

Л.І. Волос ¹
Г.Л. Столяр ²

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Львівське обласне патологоанатомічне бюро»
Львів, Україна

Надійшла: 14.10.2024

Прийнята: 15.12.2024

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.4.6-14>

УДК 616-006.448-036.17 – 06:616.24-004.6] – 018-092

МНОЖИННА МІСЛОМА, АСОЦІЙОВАНА З ДИФУЗНИМ ЛЕГЕНЕВИМ КАЛЬЦИНОЗОМ: ПАТОМОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Volos L.I. , Stoliar H.L.  Multiple myeloma associated with diffuse pulmonary calcifications: pathomorphological study.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Communal Non-Commercial Enterprise of Lviv Regional Council «Lviv Regional Pathology Bureau», Lviv, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Multiple myeloma is an aggressive lymphoproliferative disease with plasma cell dyscrasia, with symptoms associated with bone marrow infiltration, damage of the hematopoiesis, finally leading to renal failure, bone damage, hypercalcemia, and metastatic calcification. As with all lymphatic tumors, multiple myeloma is characterized by the development of secondary immunodeficiency. Antibody deficiency syndrome is the cause of increased susceptibility of patients to bacterial infections, primarily of the bronchopulmonary system. **Objective:** to study the nature of pathomorphological changes in the lungs of patients who died from multiple myeloma, and to establish the relationship between multiple myeloma disease with renal dysfunction and metastatic pulmonary calcification. **Methods.** A pathomorphological study of the autopsy material of two cases of deceased persons, who were diagnosed with multiple myeloma during their lifetime, was carried out. According to autopsies, morphological changes in internal organs were studied, with an emphasis on changes in the lungs. A detailed morphological examination of the kidneys, bone marrow in the sternum, vertebral bodies and the ilium was carried out also. **Results.** Two cases of multiple myeloma associated with diffuse pulmonary calcinosis in patients in whom renal and pulmonary-cardiac failure were the immediate cause of death are presented. Myeloma disease with damage to many bones was complicated by nephropathy, diffuse metastatic calcification in the lungs and focal - in the myocardium and blood vessels. Diffuse focal deposits of calcium in the interstitium and interalveolar membranes, numerous intraalveolar polypous growths of loose connective tissue (according to the type of organized pneumonia), foci of carnification were found in the lungs. In the lumen of the alveoli there is a thick edematous liquid, fibrin threads, separate siderophages, desquamated alveolocytes, macrophages. There are widespread hemorrhages, focal round cell infiltration of the interstitium, emphysema, dystelectasis, foci of purulent pneumonia, erythrosthesis in the microhemocirculatory channel. **Conclusion.** Metastatic calcification and metastatic pulmonary calcification are rare complications in patients with multiple myeloma, even in patients with renal failure. The risk of metastatic calcification in multiple myeloma is likely strongly related to renal impairment.

Key words: multiple myeloma, lung histopathology, pulmonary complications, metastatic pulmonary calcification, secondary immunodeficiency, pneumonia.

Citation:

Volos LI, Stoliar HL. [Multiple myeloma associated with diffuse pulmonary calcifications: pathomorphological study]. Morphologia. 2024;18(4):6-14. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.4.6-14>

 Volos L.I. 0000-0002-1733-589X

 Stoliar H.L. 0000-0002-9454-8442

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Множинна мієлома – злоякісна пухлина плазматичних клітин, яка щорічно вражає майже 35 000 людей [1]. Захворювання характеризується моноклональною проліферацією плазматичних клітин, що призводить до збільшення моноклональних антитіл і пошкодження кісткового мозку, що в свою чергу призводить до цитопенії і крихкості кісток [2]. Накопичення моноклональних антитіл, білків Бенс-Джонса призводить також до ураження нирок і ниркової недостатності, що спостерігається у двох третинах випадків множинної мієломи. Активация остеокластів в кістках через ліганд ядерного фактора каппа-В (RANKL), який є рецептором остеокластів, призводить до стимуляції резорбції і руйнування кістки через літичні ураження, що спричиняє біль, переломи, проблемами з рухливістю та кальциноз [3].

Згідно зі статистичними даними Глобальної обсерваторії раку (GLOBOCAN), у 2018 році в усьому світі було зареєстровано близько 160 000 випадків множинної мієломи, що становить 0,9% усіх діагнозів раку [4]. Майже 90 000 із цих випадків були діагностовані у чоловіків та 70 000 – у жінок, що дорівнює стандартизованій за віком частоті 2,1/100 000 та 1,4/100 000 відповідно. Сукупний ризик діагностування множинної мієломи від народження до 74 років становить 0,24% серед чоловіків і 0,17% серед жінок, що говорить про те, що захворювання в 1,5 раза частіше зустрічається у чоловіків [5]. З 1990 по 2016 рік глобальна захворюваність на множинну мієлому зросла на 126% і продовжує зростати в розвинутих країнах світу, при цьому найвищий рівень захворюваності спостерігається в Австралії, Західній Європі та США. У США, за оцінками експертів, у 2020 році було діагностовано 32 000 випадків раку, що становить 1,8% усіх діагнозів раку, при цьому множинна мієлома займає за поширеністю серед новоутворень 14 позицію. У США на множинну мієлому припадає понад 2% смертей від раку, що більше ніж удвічі щодо показників у всьому світі [6].

