

Парапротеинемические гемобластозы

Классификация лейкозов.

По гисто- (cito-) генезу, характеру и направлению дифференцировки разрастающихся клеток:

Среди **острых лейкозов** выделяют:

- недифференцированный;
- миелобластный;
- лимфобластный;
- монобластный (миеломонобластный);
- эритробластный;
- мегакариобластный.

Среди **хронических лейкозов**

Лейкозы миелоцитарного происхождения:

- хронический миелоидный лейкоз;
- эритремия;
- истинная полицитемия Вакеза-Ослера и др.

Лейкозы лимфоцитарного происхождения:

- хронический лимфоидный лейкоз;
- лимфоматоз кожи (болезнь Сезари);
- **парапротеинемические лейкозы** (миеломная болезнь, первичная макроглобулинемия Вальденстрема, болезнь тяжелых цепей Франклина).

Лейкозы моноцитарного происхождения:

- хронический моноцитарный лейкоз;
- гистиоцитозы.

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.

Концепция моно- и поликлональных гаммапатий

Вальденстрем, 1961 г

Поликлональная гаммапатия
характерна для заболеваний воспалительной природы, различных реактивных состояний

Моноклональная иммуноглобулинопатия
представляет собой синдром, выражающийся в накоплении в сыворотке крови и/или моче больных однородных ИГ или их фрагментов



«злокачественная»
сопровождает В-клеточные опухоли
25%

"доброкачественная" при различных заболеваниях, не относящихся к В-лимфопролиферативным (симптоматическая МГ) **5-10%**
и МГ у практически здоровых людей "идиопатическая" или "эссенциальная" **70%**

Основные дефиниции

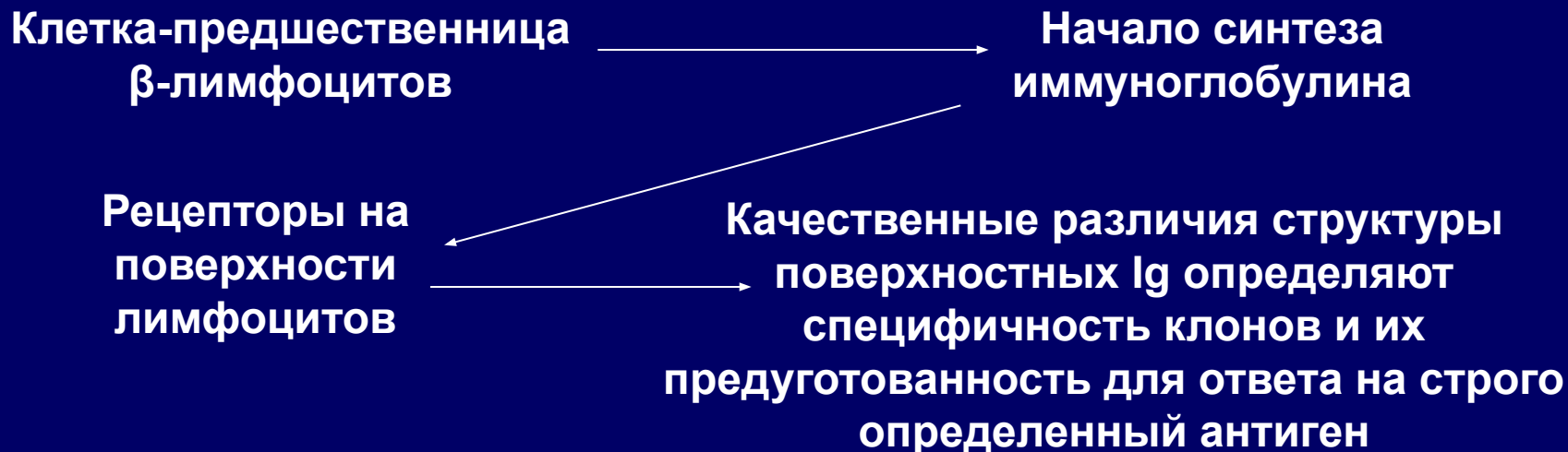
Парапротеинемия – состояние нарушенного белкового состава сыворотки крови за счет появления белков аномальной структуры (парапротеинов), представляющих собой иммуноглобулины или фрагменты их молекул.

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

Все ПГ являются моноклональными опухолями (парапротеины однородны по классу, типу легких цепей, алло- и идиотипу)

Моноклональные гаммапатии

- Моноклональные гаммапатии – опухоли системы β -лимфоцитов, способные секретировать моноклональный иммуноглобулин.



