Миеломная болезнь

(болезнь Рустицкого-Калера)

Миеломная болезнь –

Прогрессирующее, неопластическое заболевание с развитием плазмоклеточных 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 биохимических 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 обусловливает 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

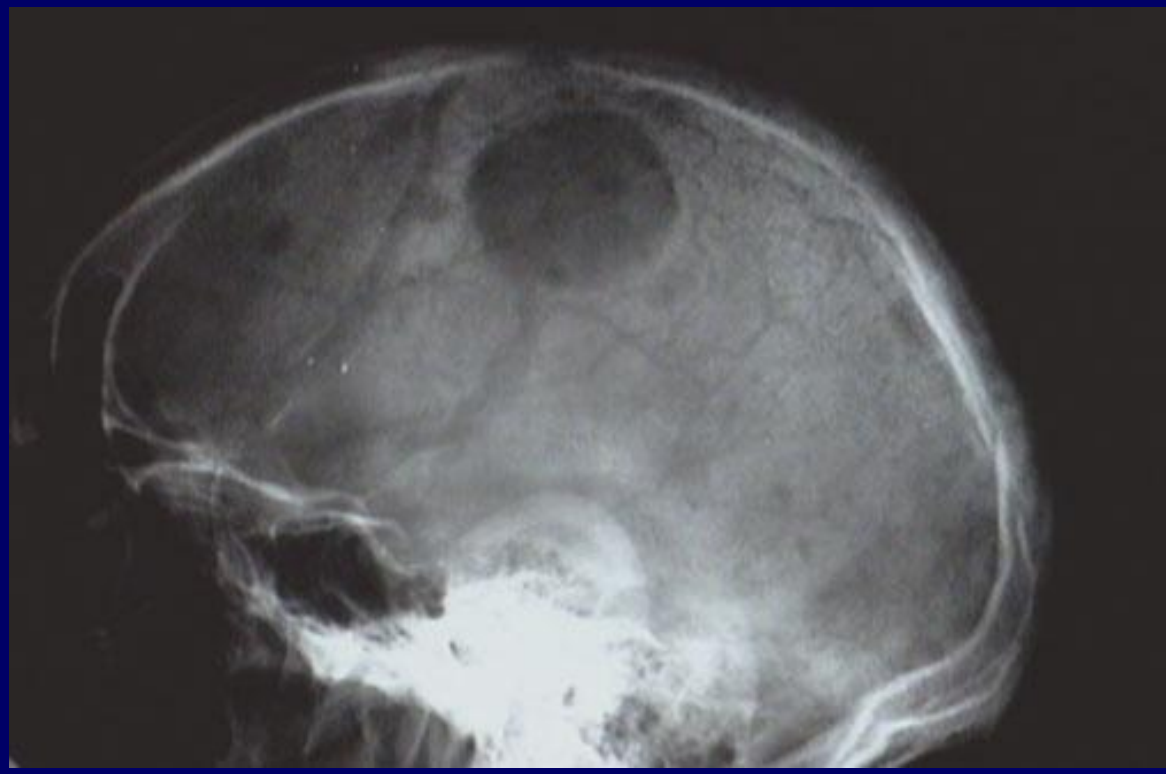
Клиническая картина.

