

УДК 616-006.448-07-08

К ВОПРОСУ О МАКРОГЛОБУЛИНЕМИИ ВАЛЬДЕНСТРЕМА

А.Т. Фиясь¹, О.П. Чайковская², Е.Ф. Пищик², Б.И. Френкель¹

1 - Кафедра госпитальной терапии

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

2 - Отделение гематологии

УЗ «Гродненская областная клиническая больница»

Авторы представляют клинические и гематологические данные пациента с макроглобулинемией Вальденстрема (МВ), имитировавшей клиническую картину хронического лимфолейкоза. Проведено сравнение эффективности различных протоколов полихимиотерапии в лечении МВ.

Ключевые слова: макроглобулинемия Вальденстрема, моноклональный IgM.

The authors present clinical and hematological data of a patient with Waldenstrom macroglobulinemia (WM), that imitated clinical picture of chronic lymphatic leukemia. The efficiency of various polychemotherapy protocols for WM was assessed.

Key words: WM, monoclonal IgM.

В 1944 г. J.C. Waldenstrom впервые описал двух пациентов с носовыми кровотечениями, лимфоаденопатией, анемией и тромбоцитопенией, ускорением СОЭ, высокой вязкостью сыворотки крови вследствие наличия белка сыворотки с высоким молекулярным весом, который после введения метода электрофореза белков сыворотки был идентифицирован как моноклональный иммуноглобулин М (IgM) с молекулярным весом около 1000 кДа (килодальтон), отсутствием остеодеструкций и наличием лимфоидной инфильтрации костного мозга. [4] Первое сообщение о МВ в СССР принадлежит М.С. Дульцину и Ю.И. Лорие. В настоящее время МВ определяется как хронический сублейкемический лейкоз В-клеточной природы, морфологически представленный лимфоцитами, плазмочитами и всеми переходными формами лимфоидных клеток и характеризующийся продукцией моноклонального патологического IgM (PIgM). Поскольку соотношение лимфоцитов и плазматических клеток в морфологическом субстрате при МВ различно, иногда трудно дифференцировать хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) с секрецией PIgM от классической формы МВ; однако при ХЛЛ с PIgM уровень М-компонента обычно бывает невысоким [1].

По данным отечественной литературы, для установления диагноза МВ необходимо наличие следующих критериев [2]:

- обнаружение в крови методом иммуноэлектрофореза парапротеина, относящегося к классу IgM и составляющего не менее 20% общего белка крови;
- увеличение печени, селезенки, лимфатических узлов;
- лимфоидная инфильтрация костного мозга.

Согласно рекомендаций Второго международного рабочего совещания по МВ [3], диагностическими критериями для установления диагноза МВ являются:

- моноклональная IgM гаммапатия в любой концентрации;
- инфильтрация костного мозга малыми лимфоцитами с признаками плазмочитоидной или плазмочелочной дифференцировки;
- очаги интратрабекулярной инфильтрации костного мозга;
- иммунофенотип лимфоидных клеток: IgM+, CD5+, CD10-, CD19+, CD20+, CD22+, CD23-, CD25+, CD27+, FMC7+, CD103-, CD138-.

Ниже приводятся данные больного МВ, когда морфологический субстрат опухоли в дебюте заболевания

был близок к наблюдаемому при ХЛЛ, однако количество и характер продукции моноклонального IgM позволило выставить диагноз МВ.

Больной К.Д.М., 1961 г.р., поступил в отделение гематологии 19.11.09 г. с жалобами на общую слабость, чувство тяжести в левой половине брюшной полости и увеличение живота в объеме в течение последнего месяца. При осмотре: кожные покровы чистые, бледные. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. В легких дыхание везикулярное. Тоны сердца приглушены, пульс ритмичный, 76 в 1 мин., АД – 120/80 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Верхний край печени по верхнему краю VI ребра, нижний на 2 см. ниже правой реберной дуги. Верхний полюс селезенки перкуторно определяется в VII межреберье, нижний – над входом в малый таз, размеры селезенки перкуторно 180х90 мм. Отеков нижних конечностей нет. Стул и мочеиспускание не нарушены.

ЭКГ: ритм синусовый, регулярный, нормокардия. Нормальное положение ЭОС.

Анализ крови 19.11.09 г.: Нв – 84 г/л, эр – 2,89/10/12/л, Нт – 0,28, MCV – 97,9 фл, MCH – 28,9 пг, MCHC – 295 г/л, тромбоциты – 82,6/10⁹/л. Лейкоциты – 152,0/10⁹/л, с – 3, л – 97, СОЭ – 78 мм/час.

Общий анализ мочи: уд.вес – 1030, белок – 0,099 г/л.

