

Миеломная болезнь (болезнь Рустицкого-Калера)

Миеломная болезнь –

Прогрессирующее, неопластическое заболевание с развитием плазмноклеточных опухолей костного мозга и гиперпродукцией моноклонального иммуноглобулина (Ig G, IgA, IgD, IgE) или белка Бенс-Джонса (свободных моноклональных легких цепей); часто сочетающееся с множественными очагами остеолиза, гиперкальциемией, анемией, поражением почек и повышенной восприимчивостью к бактериальным инфекциям.

Эпидемиология миеломы:

1. проявляется обычно у людей пожилого возраста
2. случаи заболевания в возрасте до 40 лет редки
3. частота миеломной болезни составляет 3 на 100000 населения в год
4. мужчины болеют несколько чаще
5. Продолжительность жизни зависит от злокачественности течения заболевания и в среднем составляет около 8 лет

1. Этиология миеломной болезни неизвестна.
2. Отмечена повышенная частота заболевания среди японцев, переживших ядерную бомбардировку во время второй мировой войны, через 20 лет латентного периода.
3. Имеются также свидетельства о генетической предрасположенности к этому виду гемобластоза.
4. Прямые доказательства вовлечения онкогенов при миеломе человека отсутствуют

Основные дефиниции

Парапротеинемия – состояние нарушенного белкового состава сыворотки крови за счет появления белков аномальной структуры (парапротеинов), представляющих собой иммуноглобулины или фрагменты их молекул.

Моноклональный парапротеин – аномальный белок, синтезируемый одним, чаще измененным, клоном иммуноглобулинсинтезирующих клеток, сходный по структуре и биохимическим свойствам с нормальными Ig, но отличающийся высокой гомогенностью.

Парапротеинемические гемобластозы:

группа опухолевых заболеваний крови В-лимфоидной природы при которых имеет место повышенная продукция моноклональных парапротеинов и связанный с этим синдром повышенной вязкости крови и нефропатия.

Данную группу заболеваний составляют:

1. миеломная болезнь
2. макроглобулинемия Вандельстрема
3. Болезнь тяжелых цепей

особенностью данных гемобластозов является сохранение способности В-лимфоцитов к дифференцировке до стадии иммуноглобулинсекретирующих клеток.

Миелома характеризуется неопластической пролиферацией плазматических клеток (**плазмобластов**) с продукцией моноклоновых иммуноглобулинов (**парапротеинов**) или их фрагментов.

В зависимости от класса и типа синтезируемых и секретируемых парапротеинов выделяют следующие иммунохимические варианты: **G-, A-, D-, E-миелому, миелому Бенс-Джонса** (болезнь легких цепей) и др.

Клинические и морфологические проявления вариантов **СХОДНЫ.**

Классификация миеломы по морфологии ККМ

В зависимости от характера миеломных инфильтратов в красном костном мозге различают следующие формы заболевания:

- узловую;
- диффузную;
- диффузно-узловую.

Классификация миеломы по распространенности

Миелома может протекать в солитарной форме, в виде одиночного узла, но чаще она бывает множественной.

Клиническая картина.

Заболевание может длительно протекать бессимптомно, сопровождаясь лишь увеличением СОЭ.

Выделяют следующие симптомы заболевания:

1. поражение костей
2. нарушение иммунитета
3. изменение в почках
 - Анемия
 - повышение вязкости крови

Поражение костей

Разрушение кости при миеломе обусловлено пролиферацией опухолевого клона и активацией остеокластов под влиянием остеокластактивирующего фактора, выделяемого миеломными клетками.

Лизис костей приводит к мобилизации кальция из костей и гиперкальциемии с развитием осложнений (тошнота, рвота, сонливость, сопорозное состояние, кома).

Опухолевые пролифераты могут пальпироваться, особенно в области черепа, ключиц и грудины. Оседание позвонков обуславливает появление признаков компрессии спинного мозга.

Поражение костей

Опухолевые инфильтраты (экстрамедуллярные очаги) чаще всего появляются в **плоских костях** (ребра, кости черепа) **- позвоночнике**, реже – в **трубчатых костях** (плечевая, бедренная кость).

Разрастающаяся опухолевая ткань ведет к деструкции костной ткани и развитию **патологических переломов**.

При диффузном разрастании опухолевой кроветворной ткани наблюдается **остеолизис** и **остеопороз** – образование гладкостенных, как бы штампованных дефектов.

Поражение костей

Клиническая картина.

