

Успешное лечение множественной миеломы, осложненной экссудативным плевритом, с применением схемы леналидомид-дексаметазон

Усанкин И.С., Филатов Л.Б., Кононов О.А.
Центральная городская больница № 7, Екатеринбург

Экссудативный плеврит – редкое осложнение множественной миеломы, впервые описан в 1972 г. и встречается менее, чем в 1% случаев заболевания. В английской литературе за период с 2000 по 2014 гг. описано 16 случаев у пациентов в возрасте 40–75 лет. Обычно наблюдается при миеломе с продукцией IgG и IgA, чаще с вовлечением карра-цепей, практически не встречается при миеломе с секрецией свободных легких цепей. Может являться как первым признаком, так и поздним осложнением заболевания.

Торакоскопическая биопсия плевры с гистологическим исследованием – наиболее надёжный и эффективный метод диагностики. Также с диагностической целью описано применение проточной цитофлуориметрии плевральной жидкости. В лечении обычно используются протоколы химиотерапии, содержащие бортезомиб и глюкокортикоидные гормоны в сочетании с эвакуацией жидкости. В большинстве случаев лечение малоэффективно, прогноз при данном осложнении плохой: средняя выживаемость составляет около 4 месяцев.

В настоящее время в мировой литературе нет описанных случаев успешного лечения миеломного плеврита с использованием леналидомид-содержащих схем. Мы представляем вниманию случай миеломного плеврита у 71-летнего мужчины с положительной динамикой на фоне курсов химиотерапии леналидомид-дексаметазон.

Пациент А., мужчина, 1946 г.р., наблюдается в городском гематологическом центре г. Екатеринбурга с диагнозом: множественная миелома, диффузно-очаговая форма с продукцией IgA kappa IIIA (Durie-Salmon). Диагноз установлен на основании:

- жалоб на боли в грудной клетке с декабря 2017 г.;
- общего анализа крови (15.01.18): эритроциты – $3,35 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 112 г/л, тромбоциты – $375 \times 10^9/л$, лейкоциты – $6,2 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы – 1%, сегментоядерные нейтрофилы – 67%, лимфоциты – 22%, моноциты – 10%, СОЭ – 50 мм/ч;
- биохимического анализа крови (15.02.18): креатинин – 80 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКД-Epi): 85 мл/мин/1,73 м²;
- повышения уровня Иммуноглобулина А крови (16.03.18): 9,87 г/л;
- обнаружения очагов костной деструкции по данным КТ ОГК 15.01.18 и ПЭТ-КТ от 23.01.18 в телах всех позвонков, рёбрах, грудины, лопатках, максимальная гиперфиксация 18-фтордезоксиглюкозы в левой подвздошной кости (SUVmax = 10,1);
- данных миелограммы (07.02.2018): костный мозг малоклеточный, мегакарициты не обнаружены, плазмциты – 26,8%;
- иммунофенотипирования костного мозга (09.02.18): обнаружена популяция CD45+CD56-, CD138+CD38+карра+клеток – 71,3%;
- иммунофиксации белков сыворотки крови и мочи: обнаружен парапротеин IgA kappa – 5,0 гр/л, экскреция белка с мочой – 77 мг/сут;
- методом FISH перестройки 14q32 и 11q13 не обнаружены.

С 14.02.18 проведено 2 курса ХТ по схеме VAD (винкристин-доксорубин-дексаметазон). С 17.04.18 по 29.05.2018 проведено 2 курса по схеме PAD (бортезомиб-доксорубин-дексаметазон).

На 2-й курс PAD поступил с явлениями дыхательной недостаточности (одышка при минимальных физических нагрузках, SpO2 в покое – 93%). На рентгенографии легких (18.05.18): выявлен плевральный выпот справа до 3 ребра (рис. 1).

С лечебно-диагностической целью вместе с основным курсом ХТ PAD выполнены 2 плевральные пункции, суммарно эвакуировано 1100+1500 мл жидкости. При биохимическом исследовании выпота: белок – 40 г/л, плотность 1020 г/л, глюкоза 5,6 ммоль/л. При цитологическом исследовании – препараты клеточные, представлены плазматическими клетками разных размеров (81% клеток, до 8 в п/зр), преимущественно крупными. Лимфоциты 14%, моноциты 5%. Кислото-устойчивые микобактерии не обнаружены (рис. 2).

