

Предварительная версия статьи, поступившей в редакцию журнала.
Дата поступления: 04.03.2024

НА ЗАМЕТКУ

Данная статья поступила в редакцию журнала и будет опубликована после прохождения рецензирования, корректуры, редактуры и вёрстки. После этого будет назначен том и номер выпуска журнала, в котором статья будет опубликована в окончательной редакции. После публикации в окончательной редакции статья будет удалена из данного раздела.

Следует обратить внимание на то, что статьи в данном разделе не содержат всех библиографических данных. Они будут присвоены только после включения статьи в тот или иной номер журнала.

Кроме того, в процессе подготовки статьи к публикации, после снятия вопросов с авторами могут произойти изменения в её содержании, текст статьи может измениться перед окончательной публикацией.

Саркоидоподобное поражение легких на терапии даратумумабом у пациентки с множественной миеломой и системным AL амилоидозом

И.Г. Рехтина, В.А. Хышова, А.М. Ковригина, М.А.Силаев, Л.П. Менделеева.
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр., 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- и иммунотерапии. Важной особенностью лекарственно-индуцированной саркоидоподобной реакции является временная связь с назначением лекарственных препаратов, в том числе обратное развитие после их отмены. Развитие саркоидоподобных реакций описано на фоне терапии ингибиторами контрольных иммунных точек, препаратами интерферона, антагонистами фактора некроза опухоли альфа, антиретровирусными препаратов, ингибиторами BRAF, ритуксимабом. Однако о развитии саркоидоподобной реакции, связанной с терапией моноклональными антителами к CD38, не сообщалось, несмотря на большой опыт их применения при плазмоклеточных опухолях. В статье представлено первое клиническое наблюдение саркоидоподобной реакции с поражением легких, развившейся на фоне терапии даратумумабом у пациентки с множественной миеломой и системным AL амилоидозом. В результате терапии с применением даратумумаба, бортезомиба, циклофосфида и дексаметазона был достигнут полный гематологический ответ, а также клинический ответ в виде улучшения функции сердца, почек и печени. Однако через 11 мес. от начала терапии (на этапе поддерживающей терапии даратумумабом) в правом легком появились и стали быстро нарастать сливные участки крупноузлового характера. При этом отсутствовали клинические и лабораторные признаки воспаления. С диагностической целью была выполнена торакотомия с иссечением измененного участка легкого, который имел плотноэластическую консистенцию. При гистологическом исследовании обнаружены эпителиоидноклеточные гранулемы с многочисленными гигантскими многоядерными клетками, что расценено как саркоидоподобная реакция. После прекращения терапии даратумумабом патологические изменения в легких подверглись полной регрессии без

дополнительного лечения через 4 мес. Представленный случай доказывает возможность развития саркоидоподобной реакции на фоне терапии даратумумабом. Необходимы дальнейшие исследования для понимания патогенеза подобных нарушений.

Ключевые слова: саркоид-подобная реакция, даратумумаб, множественная миелома, AL амилоидоз

Для переписки: Ирина Германовна Рехтина, д-р мед. наук, Новый Зыковский пр., д.4, Москва, Российская Федерация, 125167, тел. +7 9168139759, e-mail: rekhtina.i@blood.ru

Sarcoid-like lesion of the lungs during daratumumab therapy in a patient with multiple myeloma and systemic AL amyloidosis

I.G. Rekhtina, V.A. Khyshova, A.M. Kovrigina, M.A. Silaev, L.P. Mendeleeva. State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Hematology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, New Zykovsky pr., d.4, Moscow, Russian Federation, 125167

Abstract

Drug-induced sarcoid-like reaction is a granulomatous inflammation, clinically and morphologically similar to sarcoidosis, that typically develops against the background of anti-cancer chemotherapy and immunotherapy. An important feature of the drug-induced sarcoid-like reaction is its temporal association with the administration of drugs, including its reversal after their discontinuation. The development of sarcoid-like reactions has been described in the context of therapy with immune checkpoint inhibitors, interferon agents, tumor necrosis factor alpha antagonists, antiretroviral drugs, BRAF inhibitors, and rituximab. However, no reports have been made regarding sarcoid-like reactions associated with CD38 monoclonal antibody therapy, despite extensive experience in their use for plasma cell tumors. This article presents the first clinical observation of a sarcoid-like reaction with lung involvement, developed during daratumumab therapy in a patient with multiple myeloma and systemic AL amyloidosis. As a result of therapy using daratumumab, bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone, a complete hematological response was achieved, as well as a clinical response in the form of improved heart, kidney, and liver function. However, 11 months after the start of therapy (at the stage of maintenance therapy with daratumumab), coalescing large-nodular lesions began to appear and rapidly increase in the right lung. At the same time, there were no clinical or laboratory signs of inflammation. For diagnostic purposes, thoracotomy was performed with the excision of the affected lung area, which had a dense-elastic consistency. Histological examination revealed epithelioid cell granulomas with numerous multinucleated giant cells, which was interpreted as a sarcoid-like reaction. After discontinuation of daratumumab therapy, the pathological changes in the lungs underwent complete regression without additional treatment within 4 months. The presented case proves the possibility of developing a sarcoid-like reaction during daratumumab therapy. Further research is necessary to understand the pathogenesis of such disorders.