Биохимическое исследование крови 23.11.09 г.: общий белок – 93 г/л, альбумины – 32,89 г/л, глобулины альфа 1 – 3,95 г/л, альфа 2 – 10,93 г/л, бета – 8,83 г/л, дополнительная фракция – 5,13 г/л, гамма – 31,28 г/л; определяется М-градиент в области гамма-глобулинов. Мочевина – 4,9 ммоль/л, билирубин – 10,8 мкмоль/л, АСТ – 21 Ед/л, АЛТ – 12 Ед/л, ЛДГ – 490 Ед/л. Иммуноэлектрофорез белков сыворотки: IgA – 4,7 г/л, IgG – 8,6 г/л, IgM > 24,0 г/л.

Электрофорез белков мочи: определяется М-градиент в области гамма-глобулинов.

Миелограмма 20.11.09 г.: костный мозг богат клеточными элементами. Сумма клеток эритропоэза – 14,3, миелоциты – 3, метамиелоциты – 1, п – 7,6, с – 4,3, э – 2, моноциты – 2, лимфоциты – 65, плазматические клетки – 0,6. Мегакариоциты – небольшое количество, слабо функционируют 7%, нефункционирующие – 93%; индекс лейко/эритро 6 : 1.

УЗИ 18.11.09г. Печень 14,5х8,7 см., диффузно уплотнена, однородная, повышенной эхогенности. Левая доля закруглена, капсула уплотнена, сосудистый рисунок беден. Желчный пузырь овальной формы, 23х11 мм, просвет свободен, отток не нарушен, протоки не расшире-

ны. Печеночные вены расширены и деформированы. Поджелудочная железа не изменена. Портальная вена 17 мм, нижняя полая вена 28 мм. Селезенка 189x94 мм, диффузно уплотнена, однородна, область ворот селезенки не изменена.

Проведен курс лечения: винкристин 2 мг в/венно в 1,8 дни, блеомицин 15 мг в/венно в 1,8 дни, циклофосфан 400 мг/день в/мышечно 1-7 дни, лейкоран 10 мг/день

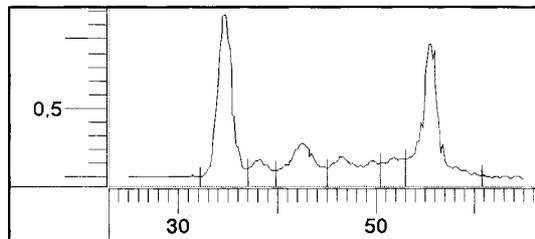
внутри 1-12 дни, дексаметазон 6 мг/день внутри 1-5 дни с последующим ступенчатым снижением дозы с отменой на 14-й день, трансфузии отмытых эритроцитов.

Выписан из отделения 7.12.09 г. без существенной положительной динамики.

При повторном поступлении 13.01.10 г. жалобы те же. При осмотре: кожные покровы бледные, периферические лимфоузлы не пальпируются. Данные со стороны

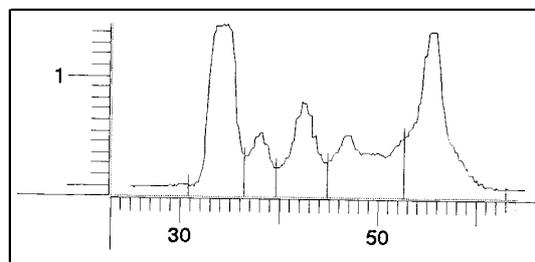
Каталог: Гематология
 Ф.И.О.пациента: Кураш Д.М.
 № ист.болезни: Код пациента: 10
 Дата: 23.11.2009 13:54:41 Пол: М
 Код пластины/номер фореграммы: <>/<10>
 Лаборант:

Всего	6	общий белок:	93.00	г/л	Отношение	1.14
№	Наименование фракции	%	г/л	Норма(%)		
1	альбумины	-	35.36	32.89	52.00	- 65.00
2	альфа-1-глобулины	=	4.24	3.95	2.00	- 4.50
3	альфа-2-глобулины	=	11.75	10.93	10.00	- 15.00
4	бета-глобулины	=	9.49	8.83	6.00	- 13.00
5	дополнительная фр.	+	5.51	5.13	0.00	- 0.00
6	гамма-глобулины	+	33.64	31.28	10.00	- 19.00



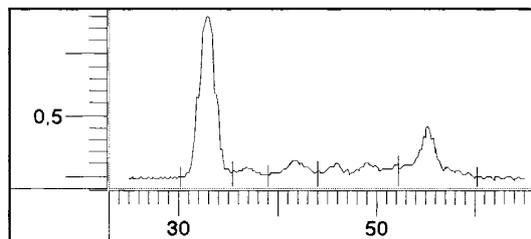
Каталог: Гематология
 Ф.И.О.пациента: Кураш Д.М.
 № ист.болезни: Код пациента: 3
 Дата: 19.01.2010 12:45:09 Пол: М
 Код пластины/номер фореграммы: <>/<3>
 Лаборант:

Всего	5	общий белок:	91.00	г/л	Отношение	0.41
№	Наименование фракции	%	г/л	Норма(%)		
1	альбумины	-	28.98	26.37	52.00	- 65.00
2	альфа-1-глобулины	+	7.26	6.61	2.00	- 4.50
3	альфа-2-глобулины	=	14.31	13.02	10.00	- 15.00
4	бета-глобулины	+	17.71	16.11	6.00	- 13.00
5	гамма-глобулины	+	31.75	28.89	10.00	- 19.00



Каталог: Гематология
 Ф.И.О.пациента: Кураш Д.М.
 № ист.болезни: Код пациента: 10
 Дата: 19.02.2010 10:12:37 Пол: М
 Код пластины/номер фореграммы: <>/<10>
 Лаборант:

Всего	5	общий белок:	90.00	г/л	Отношение	1.22
№	Наименование фракции	%	г/л	Норма(%)		
1	альбумины	=	54.95	49.46	52.00	- 65.00
2	альфа-1-глобулины	=	3.71	3.34	2.00	- 4.50
3	альфа-2-глобулины	-	7.57	6.82	10.00	- 15.00
4	бета-глобулины	=	12.33	11.10	6.00	- 13.00
5	гамма-глобулины	+	21.43	19.29	10.00	- 19.00



Каталог: Гематология
 Ф.И.О.пациента: Кураш Д.Н.
 № ист.болезни: Код пациента: 1
 Дата: 13.05.2010 12:25:36 Пол: М
 Код пластины/номер фореграммы: <>/<1>
 Лаборант:

Всего	6	общий белок:	85.00	г/л	Отношение	1.40
№	Наименование фракции	%	г/л	Норма(%)		
1	альбумины	-	48.71	41.41	52.00	- 65.00
2	альфа-1-глобулины	+	5.06	4.30	2.00	- 4.50
3	альфа-2-глобулины	=	11.97	10.17	10.00	- 15.00
4	бета-глобулины	=	12.08	10.27	6.00	- 13.00
5	дополнительная фр.	+	5.72	4.86	0.00	- 0.00
6	гамма-глобулины	=	16.45	13.99	10.00	- 19.00

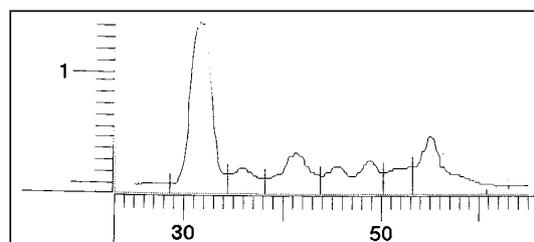


Рисунок – Динамика белкового спектра сыворотки крови больного К.Д.М.

сердца и легких – без особенностей. Живот мягкий, печень и селезенка прежних размеров

Анализ крови 11.01.10 г.: Нв – 87,4 г/л, Эр – 2,6/10/12/л, Нт – 0,27, тромбоциты – 123,0/10/9/л. Лейкоциты – 68,9/10/9/л, э – 2, с – 5, л – 9, м – 3, СОЭ – 73 мм/час.

Биохимический анализ крови 19.01.10 г.: общий белок – 91 г/л, альбумины – 26,33 г/л, глобулины альфа 1 – 6,61 г/л, альфа 2 – 13,02 г/л, бета – 16,11 г/л, гамма – 28,89 г/л. Определяется М-градиент в обл. гамма-глобулинов. Билирубин 10,4 мкмоль/л, ЩФ – 320 ЕД/л, ЛДГ – 561 ЕД/л.

Проведен курс химиотерапии по схеме FCD: флюдарабел 50 мг в/венно 1-3 дни, дексаметазон 6 мг/день внутрь 1-3 дни.

При очередной госпитализации 16.02-23.02.10 г. отмечен положительный эффект: нижний полюс селезенки на уровне пупка, выраженное улучшение гематологических данных.

Анализ крови 15.02.10 г.: Нв – 128 г/л, Эр – 4,4/10/12/л, Нт – 0,36, MCV – 82,0 фл, MCH – 29,0 пг, MCHC – 355 г/л, тромбоциты – 260,0/10/9/л. Лейкоциты – 5,8/10/9/л, б – 1, э – 3, п – 5, с – 59, л – 25, м – 7, СОЭ – 19 мм/час.

