

УДК: 616.155.392

Песоцкая Л.А.¹, Хрипкова Е.О.², Коцарев О.С.², Баклашкина Л.Л.²¹ Днепропетровская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Украины, Днепропетровск, Украина² Дорожная клиническая больница на ст. Днепропетровск, Днепропетровск, УкраинаPesotskaya L.¹, Hripkova E.², Kotsarev O.², Baklashkina L.²¹ Dnepropetrovsk State Medical Academy of Ministry of Healthcare of Ukraine, Dnepropetrovsk, Ukraine² Road Clinical Hospital at Dnepropetrovsk station, Dnepropetrovsk, Ukraine

Редкий случай первичной плазмоцитоклеточной лейкемии

A rare case of primary plasmacellular leukemia

Резюме

В статье приведено описание случая первичной плазмоклеточной лейкемии как редкой формы множественной миеломы. Обращено внимание на агрессивное, быстро прогрессирующее течение заболевания с летальным исходом. Особенностью костномозгового кроветворения являлась плазмобластная инфильтрация с депрессией кроветворения. Посмертное исследование выявило выраженную диффузно-очаговую инфильтрацию печени, почек и других органов плазмобластами. Развитие острой почечной недостаточности было обусловлено лейкемической инфильтрацией почек незрелыми плазматическими клетками. Выявлена геморрагическая пневмония, характерная для острых лейкемий. Множественные литические поражения костей сочетались с отсутствием гиперпротеинемии и парапротеина, характерных для хронических форм множественной миеломы.

Ключевые слова: первичная плазмоклеточная лейкемия, клинический случай.

Resume

The article describes the case of the primary plasmacellular leukemia as a rare case of multiple myeloma. Attention was given to an aggressive fast progressing disease course with a lethal outcome. The features of a bone marrow blood formation was a plasmablastic infiltration with a blood formation failure. A posthumous research showed a significant diffuse focal infiltration of liver, kidney and other organs with plasmablasts. The development of an acute kidney failure was caused by the kidney leukemic infiltration with primitive plasma cells. There was the hemorrhagic pneumonia typical for acute leukemia. Diversified lytic bone lesions combined with the absence of hyperproteinemia and paraproteins peculiar for chronic forms of multiple myeloma.

Keywords: primary leukemia plasmacellulare, the clinic case.

■ ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) – это злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, которые накапливаются в костном мозге и продуцируют моноклональный иммуноглобулин. Заболеваемость ММ в Европе составляет около 6 случаев на 100 000 населения, ежегодно регистрируется приблизительно 10 000–15 000 новых случаев заболевания [6].

В литературе имеется неоднозначность в описаниях клинко-гематологических особенностей редких форм ММ, связанных с процессом лейкоимизации и их диагностическими критериями. Среди редких форм множественной миеломы, согласно классификации МКБ 10, выделяют плазмочелочный лейкоз (ПКЛ), который не включен ни в FAB-, ни в ВОЗ-классификацию острых лейкозов. Согласно приказу Министерства здравоохранения Украины № 647, по клиническим протоколам оказания медицинской помощи гематологическим больным от 30.07.2010 плазмочелочный лейкоз как таковой не упоминается. Тем актуальнее изучение таких редких форм ММ. Частота ПКЛ колеблется от 2 до 5% [1, 12].

Циркуляция в периферической крови единичных плазматических клеток характерна для всех форм и стадий ММ. Диагностическим критерием ПКЛ является наличие в периферической крови более 20% плазматических клеток с абсолютным числом их более $2 \times 10^9/\text{л}$ и умеренным гиперлейкоцитозом [1, 2, 4, 7, 10, 12].

Первичный ПКЛ встречается в более молодом возрасте, чаще у женщин (62%). Характеризуется оссалгиями, психическими нарушениями, кровотечениями, иногда органомегалией, почечной недостаточностью, гиперкальциемией, хорошим терапевтическим эффектом [1].

По некоторым данным [4], плазмочелочная лейкомия является отдельной формой ММ, для которой характерны наличие 20% и более атипичных плазмочелочных в периферической крови (ПК), молодой возраст пациента, невыраженные литические процессы в костях.

По данным [7], при ПКЛ более частые гепатоспленомегалия и лимфаденопатия, литические поражения костей, тромбоцитоз, более длительная выживаемость, чем при активной множественной миеломе. По результатам наблюдений [1], ПКЛ, наоборот, имеет агрессивное течение с короткой продолжительностью жизни, неблагоприятным прогнозом и медианой выживаемости – месяцы. Вторичный ПКЛ возникает в продвинутой стадии ММ, при прогрессировании заболевания, и не поддается лечению [5].

