

Миеломная болезнь с секрецией иммуноглобулина А и гиперхолестеринемия: клиническое наблюдение и обзор литературы

Ю.А.Ливандовский, О.В.Рыбина✉

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Миеломная болезнь с секрецией моноклонального иммуноглобулина (Ig) А – вариант классической множественной миеломы, встречающийся у каждого пятого больного. Часто этот тип заболевания ассоциируется с нарушениями липидного обмена в виде гиперхолестеринемии, резистентной к гиполипидемической терапии.

В настоящей статье приводится описание клинического наблюдения пациента Б., 72 лет, у которого заболевание дебютировало с высоких цифр скорости оседания эритроцитов и гиперхолестеринемии. По данным иммунохимического исследования сыворотки крови определена моноклональная секреция IgA. Был поставлен диагноз: множественная миелома Ак, стадия IA, диффузно-очаговая форма. Гиперлипидемия. После трех курсов химиотерапии был достигнут положительный эффект: значительно снизился уровень IgA, показатели липидного обмена вернулись к нормальным значениям.

Ключевые слова: миеломная болезнь, моноклональная секреция иммуноглобулина А, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия.

✉ Fishka 321@rambler.ru

Multiple myeloma with monoclonal immunoglobulin A exhibiting and hypercholesterolemia: case report and literature review

U.A.Livandovskii, O.B.Rybina✉

Moscow State Medical Stomatological University named by A.I.Evdokimova. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaya, d. 20, str. 1

Multiple myeloma with monoclonal immunoglobulin (Ig) A exhibiting is a type of the classic multiple myeloma, occurring every fifth patient. This type of disorder is associated with hypercholesterolemia that is refractory to the conventional therapy with anti-hyperlipidemic agents.

This article presents a case of a patient B., 72 years old, whose disease debuted with high numbers of ESR and hypercholesterolemia. Ig Ak was identified by immunochemical analysis. Patient was diagnosed as having stage IA IgAk type multiple myeloma, diffuse lobular shape, with hyperlipidemia. Positive effect sustained after three courses of chemotherapy: level of IgA eventually subsided, and lipid metabolism returned to normal values.

Key words: multiple myeloma, monoclonal immunoglobulin A secretion, hypercholesterolemia, hyperlipidemia.

✉ Fishka 321@rambler.ru

Введение

Миеломная болезнь (множественная миелома – ММ) – опухолевое заболевание системы крови, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией неопластических плазматических клеток в костном мозге, значительным поражением костей, что сопровождается оссалгиями и патологическими переломами [1]. Данная болезнь обусловлена наличием хромосомных aberrаций и патологией стромы костного мозга. Известно, что предшественником ММ считается моноклональная гаммапатия неустановленной этиологии – бессимптомная пролиферация плазматических клеток. ММ возникает на уровне пре-В-клеточных стадий, однако трансформированные клетки сохраняют способность к дальнейшей дифференцировке до плазматических клеток, секретирующих моноклональный белок (М-протеин), определяющийся в крови и/или моче [2, 3].

Клинически при ММ выделяют следующие синдромы:

- 1) остеодеструктивный;
- 2) синдром белковой патологии;

- 3) синдром костномозговой недостаточности;
- 4) синдром вторичного иммунодефицита [4].

Имеются и многие другие клинические проявления данного заболевания, такие как анемия, гиперкальциемия, повышенная чувствительность к инфекциям, почечная недостаточность у части больных, криоглобулинемия и нарушение коагуляции, синдром гипервязкости, связанные с циркулирующей М-протеином [5].

В диагностике ММ ведущую роль играют обнаружение моноклонального иммуноглобулина (Ig) или свободных легких цепей в крови и/или моче, выявление 10% и более плазматических клеток в костномозговом пунктате либо плазматическая инфильтрация вне костного мозга, наличие остеолитических очагов поражения скелета или распространенный остеопороз [3, 4].

У большинства пациентов с ММ уровень общего холестерина (ОХС) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) значительно ниже, в то время как липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицериды (ТГ) остаются в пределах нормы. Гиполи-

пидемия в этих случаях связана с повышенным использованием ЛПНП и ОХС клетками миеломы [6, 7].

Однако описаны варианты ММ с секрецией IgA, ассоциированной с гиперлипидемией, рефрактерной к гиполипидемической терапии и диете с низким содержанием жиров [5, 6, 8, 9].

