

Патофизиология парапротеинемических лейкозов



План:

- *ЛЕЙКОЗЫ*
- *Общий патогенез и клеточная кинетика лейкозов*
- *Парапротеинемические лейкозы*
- *Классификация парапротеинемических лейкозов*
- *Множественная миелома*



ЛЕЙКОЗЫ

- *Лейкоз – опухоль кроветворной системы, первично поражающая кроветворные клетки костного мозга.*
- При этом в процесс вторично вовлекаются периферическая кровь и другие ткани, особенно ткани РЭС.



Общий патогенез и клеточная кинетика лейкозов

- *Схематическая цепь событий:*
- *1. Воздействие мутагенного фактора на кроветворную клетку.* Мутагенными факторами могут быть один, несколько или все перечисленные факторы риска.
- *2. Повышение мутабельности нормальных кроветворных клеток*
- *3. В одной или нескольких из них появляется специфическая мутация, которая ведёт к опухолевой трансформации клетки – мутанта.*



- **4. Клетка – мутант приобретает новые свойства**, в частности способности к безграничной пролиферации, претерпевает новые мутации, постепенно увеличивает свою злокачественность (опухолевая прогрессия). Среди приобретённых новых свойств клетки – мутанта.
- **5. Созревание лейкозной клетки приостанавливается** на той стадии, где произошла мутация, но сохраняется способность к пролиферации



- **6. Вследствие остановки созревания нормальных клеток не образуется.** Вместо них в костном мозге накапливаются лейкозные клетки, которые замещают и вытесняют сохранившиеся нормальные клетки.
- **7. Возникает недостаточность образования нормальных клеток** и в периферической крови развивается лейкопения, анемия, тромбоцитопения.
- **8. Лейкозные клетки приобретают способность к метастазированию.** Они проникают в другие органы и ткани, пролиферируют в них. Особенно выражена лейкозная пролиферация в тканях РЭС. Отсюда увеличение печени, селезёнки, лимфоузлов (т.е. гепато- и спленомегалия и лимфоаденопатия). Из особенностей патогенеза происходит общая симптоматика лейкозов.



Парапротеинемические лейкозы

- *Парапротеинемические гемобластозы – опухоли кроветворной системы, субстратом которых являются малигнизированные лимфоциты В и плазматические клетки.*



- ***Плазматические клетки ПЛЦ в норме:***
- Производные лимфоцитов «В».
- Образуются из лимфоцитов «В» в результате реакции бласттрансформации.
- В процессе созревания проходят несколько стадий: плазмобласт → проплазмоцит → плазмоцит.
- Отвечают за антителообразование. Другими словами, отвечают за образование иммунокомпетентных Ig и формирование гуморального ответа.



- Значение плазматических клеток в синтезе Ig огромно. Их сравнивают с «одноклеточной железой». Увеличению концентрации гамма-глобулинов в сыворотке крови всегда идет параллельно с увеличением пролиферации плазматических клеток.
- В норме количество плазмоцитов в костном мозге (в миелограмме) 0,1 – 3,0%.
Увеличение их содержания наблюдается при:
а) хронических инфекциях (сифилис, туберкулез); б) опухоли, цирроз печени; в) коллагенозы и др.



- В норме молекула Ig состоит из: а) двух (2-х) тяжелых полипептидных цепей (H-цепи) с молекулярной массой ≈ 50000 Д; б) двух (2-х) легких полипептидных цепей (L-цепи) с молекулярной массой ≈ 20000 Д.
- Эти цепи соединены между собой дисульфидными связями.
- H-цепи могут быть: *м г б е д*. Отсюда виды Ig: ***M G A E D***.
- L-цепи могут быть только 2-х (двух) классов: *ч и л*.



- В норме вся совокупность плазмоцитов человека неоднородна и делится на множество клонов.
- Клон – потомство одной клетки – родоначальницы клона.
- Все плазмоциты-члены одного (первого) клона синтезируют строго определенный Ig со строго определенным набором H- и L- цепей. Плазмоциты другого (второго) клона синтезируют другой Ig со своим набором H- и L-цепей. Плазмоциты третьего клона образуют 3-й (третий) Ig с только ему свойственным составом по H- и L- цепям.