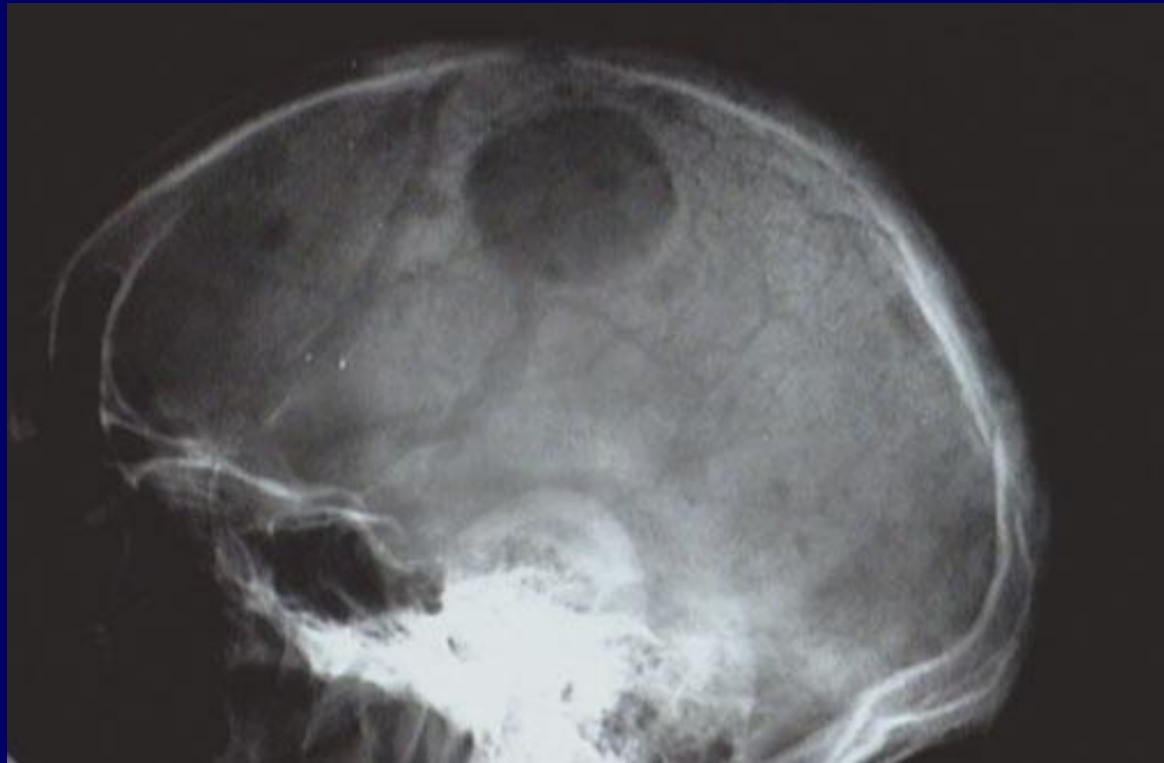
Боли в костях являются наиболее частым признаком миеломы и отмечаются почти у 70% больных.

1. Боли чаще всего локализуются в позвоночнике и ребрах
2. возникают главным образом при движении (в отличие от болей при метастазах опухолей в кости, которые усиливаются по ночам)
3. Непрекращающиеся локализованные боли обычно указывают на формирование патологических переломов

Поражение костей

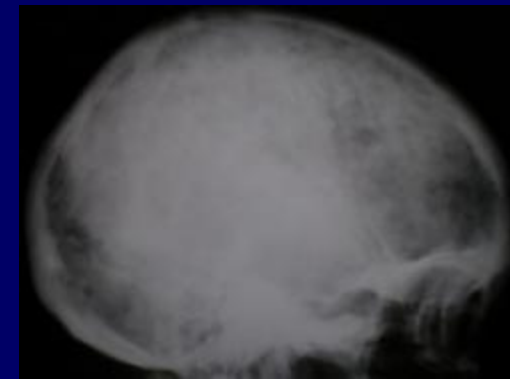
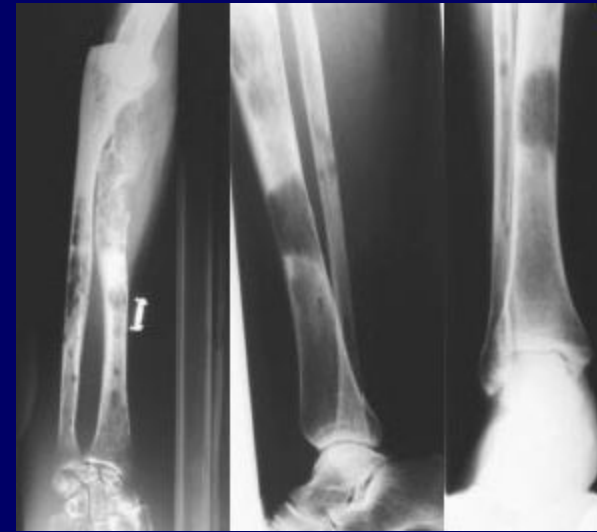


МРТ позвоночника



Рентгенограмма черепа

Поражение костей



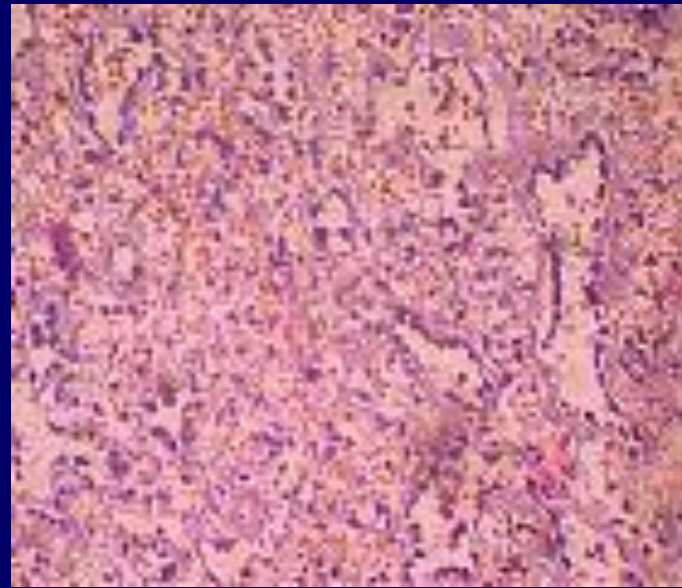
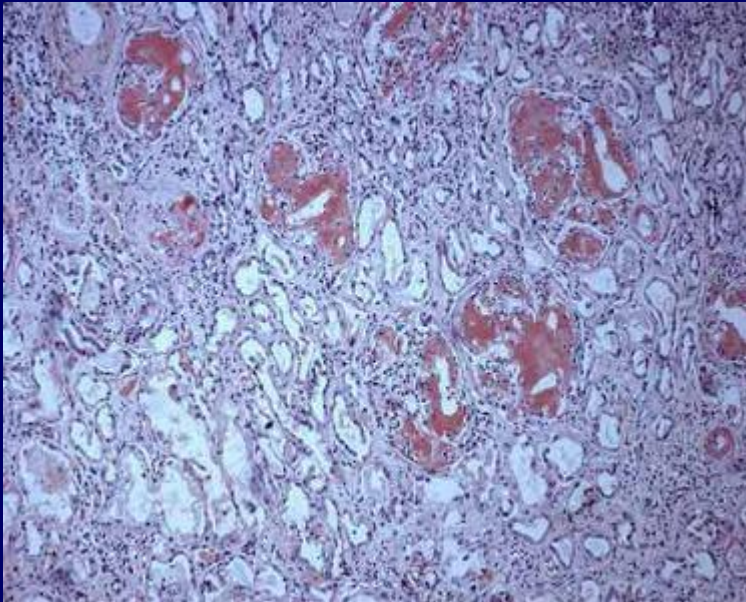
Поражение почек

