинического случая // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №1. С. 18–21. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-1-18-21

DOI: 10.33266/2782-6430-2024-1-18-21

Е.А. Praskurnichiy^{1,2}, К.М. Badykova¹, Ju.S. Kitaeva¹, O.N. Lotkova²**Hodgkin's Lymphoma and Klinefelter Syndrome: a Description of the Clinical Case**¹International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

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

Abstract

Klinefelter syndrome is the most common chromosomal abnormality among others and is manifested mainly by hypogonadism, gynecomastia, and infertility. Against the background of KS, oncological diseases can develop, more often nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL) due to genetic reparations, as well as osteoporosis as a result of androgen deficiency. This article describes a clinical case of a patient with Klinefelter syndrome and the onset of Hodgkin's lymphoma (HL) in order to assess the risk of osteopenia/osteoporosis in this patient. A patient with previously diagnosed KS went to the doctor complaining of weakness, fatigue, weight loss, local enlargement of the inguinal lymph nodes. The patient was diagnosed with NLPHL and standard pathogenetic therapy was performed. Taking into account the presence of risk factors for osteoporosis (the presence of Klinefelter syndrome, HL, chemotherapy), the patient underwent two-energy densitometry in the lumbar spine, neck and proximal femur in order to assess the condition of bone tissue. As a result, a decrease in bone mineral density was found in all measurement areas.

This clinical case describes a rather rare combination of three significantly different nosologies. Interestingly, two of them, namely HL and Klinefelter syndrome, contribute to the development of the third through various mechanisms. The presence of a decrease in bone density in this patient necessitates prevention. Despite the rare occurrence of such combined pathologies, the issue of timely diagnosis and prevention of complications from the musculoskeletal system in this category of patients remains relevant today

Keywords: Hodgkin's lymphoma, Klinefelter syndrome, osteoporosis, bone mineral density, polychemotherapy

For citation: Praskurnichiy EA, Badykova KM, Kitaeva YuS, Lotkova ON. Hodgkin's Lymphoma and Klinefelter Syndrome: a Description of the Clinical Case. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.1:18-21. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-1-18-21

Введение

Синдром Клайнфельтера (47, XXУ), обусловлен дополнительной X – хромосомой в кариотипе мужчины. Клинически проявляется гипогонадизмом, гинекомастией, бесплодием вследствие нарушения секреции андрогенов и повышенной секрецией фолликулостимулирующего гормона. Данный синдром является самой частой хромосомной патологией, частота в мужской популяции составляет 0,2%, а распространенность – 200 случаев на 100 тыс. рожденных мальчиков [1]. Диагностика синдрома Клайнфельтера представляет собой особую проблему, так как, по различным оценкам, к сожалению, более 70% пациентов на протяжении всей жизни могут остаться с неустановленным диагнозом [2], а иногда даже диагностируются посмертно.

Развитие гипогонадизма характерно в большей степени для данного синдрома, при этом происходит изменение гормонального и физического развития. Практически во всех случаях при данном заболевании развивается андрогенный дефицит, который вызывает не только фертильную дисфункцию, но и зачастую служит причиной развития осложнений у данной категории пациентов [3].

К неблагоприятным последствиям относят развитие метаболического синдрома, ожирения, развитие различных аутоиммунных заболеваний, а также остеопороза и лимфомы Ходжкина (ЛХ) [3]. Как показано в датском когортном исследовании, среди мужчин с синдромом Клайнфельтера риск развития неопластического процесса в несколько раз выше, чем в популяции здоровых мужчин [4]. При этом наиболее часто диагностируются такие онкологические заболевания, как опухоли молочных желез, тератома, ЛХ и острые лейкозы, что, вероятно, обусловлено наличием дополнительной X-хромосомы [5-7]. Однако по данным единичных научных публикаций показано, что в основе повышения риска развития лежит иммунологический дефицит, который в свою очередь является этиологическим фактором развития ЛХ [8].

У пациентов с синдромом Клайнфельтера наиболее часто диагностируется нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП), обусловленная генетическими факторами, а именно мутациями в генах, кодирующими иммуноглобулины. Таким образом, данный вид лимфом развивается при иммунодефицит-опосредованных состояниях. Полученные данные проведенных исследований послужили основанием для выдвижения предположения, что развитие НЛХЛП связано с нарушением дифференцировки клеток – предшественников в герминальном центре. Особенностью течения данного варианта ЛХ является индолентное течение заболевания, о чем может свидетельствовать тот факт, что умеренная лимфаденопатия нередко отмечается у пациентов за несколько лет до дебюта заболевания и у пациентов с синдромом Клайнфельтера приобретает агрессивное течение. До недавнего времени в лечении данных пациентов применялись стандартные протоколы по-

лихимиотерапии, что и при классической ЛХ. Однако в последние годы с учетом морфологических особенностей строения опухолевой клетки рекомендуются комбинации с лучевой терапией, ритуксимабом [9].