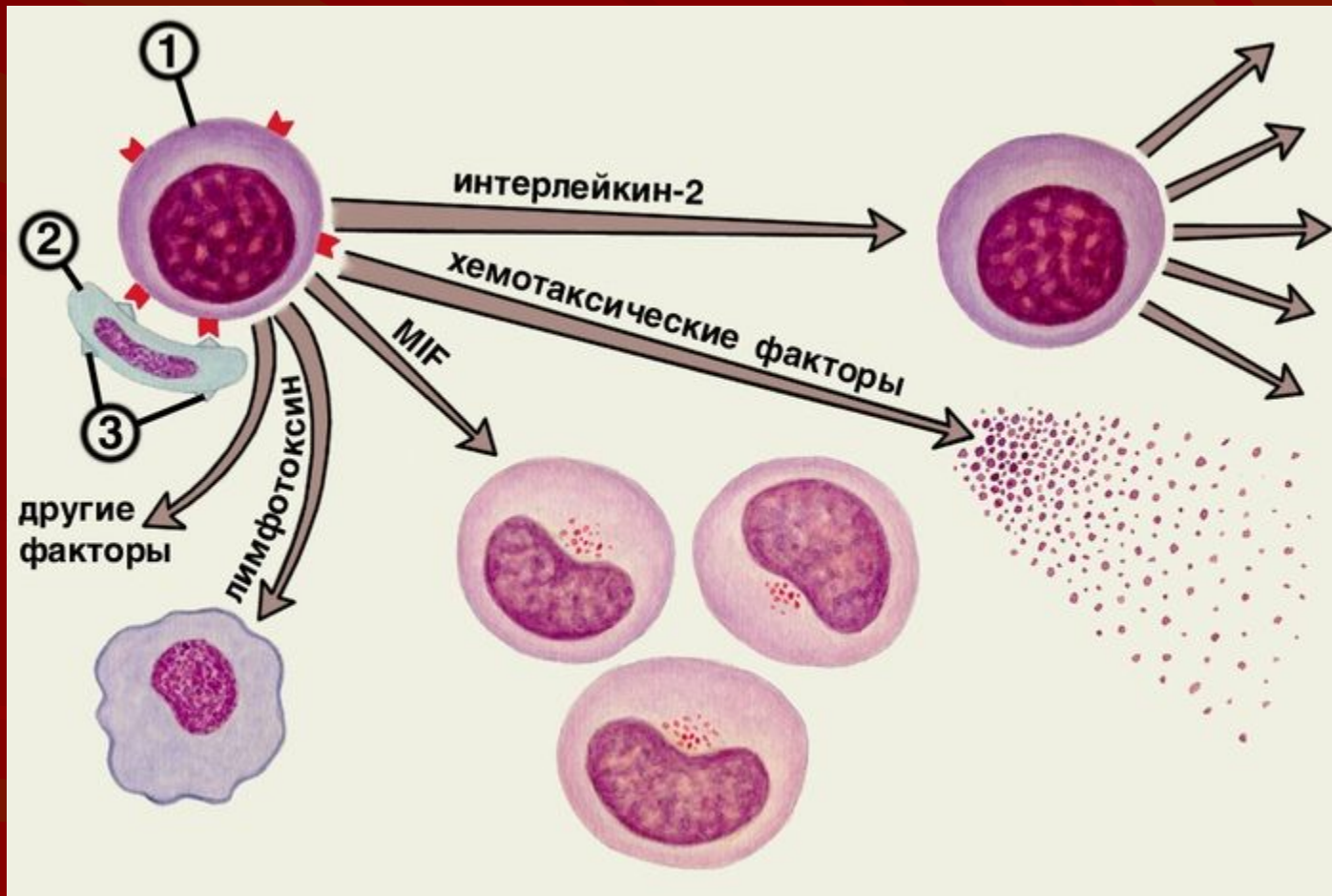


- Таким образом, в здоровом организме различные клоны плазмоцитов одновременно синтезируют до 10000 видов Ig, для которых характерны свои комбинации тяжелых H- и легких L-цепей. НО! Каждый отдельно взятый клон синтезирует строго определенный вид Ig, совершенно идентичный *моноклональный продукт*.
- При парапротеинемических гемобластозах один из клонов плазмоцитов разрастается и вытесняет остальные клоны, продукция других клонов резко угнетается.



- Клетки-члены разросшегося клона продолжают синтезировать свой Ig (так называемый *моноклональный Ig*, т.е. свойственный данному клону).
- Таким образом, все сывороточные Ig больного представлены единственным вариантом иммуноглобулиновых молекул.

Схема патогенеза





Классификация

парапротеинемических гемобластозов

- **Множественная миелома** (миеломная болезнь). Субстрат опухоли состоит из плазматических клеток. Опухоль продуцирует несколько разновидностей парапротеинов, в зависимости от этого множественную миелому подразделяют на несколько иммунохимических вариантов.



- **Макроглобулинемия Вальдстрема.**
Субстрат опухоли представлен лимфоцитами, плазматическими клетками и их созревающими формами. Клетки опухоли синтезируют иммуноглобулины М.



- **Болезнь тяжелых цепей (БТЦ).** Опухоль состоит из лимфоцитов и плазматических клеток разной степени зрелости со значительной примесью эозинофилов и ретикулярных клеток стромы костного мозга. Клетки опухоли образуют фрагменты H-цепей различных классов иммуноглобулинов. В зависимости от этого различают 4 разновидности БТЦ: г (G), б (A), м (M), д (D) – по названию H-цепей соответствующего класса иммуноглобулинов.



- **Доброкачественные парапротеинемии.** В этих случаях парапротеин обнаруживается в крови практически здоровых людей.



