

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2024-17-4-370-375>

Саркоидоподобное поражение легких у больной множественной миеломой и системным AL-амилоидозом, получавшей даратумумаб (клиническое наблюдение со спонтанной регрессией изменений в легочной ткани после отмены препарата)

И.Г. Рехтина^{1D}, В.А. Хышова^{1D}, А.М. Ковригина^{1D}, М.А. Силаев^{1D}, Л.П. Менделеева^{1D}

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

РЕФЕРАТ

Лекарственная саркоидоподобная реакция — гранулематозное воспаление, которое клинически и морфологически сходно с саркоидозом и развивается, как правило, на фоне противоопухолевой химио-/иммунотерапии. Важная особенность лекарственно-индуцированной саркоидоподобной реакции заключается в ее временной связи с назначением лекарственных препаратов, в т. ч. с обратным развитием после их отмены. Саркоидоподобные реакции описаны при терапии ингибиторами иммунных контрольных точек, препаратами интерферона, антагонистами фактора некроза опухолей α , антиретровирусными препаратами, ингибиторами BRAF, ритуксимабом. Однако о развитии саркоидоподобной реакции, связанной с терапией моноклональными анти-CD38-антителами, не сообщалось, несмотря на большой опыт их применения при плазмноклеточных опухолях. В настоящей статье описано первое клиническое наблюдение саркоидоподобной реакции с поражением легких в виде сливных участков крупноузлового характера, развившихся на фоне поддерживающей терапии даратумумабом у больной множественной миеломой и системным AL-амилоидозом. Представленное клиническое наблюдение доказывает возможность развития саркоидоподобной реакции при терапии даратумумабом. Необходимы дальнейшие исследования для понимания патогенеза подобных обратимых нарушений.

LYMPHOID TUMORS

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2024-17-4-370-375>

Sarcoid-like Pulmonary Lesion in a Female Patient with Multiple Myeloma and Systemic AL Amyloidosis Treated with Daratumumab: A Case of Spontaneous Regression of Lung Tissue Changes upon Drug Withdrawal

I.G. Rekhina^{1D}, V.A. Khyshova^{1D}, A.M. Kovrigina^{1D}, M.A. Silaev^{1D}, L.P. Mendeleva^{1D}

National Research Center for Hematology, 4 Novy Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

ABSTRACT

Sarcoid-like drug reaction is a granulomatous inflammation having clinical and morphological similarity with sarcoidosis and developing as a rule on chemo/immunotherapy. An important characteristic of the drug-induced sarcoid-like reaction consists in its time relationship with a drug assignment and also with a regression upon its withdrawal. Sarcoid-like reactions are known to occur on therapy with immune checkpoint inhibitors, interferons, tumor necrosis factor- α antagonists, antiretroviral drugs, BRAF inhibitors, and rituximab. However, no reports have been published on a sarcoid-like reaction associated with the monoclonal anti-CD38 therapy despite a wide experience in their use for treating plasma cell neoplasms. This paper reports the first case of sarcoid-like reaction characterized by pulmonary lesions with confluent large-nodular areas that developed on daratumumab maintenance therapy in a female patient with multiple myeloma and systemic AL amyloidosis. This case report proves the probability of a sarcoid-like reaction on daratumumab therapy. Further studies are necessary to understand the pathogenesis of similar reversible damage.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: множественная миелома, AL-амилоидоз, даратумумаб, саркоидоподобная реакция, спонтанная регрессия.

KEYWORDS: multiple myeloma, AL amyloidosis, daratumumab, sarcoid-like reaction, spontaneous regression.

Получено: 4 марта 2024 г.

Принято в печать: 2 сентября 2024 г.