Методом проточной цитофлуориметрии плевральной жидкости обнаружена популяция клеток с фенотипом CD45+CD138+CD38+CD56+CD117+CD81+CD19-CD22-CD20-IgMκ-λ-. В лаборатории гуморального иммунитета (НМИЦ гематологии, 24.05.18) в сыворотке и в плевральной жидкости выявлена моноклональная секреция IgAλ (рис. 3).

С учетом данных мировой литературы о плохом прогнозе и низкой эффективности лечения по бортезомиб-содержащим схемам принято решение о переводе пациента на вторую линию терапии – курс RD (леналидомид 25 мг внутрь 1–21 день + дексаметазон 40 мг внутрь 1–4, 15–18 дни внутри).

С 21.06.2018 по 20.08.2018 проведено 3 курса RD. На фоне лечения достигнуто разрешение плеврального выпота. Методом иммунофиксации белков сыворотки (01.09.18) выявлено снижение уровня парапротеина сыворотки на 80% от исходного (до 1,0 гр/л), экскреция белка с мочой 100 мг/сут. Констатирована частичная ремиссия заболевания.

Значимая прогрессия заболевания отмечена у пациента через 5,5 месяцев после начала терапии по схеме RD. В октябре 2018 г. выявлено появление экстремедуллярных очагов, поражение почек (протеинурия до 11 гр/сут, снижение СКФ до 26 мл/мин/1,73м²). Таким образом, появление экссудативного плеврита при множественной миеломе остается неблагоприятным прогностическим признаком. Терапия по схеме леналидомид-дексаметазон у пациентов, страдающих множественной миеломой, осложненной плевральным выпотом, может безопасным и эффективным методом лечения, однако ее влияние на срок беспрогрессивной выживаемости пациента может быть незначительным. Проточная цитофлуориметрия и иммунохимическое исследование жидкости, полученной при плевральных пункциях, позволяют верифицировать поражение плевры при множественной миеломе малоинвазивно, без необходимости проведения торакоскопии с биопсией.

Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной полости пациента А. при поступлении в стационар

