

*І.Й. Галайчук¹
І.В. Жулкевич¹
С.І. Сміян¹
В.Д. Николюк²
Р.Р. Коморовський¹*

¹Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

²Тернопільське обласне патологоанатомічне бюро, Україна

Ключові слова: Лайм-бореліоз, анаплазмоз, хвороба Ходжкіна, хронічна лімфоїдна лейкемія.

БОРЕЛІОЗНА ЛІМФАДЕНОПАТІЯ У ПРАКТИЦІ ОНКОЛОГА (КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ)

*Лайм-бореліоз — інфекційно-трансмисивне захворювання з гетерогенними клінічними проявами, які виникають у відповідь на дисемінацію в організмі грамнегативних спірохет роду *Borrelia*. Мета: представити клінічні випадки бореліозної лімфаденопатії, які симулювали прояви злоякісної лімфоми. Описано два клінічні спостереження (жінка віком 43 роки, чоловік віком 66 років), у яких бореліозна лімфаденопатія маскувалася під клінічними проявами злоякісної лімфоми. При цьому морфологічні та імуногістологічні дослідження діагностували лише кортикальну гіперплазію у видалених лімфатичних вузлах. Націлений збір анамнезу щодо укусу кліщів та визначення в крові специфічних антитіл IgG і IgM до *Borrelia burgdorferi* (імуноферментний і Вестерн-блот аналізи) дозволили встановити діагноз і провести антибактеріальну терапію. На прикладі другого клінічного випадку показано, що тривала бореліозна інфекція може бути промотором виникнення хронічної лімфоїдної лейкемії. Висновки: пацієнтам із лімфаденопатією, лихоманкою та інтоксикаційним синдромом нез'ясованого генезу рекомендовано обстеження на наявність Лайм-бореліозу. Хронічна бореліозна інфекція у хворих, які мали в анамнезі злоякісні пухлини, підвищує ризик розвитку у них вторинного злоякісного захворювання.*

Кліщовий бореліоз (або Лайм-бореліоз) — це інфекційно-трансмисивне полісистемне захворювання зі схильністю до хронічного перебігу, яке викликається грамнегативними спірохетами роду *Borrelia* (*Borrelia burgdorferi*, *Borrelia garinii*, *Borrelia afzelii*). Потрапляння збудника в організм людини після укусу кліща призводить спочатку до локальної, а потім до генералізованої гуморальної та клітинної гіперімунної відповіді з утворенням антитіл IgM і IgG. Вираженість змін клітинної ланки імунітету залежить від стадії хвороби [1, 7, 8].

За клінічним перебігом захворювання поділяють на стадії. Перша — стадія локальної інфекції, тобто потрапляння борелій у шкіру з клінічними проявами мігруючої еритеми (*erythema migrans*). Друга — гематогенна дисемінація борелій у різні органи, що супроводжується поліморфізмом клінічних проявів неврологічного (наприклад нейробореліоз) і кардіологічного характеру, ураженням суглобів, м'язів і лімфатичних вузлів (ЛВ). Третя — стадія органних уражень (персистенція борелій у тканинах і органах, хронізація інфекції). Характерними є лімфоплазматичні інфільтрати у шкірі, жировій клітковині, ЛВ, селезінці, мозку, периферичних гангліях тощо. У ЛВ внутрішньоклітинна персистенція збудника може тривати до 10 років. У хворих не виробляється стійкого імунітету, тому ймовірно повторно інфікування бореліями [2–5]. Останнім часом серед хворих онкологічного профілю відзначають випадки Лайм-бореліозу, що вимагало спільної з терапевтами (інфекціоністами) диференційної діагностики та проведення відповідного лікування [6].

Мета публікації — представити клінічні випадки бореліозної лімфаденопатії, які симулювали прояви злоякісної лімфоми.

КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Наведені клінічні випадки описано за інформованої згоди пацієнтів на використання їхніх клінічних даних та біологічних матеріалів в дослідницьких цілях.