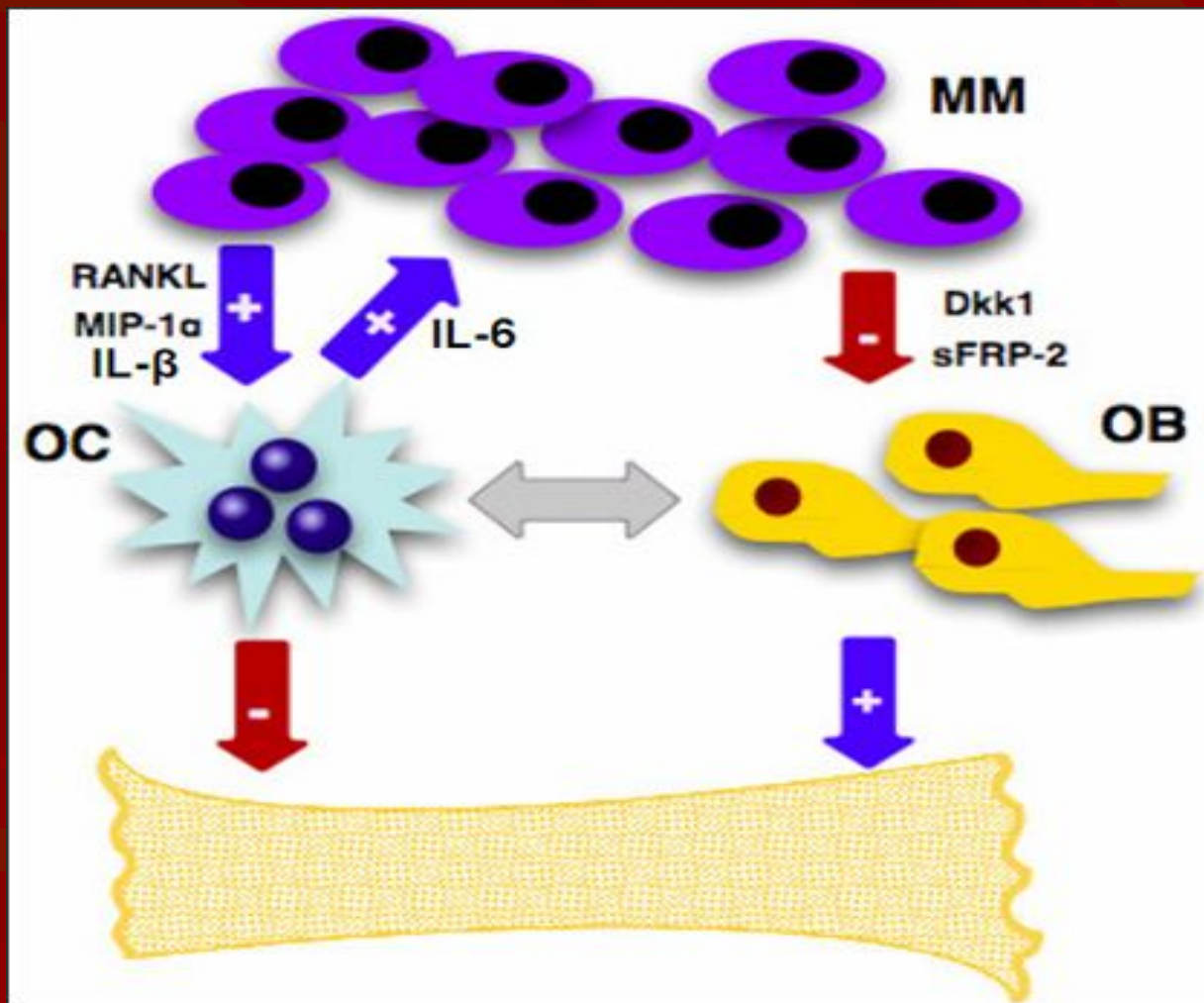
Множественная миелома

- **Множественная миелома** – опухоль кроветворной ткани, субстратом которой являются плазматические клетки.
- Вся масса плазматических клеток при множественной миеломе есть потомство только одной клетки – предшественницы, которая подверглась опухолевой трансформации, но сохранила способность к размножению и продукции парапротеина (или параиммуноглобулина G).



- **Иммунохимические варианты – это варианты множественной миеломы в зависимости от класса и типа секретируемых параиммуноглобулинов. Чаще всего (приблизительно 1:1000) образуются только L-цепи без H-цепей. Данный иммунохимический вариант называется миеломой Бенс-Джонса или болезнью легких цепей.**

Патогенез множественной меланомы





- **Картина крови и костного мозга.**
- **Красная кровь.** В начале болезни изменения красной крови могут отсутствовать, но с генерализацией процесса развивается и прогрессирует нормохромная анемия. Иногда этот симптом является начальным и основным в клинической картине болезни.
- **Тромбоциты.** Их содержание в периферической крови снижается только на поздних стадиях болезни.