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

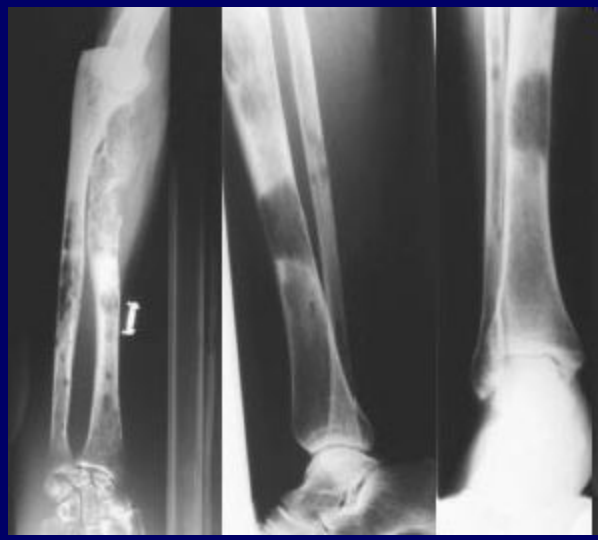
Поражение костей

МРТ позвоночника



Рентгенограмма черепа

Поражение костей



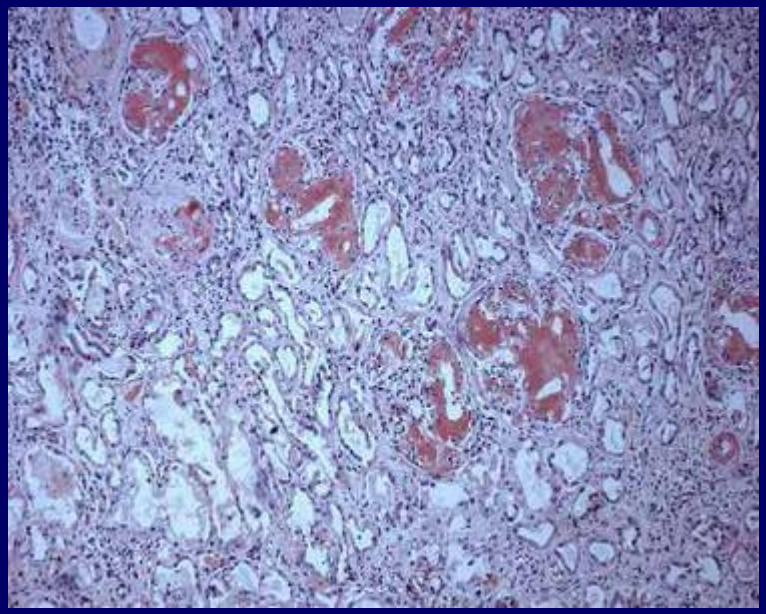
Поражение почек

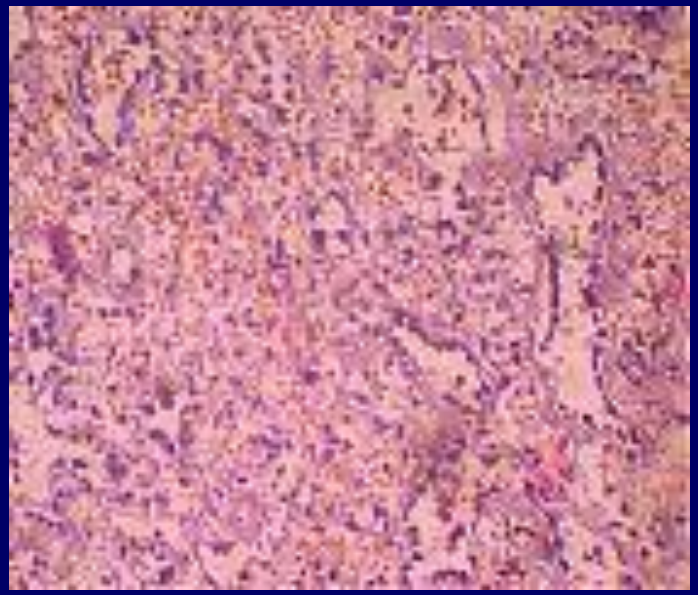
При миеломной болезни в связи с секрецией опухолевыми клетками парапротеина часто развивается **AL-амилоидоз**.

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 поражении 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

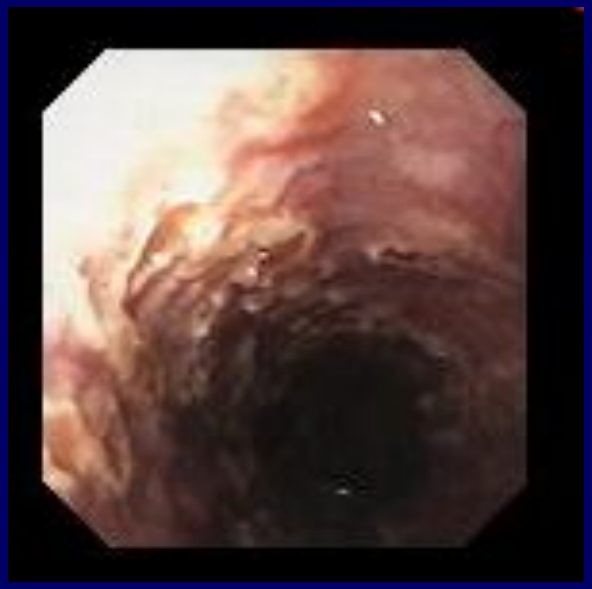
-Гипервязкость крови (чаще при Ig А-парапротеинемии) обусповливает неврологические симптомы: головную боль, усталость, нарушение зрения, ретинопатию.

