

О.А. Карнабеда, З.В. Ступакова

## Болезнь тяжелых цепей: клинический случай и обзор литературы

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев

Получено 15.03.2018

Принято в печать 17.05.2018

Болезни тяжелых цепей иммуноглобулинов (heavy chain diseases — HCD) — это группа хронических В-клеточных лимфо-пролиферативных заболеваний, которые характеризуются продукцией патологической моноклональной тяжелой цепи иммуноглобулина ( $\alpha$ ,  $\mu$  или  $\gamma$ ), не способной присоединять соответствующие легкие цепи вследствие генетических мутаций. Клинические проявления HCD зависят от изоформа продуцируемой тяжелой цепи и варьируются от асимптоматического течения до агрессивной лимфомы. В статье обсуждены вопросы патогенеза, клинического течения, дифференциальной диагностики разных видов HCD. Описан клинический случай диагностики болезни тяжелых  $\alpha$ -цепей ( $\alpha$ -HCD).

**Ключевые слова:** болезнь тяжелых цепей; лимфо-пролиферативные заболевания; тяжелые цепи иммуноглобулина;  $\alpha$ -HCD; генетические мутации.

### ВВЕДЕНИЕ

Болезни тяжелых цепей иммуноглобулинов (heavy chain diseases — HCD) представляют группу В-клеточных моноклональных лимфо-пролиферативных заболеваний, отличающихся клиническим течением и имеющих общую черту: продукция тяжелой цепи иммуноглобулина, неспособной присоединять легкие цепи соответствующего класса. В зависимости от класса иммуноглобулина — IgA, IgG, IgM — различают три вида HCD:  $\alpha$ -HCD,  $\gamma$ -HCD,  $\mu$ -HCD, обозначенных по типу секретируемой тяжелой цепи. Такие тяжелые цепи содержат точечные мутации, в основном в зоне константного домена (CH1), инсерции и делеции вследствие соматических мутаций [1, 2]. На сегодня не опубликовано ни одного случая выявления  $\epsilon$ -HCD (IgE) и  $\delta$ -HCD (IgD).

При нормальных условиях, в отсутствие ассоциированной легкой цепи, тяжелая цепь иммуноглобулина подлежит деградации с помощью протеасомы клетки, путем связывания с белком теплового шока 78 (heat-shock protein 78 — hsp 78). Поэтому в норме тяжелые цепи никогда не будут выявляться в сыворотке крови или моче. Потеря крупной части CH1 тяжелой цепи иммуноглобулина приводит к неспособности присоединить соответствующую легкую цепь, связаться с протеином hsp 78 и пройти процесс деградации протеасомой клетки. Как следствие — секрета и циркуляция тяжелых цепей иммуноглобулина в плазме крови и моче [3].

Также, согласно мнению D. Sorgos и соавторов, дефектные тяжелые цепи иммуноглобулина способны формировать В-клеточные трансмембранные рецепторы, способствующие антигеннезависимой агрегации и передаче сигнала, создавая преимущества для роста неопластических клеток [4].

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Пациент И.**, 1955 г. рождения (62 года), поступил в клинику с жалобами на периодическое повышение температуры тела до 38 °С, слабость, боль и отечность в суставах (коленных, плечевых, кистей рук), высыпания на коже (эритема). Из анамнеза: болеет с осени 2017 г. Госпитализирован в отделение ревматологии. На основании данных клинического и лабораторного обследования установлен диагноз «реактивный артрит» (результаты ревматологических тестов приведены в табл. 1) и назначен метилпреднизолон 32 мг/сут.

На фоне приема глюкокортикостероидов — улучшение состояния, нормализация температуры тела. Но, учитывая повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) в анализе периферической крови, боль в костях, рекомендована консультация гематолога.

Пациенту назначено дополнительное общеклиническое обследование: общий анализ крови, биохимический анализ крови, исследование костного мозга: трепанобиопсия костного мозга с проведением патогистологического и иммуногистохимического исследования, цитохимическое исследование, электрофорез и иммунофиксация белков сыворотки крови, фиброзофагогастродуоденоскопия и фиброколоноскопия. Учитывая, по данным компьютерной томографии, увеличение бифуркационного лимфатического узла (18,9×12,5 мм) выполнена биопсия с помощью чреспищеводного доступа.