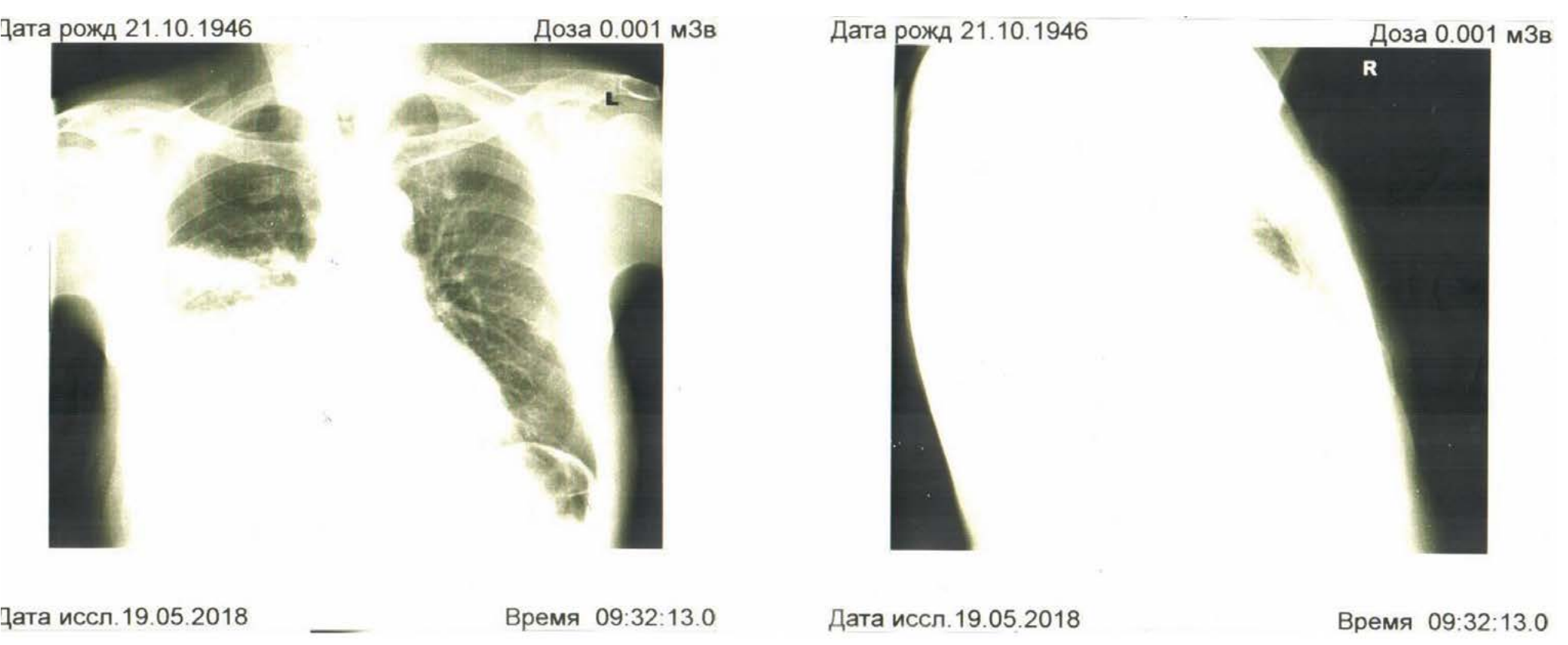


Рис. 2. Цитологическое исследование плевральной жидкости пациента А 20.05.2018. Увеличение x100 (слева), x1000 (справа)

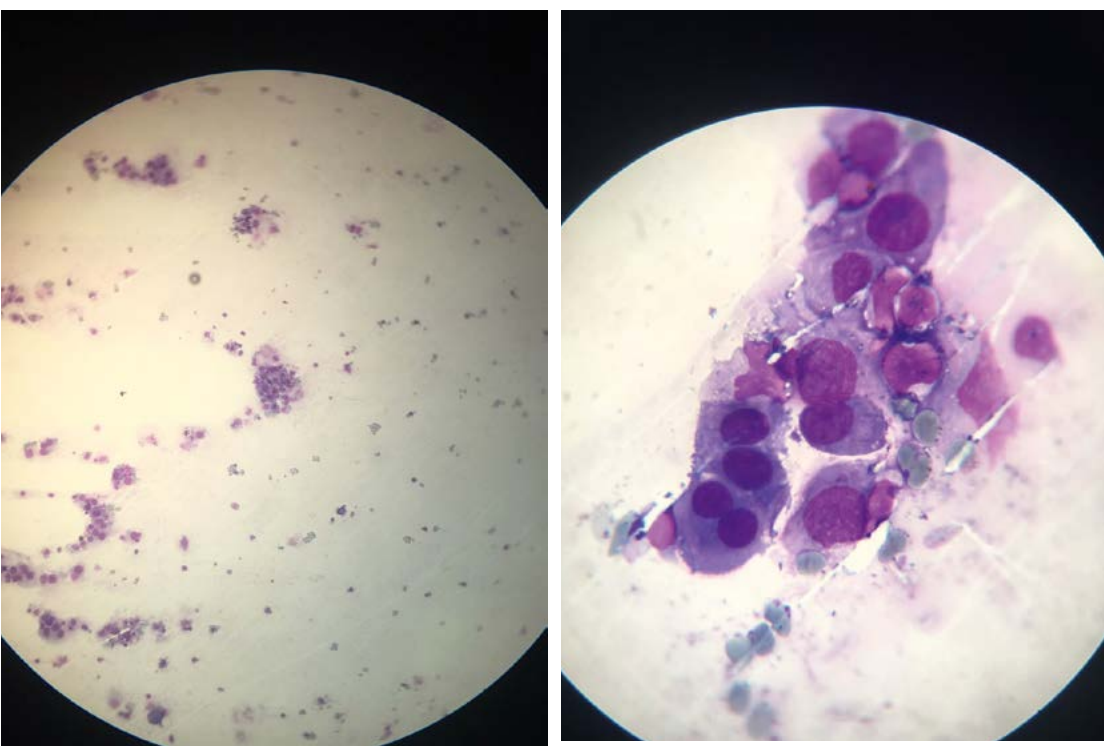


Рис. 3. Рентгенограмма органов грудной полости пациента А. после лечебной эвакуации жидкости