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

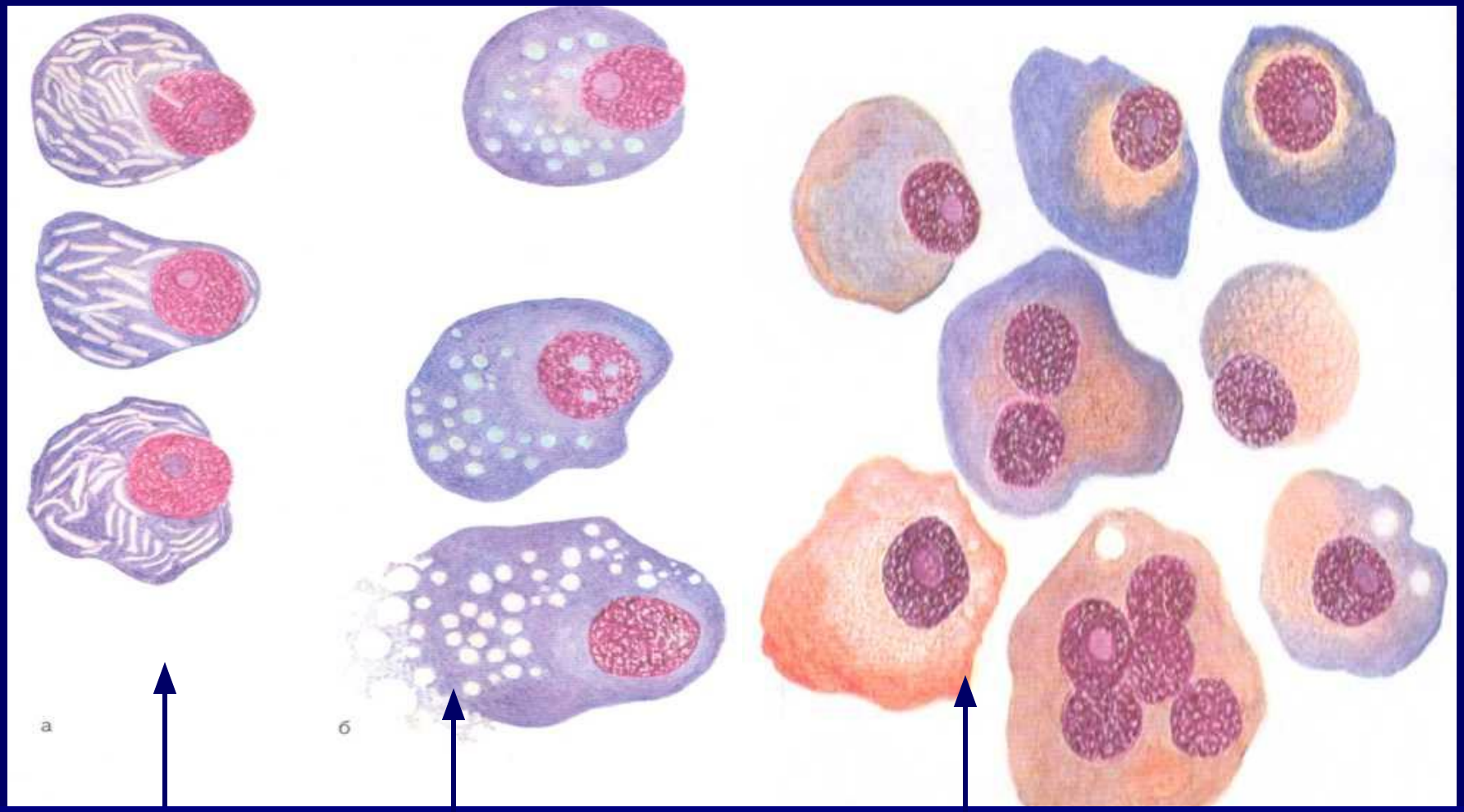
Клиническая картина.