Благодаря применяемым принципам современной патогенетической терапии у пациентов с НЛХЛП повышается общая и безрецидивная выживаемость. Однако ряд осложнений, развивающихся после проводимой патогенетической терапии, могут значительно ухудшать качество жизни этих пациентов. Одним из таких осложнений является снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) до остеопении и остеопороза, вследствие нарушения эндокринного статуса с развитием вторичного андрогенодефицита, а также воздействия химиопрепаратов и опухолевых клеток на костную ткань. При этом у мужчин с синдромом Клайнфельтера практически во всех случаях также определяется андрогенный дефицит, который вызывает не только фертильную дисфункцию, но и зачастую служит причиной развития остеопороза [10]. Таким образом, остеопороз у данной категории пациентов имеет мультифакторную основу и развивается вследствие нарушения минерального обмена костной ткани с разрежением плотности костной массы, обусловленным как генетическими аномалиями (что, например, имеет место при синдроме Клайнфельтера), так и влиянием извне, например, под влиянием цитостатических препаратов и глюкокортикостероидов (используемых в рамках терапии ЛХ).

Ведение пациентов с синдромом Клайнфельтера и ЛХ представляет большую проблему на сегодняшний день с точки зрения диагностики и своевременного лечения. К сожалению, несмотря на достигнутые успехи в лечении данная категория пациентов имеет неблагоприятный прогноз.

Цель

Анализ клинического случая ведения пациента с синдромом Клайнфельтера и дебютом лимфомы Ходжкина, оценка риска развития остеопении/osteoporоза.

Описание клинического случая

Пациент П., 1980 года рождения, в октябре 2023г. поступил отделение гематологии с жалобами на утомляемость, слабость, снижение массы тела на 10 кг за 3 месяца, а также увеличение паховых лимфатических узлов с двух сторон.

Из анамнеза заболевания было выявлено, что в апреле 2023 года пациент отметил появление в паховой области слева объемного образования размерами 60-70 мм в диаметре, в связи с чем обратился к хирургу по месту жительства, где установлен диагноз лимфаденопатии паховых лимфоузлов. С диагностической целью 02.06.2023г. в плановом порядке была выполнена эксцизионная биопсия пахового лимфатического узла слева. По результатам гистологического исследования пахового лимфоузла, морфологическая картина не позволяла исключить лимфопролиферативное заболевание.

Для верификации патологического процесса выполнено иммуногистохимическое исследование пахового лимфоузла. При этом иммуноморфологическая картина наиболее соответствует неклассической Лимфоме Ходжкина – нодулярному лимфоидному преобладанию, богатому В-клетками нодулярному подварианту. Опухолевые клетки экспрессируют CD20, PAX5 и bcl2, неравномерно в части клеток – bcl6. В мелкоклеточном окружении многочисленны малые Т-лимфоциты (CD3+, слабо CD5+, часть клеток PD1, bcl2). Маркер пролиферативной активности Ki67 – 15-20%.

По результатам трепанобиоптата подвздошной кости справа от 03.10.2023г. – данных за лимфоидную инфильтрацию костного мозга не выявлено.

Пациенту выполнено ПЭТ/КТ 20.09.2023 г., по результатам которого в верхних яремных лимфоузлах с двух сторон определяется малая метаболическая активность SUVmax 2,0, размеры до 11 мм по короткой оси. Вилочковая железа характеризуется неравномерной метаболической активностью SUVmax 2,0, аксиллярные лимфоузлы с малой метаболической активностью SUVmax 1,3, размеры до 12 мм.; а также определяются ретрокуральный, аортокавальный лимфоузлы с малой метаболической активностью SUVmax 2,3, размеры до 9 мм, а также левые наружные подвздошные и паховые лимфоузлы с двух сторон с малой метаболической активностью ФДГ SUVmax 2,4, размеры до 12 мм, участок гиперфиксации в области переднего отрезка 6 ребра слева SUVmax 2,9.

На основании данных представленных выше исследований сформулирован диагноз: Не классическая лимфома Ходжкина, нодулярное лимфоидное преобладание, богатый В-клетками нодулярный подвариант, IVB стадия, с поражением яремных, подмышечных л/у, вилочковой железы, подмышечных, ретрокуральных, подвздошных, паховых л/у, переднего отрезка 6-го ребра и окружающих мягких тканей.

Как известно, пациент в 2010 году проходил обследование по поводу первичного бесплодия неясного генеза, по результатам цитогенетического исследования выявлен кариотип 47, XXУ – дисомия по X-хромосоме, что соответствует диагнозу синдром Клайнфельтера.

