



ДОНЕЦКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. М. ГОРЬКОГО



Склянная Е.В., Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Эль-Хатиб М.А., Тов И.В.

Множественная миелома с преимущественным поражением почек: как не сделать диагностическую ошибку

г. Донецк
2021 г.

- ▶ Множественная миелома (ММ) - это злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин.

Эпидемиология

- ▶ 1% среди всех злокачественных опухолей
- ▶ 13% среди гемопозитических опухолей
- ▶ Заболеваемость - 2,0 на 100 тыс. населения
- ▶ Смертность - 1,5 на 100 тыс. населения
- ▶ Возрастная медиана заболеваемости - 65 лет

Патогенез

Метаплазия
костного мозга



Лейкопения,
анемия,
тромбоцитопения

Активация
остеокластстимулирующего
фактора



Остеопороз,
остеолитические очаги

Боль в костях,
патологические переломы,
компрессия спинного мозга,
гиперкальциемия



Патогенез

Патологические антитела

```
graph TD; A[Патологические антитела] --> B[Ослабление иммунитета<br/>Склонность к инфекциям]; A --> C[Повышенная вязкость крови,<br/>параамилоидоз,<br/>почечная недостаточность];
```

Ослабление иммунитета
Склонность к инфекциям

Повышенная вязкость крови,
параамилоидоз,
почечная недостаточность

Клинические проявления

- ▶ Боль в костях
- ▶ Патологические переломы, позвоночный коллапс
- ▶ Неврологическая симптоматика
- ▶ **Почечная недостаточность**
- ▶ Анемия
- ▶ Бактериальные инфекции
- ▶ Нарушения свертываемости крови и периферического кровообращения

Общий анализ мочи

- ▶ Протеинурия
- ▶ Снижение относительной плотности мочи

Сывороточный креатинин и его клиренс

- ▶ клиренс креатинина менее 40 мл/мин
- ▶ или креатинин сыворотки более 177 мкмоль/л,
- ▶ или креатинин сыворотки более 2 мг/дл

Признаки почечной недостаточности!!!

Поражение почек (миеломная нефропатия)

Высокая протеинурия

**Почечная
недостаточность**



НЕФРОЛОГ

Прогноз

Стадия заболевания	Медиана выживаемости, мес.
I	62
II	32
III	6

Чем раньше поставлен диагноз, тем выше качество жизни и ее продолжительность!!!

Клинический случай

- ▶ Пациентка О., 67 лет
- ▶ Д-з: Множественная миелома, протекающая с парапротеинемией Бенс-Джонса λ типа, протеинурией Бенс-Джонса λ , распространенным остеодеструктивным процессом, III A стадия (Durie-Salmon), III стадия (ISS), впервые выявленная, терминальный период.

Осл: Миеломная нефропатия, ХБП 5.

Клинический случай

- ▶ Заболела в 2014 г., когда во время нахождения на санаторно-курортном лечении в г. Трускавец, впервые была выявлена **протеинурия**, рекомендовано дообследование по месту жительства. В дальнейшем за мед. помощью не обращалась.
- ▶ В июле 2017г. находилась на стационарном лечении в нефрологическом отделении г. Макеевки. Пациентка дообследована, обнаружен **белок Бенс-Джонса**, показатели азотемии нормальные, в моче незначительная протеинурия, гемограмма без отклонений от нормы, при выполнении ультразвукового исследования **выявлен конкремент правой почки**. Пациентка выписана из отделения с диагнозом МКБ, **миеломная нефропатия?**

Клинический случай

- ▶ В августе 2017г госпитализирована в нефрологическое отделение одной из больниц г. Донецка, где дообследована, по данным мед. документации уровень азотистых шлаков был нормальным, в моче отмечалась **протеинурия до 2 г/сут**, осадок мочи нормальный, в гемограмме **ускорение СОЭ до 24 мм/час**. Пациентка выписана из отделения с диагнозом хронический вторичный пиелонефрит на фоне МКБ в сочетании с хроническим гломерулонефритом. Даны рекомендации по приему уросептиков курсами, контролю показателей азотистых шлаков, ОАМ. В дальнейшем за мед. помощью не обращалась.

