

Множественная миелома

**системное заболевание группы
парапротеинемических
гемобластозов, с патологической
пролиферацией
плазматических клеток
костного мозга.**

Парапротеинемические гемобластозы

**опухоли системы
В-лимфоцитов,
дифференцирующиеся до
стадии секреции
иммуноглобулинов**

Парапротеинемические гемобластозы

- - миеломная болезнь или ММ;
 - - макроглобулинемия Вальденстрема (МВ);
 - - болезни тяжелых цепей (БТЦ).
-
- Все моноклональные опухоли (парапротеины однородны по классу, типу легких цепей, алло- и идиотипу). Малигнизация на уровне В-предшественников.

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ МБ

- **1845г.**-Ватсон и Уильям Маккинтайр описали больного Томаса Мельбина (оссалгии, отеки, белок в моче)
- **1848г.** Бенс Джонс описал свойства белка
- **1845г.** Далримпл на вскрытии обнаружил поражение костного мозга
- **1873г.** Дж Рустичкий - "миеломная болезнь"
- **1900г.** Райт – определил связь с патологией плазматических клеток.
- **1928г.** М.И.Аринкин стерильная пункция
- **1931-1936гг.** Прижизненная диагностика МБ

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ММ

- Средний возраст заболевших старше **60 лет**,
- 1-3 случая на 100 тысяч населения в год
- Старше **80 лет** - 37 новых случаев на 100тыс в год
- около 1% всех злокачественных опухолей
- 10% гематологических новообразований

этнические особенности ММ:

- часто негры, реже - **белые**, еще реже - азиаты
- Мужчины болеют чаще (около 60%) женщин.

Этиология МБ неизвестна

Обсуждается

**влияние ионизирующей радиации,
генетическая предрасположенность)**

В Японии частота не увеличилась

Патогенез ММ – гипотеза "двух ударов"

- 1) **антигенная** стимуляция образует клон В-клеток (доброкачественная МГ)
- 2) **онкогенный** стимул - злокачественная трансформация клеток.

КЛАССИФИКАЦИЯ МБ

- **Варианты плазмноклеточной миеломы:**
- Вялотекущая миелома
- Тлеющая миелома
- Остеосклеротическая миелома (РОЕМС синдром)*
- Плазмноклеточный лейкоз
- Несекретирующая миелома
- *РОЕМС - полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, М-компонент, кожные изменения.

I. Клинико-анатомическая (рентгенологическая):

- **1) диффузно-очаговые формы ММ 60%
(остеопороз, очаговые поражения костей);**
- **2) диффузные формы (24%);**
- **3) множественно-очаговые формы (15%);**
- **4) склерозирующая форма**
- **5) солитарная миелома**
- **6) висцеральные формы**
- **7) первично лейкемическая форма**
- **8) скрыто протекающая миелома.**
- **9) редкие формы (1%).**

II. Международная классификация (Durie, Salmon, 1975)

- **Стадия I:** опухолевая масса менее $0,6 \times 10^{12}$ кл/м²
- *Критерии - совокупность:*
 - -- гемоглобин выше 100 г/л;
 - -- кальций сыворотки меньше 3 ммоль/л;
 - -- R- нормальная структура костной ткани или солитарный очаг;
 - -- уровень продукции M-компонента:
 - а) IgG менее 50 г/л
 - б) IgA менее 30 г/л
 - в) экскреция ЛЦ с мочей менее 4 г/сут;

II. Международная классификация (Durie, Salmon, 1975)

- **Стадия II:** Средняя опухолевая масса ($0,6-1,2 \times 10^{12}$ клеток/ m^2).

- **Критерии:**

промежуточное значение показателей между величинами I и III стадий

II. Международная классификация (Durie, Salmon, 1975)

- **Стадия III:** масса опухоли более $1,2 \times 10^{12}$ кл/м²)

Критерии: любой из признаков:

- -- гемоглобин ниже 85 г/л;
- -- кальций сыворотки более 3 ммоль/л;
- -- Рлогически - выраженная остеодеструкция;
- -- уровень продукции М-компонента:
 - а) IgG более 70 г/л
 - б) IgA более 50 г/л
 - в) экскреция ЛЦ с мочей более 4 г/сут;
- **Подстадия А:** без ПН (креатинин сыв. < 20 мг/л)
- **Подстадия Б:** с ПН (креатинин сыв. > 20 мг/л)

III. Иммунохимическая классификация

- **типы парапротеина крови / мочи и ЛЦ:**
- **1. IgG (53%),**
- **2. IgA (25%),**
- **3. IgD (2%),**
- **4. IgE**
- **5. Бенс-Джонса.**
- **Редкие варианты: IgM и несекретирующая миелома.**

По скорости роста миеломы

Выделяют:

- **быстрорастущие** плазмоцитомы (фракция роста - 20-50%)
- **медленнорастущие** плазмоцитомы (фракция роста - 5-10%).

Для определения тактики лечения

- **выделяют:**
- **солитарная плазмоцитома**
(плазмоцитов < 10%),
- **индолентная миелома**
(плазмоцитов < 20%, единичный очаг деструкции, ↓М-градиент)
- **явная ММ** (3 стадии).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- *1. Костные поражения
- *2. Миеломная нефропатия
- *3. Висцеральные изменения
- *4. Неврологические осложнения
- *5. Гипервискозный синдром
- *6. Параамилоидоз
- *7. Гиперкальциемия
- *8. Нарушения гемостаза
- *9. Инфекционные осложнения