С 13.10.2023 г. пациенту начата противоопухолевая терапия по схеме R-СНОР, включающая ритуксимаб 375 мг/м²; винкристин 2.0 мг; доксорубин 50 мг/м²; циклофосфамид 750 мг/м²; преднизолон 100 мг внутрь 3 дня.

При оценке эффекта после 4-х курсов R-СНОР, констатирована частичная ремиссия. С учетом достигнутого терапевтического эффекта и с целью консолидации результата в настоящее время пациенту продолжена полихимиотерапия до 6 курсов в прежнем режиме.

С учетом наличия у мужчины с синдромом Клайнфельтера – НЛХЛП, а также дополнительных факторов риска остеопороза – применение цитостатических препаратов и глюкокортикостероидов, с целью диагностики состояния костной ткани вы-

полнена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, по результатам которой во всех трех областях измерения – поясничный отдел позвоночника, проксимальный отдел бедра и шейка бедренной кости – выявлено снижение МПК до остеопении и остеопороза (0.900 г/см², 0.592 г/см² и 0.745 г/см² соответственно). При этом снижение Z-критерия отмечено в области шейки бедра и проксимальном отделе бедра (-2.7 и -3.1 соответственно). Снижение T-критерия до остеопороза определяется в области проксимального отдела бедренной костив (-2.4 соответственно).

Обсуждение

Данный клинический случай интересен тем, что сочетает в себе три различных, но связанных друг с другом патологических процесса. Синдром Клайнфельтера встречается относительно часто среди прочих хромосомных аномалий, как и ЛХ среди гемобластозов. Однако сочетание данных нозологий является практически казуистическим случаем.

Считается, что наличие хромосомных aberrаций повышает риск развития злокачественных лимфом, но с учетом крайне небольшого количества подобных клинических случаев оценить взаимосвязь их в данной клинической ситуации не представляется возможным. Вероятно, генетическое происхождение синдрома Клайнфельтера и ассоциация с повышением риска развития ЛХ по настоящее время остается дискуссионным.

По результатам шведского реестра исследователей можно предположить, что у мужчин с кариотипом 47, XXУ, вероятность развития гематологического заболевания, в том числе ЛХ выше, чем в популяции [7]. Хотя общий риск развития неопластического процесса сопоставим в целом с популяционным, тем не менее, риск развития ЛХ и неходжкинских лимфом является более высоким [11]. Прогноз для пациентов с сочетанием синдрома Клайнфельтера и ЛХ неблагоприятный, что связано в первую очередь с кариотипом, который повышает летальность, обуславливает агрессивное течение опухолевого заболевания.

Большой интерес представляет тот факт, что синдром Клайнфельтера и ЛХ различными путями оказывают влияние на состояние костной ткани, в том числе и на минеральный обмен, что приводит к повышению риска развития остеопоротических переломов. Оба заболевания являются причиной развития эндокринных нарушений, в частности дефицита половых гормонов, который, как известно, существенно влияет на состояние костной ткани, вызывая снижение ее МПК.

При ЛХ на костную ткань оказывает влияние опухолевый процесс вследствие воздействия на микроархитектонику кости, лимфогенное метастазирование или первичное поражение костного мозга. В нашем клиническом случае у пациента диагностирована инфильтрация переднего отдела 6 ребра, что не позволяет исключить поражение и архитектонику кости. По результатам денситометрического исследования костной ткани у мужчины молодого возраста с синдромом Клайнфельтера и

ЛХ выявлено снижение МПК во всех областях исследования, соответствующее остеопении и остеопорозу. Снижение Т-критерия и Z-критерия в области шейки бедренной кости и проксимальном отделе бедра, соответствует остеопоротическим изменениям костной ткани. Следовательно, помимо влияния опухолевых клеток у данного пациента, также имеет место воздействие цитостатических препаратов и глюкокортикостероидов на остеогенные клетки, вызывая дисбаланс работы остеобластов и остеокластов с дальнейшим разрушением костной структуры [12]. Таким образом, данный пациент с указанной сочетанной патологией имеет снижение костной массы и нуждается в проведении профилактических мероприятий в отношении остеопении/остеопороза.

Актуальность данного клинического наблюдения обусловлена редкостью сочетания синдрома Клайн-

фельтера и ЛХ, а также их совместным влиянием на состояние костной микроархитектоники, вызывая снижение минеральной плотности костной ткани.

