ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

Кафедра внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО

Реферат

Парапротеинемические гемобластозы

Выполнила: ординатор 1 года

специальности терапия

Торгунакова М.С.

Красноярск, 2020г

Оглавление

[Множественная миелома 3](#_Toc40105066)

[Макроглобулинемия Вальденстрема 8](#_Toc40105067)

[Болезнь гамма-тяжелых цепей 10](#_Toc40105068)

[Список литературы 12](#_Toc40105069)

Парапротеинемические лейкозы — группа заболеваний, относящихся к хроническим лимфоцитарным лейкозам. В эту группу входят три заболевания – миеломная болезнь, первичная макроглобулинемия Вальденстрема и болезнь тяжелых цепей

# Множественная миелома

Множественная миелома – В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. Согласно последней версии классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2017 г. термин «множественная миелома» заменен на термин «плазмоклеточная миелома» – заболевание, характеризующееся мультифокальной пролиферацией неопластических плазматических клеток, ассоциированное с секрецией моноклонального иммуноглобулина.

Этиология и патогенез

Патогенетически решающим фактом является длительная, хроническая антигенная стимуляция после вирусных инфекций или других хронических заболеваний, длительного воздействия токсических веществ и радиации [2–5]. В результате длительной серии генетических событий формируется патологическский клон В-клеток, способных к дифференцировке до ПК, но продуцирующих нефункциональный иммуноглобулин. Биологические и клинические особенности ММ связаны с генетическими аберрациями, такими как перестройка локусов генов тяжелой цепи иммуноглобулина (IGH), а также хромосомные делеции, мутации соматических генов и хромосомная гипердиплоидия с участием нечетного числа хромосом. Наличие значительного количества различных генетических нарушений обусловливает высокую вариабельность течения болезни

Классификация заболевания

Среди плазмоклеточных опухолей в настоящее время выделяют:

• моноклональную гаммапатию неясного генеза (не Ig-M тип);

• моноколональную гаммапатию неясного генеза с вовлечением легких цепей; • плазмоклеточную (множественную) миелому;

• варианты плазмоклеточной миеломы: вялотекущую (асимптоматическую) миелому, несекретирующую миелому и плазмоклеточный лейкоз;

• плазмоцитому.

Множественная миелома классифицируется по стадиям и по факторам риска. Распространенной системой стадирования является классификация B. Durie и S. Salmon, предложенная в 1975 г., которая была заменена на международную систему стадирования (International Staging System – ISS), пересмотренную в 2014 г.





Клиническая картина

Клинические проявления ММ чрезвычайно разнообразны, но в значительной мере определяются инфильтрацией костного мозга ПК и органными повреждениями. Клинические признаки ММ проявляются симптомами, обусловленными костными повреждениями (боли в костях, переломы костей скелета, компрессия спинного мозга, 12 радикулярные боли), гиперкальциемией (полиурия, полидипсия, тошнота, рвота), почечной недостаточностью (тошнота, рвота, недомогание, слабость), амилоидозом (периферическая нейропатия, отеки, органомегалия), инфильтрацией миеломными клетками костного мозга (анемия, геморрагический синдром), снижением уровня нормальных иммуноглобулинов (частые инфекции, пневмонии), криоглобулинемией (синдром Рейно, акроцианоз), синдромом гипервязкости (одышка, транзиторные ишемические атаки, тромбоз глубоких вен, кровоизлияния в сетчатку глаза, тромбоз центральной вены сетчатки или ее ветвей, носовые кровотечения) [10]. Длительность заболевания до появления первых клинических симптомов может составлять от нескольких месяцев до ≥2−3 лет

Критерии установления диагноза/состояния:

Тлеющая (асимптоматическая) ММ должна удовлетворять двум критериям:

1. Моноклональный протеин в сыворотке крови ≥30 г/л и/или 500 мг в суточном анализе мочи и/или 10−59 % клональных ПК в костном мозге.

 2. Отсутствие органных повреждений (CRAB – см. симптоматическую ММ), в том числе отсутствие признаков поражения костей (что подтверждено данными магнитно-резонансной томографии или позитронноэмиссионной/компьютерной томографии (ПЭТ/КТ), или спиральной компьютерной томографии костей в низкодозовом режиме) и отсутствие амилоидоза.

