

Н.Т. Вату́тин², Н.С. Коваленко¹, Е.В. Склянная²,
А.Н. Загоруйко*², М.А. Эль-Хатиб², С.В. Старченко¹,
М.В. Макарова¹, И.Г. Ложечник¹

¹ — отделение гематологии, Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Донецк, Украина

² — кафедра госпитальной терапии, Донецкий национальный медицинский университет им.М.Горького, Донецк, Украина

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ «НЕСЕКРЕТИРУЮЩЕЙ» МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

N.T. Vatutin², N.S. Kovalenko¹, E.V. Sklyannaya², A.N. Zagoruiiko*²,
M.A. El-Khatib², S.V. Starchenko¹, M.V. Makarova¹, I.G. Lozhechnyk¹

¹ — Department of hematology, V.K. Gusak Institute of urgent and reconstructive surgery, Donetsk, Ukraine

² — Department of hospital therapy, M.Gorky Donetsk national medical University, Donetsk, Ukraine

DIAGNOSTIC OF NONSECRETORY MULTIPLE MYELOMA (CLINICAL CASE)

Резюме

В статье представлен клинический случай несекретирующей множественной миеломы, верифицированной при помощи иммуногистохимического исследования опухолевого биоптата. Приведенное наблюдение вызывает интерес развитием в дебюте заболевания экстрамедуллярных опухолевых очагов наряду с костными деструкциями, что затруднило его своевременную диагностику. Сложность диагностики состояла также и в минимальной плазмноклеточной инфильтрации костного мозга, нормальном значении СОЭ, отсутствии патологического градиента при иммунохимическом исследовании белков сыворотки и мочи и глубокого гуморального иммунодефицита.

Ключевые слова: несекретирующая множественная миелома, диагностика

Abstract

The article presents a clinical case of nonsecretory multiple myeloma, verified with immunohistochemical staining. It was hard to prove the diagnosis as the patient had extramedullary lesions adding to the bone destructions, the bone marrow was minimally infiltrated with plasma cells, ESR was normal, no monoclonal protein was present in the serum and urine.

Key words: nonsecretory multiple myeloma, diagnostics

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-1-66-70

ИГХ — иммуногистохимический, ММ — множественная миелома, НММ — «несекретирующая» множественная миелома, СОЭ — суммарная очаговая доза

Множественная миелома (ММ) или болезнь Рустицкого-Калера — одно из самых распространенных заболеваний крови, составляющее более 10% среди всех гемобластозов [3]. Заболеваемость ММ приходится преимущественно на лица старше 40 лет, при этом

средний возраст больных составляет около 70 лет [10, 9, 12]. Однако в литературе описаны единичные случаи данной патологии, встречаемые у лиц молодого возраста. Частота заболеваемости ММ среди мужчин и женщины не отличается между собой [1, 10, 11, 12].

*Контакты/Contacts. E-mail: anna_zagoruyko@mail.ru

Основываясь на международных рекомендациях [7], диагноз ММ ставится согласно следующим критериям:

1. Выявление в костном мозге плазматических клеток 10% и более и/или плазмноклеточной опухоли в биопсийном материале пораженной ткани;
2. Присутствие в сыворотке крови и/или моче моноклонального белка;
3. Наличие одного или более следующих признаков поражения органов или тканей, связанных с плазмноклеточной пролиферацией:
 - гиперкальциемия ($> 11,5$ мг/дл или же $> 2,65$ ммоль/л),
 - почечная недостаточность (креатинин > 2 мг/дл или же > 177 мкмоль/л),
 - анемия ($Hb < 10$ г/дл или на 2 г/дл ниже его нормального уровня),
 - поражения костей (остеолитические поражения, остеопороз или патологические переломы).

Одним из вариантов ММ, который возможно обнаружить до 5% всех случаев заболевания [13, 6] является так называемая «несекретирующая» множественная миелома (НММ). Впервые случаи НММ были описаны Н. Serre и соавт. более 55 лет назад. Для данного варианта ММ характерно отсутствие патологической секреции моноклональных иммуноглобулинов (Ig) и/или их легких цепей при определении методом стандартного иммунохимического исследования белков сыворотки крови и мочи с иммунофиксацией, в отличие от классической ММ.