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 кристализированным белком Бен-Джонса

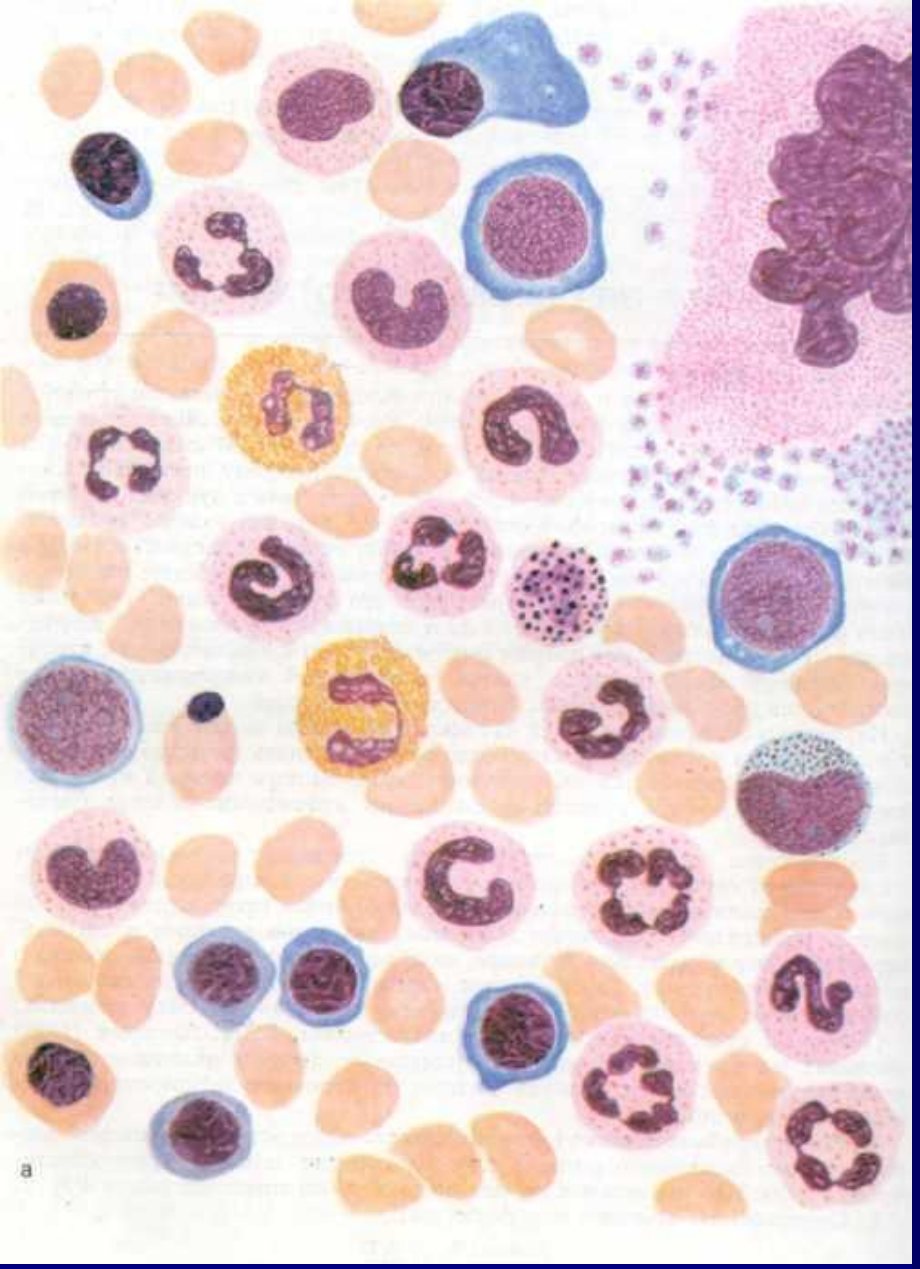
Миеломные клетки с тальцами Расселя