Миеломная болезнь, секретирующая М-протеин, представленный IgA, составляет в среднем 21% от общего числа миелом [3].

Тяжелая гиперлипидемия с повышенной концентрацией в плазме холестерина и ТГ бывает первичной, вследствие нарушений в генетическом коде, и вторичной – как проявление других видов патологии [2, 10].

Стойкое повышение уровня липидных фракций у пациентов с ММ – редкое осложнение, которое рассматривается как аутоиммунная гиперлипидемия [9, 11].

Концепция аутоиммунной гиперлипидемии, первоначально предложенная Beaumont и соавт. [9], объясняет это явление. Согласно ей повышение уровня липидов в плазме крови происходит за счет ингибирования их катаболизма, повышенного захвата иммунных комплексов липопротеин–антитело макрофагами и усиленного синтеза и секреции липопротеинов. Гиперлипидемия может также возникать вследствие циркуляции в плазме повышенного количества Ig, которые связывают гепарин, таким образом блокируя активацию липопротеинлипазы.

В настоящей работе на примере собственного наблюдения за пациентом отражены особенности гиперлипидемии, связанной с секретирующей IgA ММ.

Клинический случай

Больной Б., 72 лет, в июне 2009 г. при обследовании в поликлинике по месту жительства отметил у себя в клиническом анализе крови изолированное повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 30 мм/ч. В течение 4 лет регистрировались цифры СОЭ до 60 мм/ч. В то же время в биохимическом анализе крови было отмечено повышение уровня ОХС – 9,55 ммоль/л, ТГ – 4,89 ммоль/л, ЛПНП – 7,2 ммоль/л. Пациенту была назначена диета с пониженным содержанием животных жиров и гиполипидемическая терапия розувастатином (Крестор). Терапевтического эффекта не наблюдалось.

Из анамнеза: длительное время страдает гипертонической болезнью II стадии, 2-й степени, риск 3.

С сентября 2013 г. стал отмечать боли при ходьбе в области тазобедренных суставов и поясничного отдела позвоночника. В ноябре 2013 г. присоединились боли в области шеи и ребер справа, усилились боли в костях, появившиеся ранее. Больной обратился в поликлинику по месту жительства, где при обследовании, помимо болевого синдрома, выявлены В-симптомы (больной похудел за полгода на 7 кг, потливость, слабость).

При объективном осмотре: состояние средней степени тяжести, выраженный грудной кифоз. В клиническом анализе крови: гемоглобин – 123 г/л, эритроциты – $4,03 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты – 195×10^9 /л, лейкоциты – $6,8 \times 10^9$ /л, лимфоциты – 47%, СОЭ – 91 мм/л, остальные показатели крови в пределах нормы. В биохимическом анализе крови уровень ОХС – 12,91 ммоль/л (норма 3,3–5,5 ммоль/л), ТГ – 6,59 ммоль/л (норма 0,4–2,1 ммоль/л), ЛПНП – 8,4 ммоль/л (норма <3,9 ммоль/л); также выявлено повышенное количество общего белка – до 87 г/л. При повторном исследовании липидного профиля все показатели оставались в пределах прежних

значений. К гиполипидемической терапии Крестором был добавлен эзетимиб (Эзетрол), положительного эффекта от которого также не наблюдалось.

Пациенту были проведены рентгеновская компьютерная томография (РКТ) органов грудной и брюшной полости; рентгенография тазобедренных суставов. Заключение РКТ-исследования: на фоне остеопороза во всех видимых костях определяются очаги разрежения костной ткани, размерами 6–10 мм. В телах отдельных поясничных позвонков очаги выходят за контур как по их верхней, так и по задней поверхности, где отмечается прерывание коркового слоя. Задний отрезок I ребра справа разрушен, замещен мягкотканым компонентом, размерами 50×45 мм. Боковой отрезок VI ребра незначительно вздут, имеются признаки нарушения его целостности на ограниченном протяжении.

Заключение рентгенографического исследования: очаги остеодеструкции в головках и верхней трети бедренных костей.

Исходя из клинических данных, показателей гемограммы, РКТ-исследования и рентгенографии, было заподозрено заболевание системы крови (лимфо-пролиферативное заболевание). Было проведено иммунохимическое исследование крови, морфологическое исследование стерильного пунктата и трепанобиоптата костного мозга.

