



*Дифференциальная
диагностика
МОНОКЛОНАЛЬНЫХ
гаммапатий*

Игорь Борисович Ковынев

*д.м.н. профессор кафедры терапии гематологии и
трансфузиологии*

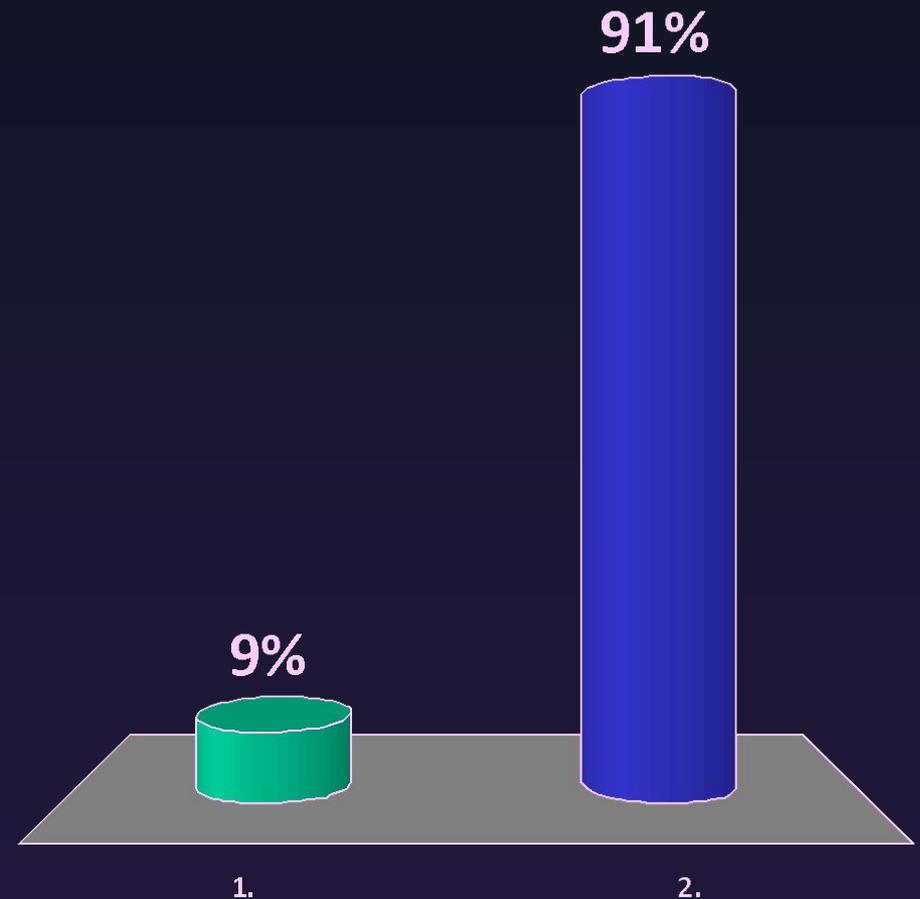


В норме иммунный ответ

МОНОКЛОНАЛЬНЫЙ ИЛИ ПОЛИКЛОНАЛЬНЫЙ?

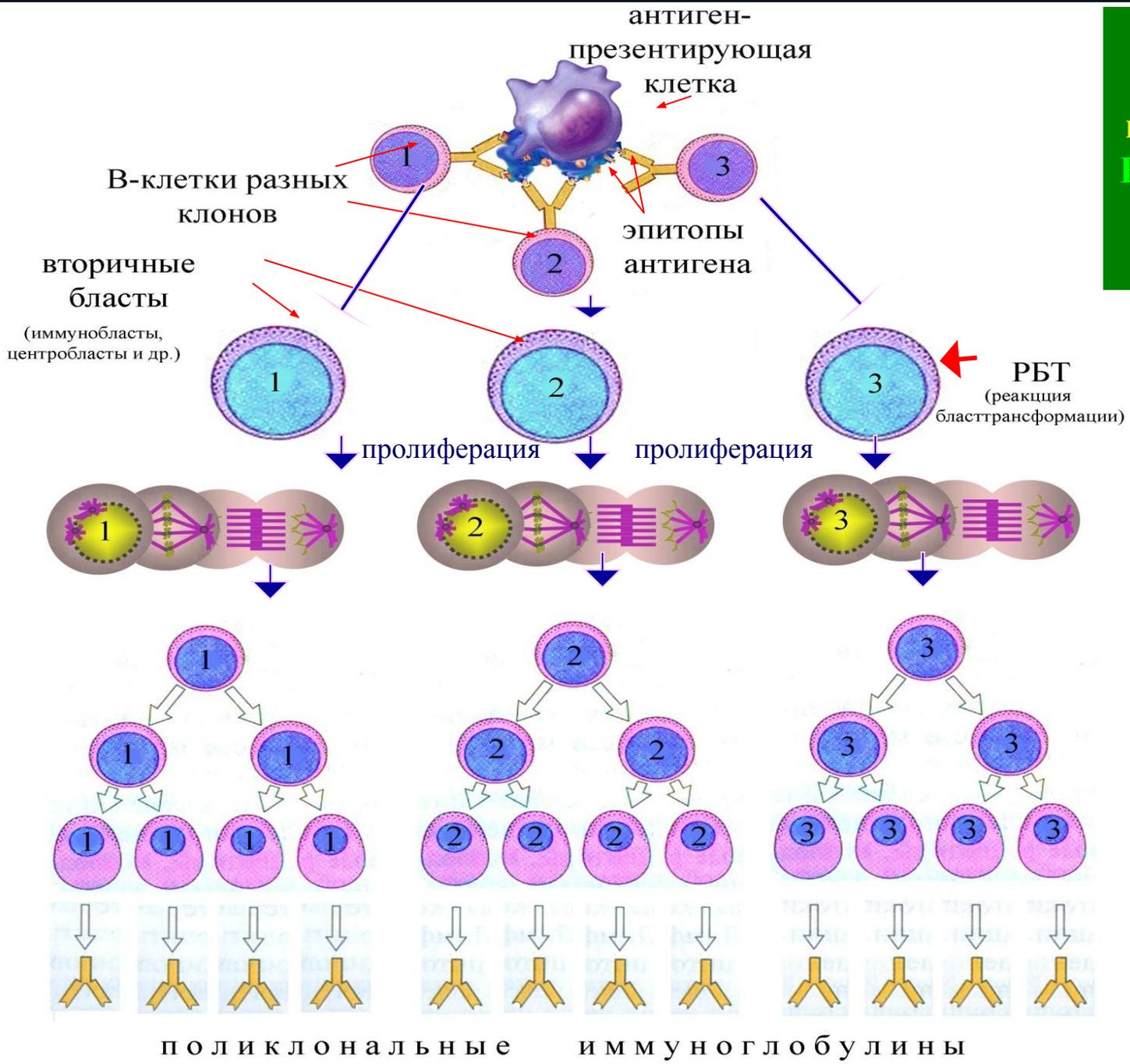
1. МОНОКЛОНАЛЬНЫЙ

2. ПОЛИКЛОНАЛЬНЫЙ



В норме иммунный ответ **ПОЛИКЛОНОВЫЙ** в силу мозаичности антигенного стимула В-лимфоцитов (наличие множества **активных ЭПИТОПОВ**) и плазматические клетки продуцируют поликлональный Ig различной специфичности

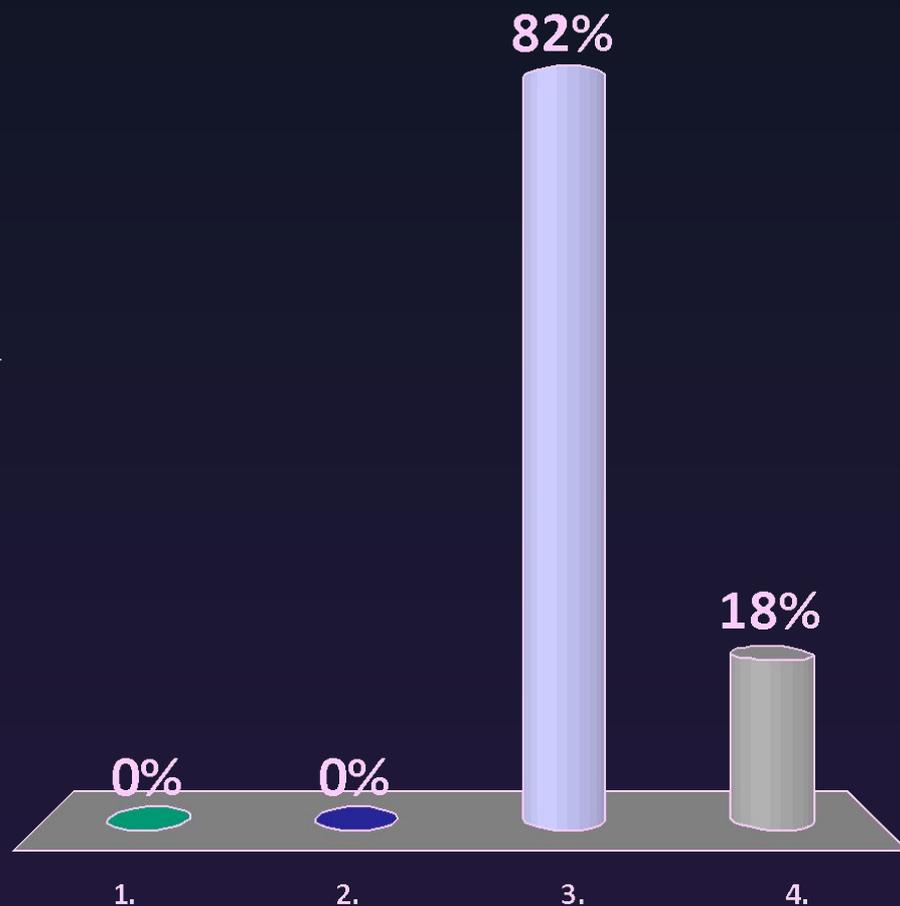
**Схема
ПОЛИ-
КЛОНАЛЬНОГО
В-клеточного
имунного
ответа**





Моноклональная гаммапатия это?

1. Заболевание
2. Разновидность лимфомы
3. Группа парапротеинемических гемобластозов
4. Группа заболеваний

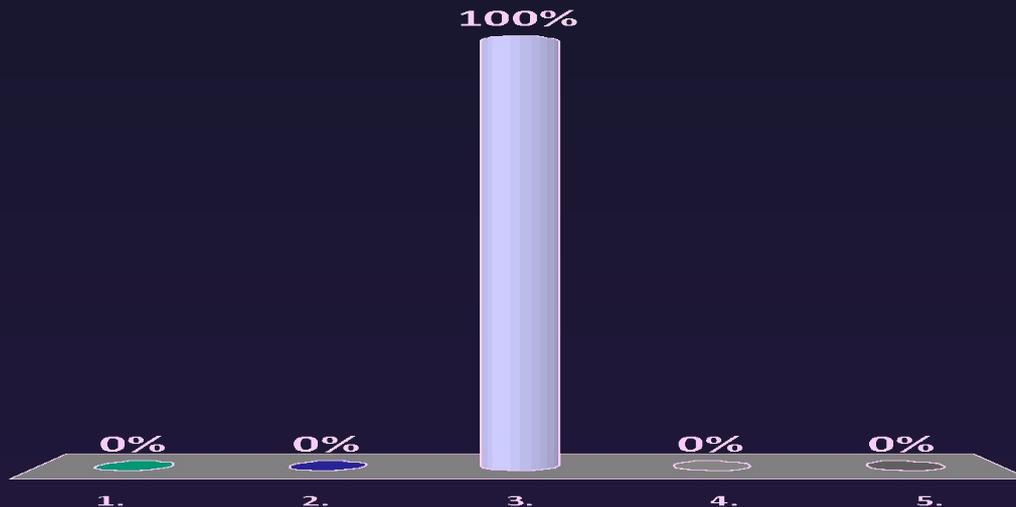


**Моноклональные гаммапатии
(парапротеинемии) –
неоднородная группа заболеваний, для
которых характерна моноклоновая
пролиферация клеток В-лимфоидного ряда.**



Какой признак характерен для всех МОНОКЛОНАЛЬНЫХ ГАММАПАТИЙ?

1. Протеинурия
2. Гиперпротеинемия
3. Наличие М-градиента
4. Наличие белка Бенс-Джонса в крови
5. Отсутствие М-градиента

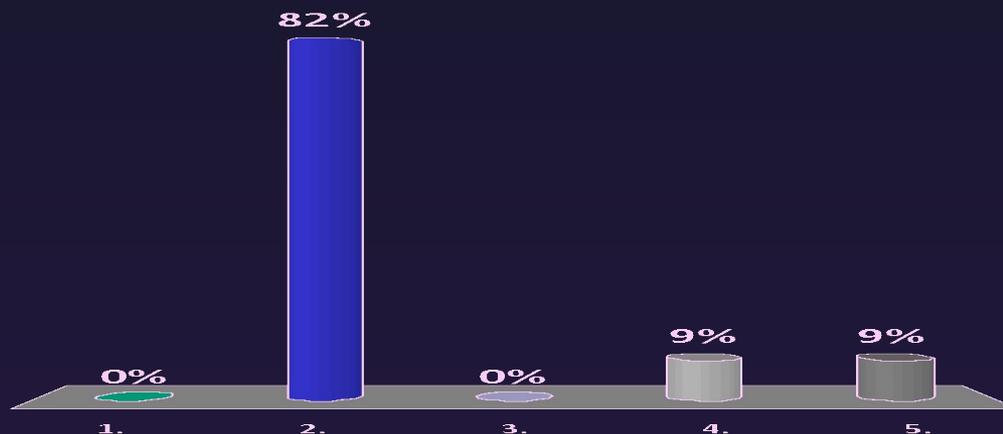


**Особенность моноклональных
гаммапатий - продукция
патологического моноклонального
иммуноглобулина или фрагментов его
молекул (парапротеина или М-
градиента), который определяется в
сыворотке крови и моче.**



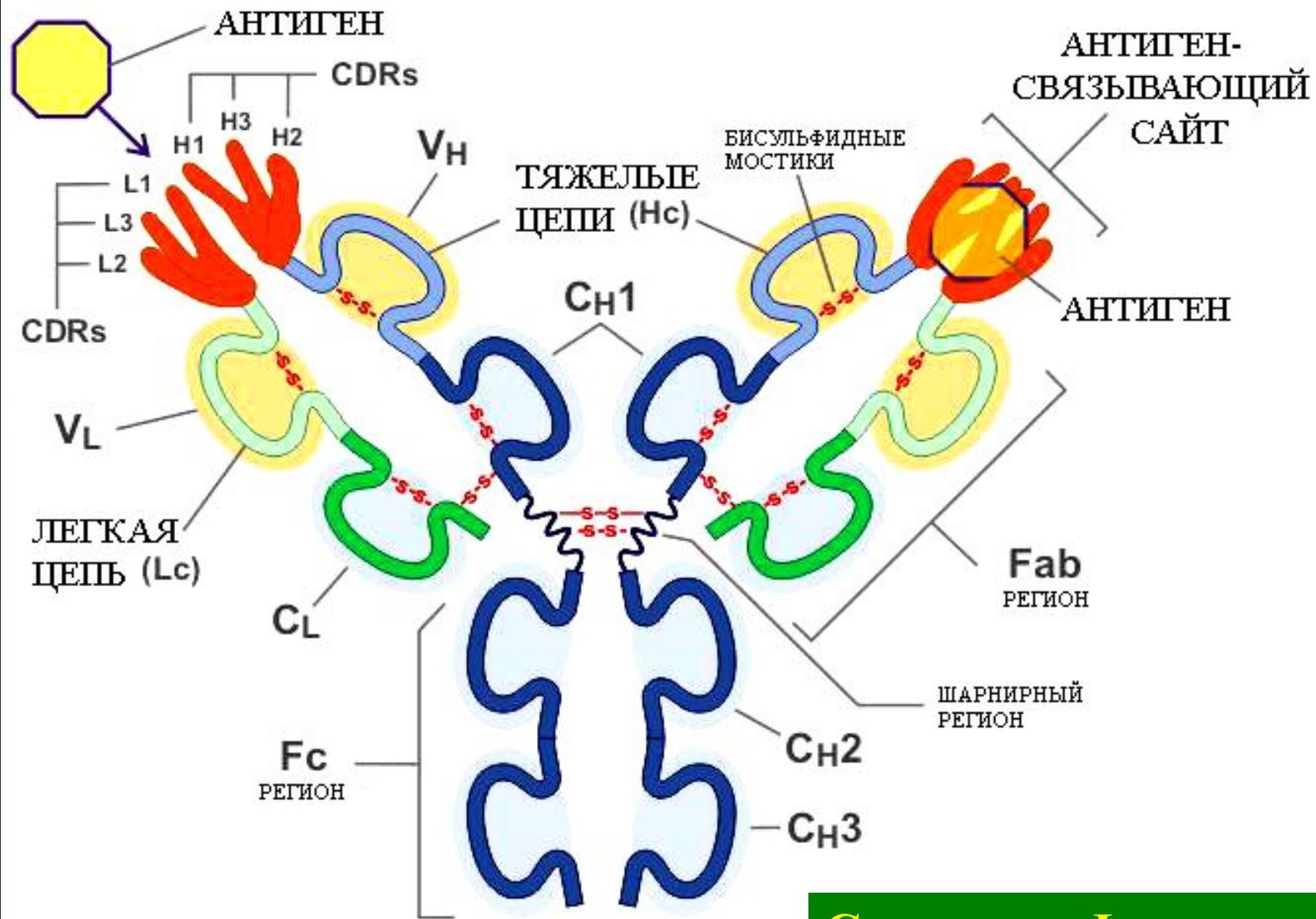
Какой признак не обязателен для МОНОКЛОНАЛЬНОГО иммуноглобулина?

1. Продуцируется одним клоном плазматических клеток
2. Продуцируется в костном мозге
3. Имеет однообразную структуру молекулы
4. Однороден по классу
5. Однороден по типу лёгких цепей



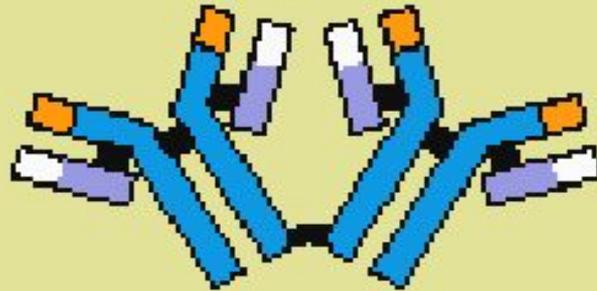
Характеристика моноклонального иммуноглобулина (Ig парапротеин, М-градиент)

- ◆ **Продуцируется одним клоном
плазматических клеток**
- ◆ **Имеют однообразную структуру**
- ◆ **Однородны по классу**
- ◆ **Типу лёгких цепей**
- ◆ **Физико-химическим и биологическим
характеристикам**



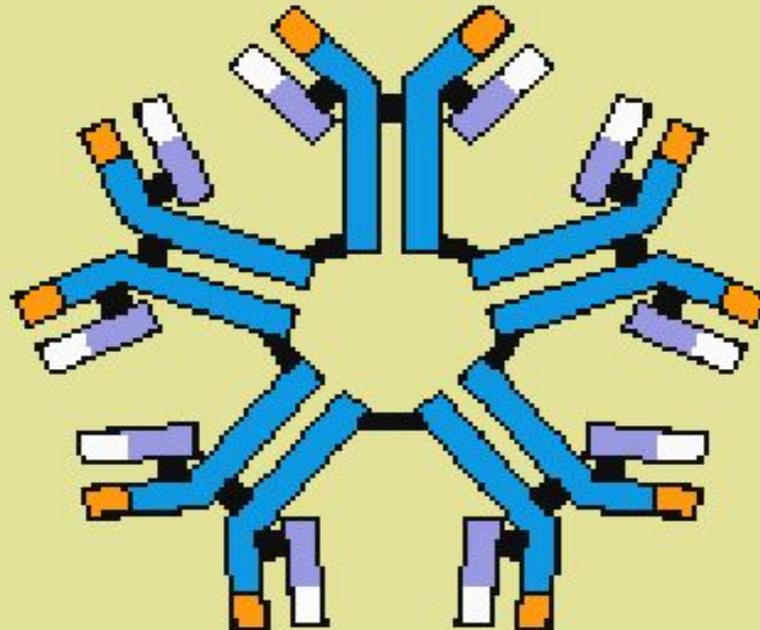
Структура Ig класса G

Ig A



Структура Ig классов А и М

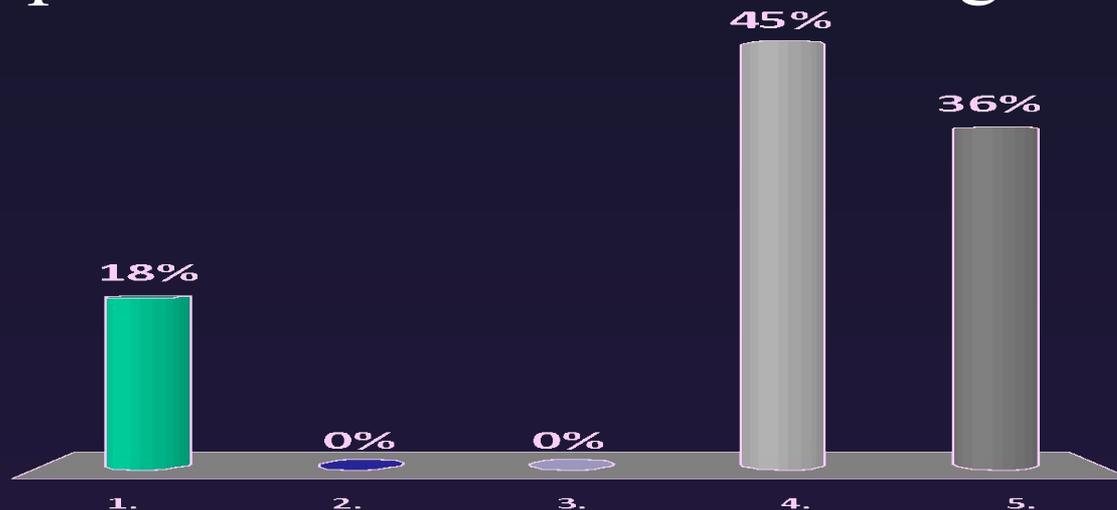
Ig M





Каким типом молекул не может быть представлен парапротеин?