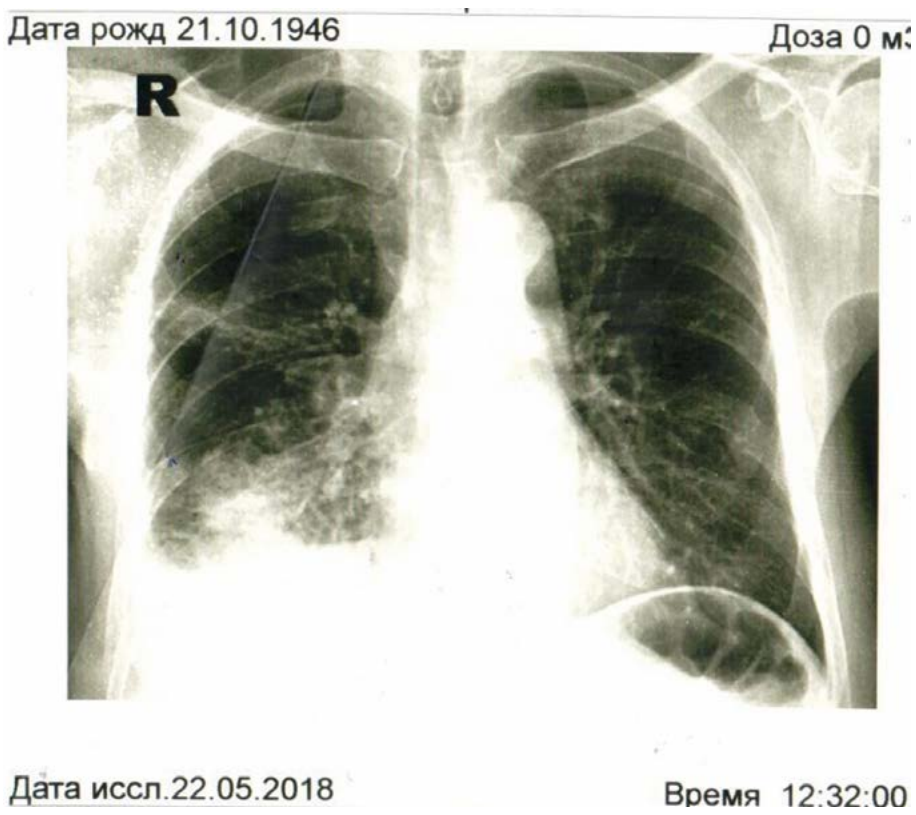
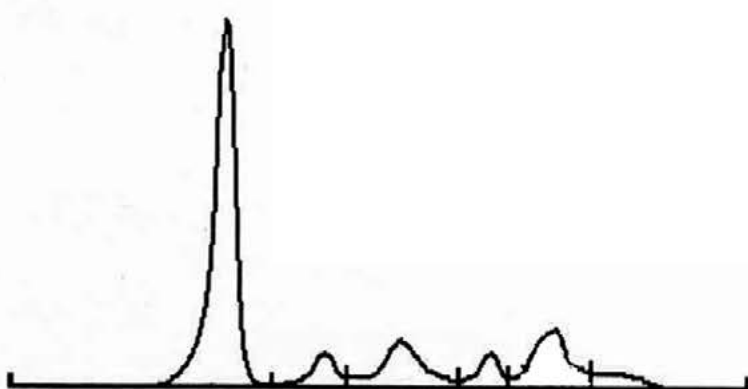


Рис. 4. Электрофорез белков сыворотки крови, мочи и плевральной жидкости пациента А., 24.05.2018

Учреждение, отделение Екатеринбургская ЦГБ №7
Электрофоретическое исследование белков сыворотки крови

Белковые фракции	%	Норма %
Альбумин	52.9-	55.8 66.1
Глобулины:		
альфа 1	6.5+++	2.9 4.9
альфа 2	14.1+++	7.1 11.8
бета	21.1+++	7.9 13.7
гамма	5.4--	11.1 18.8



Комментарии : На ЭФ-грамме патологических градиентов не выявлено, при иммунофиксации выявлен следовой М-градиент в β2 -зоне - за счет парапротеина Аλ. Расширение β2-зоны за счет миграции в этой области фибриногена (кровь взята в пробирку с ЭДТА).

Количественное исследование белков сыворотки крови:

Показатель	Значение	Норма	Ед. измерения	Метод
Общий белок	63	65-85	г/л	биуретовый
IgG	46	95-235	МЕ/мл	РИД
IgA	90	55-250	МЕ/мл	РИД
IgM	42	60-405	МЕ/мл	РИД
криоглобулины	нет	нет		инкубация при t +4 градуса С
b2-m	2.42	< 2,4	мг/л	нефелометрия
СРБ	9.14	< 6.0	мг/л	нефелометрия

Электрофоретическое исследование белков концентрированной мочи:

На ЭФГ мочи белковых полос нет. Белок Бенс-Джонса не выявлен. ЭФ картина плевральной жидкости подобна сывороточной, общий белок составляет 30 г/л. При иммунофиксации выявлен следовой М-градиент в β2 -зоне - за счет парапротеина Аλ.

Рис. 5. Иммунохимическое исследование и рентгенограмма органов грудной полости пациента А. через 4 месяца после начала лечения

