УДК 616-006. 448

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕДКОГО СОЧЕТАНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ И МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Михалев М.А.[2], Кузнецова Е.Ю.[1], Сырцева Е.Б.[2], Соколова-Попова Т.А.[1]

[1]ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, Красноярск, e-mail: office@krascnil.ru;
[2]КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7». Красноярск, e-mail: mbuz@gkb7krsk.ru

Болезнь множественной миеломы и миелодиспластический синдром – достаточно редкие заболевания в онкогематологической практике. Сочетание этих болезней встречается очень редко. В статье представлен случай сочетанной патологии, которая присутствовала у одного больного. Это затруднило первичную диагностику имеющейся патологии у пациента. Только при повторно возникающих жалобах и более тщательном обследовании с привлечением современных методов компьютерной диагностики и химических методов исследования удалось диагностировать сочетанное заболевание крови. Целью данной работы было отразить особенности диагностики и течения редкого сочетания ММ и ХМПЗ. Необычная клиническая картина этого случая маскировала течение двух разных гематологических заболеваний. При синхронном правильном лечении обоих заболеваний наблюдается улучшение состояния больного. Клинически сохраняется умеренный анемический синдром, несмотря на заболевание, пациент вполне адаптирован.

Ключевые слова: множественная миелома, миелодиспластический синдром, заболевания крови.

CLINICAL CASE OF A RARE COMBINATION OF MULTIPLE MYELOMA AND MYELOPROLIFERATIVE DISEASES

Mikhalev M.A.[2], Kuznetsova E.Yu.[1], Syrtseva E.B.[2], Sokolova-Popova T.A.[1]

[1]Krasnoyarsk State Medical University n.a. Professor V.F. Vojno-Jasenetsky, Krasnoyarsk, e-mail: office@krascnil.ru;
[2]Krasnoyarsk interdistrict hospital № 7, Krasnoyarsk, e-mail: mbuz@gkb7krsk.ru

Disease multiple myeloma and myelodysplastic syndrome – a rare disease in hematologic practice. The combinations of these diseases is very rare. The article presents a case of combined pathology, which was present in one patient. This hindered the initial diagnosis of existing pathologies in the patient. Only after repeated complaints and a more thorough examination (with the use of modern methods of computer diagnostics and methods of chemical research) was able to diagnose the combination of the two diseases. The aim of this study was to describe the diagnostic features and concomitant monitoring of blood diseases: myeloma and myelodysplasia. Due to the unusual clinical picture in this patient was difficult to diagnose two different hematological diseases. With proper treatment for both diseases have improved the patient's condition. Clinically remains moderate anemia, despite the disease, the patient is fully adapted.

Keywords: Multiple myeloma, myelodysplastic syndrome, diseases of the blood.

Ph-негативные хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ), множественная миелома (ММ) встречаются не так часто. Множественная миелома (ММ) составляет приблизительно 1 % среди всех злокачественных опухолей, 13 % среди гемопоэтических опухолей [2]. Болеют пациенты возраста старше 40 лет, чаще заболевают мужчины, люди негроидной расы более подвержены риску поражения данным недугом. В переводе с греческого «το μυελό των οστών» означает «костный мозг». Заболевание имеет несколько названий – миеломная болезнь, множественная миелома, болезнь Рустицкого-Калера, секретирующая лимфома, генерализованная плазмоцитома.

Миеломная болезнь – онкологическое заболевание системы кроветворения, которое относят к парапротеинемическим лейкозам. Миелома (плазмоцитома) относится к

неизлечимым заболеваниям, однако поддается терапии, которая позволяет добиться длительной ремиссии. Заболевание протекает с низким пролиферативным потенциалом опухолевых клеток, поражающих преимущественно костный мозг и кости, иногда лимфоузлы и лимфоидную ткань кишечника, селезенку, почки и другие внутренние органы.

Миелома – это атипичный сбой в работе белых плазматических клеток и начала их активного, аномального деления. Плазматические клетки в норме отвечают за выработку гуморального иммунного ответа в борьбе с вирусами и эндогенными инфекциями. Аномальные плазматические клетки начинают производство парапротеинов (видоизмененного белка), которые постепенно накапливаются во всем организме и препятствуют работе органов. Миеломные клетки быстро кумулируются в костном мозге, разрушают здоровые ткани и приводят к развитию остеопороза и частым переломам.