Выявлены моноклональная секреция Аκ (19,1 г/л); вторичная гипогаммаглобулинемия; белок Бенс-Джонса не выявлен.

В миелограмме количество плазматических клеток составило 41,2%, с омоложенными и молодыми ядрами, отмечено угнетение показателей красного ростка кроветворения (нормобласты: полихроматофильные – 3,2%, оксифильные – 4,8%).

Заключение морфологического исследования трепанобиоптата костного мозга: интестигициально разрозненно и в виде крупных скоплений присутствуют зрелые плазматические клетки, рассеяны зрелые лимфоидные клетки. В костном мозге морфологическая картина ММ.

На основании полученных данных установлен диагноз: ММ Аκ, стадия IA (по Durie-Salmon), I стадия (по ISS), диффузно-очаговая форма. Гиперлипидемия.

Для исключения наследственно детерминированной этиологии гиперлипидемии сыну пациента было проведено лабораторное исследование, в результате которого повышения липидных фракций выявлено не было.

Больному был проведен первый курс химиотерапии по программе VCD.

После первого курса химиотерапии по данным иммунохимии было отмечено значительное снижение уровня моноклонального протеина Аκ – до 10,5 г/л. В биохимическом анализе крови наблюдалась тенденция к нормализации липидного обмена: ОХС – 8,97 ммоль/л, ТГ – 5,16 ммоль/л, ЛПНП – 6,9 ммоль/л. После следующих двух курсов по программе VCD уровень моноклональной секреции протеина Аκ у пациента составил 6,3 г/л, ОХС – 4,5 ммоль/л, ТГ – 1,85 ммоль/л, ЛПНП – 3,71 ммоль/л.

Обсуждение

Подобные случаи гиперлипидемии, ассоциированной с IgA-секретирующей миеломной болезнью, были описаны ранее. E.Liberopoulos и соавт. [6] представили в литературе случай пациента с тяжелой гиперлипидемией (ОХС – 387 мг/дл, ЛПВП – 93 мг/дл, ЛПВП – 259 мг/дл, ТГ были повышены незначительно).

но – 177 мг/дл), рефрактерного к гиполипидемической терапии, у которого был диагностирован IgA-секретирующий тип ММ.

Аналогичный случай пациента с ММ, секретирующей IgA, и тяжелой гиперлипидемией, резистентной к гиполипидемической терапии, описали K.Fukudome и соавт. [5]. И в том и в другом случае повышение уровня липидов явилось следствием миеломы, так как на фоне проводимой химиотерапии отмечалась нормализация липидного спектра.

Предполагают [8], что М-протеин, циркулирующий в сыворотке пациента, играет важную роль в развитии гиперлипидемии. Механизмом развития гиперлипидемии при IgA-секретирующей миеломной болезни считается высокий аффинитет М-протеина к рецепторам липопротеинов либо непосредственно к липопротеинам, в результате чего снижается рецептор-опосредованный клиренс хиломикронов, липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП) и ЛПНП. Выявлено [5, 9], что Fab-фрагмент, отделяясь от моноклонального IgA, имеет сродство к ЛПНП in vitro.

При исследовании двух мужчин [6] с IgA-секретирующей ММ и гиперлипидемией обнаружено значительное уменьшение скорости катаболизма ЛППП, а также снижение трансформации ЛППП в ЛПНП по сравнению с испытуемыми, у которых данных заболевания не было (группа контроля). Изучение in vitro плазмы крови у пациентов с гиперлипидемией: ЛПНП не взаимодействовали с соответствующими рецепторами лимфоцитов. При этом у одного из испытуемых моноклональный Ig образовывал комплекс с ЛПНП и ЛППП. Таким образом, гиперлипидемия, связанная с нарушением катаболизма ЛППП, – следствие образования комплексов липопротеин – Ig.

Возможно, комплексы липопротеин – моноклональный Ig, образующиеся при данном заболевании, считаются одним из главных этиологических факторов нарушения обмена липидов [8].

В нашем случае уровень моноклонального IgA снизился более чем в 3 раза после трех курсов химиотерапии по сравнению с его концентрацией в крови до лечения. Также концентрация ОХС, ТГ и ЛПНП в сыворотке крови вернулась к нормальным значениям. Таким образом, именно терапия миеломной болезни посредством химиопрепаратов у нашего пациента привела к нормализации липидного обмена, в то время как эффекта от стандартной гиполипидемической терапии достичь не удалось. Эти факторы указывают на непосредственную связь между гиперхолестеринемией, резистентной к соответствующему лечению, и IgA-секретирующей миеломной болезнью.