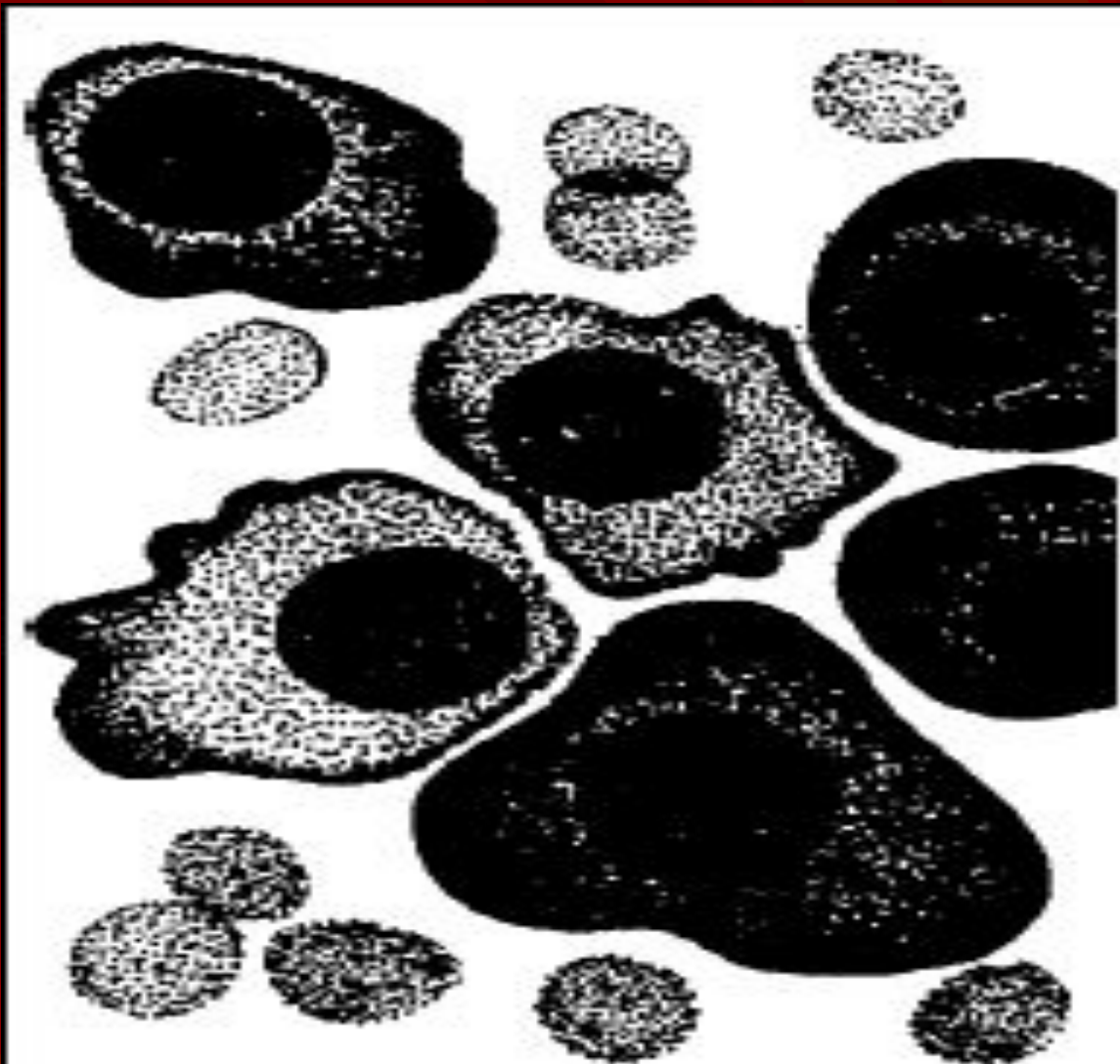
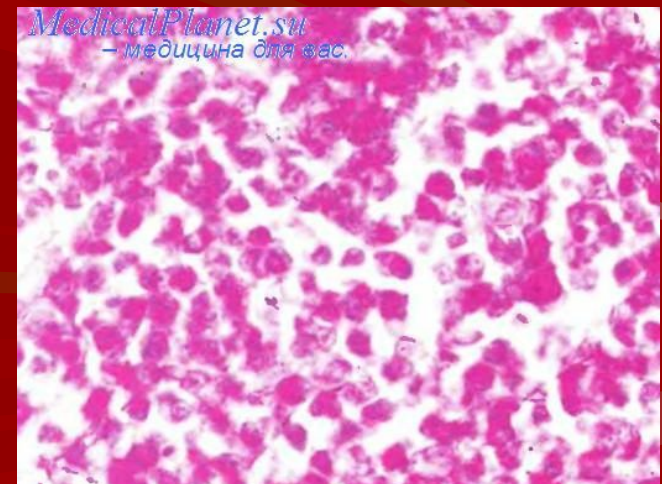
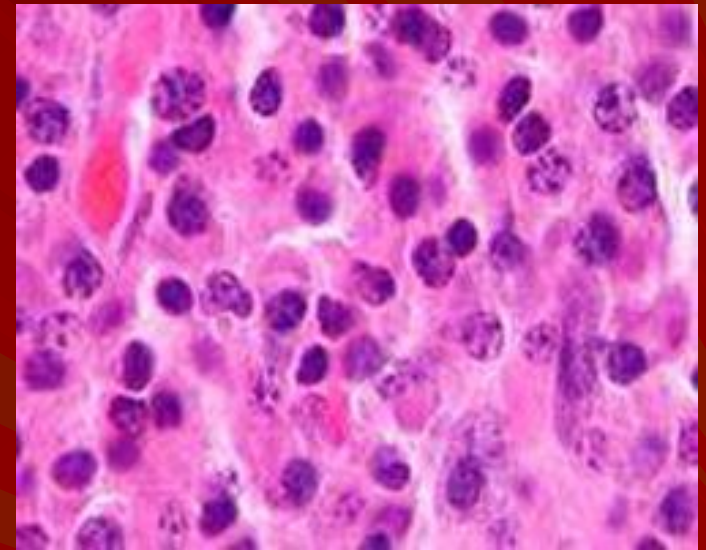
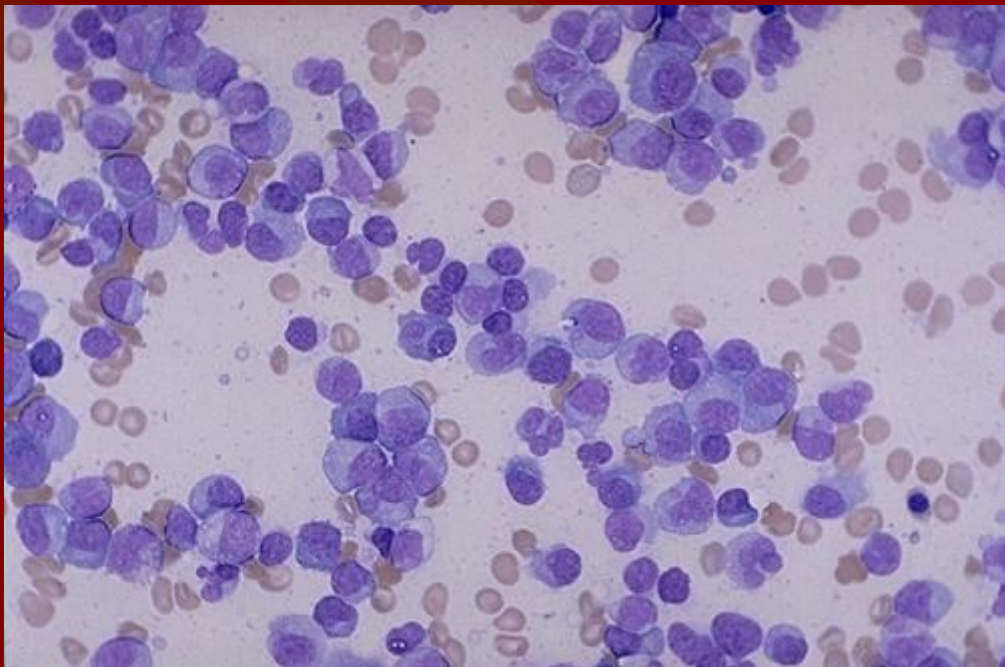