Моноклональные гаммапатии

- При парапротеинемических гемобластозах опухолевые элементы сохраняют способность к синтезу Ig с измененной структурой и в количестве, прямо пропорциональному размеру опухоли.
- Они называются патологическими Ig (PIg)
- Антитела быстро разрушаются

Множественная миелома

- Синонимы – миеломная болезнь.
- Плазмоклеточная опухоль.

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
4. Анемия
5. повышение вязкости крови

Диагностика миеломной болезни

Классической триадой симптомов миеломной болезни является

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

Диагноз можно считать достоверным при выявлении двух первых признаков.

Макроглобулинемия Вальденстрема

Макроглобулинемия Вальденстрема

впервые описана в 1944 году J.Waldenstrom как
синдром, проявляющийся картиной

сублейкемического лимфолейкоза в сочетании с

высоким уровнем моноклонального

иммуноглобулина М и высокой вязкостью крови без
тромбоцитопении

Макроглобулинемия Вальденстрема

- встречается в 10 раз реже, чем множественная миелома,
- чаще у мужчин.
- Возраст больных от 30 до 90 лет, средний возраст около 60 лет

Макроглобулинемия Вальденстрема

формы заболевания:

- 1) бессимптомную;
- 2) медленно прогрессирующую (средняя продолжительность жизни более 5 лет)
- 3) быстро прогрессирующую (средняя продолжительность жизни около 2,5 лет)

Макроглобулинемия Вальденстрема

В клинической картине МВ выделяют:

- 1) **общие симптомы** (слабость, потливость, утомляемость, артралгии, субфебрилитет, снижение массы тела);
- 2) **гиперпластический синдром**, встречающийся значительно чаще, чем при ММ (лимфаденопатия, гепато- и спленомегалия выявляются у 50% больных);
- 3) **геморрагический синдром**, нередко являющийся первым по времени и ведущим проявлением заболевания; его развитие обусловлено гиперпротеинемией, повышенной вязкостью и возникающими в этой связи функциональными нарушениями тромбоцитов;
- 4) **синдром повышенной вязкости**, встречающийся у 60% пациентов и выраженный значительно более резко, чем при ММ; наиболее грозное его проявление - **парапротеинемическая кома**, которая связана с нарушением кровообращения в мелких сосудах головного мозга;

Макроглобулинемия Вальденстрема

В отличие от ММ при МВ

1. Практически не выявляются поражения костей.
2. Редкое развития хронической почечной недостаточности, несмотря на нередкое наличие в моче белка Бенс-Джонса. Из-за больших размеров IgM не проникают в мочу – **протеинурия редка**
3. Как и при ММ возможно развитие параамилоидоза.

Макроглобулинемия

Вальденстрема

- Доминирует синдром гипервязкости крови
- Страдают пожилые
- Из глобулинов превалирует IgM
- При клинической картине уровень парапротеинов более 30 г/л
- IgM взаимодействует с миелиновой оболочкой, поэтому часты неврологические симптомы: нейропатия, снижение зрения, парезы