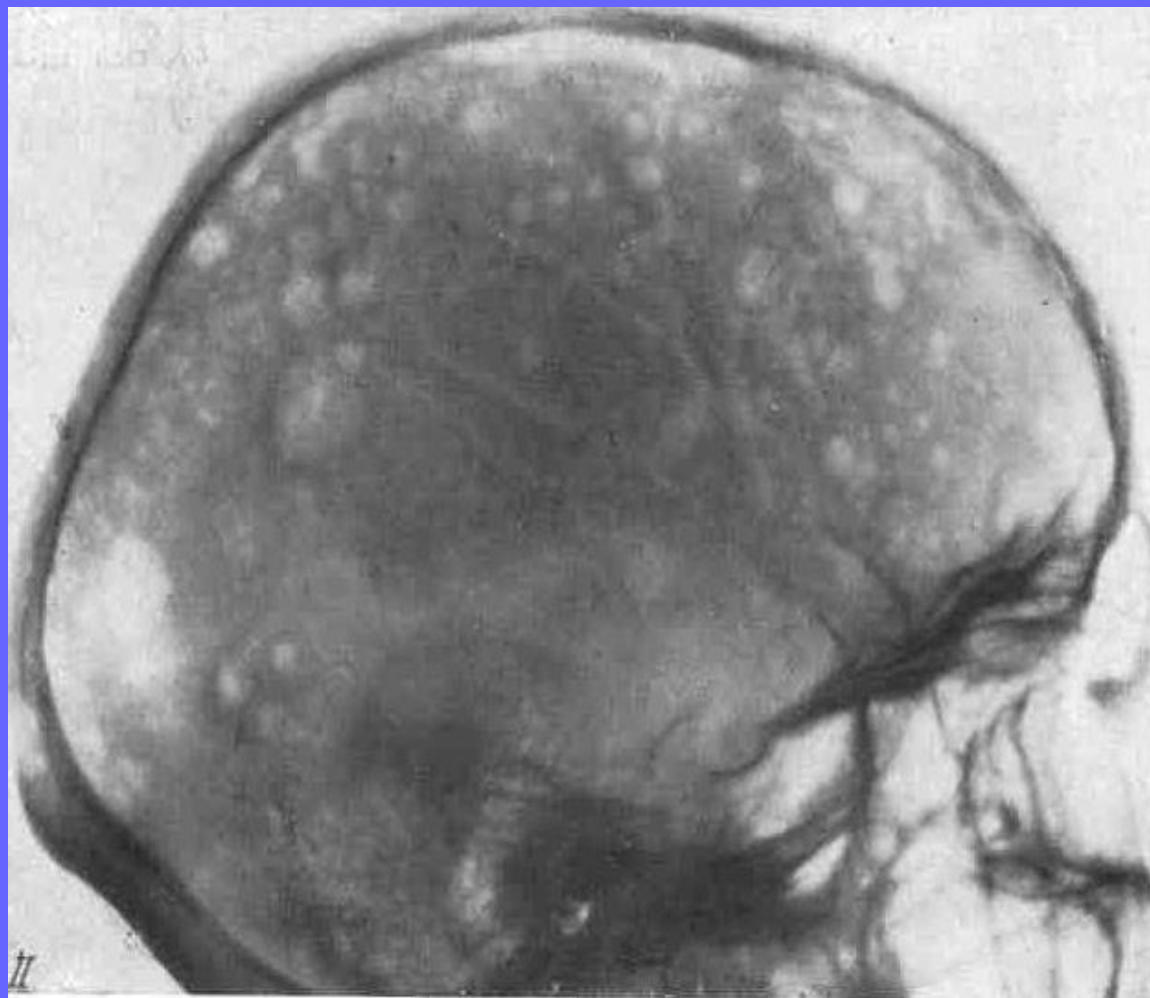
*Костные поражения

- генерализованный остеопороз с участками остеолиза,
- патологические переломы

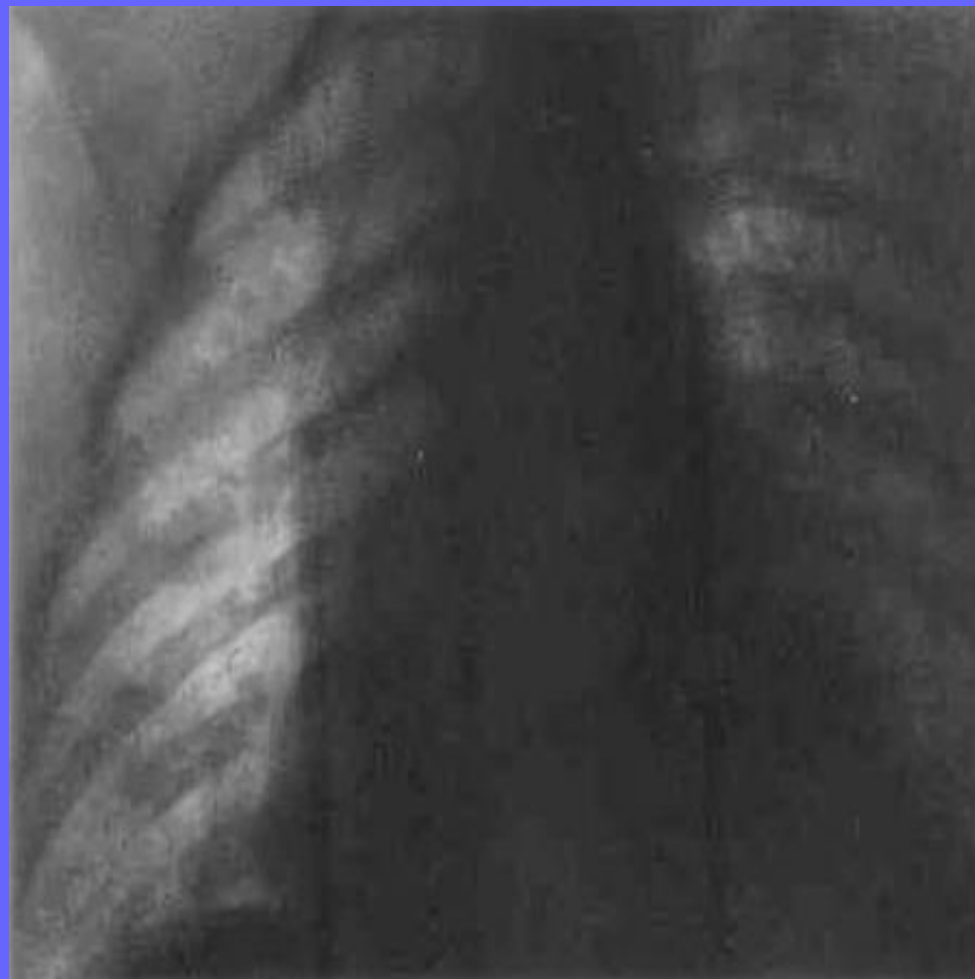
локализация поражения:

череп, таз, ребра, позвонки

Рентгенограммы костей



Рентгенограммы костей



Рентгенограммы костей



***Висцеральные изменения**

- гепато- и спленомегалия**

Развиваются у 10% больных

**не имеют большой прогностической
значимости**

***Неврологические осложнения**

- **Первичные** (распространения процесса на спинной мозг или корешки)
- **Вторичные** (гиперкальциемия, повышенная вязкость, параамилоидоз)
 - у 10-30% больных - **компрессия спинного мозга или поражение конского хвоста**