При миеломной болезни в связи с секрецией опухолевыми клетками парапротеина часто развивается **AL-амилоидоз**.

Наибольшее значение среди парапротеинемических изменений имеет **парапротеинемический нефроз, или миеломная нефропатия**.

В основе парапротеинемического нефроза лежит избыточное накопление в канальцах и в строме мозгового, а затем и коркового вещества парапротеина Бенс-Джонса, ведущее к нефросклерозу. Такие почки получили название **“миеломные сморщенные почки”**. Развивающаяся уремия является в 30% случаев причиной смерти больных миеломой.

Поражение почек



Поражение почек – поражение канальцев почек

Нарушение функции канальцев проявляется в виде:

1. нарушение реабсорбции электролитов, глюкозы, аминокислот и т.д.
2. диспротеинурия

Поражение почек

Синдром Де Тони – Дебре – Фанкони взрослых – синдром поражения канальцев, появляющийся в виде нарушения реабсорбции глюкозы, аминокислот, электролитов и способности почек к концентрированию мочи.

Изменения в анализах мочи:

1. Гиперглюкозурия
2. Гипо- изостенурия
3. Гиперпротеинурия
4. Следствием гиперкальциемии может быть появление нефрокальцинатов.

Поражение почек

Нарушение реабсорбции белков в проксимальном отделе канальца.

В данном случае будет развиваться канальцевая протеинурия, характеризующаяся снижением реабсорбции незначительного количества белка, профильтрованного нормальными клубочками и почти весь теряемый через почку белок представлен легкими цепями иммуноглобулинов.

Изменения в анализах мочи:

1. Гипоальбуминурия
2. Гиперглобулинурия (преобладание β_2 -макроглобулина)
3. Выделение белка в данном случае никогда не превышает 3 г/24 часа.

Поражение почек

При присоединении к поражению клубочков возникает неселективная протеинурия, при этом возможно развитие артериальной гипертензии.

Селективной называют протеинурию, представленную белками с низкой молекулярной массой (не более 65000 Д).

Неселективная протеинурия характеризуется повышением клиренса средне- и высокомолекулярных белков (в составе мочи преобладают α_2 -макроглобулин, β -липопротеиды, γ -глобулины).

Поражение почек

В 15% случае развивается амилоидоз почек.

Кроме того встречающиеся иногда полиневропатия и другие сенсомоторные нарушения могут быть связаны так же с отложением вдоль периферических нервов амилоидных масс

Клиническая картина.

Синдром повышенной вязкости крови

не является частым проявлением миеломной болезни.

-При образовании криоглобулинов отмечается синдром Рейно и нарушение микроциркуляции

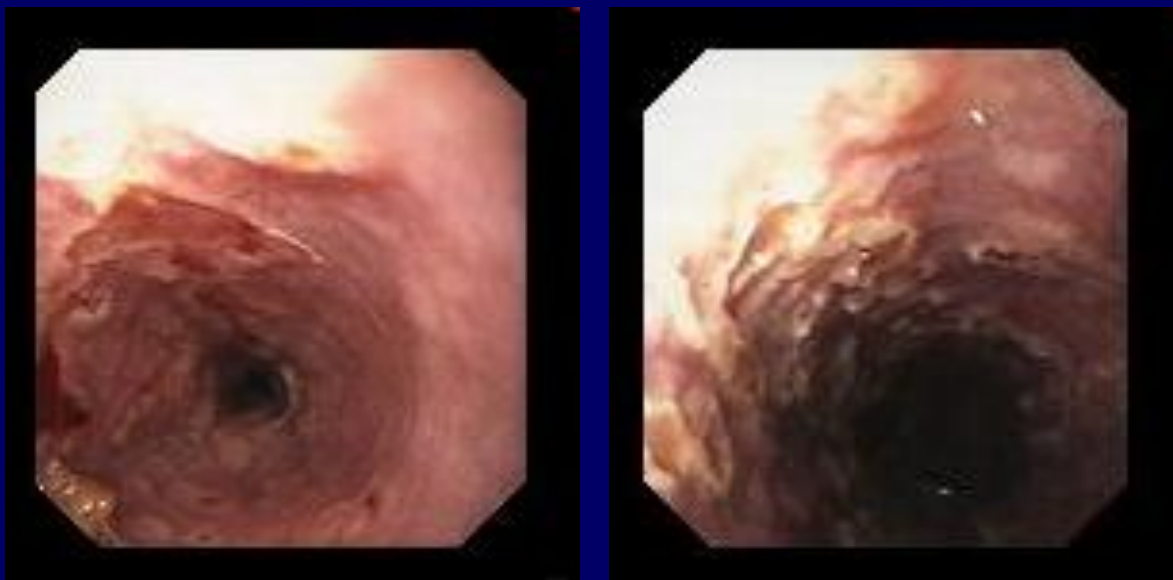
-Гипервязкость крови (чаще при Ig A-парапротеинемии) обуславливает неврологические симптомы: головную боль, усталость, нарушение зрения, ретинопатию.