На начальных этапах болезни злокачественные клетки формируются в костном мозге, вызывают воспалительные процессы и разрушение костей – чаще ребер, позвоночника, черепа. По мере прогрессирования воспалительный процесс распространяется в кровь и развивается миелома крови. Данное состояние характеризуется: нарушением (ростом) вязкости крови в связи с присутствием в ней большого количества парапротеинов и дефектами кроветворения; снижением иммунитета из-за уменьшения числа иммуноглобулинов; поражением почек в связи с оседанием в клубочках и почечных канальцах видоизмененных белков.

Причина заболевания не установлена окончательно, в большинстве своем миеломой крови болеют люди после лучевых поражений, долгое время имеющие контакт с нефтеперерабатывающими продуктами и другими нездоровыми компонентами и загрязнениями в окружающей среде. Но эти факторы могут быть только сопутствующими. Основной причиной можно назвать возрастные изменения организма. Болезнь может передаваться генетически. Это зависит от мутации гена, детерминирующего созревание В-лимфоцитов. Кроме того, значение имеет степень ожирения. У человека, страдающего ожирением, нарушен обмен веществ, на этом фоне может манифестировать озлокачествление клеток.

Каковы же симптомы множественной миеломы?

- Ноющие боли в костях.
- Патологические белки в тканях провоцируют боли в сердце, суставах, мышцах.
- Хрупкость костей. Патологические переломы костей.
- Понижение иммунной защиты организма. Характерны бактериальные трудно излечиваемые заболевания: бронхит, ангины, отит.

- Гиперкальциемия. Пациент предъявляет жалобы на запоры, тошноту, боли в животе, частое мочеиспускание, слабость, заторможенность.
- Патологическая нефропатия, которая сопровождается дизурическими расстройствами и проявлениями моче- и почечнокаменной болезни. При этом следует сказать, что не наблюдается отеков и гипертонического синдрома.
- Анемия и ее признаки: одышка, головокружение, бледность, сердцебиение, повышенная утомляемость.
- Нарушение свертываемости крови с образованием тромбов, тромбоцитопенией, множественными гематомами на слизистых и коже.

Заболеваемость хроническим идиопатическим миелофиброзом (ХМПЗ) составляет 0,3–0,7 случаев на 100 тысяч населения (1–2 случая на 1000000 населения) [3]. Отсутствует какая-либо приверженность к полу пораженных людей. Заболевание чаще поражает людей старше 60 лет, перенесших лучевые и токсические поражения эндогенного характера. Идиопатический миелофиброз – это неоплатическое заболевание крови, характеризующееся первичным поражением стволовой клетки, при котором происходит необъяснимое увеличение видоизмененных, неполноценных клеток крови при нарастающей тромбоцитопении, лейкоцитопении и эритроцитопении. Происходит замена костного мозга волокнистой нефункциональной тканью и формирование дефицита стволовых клеток. Начальный миелофиброз может протекать совершенно бессимптомно. Пациенты случайно узнают о подобном заболевании при обследовании по поводу другого недуга. Это обусловлено медленным развитием болезни. Развитие заболевания может длиться до 6–7 лет, при этом может быть изолированный лейкоцитоз, или эритроцитоз крови. Морфологическая картина костного мозга длительное время остается нормальной. Заболевание может проявляться неспецифической картиной: ночные поты, слабость, утомляемость, потеря аппетита, снижение массы тела, необъяснимый жар. При инструментальных методах обследования отмечается появление спленомегалии, гепатомегалии. В связи с этим при приеме пищи могут возникать вздутие живота, изжога, неприятные ощущения, отеки голеней и стоп. Лимфаденопатия проявляется редко. Тромбоз селезеночной вены и, как следствие, портальная гипертензия, асцит, варикозное расширение вен пищевода, является грозным осложнением при миелофиброзе. Спленомегалия может достигать крайних размеров, при этом нередко склоняются к удалению селезенки, как единственному возможному способу лечения. Остеосклероз является не редким проявлением миелофиброза. Синдром обусловлен нарушением функции остеокластов и остеобластов и отложением минералов на трабекулах костного мозга. При идиопатическом миелофиброзе мучительно

может беспокоить сильный зуд в тепле, ломота в костях, явления подагры, судороги в икрах ног.