Received: March 4, 2024

Accepted: September 2, 2024

Для переписки: Ирина Германовна Рехтина, д-р мед. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(916)813-97-59; e-mail: rekhtina.i@blood.ru

Для цитирования: Рехтина И.Г., Хышова В.А., Ковригина А.М., Силаев М.А., Менделеева Л.П. Саркоидоподобное поражение легких у больной множественной миеломой и системным AL-амилоидозом, получавшей даратумумаб (клиническое наблюдение со спонтанной регрессией изменений в легочной ткани после отмены препарата). Клиническая онкогематология. 2024;17(4):370–5. doi: 10.21320/2500-2139-2024-17-4-370-375.

For correspondence: Irina Germanovna Rekhtina, MD, PhD, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(916)813-97-59; e-mail: rekhtina.i@blood.ru

For citation: Rekhtina I.G., Khyshova V.A., Kovrigina A.M., Silaev M.A., Mendeleeva L.P. Sarcoid-like Pulmonary Lesion in a Female Patient with Multiple Myeloma and Systemic AL Amyloidosis Treated with Daratumumab: A Case of Spontaneous Regression of Lung Tissue Changes upon Drug Withdrawal. Clinical oncohematology. 2024;17(4):370–5. doi: 10.21320/2500-2139-2024-17-4-370-375. (In Russ).

ВВЕДЕНИЕ

Саркоидоподобная реакция остается сложной диагностической проблемой, патогенез которой до сих пор неясен. Основной причиной развития гранулематозного воспаления, клинически и морфологически напоминающего саркоидоз, считают нарушения Т-клеточного звена иммунитета вследствие противоопухолевой химио- и иммунотерапии. Важной особенностью лекарственно-индуцированной саркоидоподобной реакции является временная связь с назначением лекарственных препаратов, в т. ч. с обратным развитием после их отмены.

Саркоидоподобные реакции описаны на фоне терапии ингибиторами иммунных контрольных точек (атезолизумаб, ниволумаб), препаратами интерферона, антагонистами фактора некроза опухоли α (этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб), антиретровирусными препаратами, ингибиторами BRAF [1–5]. Единичные случаи саркоидоподобной реакции отмечались при применении ритуксимаба [6, 7]. Вместе с тем о развитии саркоидоподобной реакции, связанной с терапией моноклональными анти-CD38-антителами, не сообщалось, несмотря на большой опыт их применения при плазмоклеточных опухолях. В этой связи приводим описание клинического наблюдения саркоидоподобного поражения легких, связанного с поддерживающей терапией даратумумабом, у больной множественной миеломой и системным AL-амилоидозом.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка В., 65 лет. Поступила в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ в феврале 2022 г. с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, снижение массы тела на 20 кг за последний год. При поступлении состояние пациентки было тяжелым за счет выраженного отечного синдрома (асцит, гидроторакс, гидроперикард, периферические отеки), рефрактер-

ного к диуретической терапии. В связи с сильным похудением проводился поиск онкологического заболевания. При фиброгастродуоденоскопии (ФЭГДС) обнаружено два различных образования на малой кривизне желудка диаметром менее 1 см. При гистологическом исследовании в одном образовании выявлена высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль гнездного строения с диффузной экспрессией хромогранина А, без митотической активности ($Ki-67 < 2\%$). Во втором образовании в подслизистом слое желудка и в стенках сосудов обнаружены депозиты аморфных эозинофильных масс, положительных при окраске конго красным (амилоид). При иммуногистохимическом исследовании в участках отложения амилоида определялась экспрессия легких цепей к (3+), экспрессия легких цепей λ отсутствовала, что подтвердило AL-тип амилоида.

Дополнительные исследования включали следующие. Клинический анализ крови в норме. В биохимическом анализе крови: общий белок 62 г/л (альбумин 33 г/л, глобулин 29 г/л), креатинин 98 мкмоль/л, щелочная фосфатаза 665 ЕД/л (> 5 норм), β_2 -микроглобулин 3,2 мг/л. При электрофорезе и иммунофиксации в сыворотке парапротеин не обнаружен, в моче — белок Бенс-Джонса в следовом количестве. Методом нефелометрии выявлено увеличение концентрации свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов к 132 мг/л (норма 19 мг/л) и λ 30,3 мг/л (норма 26 мг/л); d (different) = 102 мг/л.