Однако при НММ имеет место продукция небольшого количества легких цепей, которые можно обнаружить методом их количественного определения в сыворотке крови. Этот метод является более чувствительным, с его помощью возможно обнаружить даже следовые количества моноклональных Ig и их фрагментов [4]. Примерно в 20% случаев «несекретирующей» ММ опухоль не продуцирует и легкие цепи и М-протеин из-за выраженной атипичности опухолевых клеток (в таком случае ММ будет носить название «непродуцирующей») [2, 8].

В этом случае для установления диагноза ММ обязательным критерием будет являться наличие моноклональной пролиферации плазматических клеток. Помимо цитологического и гистологического исследований костного мозга для первичной диагностики НММ возможно использование иммунологических методов исследования: проточной цитометрии клеток костного мозга и иммуногистохимического (ИГХ) исследования. Наиболее важными маркерами, которые имеют дифференциально-диагностическое значение, являются CD138,

CD38, CD56, цитоплазматические и поверхностные Ig и особенно экспрессия κ - и λ - легких цепей [2, 8].

В практической работе довольно часто возникают диагностические трудности в постановке диагноза НММ, особенно на начальных этапах болезни, это приводит к увеличению времени от момента появления клинических симптомов до установления диагноза до нескольких месяцев и даже лет [5]. Об этом свидетельствует и наше наблюдение.

У пациентки Н., 55 лет, пенсионерки, в мае 2011 г. болезнь манифестировала появлением опухолевого инфильтрата в правой молочной железе, деструктивных изменений в ребрах правой половины грудной клетки, грудном отделе позвоночника и левом тазобедренном суставе. В противоопухолевом центре после цитологического анализа пунктата опухолевого инфильтрата был выставлен диагноз: «злокачественное заболевание правой молочной железы с метастазами в кости». В связи с этим проводилось 4 курса лучевой терапии: на правую половину грудной клетки в суммарной очаговой дозе (СОД) 45 Гр, на очаги костных деструкций (ребра, левую половину таза, грудной отдел позвоночника) — в СОД 24 Гр на каждую из зон. Параллельно вводились антирезорбенты. В 2013 г. в связи с неэффективностью проводимого лечения и увеличением опухолевого инфильтрата, дважды выполнялась его трепанобиопсия. Только при повторном гистологическом исследовании опухолевого биоптата была заподозрена ММ.

В мае 2013 г. (через 26 мес. от начала клинических проявлений), больная перешла под наблюдение гематологов. При первичном осмотре её беспокоили боли в позвоночнике, грудной клетки, тазобедренных суставах. Отмечался экзофтальм справа. Правая молочная железа была отечна, в верхней ее части пальпировалось опухолевидное образование до 4, 5 см в диаметре. Имелась умеренная нормохромная анемия (эр. $3,55 \cdot 10^{12}$, Hb 116 г/л), повышение СОЭ до 30 мм/час. В биохимическом анализе крови, за исключением незначительного повышения уровня β -2 микроглобулинов до 2,66 мг/л и С-реактивного белка до 20,73 мг/л, патологических изменений не было обнаружено.

При цитологическом исследовании костного мозга, взятого из нескольких костей, количество плазматических клеток не превышало 4,0%.

При проведении электрофоретического исследования белков сыворотки и мочи патологические градиенты выявлены не были (табл. 1, рис. 1). Метод иммунофиксации также продемонстрировал нам

Таблица 1. Результаты электрофоретического исследования белков сыворотки крови
Table 1. Serum immunoelectrophoresis results

Белковые фракции/ Protein fractions	Относительное содержание/ Relative content, %	Абсолютное содержание, г/л/ Absolute content, g/l
Альбумин/Albumin	59,1	42,55
α1-глобулины/α1-globulins	5,01	3,61
α2-глобулины/α2-globulins	8,17	5,88
β-глобулины/β-globulins	13,64	9,82
γ-глобулины/γ-globulins	14,08	10,14
Альбумин/глобулины/Albumin /globulins	1,44	

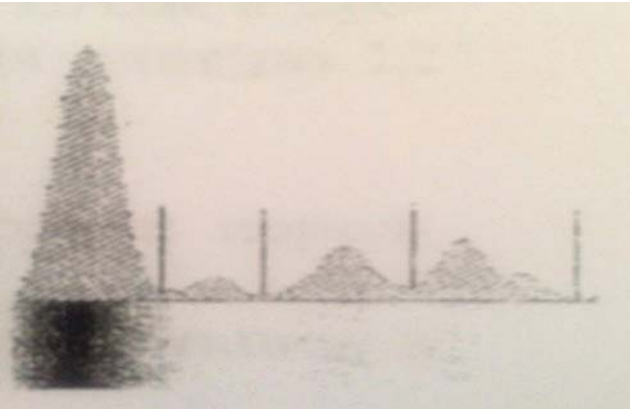


Рисунок 1. Электрофореграмма белков сыворотки крови.
Figure 1. The protein electrophoregram.