Прогрессирование миелофиброза устанавливается на основании клинико-лабораторных данных и информации о размерах селезенки. Важное значение имеют нарастающие симптомы анемии. При прогрессировании анемии и при нарастании спленомегалии прогноз отрицательный. Срок жизни пациента не может превышать 3 лет. Зачастую в 20–30 % случаев летальность наступает от острого лейкоза. Положительный прогноз для жизни пациента зависит от уровня гемоглобина в крови.

Течение миелофиброза принято разделять на 3 фазы:

- Пролиферативную фазу (раннюю).
- Фибротически-склеротическую фазу.
- Острый лейкоз (бластная фаза).

Хронический идиопатический миелофиброз вначале протекает с лейкоцитозом, эритроцитозом, приводящим к устойчивой анемии. Первая и вторая фазы являются хроническим заболеванием, наблюдается постепенное усиление лейкоцитоза.

Диагноз предполагает серьезный период лечения заболевания и проведение мероприятий, включенных в терапию. Среди возможных вариантов дифференциального диагноза необходимо различать:

1. Миелофиброз при разных опухолевых заболеваниях:

- Острая лейкемия.
- Хроническая миелоидная лейкемия.
- Болезнь Ходжкина.
- Лимфома.
- Множественная миелома.
- Метастатическая карцинома.
- Болезнь Вакеза (–Ослера).

2. Миелофиброз при заболевании не опухолевого характера, например:

- ВИЧ–инфекция
- Почечная остеодистрофия.
- Сифилис.
- Гиперпаратиоидизм.
- Ренальная остеодистрофия.
- Системная красная волчанка.
- Туберкулез.
- Гиповитаминоз D.

- Воздействие двуокиси тория.
- Синдром серых тромбоцитов.

Существуют различные идеи возникновения монотипных и сочетанных гематологических онкозаболеваний, в том числе и первичное бактериальное поражение стволовой клетки костного мозга. Расположившись в стволовых клетках костного мозга, паразитическая бактерия может нарушить нормальное развитие и функции многих клеток иммунитета, что проявляется в различных синдромах [5].

Сочетание гематологических опухолей встречается редко. В литературе встречаются единичные публикации [1].

Приводим наш клинический опыт диагностики и ведения пациента с редким сочетанием идиопатического миелофиброза и множественной миеломы.

Цель работы: отразить особенности диагностики и течения редкого сочетания ММ и ХМПЗ.

У больного З., 1939 г.р. с 2013 г. отмечается слабость, потливость, утомляемость. Ухудшение состояния с февраля 2015 г. стала нарастать слабость, одышка, боли за грудиной. Пациент госпитализирован в терапевтическое отделение ГБ №3 г. Красноярска с обострением ХОБЛ, ИБС. В гемограмме – гемоглобин 64 г/л, эритроциты $2,29*10^{12}$, лейкоциты $5,6*10^{9}$, тромбоциты $336*10^{9}$, СОЭ 35 мм/ч. Проводился онкопоиск, онкопатологии не найдено. Выявлено: дивертикулез дистального отдела толстого кишечника, с признаками дивертикулита, эмфизема, диффузный пневмосклероз, умеренно выраженная легочная гипертензия; атрофический гастрит. Результат компьютерной томографии – гепатоспленомегалия, жировой гепатоз, признаки вторичного поражения костей таза, позвоночника. УЗИ предстательной железы – структурные изменения, результат анализа крови на PSA в норме. УЗИ органов брюшной полости (ОБП) – печень 16,7*10,6*7,4см, селезенка 17,5*7,9см. Получал базисную терапию по сопутствующей патологии, препараты железа. Анемический синдром сохранялся. Обследован в Краевом онкологическом диспансере г. Красноярска – в гемограмме (10.06.15г.) – анемия: гемоглобин до 58 г/л, гипохромия, в формуле крови – бластов 5,0 %, миелоцитов 7,0 %, метамиелоцитов 14,0 %, палочкоядерных 9,0 %, сегментоядерных 50,0 %, эозинофилов 2,0 %, базофилов 1,0 %, лимфоцитов 7,0 %, моноцитов 5,0 %. В моче белок отсутствовал. При проведении позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) (30.06.15 г.) было обнаружено наличие гиперметаболизма меченных позитрон-излучающих радио-фарм-препаратов (РФП) в грудине, в сочетании с изменениями в костной структуре в грудине и костях таза, что характерно для миеломной болезни.