Keywords: Sarcoid-like reaction, daratumumab, multiple myeloma, AL amyloidosis

For correspondence: Irina G. Rekhtina, Doctor of Medical Sciences, New Zykovsky pr., d.4, Moscow, Russian Federation, 125167, tel. +7 9168139759, e-mail: rekhtina.i@blood.ru

Саркоидоподобная реакция остается сложной диагностической проблемой, патогенез которой не до конца понятен. Основной причиной развития гранулематозного воспаления, клинически и морфологически напоминающего саркоидоз, считают нарушения Т-клеточного иммунитета вследствие противоопухолевой химио- и иммунотерапии. Важной особенностью лекарственно-индуцированной саркоидоподобной реакции является временная связь с назначением лекарственных препаратов, в том числе обратное развитие после их отмены.

Развитие саркоидоподобных реакций описано на фоне терапии ингибиторами контрольных иммунных точек (атецелизумаб, ниволумаб), препаратами интерферона, антагонистами фактора некроза опухоли альфа (этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб), антиретровирусными препаратами, ингибиторами BRAF [1-5]. Единичные случаи саркоидоподобной реакции наблюдали при применении ритуксимаба [6, 7]. Вместе с тем о развитии саркоидоподобной реакции, связанной с терапией моноклональными антителами к CD38, не сообщалось, несмотря на большой опыт их применения при плазмноклеточных опухолях. В этой связи приводим случай саркоидоподобного поражения легких, связанный с терапией даратумумабом, у пациентки с множественной миеломой и системным AL амилоидозом.

Пациентка В., 65 лет. Поступила в гематологическую клинику в феврале 2023 года 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), рефрактерного к диуретической терапии. Из анамнеза известно, что в связи с сильным похуданием проводили поиск онкологического заболевания. При ФЭГДС было обнаружено два различных образования на малой кривизне желудка диаметром менее 1 см. При гистологическом исследовании в одном образовании была выявлена высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль гнездного строения с диффузной экспрессией хромогранина А, без митотической активности (Ki-67 <2%). Во втором образовании в подслизистом слое и в стенках сосудов обнаружены депозиты аморфных эозинофильных масс, положительные при окраске конго красным (амилоид). При иммуногистохимическом исследовании в участках отложения амилоида определялась экспрессия легких цепей каппа (3+), экспрессия легких цепей лямбда отсутствовала, что подтвердило AL тип амилоида.

Дополнительные исследования:

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 (5N), 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 свободной легкой цепи каппа 132 мг/л (N 19 мг/л), лямбда 30,3 мг/л (N 26 мг/л), d=102 мг/л.

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

На Эхо-КГ признаки рестриктивной кардиомиопатии (межжелудочковая перегородка 15 мм, ФВ по Симпсону 36%), тропонин I 0,194 нг/мл, NT-proBNP 7158 пг/мл, на основании чего диагностирован AL амилоидоз III A стадии (Mayo 2004 staging system and its European modifications 2013 and 2015). Поражение почек (I ст) подтверждено на основании суточной протеинурии 2,1 г/сут; СКФ 53 мл/мин. Выявлено увеличение щелочной фосфатаза 665 Е/л (до 5 N), на основании чего установлено вовлечение печени в системный AL амилоидоз.

Таким образом, был установлен диагноз: Множественная миелома II ст (ISS), костные плазмцитомы лобной кости. AL/к амилоидоз с поражением сердца (III A), почек (I ст), печени. ХСН II Б ст, НК III ФК. ХБП 3а ст. Синдром холестаза.

С марта 2022 г. была начата индукционная терапия по программе DaraVorCyDex (даратумумаб, бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон). Полная гематологическая ремиссия заболевания достигнута после 1-го курса DaraVorCyDex (свободные легкие цепи каппа 16,6 мг/л, свободные легкие цепи лямбда 14,5 мг/л, d 2,2, белка ВJ в моче нет). В сентябре 2022 года после 6 курсов индукционной терапии подтвержден клинический (кардиальный, почечный, печеночный) ответ

Кардиальный ответ: уменьшение NTproBNP с 7158 до 5920 пг/мл, увеличение ФВ с 36% до 60%, уменьшение класса ХСН с II Б до II А; Клинически отмечен регресс отеочного синдрома, увеличение толерантности к физической нагрузке (может подняться на 3 этаж), прибавила в весе 7 кг.