“пламенеющие” (фуксильные) миелоидные клетки

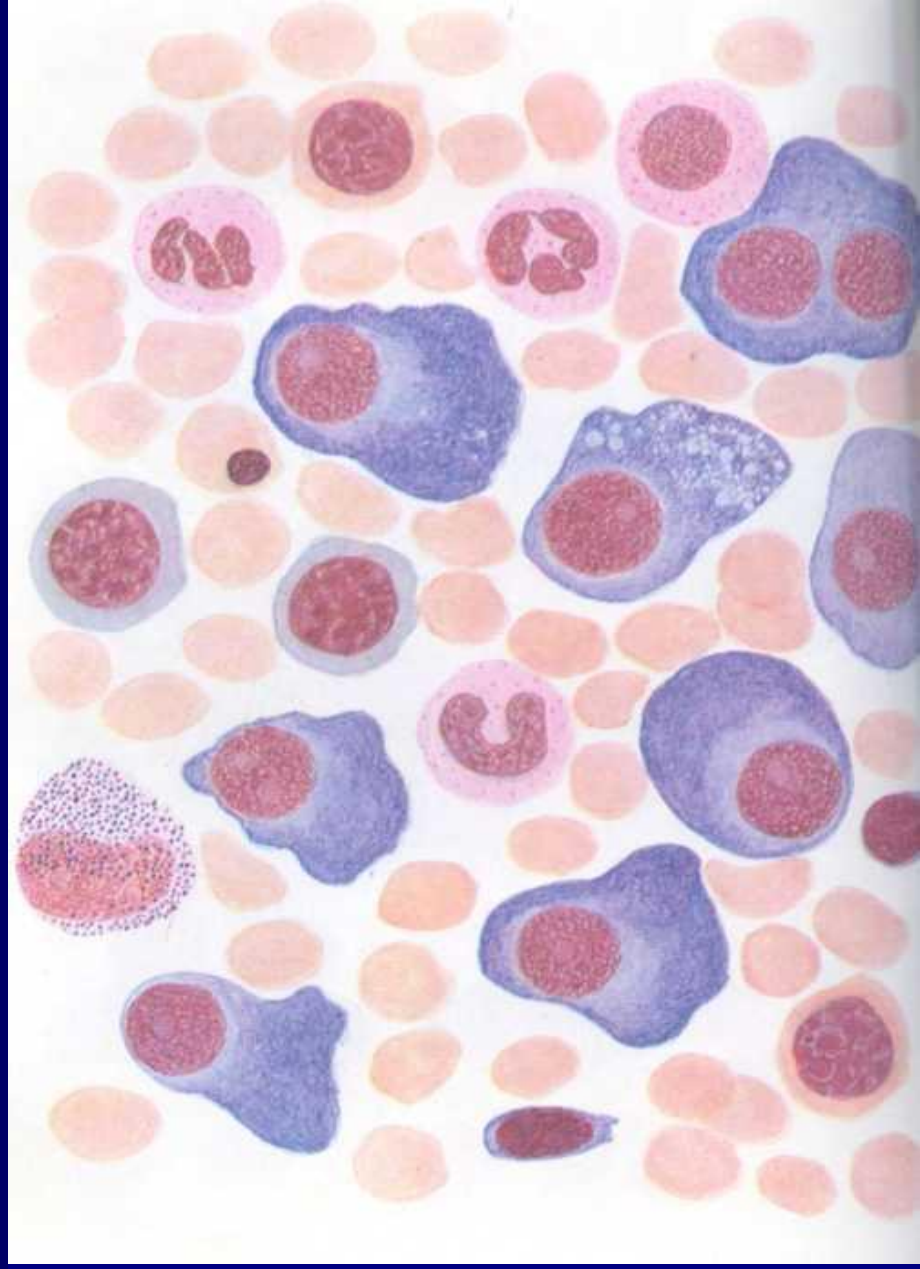
Клинико-лабораторные методы диагностики

Цитологическое исследование пунктата костного мозга