Общий белок – 90 г/л, альбумины – 49,46 г/л, глобулины альфа 1 – 3,34 г/л, альфа 2 – 6,82 г/л, бета – 11,10 г/л, гамма – 19,29 г/л, определяется М-градиент в области гамма-глобулинов.

Мочевина – 5,6 ммоль/л, креатинин – 114 мкмоль/л, мочевая кислота – 0,30 ммоль/л, билирубин – 11,4 мкмоль/л, глюкоза – 5,0 ммоль/л, ЩФ – 111 ЕД/л, АСТ – 14 ЕД/л, АЛТ – 11 ЕД/л.

Общий анализ мочи: удельный вес – 1020, белок и глюкоза – отсутствуют, осадок без особенностей.

Проведен второй курс полихимиотерапии (ПХТ) по FCD-схеме в полных дозах.

В апреле-мае 2010 г. проведено два последовательных курса ПХТ по COP-схеме.

При госпитализации 3-14.05.10 г. данные обследования следующие.

Анализ крови 12.05.10 г.: Нв – 151 г/л, Эр – 4,71/10/12/л, Нт – 0,45, MCV – 87,1 фл, MCH – 29,0 пг, MCHC – 333 г/л, тромбоциты – 254,0/10/9/л, ретикулоциты – 9%, лейкоциты – 8,6/10/9/л, э – 3, п – 2, с – 68, л – 24, м – 2, СОЭ – 21 мм/час.

Общий белок – 85,0 г/л, альбумины – 41,41 г/л, глобулины альфа 1 – 4,30 г/л, альфа 2 – 10,17 г/л, бета – 10,27 г/л, гамма – 13,99 г/л, дополнительная фракция – 5,72 г/л. Определяется М-градиент в области гамма-глобулинов и дополнительная фракция между бета 2 и гамма-глобулинами. При иммуноэлектрофорезе белков сыворотки: IgG – 8,0 г/л, IgM – 7,0 г/л, легкие цепи каппа – 2,96 г/л, лямбда

– 0,61 г/л. Мочевина – 4,3 ммоль/л, креатинин – 92 мкмоль/л, билирубин – 10,6 мкмоль/л, ЩФ – 130 ЕД/л, АСТ – 57 ЕД/л, АЛТ – 16 ЕД/л.

УЗИ органов брюшной полости 13.05.10. Печень: контуры ровные. КВР правой доли 157 мм, толщина левой доли 47 мм, структура однородна, экзогенность умеренно повышена, сосудистый рисунок не изменен. Внутрипеченочные желчные протоки не расширены. Желчный пузырь 80x25 мм, стенки 2 мм, просвет свободен. Воротная вена 10 мм, холедох 5 мм. Селезенка 155x70 мм, контуры ровные, структура однородная. Лимфатические узлы брюшной полости увеличены до 20 мм.

Выводы

Данный случай представляет интерес с точки зрения дифференциальной диагностики, поскольку клинические и лабораторные данные (наличие спленомегалии, высокий лейкоцитоз с лимфоидным преобладанием, лимфоидная инфильтрация костного мозга) в целом укладываются в картину хронического лимфолейкоза. Однако выявление моноклонального IgM методом иммуноэлектрофореза в высокой концентрации (более 24 г/л) в сочетании с лабораторными данными позволяет высказаться в пользу наличия МВ. В пользу этого предположения говорит незначительное улучшение объективных данных и лабораторных показателей при проведении ПХТ по COP-протоколу. В то же время отмечена выраженная положительная динамика при проведении ПХТ по схеме FCD (флюдарабел, циклофосфан, дексаметазон): уменьшение селезенки, нормализация гемограммы, значительное уменьшение концентрации IgM в сыворотке крови. Для терапии в перспективе можно рекомендовать протоколы ПХТ, включающие алкилирующие агенты, аналоги пуриновых нуклеозидов и, возможно, моноклональные антитела. Из глюкокортикостероидов желателно применение дексаметазона, поскольку при лимфопролиферативных неоплазиях его действие более эффективно в сравнении с действием преднизолона.

Литература

1. Окорочков, А.Н. Диагностика болезней внутренних органов / А.Н. Окорочков. – М.: Мед. литература, 2001. – Т.4. – С. 407.
2. Андреева, Н.Е. Макроглобулинемия Вальденстрема / Н.Е. Андреева, Т.В. Балакирева. – В кн.: Клиническая онкогематология. – М.: Медицина, 2001. – С. 449.
3. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia / R.G. Owen [et al.] // Semin Oncol. – 2003. – Vol. 30. – P. 110-115.
4. Vijay, A. Waldenstrom macroglobulinemia / A.Vijay, M.A.Gertz // Blood. – 2007. – Vol. 109, №12. – P. 5096-5103.

Поступила 26.05.10