*Гипервискозный синдром

повышенный уровень патологического Ig и повышение вязкости крови

- **кровоточивость слизистых (носовые, десневые)**
- **ретинопатия (до полной потери зрения)**
- **нарушения периферического кровотока**
- **парестезии**
- **синдром Рейно.**

*Параамилоидоз

амилоидоз при ММ поражает

дерму, сухожилия, суставы, сосуды, мышцы, сердце, язык

- **диагностика параамилоидоза - биопсия кожи, слизистой полости рта, прямой кишки, мышц...**

***Гиперкальциемия**

- вследствие резорбции костей**
- потеря аппетита, тошнота, рвота, сонливость, тубулярные нарушения**

*** Нарушения гемостаза**

- повышение вязкости крови**
- тромбоцитопения**
- тромбоцитопатия**
- нарушение плазменного звена**

гемостаза

*Инфекционные осложнения

- **пневмония** (*золотистый стафилококк, Streptococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae*)
- **пиелонефрит** (*грамотрицательные микроорганизмы*)

* Миеломная нефропатия

выявляется у половины больных

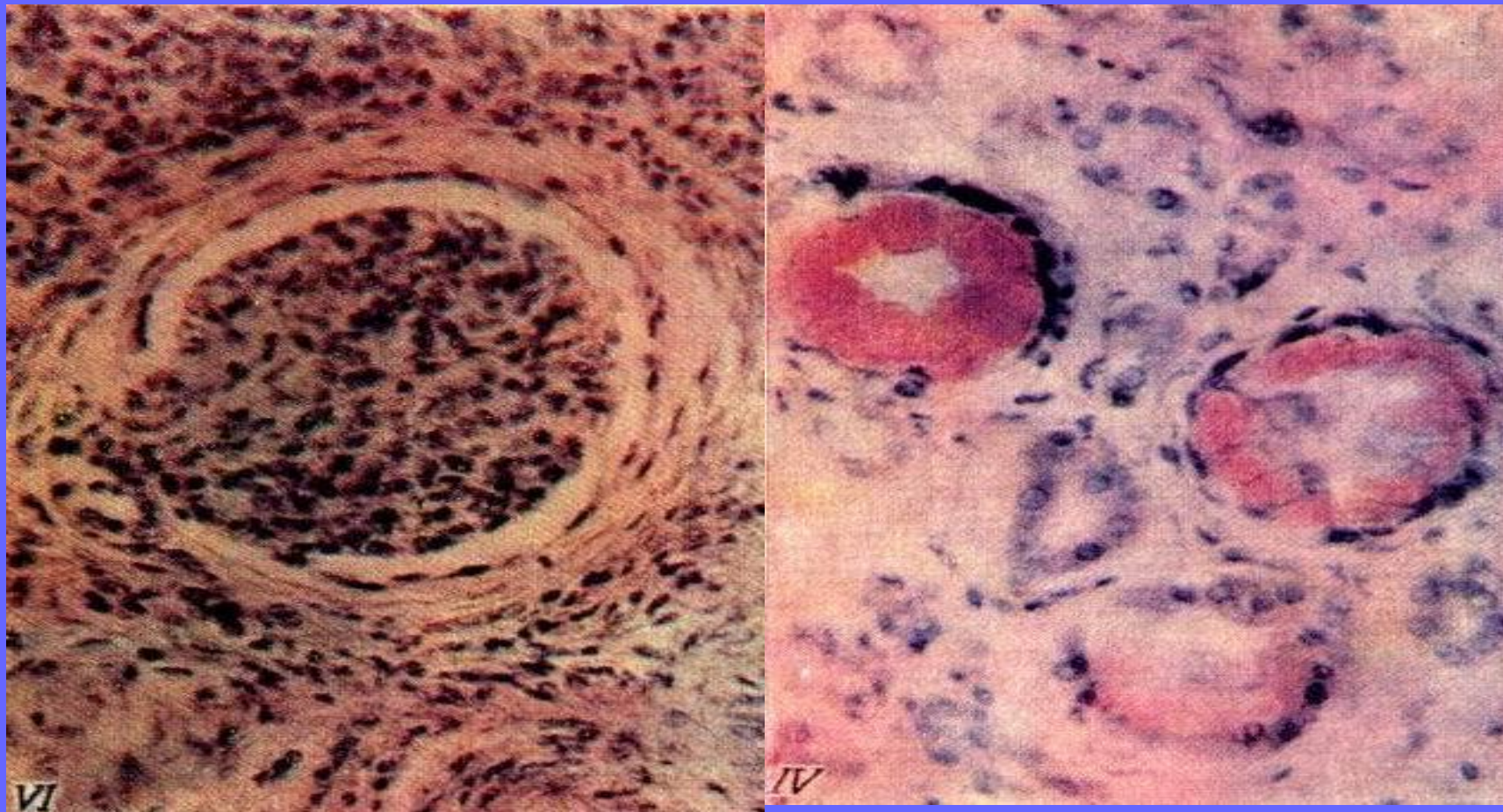
- **упорная протеинурия**
- **ХПН**

- 1. гиперпродукция и гиперэкскреция МЛЦ Ig**
- 2. отложения парапротеинов в виде амилоидных фибрилл и/или гранул ЛЦ в сосудах почек, БМК, интерстиции;**