Згідно Бюлетеню Національного канцер-реєстру загальна кількість випадків захворювання на множинну мієлому в Україні у 2022 році склала 709, з них у чоловіків – 357, у жінок – 352. Загальна кількість померлих від множинної мієломи у 2022 році склала 279 випадків, з них 131 чоловік і 148 жінок. Не прожили 1-го року з числа вперше виявлених у 2022 році 19,7%, з них 19,2% чоловіків і 20,2% жінок. Морфологічно підтверджено множинну мієлому у 96,2%, з них у 95% чоловіків і в 97,4% жінок. Гістологічно підтверджено множинну мієлому у 64,2%, з них у 63,3% чоловіків і в 65,1% жінок [7].

З удосконаленням лікування виживаність пацієнтів зросла більш ніж удвічі, завдяки впровадженню нових комбінацій хіміотерапії,

цільових інгібіторів малих молекул і моноклональних антитіл. Множинна мієлома стає більше схожою на хронічне захворювання, і мета терапії полягає в запобіганні пошкодженню органів і досягненні безрецидивного виживання [8]. Ускладнення можуть бути вторинними по відношенню до самої хвороби або спричинені прийомом ліків. Ураження нирок дуже поширене при множинній мієломі та інших дискразіях плазматичних клітин. Множинна мієлома є однією з поширених причин гіперкальціємії внаслідок злоякісної пухлини [9, 10].

У багатьох проведених дослідженнях вказується на неврологічні ускладнення, які включають периферичну нейропатію та когнітивні проблеми, вторинні по відношенню до терапії. У пацієнтів, які отримували імунomodulators, відзначають когнітивний дефіцит [11, 12]. За даними авторів існує підвищений ризик розвитку як вторинного гематологічного раку, так і раку солідних органів, особливо за умов підтримки лєналідомідом після трансплантації [13]. Також спостерігається підвищення частоти венозної тромбоемболії порівняно із загальною популяцією [14]. Серцево-судинні ускладнення, такі як серцева недостатність, біль у грудях, аритмії та легенева гіпертензія, спостерігаються у пацієнтів під час лікування карфілзомібом [15, 16].

Останні досягнення в лікуванні подовжили тривалість ремісії та час між фазами рецидиву у пацієнтів з множинною мієломою. Однак лікування множинних рецидивів може призвести до кумулятивної імуносупресії та підвищеного ризику інфекцій, тому пацієнти мають вищий ризик інфікування через хворобу та вторинну імуносупресію після хіміотерапії. Патогенез імунної недостатності є багатофакторним, включаючи чинники, пов'язані з хворобою та лікуванням [17]. Синдром недостатності антитіл є причиною підвищеної схильності хворих на множинну мієлому до бактеріальних інфекцій, насамперед з боку бронхолегеневої системи, у пацієнтів частіше розвиваються пневмонії.

Метою роботи було вивчити характер патоморфологічних змін в легенях у хворих, які померли від множинної мієломи, і встановити зв'язок між множинною мієломою з нирковою недостатністю та метастатичним кальцинозом.

Матеріали та методи

Нами було проведене патоморфологічне дослідження автопсійного матеріалу двох випадків померлих осіб, у яких за життя діагностовано множинну мієлому. За даними автопсій вивчені морфологічні зміни у внутрішніх органах, з акцентом на зміни в легенях. Крім того, детально дослідженні нирки, кістковий мозок в груднині, тілах хребців та клубовій кістці. Гістологічні дослідження автопсійного матеріалу проводилися із застосуванням універсального світлового мікроскопа Leica DM750 (Leica Microsystems GmbH).

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 pp.), ICH GCP (1996 p.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 p.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 p., № 944 від 14.12.2009 p., № 616 від 03.08.2012 p.

Зразки тканин внутрішніх органів після загального дослідження фіксували в 10% нейтральному забуференому розчині формаліну, з наступним зневодненням у спиртах зростаючої концентрації і заливкою в парафін за стандартною методикою. З парафінових блоків зі зразками тканини на ротаційному мікротомі Leica RM2235 виготовляли гістологічні зрізи товщиною 5 ± 1 мкм, які наносили на предметні скельця з адгезивним покриттям. Депарафінові гістологічні зрізи забарвлювалися гематоксилином та еозином за стандартною методикою.

Результати дослідження

Ми представляємо випадки множинної мієломи, асоційованої з дифузним легенеvim кальцинозом, у пацієнтів, в яких ниркова та легенево-серцева недостатність стали безпосередньою причиною смерті.

Випадок 1

66-річний чоловік з жовтня 2023 року отримував амбулаторно замісну ниркову терапію методом програмного гемодіалізу з приводу мієломної нефропатії. В той самий час діагностована множинна мієлома, на КТ з контрастом виявлені: множинний остеоліз, дилатація правих відділів серця, кардіогенні зміни печінки («мускатна печінка»), пневмоніт. У стерильному пункті: дифузна мієлома. Хворий розпочав курс хіміотерапії. Бригадою швидкої медичної допомоги транспортований у Львівську обласну клінічну лікарню з підозрою на двобічну пневмонію. При поступленні стан вкрай важкий, сопор, періодично збудження, ЧД=24, $SpO_2=92\%$ (з O_2 маскою), ЧСС=74, АТ=100/60, знижений діурез, висока азотемія, анемія. Призначені знеболюючі, інфузії, седативні, цефазолін, інгібітори протонної помпи ін. Проте через 20 годин після поступлення настала смерть. Під час секції легені збільшені, поверхня їх крупногубиста сіро-червона, еластичність та повітряність знижені, на розрізі тканина ущільнена з «мрамуровим» малюнком, дрібнозерниста, місцями губчаста, при стисканні виділяється велика кількість геморагічної рідини, задньо-базальні відділи також містять неправильної галузистої форми сірі ущільнені вогнища розмірами 1-1,5 см (субплевральні та інтралобулярні) (рис. 1А).