Около 10% случаев ПКЛ имеют плазмобластную морфологию [7, 12]. Плазмобластная лейкомия отличается от плазмочелочной лейкоимии по морфологии и имеет особенности клинического течения, характерные для острых лейкозов [7, 10, 15]. В частности, при плазмобластной миеломе имеет место диффузное поражение костного мозга плазмобластами с резко выраженной миелодепрессией (анемия, нейтро- и тромбоцитопения). Экстрамедуллярные инфильтраты в дебюте заболевания встречаются более чем у 50% пациентов, поражаются преимущественно печень, селезенка, лимфатические узлы. Костно-деструктивный процесс обнаруживается почти у 50% пациентов уже в момент постановки диагноза [4, 7, 9, 10, 12].

По данным R-Garcia-Sanz (1999), проанализировавшим 26 пациентов с первичным ПКЛ, для пациентов были характерны III стадия ММ, экстрамедуллярные очаги [11].

При плазмобластной и ПК-лейкемии в крови может отсутствовать или быть довольно низким такой важный показатель ММ, как парапротеин [4, 12–14].

Отмечены особенности экспрессии антигенов миеломными клетками костного мозга при множественной миеломе и плазмоклеточном лейкозе [5]. Современные иммунофенотипические и цитогенетические исследования выделяют 2 варианта миеломных клеток, различающихся по уровню экспрессии CD56. Характерной особенностью лейкоэмических плазматических клеток является частая утрата маркера CD56⁺ – молекул адгезии [7, 8, 10, 11]. Худший прогноз отмечается у пациентов при инфильтрации костного мозга клетками с цитоморфологическими признаками плазмобластов, при высоком содержании клеток с ядерным антигеном пролиферации Ki-67 [7].

Кроме того, при непродолжительном течении ММ дифференциальная диагностика первичной и вторичной ПКЛ вызывает затруднения.

Приводим собственное клиническое наблюдение агрессивного течения первичной ПКЛ с плазмобластной инфильтрацией костного мозга как редкой формы ММ.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мужчина 64 лет, электромеханик, находился в гематологическом стационаре с 25.10.11 по 01.11.11. При поступлении предъявлял жалобы на выраженную общую слабость, боль в поясничном отделе позвоночника, левом бедре, начиная от поясницы, одышку, сердцебиение при ходьбе.

Болеет с августа 2011 г., когда появилась боль в поясничной области, левом бедре. Был направлен в травматологическое отделение стационара с диагнозом «вертебральная радикуломиалгия L5–S1 на фоне деформирующего спондилита». Анализ крови: эритроциты (эр.) $4,1 \times 10^{12}/л$, гемоглобин (Hb) – 130 г/л, ц.п. – 0,89, лейкоциты (л.) – $6,2 \times 10^9/л$, палочко-ядерные нейтрофилы (п/я) – 12%, сегментоядерные нейтрофилы (с/я) – 61%, лимфоциты (лимф.) – 15%, моноциты (мон.) – 8%, СОЭ – 65 мм/час. Компьютерная томография (КТ) позвоночника 23.08.11: КТ-признаки о/х L3–S1 с протрузией L3–L4, L4–L5, грыжей L1–S1, спондилоартроза.

Был выписан из отделения без положительного эффекта от лечения под наблюдением невролога. Самостоятельно лечился у мануального хирурга без улучшения. Болевой синдром и слабость в последующем прогрессировали. В сентябре появились одышка, сердцебиение, была выявлена анемия (Hb – 70 г/л), СОЭ до 70 мм/час. От стационарного обследования и лечения отказался. Однако перечисленные жалобы усиливались, и через месяц пациент был доставлен КСП в стационар с диагнозом «правосторонняя плевропневмония». Предварительный диагноз не подтвердился.

При поступлении состояние пациента было тяжелым. Пониженного питания, правильного телосложения, видимых деформаций скелета не наблюдалось. Положение в постели вынужденное из-за боли. Кожа и слизистые бледные. Геморрагий на теле нет. Периферические лимфатические узлы, печень, селезенка не пальпируются. В легких ве-

Разнообразие данных литературных источников по клиническому течению и прогнозу ПКЛ связано, очевидно, с различными по сути морфологическими субстратами опухоли – от зрелых плазмочитов до плазмобластов – со своими отличительными биологическими свойствами.