Макроглобулинемия Вальденстрема

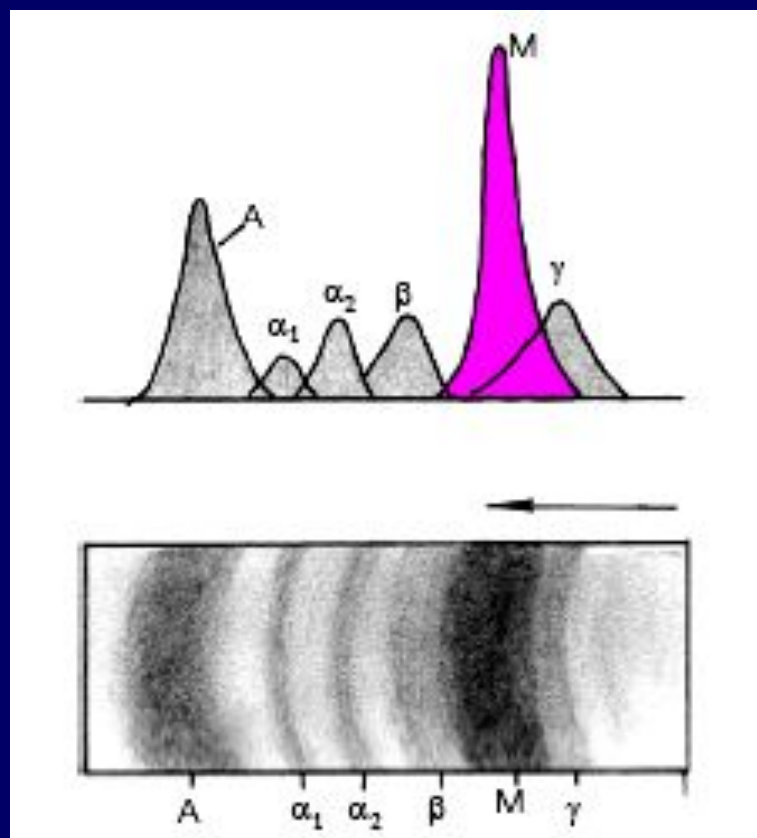
Лабораторная диагностика

1. частое развитие **анемии**,
2. **абсолютный лимфоцитоз** (чаще с нормальными, незначительно повышенным или сниженным количеством лейкоцитов),
3. **ускорение СОЭ**.

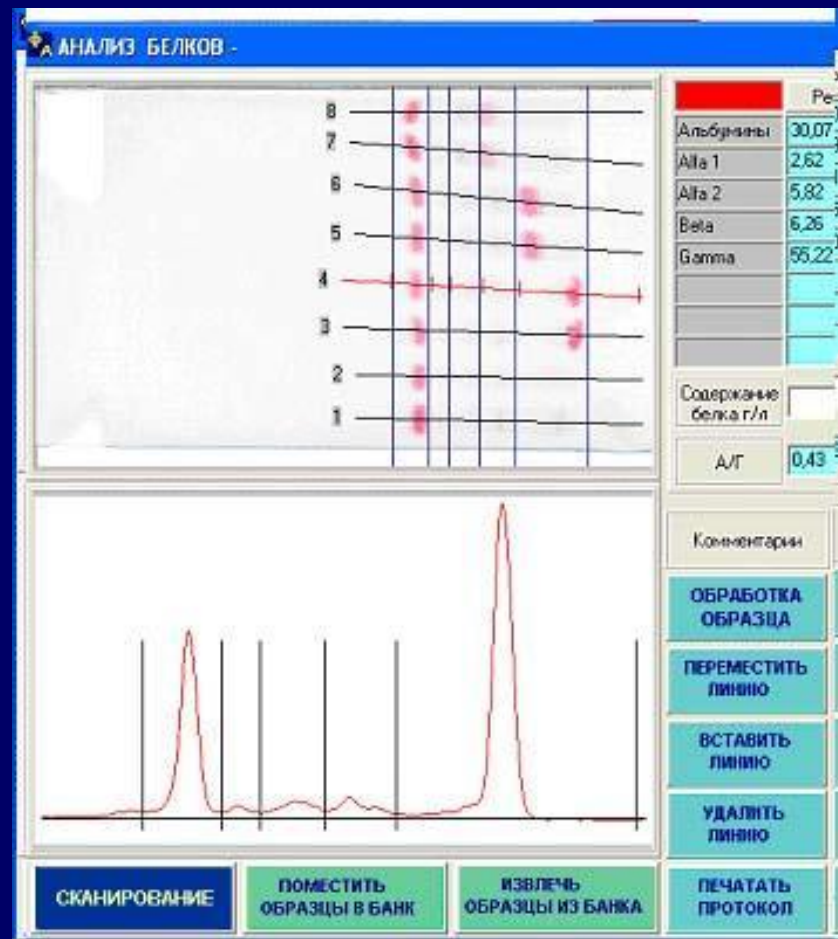
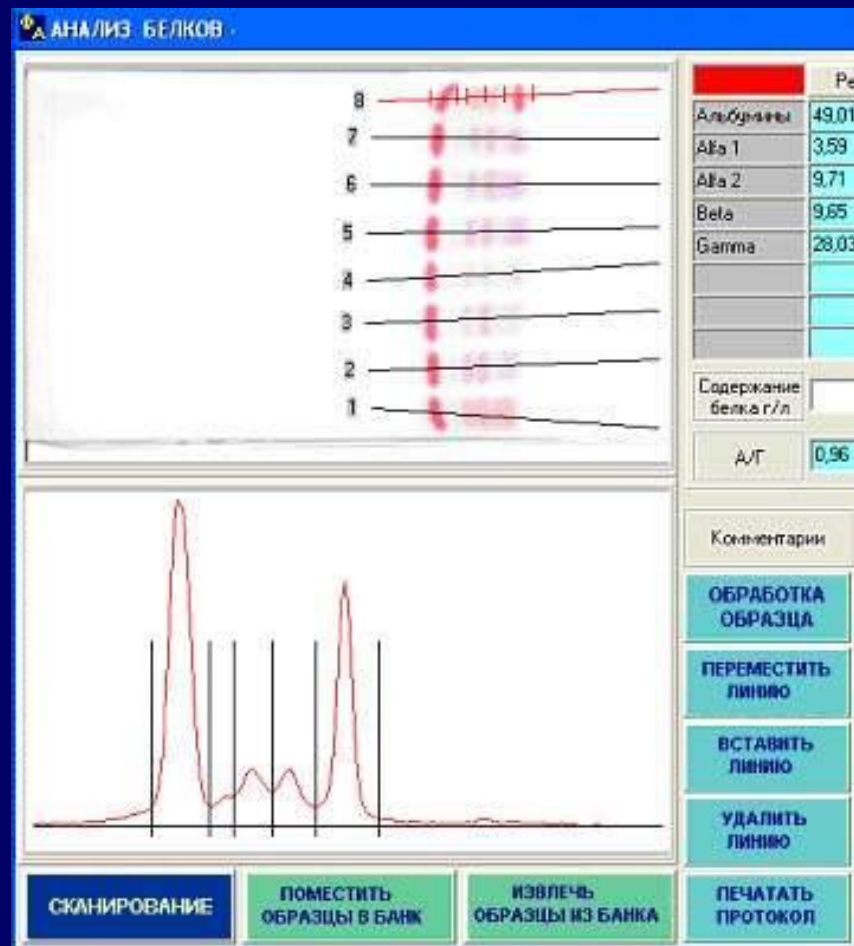
В миелограмме и трепанобиоптате выявляется **лимфоплазмочитарная инфильтрация**.