В июле 2015 г. пациент амбулаторно был консультирован гематологом. В миелограмме (07.07.15 г.) – бластов 2,0 %, лимфоцитов 50,0 %, плазматических клеток 1,4 %. Заключение – костный мозг гипоклеточный, сужен красный росток. Тип кроветворения нормобластический. Созревание клеток не задержано. Скопления плазматических клеток не обнаружено. Электрофорез белков плазмы крови (09.07.15 г.) – М-градиент в G зоне и составляет 17,9 % (13,2г/л). В гемограмме стала нарастать анемия: гемоглобин 47 г/л, тромбоцитов 542 тыс. СОЭ 49 мм/ч. С диагнозом парапротеинемический гемобластоз (множественная миелома?) больной госпитализирован в гематологическое отделение ГБ №7. При госпитализации в гемограмме гемоглобин 43 г/л, эритроциты 1,5 млн, лейкоциты 4,7 тыс, сдвиг влево до миелоцитов и единичных бластов. Трепанобиопсия: иммуноморфологическая картина миелопролиферативного заболевания (первичного миелофиброза). Метастатическое поражение костного мозга, лимфопролиферативное заболевание и миеолодиспластический синдром – исключены. Иммунохимия сыворотки и мочи (16.07.15 г.) в сыворотке выявлен М-градиент в гамма фракции, который составляет 20,05 % от общего белка. При иммунофиксации обнаружен парапротеин G каппа. При электрофорезе белков мочи обнаружен белок Бенс-Джонса, представленный легкими цепями каппа, который составляет 20 % от общего белка мочи. Молекулярно-генетический анализ – мутация гена JAK2 – обнаружена, аллельная нагрузка 46,4 %. В генах CALR, MPL – мутации не обнаружена. Клон Пароксизмальной ночной гематурии (ПНГ) – не был обнаружен.

В результате дообследования диагностирован – Идиопатический миелофиброз (Наличие спленомегалии, в лейкоформуле сдвиг влево до миелоцитов и бластов, мутация гена JAK-2 с большой аллельной нагрузкой, данные трепанобиопсии), но наличие парапротеина G каппа в сыворотке крови и очаги деструкции при ПЭТ позволяют предположить и парапротеинемический гемобластоз.

На фоне гемотрансфузий состояние улучшилось, анемический синдром уменьшился, гемоглобин крови увеличился до 100 г/л.

В сентябре 2015 года при иммунохимическом исследовании белков сыворотки и мочи (г. Москва) выявлена моноклональная секреция Gk (10,4г/л) и белка Бенс-Джонса k (выделение с мочой – 0,21г/сут). Снижен уровень поликлонального IgG. Повышено содержание β2-микроглобулина. На КТ – в ключицах, грудине, ребрах, телах позвонков, лопатках, головках плечевых костей определяются множественные мелкие участки разрежения костной ткани по типу очагового остеопороза. Костно-травматических изменений не выявлено. В крестце, костях таза, головках бедренных костей определяются участки разрежения костной ткани по типу очагового остеопороза, в теле правой подвздошной кости более крупный участок размерами 15*11,6мм. В эпифизах

большеберцовых и малоберцовых костей имеются множественные участки разрежения костной ткани по типу очагового остеопороза, без четких контуров, неправильной формы. Вновь усилился анемический синдром, тромбоциты, лейкоциты в пределах нормы, появился прежний сдвиг лейкоцитарной формулы влево: гемоглобин 57 г/л, эритроциты $2{,}03 \times 10^{12}$, лейкоциты $8{,}38 \times 10^{9}$, тромбоциты 135×10^{9} миелоциты 6,0 %, юные 70 %, палочкоядерные 18,0 %, сегментоядерные 31,б1 %, моноциты 11,0 % лимфоциты 26,0 %, СОЭ 75 мм/ч.