зикарное дыхание. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. АД – 130/80 мм рт. ст., ЧСС – 83 уд. в мин. Живот мягкий, безболезненный. Стул, диурез в норме.

■ ДАННЫЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ЭКГ 28.10.11: признаки гипертрофии левого желудочка; диффузные изменения миокарда.

Стернальная пункция 28.10.11: бластные клетки – 0,6%, миелоциты – 2,2%, метамиелоциты – 1,0%, п/я – 4,6%, с/я – 6,0%, эозинофилы – 0,4%, базофилы – 0,2%, лимф. – 13,8%, мон. – 1,4%, плазмобласты – 37,8%, проплазмциты – 10,8%, плазматические клетки – 2,0%, эритробласты – 1,2%, пронормоциты – 0,8%, нормоциты базофильные – 1,4%, нормоциты полихроматофильные – 5,2%, нормоциты оксифильные – 10,6. Мегакариоциты – 1:500 кл., л/эр – 4,2:1, индекс созревания нейтрофилов – 0,3, индекс созревания эритробластов – 0,8.

Биохимия крови 26.10.11: железо сыворотки – 27,0 мкмоль/л, общий билирубин – 17 мкмоль/л, АЛТ – 1,0, тимоловая проба – 3,0, мочевины крови – 21,7 ммоль/л, азот мочевины – 10,16, креатинин – 380,0, холестерин – 4,02 ммоль/л, ПТИ – 88%. Глюкоза крови – 5,5 ммоль/л.

Протеинограмма и иммуноэлектрофорез белков сыворотки крови и мочи: общий белок – 80 г/л, альбумин низкий, α1- и α2-глобулины повышены, в γ-зоне предполагается небольшой М-градиент. Содержание иммуноглобулинов резко снижено: А – 0,6 г/л, М – 0,58 г/л, G – 3,5 г/л, ЦИК – 4,7 ед. В моче – альбумин. Иммуноглобулины D, E, белок Бенс-Джонса не определяли (см. таблицу).

Общий анализ мочи: pH – 7, уд. вес – 1006, белок – 0,033 г/л, сахар – нет, лейкоц. – 3–5 в п/зр, эр. – большое количество, эпителий мочевых путей – небольшое количество, дрож. грибы +.

КТ ОГП 09.10.11: легкие – справа и слева в плевральных полостях жидкость, множественные очаги деструкции в грудине, телах позвонков, ребрах. Множественные консолидированные переломы ребер

Динамика изменений периферической крови

Показатели	Дата			
	16.09	25.10	27.10	28.10
Эритроциты × 10 ¹² /л	2,9	2,2	2,5	2,9
Гемоглобин, г/л	83	61	74	86
Ц.п.	0,86	0,84	0,89	0,88
Лейкоциты × 10 ⁹ /л	5,3	8,4	–	12,0
Тромбоциты × 10 ⁹ /л		68		
Бластные клетки, %	–	4	–	–
Плазматические клетки, %	–	9	–	–
Миелоциты, %	3	8	–	–
Метамиелоциты, %	2	6	–	–
Палочкоядерные нейтрофилы, %	17	12		
Сегментоядерные нейтрофилы, %	28	25		
Лимфоциты, %	40	36		
Моноциты, %	10	3		
СОЭ, мм/час	70	72		

слева и справа, гидроторакс справа (в правом наружном синусе небольшое количество свободной жидкости).

УЗД ОБП и почек 25.10.11: эхо-признаки мочекаменной болезни, камня правой почки, хронического холецистопанкреатита.

УЗД почек 28.10.11: эхо-признаки острого пиелонефрита, увеличенных обеих почек, почечной недостаточности. При сравнении с УЗД от 25.10.11 отмечается увеличение размеров почек и появление новых гиперэхогенных структур.

MPT L-S1 31.10.11: остеохондроз, спондилоартроз. Диффузная протрузия дисков L4–L5, L5–S1.

ТРУЗИ 31.10.11: эхо-признаки доброкачественной гиперплазии предстательной железы, аденоматозного узла, хронического простатита.

Проводилась дезинтоксикационная, метаболическая, заместительная, симптоматическая терапия. Химиотерапия не проведена из-за быстрой прогрессии и тяжелого состояния пациента. 01.11.11 пациент умер.