Клинический случай

- ▶ В августе 2018г госпитализирована в нефрологическое отделение другой больницы г. Донецка. Диагностирован хронический гломерулонефрит, увеличилась протеинурия (**суточная потеря белка 10г**), в гемограмме - **ускоренное СОЭ до 40 мм/час**. Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном с эндоксаном, в дальнейшем больная переведена на прием медрола внутрь. На фоне проведенной терапии уменьшилась выраженность протеинурии.

Клинический случай

- ▶ В октябре 2019г выполнена нефробиопсия, по данным которой имел место хронический мезангиопролиферативный гломерулонефрит с умеренным тубулоинтерстициальным компонентом, при этом в биоптате 17 клубочков, из них 1 - склерозированный. Диагностирован мезангиопролиферативный гломерулонефрит, рекомендовано провести еще 2 курса пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 3г, эндоксаном 600 мг. Рекомендованное лечение пациентка получала, в дальнейшем к терапии был добавлен азатиоприн.

Клинический случай

Не смотря на проводимую терапию, в моче сохранялась выраженная протеинурия (до 18 г/сут), присоединился **болевогой синдром в костях скелета**. В декабре 2019г. в связи с выраженным болевым синдромом в грудном отделе позвоночника выполнена МРТ, **выявлен компрессионный перелом грудных позвонков, очаги остеолитической деструкции в ребрах**, в связи с чем пациентке рекомендована консультация нейрохирурга. Осмотрена нейрохирургом, заподозрена миеломная болезнь, направлена на консультацию гематолога ИНВХ. Госпитализирована в гематологическое отделение.



Клинический случай

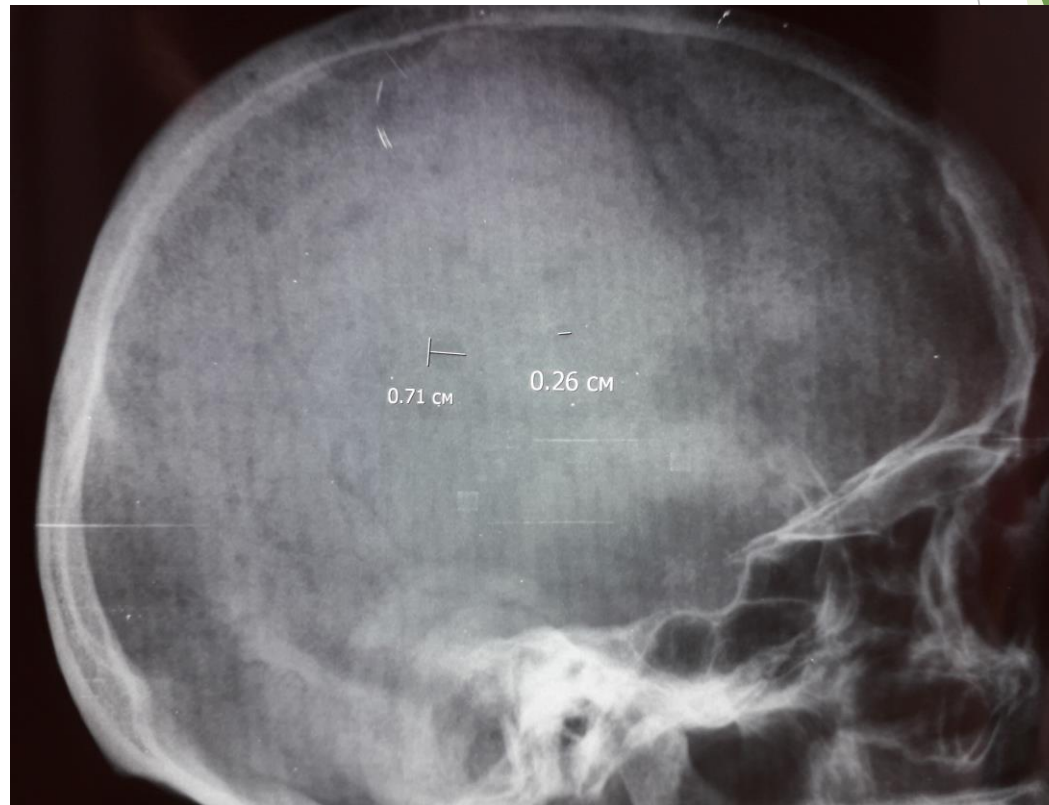
- ▶ Анализ крови 15.04.20г.: эр $3,89 \times 10^{12}$, Нв 125 г/л, цв.п. 0,9, тр 241Г/л, Л $14,9 \times 10^9$, п 1, с 79, э 2, б 1, л 14, м 3, СОЭ 12 мм/час.
- ▶ Общий анализ мочи: св. жел., мутн., уд. вес. 1018, реакция кислая, **белок 4,47г/л**, сахара нет, Л 6-10 в п/зр, эп. пл. неб. кол-во, эр 1 в препарате.
- ▶ **Суточная потеря белка 3,51 г/л.**
- ▶ Биохимический анализ крови: билирубин общ. 17,10(4,26+12,84), АСТ 19, АЛТ 12ммоль/л. Общий белок 51 г/л. мочевины 11,40, **креатинин 162** ммоль/л, ПТИ - 94%. ПТВ 18сек. Фибриноген - 10г/л. К 4,27ммоль/л. Na 126,5ммоль/л. Глюкоза 5,9-7,11ммоль/л