1. Полная молекула Ig любого класса
2. Измененная молекула Ig
3. Изолированные легкие κ - или λ -цепи
4. Изолированные легкие δ - или γ -цепи
5. Изолированные тяжелые цепи Ig



Виды парапротеинов

- ✓ Полная молекула Ig любого класса IgG, IgA, IgM, IgD, IgE, содержащая легкую κ - или λ -цепь
- ✓ Измененный Ig
- ✓ Изолированные легкие κ - или λ -цепи иммуноглобулинов (белок Бенс-Джонса)
- ✓ Изолированные тяжелые цепи иммуноглобулинов

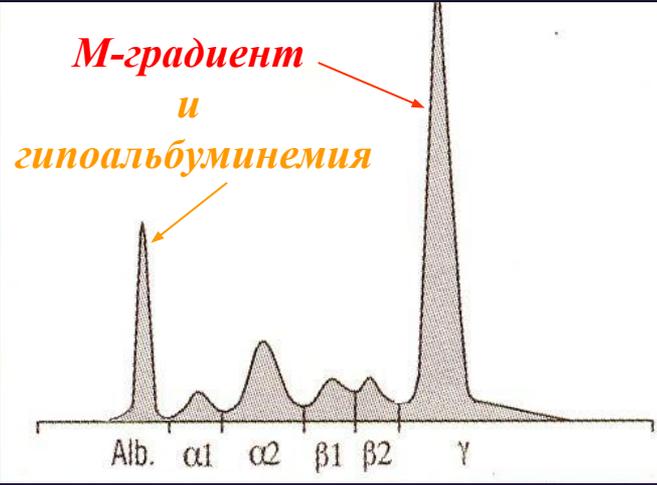
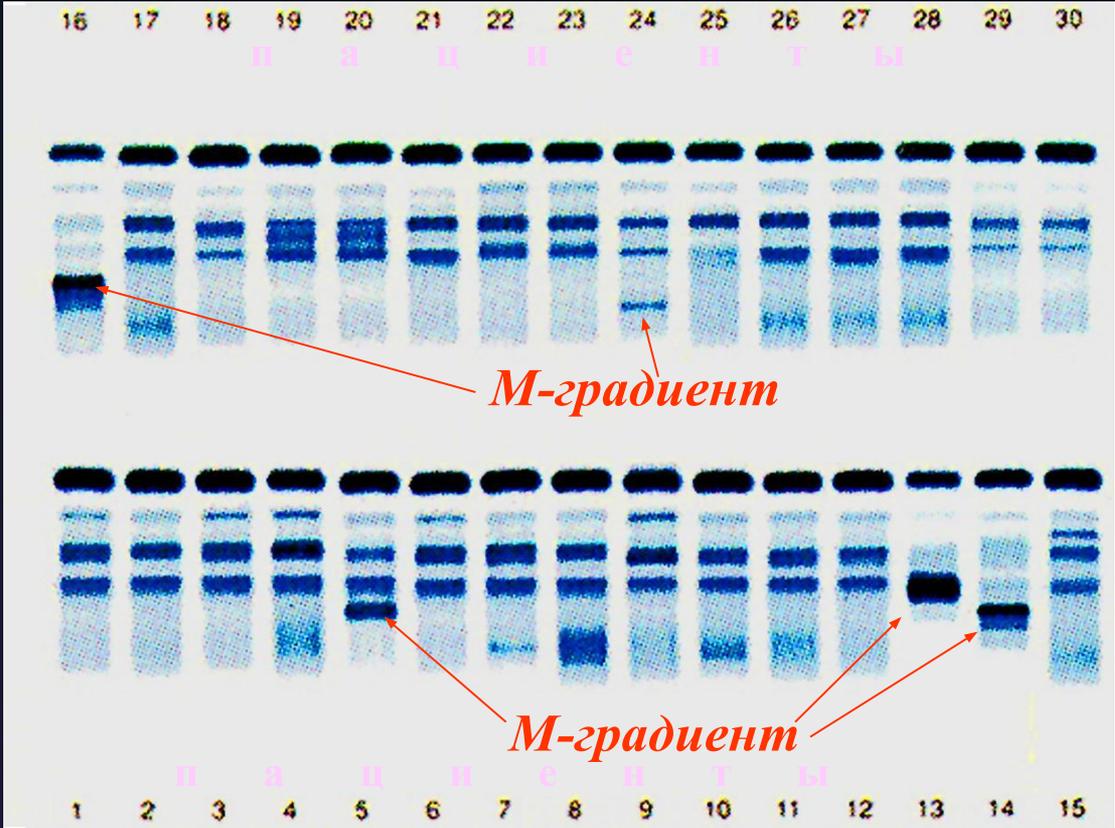


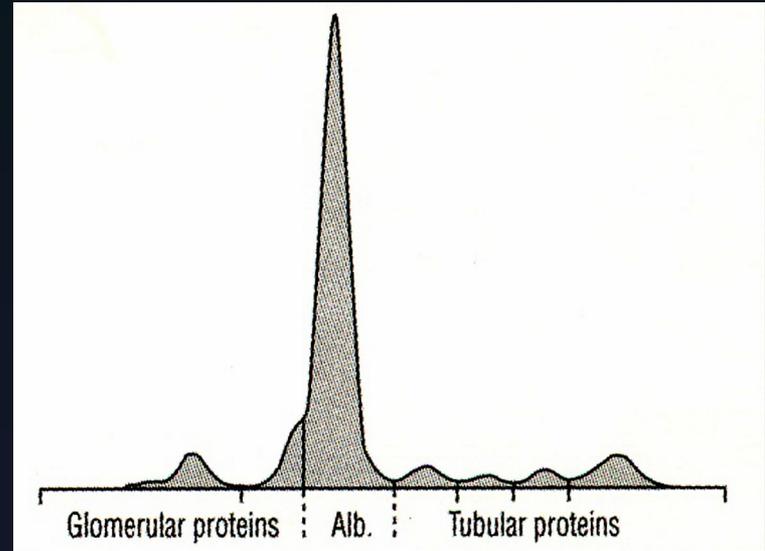
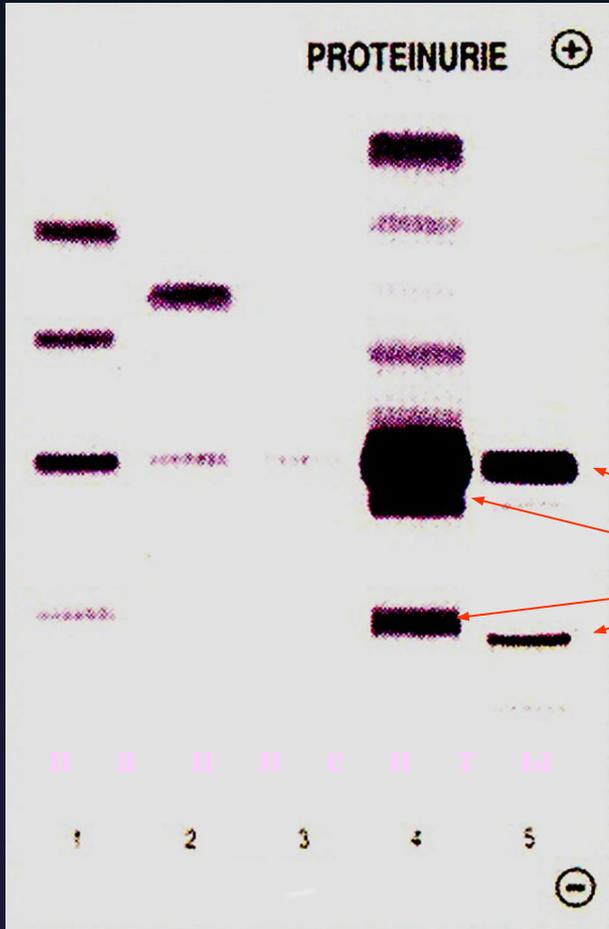
Каким методом устанавливается наличие М-протеина?

1. Иммунофиксация с моноклональными антителами
2. Нефелометрия
3. Турбидиметрия
4. Аминокислотный электрофорез
5. Капиллярный электрофорез



Электрофоретическое исследование белков плазмы крови



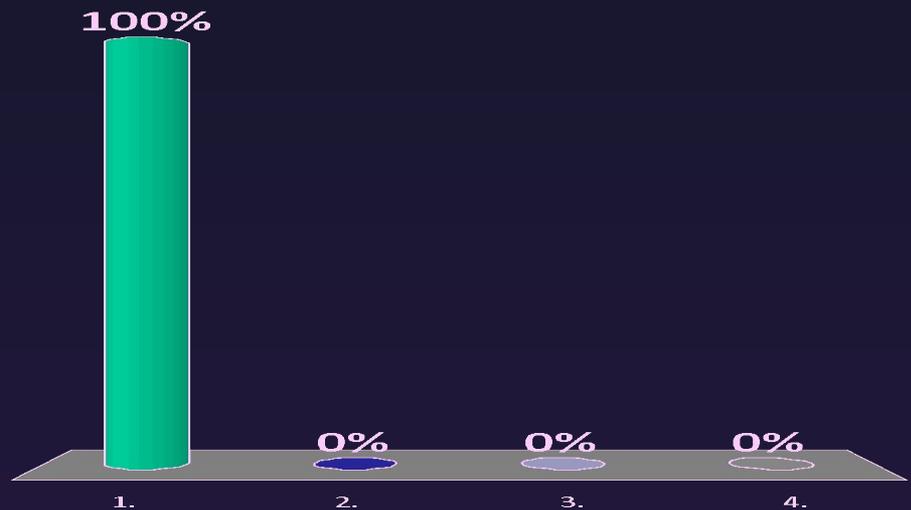


белок
Бенс-Джонса
в моче



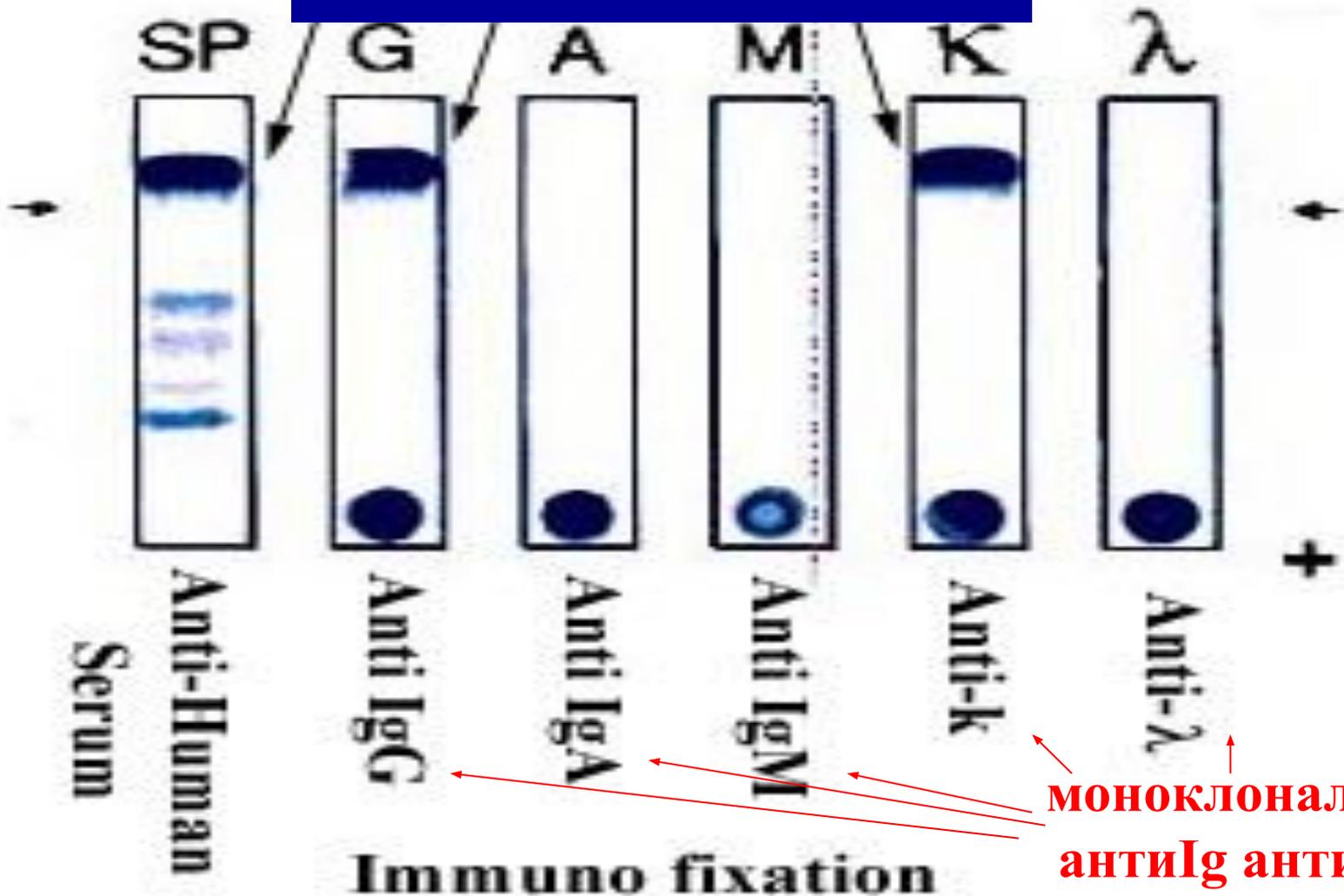
Каким методом устанавливается точная структурная идентификация M-протеина ?

1. Иммунофиксация с моноклональными антителами
2. Аминокислотный электрофорез
3. Капиллярный электрофорез
4. Электрофорез в геле



Исследование М-градиента с помощью метода иммунофиксации

парапротеин Ig-природы



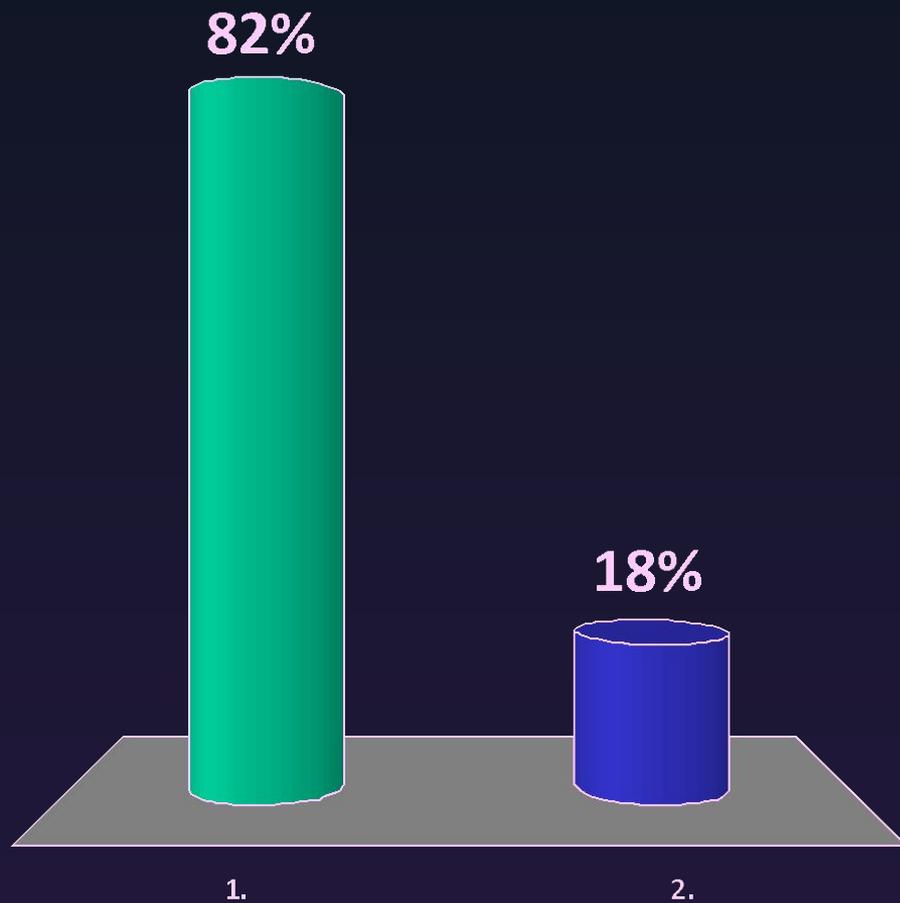
моноклональные
антиIg антитела



Можно ли найти ли М-градиент у здоровых людей?

1. да, можно

2. нет, нельзя



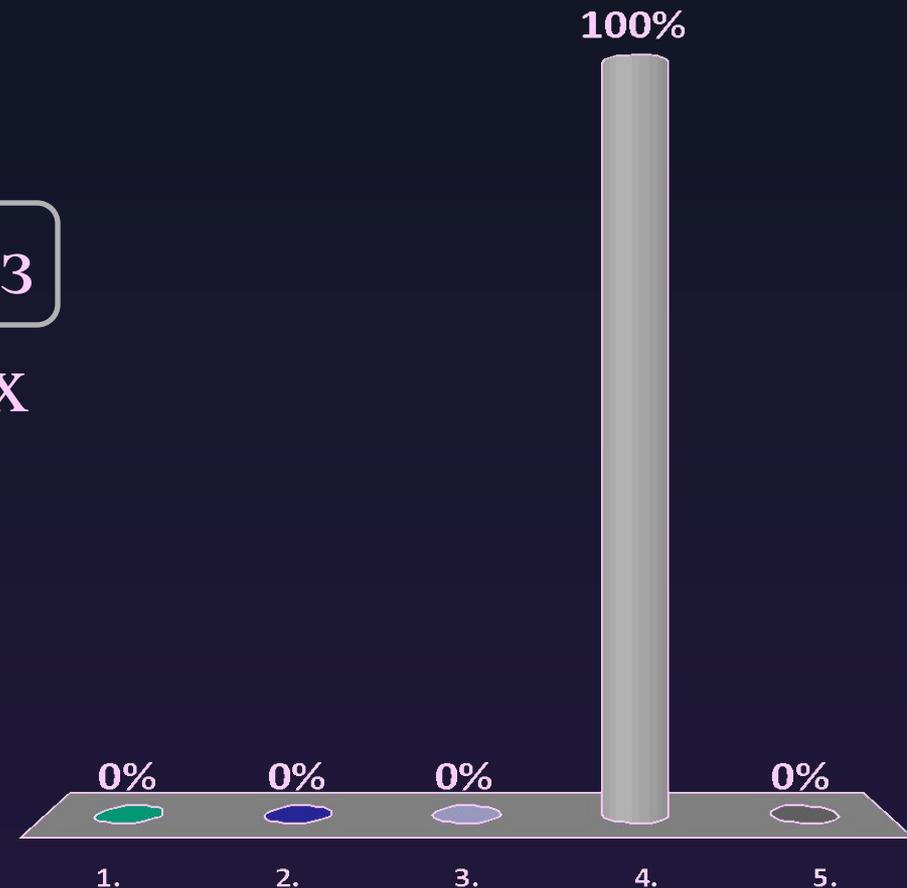
Моноклональные гаммапатии

- ✓ Выявляется у 5% здорового населения в возрасте от 22 до 55 лет
- ✓ У 7-8 % пациентов в возрасте старше 55 лет
- ✓ У 10% больных в возрасте старше 80 лет

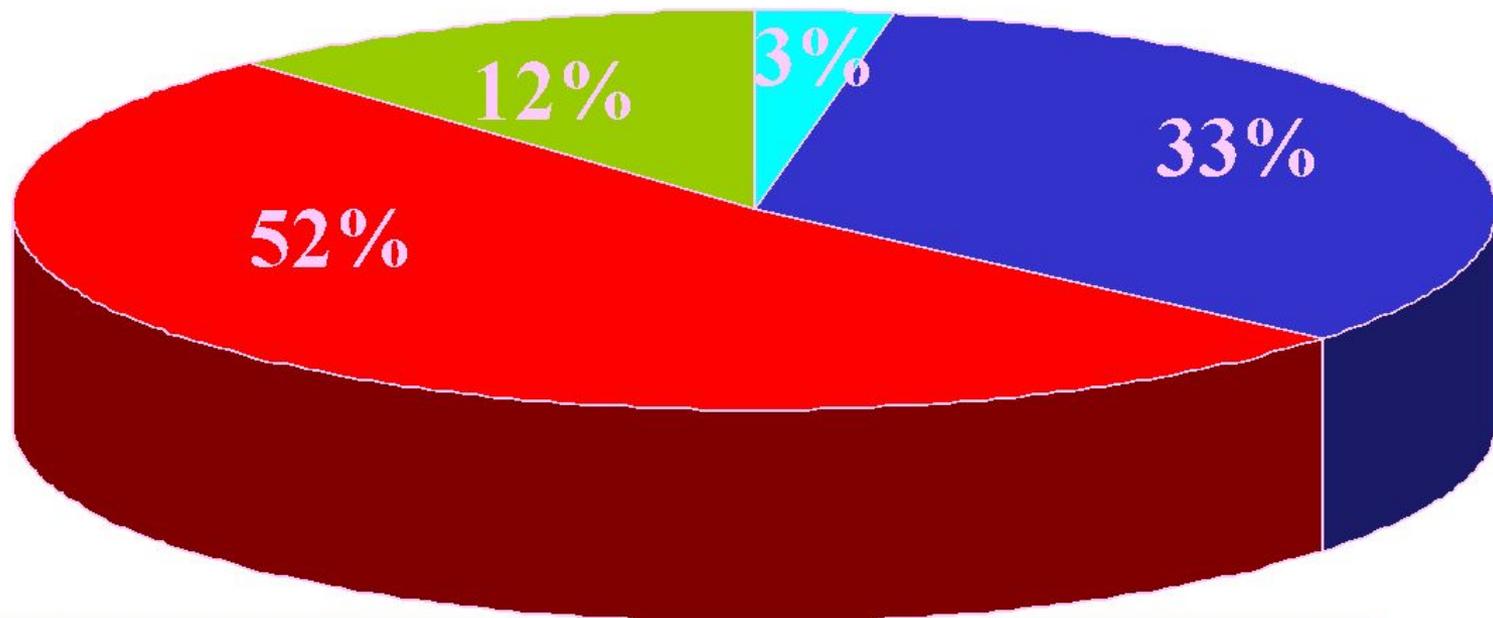


К классификации моноклональных гаммапатий (МГ) не относятся?

1. Злокачественные МГ
2. Доброкачественные МГ
3. Первичный амилоидоз
4. Первичный миелофиброз
5. МГ при злокачественных неоплазиях



Структура и частота встречаемости гаммапатий



- Другие злокачественные опухоли
- Злокачественные гаммапатии
- Доброкачественные гаммапатии неясного генеза
- Амилоидоз



Какой признак не характерен для доброкачественных гаммапатий?

1. нет увеличения продукции М-градиента в динамике
2. клинические симптомы отсутствуют
3. клон клеток, секретирующих М-градиент (парапротеин), пролиферирует



Классификация моноклональных гаммапатий

Доброкачественные моноклональные гаммапатии :

- 1. клон клеток, секретирующих парапротеин, не пролиферирует;**
- 2. увеличения продукции аномального белка нет;**
- 3. клинические симптомы отсутствуют.**

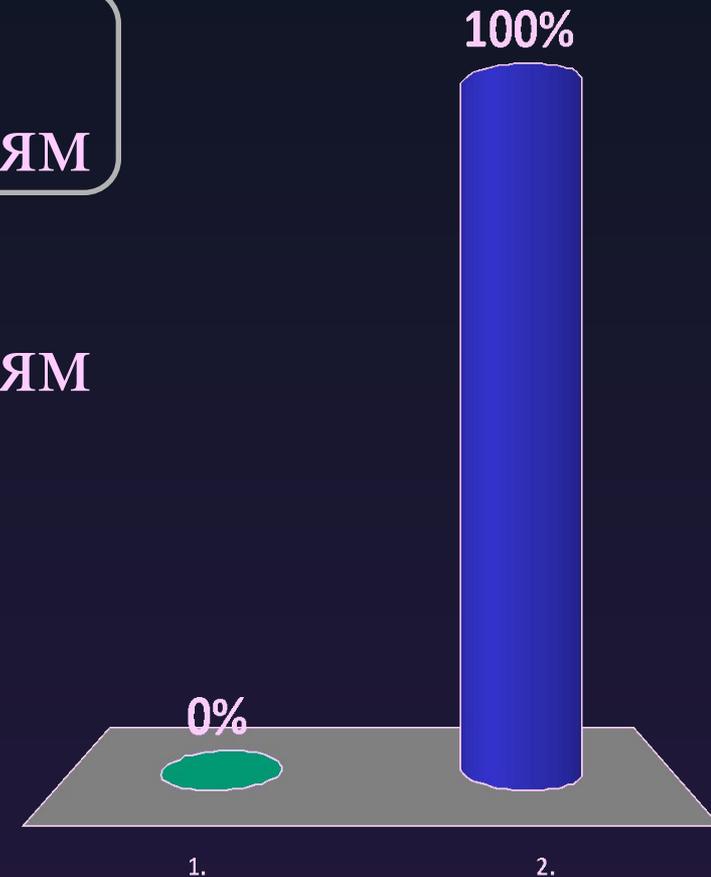
Злокачественные моноклональные гаммапатии :

- 1. бесконтрольная пролиферация лимфоидных клеток-продуцентов парапротеина;**
- 2. нарастание титра моноклонального Ig;**
- 3. наличие клиники.**



Моноклональная гаммапатия неясного генеза относится к:

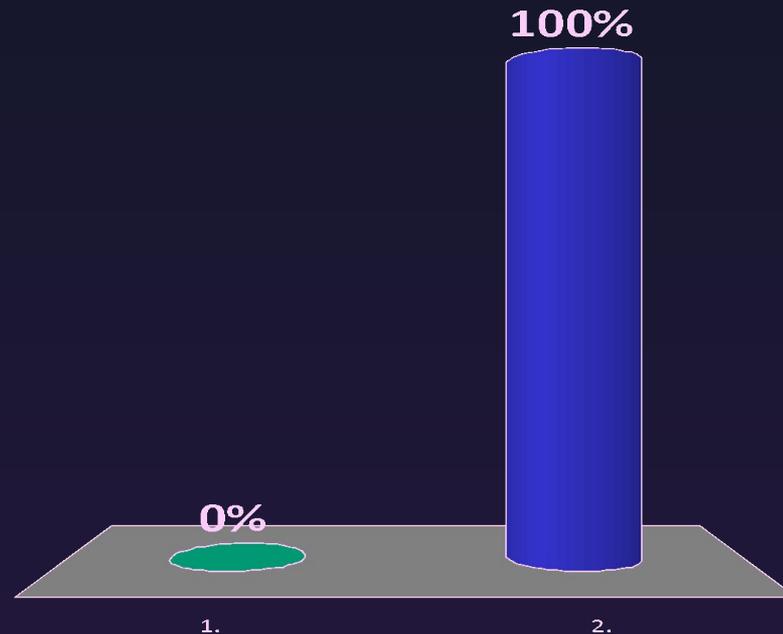
1. к доброкачественным
МОНОКЛОНАЛЬНЫМ ГАММАПАТИЯМ
2. к злокачественным
МОНОКЛОНАЛЬНЫМ ГАММАПАТИЯМ





Вторичные моноклональные гаммапатии (МГ):

1. возникают как исход гемобластозов
2. возникают на фоне негематологических заболеваний



Доброкачественные моноклональные гаммапатии:

А. Доброкачественная моноклональная гаммапатия неясного генеза (эссенциальная, неизвестной причины):

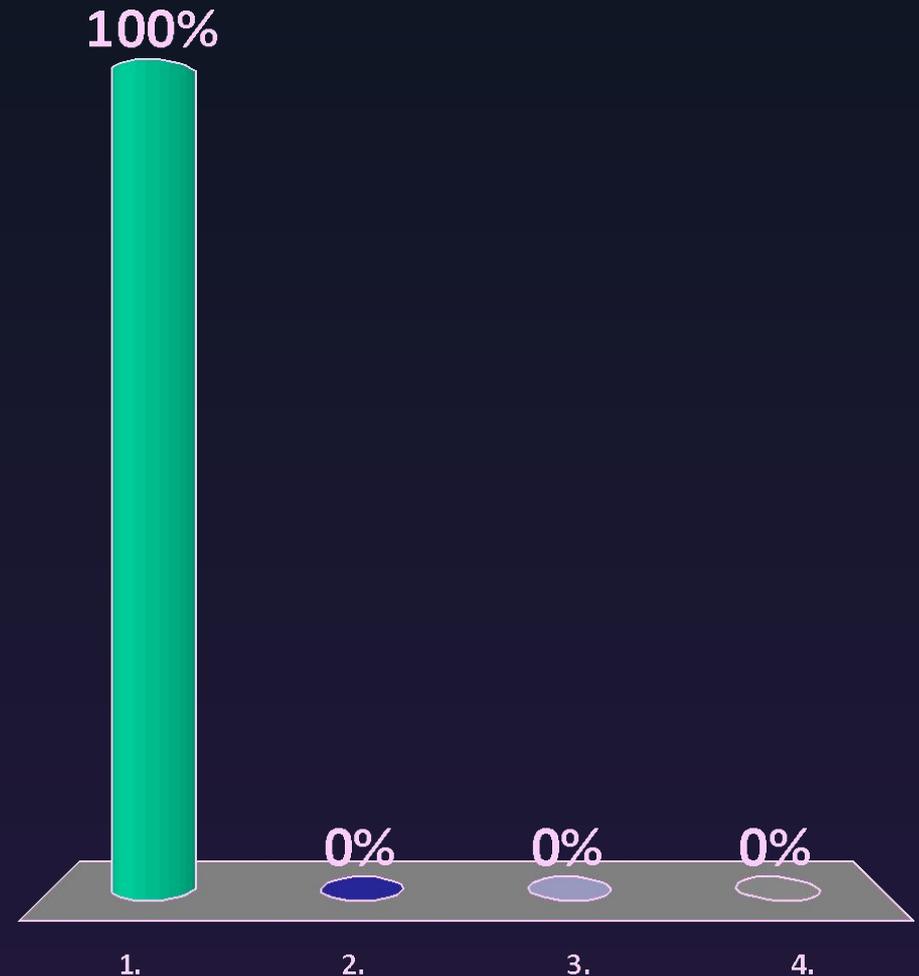
- 1. нет клинической симптоматики;**
- 2. парапротеин выявляется при иммуноэлектрофорезе у практически здоровых лиц (в возрасте >70 лет у 3-6%);**
- 3. исключен вторичный характер гаммапатии.**

Б. Вторичные моноклональные гаммапатии - возникают на фоне ряда заболеваний:



Вторичные моноклональные гаммапатии (МГ) не описаны при:

1. **Нейрофиброматозе**
2. Болезни Шегрена
3. Болезни Крона
4. СКВ



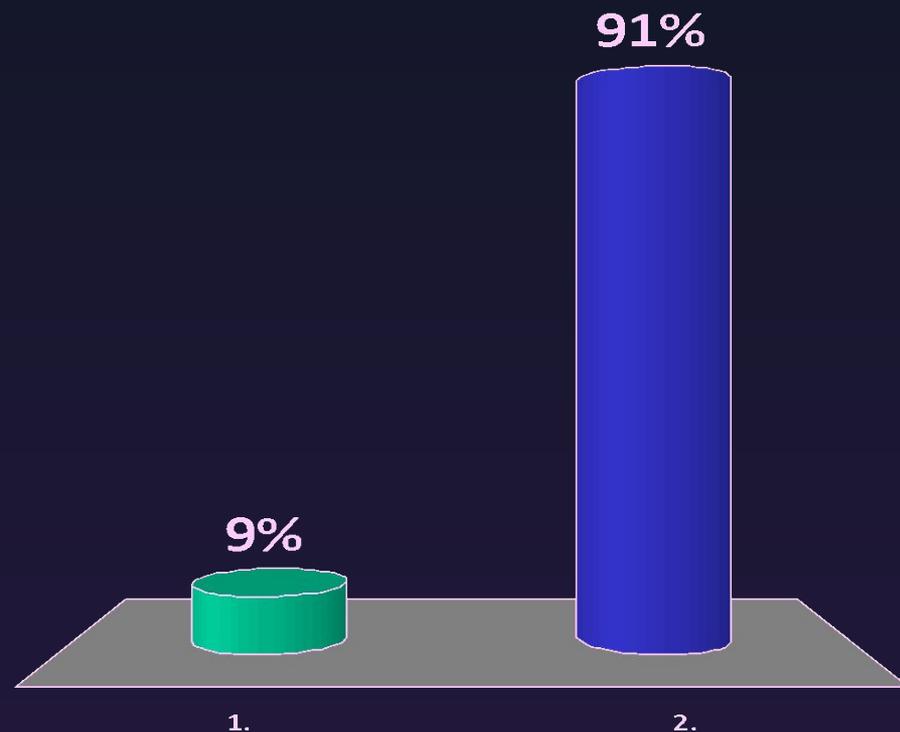
Причины вторичных моноклональных гаммапатий:

1. Системные заболевания соединительной ткани и аутоиммунные заболевания: СКВ, РА, б-нь Шегрена, б-нь Крона, склеродермия, аутоиммунная гемолитическая анемия, хр. активный гепатит и др.
2. Инфекционные заболевания: туберкулез, бактериальные инфекции, СПИД, ЦМВ, рожа, вирусный гепатит, микоплазменная пневмония).