Данные патологоанатомического исследования. Костный мозг диафизов бедренной кости был с выраженной клеточностью, жировая ткань отсутствует, преобладают незрелые клетки плазмацитарного ряда (рис. 1).

В печени отмечается массивная очагово-диффузная инфильтрация с опухолевыми клетками, большая часть которых представлена плазмобластами (рис. 2).

Нарушение функции почек с развитием острой почечной недостаточности обусловлено выраженной диффузно-очаговой инфильтрацией ткани почек плазмобластами (рис. 3). Выявлены очаги геморрагической пневмонии (рис. 4).

Наблюдались множественные литические поражения костей.

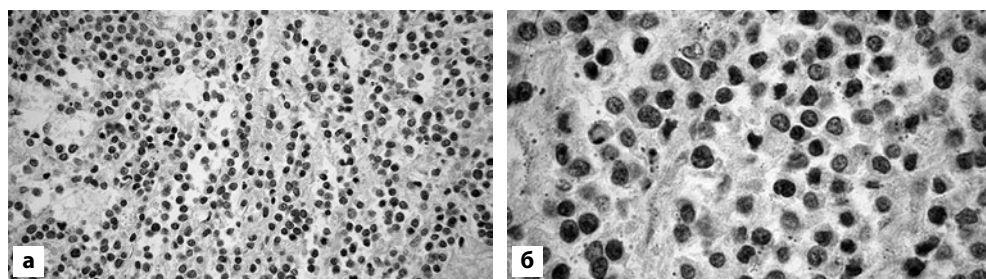


Рис. 1. Костный мозг с высокой клеточностью. Окраска гематоксилином-эозином, а – $\times 400$, б – $\times 1000$

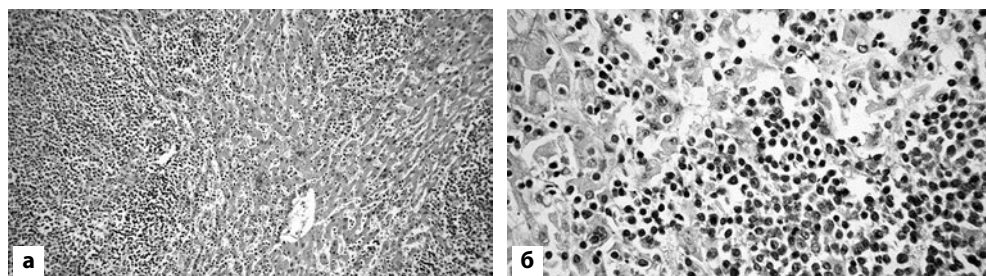


Рис. 2. Диффузно-очаговая плазмобластная инфильтрация ткани печени. Окраска гематоксилином-эозином, а – $\times 400$, б – $\times 1000$

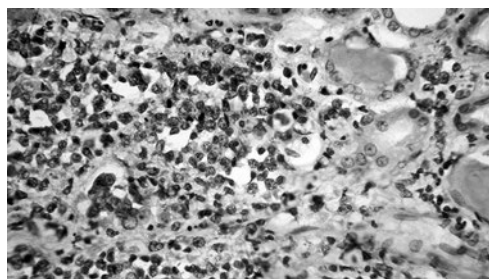


Рис. 3. Диффузно-очаговая инфильтрация ткани почки плазмобластами. Окраска гематоксилином-эозином, $\times 400$

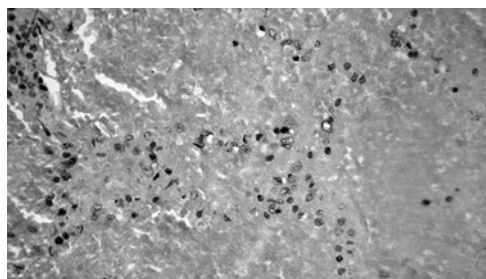


Рис. 4. Геморрагическая пневмония, очаг опухолевой инфильтрации ткани легкого. Окраска гематоксилином-эозином, $\times 400$

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем наблюдении первичного ПКЛ возраст пациента был немолодым, что по литературным данным не является типичным. Имеющаяся у пациента преимущественно плазмобластная инфильтрация костного мозга и внутренних органов с миелодепрессией характерны для острой фазы лейкоза.

Острый плазмобластный лейкоз протекает с подавлением нормальных ростков гемопоэза, но нередко и с внекостномозговыми очагами лейкемического роста, с увеличением селезенки, лимфатических узлов, печени [9]. У нашего пациента было выраженное угнетение нормального кроветворения, которое клинически возникло в течение 2 месяцев наблюдения.