Рис. 102. Обилие миеломных клеток при миеломной болезни в пунктате костного мозга

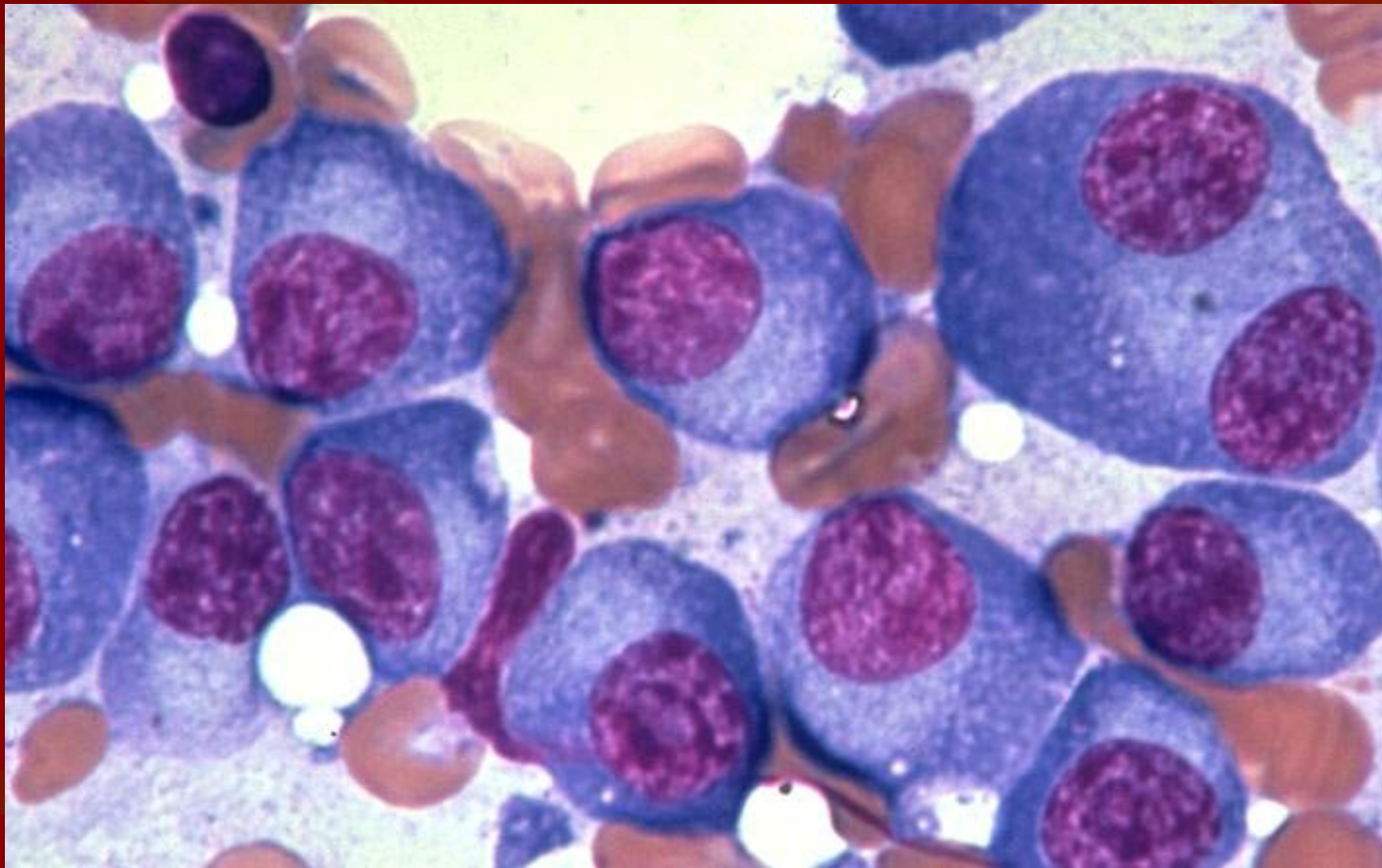


- **Общее количество лейкоцитов.**
Лейкопения с ядерным сдвигом влево, значительно реже лейкоцитоз до $10, -30,0 \times 10^9/\text{л}$.
- **Лейкоцитарная формула.** Иногда наблюдается омоложение белой крови в сочетании с одновременным присутствием плазматических клеток.