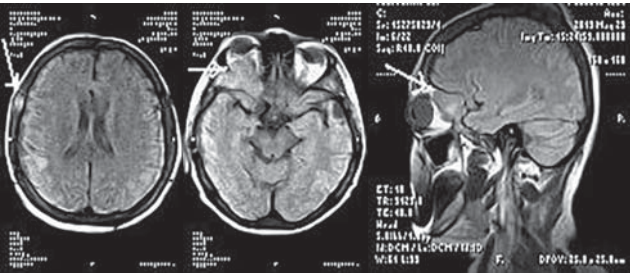


Рисунок 2. Рентгенограммы черепа.
Figure 2. X-ray of the skull.

отрицательный результат. Не выявилось и глубокого гуморального иммунодефицита со снижением Ig всех основных классов (табл. 2).

После проведения электрофоретического исследования, а также иммунофиксации при исследовании сыворотки мочи и крови патологических градиентов (табл. 2) не наблюдалось.

При рентгенологическом исследовании костей скелета только в черепе определялись участки деструкции костной ткани различной величины. С помощью МРТ-исследования головного мозга обнаружены изменения в правой орбите, в проекции лобной и теменной костей справа, экзофтальм правого глазного яблока (рис. 2).

При гистологическом и иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании опухолевого биоптата было сделано заключение о наличии у больной солитарной плазмоцитомы (рис. 3, 4, 5).

На основе результатов гистологического и ИГХ исследований биоптата опухоли пациентке был выставлен диагноз: «несекретирующая» множественная миелома IА ст., остеодеструктивная форма с наличием экстрамедуллярных очагов поражения в правой орбите и правой половине грудной клетки, миеломной нефропатии, ХПН 0.

Таблица 2. Количественное исследование белков сыворотки крови
Table 2. A quantitative study of serum proteins

Показатель/ Type of protein	Значение/ Level	Норма/ Reference ranges	Единицы измерения/ Units
Общий белок/ Total protein	71,99	64-85	г/л
IgG	11,7	7-16	г/л
IgA	2,83	0,7-4,0	г/л
IgM	0,7	0,4-2,3	г/л
κ-цепи/ κ-chains	3,7	1,38-3,75	г/л
λ-цепи/ λ-chains	1,3	0,93-2,42	г/л
κ/λ	2,85	1,17-2,93	

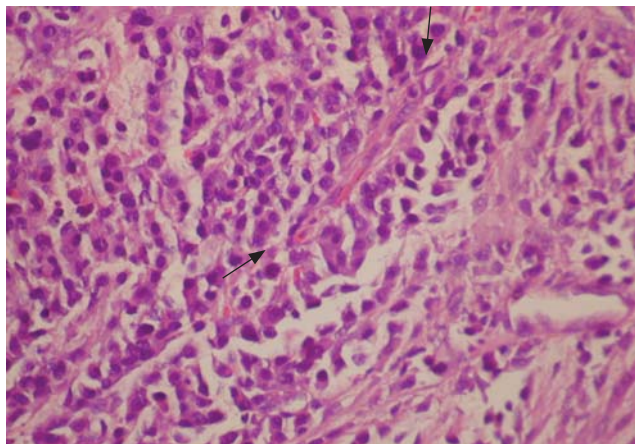


Рисунок 3. Плазматические клетки в биоптате опухоли.

Figure 3. Infiltration of neoplastic plasma cell.