Клинический случай

В миелограмме: бласты которые не поддаются морфологической дифференциации - 0,2%. Нейтрофильные гранулоциты: промиелоциты 0,6%, миелоциты 5%, метамиелоциты 1%, палочкоядерные 7,2%, сегментоядерные 21,6%. Эозинофильные сегментоядерные 1%. Элементы эритропоэза: эритробласты 0,4%. Нормоциты полихроматофильные 4,4%, Нормоциты оксифильные 0,8%. Лимфоидные клетки: лимфоциты 4%, **плазмоциты 53,6%**. Моноциты 0,2%. Индексы костного мозга: (Л:Э) 17:1. Вызревание нейтрофилов 0,2%. Вызревание эритрокариоцитов 0,9%. Клеточность костного мозга повышена. В пунктате увеличено число плазматических клеток (53,6%), большое количество 2-х ядерных плазмоцитов. Относительно суженный гранулоцитарный росток без нарушения созревания. Эритропоэз нормобластический. Мегакариоциты с сохранной функциональной способностью.

Клинический случай

Ро-гр. костей черепа: В плоских костях свода черепа - **множество округлых дефектов костной ткани от 0,26 см до 0,71 см в диаметре.**



Клинический случай

- ▶ **Иммунофиксация крови:** в сыворотке крови пациентки обнаружены **моноклональные паропротейны λ-легких цепей** (также возможны варианты парапротеинемий, образованных IgD и IgE).
- ▶ **Иммунофиксация мочи:** в моче пациентки обнаружены **легкие λ-цепи**.

Клинический случай

- ▶ Таким образом, множественная миелома у данной пациентки дебютировала признаками поражения почек **за 6 лет до постановки диагноза**. Пациентка в течение 3 лет находилась под наблюдением нефрологов и получала терапию заболеваний почек.
- ▶ На протяжении указанного периода у пациентки периодически выявлялось значительное увеличение СОЭ, которое трактовалось как проявление заболевания почек, а также белок Бенс-Джонса.

Как заподозрить?