В миелограмме 1,2 % плазматических клеток. В трепанобиоптате костного мозга паратрабекулярно определялись крупные скопления из зрелых плазматических клеток (по 10–15). При рентгенологическом исследовании выявлены мелкие очаги деструкции в костях черепа, таза, телах позвонков. В лобной кости два очага деструкции (11 и 7 мм), заполненные содержимым мягкотканной плотности, без признаков распространения за пределы кости.

На ЭхоКГ признаки рестриктивной кардиомиопатии (межжелудочковая перегородка 15 мм, фракция выброса левого желудочка по Симпсону 36 %), тропонин I 0,194 нг/мл, N-концевой пропептид

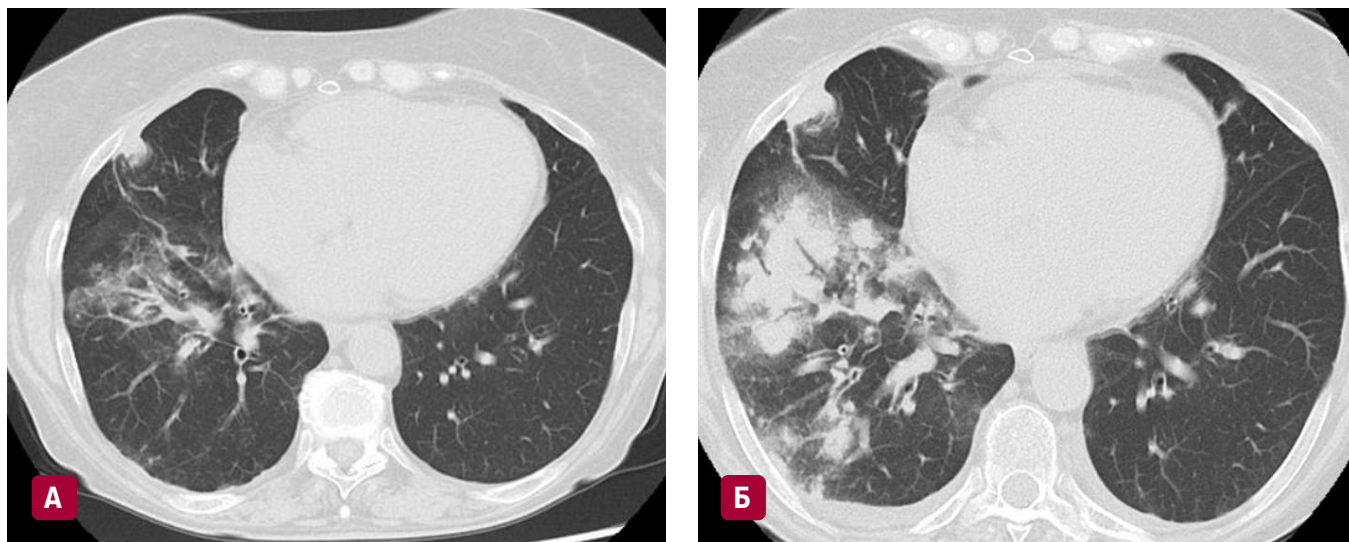


Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки пациентки В.:

А — в нижней доле правого легкого распространенные перибронховаскулярные участки уплотнения матово-ретикулярного вида; Б — через 3 нед. увеличение размеров и распространенности сливных участков крупноузлового вида в нижней доле правого легкого. Появление новых участков уплотнения матово-ретикулярного вида в смежных отделах базальных сегментов. Увеличилась степень вовлечения в процесс смежных отделов плевры справа

Fig. 1. Thoracic computed tomography scan of female patient V.:

А — the lower lobe of the right lung with widespread peribronchovascular consolidation appearing opaque-like and reticular; Б — 3 weeks later, increased size and spreading of confluent large-nodular areas in the lower lobe of the right lung. New areas of opaque-like and reticular consolidation in the adjacent basal segments. Increased involvement of the adjacent pleura on the right

мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) 7158 пг/мл. Диагностирован AL-амилоидоз с поражением сердца IIIA стадии по системе стадирования Mayo 2004 г. и ее европейским модификациям 2013 и 2015 гг. Поражение почек (I стадии) подтверждено на основании суточной протеинурии 2,1 г/сут; скорость клубочковой фильтрации 53 мл/мин. Выявлено увеличение щелочной фосфатазы до 665 ЕД/л (> 5 норм), на основании чего установлено вовлечение печени при системном AL-амилоидозе.

Таким образом, поставлен диагноз: множественная миелома II стадии (ISS), костные плазмцитомы лобной кости, AL/к-амилоидоз с поражением сердца (IIIA стадия), почек (I стадия), печени. Хроническая сердечная недостаточность (XCH) IIБ стадии, нарушение кровообращения III функционального класса. Хроническая болезнь почек IIIa стадии. Синдром холестаза.

С марта 2022 г. начата индукционная терапия по программе DaraVorCyDex (даратумумаб, бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон). Полная гематологическая ремиссия достигнута после 1-го цикла DaraVorCyDex (СЛЦк 16,6 мг/л, СЛЦл 14,5 мг/л, d = 2,2; белка Бенс-Джонса в моче нет). В сентябре 2022 г. после 6 циклов индукционной терапии подтвержден клинический (кардиальный, почечный, печеночный) ответ.

Кардиальный ответ: уменьшение NT-proBNP с 7158 до 5920 пг/мл, увеличение фракции выброса левого желудочка с 36 до 60 %, снижение XCH со IIБ до IIА стадии. Клинически отмечалось уменьшение отека, увеличение толерантности к физической нагрузке (может подняться на 3-й этаж), повышение массы тела на 7 кг.

Почечный ответ: уменьшение суточной протеинурии с 2 до 0,3 г/л.

Печеночный ответ: уменьшение вертикального размера печени с 22,5 до 19,0 см, уровня щелочной фосфатазы — с 665 до 280 ЕД/л.

В сентябре 2022 г. начата поддерживающая терапия даратумумабом в дозе 16 мг/кг массы тела в/в 1 раз в месяц. В декабре 2022 г. при плановом обследовании по данным КТ органов грудной клетки в нижней доле правого легкого впервые обнаружены распространенные перибронховаскулярные участки уплотнения легочной ткани матово-ретикулярного вида (рис. 1, А). При этом температура тела была нормальной, отсутствовали признаки дыхательной недостаточности, интоксикации. С-реактивный белок составил 8 мг/л (норма 0–5 мг/л). Несмотря на удовлетворительное состояние пациентки, изменения в легких были расценены как пневмония, назначена антибактериальная терапия препаратами из группы цефалоспоринов (цефтриаксон). В дальнейшем узлового вида сливные уплотнения в нижней и средней долях правого легкого увеличивались в размере (рис. 1, Б), цефтриаксон был заменен на эртапенем. Выполнен бронхоальвеолярный лаваж, микроорганизмов не выделено. Через 3 нед. антибактериальной терапии наблюдалась отрицательная динамика в легких в виде значительного увеличения размеров и распространенности сливных участков уплотнения крупноузлового вида в нижней доле правого легкого.

Учитывая несоответствие рентгенологической картины общесоматическому статусу больной, прогрессирование изменений в легочной ткани при КТ, отсутствие верификации возбудителя, а также наличие солидной опухоли в анамнезе, выполнена биопсия легкого. Биоптат легкого 3 × 3 × 1 см белесовато-бежевого цвета, плотноэластической консистенции (рис. 2).