Пацієнтка А. віком 43 роки звернулася в онкодиспансер зі скаргами на підвищення температури тіла до субфебрильних показників, збільшення ЛВ, мігруючий біль у суглобах рук і ніг, загальну слабкість, сухість у роті, незначне схуднення, швидку втому, немотивовану пітливість. Хворіє з листопада 2017 р., відколи помітила підвищення температури тіла до 37,0–37,3 °С, появу збільшених ЛВ у пахвових ямках. Під час клінічного обстеження пацієнтки встановлено конгломерат ЛВ (до 5 см) у лівій пахвовій ямці, збільшені до 1,5–2,0 см ЛВ у правій пахвовій ямці та обох шийно-надключичних ділянках. ЛВ не спаяні між собою, гладко-еластичної консистенції, не болочі при пальпації. Це саме підтверджено сонографічним дослідженням. Онкопатології в молочних залозах не виявлено.

На комп'ютерній томографії (КТ) органів грудної, черевної порожнини і малого таза (з контрастуванням): пневматизація легеневої паренхіми не змінена, прохідність трахеобронхіального дерева збережена, двобічно візуалізуються збільшені пахвові ЛВ (від 16 до 48 мм). Серцево-судинна тінь розміщена серединно. Жирові простори середостіння збережені. Видимих патологічних змін порожнистих та паренхіматозних органів черевної порожнини немає.

Загальний аналіз крові без змін, у біохімічному аналізі крові підвищена концентрація С-реактивного білка, позитивні ревмопроби (+++).

З клінічним діагнозом «злоякісна лімфома, лімфо-гранулематоз?» пацієнтка була госпіталізована у хірургічне відділення. Діагностична операція (23.01.2018): видалення ЛВ лівої пахвової ділянки. Знеболення загальне. Операційний макропрепарат: конгломерат ЛВ 4,5 × 4,0 × 3,5 см помірно щільної консистенції, на розрізі біло-жовтого кольору (рис. 1). Гістологічне дослідження: у препараті тканина ЛВ з порушеною загальною структурою за рахунок наявності фолікулоподібних угруповань лімфоїдних клітин різного розміру та неправильної форми, в деяких з них наявні проліферативні центри. Морфологічна картина викликає підозру на фолікулярну лімфому.



Рис. 1. Макропрепарат конгломерату ЛВ (4,5 × 4,0 × 3,5 см). На розрізі поверхня ЛВ біло-жовтого кольору [6]

Імуногістохімічне (ІГХ) дослідження: CD3 (антитіла Dako, поліклональні) — позитивна реакція в малих лімфоцитах паракортикальної ділянки і в поодиноких лімфоцитах кортикальної зони, включаючи гермінативні центри; CD20 (МкАт Dako, клон L26) — позитивна реакція в малих лімфоцитах кортикальних відділів і в клітинах гермінативних центрів, позитивна реакція в поодиноких лімфоцитах паракортикальної зони; Vcl-2 (МкАт Dako, клон 124) — позитивна реакція в лімфоцитах мантії, маргінальної та паракортикальної зон, в поодиноких лімфоцитах гермінативних центрів, негативна реакція в більшості лімфоцитів гермінативних центрів; CD30 (МкАт Dako, клон Ber-H2) — позитивна реакція в поодиноких клітинах з морфологією імунобластів, що розміщуються в гермінативних центрах і в паракортикальній зоні; Ki-67 (МкАт Dako, клон МІВ-1) — позитивна реакція у майже 100% клітин у гермінативних центрах вторинних фолікулів, позитивна реакція в поодиноких клітинах паракортикальної зони; капсидний білок р24 вірусу імунodefіциту людини (МкАт Dako, клон Kal-1) — негативна реакція.