Клиническая картина.

Миеломноклеточные инфильтраты отмечаются во внутренних органах.

У 5 – 13 % больных выявляют спленомегалию и(или) гепатомегалию вследствие инфильтрации плазматическими клетками, а также нередко и миелоидной метаплазии.

Клиническая картина.



Множественные язвы пищевода

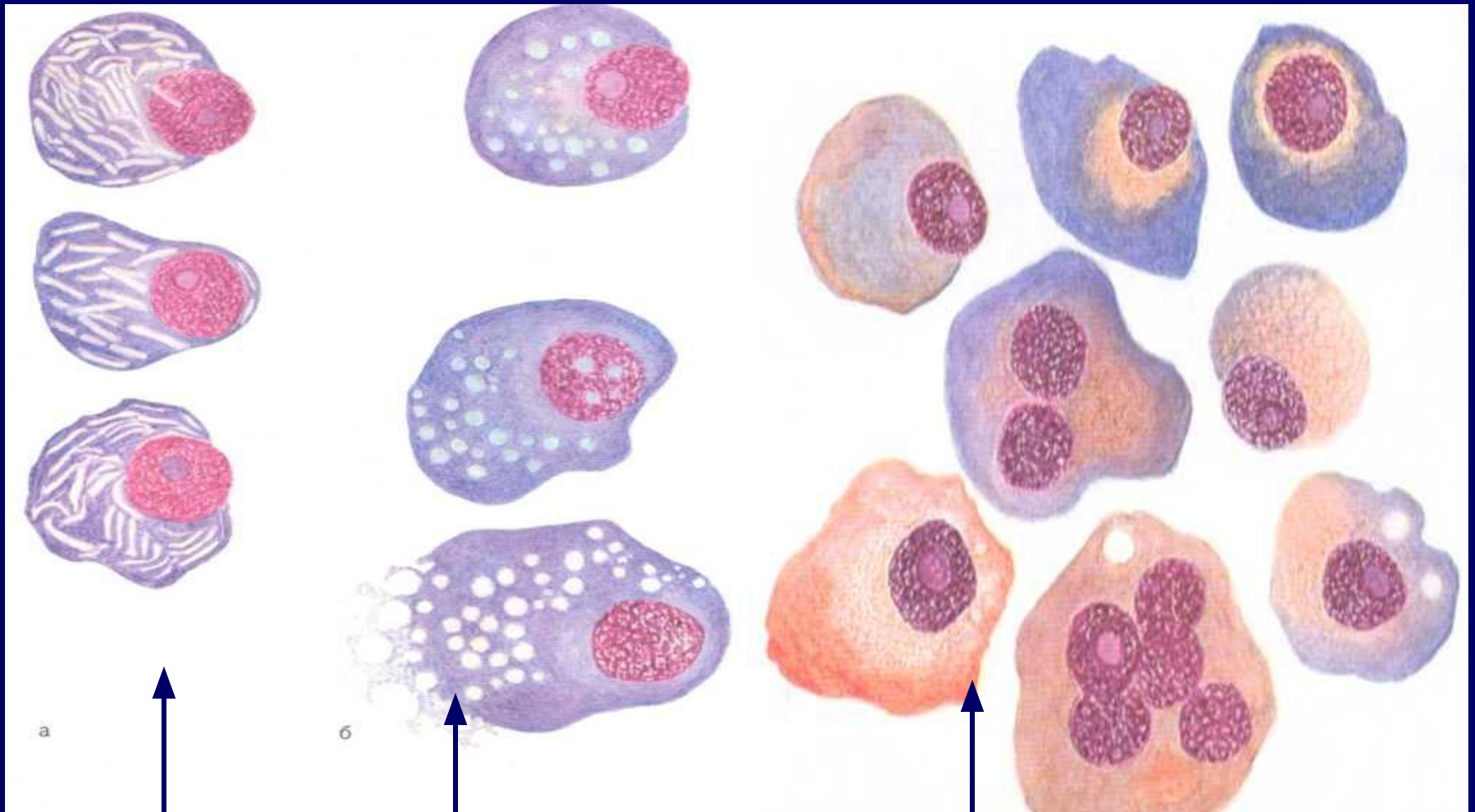
Клиническая картина.

Частым клиническим признаком миеломной болезни является подверженность больных бактериальным инфекциям в связи с гипогаммаглобулинемией, снижением продукции нормальных антител.

Клинико-лабораторные методы диагностики

Клинический анализ периферической крови

1. резкое и стабильное увеличение СОЭ, порой до 80 – 90 мм/ч
2. анемия нормохромного типа
3. возможна лейкопения (нейтропения)
4. иногда в крови можно выявить миеломные клетки