Может ли быть прием иммунодепрессантов причиной вторичной моноклональной гаммапатии (МГ)?

1. нет
2. да



3. Иммунодефицитные состояния с дисбалансом

Т- и В-звеньев иммунной системы:

А. Первичные:

- **синдромы Вискотта-Олдрича, Ди-Георга и другие.**

Б. Вторичные:

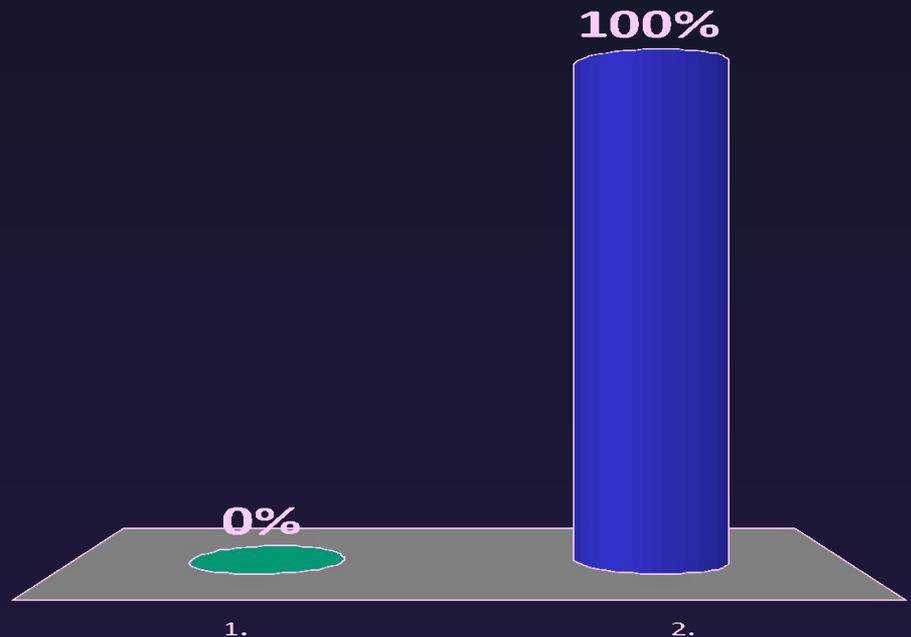
- **возрастные**
- **вызванные иммунодепрессантами**
- **сопутствующие онкологические заболевания нелимфоидной природы (рак толстой кишки, рак молочной железы, рак простаты)**



Может ли быть трансплантация
костного мозга (или
периферических стволовых клеток)
причиной возникновения вторичной
моноклональной гаммапатии (МГ)?

1. нет

2. да

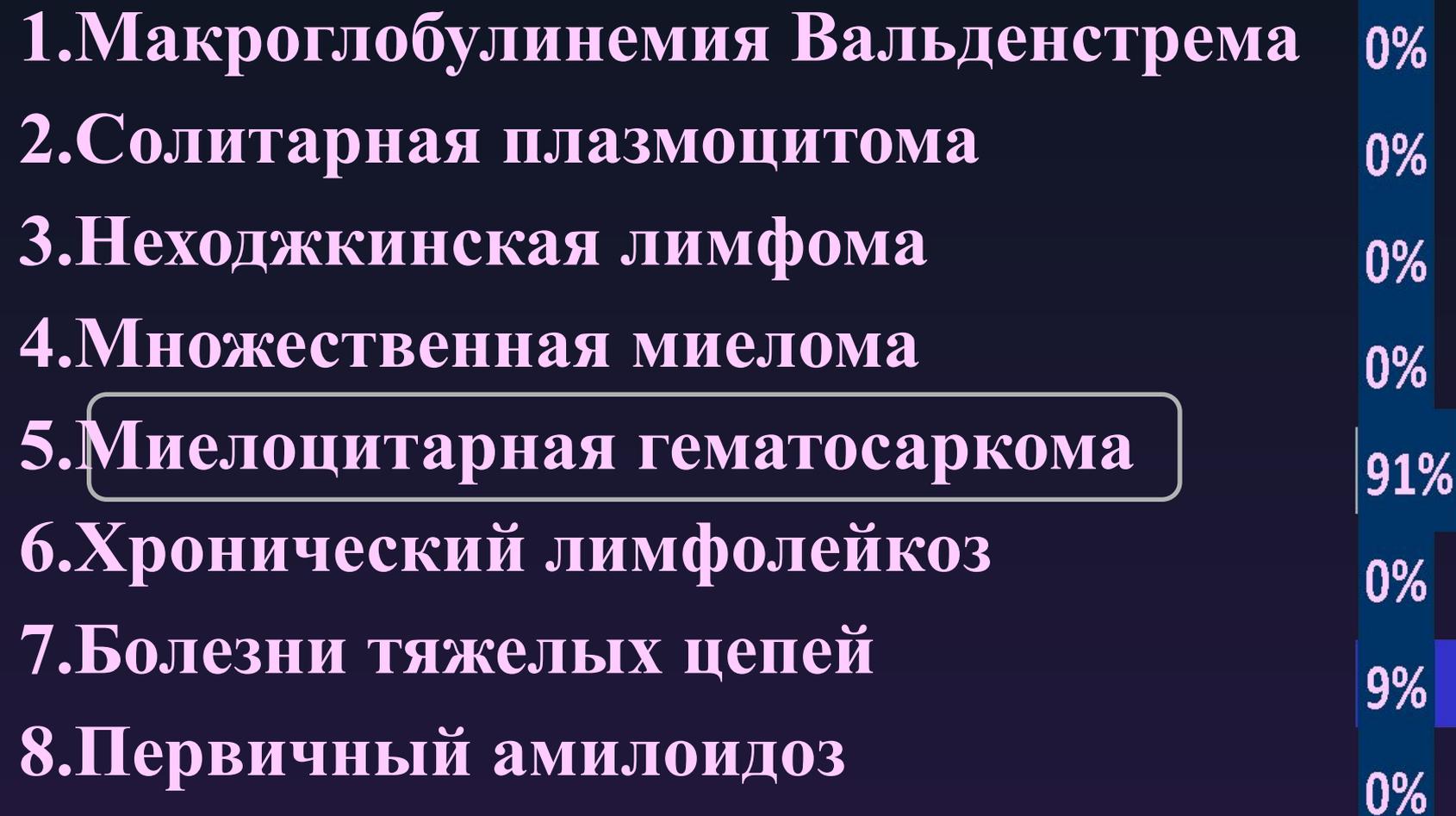


3. Другие заболевания с иммунными нарушениями при которых возможно развитие вторичной МГ:

- Эндокринные заболевания (гиперпаратиреоз)**
- Перестройка иммунной системы после ТКМ**
- Антигенная стимуляция в раннем онтогенезе (внутриутробная инфекция)**
- Кожные заболевания (псориаз, крапивница, склеродерма)**
- Состояния после химиотерапии и лучевого лечения**



К числу злокачественных моноклональных гаммапатий (МГ) не относится?



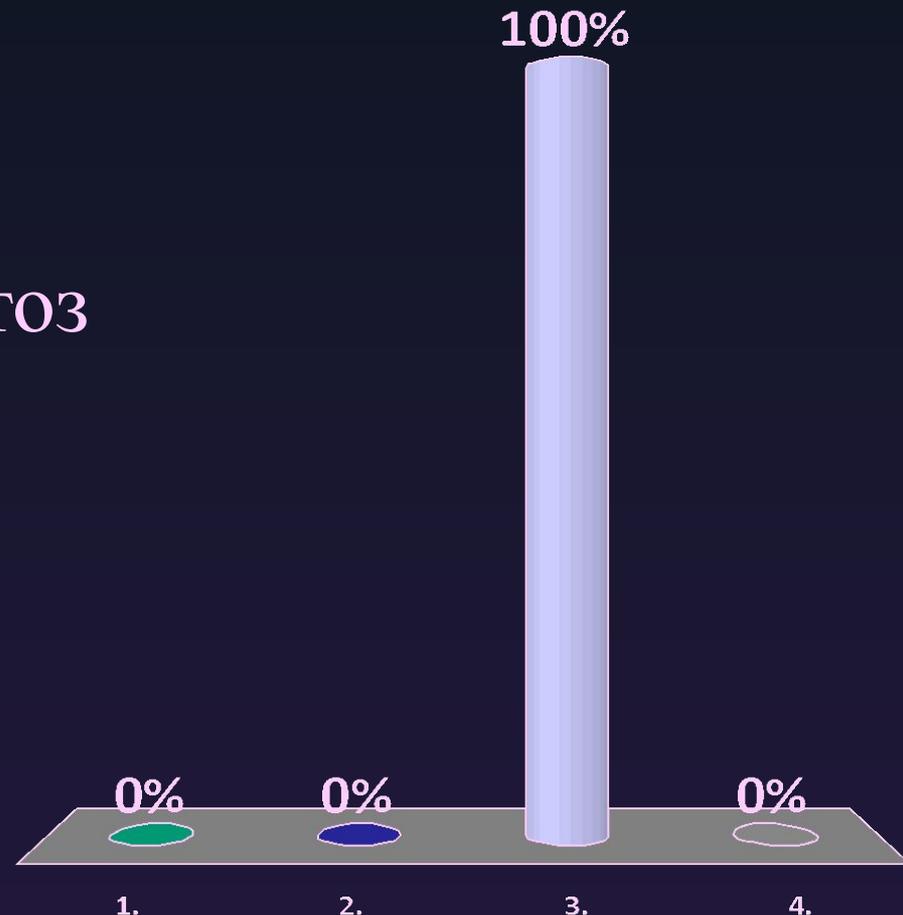
Злокачественные моноклональные гаммапатии

- **Множественная миелома**
- **Макроглобулинемия Вальденстрема**
- **Солиитарная плазмоцитома**
- **Неходжкинская лимфома**
- **Хронический лимфолейкоз**
- **Болезни тяжелых цепей**
- **Первичный амилоидоз**



Какой показатель гемограммы может указывать на моноклональную гаммапатию?

1. лейкоцитоз с нейтрофилезом
2. абсолютный лимфоцитоз
3. ускорение СОЭ
4. снижение СОЭ



Диагностика моноклональных гаммапатий

Синдром белковой патологии:

- Парапротейнемия (патологический Ig - M-градиент) при электрофорезе белков
- Диспротейнемия (снижение содержания нормальных γ -глобулинов)
- Ускоренное СОЭ

Алгоритм диагностического поиска парапротеинемии



Алгоритм дифференциального диагноза моноклональных гаммапатий

Обнаружение М-градиента в сыворотке крови

```
graph TD; A[Обнаружение М-градиента в сыворотке крови] --> B[Типирование класса и типа М-градиента в сыворотке крови или моче (иммунофиксация)]; A --> C[Исследование уровня Ig в сыворотке крови];
```

Типирование класса и типа М-градиента в сыворотке крови или моче (иммунофиксация)

Исследование уровня Ig в сыворотке крови

Алгоритм дифференциального диагноза моноклональных гаммапатий

Уровень IgG > 15 г/л
Уровень IgA > 10 г/л

```
graph TD; A["Уровень IgG > 15 г/л  
Уровень IgA > 10 г/л"] --> B["Rg или MPT костей скелета:  
череп, кости таза, ребра,  
лопатки, ключицы, все  
отделы позвоночника,  
проксимальные отделы плеч,  
бедренных костей"]; A --> C["Морфологическое  
исследование костного  
мозга"];
```

Rg или MPT костей скелета:
череп, кости таза, ребра,
лопатки, ключицы, все
отделы позвоночника,
проксимальные отделы плеч,
бедренных костей

Морфологическое
исследование костного
мозга

Алгоритм дифференциального диагноза

МОНОКЛОНАЛЬНЫХ ГАММАПАТИЙ

- Литических очагов поражения в костях не обнаружено
- Содержание пл.клеток в КМ < 10%
- Низкий уровень моноклонального Ig в сыворотке (IgA < 20 г/л, а IgG < 35 г/л) в моче белок Бенс-Джонса < 1 г/л
- Отсутствуют клинические проявления заболевания



Моноклональная гаммапатия неясного генеза



- Диспансерное наблюдение и ежемесячный контроль уровня М-градиента ⇒ при стабильных показателях ⇒ исследование М-протеина проводят каждые 6 месяцев
- Прогноз при МГНГ – хороший, многие годы не прогрессирует, лечения не требует, но со временем возможна трансформация в ММ

- **Больной С. 44 года, под наблюдение в городском гематологическом центре с декабря 2009**

- **Anamnes vitae:** Болен с сентября 2009 года

Сентябрь – боли в грудном отделе позвоночника.

Консультирован невропатологом, принимал НПВС, массаж – без эффекта.

Проведена МРТ и КТ грудного и поясничного отдела.

Age: 47 years
M
16 Dec 2008
13:22:38

Novosibirsk NIITO
CT
Spine 1.0

kVP: 135
mA: 299
msec: 1500
mAs: 448
Thk: 1 mm
Aquilion 64
Orient: -96° -4° -11°

Vitrear
WL: 398/128

МЯГКОТКАННЫЙ КОМПОНЕНТ



**ВЫЯВЛЕНЫ ОЧАГИ
ОСТЕОДЕСТРУКЦИИ В Th10 С
МЯГКОТКАНЫМ КОМПОНЕНТОМ**

Age: 47 years
M
16 Dec 2008
13:22:38

Novosibirsk NIITO
CT
Spine 1.0

kVP: 135
mA: 299
msec: 1500
mAs: 448
Thk: 1 mm
Aquilion 64
Orient: -113° 0° -9°

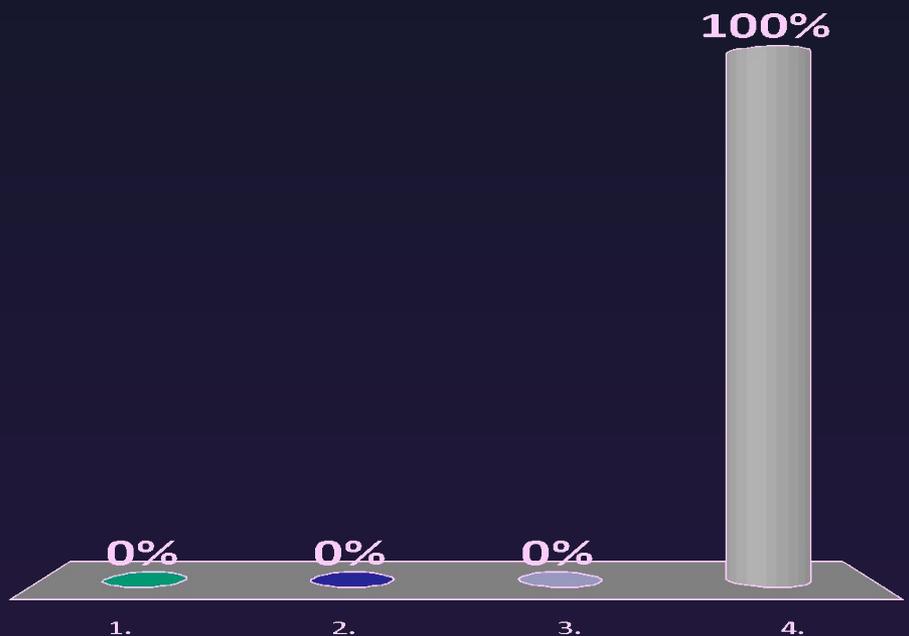
Vitrear
WL: 405/288





Какой синдром можно выделить как ведущий?

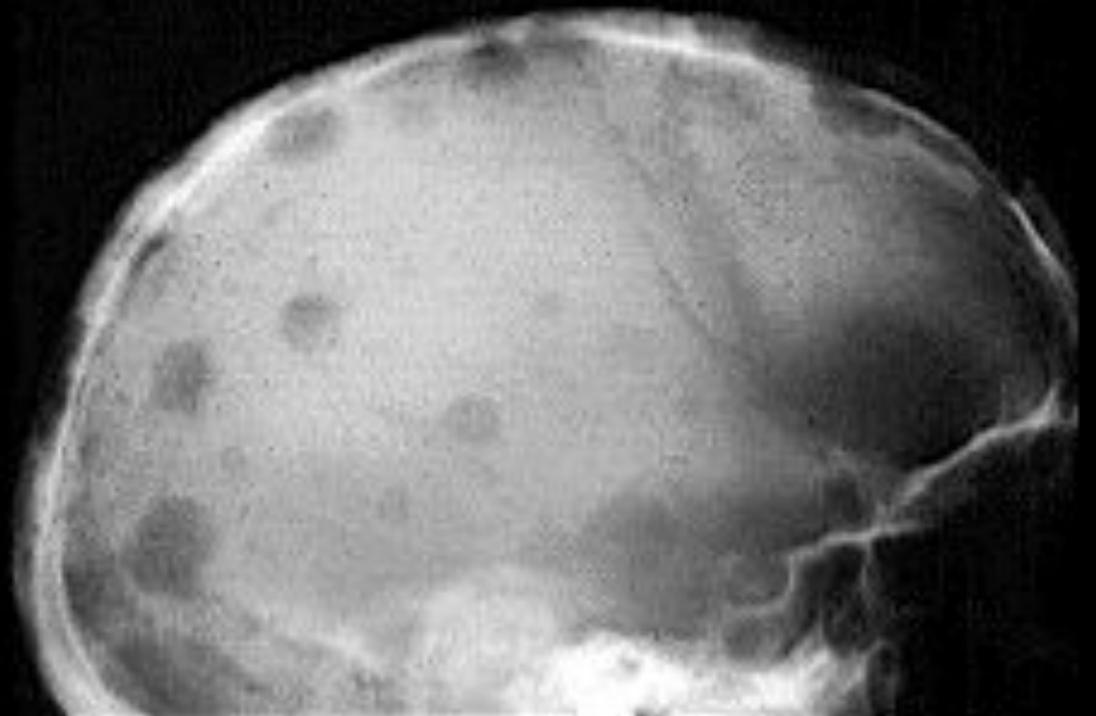
- 1. болевой
- 2. синдром системного остеопороза
- 3. оссалгический
- 4. оссалгический-остеодеструктивный



Оссалгический-остеодеструктивный синдром:

- **Деструкции плоских костей** (череп, таз, грудина, ребра, позвонки, эпифизы трубчатых костей)
- **Боли, опухоли, патологические переломы**
- **Деформация костей** скелета

Рö-синдром костных деструкций



© Cornell University Medical College

Рё-синдром костных деструкций

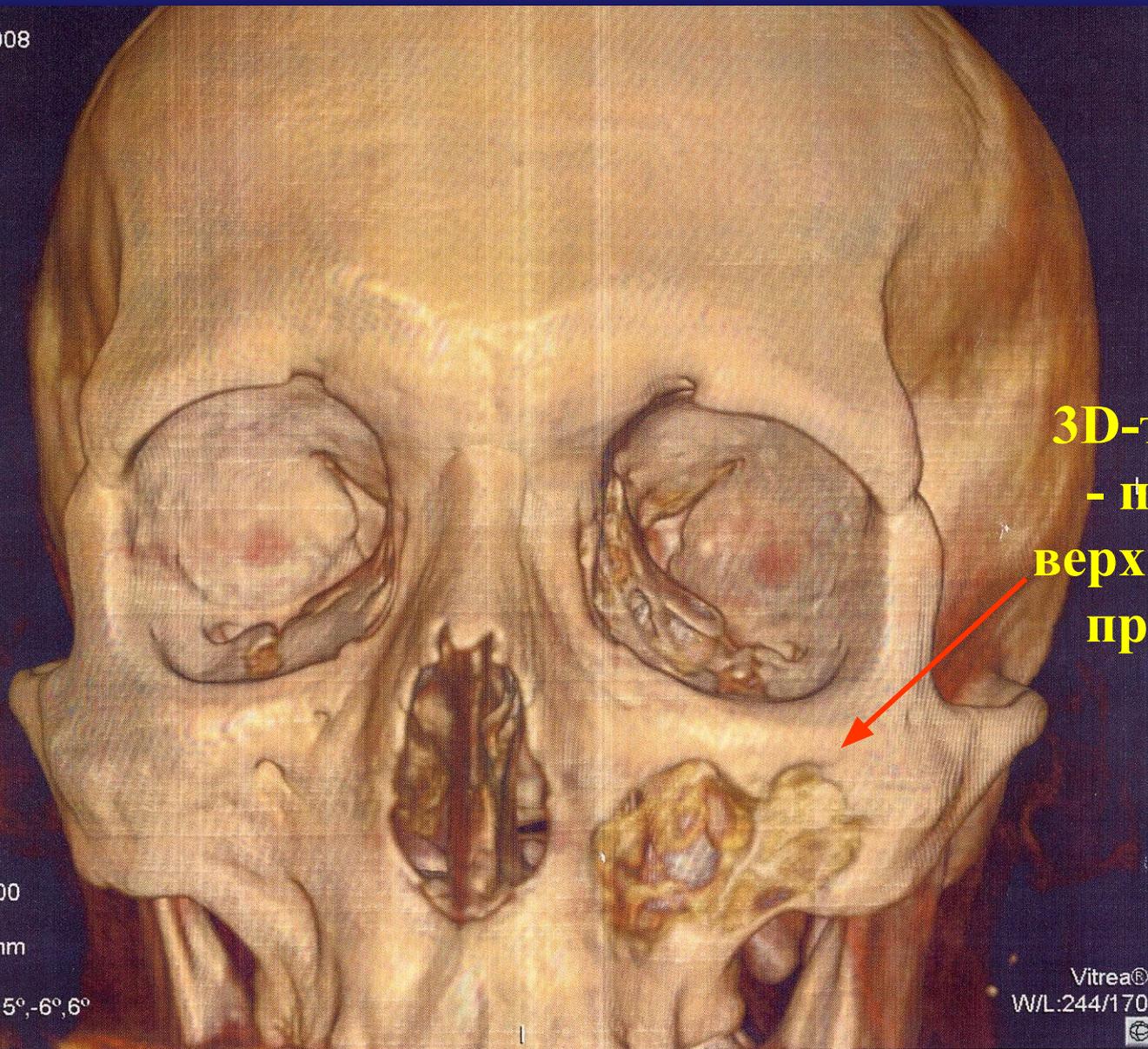


Рö-синдром костных деструкций

M
03 Jan 2008
11:56:53

R

kVP:120
mA:300
msec:1000
mAs:300
Thk:0.5 mm
Aquilion
Orient: -15°,-6°,6°



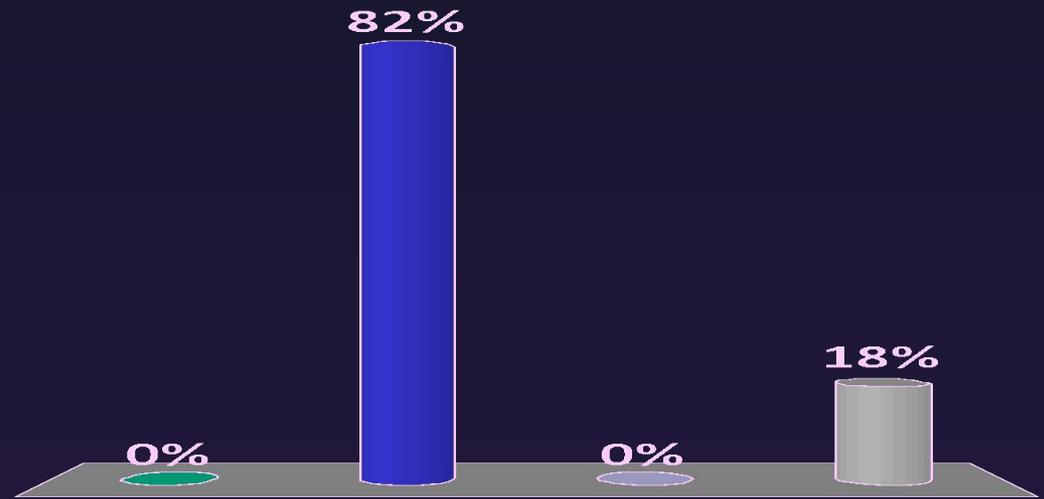
**3D-томография
- поражение
верхней челюсти
при миеломе**

Vitreax®
W/L:244/170



Круг дифференциального диагноза по оссалгическому-остеодеструктивному синдрому не включает?