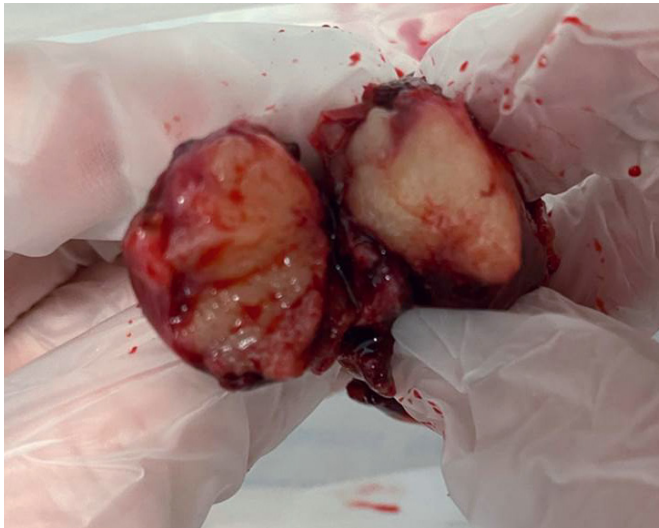


Рис. 2. Макроскопический препарат биоптата легочной ткани справа на разрезе

Fig. 2. Macroscopic specimen of the right lung tissue biopsy in the section

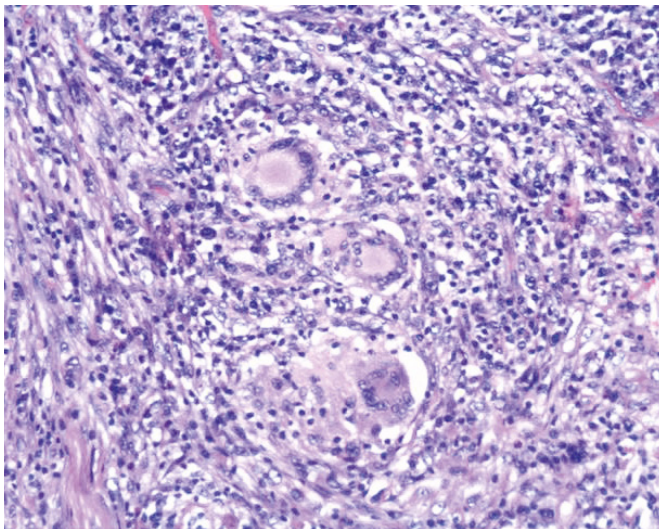


Рис. 3. Биоптат правого легкого. Очаги пневмосклероза с рыхлой лимфоплазмочитарной инфильтрацией, эпителиоидноклеточные гранулемы с многочисленными гигантскими многоядерными клетками. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 3. Right lung biopsy. Pneumosclerotic lesions with loose lymphoplasmocytic infiltration, epithelioid cell granulomas with numerous giant multinuclear cells. H&E stain, $\times 200$

При гистологическом исследовании биоптата легкого выявлены обширные скопления макрофагов, эпителиоидных гистиоцитов с формированием гранулем, многочисленные гигантские многоядерные клетки типа Пирогова—Лангханса. Стенки артериол мелкого и среднего калибра утолщены, с умеренно выраженной лимфоплазмочитарной воспалительной инфильтрацией, отмечаются участки фибриноидного некроза (рис. 3). При гистохимическом окрашивании по Цилю—Нильсену кислотоустойчивых микроорганизмов не обнаружено. Депозиты амилоида отсутствуют. Данных за опухолевое поражение не получено. Заключение: саркоидоподобная реакция с явлениями продуктивно-некротического васкулита.