Миеломные клетки с кристаллизированным белком Бен-Джонса

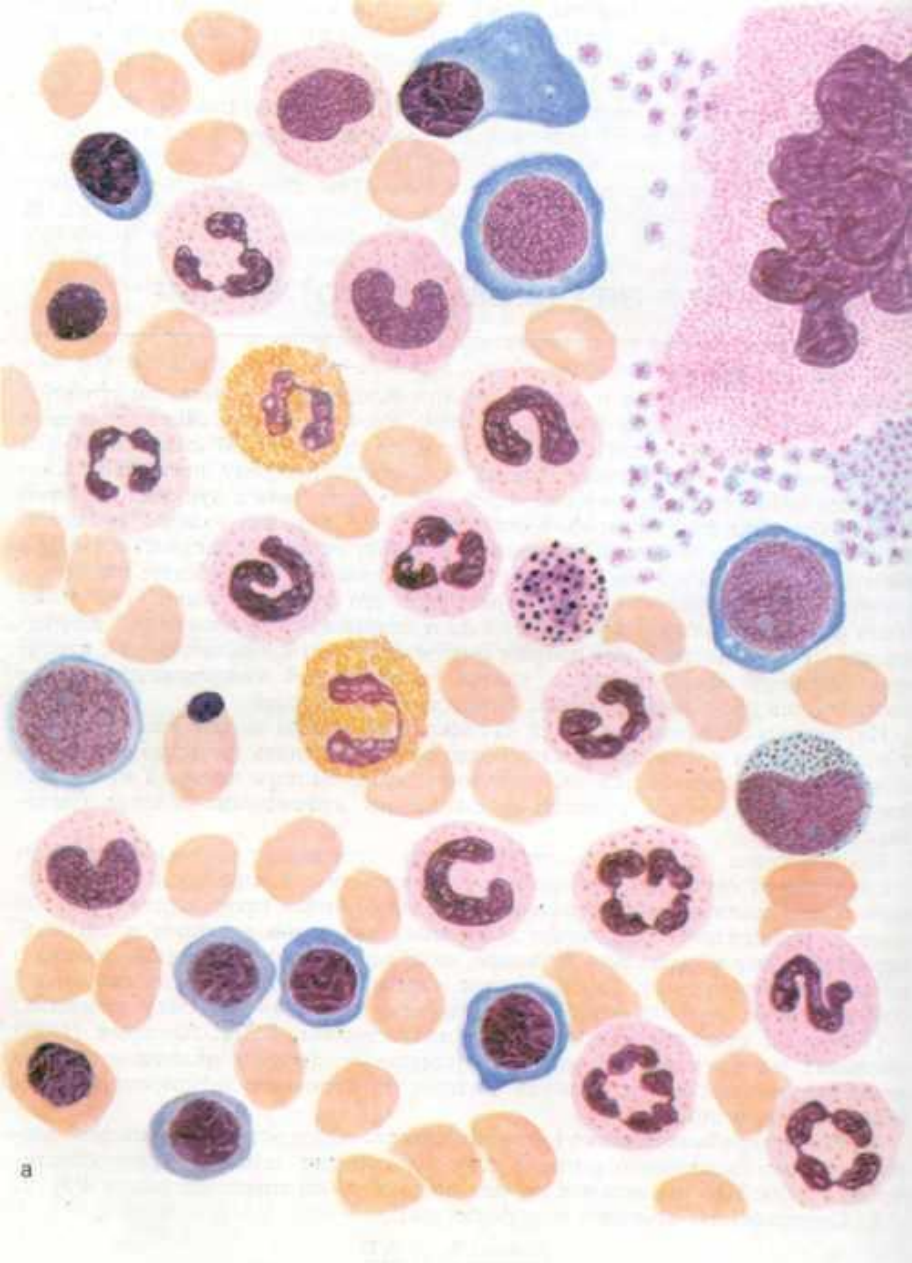
Миеломные клетки с тельцами Расселя

“пламенеющие” (фуксильные) миелоидные клетки

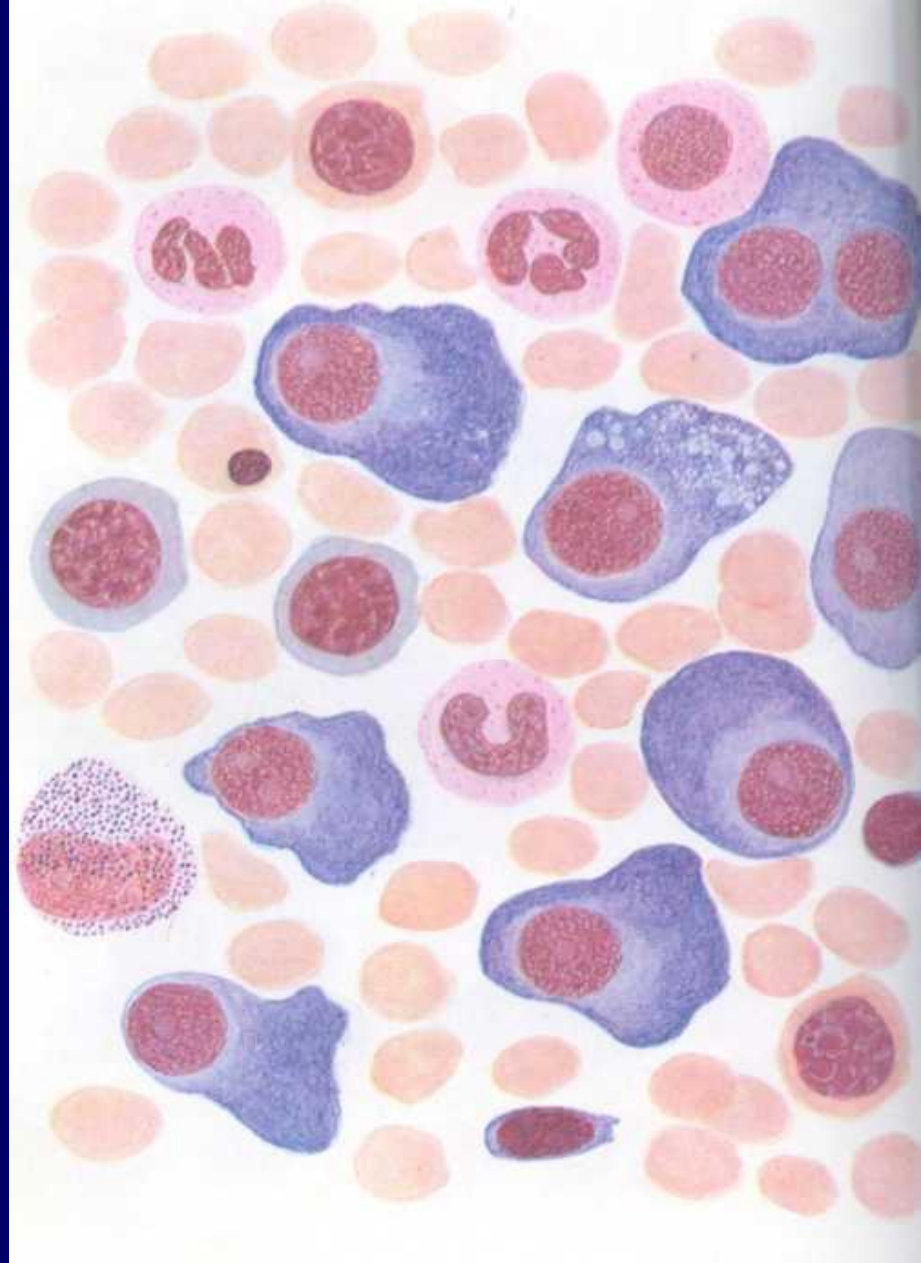
Клинико-лабораторные методы диагностики