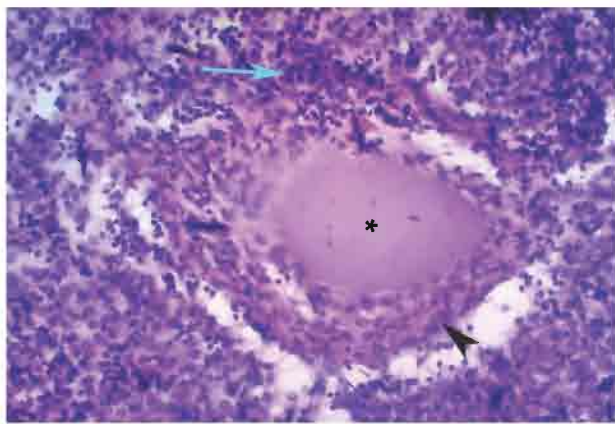
Патоморфологічний висновок (13.02.18): загальна структура ЛВ збережена, в гермінативних центрах фолікулів майже всі клітини позитивні на маркер проліферації Ki-67, більшість клітин з них є В-лімфоцитами (CD20⁺, Vcl-2⁻), є лише поодинокі Т-лімфоцити (CD3⁺, Vcl-2⁺). У паракортикальних відділах більшість клітин є Т-лімфоцитами (CD3⁺, Vcl-2⁺) з підвищеною проліферативною активністю, з домішкою поодиноких В-лімфоцитів (CD20⁺, Vcl-2⁺). Ознак цитологічної атипії в клітинах кортикальної та паракортикальної зон немає. CD30 позитивна реакція виявляється тільки у клітинах із морфологією імунобластів. Таким чином, при ІГХ дослідженні підтверджено збереження загальної будови ЛВ, даних щодо лімфопроліферативного процесу немає. Зміни в ЛВ зумовлені змішаною (кортикальною та паракортикальною) гіперплазією.

Таким чином, наявність злоякісної лімфоми заперечується, хоча клінічні симптоми дуже подібні до лімфоми. Це змусило ще раз детально опитати пацієнтку, і з'ясувалося, що на початку осені 2017 р. був укус кліща на шкірі в ділянці декольте. Ніяких місцевих симптомів у місці укусу не було. Беручи до уваги ці відомості, пацієнтку обстежили на наявність Лайм-бореліозу. Результати імуноферментного (ІФА) та Вестерн-блот аналізів були позитивними щодо специфічних антитіл IgG й IgM до *Borrelia burgdorferi* і негативними щодо антитіл до *Borrelia afzelii* та *Borrelia garinii*. Консультація офтальмолога і стоматолога: ангіопатія сітківки, синдром «сухого ока», ксеростомія (синдром Шегрена). Враховуючи проведені обстеження, встановлено діагноз: «Лайм-бореліоз, асоційований із синдромом Шегрена». Призначено антибактеріальне лікування: цефтріаксон 1 г двічі на добу впродовж 10 днів; антибактеріальну терапію продовжено доксицикліном 200 мг/добу протягом 21 дня. Визначена позитивна клінічна і лабораторна динаміка.

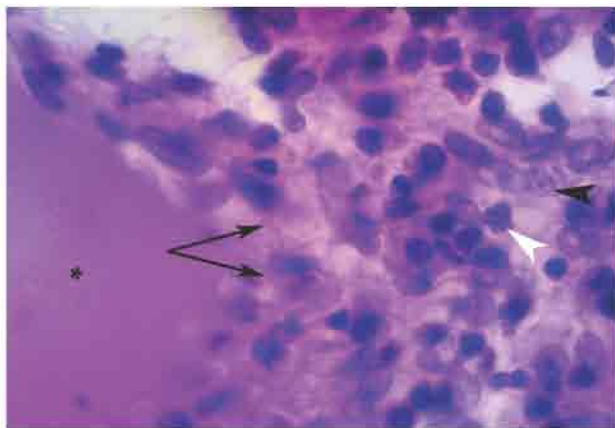
При експертному перегляді гістологічних мікропрепаратів ЛВ з урахуванням діагнозу «бореліоз» було звернуто увагу на псевдогранульоми із гомогенним вмістом, лімфогістіоцитарну інфільтрацію навколо гранулом (рис. 2) із формуванням сполучнотканинної псевдокапсули та наявністю в ній численних макрофагів, — все це свідчить про специфічне гранулематозне запалення. Таким чином, гістологічно та імуногістохімічно (CD20⁺, CD3⁺, Ki67⁺) встановлено специфічну гіперплазію ЛВ у відповідь на інвазію бореліозної спірохети, що в дебюті захворювання клінічно було помилково розцінено як прояв злоякісної лімфоми.

Пацієнт Б. віком 66 років у лютому 2017 р. звернувся до онколога з приводу збільшеного до 15 мм ЛВ у лівій пахвинній ділянці.