- ▶ Общий анализ крови
- ▶ Общий белок крови
- ▶ Сывороточный кальций
- ▶ Общий анализ мочи
- ▶ Рентгенограммы костей

Общий анализ крови

- ▶ Увеличение СОЭ
- ▶ Нормохромная анемия

Эритроциты в млн. м. 4,5-5,0 ж. 3,5-4,5	1.687.000	Анизиситов	7
Гемоглобин в гр. % м. 13-16 ж. 12-14	63		
Гемоглобин в ед. м. 78-96 ж. 72-84		Пойкилоцитоз	
Цветной показатель 0,9-1,1	—	Резистентность эритроцитов:	
Ретикулоциты в % 1-8			
Тромбоциты в тыс. 200-300	1074	минимум	
		максимум	
Лейкоциты в тыс. 4,5-9,5	4.410	Свертываемость крови:	
Базофилы в % 0,5-1,0		начало	
Базофилы абс. ч 22-95			
Эозинофилы в % 1-5		конец	
Эозинофилы абс. ч. 45-470	3	Время кровотечения	
Нейтрофилы	миэлоциты		
	юные		
	палочк. в % 1-5		РОЭ 80
	палочк. абс. ч 45-470	1	
	сегмент в % 50-72	44	
сегмент в абс. ч 2250-6800	—		
Лимфоциты в% 18-38			
Лимфоциты абс. ч 810-3600	49		
Моноциты в% 2-10			
Моноциты абс. ч 90-950	3	Подпись	

Белки крови

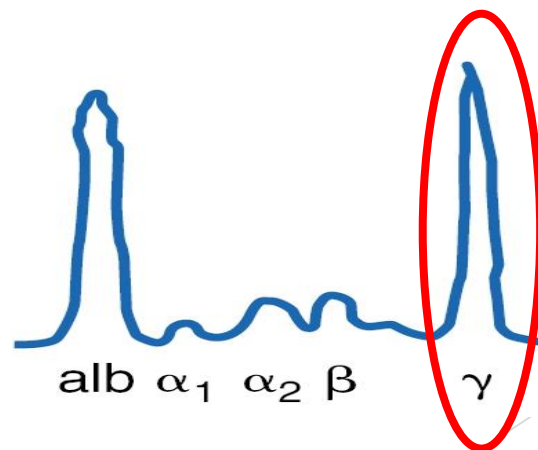
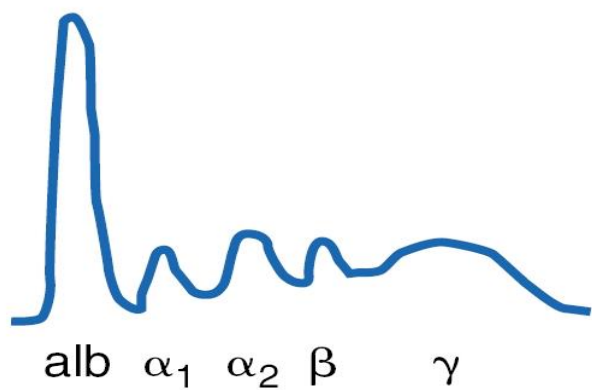
Гиперпротеинемия



Протеинограмма



Диспротеинемия



Сывороточный кальций

- ▶ Гиперкальциемия

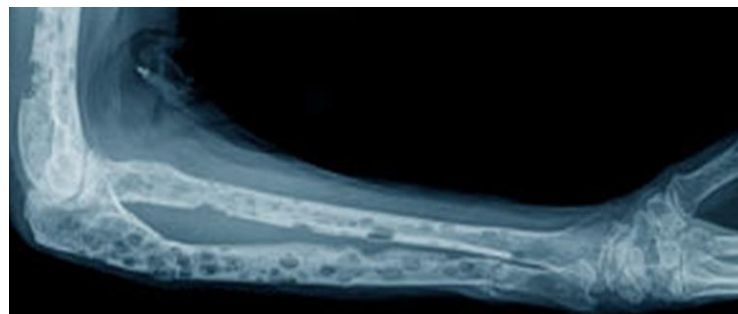
На ЭКГ:

- ▶ Атриовентрикулярная блокада
- ▶ Желудочковая экстрасистолия
- ▶ Фибрилляция предсердий