Результаты дополнительных исследований приведены в табл. 2–4.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ

Количество мегакариоцитов снижено пропорционально общему количеству материала. Нарушений в морфологии и созревании миелокариоцитов не выявлено.

Данные патогистологического и иммуногистохимического исследований костного мозга: костный мозг гиперклеточный с признаками реактивной гиперплазии миелоидного ростка (на фоне применения метилпреднизолон). CD3 и CD20-позитивная реакция в единичных малых лимфоцитах. Выявлена CD138-позитивная экспрессия в плазматических клетках.

Колоноскопия: колоноскоп введен в терминальный отдел слепой кишки. Просвет тонкой кишки расправляется воздухом равномерно, содержание — кишечное, количество — незначительное, слизистая оболочка — эритематозная, сосудистый рисунок — выражен, плоские поражения — отсутствуют. Выступающие структуры и полипы — полип в средней трети сигмовидной кишки диаметром до 0,5 см (биопсия), в нижней трети — 0,3 см, на ножке. Гипертрофия анальных сосочков — отсутствует, геморрой — отсутствует, углубления и подрытые

**Таблица 1.** Ревматологическая панель пациента И.

Метод исследования	Результат	Референтные значения
Nucleosomes	не выявлено	не выявлено
dsDNA	не выявлено	не выявлено
Histones	не выявлено	не выявлено
SmD1	не выявлено	не выявлено
U1-snRNP	не выявлено	не выявлено
SS-A	не выявлено	не выявлено
SS-B	не выявлено	не выявлено
Scl-70	не выявлено	не выявлено
CENP B	не выявлено	не выявлено
Jo-1	не выявлено	не выявлено
AMA-M2	не выявлено	не выявлено
Ku	не выявлено	не выявлено
PM-Scl1	не выявлено	не выявлено
PCNA	не выявлено	не выявлено

**Таблица 2.** Данные клинико-гематологического исследования *пациента И.*

Лабораторный тест	Результат	Референтные значения
Общий анализ крови	Лейкоциты – $12,5 \cdot 10^9/\text{л}$	3,5–10,0
	Эритроциты – $4,45 \cdot 10^{12}/\text{л}$	4,0–5,0
	Гемоглобин – 139 г/л	130–165
	Тромбоциты – $374 \cdot 10^9/\text{л}$	150–390
	СОЭ – 46 мм/год	0–15
	Миелоциты – 0%	0
	Нейтрофилы палочкоядерные – 12%	1–6
	Нейтрофилы сегментоядерные – 71%	47–72
	Эозинофилы – 2%	1–5
	Моноциты – 4%	3–11
Биохимический анализ крови	Лимфоциты – 11%	19–37
	Билирубин общий – 21 мкмоль/л	0–17,0
	Прямой – 4 мкмоль/л	0–3,50
	АсАТ – 28 Ед/л	<31
	АлАТ – 27 Ед/л	<32
	$\alpha$ -Амилаза – 45 ЕД/л	<80
	Щелочная фосфатаза – 78 Ед/л	53–128
	Лактатдегидрогеназа – 545 Ед/л	225–450
	Общий белок – 87 г/л	66–87
	Креатинин – 65 мкмоль/л	62–115
	Мочевая кислота – 245 мкмоль/л	155–357
	Мочевина – 5 ммоль/л	<8,3
	Альбумин – 31,03 г/л	35–52
Глюкоза – 5,1 ммоль/л	4,1–5,9	