1. остеолизис при метастазах рака в кости
2. остеопороз при эндокринопатиях
3. остеолизис при множественной миеломе
4. остеодеструкции при туберкулезном остеомиелите



- По результатам проведенного обследования на предмет неопластического процесса консилиумом онкологов выставлен
- **Ds метастаз рака при невыясненном первичном очаге**
- От предложенной операционной биопсии позвонка пациент отказался
- Рекомендована локальная лучевая терапия и лечение у онколога.

АНАЛИЗЫ

ОБЩИЙ АНАЛИЗ МОЧИ

Дата 26-ЯНВ-10

Прозрачность - прозрачная
 Белок: кач. - +
 Сахар: кач. - отр

Цвет - соломенно-желтый
 Относит. плотность - 1008
 колич. - 0.33 г/л

Реакция pH - 6.0

Лейкоциты - 9-12
 Эпителий : плоский - 1-3

ОБЩИЙ БИОХИМИЧЕСКИЙ

Дата 25-ЯНВ-10

Билирубин общий .. 6.3
 бил. прямой 1.2
 Общий белок 68.9

ЛДГ 640
 Щелочная фосфатаза 325.1

Альбумин 42.3
 Мочевина 7.2
 Креатинин 123.1
 Глюкоза 5.6
 СРБ 2.0
 Фибриноген повт
 АЛТ 38.1
 Мочевая кислота .. 415.8

Са сыворотки 2.3
 Калий 3.3

ОБЩИЙ АНАЛИЗ КРОВИ

Дата 28-ЯНВ-10

WBC (лейкоциты) 10.2 *10⁹ /L (4.0 - 9.0)
 RBC (эритроциты) ... 4.01 *10¹² /L (3.80-5.30)
 HGB (гемоглобин) ... 130 g/L (М: 130 - 168; Ж: 120 - 150)
 Цвет.показатель 0.97 (0.85 - 1.1)
 HCT (гематокрит) ... 34.3 % (М: 40.0-48.0; Ж: 36.0-42.0)
 PLT (тромбоциты сч/к) 194 *10⁹ /L (150 - 380)

ЛЕЙКОЦИТАРНАЯ ФОРМУЛА (%) :

НЕЙТРОФИЛЫ:

Палочкоядерные 2 (1-6)
 Сегментоядерные 77 (40-70)
 Эозинофилы 2 (0.5-5)
 LY (лимфоциты) ... 12 (18-40)
 MO (моноциты) 7 (4-9)
 СОЭ 23 mm/h (М: 2 - 10; Ж: 2 - 15)

ОБЩИЙ АНАЛИЗ КРОВИ

Дата 10-ФЕВ-10

WBC (лейкоциты) 13.0 *10⁹ /L (4.0 - 9.0)
 RBC (эритроциты) ... 4.08 *10¹² /L (3.80-5.30)
 HGB (гемоглобин) ... 134 g/L (М: 130 - 168; Ж: 120 - 150)
 Цвет.показатель 0.99 (0.85 - 1.1)

Декабрь 2009 г

Направлен на консультацию к гематологу.

Высказано подозрение на парапротеинемический гемобластоз.

Проведена стерильная пункция. Забрана крови и моча на протеиномику.



Какой метод исследования не дает основного критерия диагноза множественной миеломы?

1. иммуноблот с моноклональными антителами
2. капиллярный электрофорез
3. микроскопия стернального пунктата
4. биохимическое исследование крови

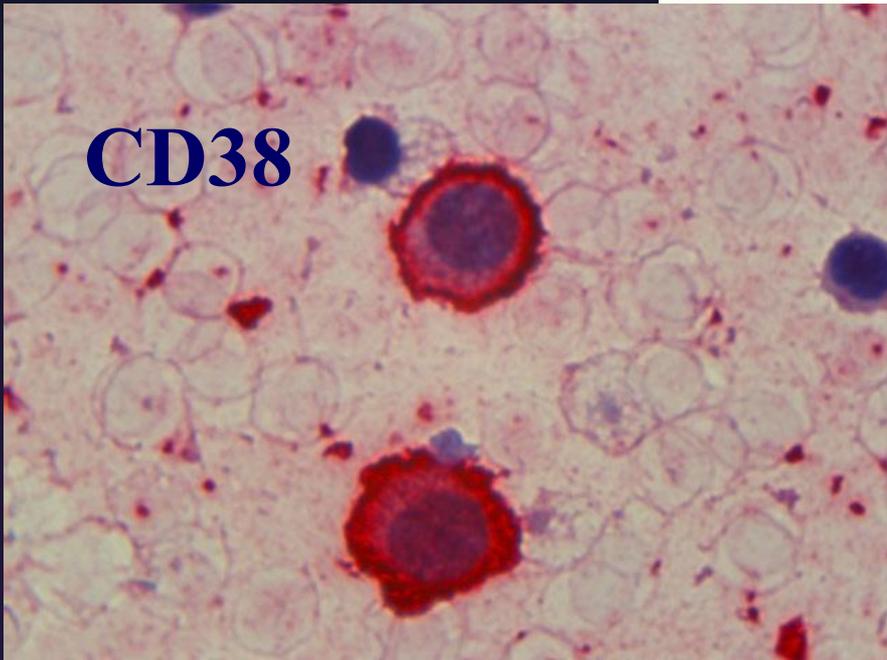
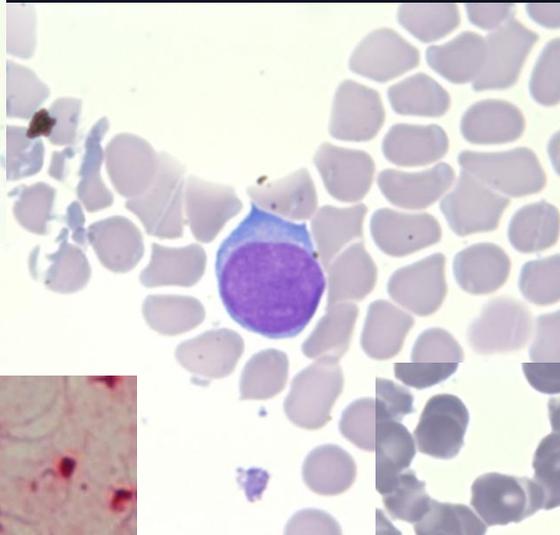
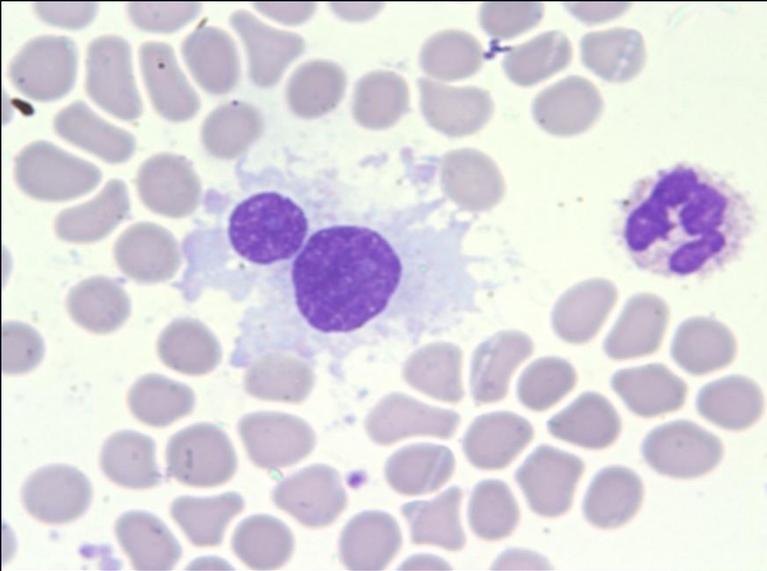


Критерии диагноза ММ

(International Myeloma Working group 2003)

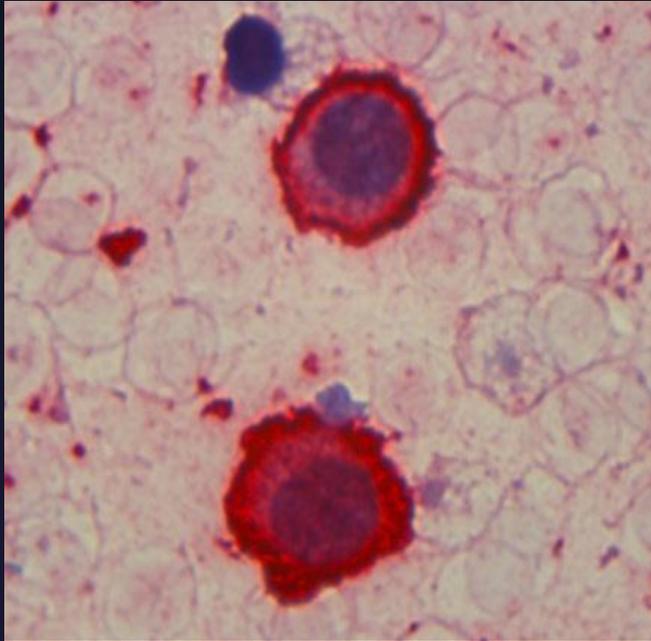
- **Плазмноклеточная инфильтрация костного мозга (плазмоцитов в стерильном пунктате >10%)**
- **Моноклональный Ig (М-протеин) при иммуноэлектрофорезе (в плазме или моче, или обеих средах).**
- **Одно и/или более из нижеперечисленных изменений в биохимии крови:**
- **С (кальций) – гиперкальциемия (уровень $Ca > 2,75$ ммоль/л)**
- **Р (почечная недостаточность) – креатинин > 173 ммоль/л или > 2 мг/дл.**

Атипичные клетки в костном мозге (15,25%) и ИЦХ



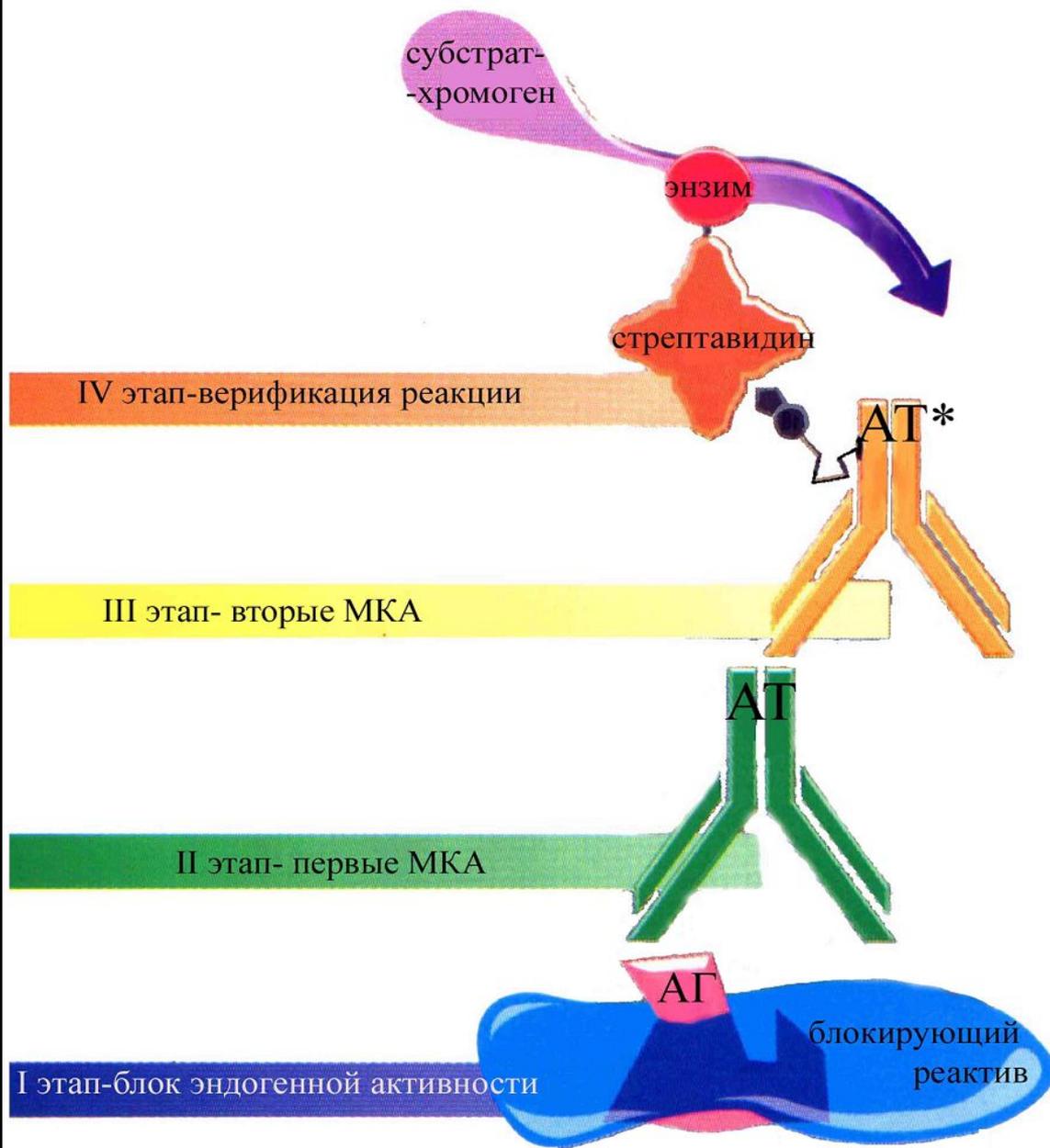


Результат какого метода исследования Вы видите на микрофото?



1. иммунофиксация с
МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ
АНТИТЕЛАМИ
2. капиллярный электрофорез
3. микроскопия стерильного
пунктата
4. иммунофенотипирование с
МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ
АНТИТЕЛАМИ

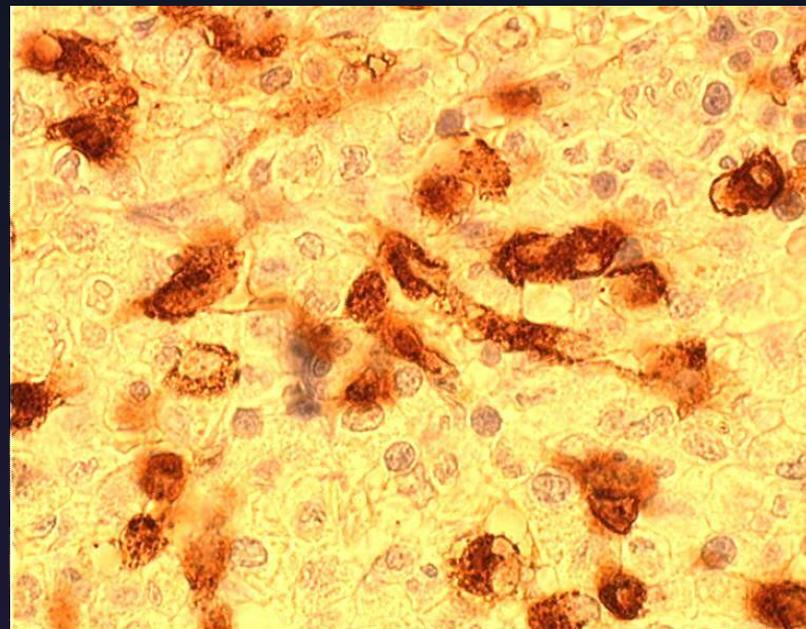
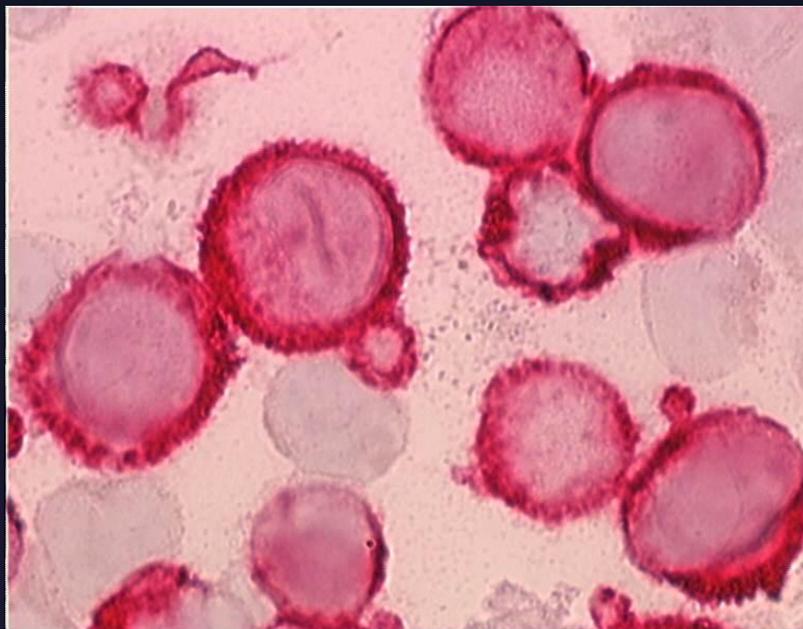
Метод иммуноморфологии (схема)



Иммуногисто
(цито)
химический метод
распознавания
совокупности
клеточных
антигенов
Hiramoto R. И
Pressman D. 1957

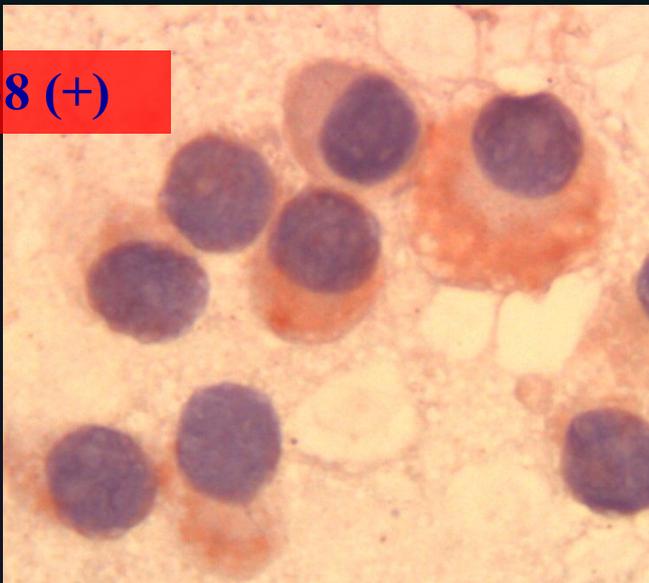
Пробатова Н.А.
1968
Райхлин Н.Т.
1973
Петров С.В.
1980

Варианты иммуноморфологических исследований
ИММУНОЦИТОХИМИЯ



ИММУНОГИСТОХИМИЯ

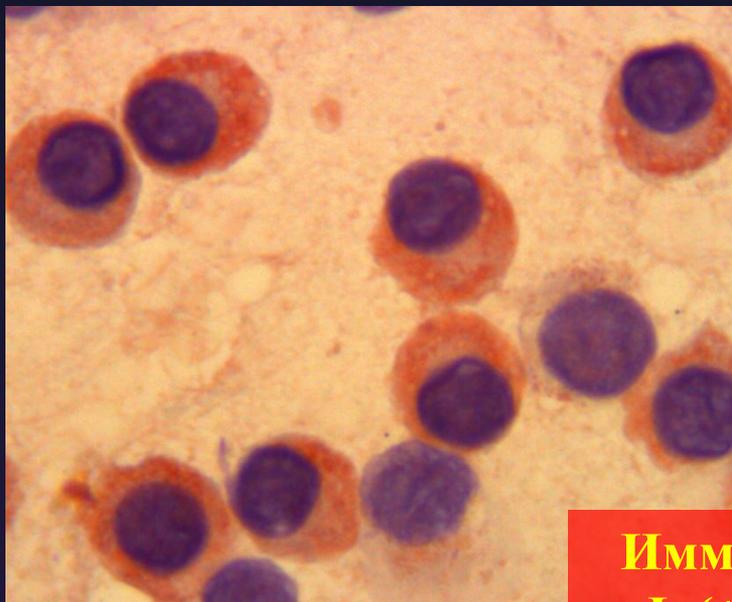
CD38 (+)



**Иммунофенотип
множественной
миеломы**



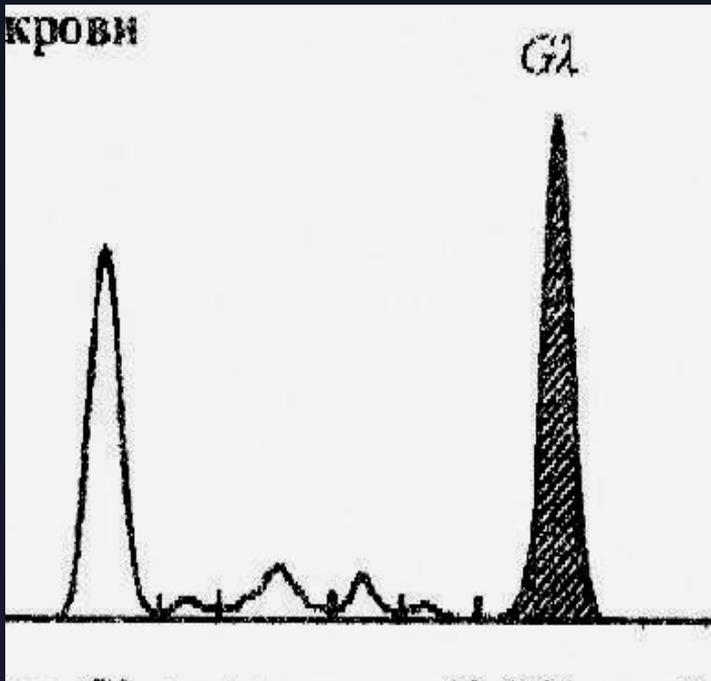
**В-клеточные
антигены
(CD19(-), CD20(-)
негативные**



**Иммуноглобулины sIg(-),
cIg(+) G, A, реже D или E
или легкие цепи)**



Результат какого метода исследования Вы видите на микрофото?



1. иммунофиксация с моноклональными антителами
2. капиллярный электрофорез
3. микроскопия стерильного пунктата
4. биохимия крови

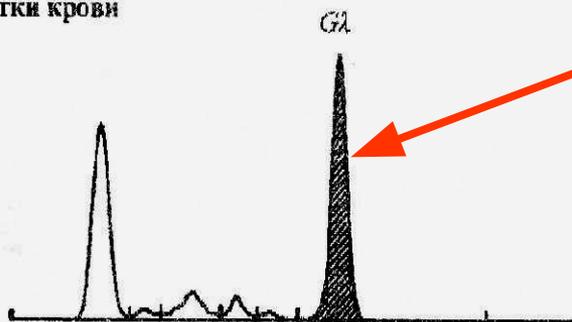
Капиллярный электрофорез сыворотки крови

Дата _____ Ф.И.О. пациента _____ N анализа _____

Учреждение, отделение Новосибирский ГГЦ

Электрофоретическое исследование белков сыворотки крови

Белковые фракции	%	Норма %
Альбумин	39.7	62.4 72.2
Глобулины:		
альфа 1	2.3	1.5 -2.7
альфа 2	7.9	6.7 -10.5
бета	6.2	7.6 -12.6
гамма	43.9+++	8.5 -15.1

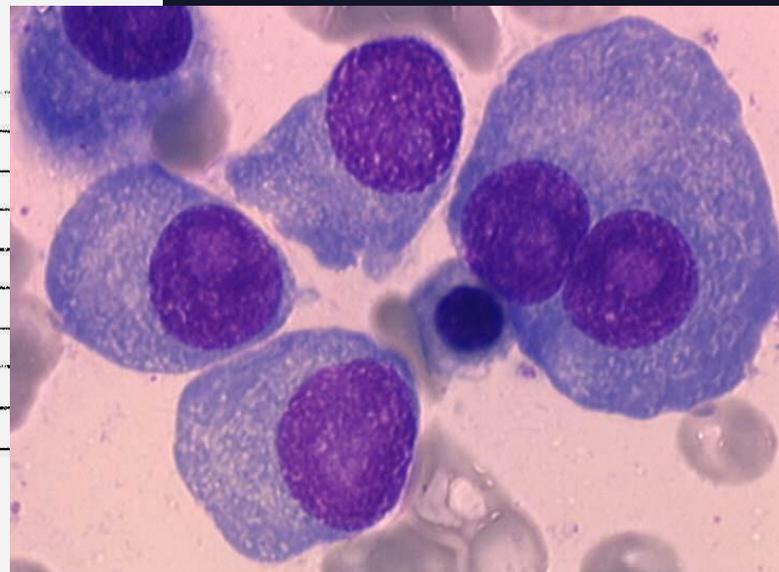


**М-градиент –
парапротеин
из Ig класса G**

Комментарии : М-градиент в γ_2 -зоне образован парапротеином G λ и составляет 43.3 % от общего белка сыворотки крови или 39.4 г/л.