В сыворотке крови - **гиперпротеинемия, повышение вязкости, высокий уровень иммуноглобулина М** (диагностическое значение имеют цифры **выше 20 г/л**).

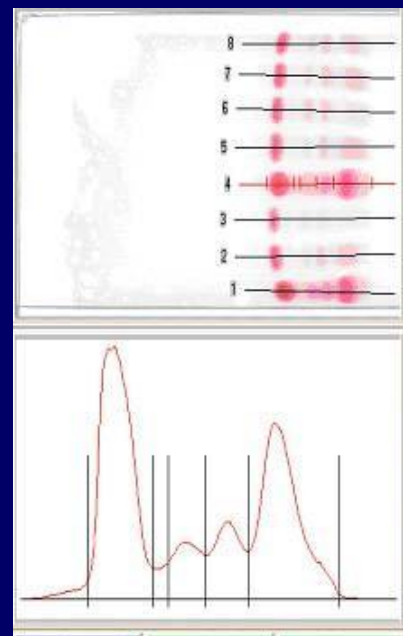
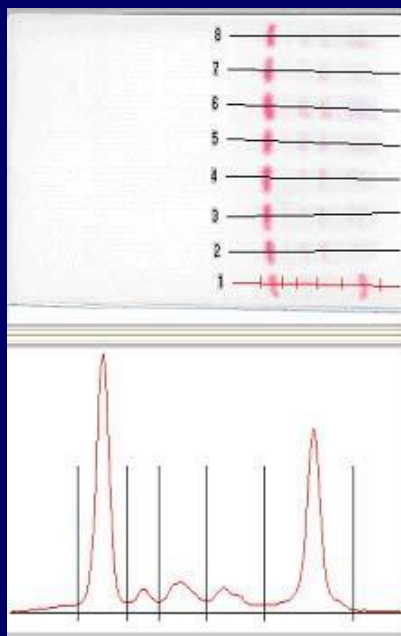
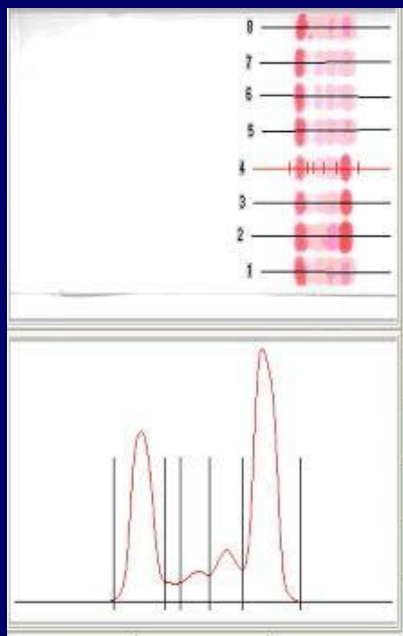
Электрофореграмма сывороточных белков при болезни Вальденстрема