**Таблица 3.** Миелограмма *пациента И.*

Элементы костного мозга	Референтные значения
Бласты – 0,2%	0,1–1,1
<i>Нейтрофильные гранулоциты</i>	
Промиелоциты – 0,6%	1,0–4,1
Миелоциты – 6,4%	7,0–12,0
Метамиелоциты – 4,8%	8,0–15,0
Палочкоядерные – 9%	12,8–23,8
Сегментоядерные – 48,6%	13,1–24,1
<i>Эозинофильные гранулоциты</i>	
Палочкоядерные – 0,4%	0,5–5,8
Сегментоядерные – 0,4%	0,5–5,8
<i>Базофильные гранулоциты</i>	
Сегментоядерные – 1%	0–0,25
<i>Элементы эритропоэза</i>	
Эритробласты – 0,2%	0,2–1,1
Пронормоциты – 0,2%	0,1–1,2
Нормоциты базофильные – 0,4%	1,4–4,6
Нормоциты полихроматофильные – 9,8%	8,9–16,9
Нормоциты оксифильные – 0,6%	0,8–5,6
<i>Элементы лимфопоэза</i>	
Лимфоциты – 9%	4,3–13,7
Плазмоциты – 0,6%	0,1–1,8
<i>Элементы моноцитопоэза</i>	
Моноциты – 6,2%	0,7–3,1
Митозы элементов белого роста – 0:500	2:500
Митозы элементов красного роста – 0:500	3:500
<i>Костномозговые индексы</i>	
Лейко/эритро – 7,9:1	4:1; 3:1
Созревание нейтрофилов – 0,2	0,6–0,8
Созревание эритрокариоцитов – 0,93	0,8–0,9

участки — отсутствуют. По данным патогистологического исследования биопсионного материала в препарате участок слизистой оболочки инфильтрирован лимфоплазмочитарными клетками. По результатам иммуногистохимического исследования на этих клетках выявлена экспрессия моноклональных тяжелых цепей иммуноглобулина, CD138 и отсутствие экспрессии CD5, CD10 и CD20.

Электрофорез и иммунофиксация белков сыворотки проведены пациенту дважды. Результаты подтвердили выявление М-протеина в  $\beta_1$ -зоне, который представлен тяжелыми цепями IgA.

Таким образом, учитывая данные электрофореза и иммунофиксации белков сыворотки крови, установлен диагноз: хроническое лимфопротеративное заболевание, отложе-

**Таблица 4.** Результаты электрофореза и иммунофиксации белков сыворотки крови, уровень иммуноглобулинов *пациента И.*

Метод исследования	Результат	Референтные значения
Электрофорез белков сыворотки крови	Общий белок – 68,8 г/л	66–83
	Альбумин – 46,06%	52–65
	$\alpha_1$ -Глобулин – 1,03%	2–5,5
	$\alpha_2$ -Глобулин – 15,06%	6–11,7
	$\beta$ -Глобулин – 26,87%	8,2–14,5
	$\gamma$ -Глобулин – 10,98%	9,5–19,8
Иммунофиксация белков сыворотки крови	Альбумин – 31,6 г/л	34,4–45,0
	$\alpha_1$ – 0,71 г/л	1,6–6,7
	$\alpha_2$ – 10,33 г/л	5,6–12,4
	$\beta$ – 18,44 г/л	4,4–11,6
	$\gamma$ – 7,52 г/л	5,5–13,4
	М-протеин – 15,63 г/л	Отсутствует
Уровень иммуноглобулинов	Заключение: в $\beta_1$ -зоне определяется патологический градиент, представленный тяжелыми цепями IgA. $\beta_1$ -Фракция составляет 22,78% общего количества белка, или 15,63 г/л	
	IgA – 3,61 г/л	0,7–4,0
	IgG – 8,16 г/л	7,0–16,0
	IgM – 1,22 г/л	0,4–2,3

ние тяжелых  $\alpha$ -цепей иммуноглобулина (IgA), что входит в состав  $\beta_1$ -фракции.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

HCD — это группа редких заболеваний, всего насчитывается порядка 700 опубликованных случаев. Некоторые из них имеют течение по типу лимфомы или аутоиммунного заболевания, в то время как существуют и стертые, асимптоматические формы [2]. Единого мнения касательно прогноза и лечения этих заболеваний нет, но все они являются результатом соматических мутаций и требуют дальнейшего исследования и разработки протоколов для лечения таких пациентов во всем мире.

**$\alpha$ -HCD.** Описано несколько типов болезни тяжелых  $\alpha$ -цепей ( $\alpha$ -HCD) — с вовлечением легких, дистального отдела тонкого кишечника, по типу MALT-лимфомы и распространенной лимфаденопатии. Эта форма HCD чаще остальных встречается в литературе — описано более 400 случаев. Преимущественно заболевают пациенты среднего возраста, с большим превалированием мужского пола [5].