Количественное исследование белков сыворотки крови:

Показатель	Значение	Норма	Ед. измерения	Метод
Общий белок	91	65-85	г/л	биуретовый
IgG	667	95-235	МЕ/мл	РИД
IgA	14	55-250	МЕ/мл	РИД
IgM	27	60-405	МЕ/мл	РИД
NIgG	24	95-235	МЕ/мл	РИД
криоглобулины	нет	нет		инкубация при t +4 градуса С
СРБ	1.1	< 6.0	мг/л	нефелометрия
β_2 -m	4.7	< 3.0	мг/л	ИФА



Электрофоретическое исследование белков концентрированной мочи:

На ЭФ-грамме - следы альбумина, в γ_2 -зоне - следы сывороточного парапротеина G λ .

Белок Бенс-Джонса не выявлен, в том числе при иммунофиксации.

Заключение : Моноклональная секреция G λ (39.4 г/л) на фоне глубокого вторичного иммунодефицита. Секреция белка Бенс-Джонса не выявлена. Повышение уровня β_2 -микроглобулина в сыворотке, количество СРБ в пределах нормы.

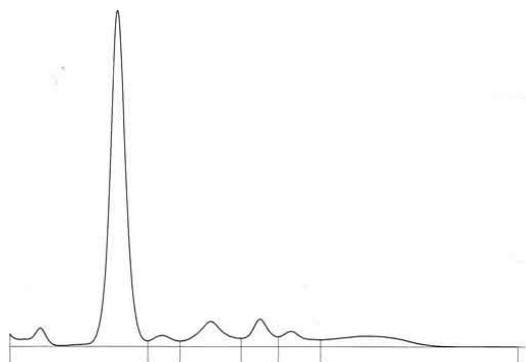
Protein Electrophoresis

Name [REDACTED] Date : 11/01/2010

Sample date 24/12/2009 Age 44

Sample num.: 4 Sex M

Depart. GGZ



Fractions	%	Ref. %	g/l	Ref. g/l
Albumin	69,3	60,3 - 72,8	52,67	
Alpha 1	2,7	1,0 - 2,6	2,05	
Alpha 2	8,7	7,2 - 11,8	6,61	
Beta 1	6,2	5,6 - 9,1	4,71	
Beta 2	4,4	2,2 - 5,7	3,34	
Gamma	8,7	6,2 - 15,4	6,61	

Total protein 76

Протеиновый профиль сыворотки крови (капиллярный электрофорез белков)

ИММУНОФИКСАЦИЯ

Имя [REDACTED] ID :

Номер образца: 4

Дата забора образца: 25/12/2009

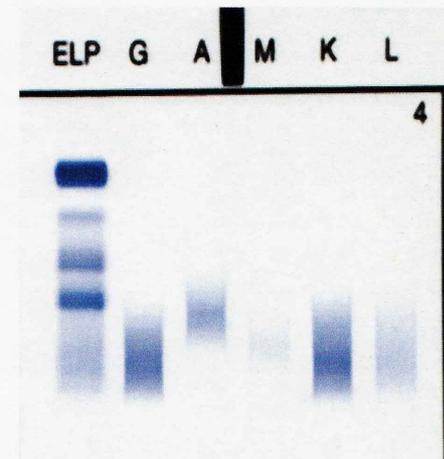
Дата: 25/12/2009

Возраст: 44

Дата рождения:

Город и ЛПУ GGZ

Комментарии:



Исследование белков мочи (иммунофиксация)

Haematology laboratory RZ WMT Novosibirsk tel.271-12-03

ИММУНОФИКСАЦИЯ

Имя

[REDACTED]

Номер образца: 1

Дата забора образца:

Дата: 24/12/2009

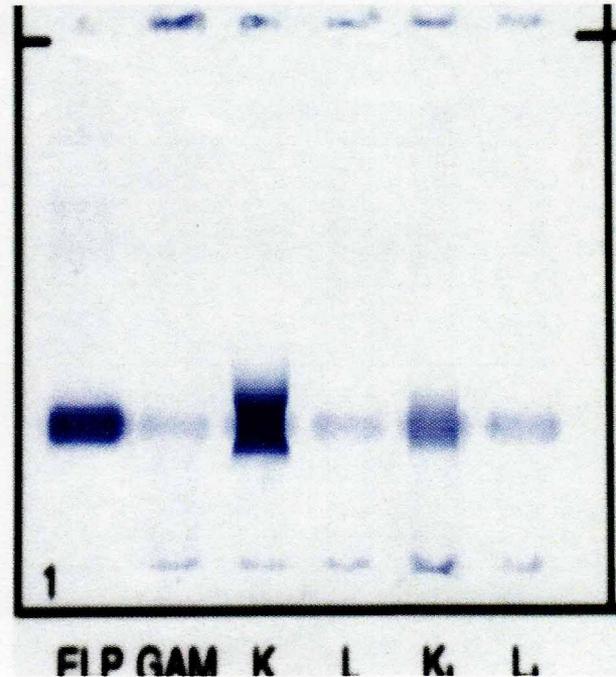
Возраст: 44

Дата рождения:

Город и ЛПУ GGZ

Комментарии:

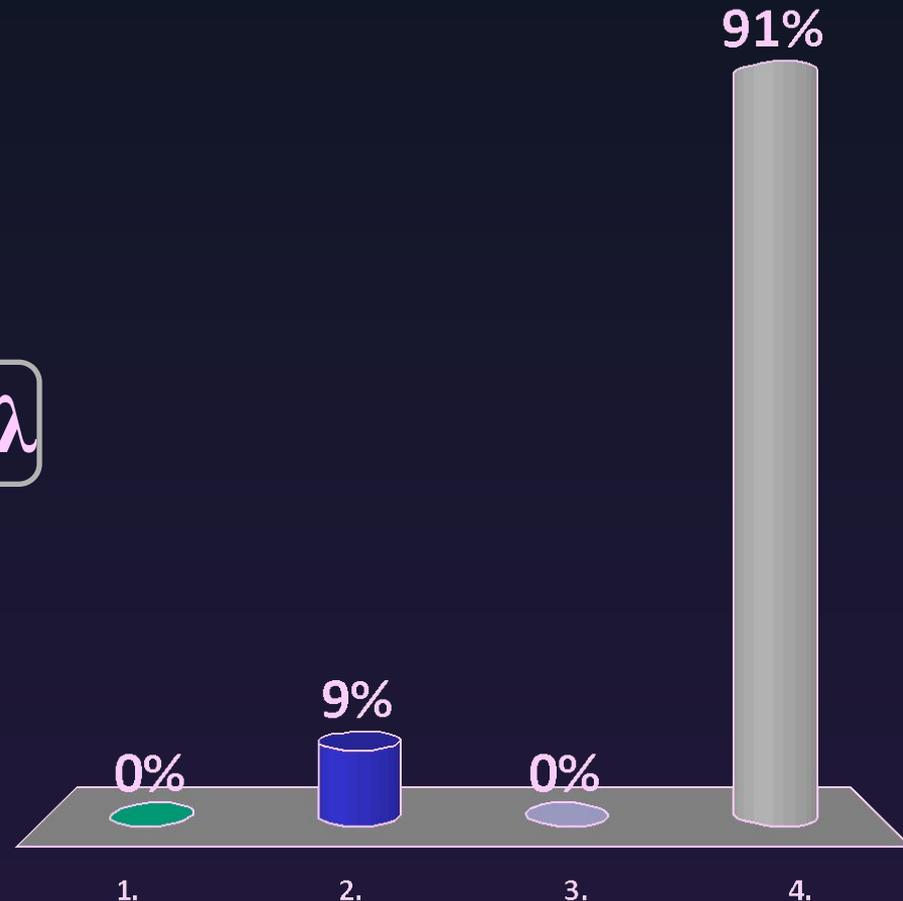
ID : VJurine





Что такое белок Бенс-Джонса?

1. легкие молекулы Ig класса G
2. легкие цепи Ig κ и λ
3. легкие цепи Ig γ и δ
4. легкие цепи Ig κ или λ



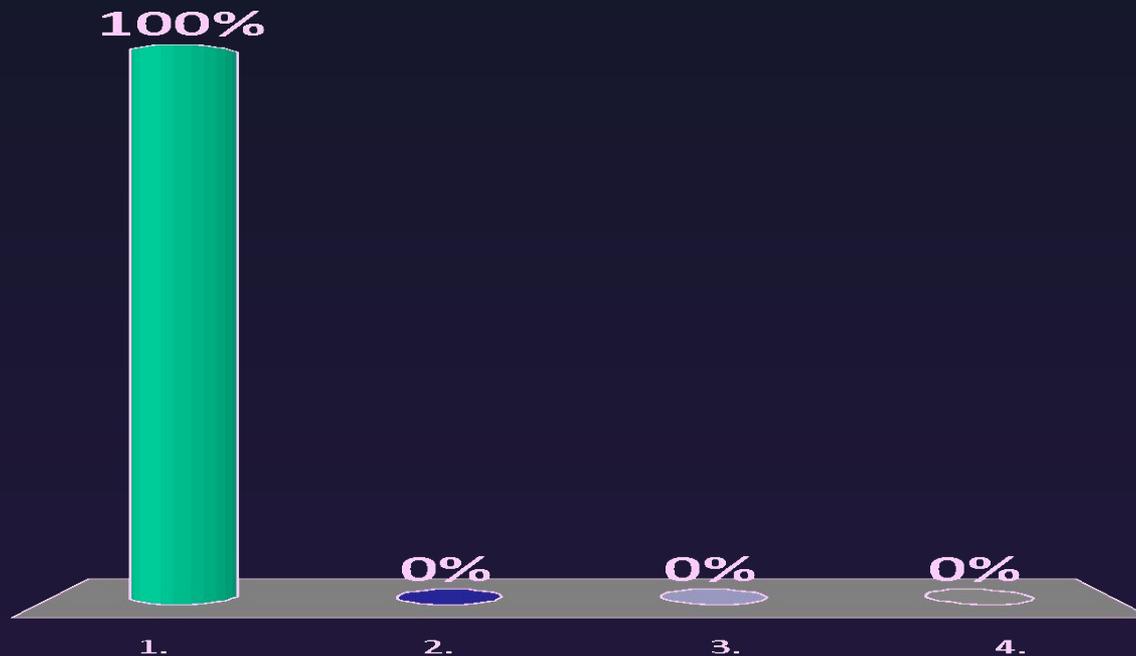
Ds

*Множественная миелома Бенс-Джонса
с синтезом парапротеина в виде свободных
легких kappa-цепей Ig.*



Что такое множественная миелома?

1. **В-клеточная неходжкинская лимфома**
2. Т-клеточная неходжкинская лимфома
3. разновидность лимфомы Ходжкина
4. разновидность В-гематосаркомы



МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА (Болезнь Рустицкого-Калера)

**В-клеточная лимфома, характеризующееся
клональной пролиферацией в костном мозге, реже в
экстрamedуллярных очагах, атипичных
плазматических клеток, продуцирующих
моноклональный иммуноглобулин (IgG, IgA, IgD,
IgE) и/или свободные моноклональные легкие цепи
иммуноглобулинов (κ или λ)**

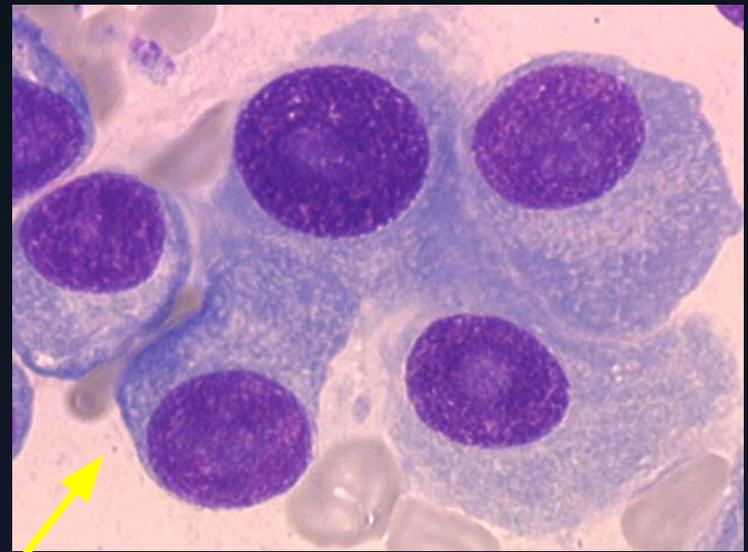
**По REAL классификации ММ относится к
лимфоидным опухолям низкой степени
злокачественности.**



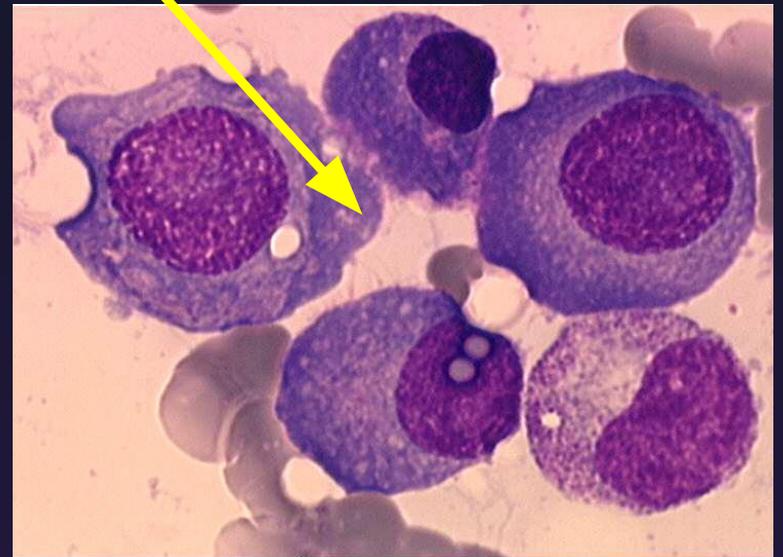
Плазматические клетки это?

1. Последняя стадия дифференцировки В-лимфоцита
2. Клеточный источник гуморального и клеточного иммунного ответа
3. Последняя стадия дифференцировки Т-лимфоцита
4. разновидность В-клетки памяти





Плазматические клетки



Образование плазматических клеток

Костный мозг



Стволовые клетки

Плазматические клетки (длительноживущие)
Периферическая кровь

PAX-5

Миграция В клеток

Ранние плазматические клетки

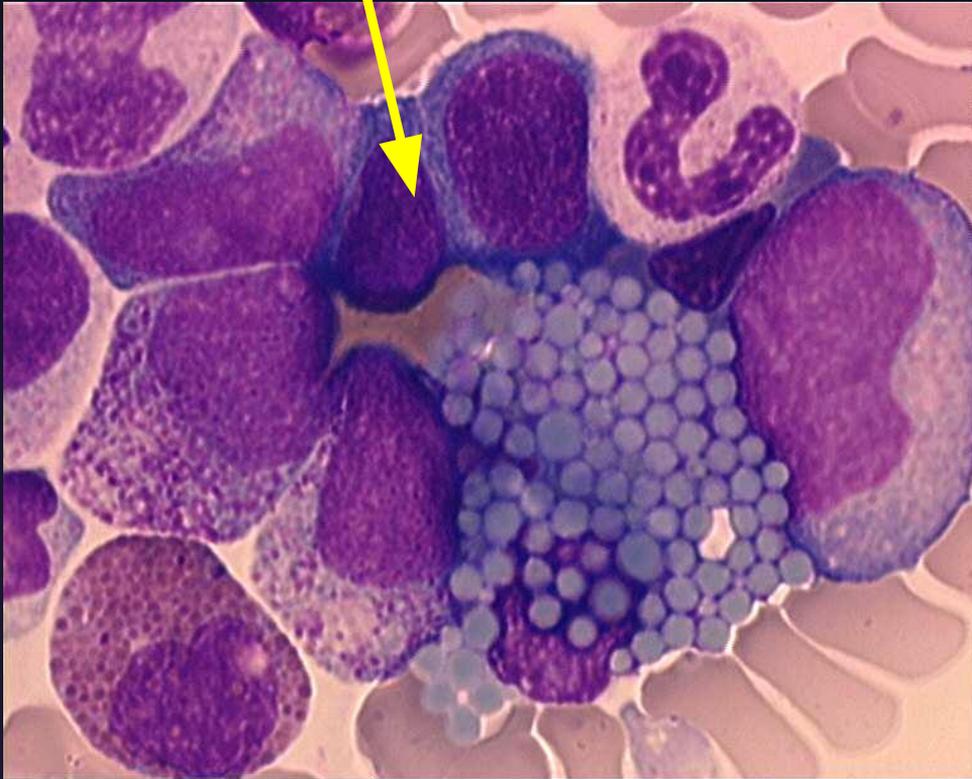
Герминальный центр

**RAG, AID
PAX-5,
Blimp-1
XBP-1**

Лимфатический узел

Плазматические клетки (короткоживущие)

**клетка Мотта в
аспирате костного мозга**



*Морфология клеток
множественной
миеломы*

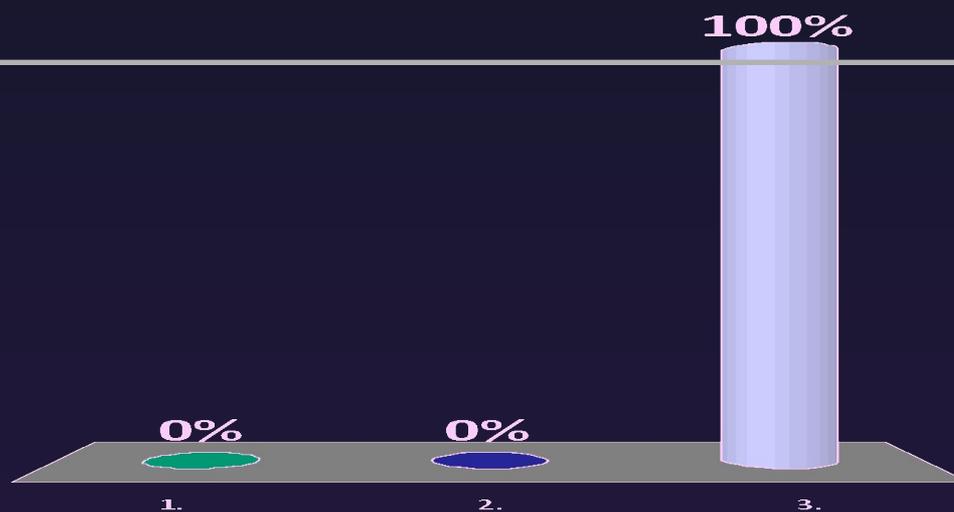
**Плазматическая клетка
феномен «пламенения»**





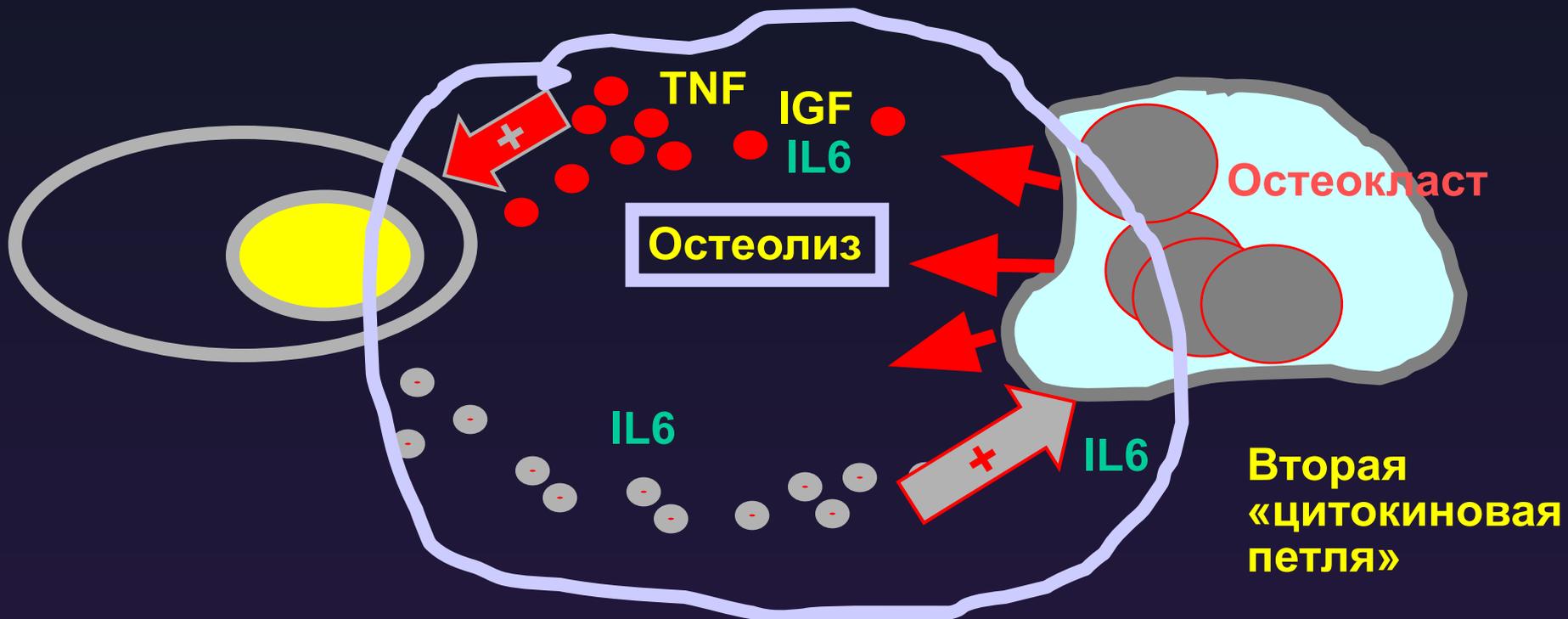
Основной патогенетический механизм разрушения костей при ММ?

1. Непосредственный лизис опухолевыми клетками костной ткани
2. Синтез опухолью цитокинов, повреждающих остеобласты
3. Синтез опухолью цитокинов, активирующих остеокласты



Множественная миелома: механизмы патогенеза

Миеломные клетки стимулируют генерацию и активацию остеокластов, разрушающих костную ткань. В результате остеолиза освобождаются факторы роста миеломы (IL6, IGF)



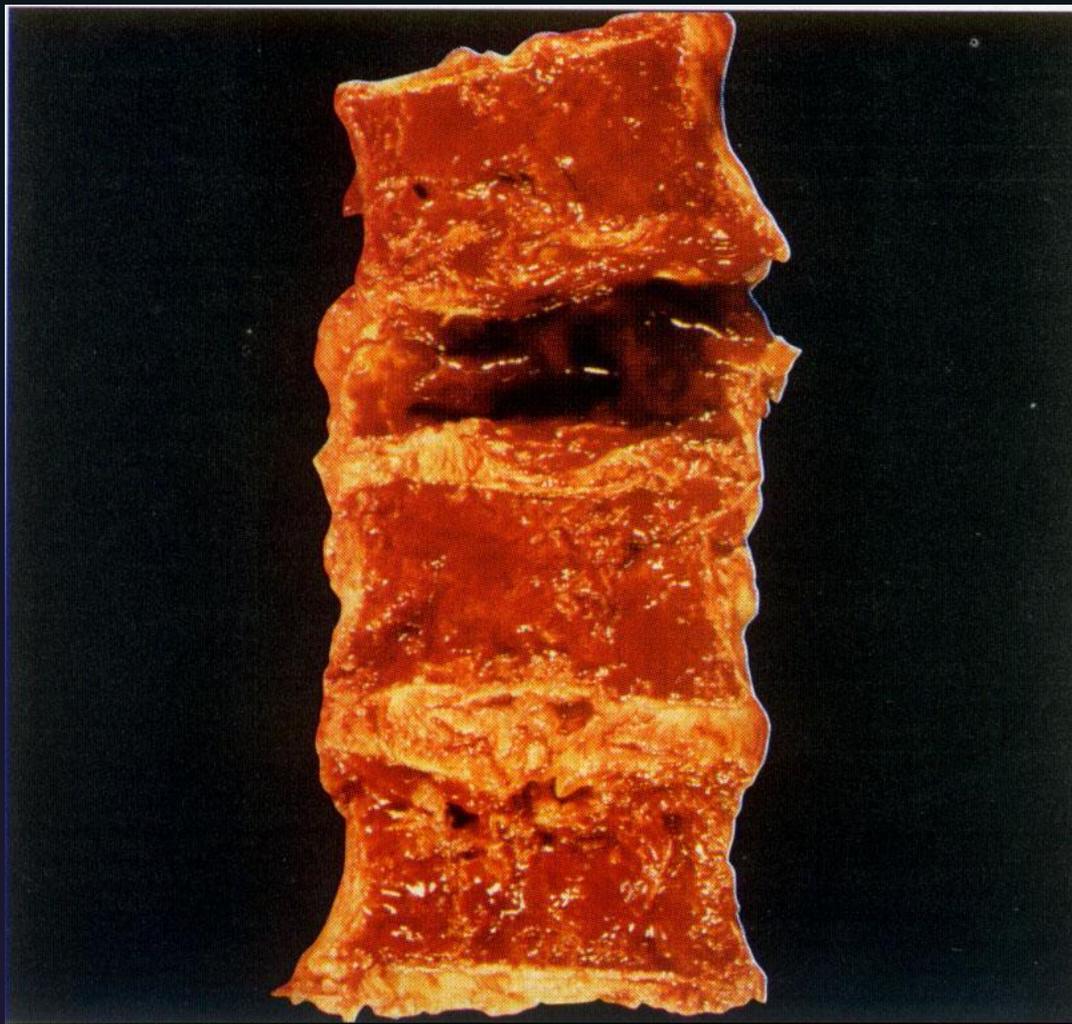
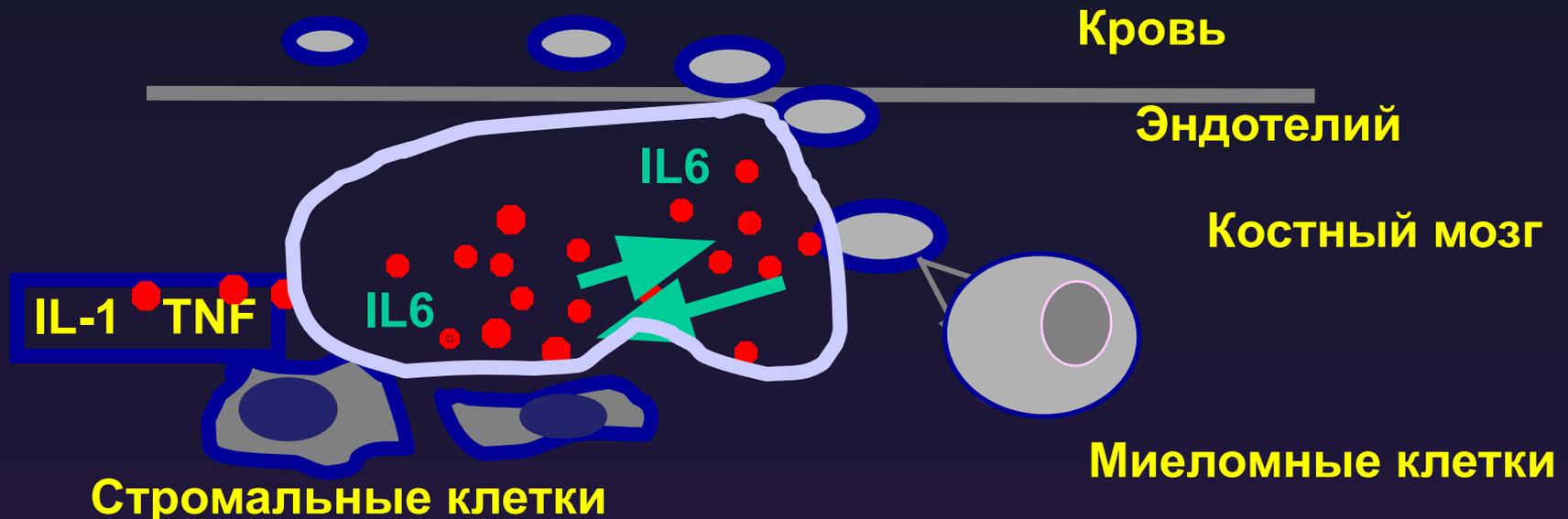


Fig. 12.15 Multiple myeloma: longitudinal section of lumbar spine shows a generalized replacement of normal medullary bone by vascular myeloma tissue. The body of L2 has collapsed and appears haemorrhagic.