Симптоматическая ММ должна удовлетворять трем критериям:

 1. Присутствие в костном мозге ≥10 % клональных ПК или наличие подтвержденной биопсией костной/экстрамедуллярной плазмоцитомы и 1 или несколько обозначенных ниже симптомов, обусловленных ММ:

 а) гиперкальциемия: уровень кальция в сыворотке крови >11,5 мг/дл (>2,75 ммоль/л);

б) дисфункция почек: уровень креатинина в сыворотке крови >2 мг/дл (>173 ммоль/л), клиренс креатинина < 10 г/дл (60 %;

в) анемия: нормохромная нормоцитарная, уровень гемоглобина на 2 г/дл (20 г/л) меньше нижней границы нормы или < 10 г/дл

г) 1 или более остеолитических очагов, в том числе подтвержденных данными рентгенографии костей, спиральной компьютерной томографии или ПЭТ/КТ;

д) количество клональных плазмоцитов в костном мозге >60 %;

е) ненормальное соотношение свободных легких цепей (СЛЦ): ≥100 или ≤0,01;

 ж) более 1 очага поражения костного мозга, выявленного при магнитно-резонансной томографии костей.

2. Другие симптомы: гипервязкость, амилоидоз, частые бактериальные инфекции (>2 эпизодов в течение 12 мес). Для несекретирующей миеломы характерно выявление в пунктате костного мозга ≥10 % ПК, а также признаков CRAB-синдрома. Моноклонального протеина нет ни в сыворотке крови, ни в моче, что подтверждают результаты иммунофиксации. Увеличение СЛЦ отмечается у 2/3 пациентов с несекретирующей ММ

Лабораторная диагностика

▪ развернутый клинический анализ крови с определением уровней гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы и количества ретикулоцитов [1, 15, 16]; ▪ общий (клинический) анализ мочи;

▪ определение количества белка в суточной моче

 ▪ биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, ЛДГ, мочевина, креатинин, билирубин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, кальций, калий)

▪ коагулограмму (ориентировочное исследование системы гемостаза) с включением следующих параметров: протромбин, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, тромбиновое время, антитромбин III, плазминоген

Характерным для ММ является увеличение содержания общего белка в сыворотке крови. При электрофорезе белков сыворотки крови М-градиент определяется у 80 % пациентов ММ в виде характерного пика, при иммунофиксации – у 93 %. Физические особенности парапротеинов лежат в основе синдрома гипервязкости, вероятность которого возрастает с увеличением содержания парапротеинов в плазме крови. Нередко у пациентов с ММ выявляется экскреция патологического белка с мочой. Эти случаи относят к миеломе Бенс-Джонса. Для скрининга мочевого протеина (необходим сбор мочи в течение 24 ч) также используют электрофорез и иммунофиксацию. На основании уровня парапротеинов определяются стадия ММ (см. раздел 1.5. Классификация ММ), а также глубина ответа на ММ. Иммунофиксацию необходимо выполнять, даже если при электрофорезе крови характерный пик не выявлялся. Она проводится с целью уточнения моноклональной природы М-градиента, обнаруженного в ходе электрофореза белковых фракций, и его типирования (определения, какие типы тяжелых и легких цепей входят в его состав).

* исследование уровня поликлональных иммуноглобулинов в крови для оценки степени гуморального иммунодефицита.

Снижение уровня поликлональных иммуноглобулинов часто сопровождает активную ММ и является одним из факторов риска повышенной склонности пациентов к инфекционным осложнениям. Выявление сниженного уровня поликлонального иммуноглобулина требует большей настороженности лечащего врача относительно возможности развития инфекционных осложнений, при повторяющихся инфекциях и сохранении низкого уровня поликлональных иммуноглобулинов возможно рассмотрение вопроса о медикаментозной коррекции иммунодефицита.