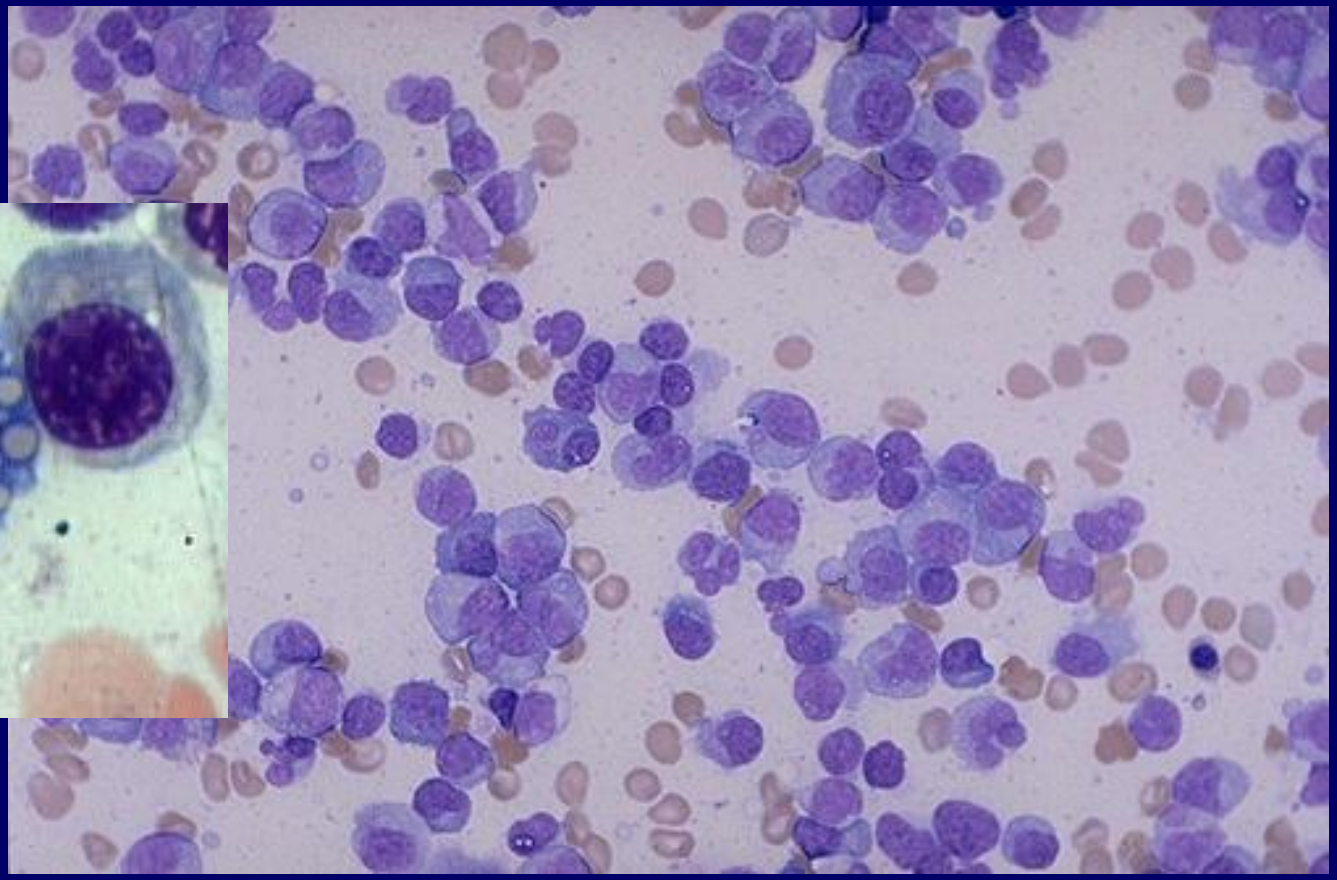
характерно наличие более 10% плазматических атипических клеток типа плазмобластов (миеломных) клеток, отличающихся большим многообразием структурных особенностей