У 2003 р. пацієнт був прооперований з приводу меланоми шкіри правої гомілки І стадії, pT1N0M0 (гістологічний висновок № 639-42 від 27.01.2003 р.: меланома, II рівень інвазії за Кларком). У тому ж році після діагностичного видалення шийних ЛВ діагностовано хворобу Ходжкіна IIIA стадії, лімфогістіоцитарний варіант. Хворий отримав 6 циклів хіміотерапії за протоколом ABVD і дистанційну γ-променевою терапію



а



б

Рис. 2. Мікропрепарат ЛВ [6]: а — специфічне гранулематозне запалення: псевдогранульома (зірочка) з гомогенним вмістом, лімфогістіоцитарна інфільтрація навколо гранульоми (голуба стрілка), сполучнотканинна псевдокапсула (чорна стрілка). Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$; б — частина псевдогранульоми (зірочка), псевдокапсула (спарені стрілки), лімфоцити (біла стрілка), макрофаги (чорна стрілка). Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 400$

на шийно-надключичні ЛВ з обох боків (СВД 48 Гр-екв, РВД 2,44 Гр), на підключичні ЛВ (СВД 48,3 Гр-екв, РВД 2,3 Гр), пахвові ЛВ (СВД 46,2 Гр-екв, РВД 2,2 Гр) та на ЛВ середостіння (СВД 36 Гр-екв, РВД 2,2 Гр). За період диспансерного спостереження (2004–2016) ознак рецидиву не було.

КТ (14.02.2017) — бронхопульмональні ЛВ справа (12 мм), заочеревинні ЛВ: парааортальні (10 мм), загальноклубові (11 мм) зовнішньоклубові (зліва — 12 мм, справа — 10 мм), внутрішньоклубові (10 мм); пахвинні ЛВ (12 мм). Дрібні вузлики в легенях. Кіста печінки. Деформований сечовий міхур. Гіперплазія передміхурової залози (59 \times 47 мм).

Аналіз крові (02.2017): Ер — $3,5 \cdot 10^{12}$, Гб — 106 г/л, Л — $2,6 \cdot 10^9$, е — 0, п — 8, с — 59, лф — 30, м — 3, ШОЕ 5 мм/год; бета-2-мікроглобулін — 4,3 мг/мл, лужна фосфатаза — 51,9 МО/л, ЛДГ — 137,6 МО/л.

На основі анамнезу, клінічних проявів, результатів лабораторних досліджень і КТ встановлено клінічний діагноз: «рецидив хвороби Ходжкіна?» Проведено діагностичне видалення ЛВ лівої пахвинної

ділянки (21.02.2017). Гістологічний висновок: морфологічна картина ЛВ викликає підозру на класичну хворобу Ходжкіна. Результати ІГХ дослідження (CD20⁺, CD3⁺, CD30⁺) були аналогічними таким, як у клінічному випадку пацієнтки А. Тобто зміни у ЛВ зумовлені лише змішаною паракортикальною гіперплазією.

При додатковому зборі анамнезу виявилось, що ще у 2015 р. після укусу кліща пацієнт перебував на лікуванні в інфекційному відділенні, де встановлено діагноз: «Лайм-бореліоз, стадія мігруючої еритеми».

ІФА (15.05.2017) показав підвищений рівень антитіл IgG 2,84 R (R > 1,1 позитивний тест) до *Borrelia burgdorferi*. Проведено антибактеріальне лікування з позитивним результатом.

Через 1 рік пацієнт знову звертається у зв'язку зі збільшенням периферичних ЛВ. Результати лабораторного обстеження: аналіз крові (08.06.2018): Ер — $4,0 \cdot 10^{12}$, Гб — 138 г/л, Л — $17,5 \cdot 10^9$, е — 1, п — 1, с — 22, лф — 73, м — 3, ШОЕ — 7 мм/год; бета-2-мікроглобулін — 2841 нг/мл; лужна фосфатаза — 47,6 МО/л, ЛДГ — 141,9 МО/л; ІФА (15.06.2018): антитіла IgG проти *Borrelia burgdorferi* — 63,3 Од/мл (>22 позитивний тест); Вестерн-блот аналіз (19.06.2018) — антитіла IgG проти *Borrelia afzelii* (+), *Borrelia burgdorferi* (+), *Borrelia garinii* (+), p41 (+). Зроблено висновок про реінфікування бореліями. Призначено курси антибактеріальної терапії. На фоні антибактеріальної терапії сформувались стійкі зміни в гематологічних показниках: лейкоцитоз, абсолютний лімфоцитоз і гранулоцитопенія (таблиця).