Хотя при объективном обследовании лимфаденопатии, сплено-, гепатомегалии не выявили, по данным УЗИ-исследования наблюдалось быстро прогрессирующее поражение почек. По результатам посмертного исследования выявлены миеломные очаги поражения не только костей и костного мозга, но и паренхиматозных органов – печени, селезенки, почек, поджелудочной железы. Быстрое развитие почечной недостаточности и отрицательная динамика по УЗИ-картине почек обусловлены развитием острой почечной недостаточности.

В нашем наблюдении в крови пациента отсутствовали парапротеинемии IgG и IgA, характерные для хронических форм ММ [2, 7, 8]. Хотя отсутствие выраженной глобулинемии характерно для несекретирующей миеломы, в нашем случае отсутствие гиперглобулинемии и парапротеина обусловлено незрелостью клеточных элементов плазматического ряда. Выраженные литические процессы в костях без парапротеинемии характерны, по приведенным литературным данным, первичному ПКЛ.

Представленный случай вызывает интерес, так как по существующей классификации и данным литературы его можно отнести к редким формам ММ – первичному плазмоклеточному лейкозу. Однако клеточно-морфологические изменения кроветворных и паренхиматозных органов, агрессивное течение заболевания являются типичными для острой плазмоклеточной лейкемии.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По характеру течения наш случай является примером первичной ПКЛ, представленной плазмобластной миеломой как редкой формой миеломной неоплазмы.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Bessmel'cev S., Abdulkadyrov K. (2004) *Mnozhestvennaya myeloma* [Multiple myeloma]. St. Petersburg: Dialekt. (in Russian).
2. Guseva S., Voznyuk V., Bal'shin M. (2001) *Bolezni sistemy krovi* [Diseases of the blood system]. Kiev: Logos. (in Russian).
3. Gajdukovoï S. (ed.) (2001) *Gematologiya ta transfuziologiya* [Hematology & transfusiology]. Kiev: VPC Tri krapki. (in Ukrainian).
4. Dzis' Є., Tomashevs'ka O. *Gematologiya*. (2007) *Rozladi ta neoplazii klitin krovi* [Blood cells neoplasms]. L'viv: Kvart. (in Ukrainian).
5. Ksenzova T., Anikina E. Anan'eva O. et al. (2012) Rol' immunofenotipirovaniya kletok kostnogo mozga i likvora v diagnostike mnozhestvennoj mielomy i plazmokletochnogo lejkoza [The role of immunophenotyping of bone marrow cells and cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple myeloma and plasma cell leukemia]. *Fundamental'nye issledovaniya*, no 8 (chast' 1), pp. 101–106. [Basic researches]
6. Kryachok I. (2010) Suchasni standarti diagnostiki ta likuvannya hvorih na mnozhinnu mielomu [Modern guidelines for diagnostic and treatment of multiple myeloma]. *Ukr. medichnij chasopis*, vol. III–IV, no 2 (76), pp. 91–97.
7. Gluzman D. (ed.) (2008) *Opuholi krovetvornoj i limfoidnoj tkanej* [Tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues]. Kiev: DIA. (in Russian).
8. Romanova A., Vigovs'ka Ya., Logins'kij V. et al. (2006) *Klinichna gematologiya: Posibnik*. Kiev: Medicina. (in Ukrainian).
9. Vorob'ev A. (2002) *Rukovodstvo po gematologii: v 3 t.* [Hematology handbook], vol. 1. Moscow: Nyudiamed. (in Russian).
10. Vorob'ev A. (2003) *Rukovodstvo po gematologii: [Hematology handbook], v 3 t, vol. 1*, Moscow: Nyudiamed. (in Russian).
11. Garsia-Sanz R. et al. (1999) Primari plasma cell leucemia clinical, immunophenotypic, DNA ploidy, and cytogenetic characteristics. *Blood*, vol. 93, pp. 1032–1037.
12. MsKeppa R. et al. Plasma cell neoplasms. Available at: <http://www.who.int>.
13. Elektronik journal: eurolab.ua > diseases/760.
14. Elektronik journal: spbsverdlovka.ru>hosp/onkohematology/himioterapy.
15. Elektronik journal: <http://www.medicum.nnov.ru/>.

Поступила в редакцию 16.02.2015
Контакты: Pesotskaya24@mail.ru