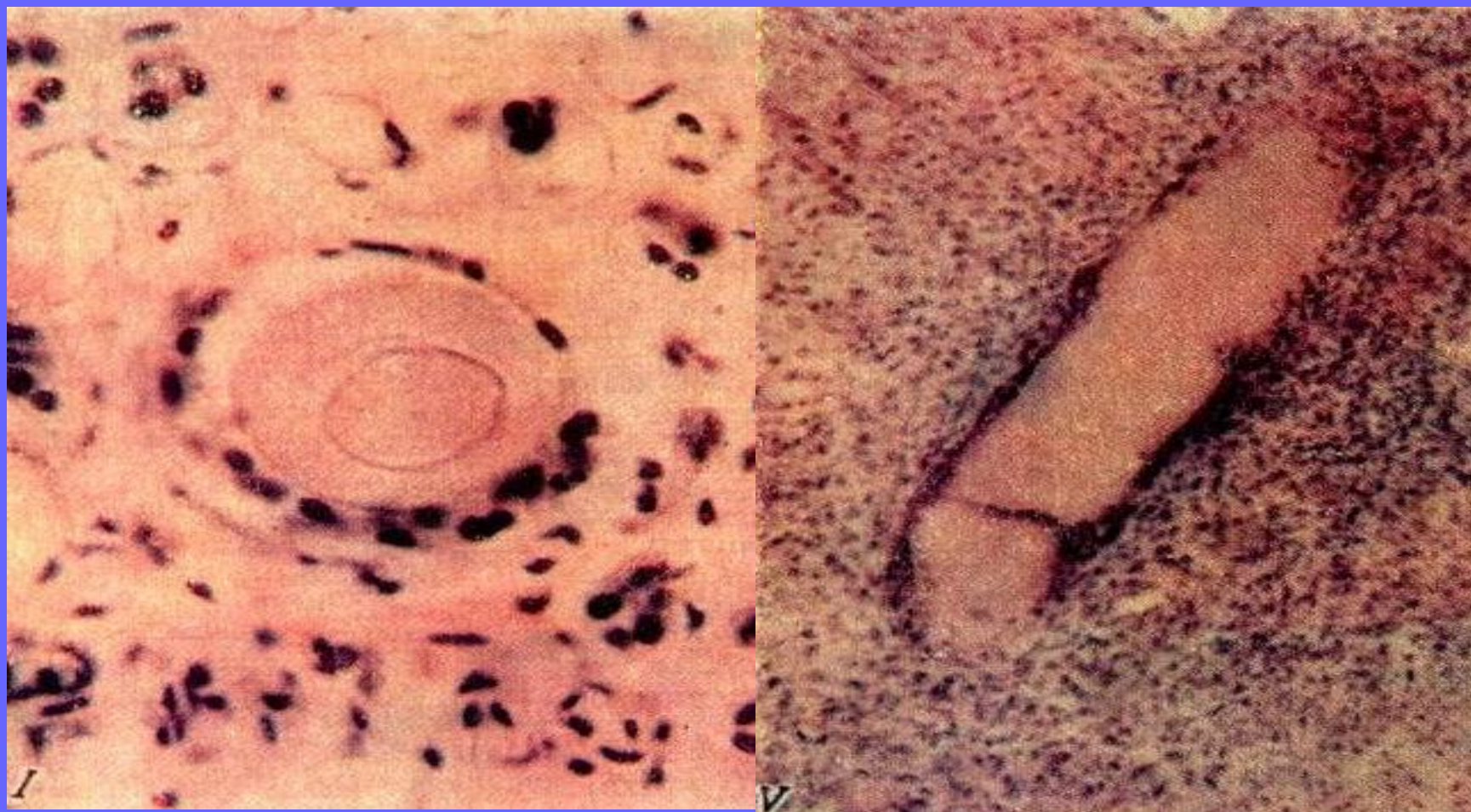
Причины поражение почек при ММ

3. инфильтрации ПЛКЛ паренхимы почки.
4. метаболические нарушения: гиперСа и урикемия,
5. инфекция мочевых путей,
6. повышенная вязкость крови,
7. иммунокомплексный ГН (системное проявление)
8. лекарственные влияния (R-контрастные препараты, НПВП, диуретики - усиливают преципитацию с белком Тамм — Хорсфолла, колхицин, пеницилламин - препятствуют связыванию ЛЦ с белком).

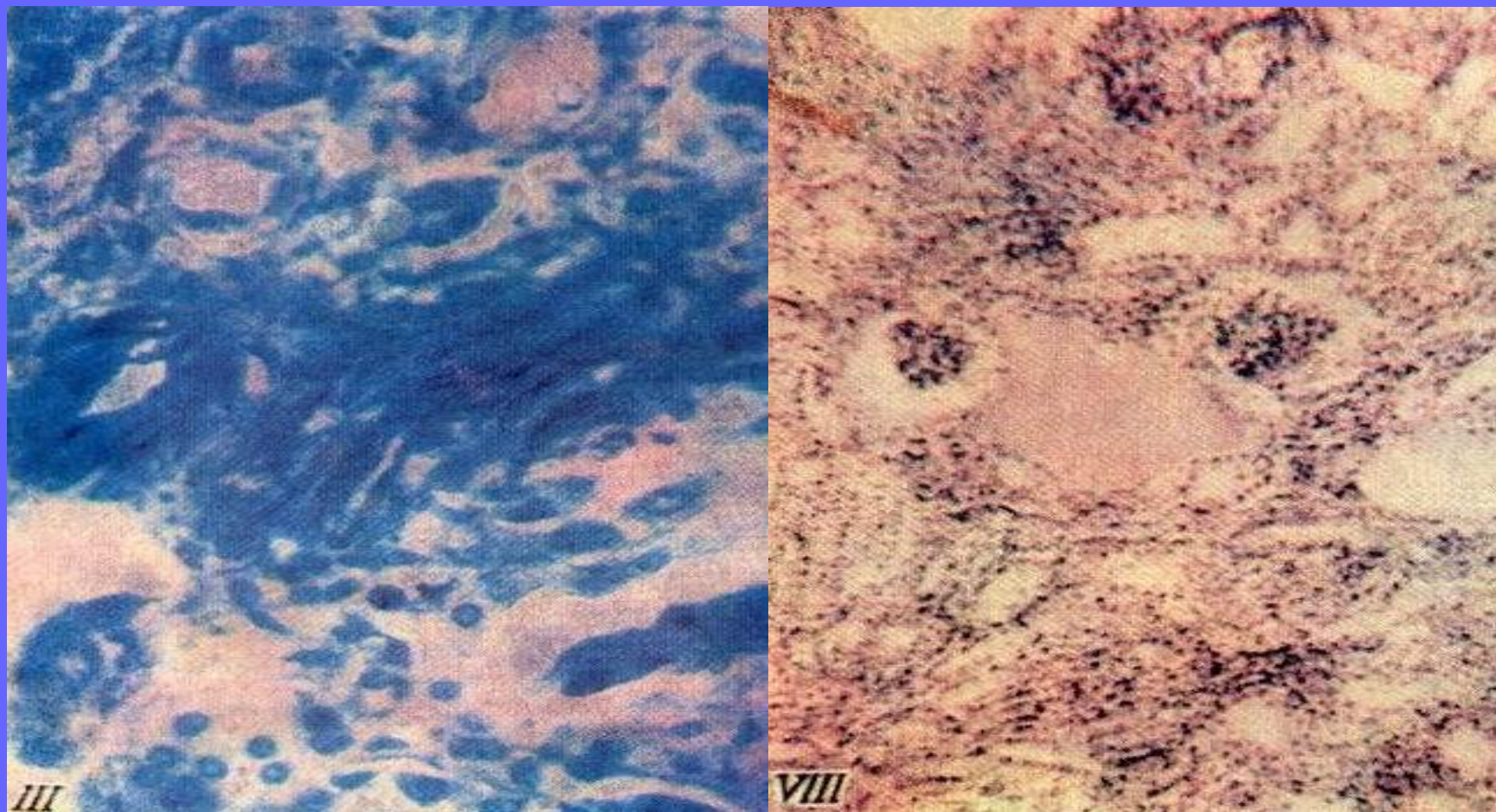
Экстракапиллярный гломерулосклероз и эозинофильные слепки