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

Печеночный ответ: уменьшение вертикального размера печени с 22,5 см до 19 см, щелочная фосфатаза с 665 Ед/л до 280 Ед/л.

С сентября по декабрь 2022 года начата поддерживающая терапия даратумумабом (1 раз в месяц). В декабре 2022 года при плановом обследовании на КТ органов грудной клетки впервые отмечены в нижней доле правого легкого распространенные перибронховаскулярные участки уплотнения матово-ретикулярного вида (рис.1 А). При этом температура тела была в норме, отсутствовала дыхательная недостаточность, интоксикация. С реактивный белок составил 8 мг/л (N 0-5 мг/л). Несмотря на отсутствие клинических признаков изменения в легких были расценены как пневмония и была назначена антибактериальная терапия из группы цефалоспоринов (цефтриаксон). В дальнейшем узлового вида сливные уплотнения в нижней и средней долях правого легкого увеличивались в размерах (рис.1 Б), цефтриаксон был заменен на эртапенем. Был выполнен бронхоальвеолярный лаваж: микроорганизмов выделено не было. Через 3 недели терапии наблюдали отрицательную динамику в легких в виде значительного увеличения размеров и распространенности сливных участков уплотнения крупно-узлового вида в нижней доле правого легкого.

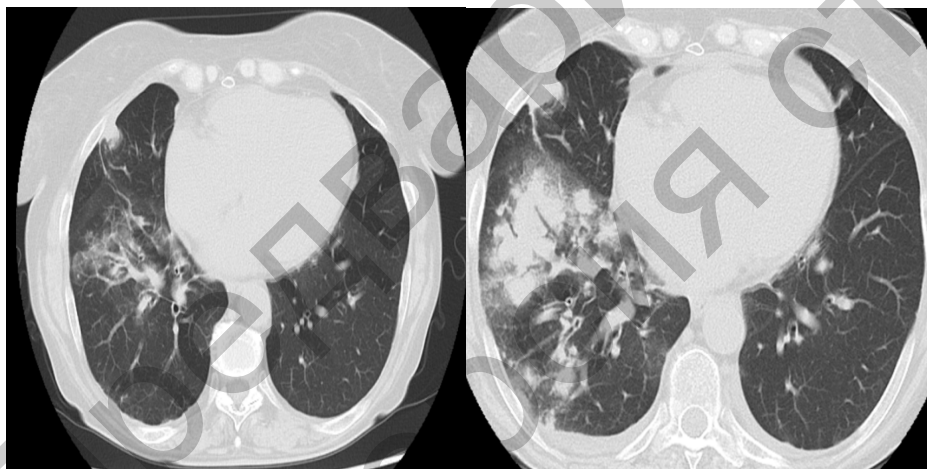


Рис.1 Компьютерная томография в грудной клетке.

А. В нижней доле правого легкого распространенные перибронховаскулярные участки уплотнения матово-ретикулярного вида. Б. Через 3 недели увеличение размеров и распространенности сливных участков уплотнения крупно-узлового вида в нижней доле правого легкого. Появление участков уплотнения матово-ретикулярного вида в смежных отделах базальных сегментов. Увеличилась степень вовлечения в процесс смежных отделов плевры.

Учитывая несоответствие рентгенологической и клинической картины, прогрессирование изменений на компьютерной томограмме, отсутствие верификации возбудителя, а также наличие солидной опухоли в анамнезе было решено выполнить биопсию легкого, взят биоптат легкого 3x3x1 см белесовато-бежевого цвета, плотно-эластичной консистенции (рис.2).

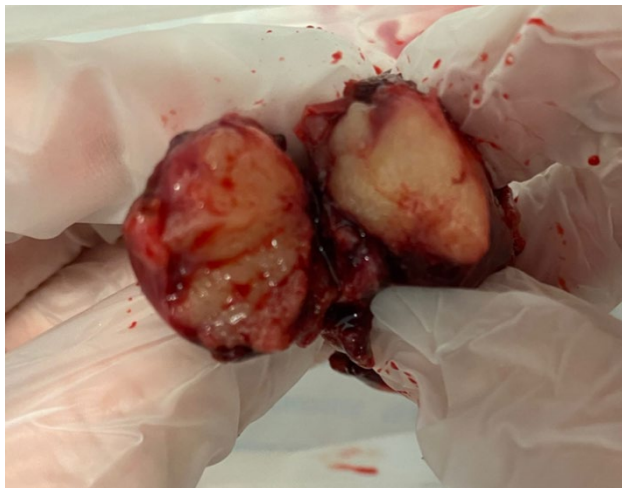


Рис.2 Макроскопический препарат биоптата легкого на разрезе.