Заключение

Сочетание хромосомных аномалий и лимфо-пролиферативных заболеваний встречается довольно редко в реальной клинической практике врача. Мультидисциплинарный подход в ведении таких пациентов позволит своевременно диагностировать и нивелировать негативное влияние на органы-мишени данных заболеваний, в частности на опорно-двигательный аппарат. Своевременное проведение диагностических и профилактических мероприятий снижения МПК у пациентов позволит проводить профилактические мероприятия в ранние сроки, предупреждая развитие патологических переломов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Воронцова М.В., Калинин Н.Ю. Синдром Клайнфельтера: обзор литературы по использованию современных методов вспомогательных репродуктивных технологий // Проблемы эндокринологии. - 2020. - №66(6). - С. 31-38.
2. Калинин С.Ю., Виноградов И.В. Синдром Клайнфельтера: клиника, диагностика, лечение // Фарматека. - 2008. - №17. - С. 70-75.
3. Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. Гипогонадизм у мужчин // Медицинский совет. - 2012. - №5. - С. 40-47.
4. Hasle H., Møllemaard A., Nielsen J., Hansen J. Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome // British Journal of Cancer. - 1995. - №71(2). - С. 416-420.
5. Bonouvrie K., Bosch J., Akker M. Klinefelter syndrome and germ cell tumors: review of the literature // International Journal of Pediatric Endocrinology. - 2020. - №18
6. Салиева С.С., Боранбаева Р.З., Жумадуллаев Б.М. Клинический случай медиастинальной тератомы у подростка с синдромом Клайнфельтера // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2020. - №19(4). - С. 143-149.
7. Rojas A., Vo D., Mwangi L. Oncologic manifestations of Klinefelter syndrome // Hormones (Athens). - 2020. - №19(4). - С. 497-504.
8. Schatorjé E., Flier M., Seppänen M. Primary immunodeficiency associated with chromosomal aberration - an ESID survey // Orphanet Journal of Rare Diseases. - 2016. - №11(1)
9. Мякова Н.В., Масчан А.А., Румянцев А.Г. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфомы Ходжкина (лимфогранулематоз) // Российский журнал детской гематологии и онкологии. - 2015. - №4. - С. 79-90.
10. Horowitz M., Wishart J, O'Loughlin P Osteoporosis and Klinefelter's syndrome // Clinical endocrinology. - 1992. - №36(1). - С. 113-118.
11. Humphreys M., Lavery P., Morris C., Nevin N. Klinefelter syndrome and non-Hodgkin lymphoma // Cancer Genetics and Cytogenetics. - 1997. - №97(2). - С. 111-113.
12. Китаева Ю.С., Праскурничий Е.А. Предикторы снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина, ассоциированные с патогенетической терапией // Архив внутренней медицины. - 2023. - №13(1). - С. 36-45.

REFERENCES

1. Voroncova M.V. Kalinchenko N.Ju. Sindrom Klajnfel'tera: obzor literatury po ispol'zovaniju sovremennyh metodov vspomogatel'nyh reproduktivnyh tehnologij // Problemy jendokrinologii. - 2020. - №66(6). - p. 31-38.
2. Kalinchenko S.Ju., Vinogradov I.V. Sindrom Klajnfel'tera: klinika, diagnostika, lechenie // Farmateka. - 2008. - №17. - p. 70-75.
3. Manusharova R.A., Cherkezova Je.I. Gipogonadizm u muzhchin // Medicinskij sovet. - 2012. - №5. - p. 40-47.
4. Hasle H., Møllemaard A., Nielsen J., Hansen J. Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome // British Journal of Cancer. - 1995. - №71(2). - p. 416-420.
5. Bonouvrie K., Bosch J., Akker M. Klinefelter syndrome and germ cell tumors: review of the literature // International Journal of Pediatric Endocrinology. - 2020. - №18
6. Salieva S.S., Boranbaeva R.Z., Zhumadullaev B.M. Klinicheskij sluchaj mediastinal'noj teratomy u podrostka s sindromom Klajnfel'tera // Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii. - 2020. - №19(4). - p. 143-149.
7. Rojas A., Vo D., Mwangi L. Oncologic manifestations of Klinefelter syndrome // Hormones (Athens). - 2020. - №19(4). - p. 497-504.
8. Schatorjé E., Flier M., Seppänen M. Primary immunodeficiency associated with chromosomal aberration - an ESID survey // Orphanet Journal of Rare Diseases. - 2016. - №11(1)
9. Mjakova N.V., Maschan A.A., Rumjancev A.G. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju limfomy Hodzhkina (limfogranulematoz) // Rossijskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii. - 2015. - №4. - p. 79-90.
10. Horowitz M., Wishart J, O'Loughlin P Osteoporosis and Klinefelter's syndrome // Clinical endocrinology. - 1992. - №36(1). - С. 113-118.
11. Humphreys M., Lavery P., Morris C., Nevin N. Klinefelter syndrome and non-Hodgkin lymphoma // Cancer Genetics and Cytogenetics. - 1997. - №97(2). - p. 111-113.
12. Kitaeva Ju.S, Praskurnichij E.A. Prediktory snizhenija mineral'noj plotnosti kostnoj tkani u pacientov s limfomoy Hodzhkina, associirovannye s patogeneticheskoj terapije // Arhiv vnutrennej mediciny. - 2023. - №13(1). - p. 36-45.

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