В литературе встречаются два понятия — средиземноморская лимфома и  $\alpha$ -HCD, которые по сути являются одним заболеванием. В 1960-х годах описано несколько клинических случаев выявления специфического поражения тонкого кишечника, ассоциированного с синдромом мальабсорбции, в которых гистологически определялась инфильтрация слизистой оболочки и собственной пластинки тонкого кишечника лимфоплазмочитарным инфильтратом с диффузно расположенными злокачественными лимфоцитами и секрецией свободной тяжелой цепи IgA, — известного как средиземноморская лимфома [6].

В дальнейшем описываются случаи диагностики синдрома мальабсорбции с выявлением в сыворотке крови свободных тяжелых цепей IgA у пациентов молодого возраста без специфического поражения слизистой оболочки кишечника. Эти случаи обозначают как  $\alpha$ -HCD [7, 8]. Спустя несколько лет в литературе описаны случаи трансформации  $\alpha$ -HCD в диффузную лимфому с поражением тонкого кишечника, что обусловило развитие теории касательно единого механизма возникновения этих заболеваний, протекающих в несколько гистологических стадий [9].

В 1976 г. группа экспертов пришли к выводу, что  $\alpha$ -HCD и средиземноморская лимфома представляют собой спектр заболеваний с доброкачественной, промежуточной и злокачественной стадией, и приняли решение ввести термин

«иммунопролиферативное заболевание тонкого кишечника» (IPSID — immunoproliferative small intestinal disease) [10]. В этой ситуации хотелось бы также обратить внимание на низкую чувствительность в то время используемых технических и лабораторных методов, но на сегодня классификация и морфологическая картина IPSID остаются прежними.

Таким образом, в контексте MALT-лимфомы  $\alpha$ -HCD получила название IPSID и иммуногистохимически характеризуется отложением в собственной пластинке слизистой оболочки лимфоплазмочитарного инфильтрата, богатого плазматическими клетками и малыми лимфоцитами, морфологически похожими на В-клетки маргинальной зоны [11]. Это наиболее часто встречаемый в литературе тип  $\alpha$ -HCD. M. Lesuit и соавторы попытались установить патогенетическую связь  $\alpha$ -HCD с *Campylobacter jejuni* [12]. J. Parrsonnet и P.G. Isaacson [13], ретроспективно используя FISH и данные иммуногистохимического исследования, выявили инфильтрацию *C. jejuni* у 4 из 6 пациентов с IPSID. Таким образом, связь IPSID с *C. jejuni* была поставлена под сомнение.

Синдром мальабсорбции: уменьшение массы тела, дискомфорт в области кишечника, тошнота, диарея — основные симптомы абдоминальной формы  $\alpha$ -HCD. A. Gallian и соавторы гистологически поделили кишечную форму  $\alpha$ -HCD на 3 стадии: стадия А — диффузная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки плазматическими клетками или лимфоплазмочитарным инфильтратом, возможно присутствие атрофии ворсинок; стадия В — наличие в инфильтрате атипичных плазмочитов, лимфоплазмочитов или клеток, похожих на иммунобласты, гистологически достигающих подслизистого слоя с тотальной или субтотальной атрофией ворсинок; стадия С соответствует лимфоплазмочитарной лимфоме с крупными участками тотального поражения стенки кишечника. Гистологические поражения могут прогрессировать от стадии А до С, причем разные стадии могут быть выявлены одновременно в разных органах и на разных участках в одном органе [14].

Таким образом, точная патогистологическая диагностика стадии  $\alpha$ -HCD требует эндоскопии с биопсией на всех участках визуального поражения.

Генерализованная лимфаденопатия и гепатоспленомегалия не характерны для абдоминальной формы, но отмечаются при  $\alpha$ -HCD с лимфаденопатией, впервые описанной К. Takahashi в 1988 г. [15].

$\alpha$ -HCD с вовлечением легких характеризуется респираторной симптоматикой: одышка, гипоксемия и наличие легочных инфильтратов при использовании визуализирующих методик. J.W. Stoor в 1971 г. описал клинический случай легочной  $\alpha$ -HCD с внутригрудной лимфаденопатией, вовлечением лимфатической ткани зева и кожной сыпью у ребенка [16].

Единогласного мнения касательно лечения пациентов с  $\alpha$ -HCD нет. У пациентов с поражением кишечника принято назначать лечение в зависимости от гистологической стадии. На стадии А оптимальным считается применение эмпирической антибактериальной терапии: ампициллин, тетрациклин или метронидазол, а в случае задокументированного выявления возбудителя антибактериальная терапия назначается по спектру чувствительности [17].