Цитологическое исследование пунктата костного мозга

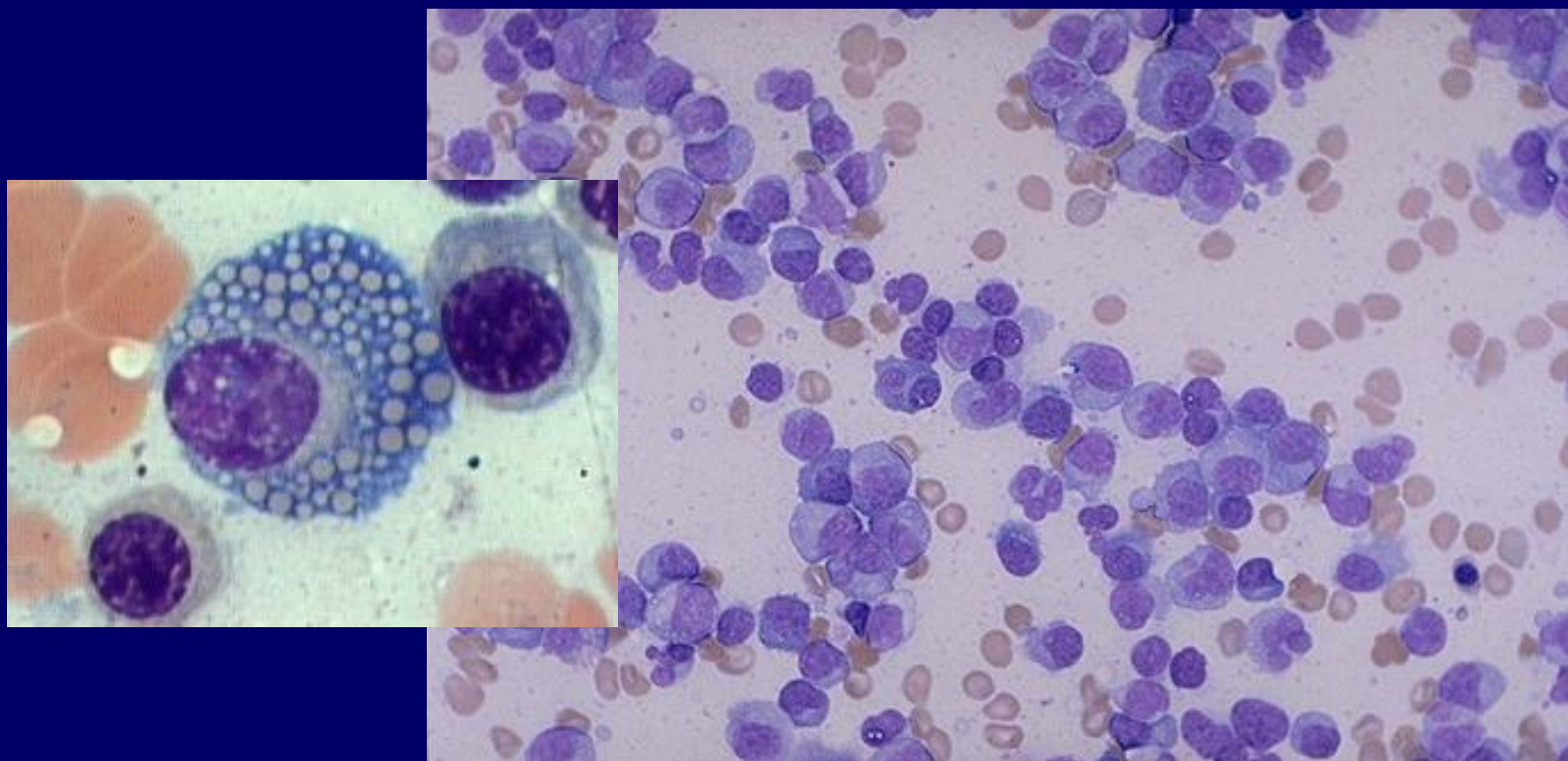
характерно наличие более 10% плазматических атипических клеток типа плазмобластов (миеломных) клеток, отличающихся большим многообразием структурных особенностей