Картина крови



Картина крови

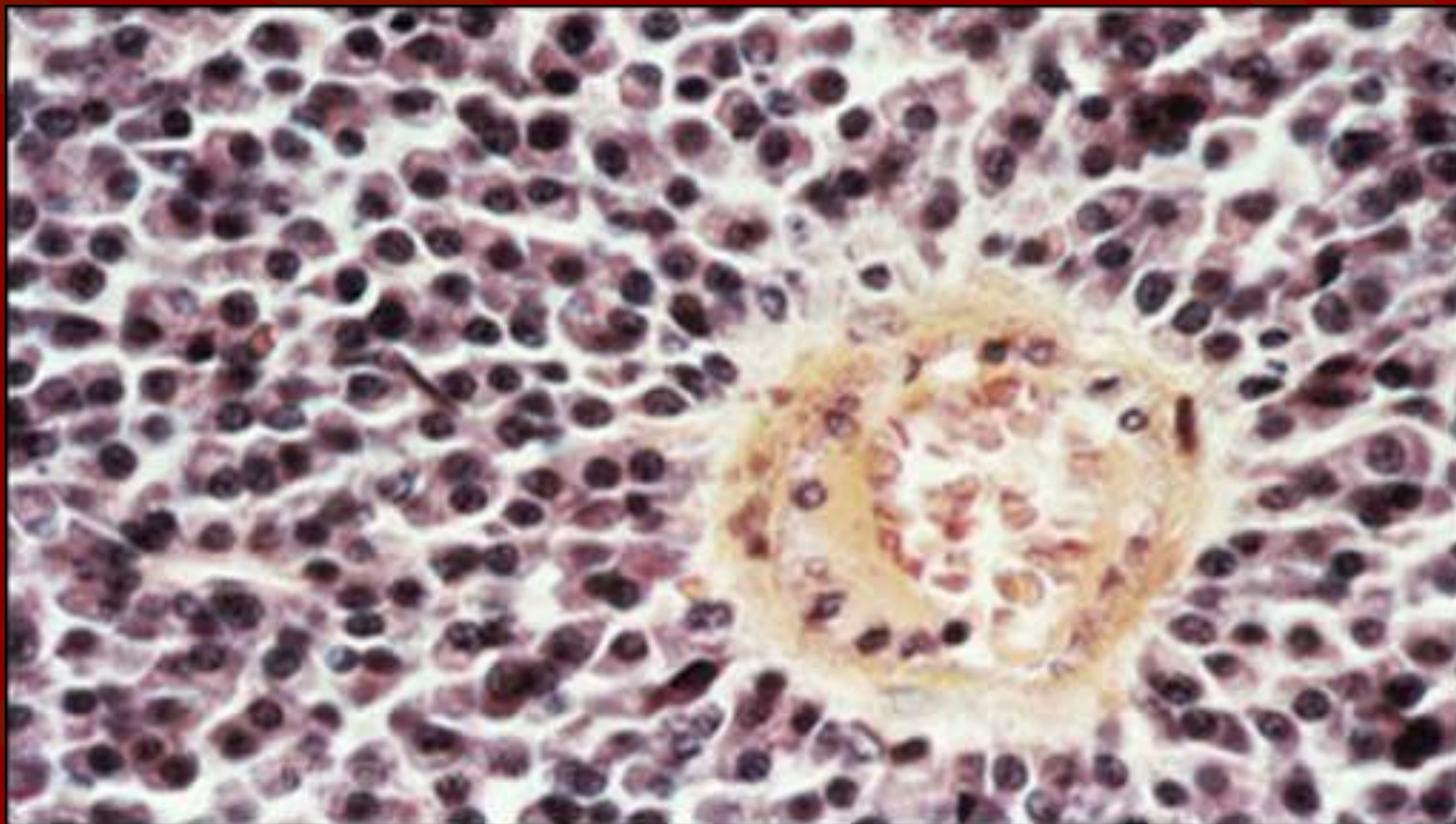




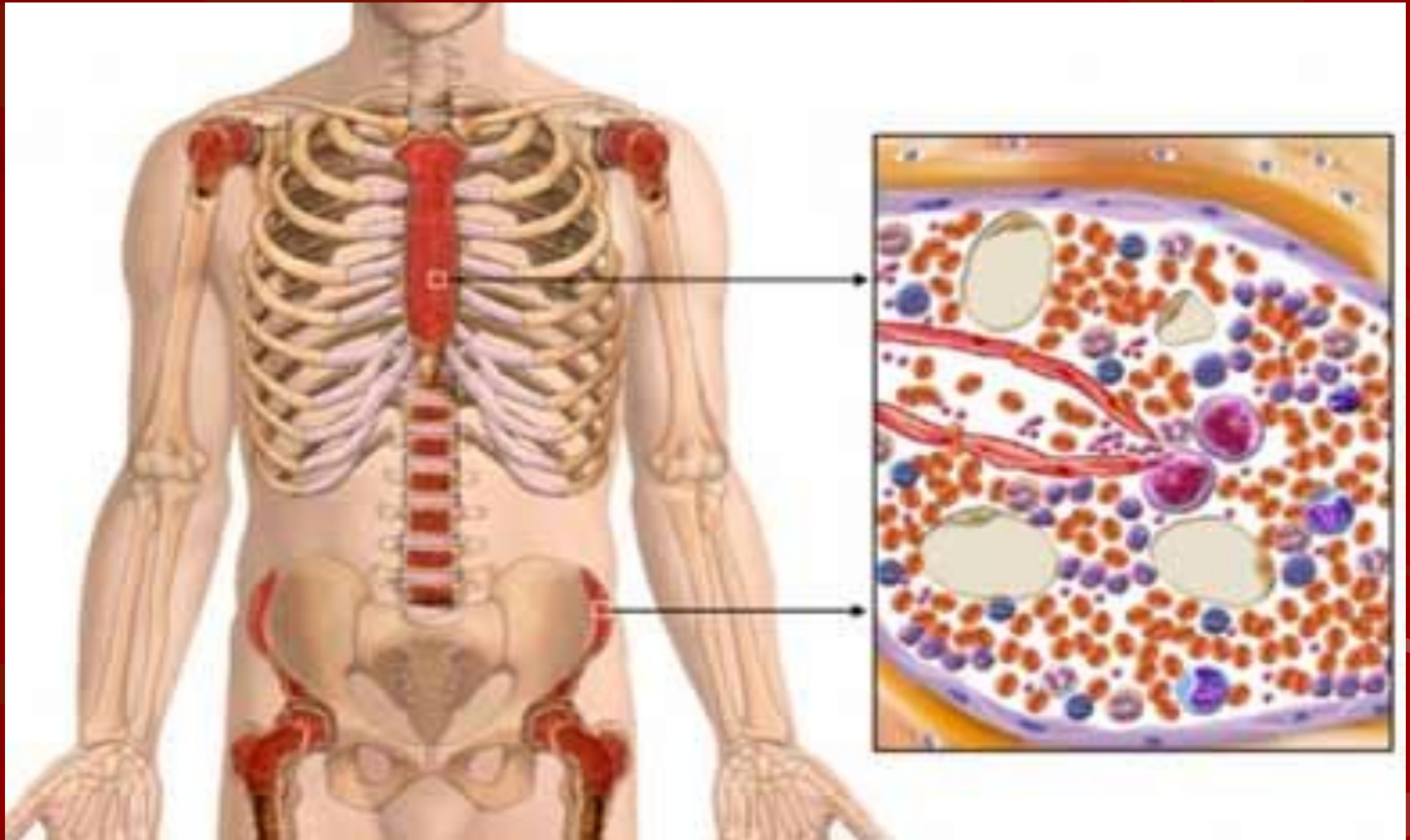
- **Костный мозг.** Световая микроскопия костного мозга является обязательным (но не основным) исследованием при подозрении на множественную миелому. В костном мозге определяются **опухолевые миеломные клетки** в количестве более 15% от всех клеток пунктата. Эти клетки повторяют морфологические признаки клеток плазматического ряда и напоминают проплазмоциты. Диагноз множественной миеломы достоверен при значительном количестве миеломных клеток, появлении атипичных многоядерных плазмоцитов, обнаружении плазмобластов и многоклеточных колоний.



КОСТНЫЙ МОЗГ.



КОСТНЫЙ МОЗГ.