Согласно данным литературы, опубликовано 2 случая диагностирования полной ремиссии после эрадикации *H. pylori* у пациентов с  $\alpha$ -HCD [18, 19]. На стадиях В и С антибактериальная терапия назначается параллельно с химиотерапевтическими режимами для уменьшения выраженности симптомов мальабсорбции. Для лечения  $\alpha$ -HCD назначают стандартные режимы химиотерапии, как для лечения неходжкинских лимфом, причем антрациклинсодержащие режимы (СНОР, СНУР, АВУ) показывают большую эффективность, чем химиотерапия без антрациклинов (СОПР) [9, 20–22]. Частота достижения полной ремиссии после химиотерапии составляет 64%, 5-летняя выживаемость — 67% [21].

$\gamma$ -HCD.  $\gamma$ -HCD, или болезнь Франклина, названная в честь автора в 1964 г. [23], является крайне редкой нозологической единицей: насчитывается примерно 130 случаев диагностики  $\gamma$ -HCD [17]. Наиболее часто возникает у пациентов среднего возраста: 51–68 лет, чаще у мужчин [24, 25]. Из описанных в литературе случаев представлена тремя видами заболеваний: ассоциированной с диссеминированным типом лимфом, очаговой формой и ассоциированной с аутоиммунными заболеваниями [17].  $\gamma$ -HCD, ассоциированная с распространенной формой лимфом, выявляется примерно в 55–67% случаев и характеризуется наличием типичных В-симптомов, генерализованной лимфаденопатией, спленомегалией и реже гепатомегалией [24].

Некоторые случаи имеют сходство с лимфомой маргинальной зоны (экстранодальная MALT-типа) и лимфоплазмочитарной лимфомой, однако F. Namadeh и коллеги в своем недавнем исследовании показали отсутствие мутации MYD 88 L265P при  $\gamma$ -HCD, выявленной в большинстве случаев диагностирования лимфоплазмочитарной лимфомы, что заставило засомневаться в едином механизме возникновения лимфоплазмочитарной лимфомы и  $\gamma$ -HCD [26].

Вариант сочетания с аутоиммунными заболеваниями встречается реже, примерно в 25% случаев [17], и ассоциируется с такими болезнями, как ревматоидный артрит, синдром Шегрена, системная красная волчанка, аутоиммунная гемолитическая анемия [27, 28], а также иммунологическая тромбоцитопеническая пурпура и миастения [29].

Выявление очаговой формы: локализованная медуллярная болезнь (с очаговым поражением костного мозга) и экстранодальная форма отмечаются у ¼ пациентов. Наиболее часто сообщаемые экстранодальные очаги — кожа, щитовидная и паращитовидные железы, околоушная железа, ротоглотка и желудочно-кишечный тракт [24, 25].

Тактика ведения пациента с  $\gamma$ -HCD не имеет стандартных подходов. В случае ассоциации с аутоиммунными заболеваниями лечение проводят согласно действующим протоколам [17]. У пациентов с диссеминированной лимфомой или очаговой формой  $\gamma$ -HCD необходимо проводить лечение химиотерапевтическими препаратами. Высокую эффективность показало использование ритуксимаба (в случае подтвержденной экспрессии антигена CD20) в комбинации со стандартными режимами химиотерапии с применением хлорамбуцила, мелфалана и бортезомиба в комбинации с преднизолоном, лучевой терапии, а также режимов СНОР в комбинации с ритуксимабом в рефрактерных или агрессивных случаях [24, 30].

D. Inoue и соавторы относительно недавно опубликовали работу о положительном результате лечения пациента с  $\gamma$ -HCD, ассоциированной с лимфоплазмочитарной лимфомой и панцитопенией, флударабином в комбинации с ритуксимабом [31]. В случае асимптоматического течения оптимальным считается подход «watch and wait»; зарегистрированы случаи самостоятельной спонтанной ремиссии [30]. По данным D. Wahner-Roedler и соавторов, медиана выживаемости у 23 пациентов составила 7,4 года [24]. Уровень свободных тяжелых  $\gamma$ -цепей может быть использован для контроля заболевания во время лечения или наблюдения [32].