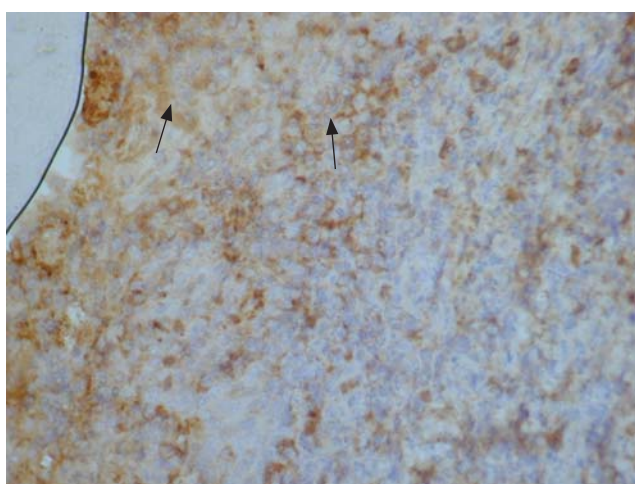


Рисунок 4. Каппа-цепи в биоптате опухоли.

Figure 4. Kappa-chain in the tumor infiltrate.

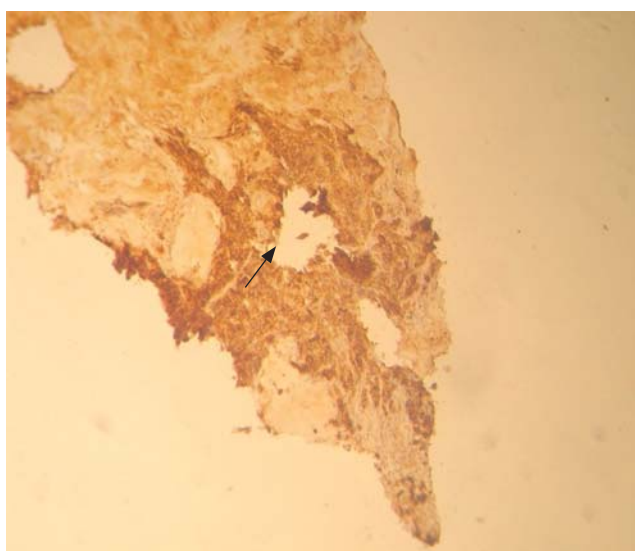


Рисунок 5. Экспрессия опухолевыми клетками CD138.

Figure 5. Immunohistochemical staining showing immunopositivity for CD138.

В течение двух лет наблюдения в клинике пациентка получала различные курсы полихимиотерапии (M2, MPT, ВСАР+Т, CVMP) без существенного эффекта. Устойчивое клиническое улучшение было получено только при использовании схем, включающих талидомид. Однако после 2-х месячного приема талидомида у больной возникла аллергическая реакция в виде десквамации кожи на ладонях и тяжелой аллергической крапивницы (рис. 6), что сделало в последующем прием данного препарата невозможным. В настоящее время пациентка получает лечение по схеме CVAD.



Рисунок 6. Аллергическая реакция на прием талидомида.

Figure 6. An allergic reaction to thalidomide.

Таким образом, приведенное нами наблюдение вызывает интерес развитием в дебюте ММ экстрамедуллярных опухолевых очагов наряду с костными деструкциями, что затруднило своевременную диагностику. Сложность диагностики состояла также и в минимальной плазмноклеточной инфильтрации костного мозга, нормальном значении СОЭ, отсутствии патологического градиента при иммунохимическом исследовании белков сыворотки и мочи и глубокого гуморального иммунодефицита. Главным в постановке диагноза явилось гистологическое и ИГХ исследования биоптата опухоли.

Ⓐ

Список литературы/References:

1. Андреева Н.Е., Чернохвостова Е.В. Иммуноглобулинопатии. М: Медицины. 1985; 240 с.
Andreeva N.E., Chernohvostova E.V. Immunoglobulinopatii. M: Medicine. 1985; 240 p. [in Russian].
2. Кемайкин В.М. «Несекретирующая» множественная миелома. Часть 1. Астана медициналык журналы. 2011; 68 (6): 22.
Kemajkin V.M. Non secretory multiple myeloma. Part 1. Astana Medical. Journal. 2011; 68 (6): 22 [in Russian].