Мікроскопічно в грудині, тілах хребців та клубовій кістці діагностовано гіперцелюлярний кістковий мозок за рахунок дифузних та вогнищевих скупчень атипових плазматичних клітин; еритропоез звужений, мієлопоез омолоджений,

мегакаріюцити 1-2 в п/зору, незначно збільшена кількість еозинофілів. В легенях виявлено дифузно-вогнищеві відкладання кальцію в інтерстиції та міжальвеолярних перетинках, численні інтраальвеолярні поліпозні розростання пухкої сполучної тканини (за типом організованої пневмонії), фокуси карніфікації. У просвітах альвеол густа набрякова рідина, нитки фібрину, окремі сидерофаги, десквамовані альвеолоцити, макрофаги. Мають місце поширені крововиливи, фокальна круглоклітинна інфільтрація інтерстицію, емфізема, дистелектази, вогнища гнійної пневмонії, еритростази в мікрогемоциркуляторному руслі (рис. 2). В нирках діагностована значна кількість еозинофільних та пігментованих циліндрів в просвітах розширених каналців, локальна лімфоїдна інфільтрація, поодинокі дрібні кальцинати та склероз інтерстицію. Звертає увагу виражена гіперемія вен, гіаліноз дрібних артерій. По смерті, крім кальцифікації легень, діагностована вірусно-бактерійна пневмонія (грип А методом ПЛР та бактеріологічно *E. coli*+*St. L-haemol*). Смерть хворого настала внаслідок ниркової та легенево-серцевої недостатності.

Випадок 2

52-річний чоловік протягом місяця скаржився на болі в плечі, приймав нестероїдні протизапальні препарати. За дві доби до поступлення в стаціонар скарги на підвищення артеріального тиску, блювоту, головний біль, утруднене сечовиділення. Звернувся в центральну районну лікарню, діагностована ниркова недостатність, скерований у Львівську обласну клінічну лікарню. Під час поступлення стан важкий, ЧСС=117, ЧД=16, АТ=140/85, крепітація в нижніх відділах легень, в сечовому міхурі 1 л концентрованої сечі, протеїнурія 3 г/л. Консультований урологом (гостре пошкодження нирок, затримка сечі, гіперплазія простати), при УЗД органів черевної порожнини виявлено підгостре дифузне ураження нирок, аденома простати. Призначена замісна ниркова терапія методом гемодіалізу. Невдовзі негативна динаміка – гарячка $38^\circ C$, задишка, слабкість, $SpO_2=91\%$, гематурія. Консультований пульмонологом – позашпитальна двобічна пневмонія, пневмоніт?, васкуліт? Внаслідок тяжкої десатурації ($SpO_2=81\%$) хворий переведений на керовану вентиляцію легень. Виконана автоімунна панель (усі показники негативні). Мазок та ПЛР SARS-Cov-2 негативні, мікобактерії туберкульозу не виявлені, Cito Test ВІЛ від'ємний. Надалі хворий перебував у важкому стані на керованій вентиляції легень та вазопресорах. Згідно даних мультиспіральної комп'ютерної томографії з контрастом діагностовані інтерстиційно-альвеолярний набряк легень, множинні остеолітичні Mts в кістках. Рентгенологічно кістки черепа без змін. На восьму добу перебування, незважаючи на проведену терапію, хворий помер.

Під час секції легені збільшені, виповнюють плевральні порожнини, прикривають перикард на 2/3, поверхня гладка сіро-рожева, усі відділи на розрізі зі зниженою повітряністю, дрібнозернисті, ущільнені, сіро-рожеві з «мармуровим малюнком», шматочки легень тонуть у фіксуючому розчині, при стисканні виділяється помірна кількість пінистої рідини через накопичення трансудату, обумовленого гіпергідратацією (рис.1Б). Стінки бронхів тонкі, з просвіту окремих виділяється невелика кількість слизистого ексудату. Серце звичайних розмірів, порожнини містять змішані згортки, помірно розширений правий шлуночок, міокард червоно-коричневого кольору, пружний.

Мікроскопічно в груднині, тілах хребців та клубовій кістці діагностовано гіперцелюлярний кістковий мозок за рахунок дифузних та вогнищевих скупчень атипових плазматичних клітин, які мали різні розміри, базofilну цитоплазму. Частина таких клітин з наявними ядрцями (рис. 4). Кісткові балки стоншені, зони демінералізованого остеїду, хрящовий остеогенез, еритропоез

звужений, мієлопоез омолоджений, мегакаріоцити 3-4-5 в п/зору. В легенях тотальні відкладання кальцію в міжальвеолярних перетинках, набрякова рідина, окремі сидерофаги, десквамовані альвеолоцити та макрофаги в просвітах альвеол, дрібні крововиливи, поліпозні розростання пухкої сполучної тканини в альвеолах (за типом організованої пневмонії), зони емфізематозного розширення альвеол, в бронхах діагностована перехідноклітинна метаплазія епітелію (рис. 3). В серці дрібні кальцинати в лівому шлуночку, помірний набряк інтерстицію, нерівномірна гіпертрофія кардіоміоцитів, концентричний кальциноз середніх та дрібних епікардіальних судин. Мієломна хвороба з ураженням багатьох кісток ускладнилася нефропатією, дифузним метастатичним звапнінням в легенях і фокальним – в міокарді та судинах. Ниркова та легенево-серцева недостатність стала безпосередньою причиною смерті хворого.