$\mu$ -HCD.  $\mu$ -HCD является самым редким представителем группы HCD. Впервые опубликованы два случая, описанные H. Ballard и соавторами [33] и F. Forte и соавторами [34] в 1970 г. Всего в литературе насчитывается менее 50 случаев [35].

В ½ случаев  $\mu$ -HCD диагностируют вместе с хронической лимфоцитарной лейкемией (ХЛЛ)/лимфомой из малых лимфоцитов и соответствующей симптоматикой: лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, уменьшение массы тела, слабость, повышенное потоотделение, которые относятся к конституциональным симптомам ХЛЛ [5,

35]. При исследовании белков сыворотки крови, проведенном J. Vohlhottme и коллегами, у 150 пациентов с ХЛЛ не удалось идентифицировать  $\mu$ -HCD, что указывает на частоту <1% в этой популяции [36].

Также описаны случаи диагностики  $\mu$ -HCD как моноклональной гаммапатии без клинической картины В-клеточных лимфом [37] и ассоциированной с амилоидозом в редких случаях [38]. Морфологически в мазках костного мозга может определяться нормальное количество плазматических клеток с характерной вакуолизацией цитоплазмы и экскрецией свободной легкой к-цепи, определенной путем иммуноцитохимии и иммунофенотипирования, как описано в недавнем случае выявления  $\mu$ -HCD вместе с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ABC-подтип) [39].

Лечение пациентов с  $\mu$ -HCD остается под вопросом в связи с крайне редким диагностированием этого заболевания. В литературе описаны случаи наблюдения пациентов с бессимптомным выявлением в сыворотке крови тяжелых цепей IgM, а также спонтанной ремиссии [5]. Если у пациентов диагностировали лимфому, лечение проводили с помощью стандартных режимов химиотерапии CHOP и CVP [5], а также монотерапии флуларбином [32].

## Выводы

HCD — это группа редких моноклональных парапротеинемий. Сложность их диагностики состоит в отсутствии единого подхода и систематизированных данных, гетерогенности клинических проявлений и понимания механизмов их возникновения.

В случае с нашим пациентом в биопсионном материале слизистой оболочки выявили лимфоплазмозитарную инфильтрацию, что соответствует стадии А согласно патогистологической классификации A. Gallian. На данный момент пациент находится под наблюдением, патогенных возбудителей в бактериологических посевах со слизистых оболочек не выявлено, эмпирическая антибактериальная терапия не назначалась.

Этот клинический случай свидетельствует о важности мультидисциплинарного подхода и тесной работы клинициста, лаборатории и патогистолога в гематологии, а также необходимости разработки протоколов для ведения пациентов с неспецифическими изменениями как в миелограмме, так и в результатах биопсий; расширения спектра заболеваний, при которых назначается электрофорез и иммунофиксация белков сыворотки крови и суточной мочи.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Goossens T., Klein U., Koppers R. (1998) Frequent occurrence of deletions and duplications somatic hypermutation: implications for oncogene translocations and heavy chain disease. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 95: 2463–2468.
- Wahner-Roedler D.L., Kyle R.A. (2016) Heavy-chain disease. K. Kaushansky, M.A. Lichtman, J.T. Prchal et al., eds. Williams Hematology, 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education: 1803–1814.
- Munshi N.C., Digumarthy S., Rahemtullah A. (2008) A 46-year-old man with rheumatoid arthritis and lymphadenopathy. N. Engl. J. Med., 358: 1838–1848.
- Corcos D., Osborn M.J., Matheson L.S. (2011) B-cell receptors and heavy chain diseases: guilty by association? Blood, 117: 6991–8.
- Wahner-Roedler D.L., Kyle R.A. (2005) Heavy chain diseases. Best Pract. Res. Clin. Haematol., 18: 729–746.
- Ramot B., Shahin N., Bubis J.J. (1965) Malabsorption syndrome in lymphoma of small intestine. A study of 13 cases. Israel J. Med. Sci., 1: 221–226.
- Doe W.F., Henry K., Hobbs J.R. et al. (1972) Five cases of alpha chain disease. Gut, 13: 947–957.
- Zlotnick A., Levy M. (1971)  $\alpha$ -Heavy chain disease. A variant of Mediterranean lymphoma. Arch. Intern. Med., 128: 432–436.
- Khojasteh A., Saalabian M.J., Haghshenas M. (1983) Randomized comparison of abdominal irradiation (AI) vs CHOP vs C-MOPP for the treatment of immunoproliferative small intestinal disease (IPSID) associated lymphoma (AL). Proc. Annu. Meeting Am. Soc. Clin. Oncol., 2: 207.
- Alpha-chain disease and related small-intestinal lymphoma: a memorandum (1976) Bull. World Health Organ., 54: 615–624.
- Isaacson P.G., Dogan A., Price S.K. et al. (1989) Immunoproliferative small-intestinal disease. An immunohistochemical study. Am. J. Surg. Pathol., 13: 1023–1033.
- Lecuit M., Abachin E., Martin A. et al. (2004) Immunoproliferative small intestinal disease associated with Campylobacter jejuni. N. Engl. J. Med., 350: 239–248.
- Parsonnet J., Isaacson P.G. (2004) Bacterial infection and MALT lymphoma. N. Engl. J. Med., 350: 213–215.
- Gallian A., Lecestre M.J., Scotto J. et al. (1977) Pathological study of alpha-chain disease, with special emphasis on evolution. Cancer, 39: 2081–2101.