Канальцы почек



Белок VJ в канальцах и лимфостаза



Трудности распознавания ММ с доминирующим поражением почек

СВЯЗАНЫ С

недооценкой диагностического значения

сочетания

протеинурии + ↑ СОЭ + анемии

**массивная труднообъяснимая
протеинурия без признаков НС**

ДУМАЙ О МИЕЛОМЕ !

Белковые сдвиги

гипоальбуминемия
при ММ только при развитии
амилоидоза почек

Дифф.диагноз:

- поражение почек другими диспротеинозами
 - редкие миеломоподобные нефропатии на фоне опухолей внутренних органов:
(медуллярная карцинома щитовидной железы, аденокарцинома поджелудочной железы)
- экскретируются избытки аномального протеина, свободно фильтрующегося клубочками почек и преципитируются в канальцах как при ММ

Помнить!

- **опасность необратимой почечной недостаточности при миеломе Бенс-Джонса**
- **категорически противопоказана в/в урография.**

Объем диагностических исследований

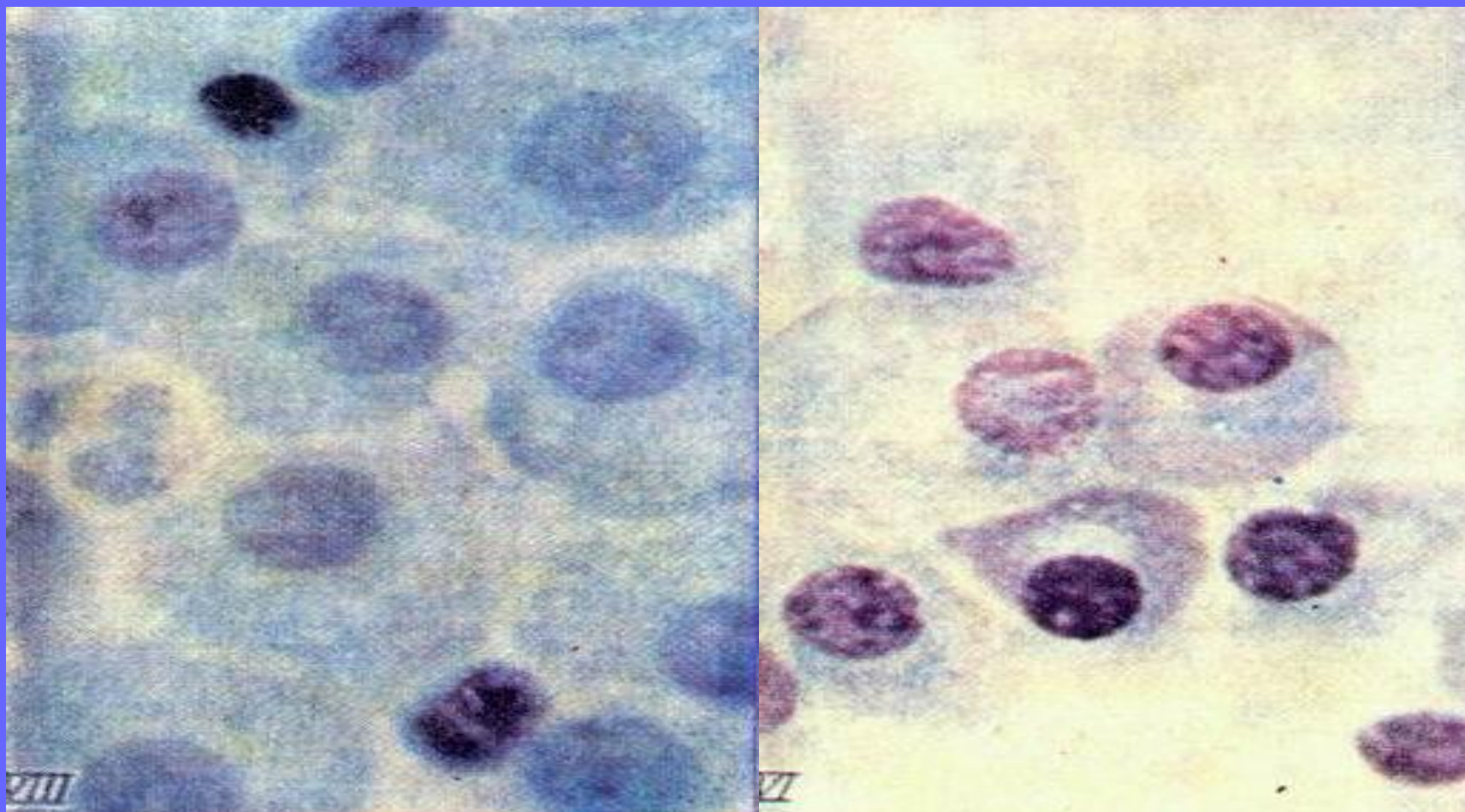
- 1) ОАК, ОАМ;
- 2) миелограмма (из двух точек) +
трепанобиопсия;
- 3) Р-графия костей (череп, таз, трубчатые
кости);
- 4) общий белок, М-градиент,
(иммуноэлектрофорезом белков крови/мочи);
- 5) функция почек (клиренс креатинина, проба
Зимницкого);
- 6) печеночные тесты;
- 7) уровень кальция крови