Рис. 1 (А, Б). Легені збільшені, поверхня гладка сіро-рожева, всі частки на розрізі зі зниженою повітряністю, дрібнозернисті, ущільнені, сіро-рожеві з «мармуровим малюнком».

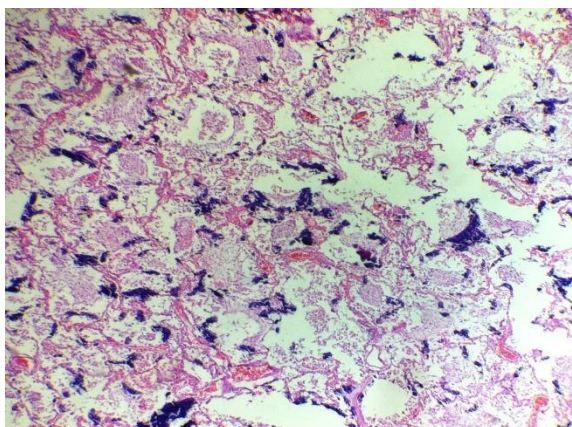


Рис. 2. Вогнищевий кальциноз в легенях з розвитком пневмофіброзу. Вдоль стінки альвеол спостерігалися базофільні дрібнодисперсні кальцифікати. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 100$.

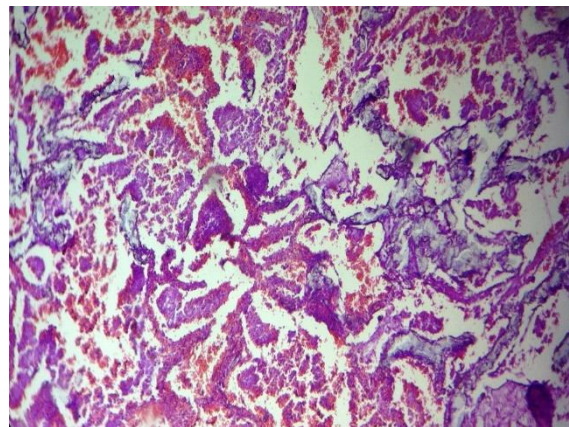


Рис. 3. Дифузний кальциноз в легенях з розвитком пневмофіброзу. Вдоль стінки альвеол спостерігалися дифузні базофільні дрібнодисперсні кальцифікати, наявність фібрину і геморагій в альвеолах. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 400$.

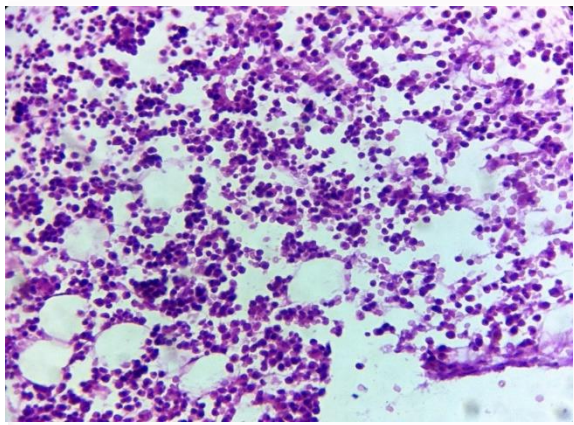


Рис. 4. Інфільтрація кісткового мозку клітинами мієломи. Забарвлення гематоксиліном та еозиним. $\times 200$.

Аналізуючи описані випадки в обох з них мала місце дифузна мієлома з типовими змінами в кістках та нирках, а також клінічно не ідентифіковане кальцифікуюче ураження легень, незважаючи на сучасні параклінічні методи. Зазначимо, що макроскопічна картина також не була однозначною з огляду на дрібні відкладання кальцію в інтерстиції без деформації чи збільшення органу. Разом з тим, метастатичне звапніння легень та міокарда як ускладнення мієломої хвороби було одним з вагомих чинників танатогенезу.

Дискусія

Множинна мієлома є злоякісним новоутворенням плазматичних клітин, і в пацієнтів, зазвичай, спостерігається інфільтрація кісткового мозку клональними плазматичними клітинами і порушення кровотворення. Діагноз множинної мієломи встановлюють, коли явне ураження органів пов'язане з проліферацією атипових плазматичних клітин, або коли наявні результати, які свідчать про високу ймовірність їх розвитку [18]. Ураження органів зрештою призводить до ниркової недостатності, пошкодження кісток і гіперкальціємії [2, 19].