3. Кравченко Д.В., Ходулева С.А., Новик Д.К. Множественная миелома. Практическое пособие для врачей. Гомель: государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека». 2016: 5. Kravchenko D.V., Hoduleva S.A., Novik D.K. Multiple myeloma. A practical guide for doctors. Gomel: State Institution "Republican Scientific Center for Radiation Medicine and Human Ecology". 2016: 5 [in Russian].
4. Любимова Н.В., Данилов А.Н., Турко Т.А. и др. Свободные легкие цепи иммуноглобулинов в сыворотке крови больных моноклональными гаммапатиями. Вестник Тамбовского университета. Серия: естественные и технические науки. 2014; 19(1): 36-41. Ljubimova N.V., Danilov A.N., Turko T.A. et al. Free light chains in blood serum of patients with monoclonal gammopathies. Vestnik Tambov University. Series: Natural and Technical Sciences. 2014; 19 (1): 36-41 [in Russian].
5. Моисеев С.И., Салогуб Г.Н., Степанова Н.В. Современные принципы диагностики и лечения множественной миеломы: Пособие. СПб.: Издательство СПбГМУ. 2006: 12. Moiseev S.I., Salogub G.N., Stepanova N.V. Modern principles of diagnosis and treatment of multiple myeloma: Guideline. SPb.: Publishing office SPBSMU. 2006: 12 [in Russian].
6. Мостовой В.П., Ильясов Р.К., Муравская Ю.В. Проблемы диагностики и лечения несекретирующей формы множественной миеломы. Кримский терапевтический журнал. 2013; 2: 203. Mostovoj V.P., Il'jasov R.K., Muravskaja U.V. The problems of diagnosis and treatment of non secretory multiple myeloma. Crimean Journal of Internal Diseases. 2013; 2: 203 [in Russian].
7. Национальное гематологическое общество. Российское профессионально общество онкогематологов. Клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. 2014: 3-22. The National Society of Hematology. Russian hematological professional society. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of multiple myeloma. 2014: 3-22 [in Russian].
8. Рыжко В.В., Клодзинский А.А., Варламова Е.Ю. и др. «Несекретирующая» множественная миелома. Клиническая онкогематология. 2010; 3(3): 270-277. Ryzhko V.V., Klodzinskij A.A., Varlamova E.U. et al. Non secretory multiple myeloma. Clinical onkogematolgiya. 2010; 3 (3): 270-277 [in Russian].
9. Choy G.G., Niesvizky R., Michaeli. J. Clin. Immunother. 1995; 4(5): 346-360.
10. DeVita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. Cancer. Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1997; 2(5): 349-373.
11. Hewwel G.M., Alexanian R. Multiple myeloma in young persons. Ann. Intern. Med. 1976; 84: 441-443.
12. Hoffman R., Benz E.B., Shattil S.J. et al. Hematology. Basic Principles and Practice. 1995(Ed.2nd): 323.
13. Low S.F., Mohd Tap N.H., Kew T.Y. et al. Non Secretory Multiple Myeloma With Extensive Extramedullary Plasmacytoma: A Diagnostic Dilemma. Iran J Radiol. 2015; 12(3): 11760.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/
The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Статья получена/article received 08.08.2016 г.

Уважаемые коллеги!

Журнал «Архивъ внутренней медицины» с 2013 года регулярно проводит научно-практические конференции для врачей терапевтических и смежных специальностей. За этот период в наших мероприятиях приняло участие свыше 15 000 врачей. Основной целью проводимых конференций является ознакомление широкого круга практикующих врачей с передовыми отечественными и зарубежными достижениями в профилактике, лечении и диагностике заболеваний: актуальными стандартами лечения, новыми данными исследований, методиками применения препаратов и изменениями в показаниях и дозировках, новинками в сфере медицинского оборудования. Со второго полугодия 2016 года журнал, являясь официальным провайдером мероприятий, проводимых в рамках программы по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования МЗ РФ, подает на аккредитацию все проводимые конференции. Таким образом, участники конференции получают свидетельства установленного образца, с образовательными кредитами и ИКП (индивидуальными кодами доступа), наличие которых, начиная с 2016 года, обязательно для продления сертификата специалиста. Вы можете ознакомиться с планом проведения мероприятий на сайте журнала в разделе «Образовательные проекты журнала» (<http://school.medarhive.ru/2014-02-16-18-03-21.html>) и записаться на любую заинтересовавшую Вас школу, отправив письмо на адрес school@medarhive.ru.

Редколлегия журнала