При моноклональных гаммапатиях

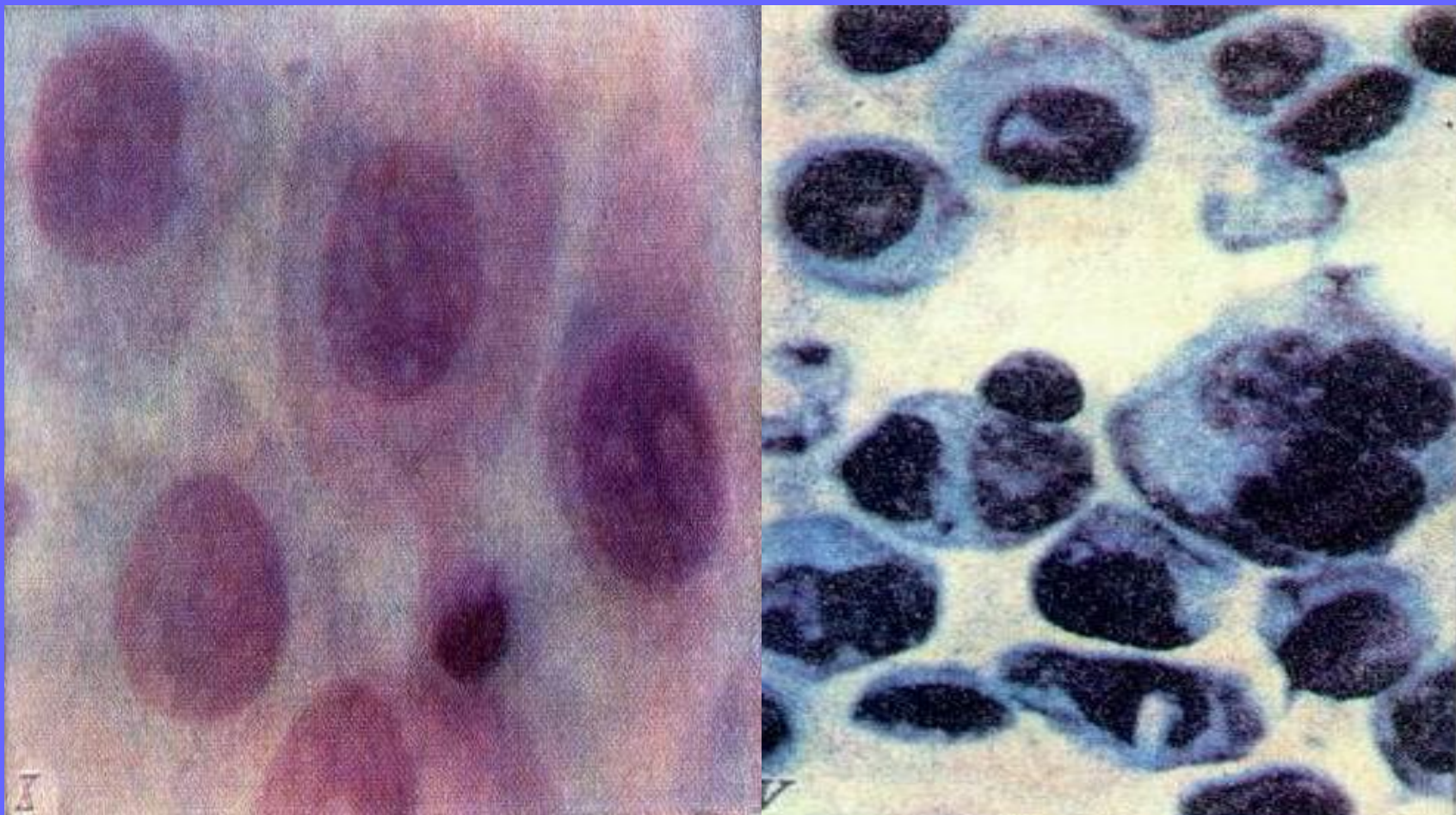
в пределах нормы:

- **Нь,**
- **Ig**
- **белок сыворотки крови,**
- **М-градиент менее 30 г/л,**
- **плазмоцитов в к / мозге не выше 10%.**