- Takahashi K., Naito M., Matsuoka Y. et al. (1988) A new form of alpha-chain disease with generalized lymph node involvement. Pathol. Res. Pract., 183: 717–723.
- Stoop J.W., Ballieux R.E., Hijmans W. et al. (1971) Alpha-chain disease with involvement of the respiratory tract in a Dutch child. Clin. Exp. Immunol., 9: 625–635.
- Bianchi G., Anderson K.C., Harris N.L. et al. (2014) The heavy chain diseases: clinical and pathologic features. Oncology (Williston Park), 28 (1): 45–53.
- Fischbach W., Tacke W., Greiner A. et al. (1977) Regression of immunoproliferative small intestinal disease after eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet, 349: 31–32.
- Zamir A., Parasher G., Moukharzel A.A. et al. (1988) Immunoproliferative small intestinal disease in a 16-year-old boy presenting as severe malabsorption with excellent response to tetracycline treatment. J. Clin. Gastroenterol., 27: 85–89.
- Ben-Ayed F., Halphen M., Najjar T. et al. (1989) Treatment of alpha chain disease. Results of a prospective study in 21 Tunisian patients by the Tunisian-French intestinal Lymphoma Study Group. Cancer, 63: 1251–1256.
- Fine K.D., Kenneth D., Stone M.J. (1999) Alpha-heavy chain disease, Mediterranean lymphoma, and immunoproliferative small intestinal disease: a review of clinicopathological features, pathogenesis, and differential diagnosis. Am. J. Gastroenterol., 94: 1139–1152.
- Akbulut H., Soykan I., Yakaryilmaz F. et al. (1997) Five-year results of the treatment of 23 patients with immunoproliferative small intestinal disease: a Turkish experience. Cancer, 80: 8–14.
- Franklin E.C., Lowenstein J., Bigelow B. et al. (1964) Heavy chain disease — a new disorder of serum gamma-globulins: report of the first case. Am. J. Med., 37: 332–350.
- Wahner-Roedler D.L., Witzig T.E., Loehrer L.L. et al. (2003) Gamma-heavy chain disease: review of 23 cases. Medicine (Baltimore), 82(4): 236–250.
- Bielauskas S., Tubbs R.R., Bacon C.M. et al. (2012) Gamma heavy-chain disease: defining the spectrum of associated lymphoproliferative disorders through analysis of 13 cases. Am. J. Surg. Pathol., 36: 534–543.
- Hamadeh F., MacNamara S., Bacon C.M. et al. (2014) Gamma heavy chain disease lacks the MYD88 L265P mutation associated with lymphoplasmacytic lymphoma (abstract). United States and Canadian Academy of Pathology, San Diego, Calif.
- Husby G., Blichfeldt P., Brinch L. et al. (1998) Chronic arthritis and gamma heavy chain disease: coincidence or pathogenic link? Scand. J. Rheumatol., 27(4): 257–264.
- Husby G. (2000) Is there a pathogenic link between gamma heavy chain disease and chronic arthritis? Curr. Opin. Rheumatol., 12(1): 65–70.
- Ferland J.P., Brouet J.C., Danon F. et al. (1989) Gamma heavy chain «disease»: heterogeneity of the clinicopathologic features. Report of 16 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore), 68: 321–335.
- Ferland J.P., Brouet J.C., Danon F. et al. (1989) Gamma heavy chain «disease»: heterogeneity of the clinicopathologic features. Report of 16 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore), 68: 321–335.
- Inoue D., Matsushita A., Kiuchi M. et al. (2012) Successful treatment of gamma-heavy-chain disease with rituximab and fludarabine. Acta Haematol., 128: 139–143.
- Yanai M., Maeda A., Watanabe N. et al. (2004) Successful treatment of mu-heavy chain disease with fludarabine monophosphate: a case report. Int. J. Hematol., 79: 174–177.
- Ballard H.S., Hamilton L.M., Marcus A.J. et al. (1970) A new variant of heavy-chain disease (mu-chain disease). N. Engl. J. Med., 282(19): 1060–1062.
- Forte F.A., Prelli F., Yount W.J. et al. (1970) Heavy chain disease of the gamma (gamma M) type: report of the first case. Blood, 36(2): 137–144.
- Bianchi G., Anderson K.C. (2016) Mu heavy chain disease. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology. Accessed: October 9, 2017.
- Bonhomme J., Seligmann M., Mihaesco C. et al. (1974) MU-chain disease in an African patient. Blood, 43(4): 485–492.
- Wahner-Roedler D.L., Kyle R.A. (1992) Mu-heavy chain disease: presentation as a benign monoclonal gammopathy. Am. J. Hematol., 40(1): 56–60.
- Kinoshita K., Yamagata T., Nozaki Y. et al. (2004) Mu-heavy chain disease associated with systemic amyloidosis. Hematology, 9(2): 135–137.
- Courtois L., Sjobert P. (2017) Morphologic features of  $\mu$ -heavy-chain disease. Blood, 130(4): 558.