Выставлен клинический диагноз: Идиопатический миелофиброз, высокий риск по DIPSS. Парапротеинемический гемобластоз (множественная миелома с секрецией парапротеина Gk и белка из Бенс-Джонса k, IIIA ст, с остеодеструктивными изменениями в грудине, ребрах, позвонках, лопатках, головках плечевых костей, бедренных костей, костях таза, больше- и малоберцовых костях). Осложнения: Лейкозная интоксикация. Анемический синдром, средней тяжести. Тромбоцитопения без геморрагического синдрома.

Учитывая анемический синдром, перелита эритро-взвесь № 4 – 1265 мл, назначен преднизолон 40мг/сут № 10 с последующим снижением дозы до 15мг/сут, 6-меркаптопурин 50мг/сут гидроксикарбамид 1г/сутки. На фоне лечения получено клинико-гематологическое улучшение: анемический синдром уменьшился, геморрагического синдрома нет, улучшились показатели крови (Hb 83г/л, лейкоциты $13{,}2 \times 10^{9}$, тромбоциты 49×10^{9}, СОЭ 48 мм/ч).

Больной амбулаторно продолжал принимать преднизолон 15мг/сут., гидроксикарбамид 1г/сут.

В июле 2016 года проведен курс АР (алкеран 10мг/сут № 10, преднизолон 40 мг/сут № 4), стимуляторы эритропоэза, золидроновая кислота. Впоследствии амбулаторно продолжено лечение стимуляторами эритропоэза (эпоэтин альфа 10000 тыс. МЕ 3 раза в неделю), преднизолон 15 мг в сутки. В сентябре 2016 года в гемограмме пациента Нв 74г/л, эритроциты 2,68 млн., тромбоциты 114 тыс., лейкоциты 14,0 тыс., юные 6,0 %, палочкоядерные 8,0 %, сегментоядерные 63,0 %, лимфоциты 17,0 %, моноциты 6,0 %, СОЭ 30 мм/час. Мутация гена JAK2 в динамике – 36 %, М-градиент в G-зоне и составляет 15,2 % (10,9г/л), на УЗИ ОБП остается спленомегалия 18,9*9,0 см. В настоящее время продолжает получать стимуляторы эритропоэза, гидроксикарбамид 0,5мг в сутки. Клинически сохраняется умеренный анемический синдром, несмотря на заболевание, пациент вполне адаптирован.

Заключение

Необычная клиническая картина этого случая маскировала течение двух разных гематологических заболеваний, что затрудняло своевременное установление диагнозов и выбора метода лечения. При синхронном лечении обоих заболеваний наблюдается улучшение состояния больного.

Список литературы

1. Грачев А.Е., Грибанова Е.О., Накастоев И.М. и др. Сочетание множественной миеломы и миелопролиферативного заболевания / А.Е. Грачев, Е.О. Грибанова, И.М. Накастоев и др. // Гематология и трансфузиология. – 2016. – 61. – № 1. – Приложение 1. – С. 103.
2. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы / Л.П. Менделеева, О.М. Вотякова, О.С. Покровская // Гематология и трансфузиология. – 2016. – 61. – № 1. – Приложение 2. – С. 1-24.
3. Мещерякова Л.М., Пороткова О.В., Ковалева Л.Г. и др. Первичный миелофиброз / Л.М. Мещерякова, О.В. Пороткова, Л.Г. Ковалева // Онкогематология. – 2011. – № 6(4). – С.50-57.
4. Bose P., Verstovsek S. Prognosis of Primary Myelofibrosis in the Genomic Era / P. Bose, S. Verstovsek // Clin Lymphoma Myeloma Leuk. – 2016 Aug.16. – Suppl: S105-13.
5. Kallick C.A., Friedman D.A., Nyindo M.B. Could ehrlichial infection cause some of the changes associated with leukemia, myelodysplastic diseases and autoimmune disorders, and offer antibiotic treatment options? / C.A. Kallick, D.A. Friedman, M.B. Nyindo // Med Hypotheses. – 2015. – Dec. 85(6):891-3.