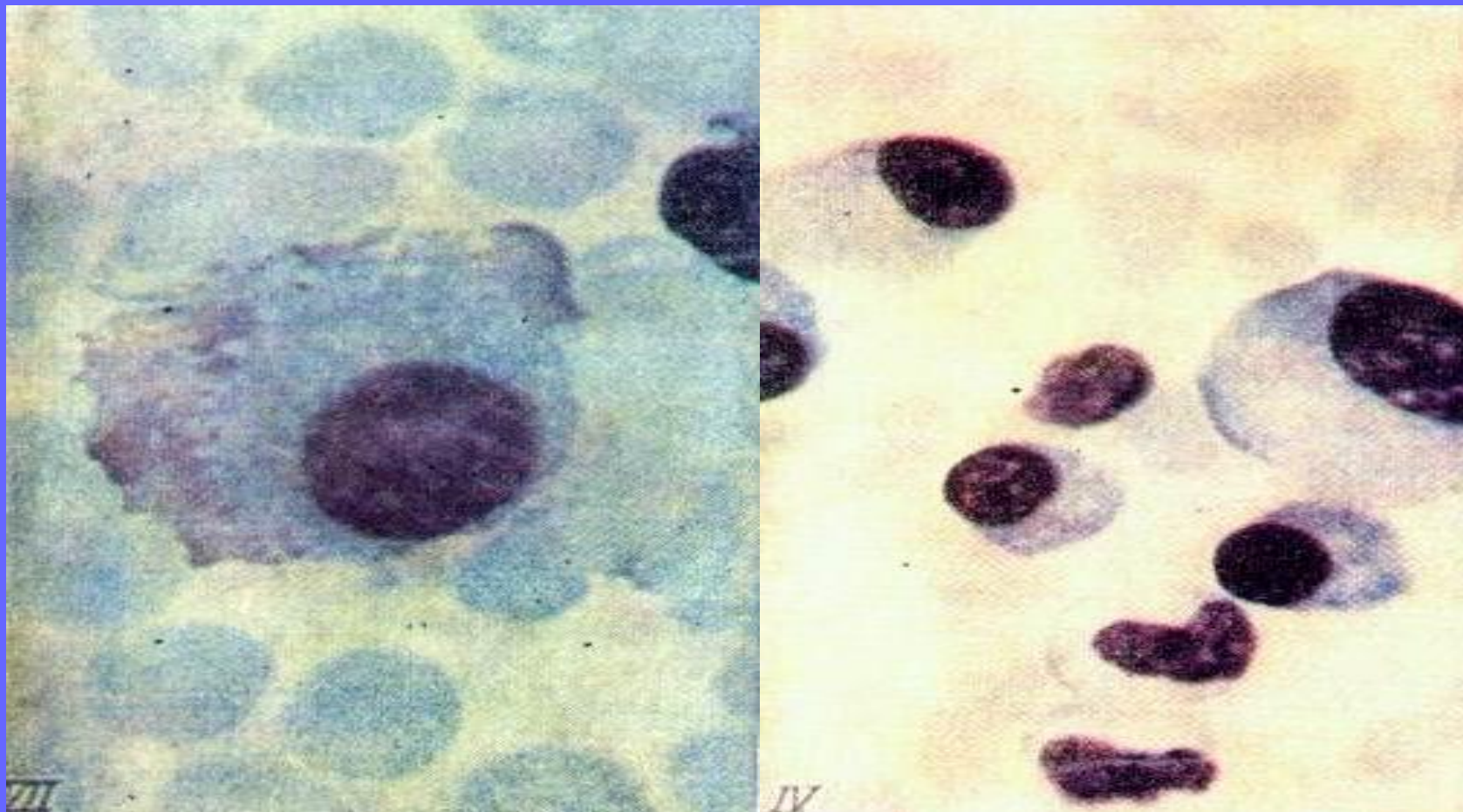
Миеломные клетки



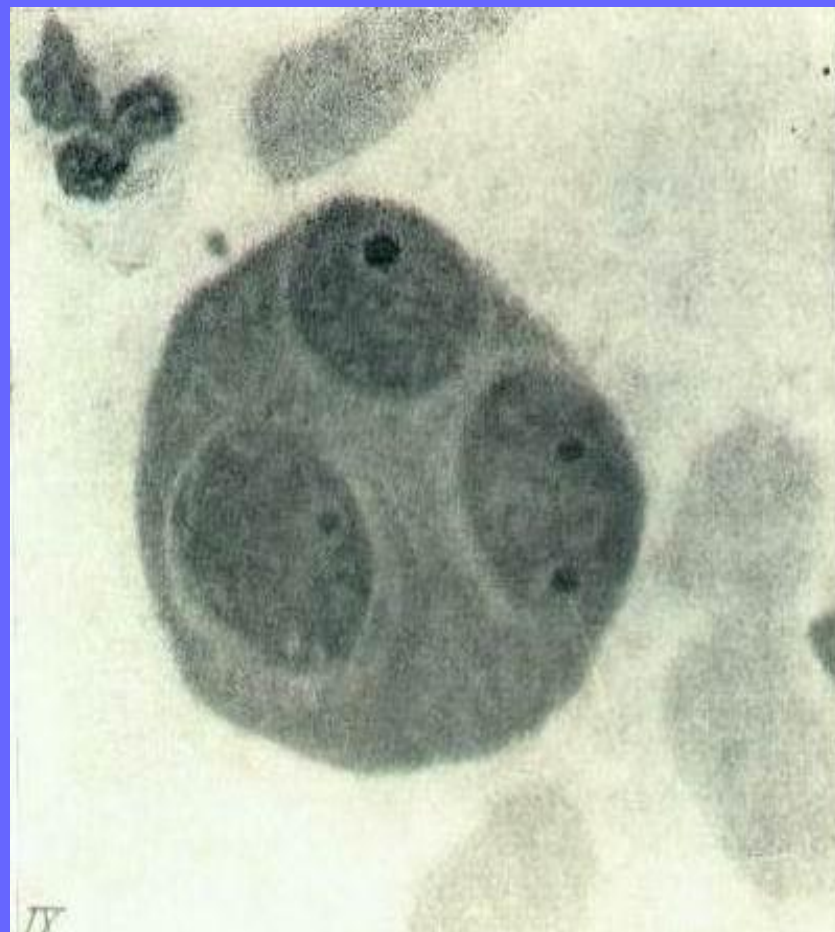
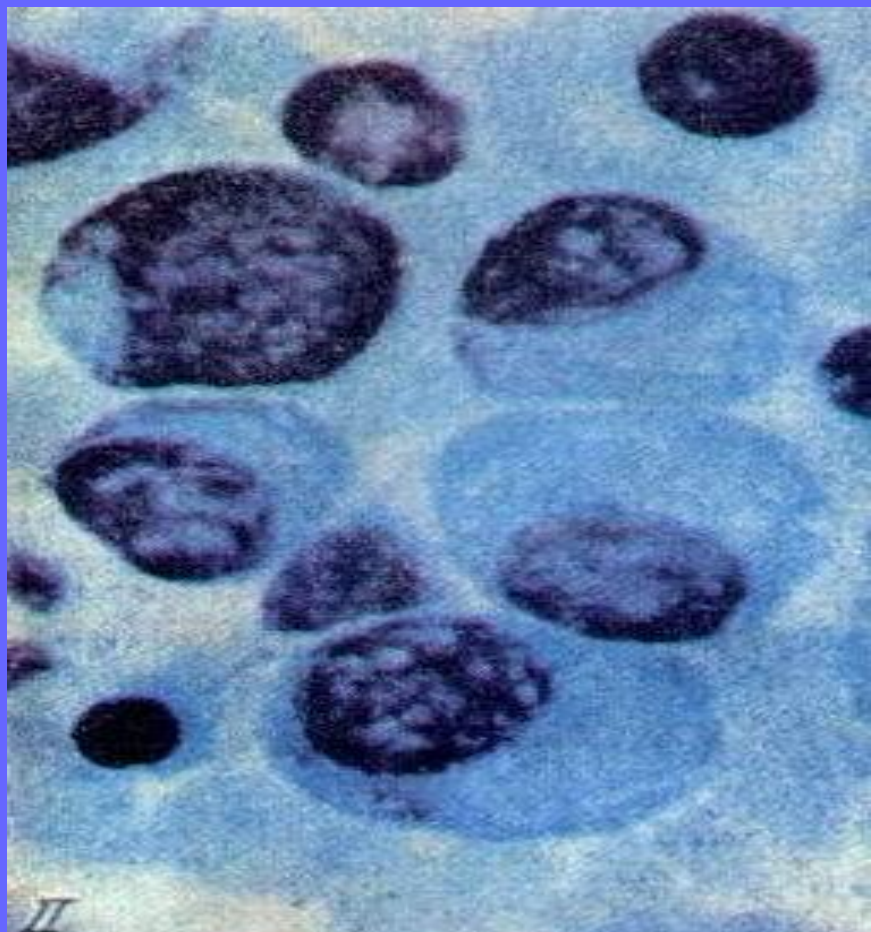
Миеломные клетки



Миеломные клетки (пламенеющая)



Миеломные клетки



Симптоматическая МГ при:

- гепатит,
- СКВ,
- РА,
- хр. лимфолейкоз,
- аутоиммунная гемолитическая анемия,
- лимфогранулематоз и т.д.).