Таблиця

Динаміка гематологічних показників								
Дата	Ер, $\cdot 10^{12}$	Гб, г/л	Л, $\cdot 10^9$	е, %	п, %	с, %	лф, %	м, %
16.07.18	4,2	140	5,0	1	3	5	89	2
24.07.18	3,9	126	10,2	1	1	9	88	1
10.08.18	4,0	120	22,5	0	1	17	79	3
04.09.18	3,9	126	34,0	0	2	6	90	2

КТ від 05.09.2018 — ЛВ шийі (3–4 мм), підключичні (5 мм), пахвові (2–7 мм), бронхолегеневі (5–7 мм), аортопульмонального вікна (7 мм), воріт печінки (7–13 мм), парааортальні (5–14 мм), прекавальні (7–10 мм), загальні клубові (10–14 мм), зовнішні клубові (11–16 мм), внутрішні клубові (4–11 мм), пахвинні (4–6 мм). Печінка і селезінка не збільшені.

Враховуючи стійку гранулоцитопенію, проведено імуносерологічне дослідження сироватки крові на визначення антитіл до *Anaplasma phagocytophilum* — тест позитивний (метод НРІФ, лабораторія Інституту медицини села, м. Люблін, Польща).

У зв'язку із встановленням абсолютного лімфоцитозу виконано стерильну пункцію. При аналізі кістково-мозкового пунктату виявлено 84,3% зрілих лімфоцитів, а імунотипівання методом проточної цитометрії верифікувало наявність у хворого В-CLL (хронічної лімфоїдної лейкемії) І стадії. Останнє мотивувало нас до проведення FISH-аналізу в інтерфазних ядрах кісткового мозку, при якому встановлено делецію ділянки хромосоми 13q14 у 89% проаналізованих клітин і не виявлено делеції ділянок хромосом 11q22.3 та 17p13.1 в 100% проаналізованих клітин (рис. 3, 4),

що свідчить про сприятливий прогноз перебігу хронічної лімфоїдної лейкемії у цього пацієнта. На основі проведених обстежень встановлено попередній діагноз: «Лайм-бореліоз, хронічна стадія з переважним ураженням лімфатичної системи. Анаплазмоз (+). В-CLL (хронічна лімфоїдна лейкемія), І стадія».

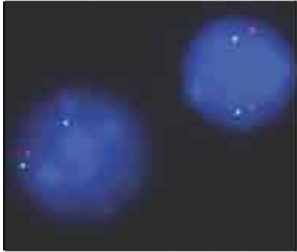


Рис. 3. FISH-аналіз на інтерфазних ядрах з використанням XL DLEU/LAMP Deletion-Probe [MetaSystems]: дві копії локусу LAMP (диск q34 хромосоми 13, зелений колір), одна копія локусу DLEU (диск q14 хромосоми 13, червоний колір) у 89 проаналізованих інтерфазних ядрах. Наявна делеція ділянки хромосоми 13q14 у 89% проаналізованих клітин



Рис. 4. FISH-аналіз на інтерфазних ядрах з використанням XL CLL Probe Kit [MetaSystems]: дві копії локусу ATM, що відповідає піддиску q22.3 хромосоми 11 (зелений колір) та дві копії локусу TP53, що відповідає піддиску p13.1 хромосоми 17 (червоний колір) у 100 проаналізованих інтерфазних ядрах. Делецій ділянок хромосом 11q22.3 та 17p13.1 не виявлено у 100% проаналізованих клітин

Отже, у пацієнта на фоні хронічної бореліозної інфекції відбулося додаткове інфікування анаплазмами (після епізоду повторного укусу кліща), що стало промотором гематологічних змін з розвитком хронічної лімфоїдної лейкемії. За даними FISH-аналізу клітин кісткового мозку, у пацієнта прогностично сприятливий перебіг хронічної лімфоїдної лейкемії, який не потребує спеціального лікування, а лише динамічного спостереження.

ВИСНОВКИ

1. Лайм-бореліоз — мультисистемна хвороба, прихований перебіг якої запускає складний каскад реакцій системної запальної відповіді, які маскуються під інші захворювання, у тому числі й злоякісні пухлини лімфоїдної тканини.