Множинна мієлома в даний час не піддаєтьсявилікуванню, але лікування може подовжити загальну виживаність [20]. Аналіз 1000 пацієнтів із множинною мієломою, які отримували рекомендовану комбінацію леналідоміду, бортезомібу та дексаметазону, показав середню загальну виживаність приблизно 10,5 років [21]. В літературі описуються поодинокі і рідкісні випадки множинної мієломи з ураженням легень. Так, Kaburagi T. зі співавторами [22] навели випадок множинної мієломи з дифузним метастатичним кальцинозом легень. Пацієнтом був 60-річний чоловік з IgA-каппа-мієломою, у якого розвинулася ниркова недостатність і гіперкальціємія. Множинні невеликі вузлуваті тіні спостерігалися як на звичайних знімках грудної клітки, так і на знімках КТ. Хворий помер від прогресуючої дихальної недостатності. Патоморфологічне дослідження показало

легеневі інфільтрати та масивні легеневі кальцинати. Маленькі вузлуваті тіні були наслідком дифузних відкладень кальцію, які спостерігалися в альвеолярних базальних мембранах бронхіол і кровоносних судин і навколо них. Загальноприйнято вважати, що легеневи кальциноз не може бути виявлений за допомогою звичайних знімків грудної клітки, однак вузлуваті тіні, які спостерігалися у пацієнта, здаються патогномічними, і на думку авторів можуть вказувати на тяжкість кальцинозу [22].

Сгірра С. зі співавторами [23] представили також випадок метастатичної кальцифікації з гострою дихальною недостатністю при множинній мієломи. У 60-річної пацієнтки діагностовано мієлому легкого ланцюга, стадія ІА за Дюрі-Сальмоном і стадія ІІ за міжнародною системою визначення стадії. Пацієнтка отримувала лікування згідно з протоколом Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) (RV-MM-PI209 EUDRACT № 2007-001610-16). Не зважаючи на призначене лікування, у хворої швидко розвинулася гостра дихальна недостатність. Рентген грудної клітки показав двобічну інтерстиційно-альвеолярну щільність і паренхіматозні консолідації, які наступного дня переросли в повне помутніння обох легневих полів. Призначено в/в протівірусну та антибактеріальну терапію широкого спектру дії (іміпенем, лінезолід, левофлоксацин, ацикловір і ліпосомальний амфотерицин). Стан хворої швидко погіршувався, незважаючи на штучну вентиляцію легень у відділенні інтенсивної терапії. На 4 день у неї розвинулася поліорганна недостатність, і на 5 день після госпіталізації пацієнтка померла. Макроскопічно виявлено дифузно щільні та ригідні легені. Під час мікроскопії в альвеолярних перетинках діагностовано тонкі гематоксифільні шари або тонкі дифузні зернисті відкладення кальцію, що підтверджено фарбуванням за методом Косса. Крім того, спостерігалися вузькі кальцинати в стінках дрібних судин і бронхів. Невелика кількість альвеолярних просторів містила гранулоцити. Дифузне зернисте відкладення кальцію також можна було розпізнати в міокарді, тоді як ламінарні судинні кальцинати спостерігалися в кількох органах. Цікаво, що фіброз інтими, мікротромби та ішемічний некроз не виявлені. Усі ці ознаки відповідали метастатичній кальцифікації. У нирках спостерігалася нефропатія з відкладенням білкового матеріалу в каналцях, при чому гломерулопатії не виявлено. Кістковий мозок показав важку інфільтрацію атиповими плазматичними клітинами (60% загальної клітинної маси). Остеокласти були численними, вистилаючи кісткові трабекули, які локально демонстрували екстремальну реабсорбцію. Фокальний паратрабекулярний фіброз також був очевидним [23].

Хоча було зареєстровано кілька випадків легеневої метастатичної кальцифікації у пацієнтів,

які перебували на хронічному гемодіалізі [24], описано виняткові випадки легеневої метастатичної кальцифікації у пацієнтів, які не отримували замісну ниркову терапію [25, 26].

В літературі є повідомлення про випадок системної вісцеральної кальцифікації у пацієнта з діагностованою множинною мієломою, у якого виникла масивна метастатична кальцифікація легень, що імітувала двобічний інтерстиційний пневмоніт і спричинила гостру дихальну недостатність із летальним наслідком. У кістковому мозку найособливішою ознакою була гіперплазія остеокластів, що спричинила помітну реабсорбцію кісткової тканини за відсутності літичних уражень та гіперкальціємію. Патогенез метастатичної кальцифікації у пацієнта залишився в основному нез'ясованим. Гіперплазія остеокластів також була присутня під час діагностики, але помертню в зразку вона стала різкою і була пов'язана з гістологічними ознаками важкого ураження кісткового мозку. Важко постулювати ятрогенний ефект лікування, особливо враховуючи, що леналідомід є новим імуномодулюючим препаратом, ефективним при мієломі за допомогою кількох механізмів, включаючи інгібування остеокластогенезу [27].

Fukuta T. зі співавторами [10] також повідомляли про випадок множинної мієломи у пацієнта з термінальною стадією ниркової недостатності, в якого розвинулися кальцифікати судин і легень. У 51-річного чоловіка діагностовано множинну мієлому і нефропатію типу Бенс-Джонса, призначено підтримуючий гемодіаліз та хіміотерапію. Під час шостого циклу хіміотерапії стан хворого погіршився. Комп'ютерна томографія показала поширене централобулярне помутніння обидвох легень, дифузне відкладення кальцію у верхній області легень, що є типовим для метастатичного легеневого кальцинозу [10]. Проте за результатами інших авторів під час серії аутопсій вказувалося, що метастатична легенева кальцифікація спостерігалася у 60% (9/15) [28] і в 75% (42/56) [29] пацієнтів, які перебували на хронічному діалізі. Таким чином, було припущено, що хронічний діаліз несе високий ризик кальцифікації легень.