Идиопатическая МГ в 25-30%
трансформируется в ПГ (20-30 лет)

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ

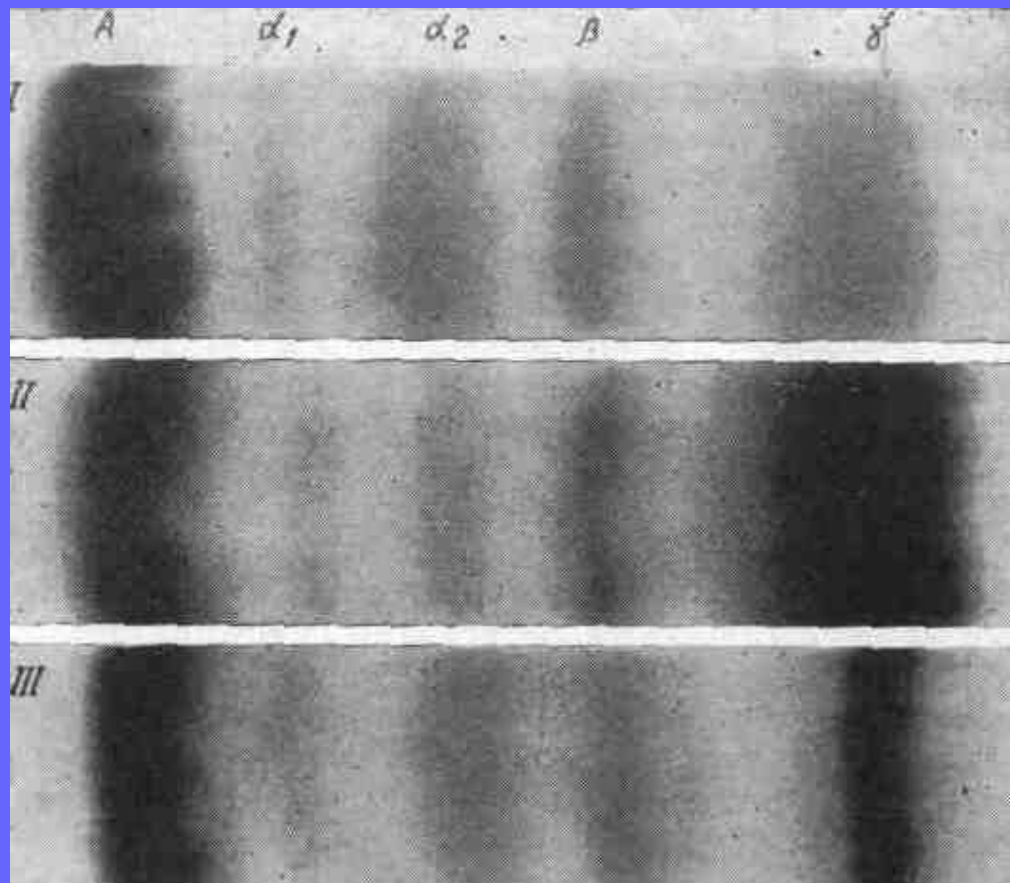
наиболее часто встречаются

- **нормохромная анемия,**
- **ускорение СОЭ (при миеломе Бенс-Джонса - в пределах нормы)**
- **реже - умеренная лейко- и тромбоцитопения.**

Биохимические и иммунологические исследования

- **гиперпротеинемия**
- **повышение вязкости**
- **в крови и/или моче - моноклональный белок (М-градиент)**
- **снижение уровня нормальных Ig**
- **бета-2-микроглобулина**
- **несколько меньшее - ЛДГ**

Электрофорграмма сыворотки крови



**I у здорового
человека**

**II при циррозе
печени**

**III при миеломной
болезни**

ПРОГНОЗ

Средняя продолжительность жизни:

- Стадия I А -- 62 месяца.
- Стадия I Б -- 58 месяцев.
- Стадия II А,Б -- 55 месяцев.
- Стадия III А -- 30 месяцев.
- Стадия III Б -- 15 месяцев.

ЛЕЧЕНИЕ

- 1. Систематическая химиотерапия (по схемам),
- 2. Симптоматическая терапия
- **Общие принципы:**
 - 1) борьба с болевым синдромом;
 - 2) предупреждение и лечение нарушений функций почек;
 - 3) лечение инфекционных осложнений.

Системная химиотерапия

**цитостатики алкилирующего ряда курсами
ч/з 6 недель**

- **мельфалан 0,15 мг/кг внутрь (моноэффект 50%)**
- **+ преднизолон 20-40 мг/день (эффективность - 75%)**
- **7 дней (циклофосфан или реже хлорбутин)**

Моложе 60 лет с удовлетворительным соматическим статусом

- **трансплантация аутологичного костного мозга**
- **или стволовых клеток периферической крови**
- **Высокие дозы мельфалана (200 мг/м)**
- **общее облучение тела + альфа-интерферон (в постоперационном периоде на фоне химиотерапии)**
- **солитарная костная или экстрамедуллярная плазмоцитома - локальная лучевая терапии (курсовая доза 40 - 50 Гр)**

Симптоматическая терапия

- **Борьба с осложнениями ММ**
- **Коррекции гиперкальцемии** (солевые р-ры, стимуляция кальцийуреза фуросемидом - до 3-4 л мочи/сутки)
- **Глюкокортикоиды** (преднизолон 50-100 мг/сут)
- **Средства подавляющие активность остеокластов** (митрамицин 15 мкг/кг/сут курсом до 4 суток, кальцитонин, длительно дихлорометан)
- **Борьба с повышенной вязкостью и ОПН – плазмаферез** (уменьшает белковую нагрузку на почки, улучшает функцию)

- **Профилактика инфекций**
- **парентерально гамма-глобулина**
- **При возникшей инфекции**
- **полнодозная терапии антибиотиками широкого спектра**
- **солитарная костная или экстрамедуллярная плазмоцитома - локальная лучевая терапии (курсовая доза 40 - 50 Гр)**