## Хвороба важких ланцюгів: клінічний випадок та огляд літератури

О.А. Карнабеда, З.В. Ступакова

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

**Резюме.** Хвороба важких ланцюгів імуноглобулінів (heavy chain diseases — HCD) — це група хронічних В-клітинних лімфопроліферативних захворювань, які характеризуються продукцією патологічного моноклонального важкого ланцюга імуноглобуліну ( $\alpha$ ,  $\mu$  або  $\gamma$ ), не здатного приєднувати відповідні легкі ланцюги внаслідок генетичних мутацій. Клінічні прояви HCD залежать від ізотипу продукованого важкого ланцюга і коливаються від асимптоматичного перебігу до агресивної лімфому. У статті обговорені питання патогенезу, клінічного перебігу, диференційної діагностики різних видів HCD. Описано клінічний випадок діагностики хвороби важких  $\alpha$ -ланцюгів ( $\alpha$ -HCD).

**Ключові слова:** хвороба важких ланцюгів; лімфопроліферативні захворювання; важкі ланцюги імуноглобуліну;  $\alpha$ -HCD; генетичні мутації.

## Heavy chain disease: clinical case and literature review

O.A. Karnabeda, Z.V. Stupakova

O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv

**Summary.** Heavy chain diseases (HCD) are group of chronic B-cell lymphoproliferative disorders that are characterized

by production of the pathological monoclonal heavy chain of immunoglobulin ( $\alpha$ ,  $\mu$  or  $\gamma$ ), incapable to binding the corresponding light chains due to genetic mutations. The clinical manifestations of HCD depend on the isotype of the produced heavy chain and range from an asymptomatic course to aggressive lymphoma. In the article we discussed the issues of pathogenesis, clinical picture and differential diagnostics of different types of HCD and described a clinical case of diagnosis of  $\alpha$ -HCD.

**Key words:** heavy chain diseases; lymphoproliferative disorders; heavy chains of immunoglobulin;  $\alpha$ -HCD; genetic mutations.

*Адрес:*  
Ступакова Зинаида  
01030, Киев, бульв. Т. Шевченка, 17  
Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца  
Тел./факс: 044-235-91-73; 044-235-59-15  
E-mail: zinstupakova@gmail.com

*Correspondence:*  
Stupakova Zinaida  
17 T. Shevchenko Blvd, Kyiv 01030  
O.O. Bohomolets National Medical University  
Tel./fax: 044-235-91-73; 044-235-59-15  
E-mail: zinstupakova@gmail.com