Для з'ясування зв'язку між множинною мієломою та метастатичною кальцифікацією легень було проведено пошук в PubMed за ключовими словами «множинна мієлома» та «метастатична кальцифікація легень» і, за даними Fukuta T. зі співавторами [10] встановлено, що у 92% пацієнтів з множинною мієломою була діагностована ниркова недостатність, у 90% розвинулася гіперкальціємія. Проте тільки у 28% пацієнтів підтверджено кальцифікацію як легень, так і судин, що вказує на те, що множинна мієлома, ймовірно, не відіграє першочергової ролі в метастатичній кальцифікації. Ризик метастатичної кальцифікації при множинній мієломі,

ймовірно, сильно пов'язаний із нирковою недостатністю, але не з самою множинною мієломою. Метастатична кальцифікація і метастатична легенева кальцифікація є рідкісним ускладненням у пацієнтів з множинною мієломою, навіть у пацієнтів з нирковою недостатністю. Однак клініцистам варто знати про цей стан, оскільки він може спричинити пошкодження органів або летальні наслідки [10].

Через розвиток вторинного імунодефіциту, який спостерігається у більшості пацієнтів із множинною мієломою, також збільшується захворюваність на пневмонії на пізніх етапах пухлинної прогресії у хворих з деформацією грудної клітки внаслідок наявності кісткових деструкцій та емфіземи легень. Імунодефіцит у цих пацієнтів сильно впливає на ризик інфікування, у свою чергу збільшуючи захворюваність і смертність навіть через роки після завершення лікування [30]. Дуже часто пневмонії при множинній мієломі набувають важкого, затяжного, рецидивуючого характеру, особливо за наявності хронічної ниркової недостатності. За даними Marcia Garpisa [31], пацієнти з множинною мієломою хворіли на пневмонію в 13 разів частіше, ніж серед усього населення, а щодо важких інфекцій, таких як сепсис, частота приблизно в 30 разів більша. Дані порівняння пацієнтів, у яких діагностували мієлому в різні десятиліття, показали, що кумулятивна захворюваність на інфекцію зростає в останні десятиліття. З іншого боку, рівень смертності внаслідок інфекції був стабільним, ймовірно, завдяки кращій ефективності діагностичних та лікувальних заходів в області інфекційних захворювань [31]. Гістологічне дослідження легень виявляло чергування ділянок гострої та хронічної емфіземи, дистелектазів з групами альвеол, що містять застійно-запальний вміст (сегментоядерні, паличкоядерні нейтрофіли з домішкою макрофагів та злушеного епітелію). На великих ділянках просвіти альвеол та дрібних бронхів були заповнені фібрином.

У представлених нами випадках при гістологічному дослідженні легень у просвітах альвеол густа набрякова рідина, нитки фібрину, окремі сидерофаги, десквамовані альвеолоцити, макрофаги. Мали місце поширені крововиливи, фокальна круглоклітинна інфільтрація інтерстицію, емфізема, дистелектази, поліпозні розростання пухкої сполучної тканини в альвеолах (за типом організованої пневмонії), зони емфізематозного розширення альвеол, вогнища гнійної пневмонії, еритростази в мікрогемоциркуляторному руслі. У таких хворих пневмонія з легенево-серцевою недостатністю була безпосередньою причиною смерті. Необхідно відзначити, що в пацієнтів, які померли від множинної мієломи, при проведенні рентгенологічних методів дослідження за життя та посмертної гістологічної діагностики мієломної інфільтрації тканини легень не виявлено.

Підсумок

Метастатична кальцифікація і метастатична легенева кальцифікація є рідкісним ускладненням у пацієнтів з множинною мієломою, навіть у пацієнтів з нирковою недостатністю, проте даний стан може спричинити пошкодження органів або летальні наслідки. Діагноз вимагає узагальнення клінічних, лабораторних, рентгенологічних і гістологічних даних.

Аналізуючи описані випадки, в обох з них мала місце дифузна мієлома з типовими змінами в кістках та нирках, а також клінічно не ідентифіковане кальцифікуюче ураження легень, незважаючи на сучасні параклінічні методи. Макроскопічна картина не була однозначною з огляду на дрібні відкладання кальцію в інтерстиції без

деформації чи збільшення органу. Разом з тим, метастатичне звапніння легень та міокарда як ускладнення мієломної хвороби було одним з важких чинників танатогенезу.

Пневмонії з легенево-серцевою недостатністю часто є безпосередньою причиною смерті хворих на множинну мієлому.