Таблица 1. Показатели Т-клеточного звена иммунитета (исследование крови)

Субпопуляция лимфоцитов	Число клеток, $\times 10^{12}/л$	Референсный интервал, $\times 10^{12}/л$
Т-регуляторные лимфоциты	34,69	7,3–53,75
Эффекторные Т-клетки CD4+	40,15	0,13–14,26
Эффекторные Т-клетки CD8+	45,6	0,31–27,25
Т-хелперы 1-го типа эффекторной памяти	2,6	0,004–0,941
Т-хелперы 2-го типа эффекторной памяти	13,1	0–0,318
Т-хелперы 17-го типа эффекторной памяти	0,8	0–0,031
Т-хелперы 17.1-го типа эффекторной памяти	0,2	0–0,046
Т-хелперы 22-го типа эффекторной памяти	0,04	0–0,014



Рис. 4. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациентки В. через 4 мес. после отмены даратумумаба. Восстановление пневматизации нижних отделов правого легкого с сохранением остаточных участков уплотнения тяжистого вида. Регрессия участков уплотнения узлового вида в средней и нижней долях правого легкого

Fig. 4. Thoracic computed tomography scan of female patient V. 4 months after daratumumab withdrawal. Aeration recovery in the lower fields of the right lung with persisting residual areas of stranding consolidation. Regression of nodular consolidation areas in the middle and lower lobes of the right lung

При исследовании Т-клеточного звена иммунитета обнаружено повышенное содержание всех классов Т-эффекторных лимфоцитов (Т-хелперов и Т-киллеров) при нормальных значениях Т-регуляторных клеток (табл. 1).

Даратумумаб был отменен. Через 4 мес. после прекращения терапии даратумумабом изменения в легких подверглись полному обратному развитию (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Даратумумаб, моноклональное антитело IgGк к антигену CD38, широко используется в терапии плазмоклеточных опухолей. Однако, несмотря на большой опыт его применения, случаев развития саркоидоподобной реакции в литературе не представлено.

В нашем наблюдении саркоидоподобная реакция в легких развилась через 11 мес. от начала применения даратумумаба и подверглась полному обратному развитию после его отмены.

В патогенезе саркоидоза и саркоидоподобного гранулематозного воспаления большое значение придается нарушениям Т-клеточного звена иммунитета. Т-лимфоциты CD4+ при взаимодействии с антигенпрезентирующими клетками дифференцируются в Т-хелперы 1-го типа (Th1), которые секретируют интерлейкин-2 (IL-2) и интерферон- γ . В результате увеличивается выработка макрофагами фактора некроза опухолей α (TNF- α). Активация цитокинов приводит к развитию организованных кластеров эпителиоидных гистиоцитов и макрофагов, окруженных гигантскими многоядерными клетками и лимфоцитами [9]. Кроме того, повышение содержания Th17 (при применении ингибиторов иммунных контрольных точек) сопровождается увеличением выработки провоспалительных цитокинов, таких как IL-17 и TNF- α [10].

Показано, что на фоне терапии даратумумабом возможно снижение числа Т-регуляторных клеток CD38+ и повышение числа Т-лимфоцитов CD4+ и CD8+ [10]. В нашем наблюдении мы исследовали субпопуляции лимфоцитов однократно, только в период развития саркоидоподобной реакции. Отмечено превышение референсных значений Т-клеток как CD4+, так и CD8+, в т. ч. Th1, Th2, Th17, Th17.1, Th22. Столь значительное повышение числа Т-клеток могло послужить причиной синтеза избыточного количества провоспалительных цитокинов и привести к развитию гранулематозного воспаления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами представлено описание первого клинического наблюдения доказанной лекарственно-индуцированной саркоидоподобной реакции с поражением легких, которая развилась через 11 мес. терапии даратумумабом с обратным развитием через 4 мес. после его отмены.

По всей вероятности, необходимы дальнейшие углубленные исследования для понимания патогенеза подобных осложнений противоопухолевой терапии, хотя и обратимых.

УВЕДОМЛЕНИЯ/ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ.

А.М. Ковригина, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовала в рецензировании рукописи. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

DISCLOSURE. А.М. Kovrigina, member of the Editorial Board of *Clinical Oncohematology. Basic research and clinical practice*, did not participate in reviewing the manuscript. Other authors declare no conflicts of interest.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Исследование не имело спонсорской поддержки.