Множественная миелома: механизмы патогенеза

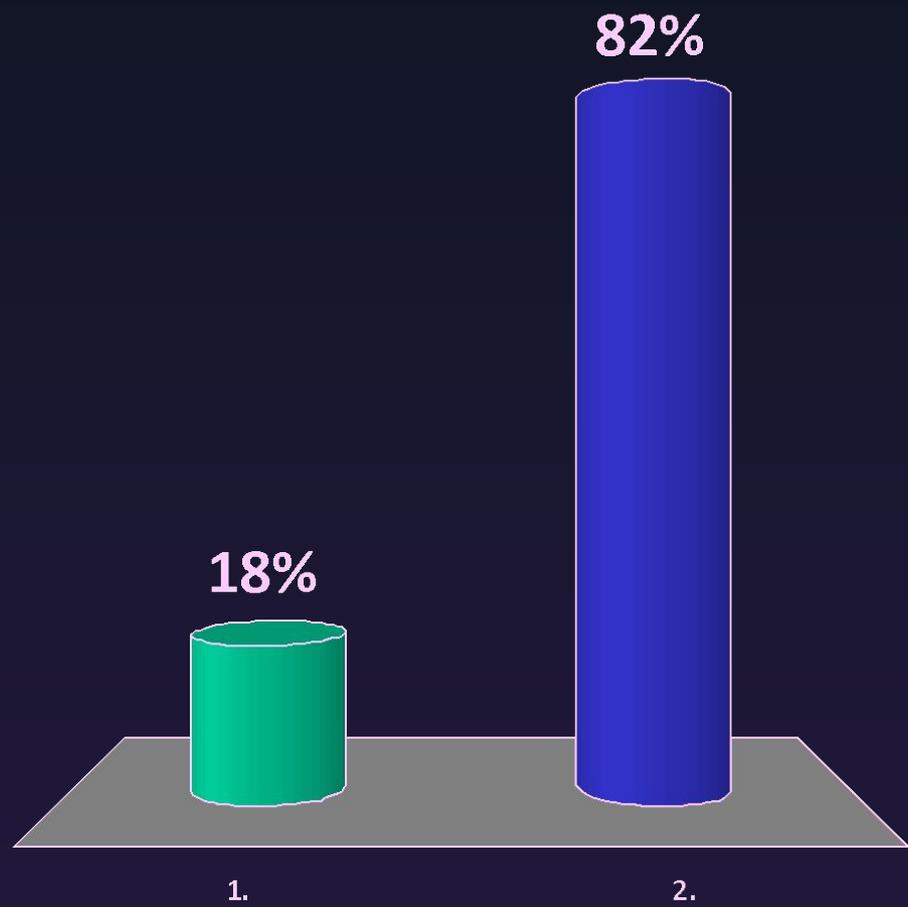
Миеломные клетки секретируют цитокины, которые стимулируют продукцию стромой факторов, поддерживающих рост и выживание миеломных клеток («цитокиновая петля»). Главную роль играет IL-6





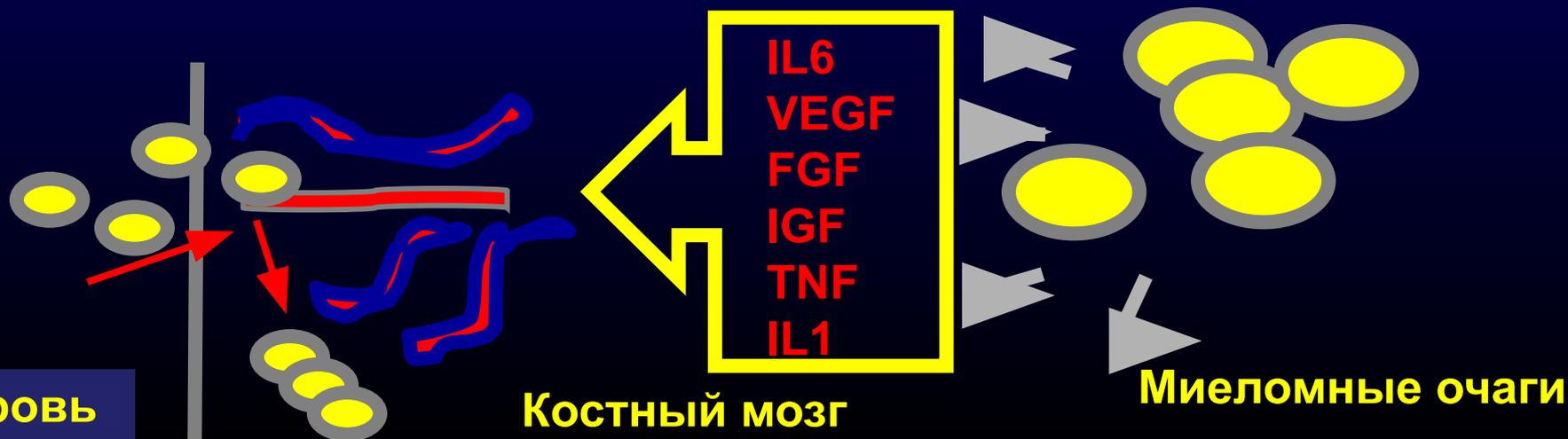
Имеет ли место при ММ стимуляция ангиогенеза как при метастазах рака?

1. **да, имеет**
2. **нет, не имеет**



Множественная миелома: механизмы патогенеза

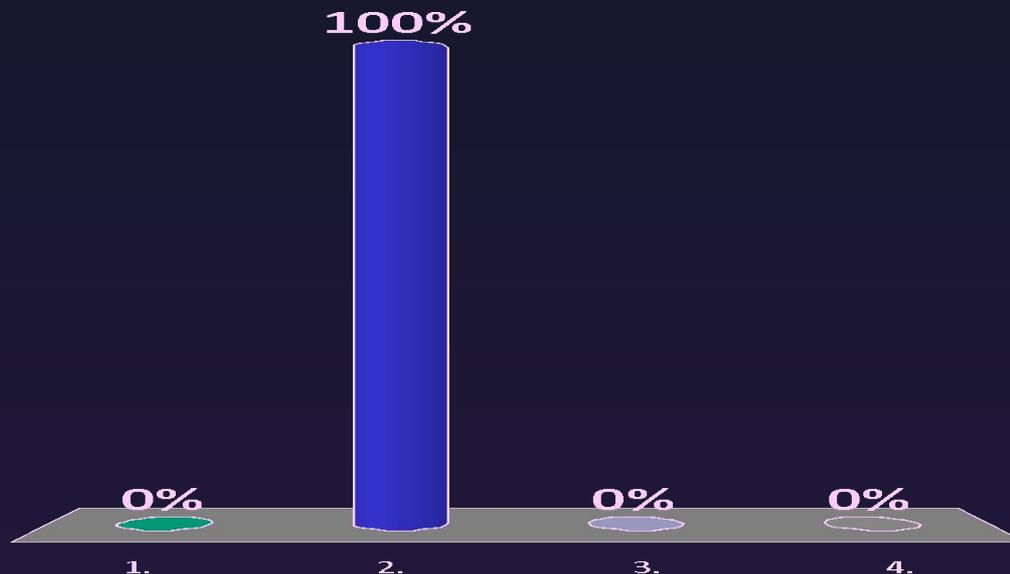
- В пораженных миеломой зонах освобождаются цитокины (VEGF, FGF), стимулирующие ангиогенез
- Усиленный ангиогенез ассоциируется с прогрессирующим ростом миеломной ткани





Какое утверждение о множественной миеломе (ММ) не верно?

1. ММ болеют преимущественно лица 60-75 лет
2. Дети и подростки болеют наравне со взрослыми
3. ММ у лиц моложе 30 лет – казуистика
4. ММ у молодых протекает более злокачественно



Распространенность множественной миеломы

✓ Составляет - 1% онкологических заболеваний
и 10% от всех гематологических опухолей

✓ Частота: 5,3 и 3,5 : 100 000 населения

✓ Средний возраст больных составляет 69 лет.

✓ На более ранний возраст приходится лишь
2-3% случаев.

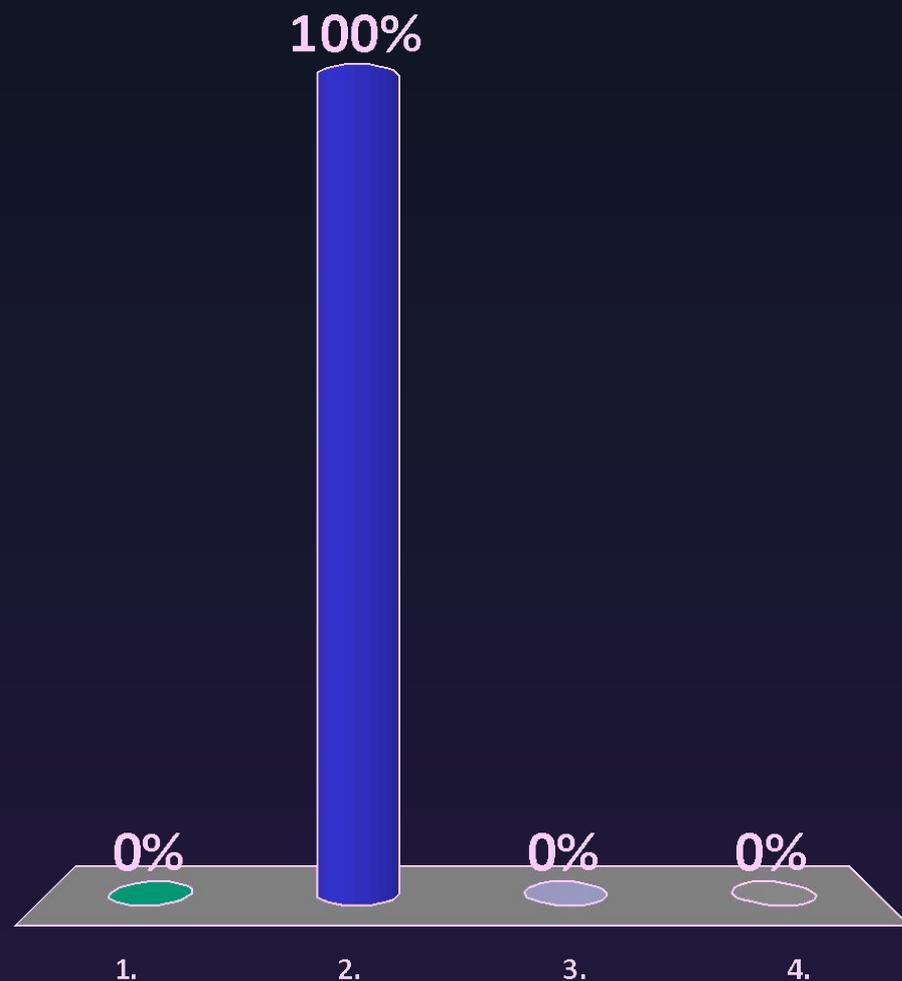
✓ Описаны единичные больные с ММ моложе 30 лет.

✓ Выживаемость 5-летняя – 25-30%



Какую стадию множественной миеломы выставили бы Вы пациенту С?

1. I стадия
2. II стадия
3. III стадия
4. IV стадия



Стадии ММ по Durie & Salmon

Стадия I

Критерии:

Уровень гемоглобина > 100 г/л

Уровень кальция в сыворотке нормальный или < 10.5 мг/дл

Нормальная структура костей по данным рентгенограммы или очаги солитарной плазмацитомы

Низкий уровень М-градиента

Уровень IgG < 50 г/л

Уровень IgA < 30 г/л

Белок Бенс-Джонса при электрофорезе < 4 г в сутки

• Стадия II

Показатели выше, чем в I стадии, но не достигают значений III стадии.

• Стадия III

Один или более следующих признаков:

- Уровень гемоглобина < 85 г/л
- Уровень кальция в сыворотке > 12 мг/dL
- Множественные поражения костей (более 3)
- Высокий уровень M-градиента
 - Уровень IgG > 70 г/л
 - Уровень IgA > 50 г/л
- Белок Бенс-Джонса при электрофорезе > 12 г в сутки

Дополнительные критерии диагноза ММ

- **А (анемия)** – Hb на 2 г/дл ниже нижней границы нормы или < 10 г/дл.
- **В (поражения костей)** – остеолитические очаги или остеопороз в сочетании с компрессионными переломами.
- **О (другое)** – симптомы увеличения вязкости крови, амилоидоз, рецидивирующие бактериальные инфекции (более 2-х эпизодов в течении 12 месяцев)

КЛАССИФИКАЦИИ ММ

Клинико-анатомическая классификация
(рентгенологического исследование скелета и
морфологического анализа пунктатов и
трепанатов кости)

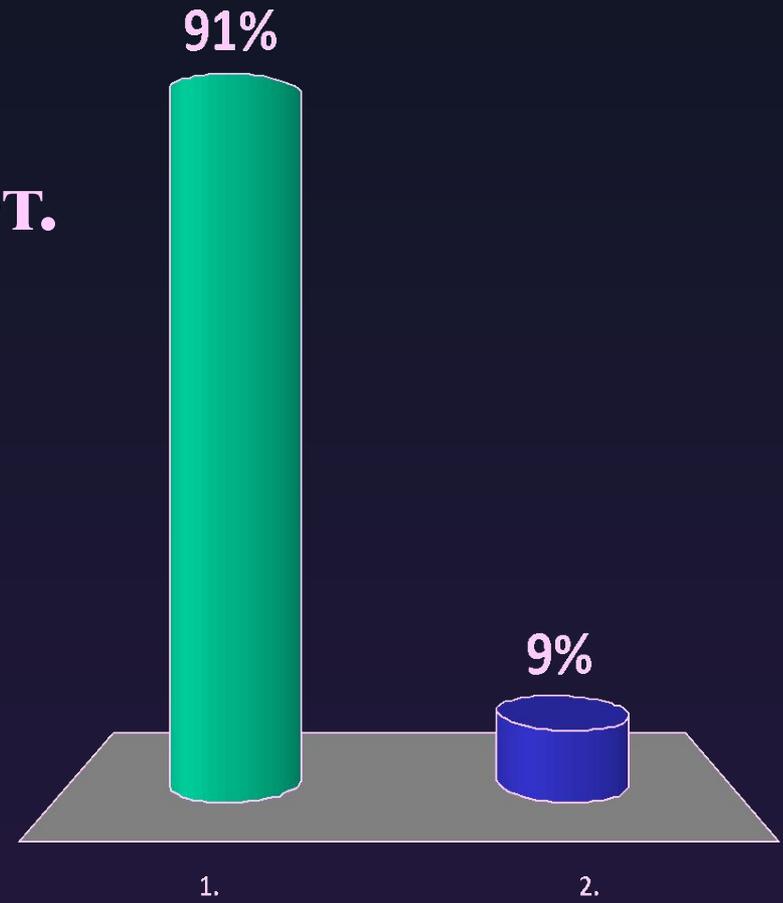
Диффузно-очаговая форма	60 %
Диффузная	24 %
Множественно-очаговая	15 %
Редкие формы:	1%

(склерозирующая, преимущественно висцеральная)



Существует «тлеющее» течение множественной миеломы (ММ) ?

1. Да, существует
2. Нет, такого понятия нет.



Классификация ММ по степени агрессивности

- 1. «Тлеющая» ММ без признаков прогрессирования в течение многих месяцев (лет) «бессимптомная миелома»**
- 2. Медленно прогрессирующая**
- 3. Быстро прогрессирующая**
- 4. «Агрессивная», в том числе ММ-саркома и острый плазмобластный лейкоз**

ФАЗЫ течения ММ

ХРОНИЧЕСКАЯ (развернутая)

ОСТРАЯ (терминальная)

**рефрактерность к ранее эффективной ХТ,
нарастающая миелодепрессия, прорастание опухоли в
мягкие ткани, внекостномозговые МТС,
плазмноклеточная лейкемия)**

Вероятный диагноз ММ

Один или более симптомов

1. М-компонент > 30 г/л
2. М-компонент < 30 г/л + пониженное содержание нормальных Ig
3. Протеинурия ВJ (> 50 мг/л)

Миелома Бенс-Джонса (ВJ)

1. Наличие пл. кл. в к/м.
2. ↓ нормальные Ig
3. Парапротейны внутри клеток
4. Протеинурия ВJ

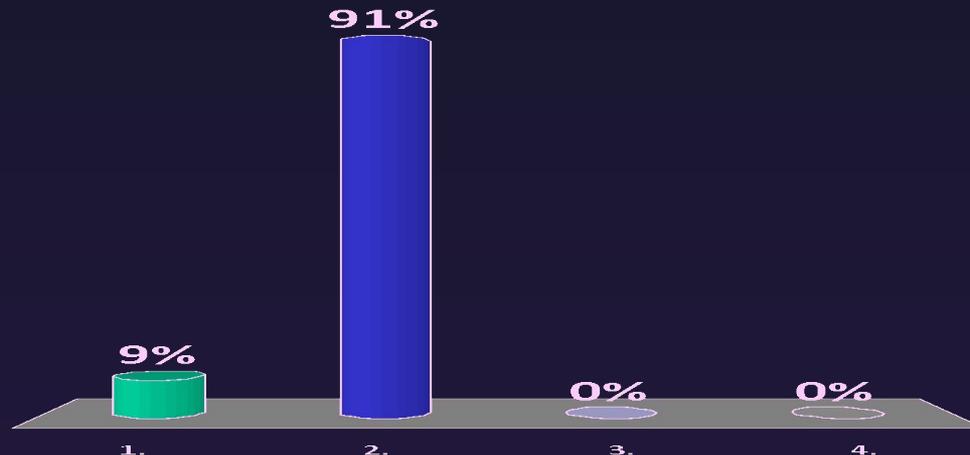
Ds

*Множественная миелома Бенс-Джонса
II стадия с синтезом парапротеина в виде
свободных легких kappa-цепей Ig очаговая
форма , впервые выявленная.*



Как влияет на прогноз множественной миеломы (ММ) секреция белка Бенс-Джонса?

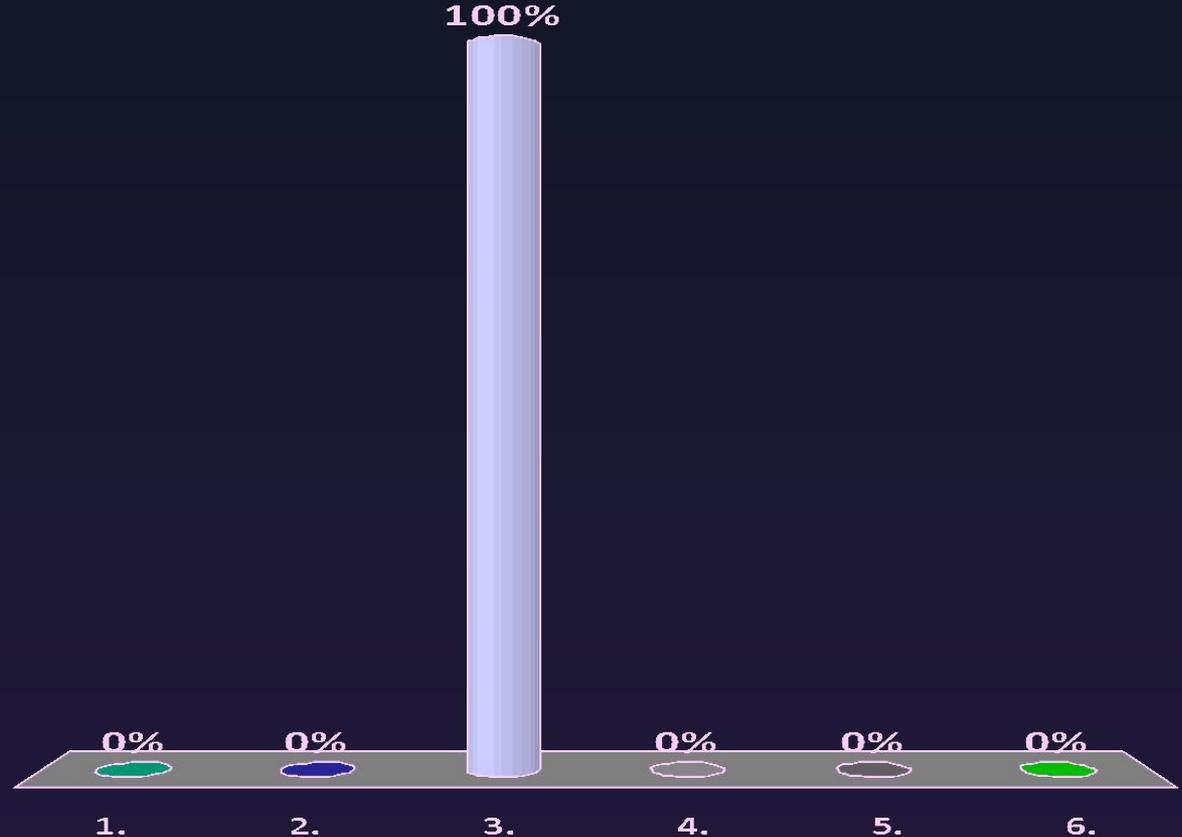
1. не влияет на прогноз
2. ухудшает прогноз
3. улучшает прогноз
4. определяет «тлеющий» вариант течения





Повреждение какого органа-мишени определяет негативное влияние секрета белка Бенс-Джонса на прогноз (ММ)?

1. печени
2. селезенки
3. **почек**
4. ЦНС
5. сердца
6. ЖКТ



V.G.M.Durie, S.K.Salmon (1975)

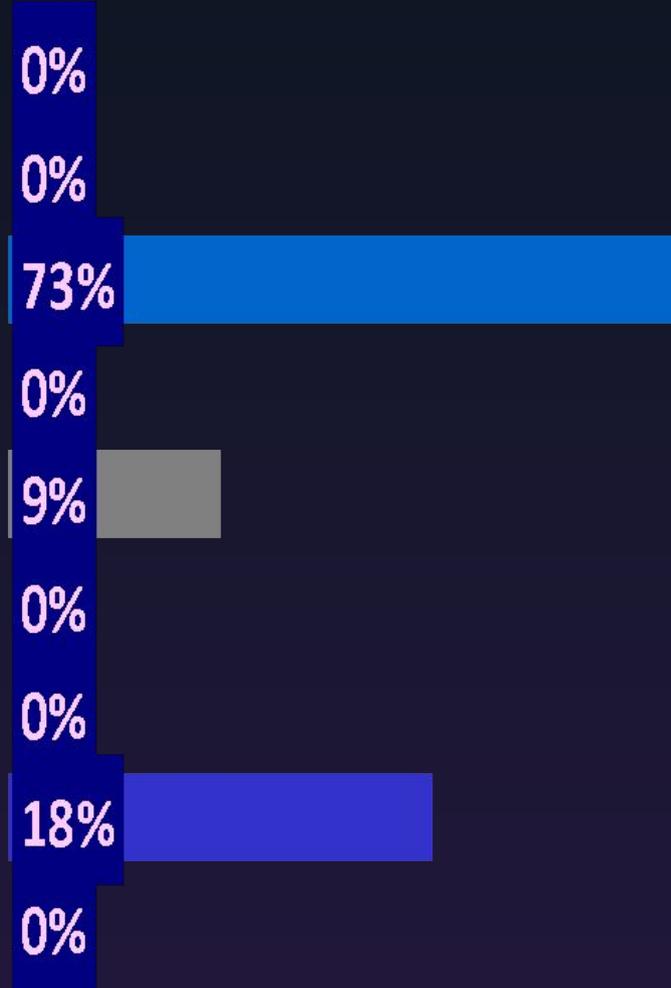
Стадии нефропатии при ММ

Стадия	Креатинин сыворотки	Медиана выжив-ти	Процент лиц, имеющих ВЈ в моче
А	≤ 2 мг/мл (< 177 мкмоль/л)	56,3 мес.	11%
В	> 2 мг/мл (> 177 мкмоль/л)	5 мес.	47%



Какие из перечисленных показателей не являются прогностическими для ММ?