Мазок нормального красного костного мозга



Мазок красного костного мозга при миеломной болезни

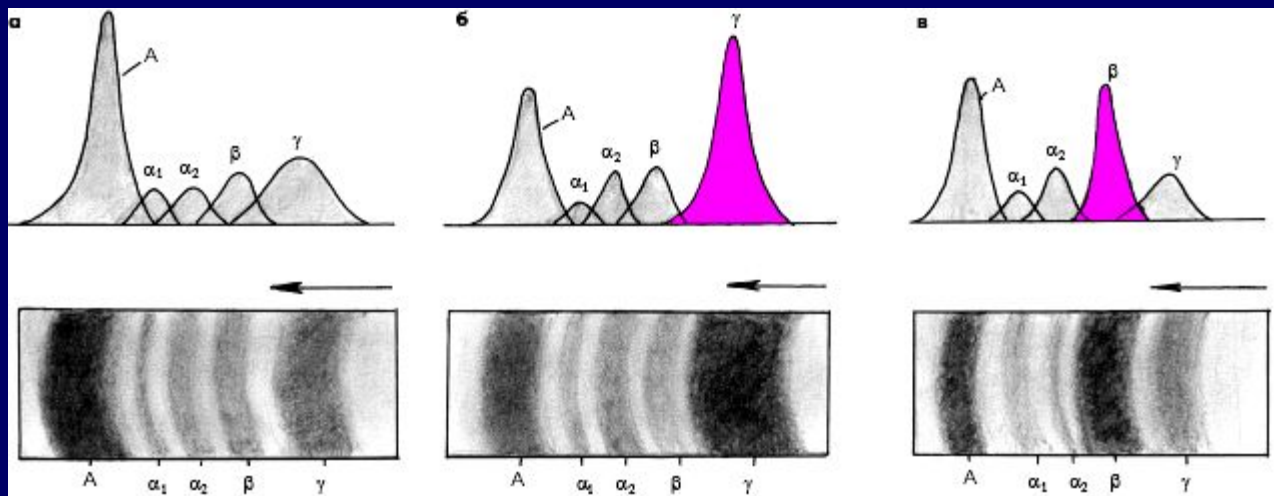


Мазок костного мозга больного с миеломной болезнью

Клинико-лабораторные методы диагностики

Биохимические тесты

Электрофорез позволяет выявить М-градиент (полосу моноклонового белка в зоне миграции глобулинов и снижение фракции вне этой зоны)



Несмотря на массивное вовлечение костей, уровень щелочной фосфатазы обычно не увеличен из-за отсутствия остеобластической активности

Клинико-лабораторные методы диагностики

На рентгенограммах выявляют:

- очаги деструкции костной ткани,
- общий остеопороз, в первую очередь в плоских костях затем в проксимального отделах трубчатых костей

Диагностика миеломной болезни

Классической триадой симптомов миеломной болезни является

1. плазмоцитоз костного мозга (более 10%)
2. сывороточный или мочевой М-компонент
3. остеолитические повреждения.

Диагноз можно считать достоверным при выявлении двух первых признаков.

Пример формулировки диагноза.

Миеломная болезнь, миелома G, множественная, диффузно-узловая форма.

Миеломная болезнь, миелома Бенс-Джонса, солитарная, диффузная форма.

Лечение миеломной болезни.

Выбор лечения и его объем зависят от стадии (распространенности) процесса.

1. У 10 % больных миеломой наблюдается медленное прогрессирование болезни в течение многих лет, редко требующее противоопухолевой терапии.
2. У больных с солитарной миеломой эффективна лучевая локальная терапия.
3. У больных с начальными стадиями рекомендуется выжидательная тактика, так как у части из них возможна медленно развивающаяся форма болезни.

Показанием для назначения лечения являются признаки прогрессирования заболевания:

отрицательная динамика показателей при повторных исследованиях с интервалом 2 -4 недели

- нарастает общий белок крови за счет нарастания моноклонального белка,
- увеличение количества плазматических клеток в костном мозге,
- нарастание остеодеструктивного синдрома.

Перед началом проведения индукционной терапии все больные должны быть обследованы.

Необходимый перечень обследования:

1. клинический анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов
2. пункция грудины
3. гистологическое исследование трепанбиоптата костного мозга
4. биохимическое исследование крови
5. коагулограмма
6. иммунологическое исследование крови (Ig A, G, M, D, E)
7. ЭКГ
8. сонография органов брюшной полости, почек, сердца с определением функциональной способности левого и правого желудочков

9. колониеобразующая способность клеток костного мозга
10. общий анализ мочи
11. проба Реберга
12. проба Зимницкого
13. рентгенография органов грудной клетки
14. рентгенография плоских костей при наличии показаний - трубчатый костей
15. биопсия периферических лимфоузлов или опухолевидных образований в мягких тканях, если таковые обнаруживаются
16. определение белка Бенс-Джонса в моче и типа легких цепей
17. определение содержания кальция и фосфора
18. определение массы тела, роста, площади тела больного

Результаты инструментального обследования пациентов



Эхограмма селезенки больной с впервые
диагностированной множественной миеломой

Этапы лечения множественной миеломы:

I Индукция ремиссии

II Период консолидации

III Поддерживающее лечение

IV Терапия в периоде рецидива

V Терапия резистентных и быстро прогрессирующих форм множественной миеломы.

лечение множественной миеломы

Для индукции ремиссии используется химиотерапия, которая направлена на максимальное снижение массы опухолевых клеток в организме больного вплоть до полной эррадикации патологического клона.

Химиотерапия всегда назначается во 2-3 стадии заболевания.

Эффективность терапии, критерии ответа.

лечение считается эффективным

ТОЛЬКО У

тех больных у которых:

1. достигнута положительная динамика дополнительных опухолевых клеток в пунктате грудины до 5%,
2. стабильные или нарастающие показатели красной крови,
3. снижение уровня кальция до 3 ммоль/л
4. Отсутствие видимого увеличения количества и размеров остеодеструкции.