Перспективи подальших досліджень

Проведення імуногістохімічних досліджень для кількісного визначення плазматичних клітин (CD138), фарбування на Ig каппа та лямбда для встановлення клональності плазмоцитів.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Літературні джерела References

1. Brigle K, Verina D, Faiman B. A Focus on Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J Adv Pract Oncol*. 2022;13(4):7-14. doi: 10.6004/jadpro.2022.13.5.10. Epub 2022 Jul 28. PMID: 35937466; PMCID: PMC9342925
2. Jurczynski A, Suska A. Multiple Myeloma. *Encycl. Biomed. Gerontol*. 2019, 2, 461–478. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.11412-6>
3. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, Kota V, Ajebo GH. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med Sci (Basel)*. 2021;9(1):3. doi: 10.3390/medsci9010003. PMID: 33498356; PMCID: PMC7838784
4. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020. <https://gco.iarc.fr/today>
5. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492
6. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute. Bethesda, MD, /, based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2019. Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016.
7. [Bulletin of the National Cancer Registry No. 25 - Cancer in Ukraine, 2022–2023]. Ukrainian. http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_25/index.htm
8. Chakraborty R, Majhail NS. Treatment and disease-related complications in multiple myeloma: Implications for survivorship. *Am J Hematol*. 2020;95(6):672-690. doi: 10.1002/ajh.25764. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32086970; PMCID: PMC7217756
9. Vakiti A, Anastasopoulou C, Mewawalla P. Malignancy-Related Hypercalcemia. 2023 Apr 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 29494030
10. Fukuta T, Tanaka T, Hashimoto Y, Omura H. The Relationship between Multiple Myeloma with Renal Failure and Metastatic Calcification. *Case Rep Hematol*. 2018;2018:7819792. doi: 10.1155/2018/7819792. PMID: 30026990; PMCID: PMC6031209
11. Leleu X, Masszi T, Bahlis NJ, Viterbo L, Baker B, Gimsing P, Maisnar V, Samoilova O, Rosiñol L, Langer C, Song K, Izumi T, Cleeland C, Berg D, Lin HM, Zhu Y, Skacel T, Moreau P, Richardson PG. Patient-reported health-related quality of life from the phase III TOURMALINE-MM1 study of ixazomib-lenalidomide-dexamethasone versus placebo-lenalidomide-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Am J Hematol*. 2018;93:985-993. doi: 10.1002/ajh.25134. Epub ahead of print. PMID: 29726031
12. Morgan AE, Smith WK, Levenson JL. Reversible dementia due to thalidomide therapy for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003;348(18):1821–1822. doi: 10.1056/NEJM200305013481822. PMID: 12724497
13. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, Brinchen S, Musto P, Anderson KC, Caillot D, Gay F, Moreau P, Marit G, Jung SH, Yu Z, Winograd B, Knight RD, Palumbo A, Attal M. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2017;35(29):3279-3289. doi: 10.1200/JCO.2017.72.6679. Epub 2017 Jul 25. PMID: 28742454; PMCID: PMC5652871

14. Kristinsson SY, Pfeiffer RM, Björkholm M, Goldin LR, Schulman S, Blimark C, Mellqvist UH, Wahlin A, Turesson I, Landgren O. Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a population-based study. *Blood*. 2010;115(24):4991-4998. doi: 10.1182/blood-2009-11-252072. PMID: 20299513; PMCID: PMC2890150
15. Cornell RF, Ky B, Weiss BM, Dahm CN, Gupta DK, Du L, Carver JR, Cohen AD, Engelhardt BG, Garfall AL, Goodman SA, Harrell SL, Kassim AA, Jadhav T, Jagasia M, Moslehi J, O'Quinn R, Savona MR, Slosky D, Smith A, Stadtmauer EA, Vogl DT, Waxman A, Lenihan D. Prospective Study of Cardiac Events During Proteasome Inhibitor Therapy for Relapsed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2019;37(22):1946-1955. doi: 10.1200/JCO.19.00231. Epub 2019 Jun 12. PMID: 31188726; PMCID: PMC9798911
16. Waxman AJ, Clasen S, Hwang WT, Garfall A, Vogl DT, Carver J, O'Quinn R, Cohen AD, Stadtmauer EA, Ky B, Weiss BM. Carfilzomib-Associated Cardiovascular Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(3):e174519. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.4519. Epub 2018 Mar 8. PMID: 29285538; PMCID: PMC5885859
17. Friman V, Winqvist O, Blimark C, Langerbeins P, Chapel H, Dhalla F. Secondary immunodeficiency in lymphoproliferative malignancies. *Hematol Oncol*. 2016;34(3):121-132. doi: 10.1002/hon.2323. Epub 2016 Jul 12. PMID: 27402426
18. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, Gay F, Anderson KC. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17046. doi: 10.1038/nrdp.2017.46. PMID: 28726797
19. Michels TC, Petersen KE. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2017;95(6):373-383. PMID: 28318212. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2017/0315/p373.html>
20. Röllig C, Knop S, Bornhäuser M. Multiple myeloma. *Lancet*. 2015;385(9983):2197-2208. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60493-1. Epub 2014 Dec 23. PMID: 25540889
21. Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, Lee S, Coffey DG, Holmberg LA, Tuazon S, Gopal AK, Libby EN. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review. *JAMA*. 2022;327(5):464-477. doi: 10.1001/jama.2022.0003. PMID: 35103762
22. Kaburagi T, Nagai H, Sasaki T, Oka T, Yoneda R, Mouri M. [Case report of multiple myeloma associated with diffuse pulmonary calcinosis]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1991;29(11):1479-1483. Japanese. PMID: 1770690
23. Crippa C, Ferrari S, Drera M, Tardanico R, Ungari M, Facchetti F, Cancarini G, Rossi G. Pulmonary calciphylaxis and metastatic calcification with acute respiratory failure in multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2010;28(9):e133-135. doi: 10.1200/JCO.2009.25.1587. Epub 2010 Jan 4. PMID: 20048175
24. Li YJ, Tian YC, Chen YC, Huang SF, Huang CC, Fang JT, Yang CW. Fulminant pulmonary calciphylaxis and metastatic calcification causing acute respiratory failure in a uremic patient. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(4):e47-53. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.11.033. PMID: 16564932
25. Couto FM, Chen H, Blank RD, Drezner MK. Calciphylaxis in the absence of end-stage renal disease. *Endocr Pract*. 2006;12(4):406-410. doi: 10.4158/EP.12.4.406. PMID: 16901796
26. Feng J, Gohara M, Lazova R, Antaya RJ. Fatal childhood calciphylaxis in a 10-year-old and literature review. *Pediatr Dermatol*. 2006;23(3):266-272. doi: 10.1111/j.1525-1470.2006.00232.x. PMID: 16780477
27. Breitkreutz I, Raab MS, Vallet S, Hideshima T, Raje N, Mitsiades C, Chauhan D, Okawa Y, Munshi NC, Richardson PG, Anderson KC. Lenalidomide inhibits osteoclastogenesis, survival factors and bone-remodeling markers in multiple myeloma. *Leukemia*. 2008;22(10):1925-1932. doi: 10.1038/leu.2008.174. PMID: 18596740
28. Conger JD, Hammond WS, Alfrey AC, Contiguglia SR, Stanford RE, Huffer WE. Pulmonary calcification in chronic dialysis patients. Clinical and pathologic studies. *Ann Intern Med*. 1975;83(3):330-336. doi: 10.7326/0003-4819-83-3-330. PMID: 1190631
29. Kuzela DC, Huffer WE, Conger JD, Winter SD, Hammond WS. Soft tissue calcification in chronic dialysis patients. *Am J Pathol*. 1977;86(2):403-424. PMID: 836675; PMCID: PMC2032079
30. Allegra A, Tonacci A, Musolino C, Pioggia G, Gangemi S. Secondary Immunodeficiency in Hematological Malignancies: Focus on Multiple Myeloma and Chronic Lymphocytic Leukemia. *Front Immunol*. 2021;2:738915. doi: 10.3389/fimmu.2021.738915. PMID: 34759921; PMCID: PMC8573331
31. Marcia Garnica. Multiple myeloma and infection: this association is still close. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2019;41(4):281-82. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2019.09.002>