протеинограмма сыворотки при болезни Вальденстрема



протеинограмма сыворотки при болезни Вальденстрема



Макроглобулинемия Вальденстрема

Диагноз МВ правомочен при сочетанном выявлении у больного лимфоплазмочитарной инфильтрации костного мозга в сочетании с высоким уровнем иммуноглобулина М.

Примерная формулировка диагноза:

- Макроглобулинемия Вальденстрема с увеличенной селезенкой, синдромом гипервязкости, кожными и десневыми геморрагиями.
- Макроглобулинемия Вальденстрема с увеличением селезенки, печени и периферических лимфатических узлов, анемией, иммунодефицитным синдромом, геморрагиями (носовыми, десневыми, кишечными), остеопорозом, мочекислрой нефропатией.

Макроглобулинемия Вальденстрема

Для лечения МВ как при хроническом лимфолейкозе,
при повышенной вязкости - плазмаферез.

В целом течение МВ более благоприятно, чем ММ:
медиана выживаемости составляет около 5-7 лет.

Болезнь тяжелых цепей

Болезни тяжелых цепей (БТЦ) - опухолевые заболевания В-лимфопролиферативной природы с разнообразной морфологией и клиническими проявлениями, характерной особенностью которых является секреция фрагментов Н-цепей различных классов.

Впервые БТЦ с секрецией фрагментов тяжелой цепи гамма была описана Franklin в 1963 году.

Болезнь тяжелых цепей

Заболевание встречается очень редко:

имеется лишь около 200 -300 достоверных описаний БТЦ.

В настоящее время известно несколько разновидностей

БТЦ в соответствии с классом Н-цепей.

Болезнь тяжелых цепей

1. Болезнь гамма тяжелых цепей (болезнь Франклина)
2. Болезнь альфа тяжелых цепей (болезнь Селигманна)
3. Болезнь MU тяжелых цепей
4. Болезнь дельта тяжелых цепей

Болезнь тяжелых цепей

Болезнь гамма тяжелых цепей (болезнь Франклина)

Характеризуется лимфаденопатией, лихорадкой, анемией, недомоганием, гепатоспленомегалией, слабостью; отек неба

может быть результатом поражения лимфатического кольца

Вальдейера; обычно наблюдается быстрое ухудшение

течения болезни с летальным исходом от инфекции;

химиотерапия удлиняет длительность выживания.

Болезнь тяжелых цепей

Болезнь альфа тяжелых цепей (болезнь Селигманна)

Наиболее частое из болезней тяжелых цепей;

лимфоплазмочитарная инфильтрация lamina propria

тонкой кишки вызывает диарею, мальабсорбцию,

снижение массы тела, мезентериальную и

парааортальную аденопатии, клиническое течение очень

вариабельно.

Болезнь тяжелых цепей

Болезнь MU тяжелых цепей Проявляется как редкая разновидность хронического лимфоцитарного лейкоза; опухолевые клетки могут иметь дефект в соединении тяжелых и легких цепей.

Болезнь тяжелых цепей

- Среди болезней тяжелых цепей описан **единственный случай** болезни тяжелых дельта-цепей.
- Болезнь тяжелых дельта-цепей встречается исключительно редко. Описан случай заболевания с развитием ХПН Болезнь тяжелых дельта-цепей встречается исключительно редко. Описан случай заболевания с развитием ХПН , поражением костей Болезнь тяжелых дельта-цепей встречается исключительно редко. Описан случай заболевания с развитием ХПН , поражением костей и характерной для миеломной болезни картиной поражения костного мозга. При электрофорезе сыворотки между фракциями гамма- и бета-глобулинов обнаруживается белок, который связывается с антителами к тяжелым дельта-цепям, но не связывается с антителами к легким цепям

Болезнь тяжелых цепей

- Характерны:

- Анемия, увеличение лимфатических узлов, гепатоспленомегалия, слабость, недомогание, отек мягкого неба.
- Диагноз ставиться по уровню парапротеина.
- Снижение иммунитета провоцирует присоединение инфекционных осложнений.