* (стернальная пункция), цитологическое (миелограмма) и иммунофенотипическое (методом проточной цитофлуориметрии)
* (трепанобиопсию) и гистологическое и иммуногистохимическое исследование отпечатков трепанобиоптата КМ для подтверждения и формулирования диагноза
* пациентам с впервые выявленной ММ, а также при 1 и 2-м рецидивах рекомендуется выполнить цитогенетическое исследование ПК (кариотипирование и FISH) для выявления наиболее прогностически важных цитогенетических аномалий: t(4;14), t(14;16), t(6;14), del 17p13, t(11;14), del13, плоидности и изменений хромосомы 1

Мутации t(4;14), t(14;16) и del17p включены в пересмотренную систему стадирования ММ R-ISS как относящиеся к высокому риску, поэтому они должны оцениваться у всех пациентов ММ при установлении диагноза.

Инструментальная диагностика

• КТ всех отделов позвоночника, грудной клетки, таза (предпочтение отдается низкодозной КТ всего скелета) для уточнения наличия и распространенности поражения костей, выявления костных плазмоцитом с определением их

 • рентгенографию (включая череп, грудную клетку, все отделы позвоночника, таз, плечевые и бедренные кости) для уточнения наличия и распространенности поражения костей

• Всем пациентам при установке диагноза ММ перед началом терапии, при оценке эффекта терапии, а также при подозрении на рецидив заболевания в качестве альтернативы КТ всего скелета для уточнения наличия и распространенности 20 поражения костей, выявления костных плазмоцитом с определением их размеров рекомендуется выполнить ПЭТ/КТ. при планировании этапа высокодозного лечения с поддержкой аутологичными гемопоэтическими стволовыми клетками (ауто-ТГСК) динамика опухолевого процесса по данным ПЭТ/КТ имеет прогностическое значение.

• Всем пациентам с подозрением на тлеющую миелому или на солитарную плазмоцитому, а также при подозрении на компрессию спинного мозга (для визуализации оболочек спинного мозга) рекомендуется выполнение магнитнорезонансной томографии всех отделов позвоночника и таза

• электрокардиографию;

• эхокардиографию;

• ультразвуковую допплерографию сосудов (артерий и вен) нижних конечностей;

• рентгенографию или КТ органов грудной клетки;

• эзофагогастродуоденоскопию.

# Макроглобулинемия Вальденстрема

 Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) - В-клеточная лимфоплазмоцитарная лимфома с преимущественным поражением костного мозга и секрецией моноклонального иммуноглобулина М (IgM). В редких случаях (менее 5%) могут встречаться лимфоплазмоцитарные лимфомы с секрецией IgA, IgG или несекретирующий вариант болезни. Заболеваемость МВ составляет от 2 до 5 случаев на 1 млн населения в год. Медиана возраста больных – 63 года.

Диагностика 1. Критерии установления диагноза. Лимфоплазмоцитарная лимфома – это В-клеточная опухоль, образованная мелкими лимфоцитоподобными клетками, лимфоидными клетками с плазмоцитарной дифференцировкой, плазматическими клетками. Термин МВ используется для обозначения случаев лимфоплазмоцитарной лимфомы с поражением костного мозга и секрецией моноклонального IgM. Иммунофенотип опухолевых клеток при лимфоплазмоцитарной лимфоме/МВ идентичен иммунофенотипу клеток В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны: CD19+, CD20+, CD22, sIgM+. При лимфоплазмоцитарной лимфоме в ЛУ чаще, чем при В-клеточной лимфоме из клеток маргинальной зоны, можно иммуногистохимически выявить рестрикцию легких цепей, экспрессию IgM, IgA (цитоплазматическая, мембранная реакция), редко - IgG. В 10- 20% случаев может быть экспрессия CD5, CD10, CD23, что не исключает диагноза лимфоплазмоцитарной лимфомы/МВ. 185

При установлении диагноза МВ должны присутствовать следующие критерии:

1. моноклональный IgM (независимо от уровня парапротеина);

 2. инфильтрация костного мозга малыми лимфоцитами, плазмоцитоидными клетками и плазматическими клетками (диффузная, интерстициальная или нодулярная).

Решающее значение в дифференциальной диагностике имеют клиническая картина (в частности, незначительная лимфаденопатия при верифицированном поражении костного мозга), наличие и уровень М-парапротеина.