FUNDING. This study received no external financial support.

ВКЛАД АВТОРОВ. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.

Концепция и дизайн: И.Г. Рехтина, В.А. Хышова.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования:

И.Г. Рехтина, В.А. Хышова.

Анализ и интерпретация данных: И.Г. Рехтина, А.М. Ковригина, В.А. Хышова.

Подготовка рукописи: И.Г. Рехтина.

Окончательное одобрение рукописи: Л.П. Менделеева.

AUTHOR CONTRIBUTION. All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:

Conception and design: I.G. Rekhtina, V.A. Khyshova.

Data collection and processing: all authors.

Research materials provision: I.G. Rekhtina, V.A. Khyshova.

Data analysis and interpretation: I.G. Rekhtina, A.M. Kovrigina, V.A. Khyshova.

Manuscript writing: I.G. Rekhtina.

Final approval of manuscript: L.P. Mendeleeva.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ. От пациентки получено письменное информированное согласие на публикацию.

CONSENT FOR PUBLICATION. Written informed consent for publication was obtained from the patient.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ. Не требуется.

ETHICS APPROVAL. Not required.

ORCID

И.Г. Рехтина — <https://orcid.org/0000-0001-5440-4340>

В.А. Хышова — <https://orcid.org/0000-0002-1008-5007>

А.М. Ковригина — <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

М.А. Силаев — <https://orcid.org/0009-0003-6759-0447>

Л.П. Менделеева — <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Paydas S. Sarcoid-like reaction in cases treated by checkpoint inhibitors. *Med Oncol.* 2021;38(3):29. doi: 10.1007/s12032-021-01477-y.
2. Danlos FX, Pages C, Baroudjian B, et al. Nivolumab-induced sarcoid-like granulomatous reaction in a patient with advanced melanoma. *Chest.* 2016;149(5):e133–e136. doi: 10.1016/j.chest.2015.10.082.
3. Mitchell MA, Hogan K, Amjadi K. Atezolizumab-induced sarcoid-like granulomatous reaction in a patient with urothelial cell carcinoma. *Immunotherapy.* 2018;10(14):1189–92. doi: 10.2217/imt-2018-0035.
4. Tirumani SH, Ramaiya NH, Keraliya A, et al. Radiographic profiling of immune-related adverse events in advanced melanoma patients treated with ipilimumab. *Cancer Immunol Res.* 2015;3(10):1185–92. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0102.

5. Miedema J, Nunes H. Drug-induced sarcoidosis-like reactions. *Curr Opin Pulm Med.* 2021;27(5):439–47. doi: 10.1097/MCP.0000000000000800.

6. London J, Grados A, Ferme C, et al. Sarcoidosis occurring after lymphoma: report of 14 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(21):e121. doi: 10.1097/MD.0000000000000121.

7. Mrabet S, Dahmene R, Fradi A, et al. Sarcoid-Like reaction in the kidney following rituximab for mantle lymphoma in a 60-year-old man. *Am J Mens Health.* 2023;17(2):15579883231159343. doi: 10.1177/15579883231159343.

8. Iannuzzi M, Rybicki B, Teirstein A. Sarcoidosis. *New Engl J Med.* 2007;357(21):2153–65. doi: 10.1056/NEJMra071714.

9. Vogel WV, Guislain A, Kvistborg P, et al. Ipilimumab-induced sarcoidosis in a patient with metastatic melanoma undergoing complete remission. *J Clin Oncol.* 2012;30(2):e7–e10. doi: 10.1200/JCO.2011.37.9693.

10. Krejcik J, Casneuf T, Nijhof IS, et al. Daratumumab depletes CD38+ immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma. *Blood.* 2016;128(3):384–94. doi: 10.1182/blood-2015-12-687749.