Болезнь тяжелых цепей

В связи с редкостью и различным течением БТЦ при секрети различных классов тяжелых цепей лечение не разработано.

Течение БТЦ обычно тяжелое, больные редко живут более 3-5 лет

Случай из практики

- В ревматологическое отделение доставлен мужчина с жалобами на боли в области ребер, по ходу позвоночника, усиливающиеся при движении. на общую слабость, головокружение. При осмотре: правильного телосложения. удовлетворительного питания.
- Резко болезненны наклоны туловища вперед и в стороны, все движения в позвоночнике болезненны. Дискомфорт при движениях в плечевых и локтевых суставах. При пальпации ребер. грудины выявляются множественные дефекты костной ткани округлой формы, мягкой консистенции, болезненные при пальпации.
- Общий анализе крови: эритроциты $3.0 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 80 г.л, лейкоциты $4,9 \cdot 10^9$, лимфоциты 29%, моноциты 6%, палочкоядерные 4%, сегментоядерные 59%, базофилы 1%, эозинофилы 1%, СОЭ 90 мм\ч.
- При сцинтиграфии костей выявлены дефекты наполнения в плоских костях округлой формы по типу «штампованных монет».
- Миелограмма: атипичные клетки- плазмобласты 12%..
- Биохимический анализ крови: общий белок 96 г\л, холестерин 5,8, креатинин 100 мкмоль\л, мочевины 7.62 ммоль\л, АЛТ 32 ед\л, АСТ 30 ед\л, глюкоза 6,7 , щелочная фосфатаза 320 ед\л.
- Определяется белок Бенс- Джонса в мочи и крови,
- Мочевой М- градиент положительный

Интерактивные вопросы

1. Какое заболевание не относится к парапротеинемическим гемобластозам:

1. миеломная болезнь
2. Множественная миелома
3. макроглобулинемия Вандельстрема
4. Болезни тяжелых цепей
5. Болезнь Бенс-Джонса

Интерактивные вопросы

2. Синдром, выражающийся в накоплении в сыворотке крови и/или моче больных разнородных ИГ, сопровождающий различные заболевания воспалительной природы и различные реактивных состояний инфекционные это:

1. «Злокачественная» Моноклональная гаммапатия
2. «Доброкачественная» Моноклональная гаммапатия
3. Поликлональная гаммапатия

Интерактивные вопросы

3. Какие изменения в пунктате костного мозга будут при болезни

Вандельстрема:

1. Бласты более 5%
2. Бедность клеточного состава
3. лимфоплазмочитарная инфильтрация
4. Соединительнотканное замещение костного мозга

Интерактивные вопросы

4. Какой болезни тяжелых цепей нет:

1. Болезнь гамма тяжелых цепей
2. Болезнь альфа тяжелых цепей
3. Болезнь MU тяжелых цепей
4. Болезнь дельта тяжелых цепей
5. Болезнь лямбда тяжелых цепей

Интерактивные вопросы

5. Какое выражение НЕ относится к болезням тяжелых цепей:
1. Заболевания встречаются очень редко
 2. Лечение не разработано
 3. Неблагоприятный прогноз
 4. Диагноз устанавливается по уровню парапротеина
 5. Относится к заболеваниям Т-лимфопролиферативной природы

Литература

1. Абдулкадыров К.М. с соавт. Гематологические синдромы в общей клинической практике // «Элби», Санкт-Петербург.-1999.-С.83-94
2. Гематологические синдромы в клинической практике, под редакцией Вягорской Я.И., Киев «Здоровье» 1981 год
3. Воробьёв А.И. Руководство по гематологии.// «Ньюдиамед», Москва.-2003.-Т1.
4. Вуд М.Э., Банн П.А. Секреты гематологии и онкологии// «Бином»- Москва.-2001.-С.85-93.
5. Гусева С.А., Вознюк В.П. Болезни системы крови. Справочник. // «МЕДпресс-информ».- Москва.-2004.-С.317-356.
6. Внутренние болезни под редакцией 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.
0. Г.И. Абелев. Механизмы дифференцировки и опухолевый рост. Биохимия, 2000, 65, 127-138
1. Болезни крови, «издательство энциклопедия», Москва, 2005 год
2. Диагностика и лечение ДВС крови, Лычев В.Г., москва, «медицина» 1993 год
3. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза, Баркаган З.С., Момот А.П., «Ньюдиамед», москва 2001 год
4. Актуальный гемостаз , Воробьев П.А., «Ньюдиамед», москва 2004 год