1. $\beta 2$ -микроглобулин > 3.5 мг/дл
2. альбумин сыворотки < 35 г/л
3. хромосомные аномалии
4. креатинин > 2 мг/дл
5. С-реактивный белок > 0.8 мг/дл
6. возраст > 65 лет
7. гемоглобин < 100 г/л
8. повышение ЛДГ
9. лимфоцитоз более 30%



Факторы неблагоприятного прогноза

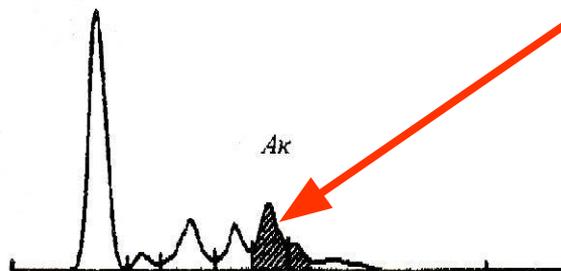
- Секреция белка Бенс-Джонса
- $\beta 2$ -микроглобулин > 3.5 мг/дл
- альбумин сыворотки < 35 г/л
- хромосомные аномалии
- креатинин > 2 мг/дл
- С-реактивный белок > 0.8 мг/дл
- возраст > 65 лет
- гемоглобин < 100 г/л
- повышение ЛДГ
- тромбоциты $< 130 \cdot 10^9$ /л

РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЛКОВ СЫВОРОТКИ И МОЧИ

Дата _____ Ф.И.О. пациента _____
 Учреждение, отделение Новосибирский ГГЦ

Электрофоретическое исследование белков сыворотки крови

Белковые фракции	%	Норма %
Альбумин	55.5-	62.4 72.2
Глобулины:		
альфа 1	3.1++	1.5 -2.7
альфа 2	11.3+	6.7 -10.5
бета	21.2+++	7.6 -12.6
гамма	8.9	8.5 -15.1



Комментарии: М-градиент в $\beta 2$ -зоне образован парапротеином Ак и составляет 17.5 % от общего белка сыворотки крови или 13. г/л.

Количественное исследование белков сыворотки крови:

Показатель	Значение	Норма	Ед. измерения	Метод
Общий белок	74	65-85	г/л	биуретовый
IgG	70	95-235	МЕ/мл	РИД
IgA	936	55-250	МЕ/мл	РИД
IgM	38	60-405	МЕ/мл	РИД
κ/λ	14.6	1.1-2.9		РИД
криоглобулины	нет	нет		инкубация при t +4 градуса С
СРБ	2.1	< 6.0	мг/л	нефелометрия
b2-m	6.1	< 3.0	мг/л	ИФА

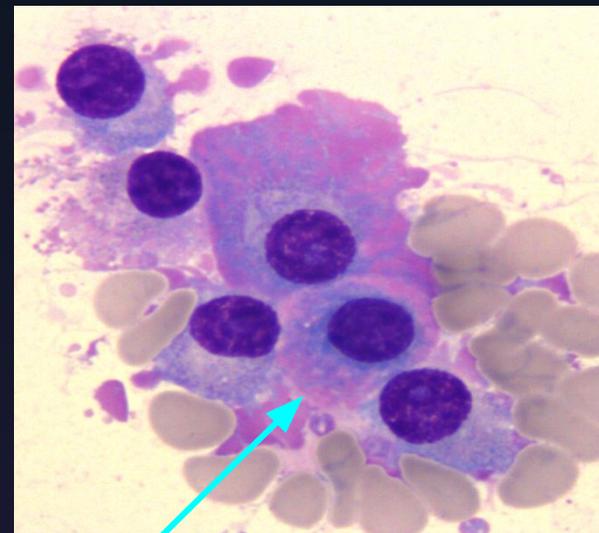
Электрофоретическое исследование белков концентрированной мочи:

На ЭФ-грамме - следы альбумина.

Следовой М-градиент в $\gamma 2$ -зоне образован за счет белка ВЖ (подтверждено в иммунофиксации с антисывороткой к свободным легким κ -цепям (κ -free)).

В $\beta 2$ -зоне - следы сывороточного парапротеина Ак.

**М-градиент –
 парапротеин
 из Ig класса А
 и легких κ -цепей Ig**



**«пламенеющие» клетки
 при миеломе,
 секретирующей легкие
 κ -цепи Ig**

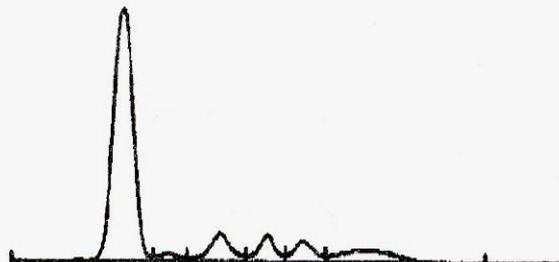
Заключение: Моноклональная секреция Ак (13.0 г/л) и белка Бенс-Джонса κ -типа (следовое количество). Вторичная гипогаммаглобулинемия. Повышение уровня $\beta 2$ -микроглобулина в сыворотке, количество СРБ в пределах нормы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЛКОВ СЫВОРОТКИ И МОЧИ

Дата **11.09.08.** Ф.И.О. пациента _____
 Учреждение, отделение Новосибирский ГГЦ

Электрофоретическое исследование белков сыворотки крови

Белковые фракции	%	Норма %
Альбумин	73.9+	62.4 72.2
Глобулины:		
альфа 1	2.	1.5 -2.7
альфа 2	7.	6.7 -10.5
бета	9.7	7.6 -12.6
гамма	7.4--	8.5 -15.1



Комментарии : На ЭФГ патологических градиентов не обнаружено, но в иммунофиксации в β -2 зоне выявляется следовое количество парапротеина А λ .

Количественное исследование белков сыворотки крови:

Показатель	Значение	Норма	Ед. измерения	Метод
Общий белок	63	65-85	г/л	биуретовый
IgG	96	95-235	МЕ/мл	РИД
IgA	155	55-250	МЕ/мл	РИД
IgM	78	60-405	МЕ/мл	РИД
к/л	1.6	1.1-2.9		РИД
криоглобулины	нет	нет		инкубация при t +4 градуса С
СРБ	2.4	< 6.0	мг/л	нефелометрия
β 2-м	1.3	< 3.0	мг/л	ИФА
ЦИК	31	<66	УЕ	осаждение в ПЭГ (микрометод)

Электрофоретическое исследование белков концентрированной мочи:

Следы альбумина. Белок Бенс-Джонса не выявлен (иммунофиксация).

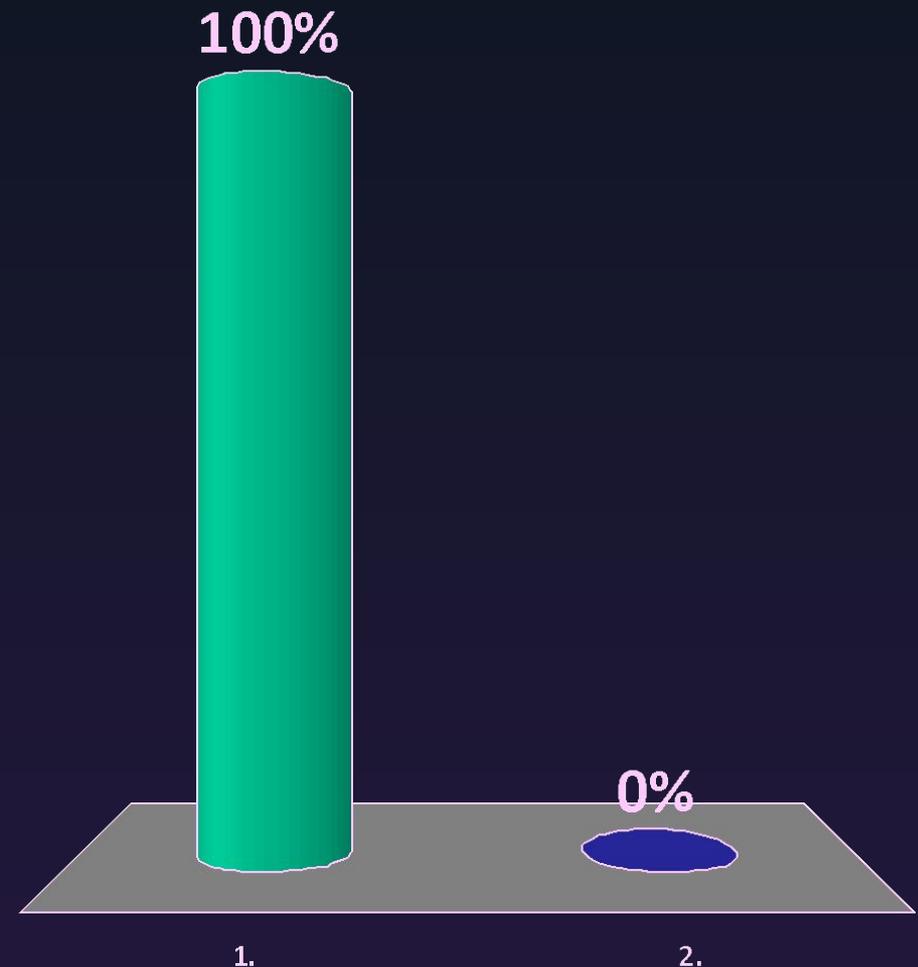
**Динамика
снижения М-
градиента –
на фоне терапии**

Заключение : Низкий уровень моноклональной секреции А λ .
 Уровень нормальных иммуноглобулинов не снижен.
 Содержание β 2 - микроглобулина и СРБ в норме.



Является ли анемия серьезным фактором прогноза ММ?

1. да, является
2. нет, не является



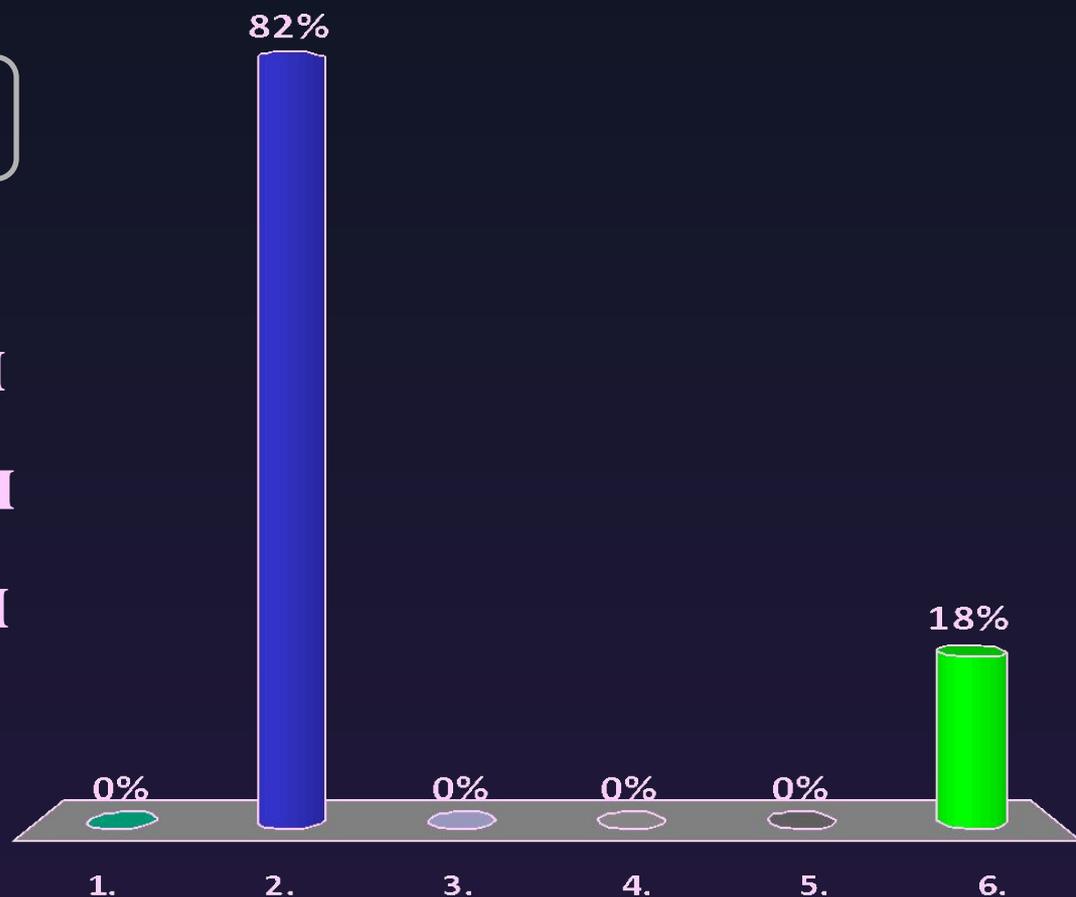
Медиана выживаемости больных М.М. в зависимости от уровня Hb

Уровень Hb	Медиана выживаемости
> 100г/л	61 мес
< 100г/л	36 мес



Какой признак не относится к остео-медуллярному синдрому при ММ ?

1. анемия
2. лимфоцитопения
3. лейкопения
4. тромбоцитопения
5. гиперкальциемия
6. гиперкальциурия



Остео-медулярный синдром:

Синдром недостаточности нормального кроветворения:

- **Анемия** (плазмноклеточная инфильтрация КМ, токсическое влияние продуктов азотного обмена при миеломной нефропатии в результате развития ХПН, снижение продукции эндогенного эритропоэтина)
- **Тромбоцитопения и лейкопения** (при развернутой стадии процесса из-за вытеснения кроветворных ростков опухолевой тканью)

С-м нарушения минерального обмена:

- **Гиперкальциемия** (тошнота, рвота, сонливость, затемнение сознания)
- **Гиперкальциурия**

Остео-медулярный синдром:

Оссалгический-остеодеструктивный синдром

- **Деструкции плоских костей** (череп, таз, грудина, ребра, позвонки, эпифизы трубчатых костей)
- **Боли**, опухоли, патологические переломы
- **Деформация костей** скелета

Rg- дефекты:

очаги деструкции округлой формы «дырявый череп», «симптом пробойника», остеопороз, сплюснутые рыбы позвонки, опухоль кости.

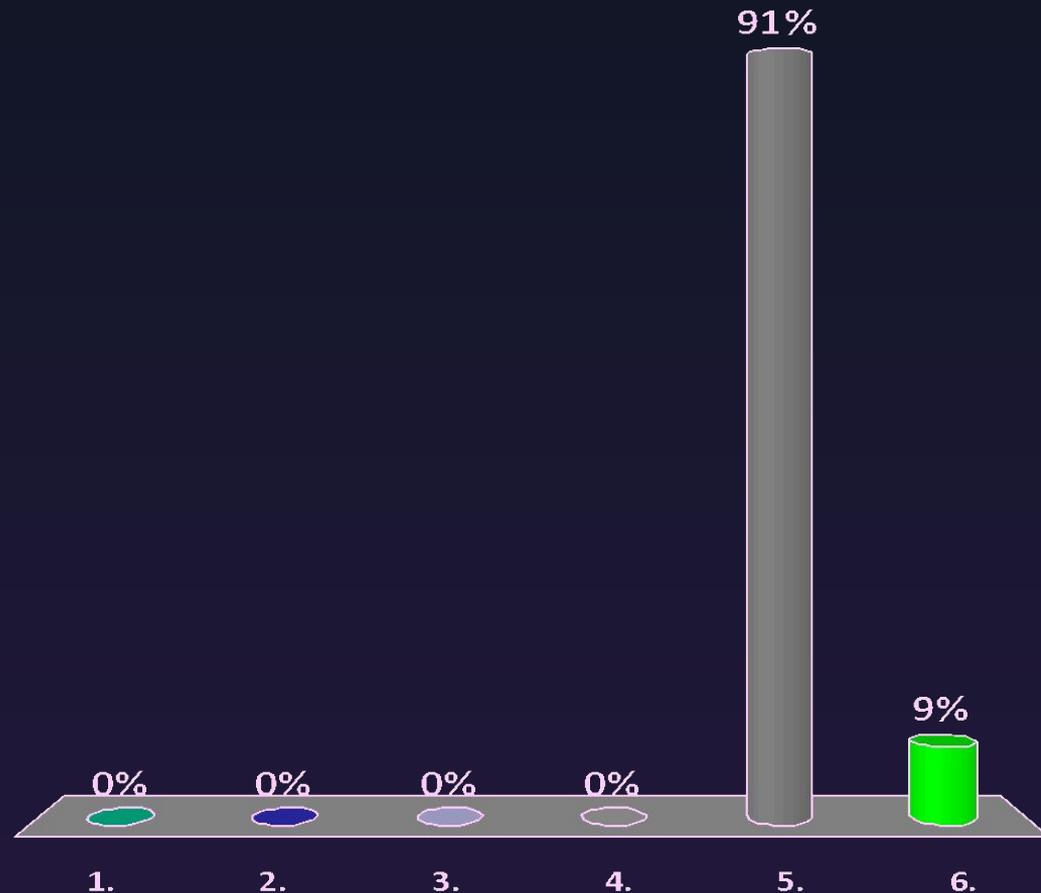
Неврологический с-м:

- корешковый с-м, церебральный с-м, параплегии, периферическая нейропатия.



Какой признак не относится к синдрому белковой патологии при ММ ?

1. краниалгии
2. вторичный иммунодефицит
3. нефропатия
4. гипервискозный синдром
5. полинейропатия
6. параамилоидоз



Синдром белковой патологии

Обусловлен гиперпродукцией плазматическими клетками парапротеинов (патологических Ig или их легких цепей - белка Бенс-Джонса)

Лабораторные проявления:

- ✓ Парапротеинемия (↑ М-градиент)
- ✓ Гиперпротеинемия с диспротеинемией (↑ О. белка выше 90-100 г/л за счет гиперглобулинемии, ↓ альбуминов, ↓ нормального γ-глобулина)
- ✓ ↑ СОЭ
- ✓ Стойкая протеинурия

Синдром белковой патологии

- ✓ **С-м вторичного иммунодефицита (уменьшение продукции нормальных Ig)(60-70% пациентов)**
 - пневмонии, рецидивирующие бронхиты, инфекции мочевыводящих путей (циститы, пиелонефриты), ОРЗ, опоясывающий герпес.
- ✓ **С-м поражения почек (миеломная нефропатия)(75-80%пациентов)**
 - протеинурия** (легкие цепи Ig – белок Бенс-Джонса от 1 г/сутки до 15 г/сутки и более)
 - ХПН** (с-мы интоксикации: общая слабость, анорексия, тошнота, головные боли; гипоизостенурия азотемия, усугубление тяжести анемии), ↑ мочевины, креатинина, ↓ клубочковой фильтрации

Синдром белковой патологии

Клинические проявления:

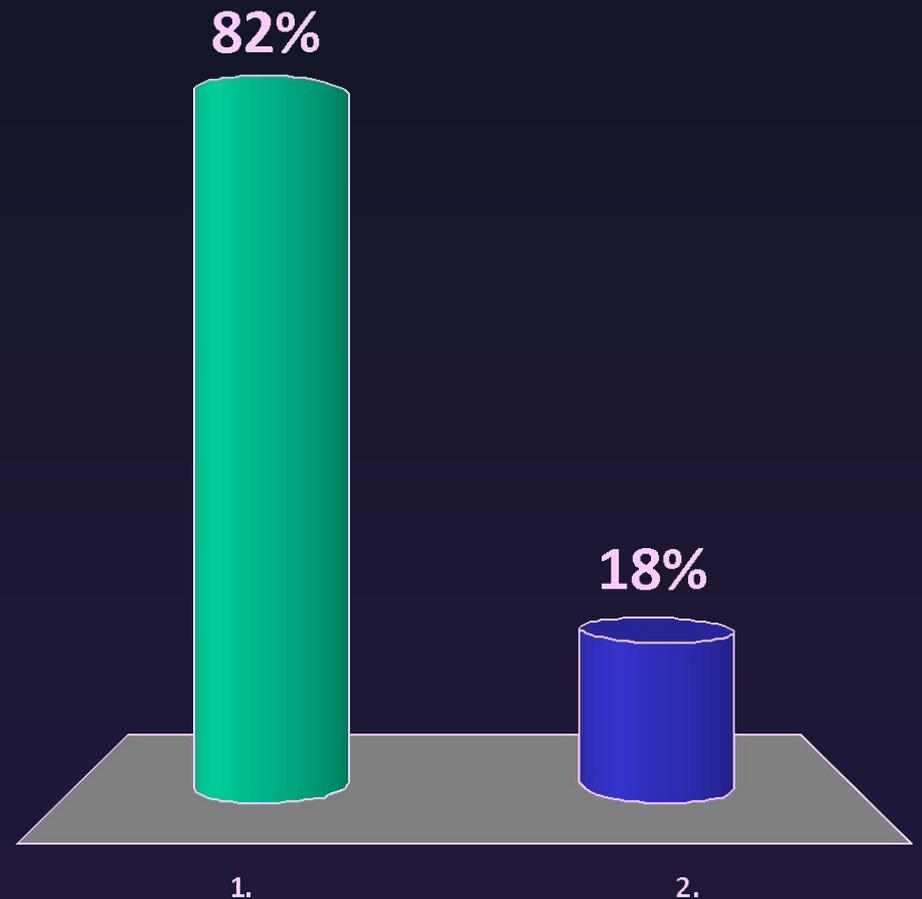
- ✓ **С-м повышенной вязкости крови (гипервискозный с-м): возникает при миеломе А (↑ IgA)**
 - нарушение микроциркуляции (головная боль, головокружение, онемение, слабость в руках и ногах, трофическими изменениями кожи)
 - снижение остроты зрения, мелькание мушек перед глазами
 - геморрагический с-м (кровотечения из слизистых, петехиальные кожные геморрагические сыпи)
- ✓ **Параамилоидоз** у 15% пациентов (поражение органов, богатых коллагеном) – сосуды, мышцы, дерма, сухожилия, суставы.

- После достижения полной клинико-гематологической ремиссии и исчезновения М-градиента больному проведена тандемная ТПСЖК
- В настоящий момент пациент жив, ремиссия сохраняется



Является ММ высокочувствительной опухолью к химиотерапии?

1. да, является
2. нет, не является



Противоопухолевая терапия ММ

I. Стандартная химиотерапия

**II. Высокодозная ПХТ + тандемная
АТСК**

III. Лучевая терапия

Лечение ММ

Терапией выбора являются курсы с мельфаланом:

- Протокол МР (Мельфалан+Преднизолон) у пожилых пациентов (старше 65 лет)
- Комбинации циклофосфана и дексаметазона (Сy+Dex)
- ПХТ: М-2, VMCP/VBAP у пациентов моложе 65 лет

При резистентных формах у молодых пациентов

- VAD + аутологичная ТСКК

Полная ремиссия:

1. Отсутствие парапротеина в моче/крови дважды с интервалом 4 недели
2. Число плазмоцитов в костном мозге менее 5%
3. НЬ - более 100 г/л (отсутствие потребности в гемотрансфузиях)
4. Са крови менее 3 ммоль/л
5. N уровень креатинина
6. Нет прогрессии в старых очагах

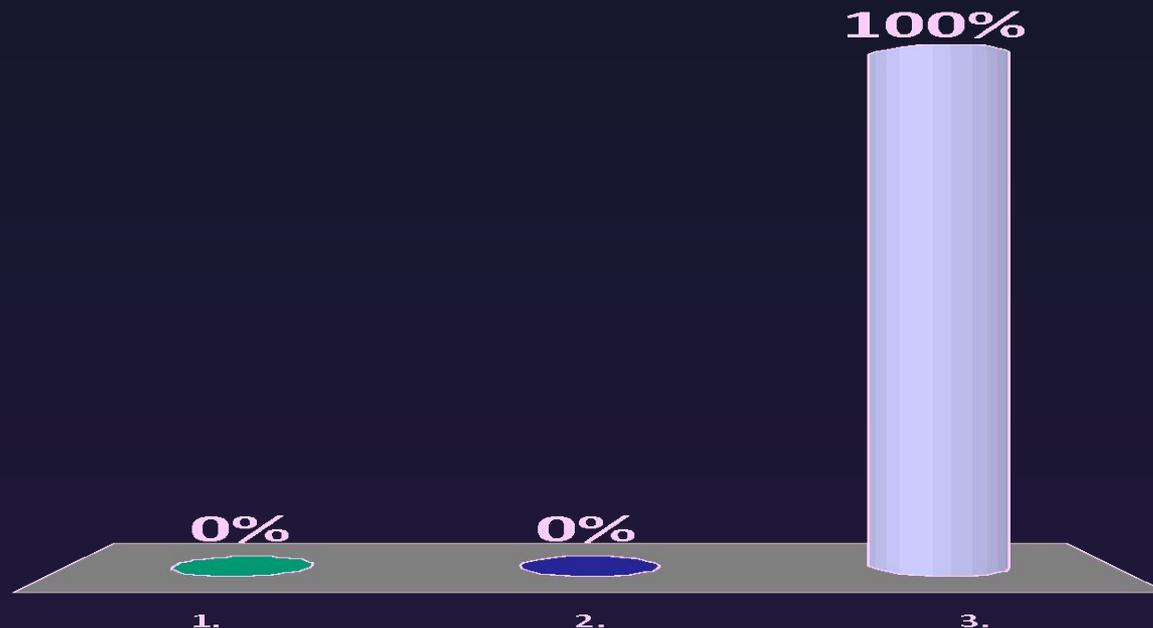
Фазы развития множественной миеломы на фоне ПХТ





Приоритетная задача таргетной терапии это:

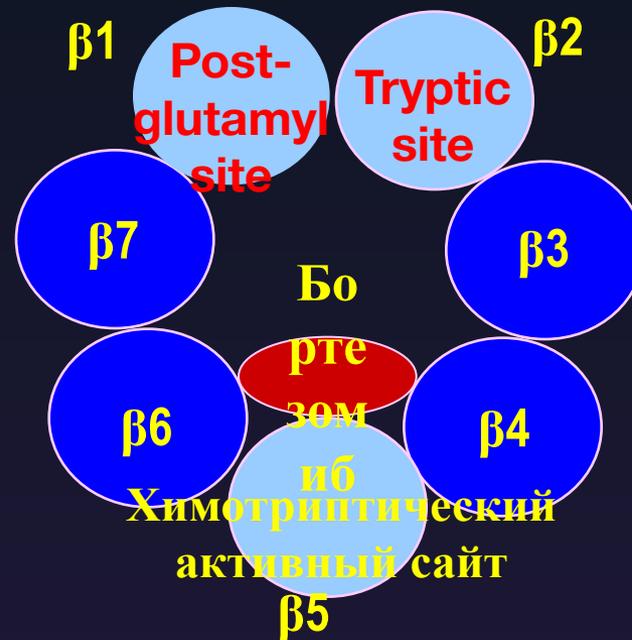
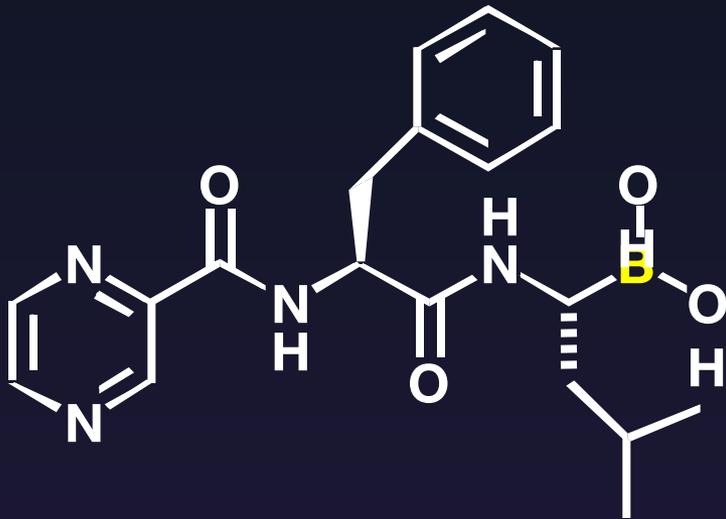
1. преодоление химиорезистентности опухоли
2. повышение химиочувствительности
3. **повышение избирательности воздействия**



Бортезомиб (Велкейд)

Дериват борной кислоты

Срез β -кольца протеасомы 26 S



обратимый ингибитор
химотриптического активного сайта β -
субъединицы протеасомы

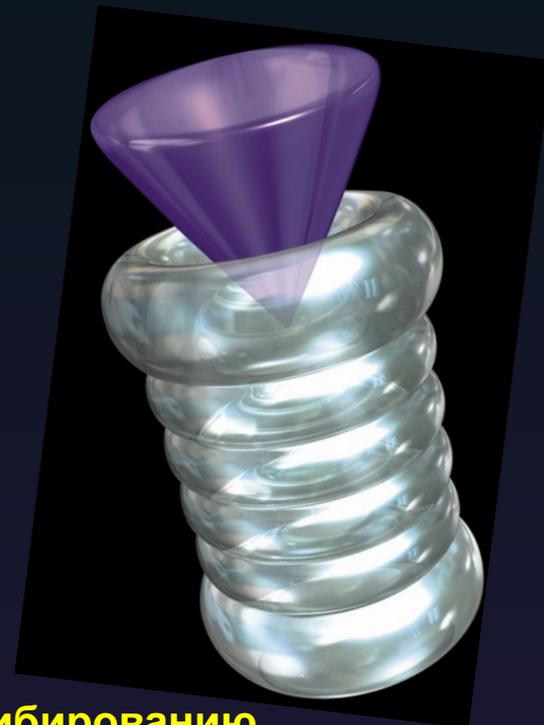
Механизм действия

1 Протеосома 26S это крупный
лизоцимный комплекс, который
разрушает помеченные
убитином белки

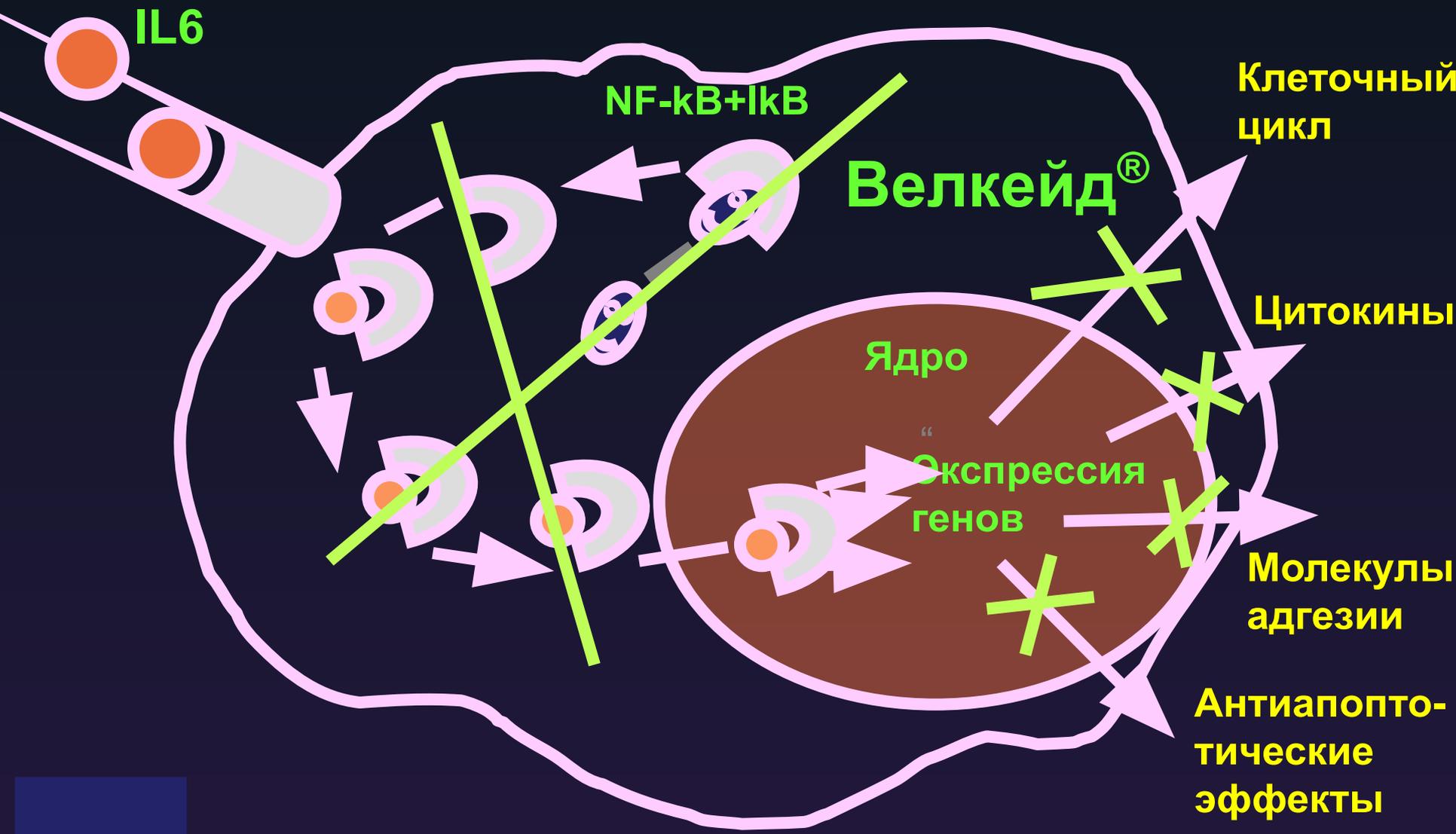


2 Бортезомиб обратимый ингибитор
хемотрипсин подобной активности
протеосомы 26S

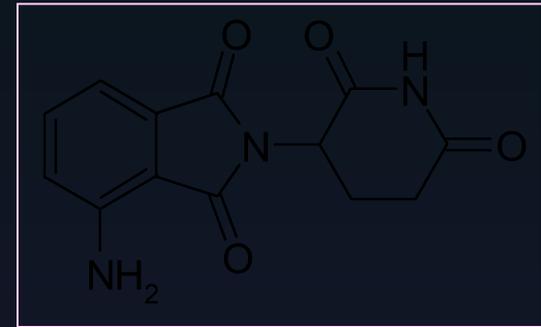
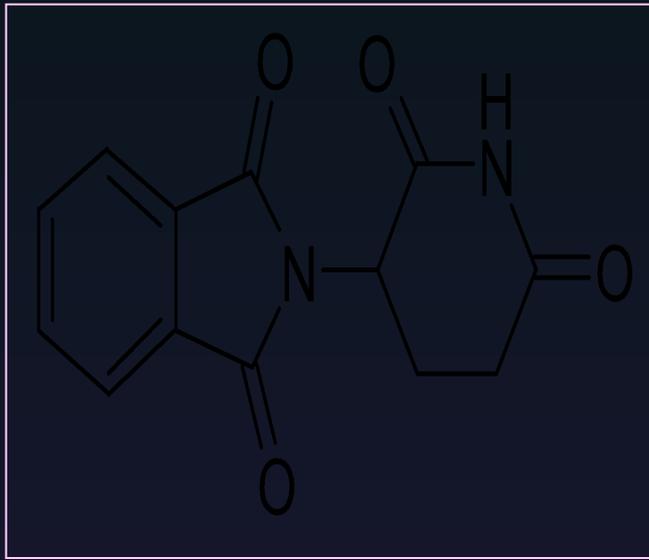
3 Благодаря ингибированию
протеосомы 26S бортезомиб
блокирует распад обменных
белков, которые накапливаясь в
клетке приводят к ее гибели



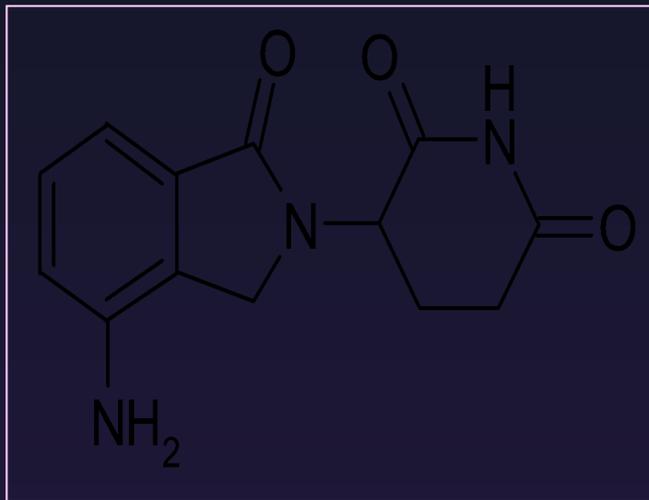
Биологические эффекты бортезомиба (Велкейда)



Талидомид



СС- 4047 (Актимид™)



**Леналидомид (Ревлимид™)
(СС-5013)**

Иммуномодуляторы аналоги талидомида (IMiDs)

Ингибируют секрецию TNF- α

Стимулируют пролиферацию T-клеток, выработку IL-2

Ингибиция MAPK сигналов

Ингибирование IL-6 и выработку факторов роста клеток MM

Регулирование NF- κ B

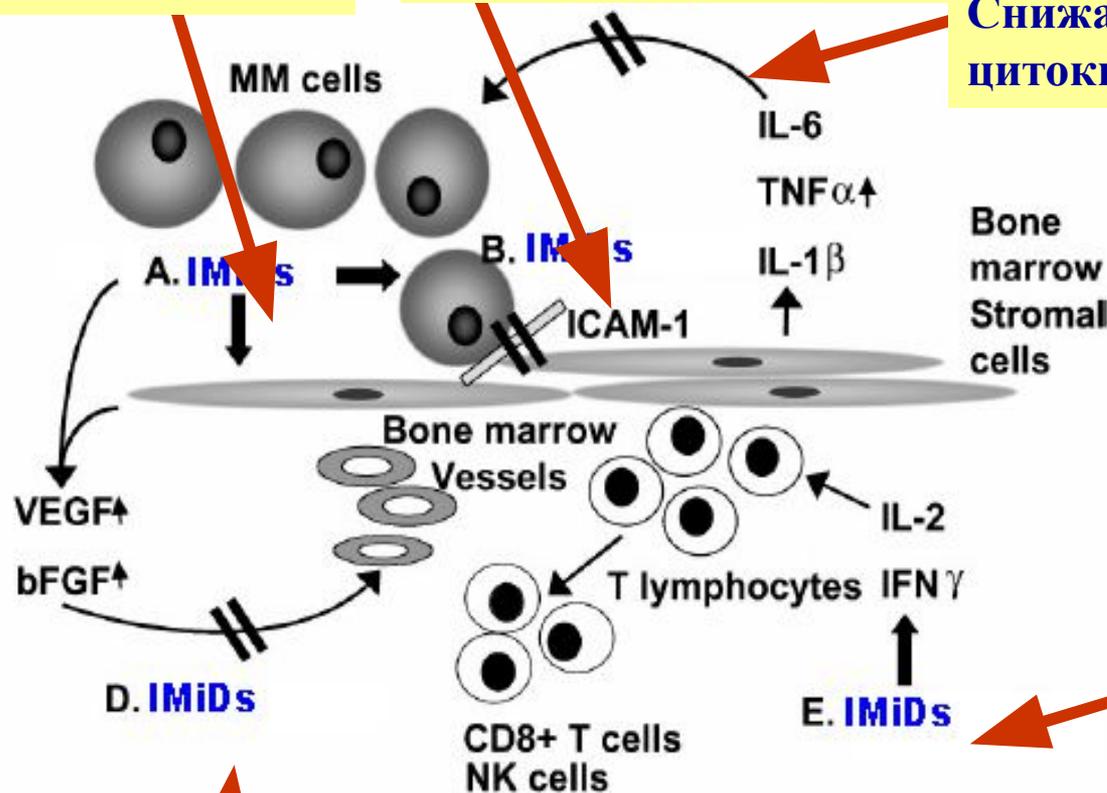
Более эффективны чем талидомид в супрессии опухолевого роста и ангиогенеза

Механизм действия Талидомида и его аналогов

Арест клеток ММ в фазе G1 и индукция апоптоза

Уменьшает прикрепление клеток ММ к BMSC

Снижает активность цитокинов



Индукцирует клеточный анти-ММ иммунный ответ

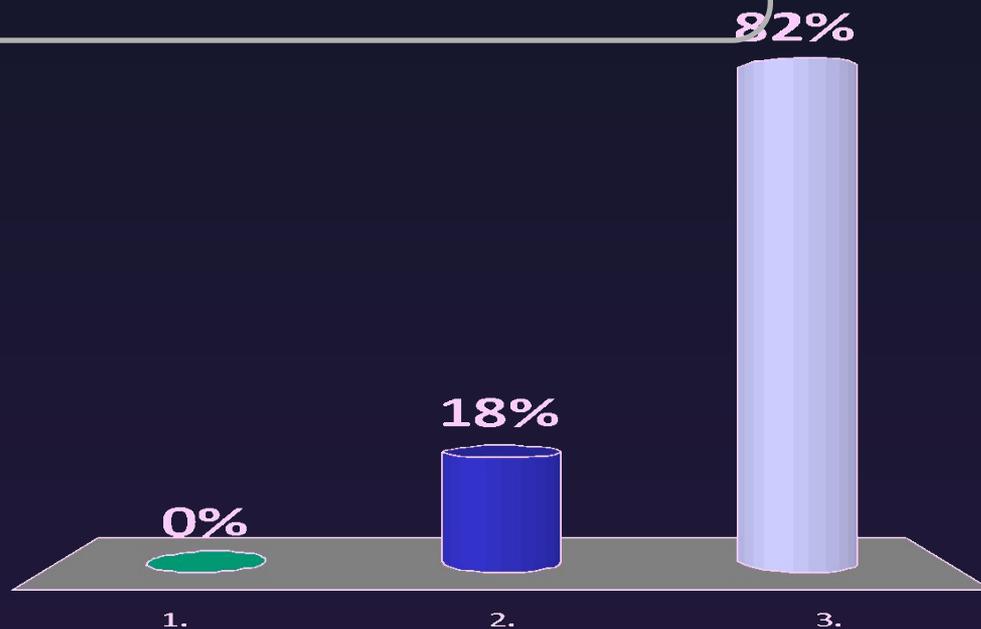
Уменьшает ангиогенез

Richardson *et al. Blood* 2002;100:3063–7
Richardson *et al. Annu Rev Med*
2002;53:629–67



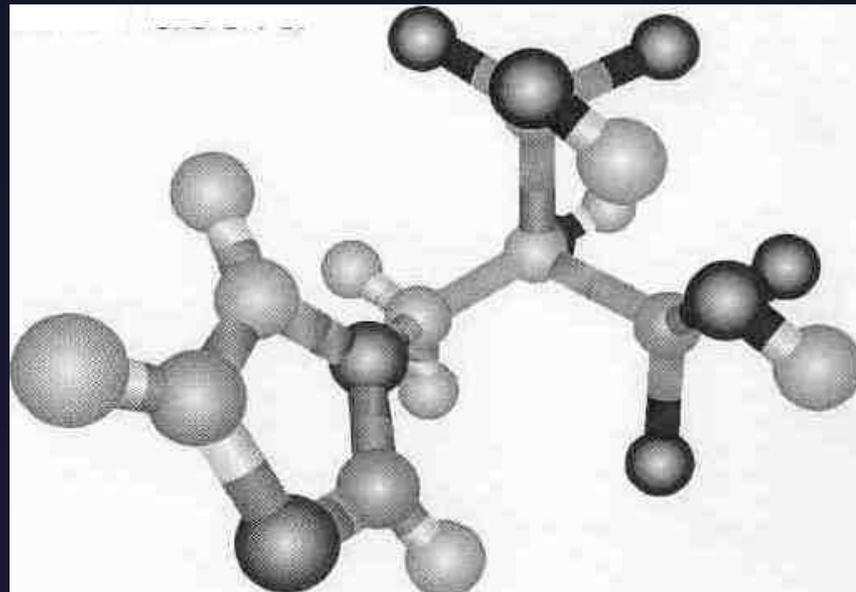
Цель использования препаратов золедроновой кислоты:

1. цитостатическое действие на опухоль
2. преодоление химиорезистентности опухоли
3. симптоматическое лечение (терапия сопровождения)



ЗОМЕТА® (золедроновая кислота)

- Зомета принадлежит к классу новых, высокоэффективных бисфосфонатов
 - Гетероциклический nitrogen-содержащий бисфосфонат
 $C_5H_{10}N_2O_7P_2 \cdot H_2O$
- Состоит из:
- Основной бисфосфонатной части
 - Имидазольного кольца с двумя атомами азота



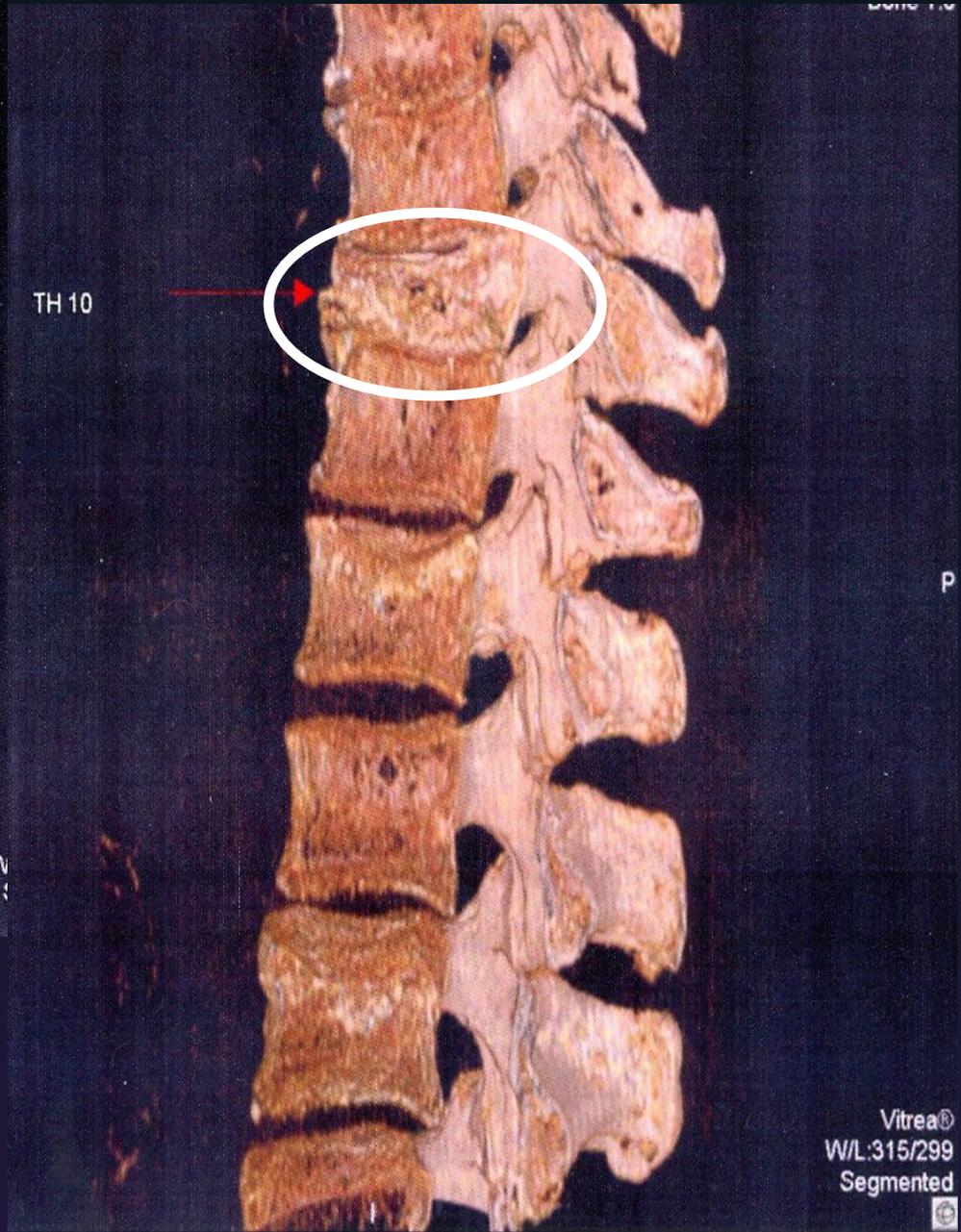
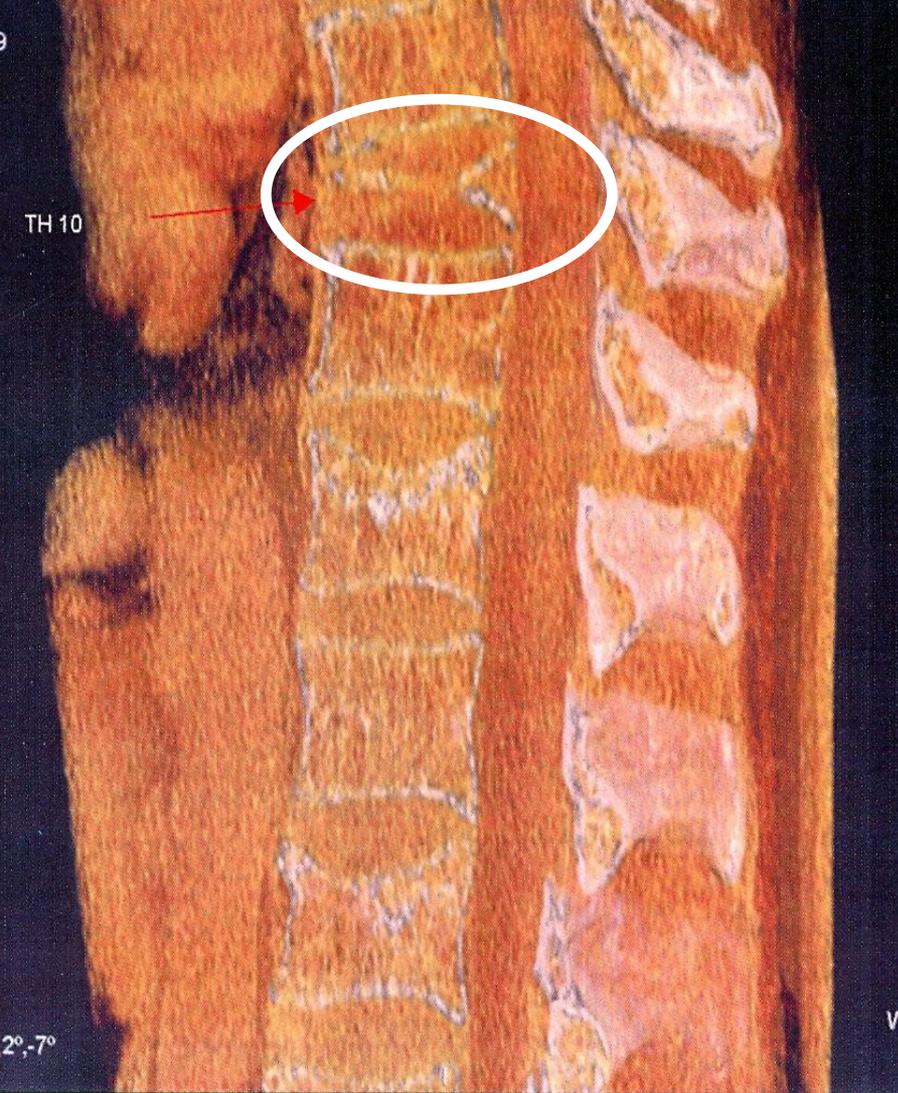
март 2010 г

В динамике КТ сентябрь 2009 – март 2010 гг :
появление **множественных**
остеодеструктивных очагов в костях черепа,
ребер, проксимальных отделов плечевых и
бедренных костей.

При поступлении в ГГЦ состояние больного
тяжелое, выраженные оссалгии, вынужденная
поза в постели.

Начат курс по протоколу **PAD**

Контроль после 3 курса



- После 3 курсов – оссалгии исчезли, в уровень секреторного парапротеина снизился **в 3 раза**, больной ведет активный образ жизни (последний курс проходил амбулаторно)
- После 10 курсов взят на ВДХТ с трансплантацией периферических стволовых клеток, проведена тандемная ТПСК (клиника ИКИ по федеральной квоте)
- С 2011 года – без лечения, М-градиент - 0%
- **ремиссия сохраняется, возвращен к труду**



Успехов Вам коллеги!