Волос Л.І., Столяр Г.Л. Множинна мієлома, асоційована з дифузним легеневим кальцинозом: патоморфологічне дослідження.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Множинна мієлома – це агресивне лімфопроліферативне захворювання з дискразією плазматичних клітин, із симптомами, пов'язаними з інфільтрацією кісткового мозку, порушенням кровотворення або ураженням органів, що зрештою призводить до ниркової недостатності, ураження кісток, гіперкальціємії і метастатичної кальцифікації. Як і для всіх лімфатичних пухлин, для множинної мієломи характерний розвиток вторинного імунodefіциту. Синдром недостатності антитіл є причиною підвищеної схильності хворих до бактеріальних інфекцій, насамперед з боку бронхолегеневої системи.

Мета. Вивчити характер патоморфологічних змін в легенях у хворих, які померли від множинної мієломи, і встановити зв'язок між множинною мієломою з нирковою недостатністю та метастатичним кальцинозом.

Методи. Проведене патоморфологічне дослідження автопсійного матеріалу двох випадків померлих осіб, у яких за життя діагностовано множинну мієлому. За даними автопсій вивчені морфологічні зміни у внутрішніх органах, з акцентом на зміни в легенях. Детально дослідженні нирки, кістковий мозок в грудині, тілах хребців та клубовій кістці. **Результати.** Представлено два випадки множинної мієломи, асоційованої з дифузним легеневим кальцинозом, у пацієнтів, в яких ниркова та легенево-серцева недостатність стали безпосередньою причиною смерті. Мієломна хвороба з ураженням багатьох кісток ускладнилася нефропатією, дифузним метастатичним звапнінням в легенях і фокальним – в міокарді та судинах. В легенях виявлено дифузно-вогнищеві відкладання кальцію в інтерстиції та міжальвеолярних перетинках, численні інтраальвеолярні поліпозні розростання пухкої сполучної тканини (за типом організованої пневмонії), фокуси карніфікації. У просвітах альвеол густа набрякова рідина, нитки фібрину, окремі сидерофаги, десквамовані альвеолоцити, макрофаги. Мають місце поширені крововиливи, фокальна круглоклітинна інфільтрація інтерстицію, емфізема, дистелектази, вогнища гнійної пневмонії, еритростази в мікрогемоециркуляторному руслі. **Підсумок.** Метастатична кальцифікація і метастатична легенева кальцифікація є рідкісним ускладненням у пацієнтів з множинною мієломою, навіть у пацієнтів з нирковою недостатністю. Ризик метастатичної кальцифікації при множинній мієломі, ймовірно, сильно пов'язаний із нирковою недостатністю.

Ключові слова: множинна мієлома, гістопатологія легень, легеневі ускладнення, метастатична легенева кальцифікація, вторинний імунodefіцит, пневмонії.