Больным МВ обязательно проведение следующего обследования:

 • Клиническое обследование - Сбор анамнеза (в том числе семейного) - Физикальный осмотр, в том числе пальпация всех доступных пальпации групп периферических ЛУ, печени, селезенки, осмотр миндалин и полости рта.

• Лабораторные методы исследования

- Развернутый клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы.

 - Общий анализ мочи.

- Биохимический анализ крови (ЛДГ, мочевая кислота, мочевина, креатинин, общий белок, альбумины, билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, электролиты, кальций).

- Определение β2-микроглобулина в сыворотке.

- Коагулограмма.

- Электрофорез и иммунофиксация белков сыворотки крови с количественным определением уровня М-градиента.

 - Определение уровня Ig сыворотки крови.

 - Электрофорез и иммунофиксация белков суточной мочи с количественным определением уровня моноклонального белка.

 - Определение группы крови, резус-фактора.

 - Определение маркеров вирусных гепатитов В и С, ВИЧ.

• Методы лучевой диагностики

- Рентгенография легких.

- Рентгенография костей таза.

- Компьютерная томография брюшной полости, забрюшинного пространства

- УЗИ всех групп периферических лимфатических, внутрибрюшинных, забрюшинных ЛУ, органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

 • Морфологическое исследование аспирата костного мозга с иммунофенотипированием.

 • Гистологическое и иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата костного мозга. Дополнительно при подозрении на криоглобулинемию необходимо выполнение исследования криоглобулинов сыворотки крови.

 При подозрении на наличие синдрома гипервязкости необходимо исследование вязкости крови и осмотр глазного дна. Также осмотр глазного дна нужно выполнять при уровне моноклонального IgM ≥ 30 г/л.

Больные рецидивом МВ должны быть обследованы в том же объеме, что и первичные больные.

Болезнь гамма-тяжелых цепей

- является разновидностью болезни тяжелых цепей и характеризуется образованием неполных моноклональных гамма-тяжелых цепей, не связанных с легкими цепями. Клиническая картина, как правило, напоминает таковую у пациентов с системными лимфопролиферативными/аутоиммунными заболеваниями.

Как правило, заболевание манифестирует в возрасте от 40 до 90 лет, но встречается и у более молодых пациентов. Болезнь гамма-тяжелых цепей проявляется в виде генерализованного лимфопролиферативного заболевания, которое сопровождается лимфаденопатией, спленомегалией и гепатомегалией. При локализованной форме патологический очаг располагается экстрамедуллярно (как правило, с вовлечением кожи) или только в костном мозге. У других пациентов болезнь протекает без признаков пролиферативного лимфоплазматического заболевания, но с признаками аутоиммунного поражения - ревматоидный артрит, аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура.

*Диагноз*устанавливается на основании обнаружения свободных гамма-цепей, не связанных с легкими цепями, путем иммунофиксации сыворотки крови и концентрированной мочи с использованием специфических антисывороток. Пациенты с лимфоплазмоклеточным пролиферативным заболеванием должны пройти обследование на предмет выявления болезни гамма-тяжелых цепей. Пациентам с атипичными лимфоплазмоклеточ-ными пролиферативными заболеваниями проводят им-мунофиксацию сыворотки крови и мочи.

Поскольку болезнь гамма-тяжелых цепей является гетерогенным заболеванием, лечение зависит от клинических проявлений. При бессимптомном течении с минимальной пролиферацией лимфоидной ткани лечение не рекомендуется. Лечение любого аутоиммунного заболевания в рамках болезни гамма-тяжелых цепей проводится по стандартным схемам, не принимая во внимание патологический моноклональный компонент.

Болезнь гамма-тяжелых цепей имеет чрезвычайно вариабельное течение. Процесс может варьировать от асимптомного, доброкачественного или транзиторного до быстропрогрессирующего с очень плохим прогнозом.

# Список литературы

1. Клинические рекомендации Множественная миелома 2019г
2. Клинические рекомендации по диагностике и лечению Макроглобулинемии Вальденстрема 2014
3. Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник : в 2 т. / ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин. - 3-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - Т. 2. - 904 с.