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. Депозитов амилоида не обнаружено. Данных за опухолевое поражение не получено. Заключение: саркоидоподобная реакция с явлениями продуктивно-некротического васкулита.

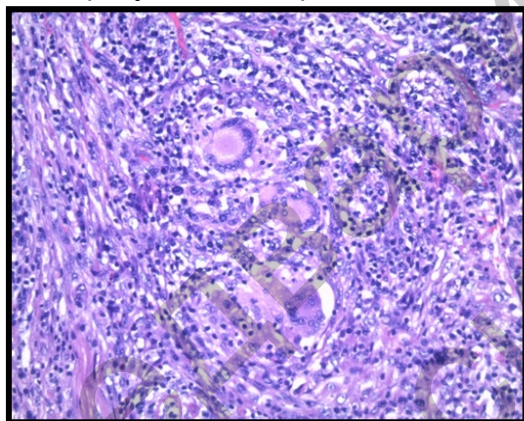


Рис.3. Гистологическое исследование биоптата легкого. Окраска гематоксилин-эозин, x200. Очаги пневмосклероза с рыхлой лимфоплазмочитарной инфильтрацией, эпителиоидноклеточные гранулемы с многочисленными гигантскими многоядерными клетками

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

Таблица 1.

Показатели Т-клеточного звена иммунитета

Субпопуляция лимфоцитов	Число клеток, $\times 10^{12} / \text{л}$	Референсный интервал
Т-регуляторные лимфоциты	34,69	7,3 – 53,75
CD4+ эффекторные клетки	40,15	0,13 – 14,26

CD8+ эффекторные клетки	45,6	0,31 – 27,25
Th1 эффекторной памяти	2,6	0,004 – 0,941
Th2 эффекторной памяти	13,1	0 – 0,318
Th17 эффекторной памяти	0,8	0 – 0,031
Th17.1 эффекторной памяти	0,2	0 – 0,046
Th22 эффекторной памяти	0,04	0 – 0,014

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



Рис. 4. Компьютерная томограмма грудной клетки через 4 месяца 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.

Обсуждение.

Даратумумаб, моноклональное антитело IgGk к антигену CD38, широко используется в терапии плазмноклеточных опухолей. Однако несмотря на большой опыт его применения, случаи развития саркоидподобной реакции, связанные с его применением, в литературе не представлены. В нашем случае саркоидподобная реакция в легких развилась через 11 месяцев от начала применения даратумумаба и подверглась полному обратному развитию после его отмены.

В патогенезе саркоидоза и саркоидоподобного гранулематозного воспаления большое значение придают нарушениям Т-клеточного звена иммунитета. CD4-Т-лимфоциты при взаимодействии с антигенпрезентирующими клетками дифференцируются в Т хелперы 1-го типа (Th1), которые секретируют интерлейкин 2 и гамма-интерферон, тем самым увеличивая выработку макрофагами фактора некроза опухоли альфа. Активация цитокинов приводит к развитию организованных кластеров эпителиоидных гистиоцитов и макрофагов, окруженных гигантскими многоядерными клетками и лимфоцитами [9]. Кроме того, повышение содержания Т- хелперов 17 (при применении ингибиторов контрольных точек) сопровождается увеличением выработки провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 17 (IL-17) и TNF-а [10].

Показано, что на фоне терапии даратумумабом возможно снижение числа Т-регуляторных CD 38+ клеток и увеличение числа CD4 и CD8 Т-лимфоцитов [10]. В нашем случае мы исследовали субпопуляции лимфоцитов однократно только в период развития саркоидоподобной реакции. Отмечено превышение референсного значения как CD4+, так

и CD8+ клеток, в том числе Th1, Th2, Th17, Th17.1, Th22. Столь сильное повышение числа Т клеток могло стать причиной синтеза избыточного количества провоспалительных цитокинов и привести к развитию гранулематозного воспаления.

Заключение

Мы привели первый случай доказанной лекарственно индуцированной саркоидоподобной реакции с поражением легких, которая развилась через 11 месяцев терапии даратумумабом с обратным развитием через 4 мес. после его отмены.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

СОБЛЮДЕНИЕ ПРАВ ПАЦИЕНТОВ

Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

ВКЛАД АВТОРОВ

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

ORCID ID авторов

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

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

Силаев М.А./M.A.Silaev:<https://orcid.org/0000-0002-4937-018X>

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

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

Литература

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; 149:133–6. 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):1189-1192. 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; 3:1185–92. 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):439-447 doi: 10.1097/MCP.0000000000000800.

6. London J, Grados A, Fermé 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: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.

Предварительная
версия статьи