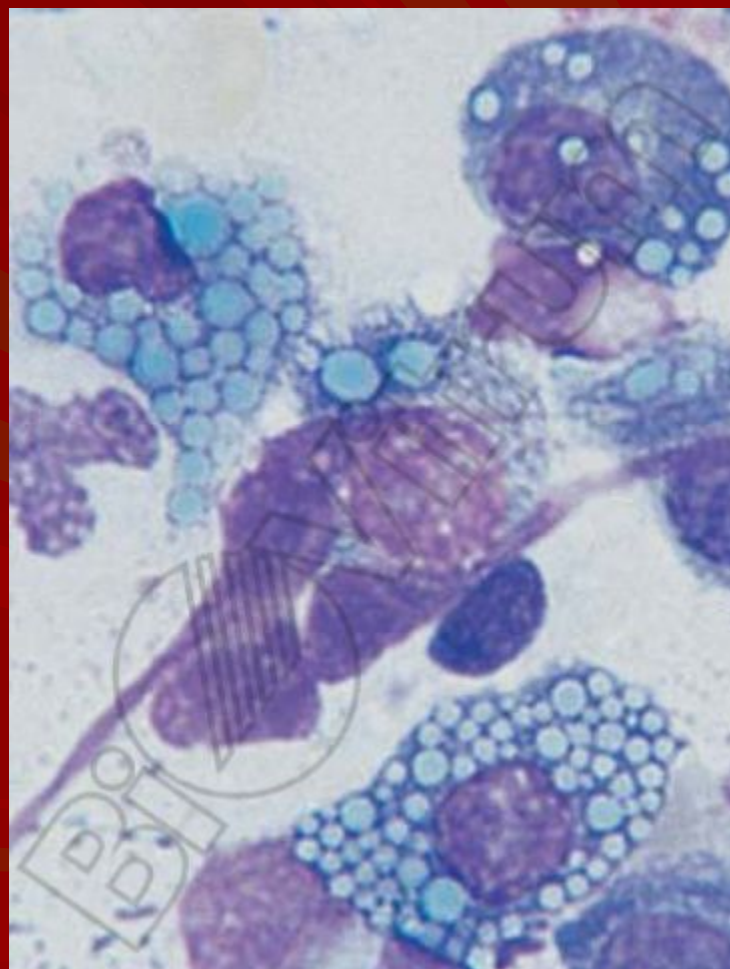




- При биохимическом исследовании крови выявляется гиперпротеинемия до 10-12-30 г/л.
- **Электрофоретическое исследование белков плазмы крови** производится на сывороточной электрофореграмме. Появляется узкая полоса в зоне миграции γ - и β_2 -глобулинов. При этом концентрация γ -фракции уменьшается. Эта полоса называется **M-градиент** и образуется за счет миграции парапротеина G. При электрофоретическом исследовании определяют также иммунохимический вариант болезни.

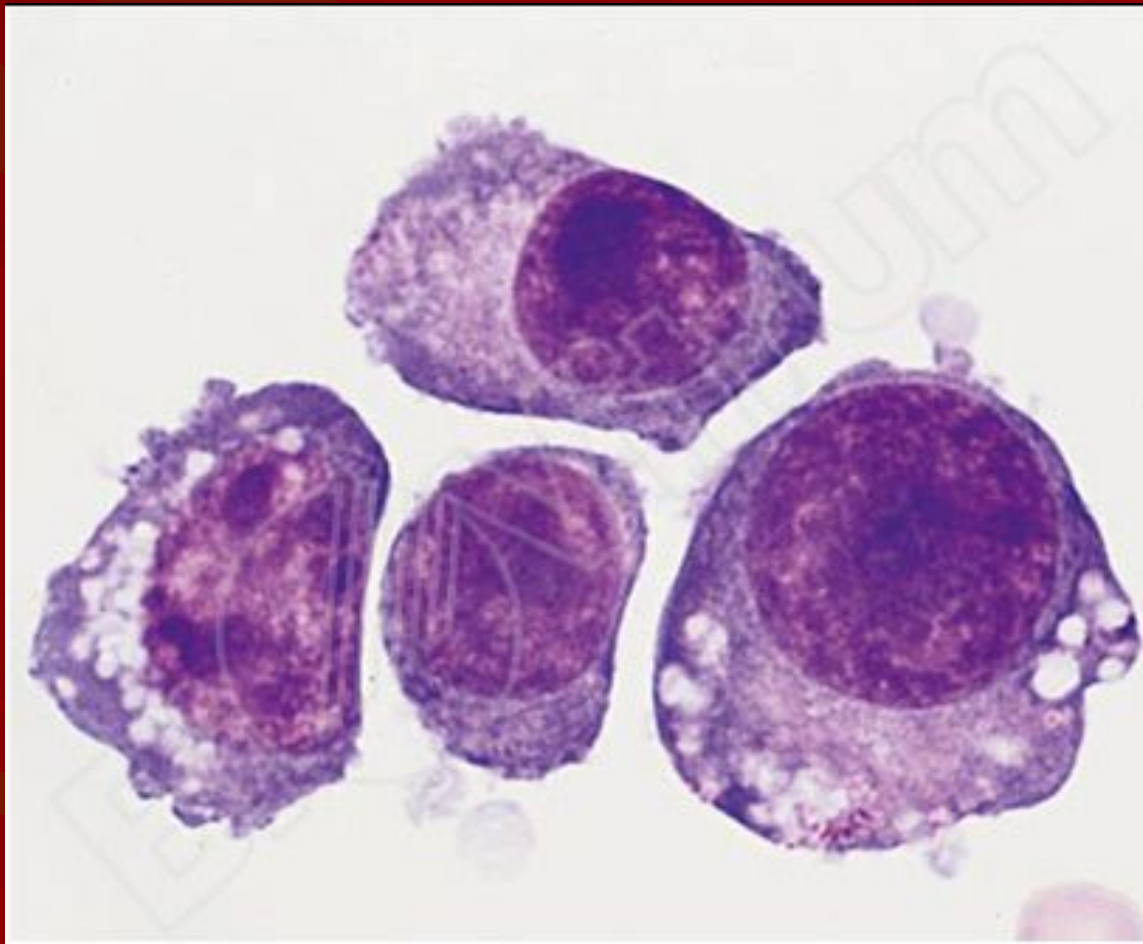


Клетки множественной миеломы в плевральной жидкости





Клетки множественной миеломы в плевральной жидкости





- **Определение в моче белка Бенс-Джонса.** Белок Бенс-Джонса обнаруживают в моче тогда, когда миеломные клетки способны синтезировать и секретировать только легкие полипептидные L-цепи. Такой иммунохимический вариант множественной миеломы (самый частый) называется **миеломой Бенс-Джонса** или болезнью легких цепей.



- **Белок Бенс-Джонса** имеет малый молекулярный вес, следовательно легко проходят через неповрежденный почечный фильтр в мочу и могут быть определены там с помощью реакции преципитации: 10,0 мочи + 3 –4 капель 10% CH_3COOH + 2,0 NaCl . Нагреть на водяной бане с постоянным повышением температуры. Если в моче имеется белок Бенс-Джонса, то при температуре 45-60°C появляется диффузное помутнение или выпадает плотный белый осадок. При нагревании до кипения осадок растворяется, а при охлаждении появляются снова.



Спасибо за
внимание