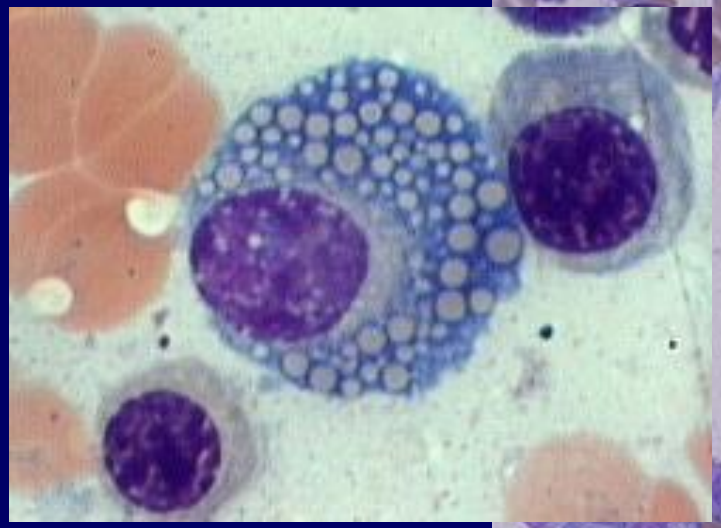


Мазок нормального красного костного мозга



Мазок красного костного мозга при миеломной болезни



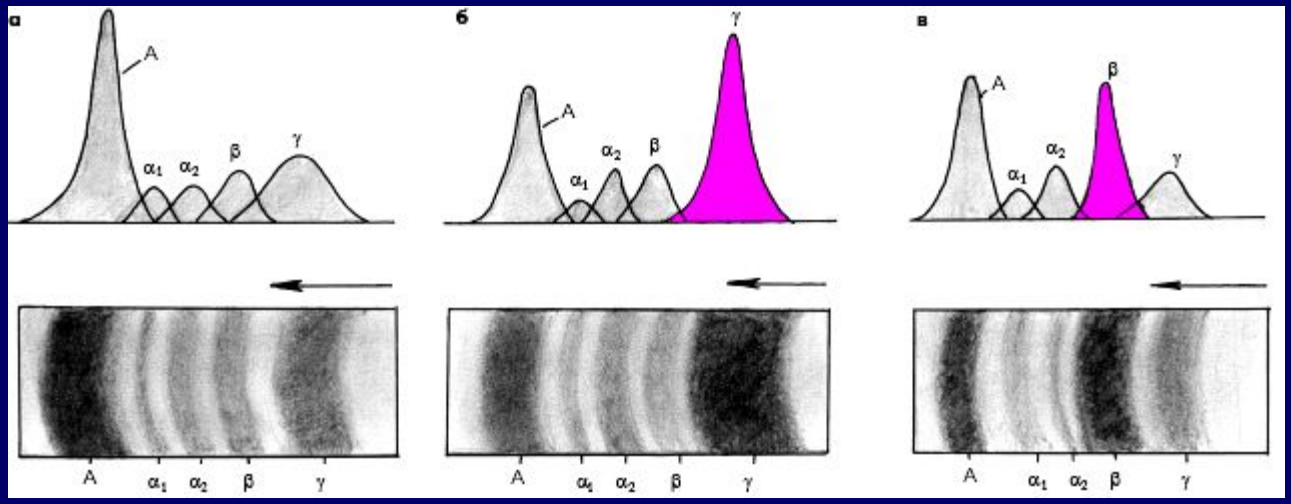


Мазок костного мозга больного с миеломной болезнью

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 дол
быть обследованы.

Необходимый перечень обследования:

1. клинический анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов
2. пункция грудины
3. гистологическое исследование трепанбиоптата костного м
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 быстропрогрессирующих форм множественной миеломы.

лечение множественной миеломы

Для индукции ремиссии используется химотерапия, 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, плазмоферрез

   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. прогрессирование миеломы
2. почетная 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*19\л, гемоглобин 100 г\л, лейкоциты 4,5*10\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. Парапротеин 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 «Здорье» 1981 од
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 Рябва 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.
10. Г.И. Абелев. Механизмы дифференцировки и опухолевый рост. Биохимия, 2000, 65, 127- 138
11. Болезни крови, «издательство энциклопедия», Москва, 2005 год
12. Диагностика и лечение ДВС крови, Лычев В.Г., москва, «медицина» 1993 год
13. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза, Баркаган З.С., Момот А.П., «Ньюдиамед», москва 2001 год
14. Актуальный гемостаз , Воробьев П.А., «Ньюдиамед», москва 2004 год