Эти результаты указывают на участие моноклонального IgA, производимого клетками миеломы, в нарушении обмена липидов в конкретном случае.

Было определено [11], что при образовании иммунного комплекса IgA непосредственно взаимодействует с аполипопротеином В или Е, входящими в состав липопротеинов. Установлено [12], что степень сродства Ig с образованием стабильных комплексов снижается в следующем порядке: ЛПОНП, ЛППП и

ЛПНП. В отличие от аполипопротеинов В и Е, связь между IgA и аполипопротеином С очень слабая. Природа этого сродства до конца не изучена [9]. Тесная взаимосвязь между IgA и уровнем липидов предполагает роль моноклонального Ig в развитии гиперлипидемии в этих случаях [5].

Заключение

Таким образом, можно сделать вывод, что миеломная болезнь с секрецией IgA – злокачественная плазмоклеточная опухоль, для которой характерна стойкая гиперлипидемия, резистентная к гиполипидемической терапии. При этом высокие значения всех фракций липопротеинов и ТГ, вероятнее всего, обусловлены основным заболеванием, так как нормализация липидного профиля наступала только после нескольких курсов химиотерапии. Все описанные случаи подтверждают причинно-следственную связь между ММ и гиперлипидемией, а не наличие двух независимых сопутствующих заболеваний.

Литература/References

1. VanderWall K, Daniels-Wells TR, Penicbet M, Lichtenstein A. Iron in multiple myeloma. *Crit Rev Oncog* 2013; 18 (5): 449–61.
2. Bablis N, Lazarus H. Multiple myeloma-associated AL amyloidosis: is a distinctive therapeutic approach warranted? *Bone Marrow Transplant* 2006; 38: 7–15.
3. Chou T. Multiple myeloma: recent progress in diagnosis and treatment. *J Clin Exp Hematop* 2012; 52 (3): 149–59.
4. Бессмельцев С.С. Множественная миелома (патогенез, клиника, диагностика, дифференциальный диагноз). Ч. 1. *Клин. онкогематология*. 2013; 3: 237–57. / Bessmeltsev S.S. *Mnozhestvennaya mieloma (patogenez, klinika, diagnostika, differentsial'nyi diagnoz)*. Ch. 1. *Klin. onkogematologia*. 2013; 3: 237–57. [in Russian]
5. Fukudome K, Kato J, Obasbi T et al. Hyperlipidemia associated with multiple myeloma. *Int Med* 1996; 35 (4): 337–40.
6. Liberopoulos E, Florentin M, Siamopoulos K, Elisaf M. A patient with new-onset hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2009; 3 (2): 143–5.
7. Yavasoglu I, Tombuloglu M, Kadikoylu G et al. Cholesterol levels in patients with multiple myeloma. *Ann Hematol* 2008; 87 (3): 223–8.
8. Burnside N, Alberta L, Robinson-Bostom L, Bostom A. Type III hyperlipoproteinemia with xanthomas and multiple myeloma. *Am Acad Dermatol* 2005; 53 (5 Suppl. 1): S281–4.
9. Kilgore L, Patterson B, Parenti D, Fisher W. Immune complex hyperlipidemia induced by an apolipoprotein-reactive immunoglobulin A paraprotein from a patient with multiple myeloma. Characterization of this immunoglobulin. *J Clin Invest* 1985; 76 (1): 225–32.
10. Ming E. IgA type multiple myeloma associated with severe mixed type hyperlipidemia: one case report and literature review [J]. *Leuk Lymphoma* 2007; 16 (5): 341–3.
11. Nozaki S, Ito Y, Nakagawa T et al. Autoimmune hyperlipidemia with inhibitory monoclonal antibodies against low density lipoprotein binding to fibroblasts in a case with multiple myeloma. *Int Med* 1997; 36 (12): 920–5.
12. Shea E, Coben M. Immunologic detection and measurement of glycosylated apolipoprotein B with site specific monoclonal antibodies. *J Immunol Methods* 1993; 162 (1): 85–95.

Сведения об авторах

Ливановский Юрий Алексеевич – доц. каф. терапии и семейной медицины ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова
Рыбина Ольга Валерьевна – студент 6-го курса лечебного факультета ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова.
 E-mail: Fishka 321@rambler.ru