Рентгенограмма костей

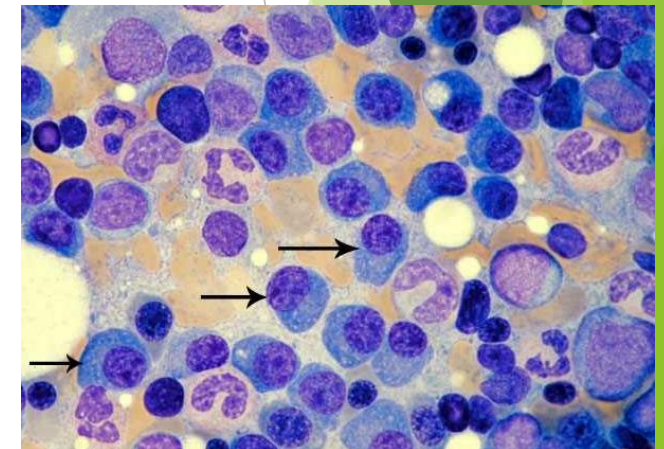
Остеолитические очаги, остеопороз



Диагностические критерии симптоматической множественной миеломы (Международная группа по изучению множественной миеломы (IMWG), 2014)

1. Плазматические клетки в костном мозге 10% и более и/или плазмноклеточная опухоль в биопсийном материале пораженной ткани.

Наименование	Нормы по Кассискому и Алленсону		
Бласты	0—0,25	—	
Миелоциты	0,25—0,4		
Громисациты	0,5—8,0	0,75	Громисациты и/или миелоциты
Миелоциты	4,5—16,0	2,0	
Юные	0—1,5		
Юные	0,5—4,0	0,25	Миелоциты и/или громисациты 70-80 в препарате
Юные	9—21,6		
Палочкоядерные	0,3—0,4	2,0	37 безреактивных 2-3к. эритроц. клет. миелоциты
Палочкоядерные	14,5—35,0		
Сегментоядерные	0,5—3,0	4,75	4/3 безреактивных миелоциты
Сегментоядерные	13—27		
Сегментоядерные	0—0,25		
Сегментоядерные	1—38	0,75	
Лимфоциты	1,5—4,5	7,25	
Лимфоциты	0,25—2,0		
Плазматические клетки	0—1,0	78,25	
Ретикулярные	0—1,0		
Эритроциты	6,5—8,0		
Промиелоциты	16—32,0		
Нормобласты		1,05	
Нормобласты		1,5	



Диагностические критерии симптоматической множественной миеломы

2. Один или более следующих признаков поражения органов или тканей, связанных с плазмоклеточной пролиферацией:

- ▶ **гиперкальциемия** (сывороточный кальций на 0,25 ммоль/л или на 1 мг/дл превышающий верхнюю границу нормальных значений; или выше 2,75 ммоль/л, или выше 11 мг/дл);
- ▶ **почечная недостаточность** (клиренс креатинина менее 40 мл/мин или креатинин сыворотки более 177 мкмоль/л, или более 2 мг/дл);
- ▶ **анемия** (гемоглобин на 20 г/л ниже нормальных значений или ниже 100 г/л);
- ▶ **поражение костей** (один или более остеолитический очаг, выявленный при рентгенографии или компьютерной томографии (КТ) скелета: при плазмоклеточной инфильтрации костного мозга менее 10% должно выявляться более 1 очага поражения костей для проведения дифференциальной диагностики с солитарной плазмоцитомой с минимальным вовлечением костного мозга).

Диагностические критерии симптоматической множественной миеломы

3. Один или более маркер опухолевой активности:

- ▶ более 60% плазматических клеток в костном мозге;
- ▶ соотношение вовлеченных/невовлеченных свободных легких цепей (СЛЦ) сыворотки более 100;
- ▶ более 1 фокального очага вовлечения костного мозга по результатам магнитно-резонансной томографии: каждый очаг должен быть в диаметре не менее 5 мм.

Благодарим за внимание!