2. Пацієнтам із лімфаденопатією, лихоманкою та інтоксикаційним синдромом нез'ясованого генезу рекомендовано обстеження на наявність Лайм-бореліозу (антитіла IgG, IgM до *Borrelia burgdorferi*: ІФА, Вестерн-блот) й у разі позитивного результату необхідно призначати тривалу антибактеріальну терапію.

3. Хронічна бореліозна інфекція у хворих, які мали в анамнезі злоякісні пухлини, підвищує ризик розвитку в них вторинного злоякісного захворювання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Arvikar SL, Crowley JT, Sulka KB, Steere AC. Autoimmune arthritides, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, or peripheral spondyloarthropathy, following Lyme disease. *Arthritis Rheum* 2017; 69: 194–202.

2. Chang CM, Landgren O, Koshiol J, et al. *Borrelia* and subsequent risk of solid tumors and hematologic malignancies in Sweden. *Int J Cancer* 2012; 131 (9): 2208–9.

3. Kempf W, Kazakov DV, Hübscher E, Tinguely M. Cutaneous Borreliosis With a T-Cell-Rich Infiltrate and Simultaneous Involvement by B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia With t(14;18)(q32;q21). *Am J Dermatopathol* 2015; 37 (9): 715–8.

4. Shapiro ED. Repeat or persistent Lyme disease: persistence, recrudescence or reinfection with *Borrelia burgdorferi*? *F1000Prime Rep* 2015; 7: 11.

5. Schöllkopf C, Melbye M, Munksgaard L, et al. *Borrelia* infection and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2008; 111 (12): 5524–9.

6. Smiyan S, Galaychuk I, Zhulkevych I, et al. Sjögren's syndrome and lymphadenopathy unraveling the diagnosis of Lyme disease. *Reumatologia* 2019; 57 (1): 59–62.

7. Stricker RB, Fesler MC. Chronic Lyme disease: a working case definition. *Am J Inf Dis* 2018; 14: 1–44.

8. Tunev SS, Hastey CJ, Hodzic E, et al. Lymphadenopathy during Lyme borreliosis is caused by spirochete migration-induced specific B-cell activation. *PLoS Pathog* 2011; 7: e1002066. doi:10.1371/journal.ppat.1002066

BORRELIOSIS LYMPHADENOPATHY IN ONCOLOGY PRACTICE (CLINICAL OBSERVATIONS)

I.Y. Galaychuk¹, I.V. Zhulkevych¹, S.I. Smiyan¹, V.D. Nykotyuk², R.R. Komorovsky¹

¹I. Horbachevsky Ternopil National Medical University
²Ternopil Regional Pathologicoanatomic Bureau, Ukraine

Summary. Lyme-borreliosis is an infectious-transmissible disease with heterogeneous clinical manifestations in response to dissemination in human bodies the *Borrelia*-type gram-negative spirochetes. **Aim:** to present clinical cases of borreliosis lymphadenopathy that simulated manifestations of malignant lymphoma. Two clinical observations were described — a woman of 43 years and a man of 66 years, in whom borreliosis lymphadenopathy was masked under clinical manifestations of malignant lymphoma. In these cases the morphological and immunohistological studies diagnosed only cortical hyperplasia in removed lymph nodes. Targeted history of tick bite and specific IgG and IgM antibodies to *Borrelia burgdorferi* (ELISA and Western blots) allowed make diagnosis and antibacterial therapy. In the case of the second clinical observation, it was shown that prolonged borreliosis infection may be a promoter of chronic lymphoid leukemia. **Conclusions:** patients with lymphadenopathy, fever and intoxication syndrome of unexplained genesis are advised to have a Lyme-borreliosis examination. Chronic borreliosis infection in patients with a history of malignant tumors increases the risk of developing a secondary malignancy.

Key words: Lyme-borreliosis, anaplasmosis, Hodgkin's lymphoma, chronic lymphoid leukemia.

Адреса для переписки:

Галайчук І.Й.

46001, Тернопіль, Майдан Воли, 1

Тернопільський національний медичний університет

E-mail: halaychuk@gmail.com

Одержано: 11.09.19