Принципы лечения миелоидной болезни:

1. Цитостатики
2. Глюкокортикоиды
3. Лучевая терапия
4. Симптоматическое лечение пораженных органов
 - нефропатия – аллопуринол, гемодиализ, плазмоферез
 - гипокальциемия – препараты кальция, андрогены

Не существует единого мнения относительно сроков проведения лечения, но, как правило, его продолжают в течение не менее 1 – 2 лет при условии эффективности.

Продолжительность жизни больных зависит от стадии, на которой диагностирована опухоль.

Причинами смерти могут быть:

1. прогрессирующее течение миеломы
2. почечная недостаточность
3. Сепсис
4. часть больных умирает от инфаркта миокарда, инсульта и других причин.

Тактика поведения врача поликлиники.

1. При подозрении на миелому – срочная госпитализация пациента
2. Регулярный контроль биохимических тестов, отражающих активность процесса.
3. При активации заболевания – повторное стационарное лечение.
4. Профилактика и лечение осложнений химиотерапии.
5. Оценка степени инвалидизации пациентов.

Экспертиза нетрудоспособности.

Все пациенты парапротеинемическими гемобластозами нуждаются в присвоении 2 группы инвалидности.

В случае выраженного нарушения функций органов движения – устанавливается 1 группа инвалидности.

Случай из практики

- Пациент 30 лет, обратился с жалобами на выраженные отеки на лице . При обследовании выявлены повышение цифр АД .Заболевание прогрессирует в течение 6 месяцев , снижается масса тела. При обследовании в клиническом анализе крови : эритроциты $3.4 \cdot 10^9$ /л, гемоглобин 100 г\л, лейкоциты $4,5 \cdot 10^9$ /л, соэ 70 мм\ч.
- Общий анализ мочи: цвет темно- желтый, мутн., белок 2,5 мг\л, плотность 1002, глюкоза ++, ураты, гиперкальциурия.
- Экскреторная урография :очаги расплавления в проекции подвздошных костей, диаметром до 2,5см, нарушение концентрационно- выделительной функции почек.
- Рентгенография легких: дефекты плоских костей .

Интерактивные вопросы

1. Уровень альбуминемии при миеломе:
 1. снижается
 2. повышается
 3. Не меняется

Интерактивные вопросы

2. Парапротейн при миеломе:

1. поликлональный
2. моноклональный

Интерактивные вопросы

3. Какой синдромокомплекс НЕ характерен для меломы:

1. поражение костей
2. нарушение иммунитета
3. изменение в почках
4. лейкоцитоз
5. повышение вязкости крови

Интерактивные вопросы

4. Какое состояние НЕ соответствует понятию «миеломная почка»:
1. Амилоидоз почки
 2. Сморщенная почка
 3. Парапротеинемический нефроз
 4. Синдром Де Тони – Дебре – Фанкони
 5. Селективная протеинурия

Интерактивные вопросы

5. Определение М-градиента это метод для:
 1. Выявление миеломных клеток
 2. Определения уровня парапротеина
 3. Выявления остеолитических дефектов
 4. Определения степени нарушения реологии крови

Литература

- Голенков А.К., Шабалин В.Н. Множественная миелома. - Санкт-Петербург, 1995. - 142 с.
- Рейд К.Д. Патология плазматических клеток // Болезни крови у пожилых / Под ред. М.Дж. Денхэма и И. Чанарина. - М., 1989. - С. 255 - 283.
- Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Ультразвуковая диагностика в гематологической практике. - Санкт-Петербург, 1997. - 178 с.
- Abdulkadyrov K., Bessmeltsev S. Renal insufficiency in multiple myeloma: basic mechanisms in its development and methods for treatment // Renal Failure. - 1996. - Vol. 18. - P. 139 - 146.

Литература

1. Абдулкадыров К.М. с соавт. Гематологические синдромы в общей клинической практике // «Элби», Санкт-Петербург.-1999.-С.83-94
2. Гематологические синдромы в клинической практике, под редакцией Вягорской Я.И., Киев «Здоровье» 1981 год
3. Воробьёв А.И. Руководство по гематологии.// «Ньюдиамед», Москва.-2003.-Т1.
4. Вуд М.Э., Банн П.А. Секреты гематологии и онкологии// «Бином»- Москва.-2001.-С.85-93.
5. Гусева С.А., Вознюк В.П. Болезни системы крови. Справочник. // «МЕДпресс-информ».- Москва.-2004.-С.317-356.
6. Внутренние болезни под редакцией Рябца С.И., Алмазова В.А., Шляхто Е.В., Санкт-Петербург, СпецЛит, 2000 год
7. Клиническая онкогематология, под редакцией Волковой М.А., Москва, «Медицина,» 2001 год
8. Шиффман Ф.Д. Патофизиология крови. // «Бином».-Москва.-2000.-С.71-123, 343-358
9. М.Вецлер, К.Блумфильд МИЕЛОИДНЫЕ ЛЕЙКОЗЫ. From Harrison's Principles of Internal Medicine. 14-th edition,2002.
0. Г.И. Абелев. Механизмы дифференцировки и опухолевый рост. Биохимия, 2000, 65, 127- 138
1. Болезни крови, «издательство энциклопедия», Москва, 2005 год
2. Диагностика и лечение ДВС крови, Лычев В.Г., москва, «медицина» 1993 год
3. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза, Баркаган З.С., Момот А.П., «Ньюдиамед», москва 2001 год
4. Актуальный гемостаз , Воробьев П.А., «Ньюдиамед», москва 2004 год