

# Миелома и другие парапротеинемические гемобластозы

## Моноклональные гаммапатии

- Группа заболеваний, характеризующаяся пролиферацией одного клона плазматических клеток, продуцирующих электрофоретически и иммунологически гомогенный (моноклональный) протеин

# Моноклональные гаммапатии

## I. Моноклональные гаммапатии неопределенного значения (MGUS)

## II. Злокачественные моноклональные гаммапатии

А) Множественная миелома

Б) Плазмоцитома.

- Солитарная плазмоцитома костей.
- Экстрamedуллярная плазмоцитома.

III. Макроглобулинемия Вальденстрема

IV. Болезни тяжелых цепей

V. Амилоидоз

- первичный амилоидоз
- ассоциированный с миеломой (вторичный, локальный, семейный амилоидоз с отсутствием М-протеина)

# Эпидемиология ММ

Новые случаи, n (US, 2014)	Смерти, n (US, 2014)	Средние возраст диагностики, лет	5-летняя выживаемость, 2004-2010, %
24,050	11,090	62	44,9

- **Смертность**

- Снижение за 1991-2005
- 11.3% снижение у женщин, 7.25% снижение у мужчин

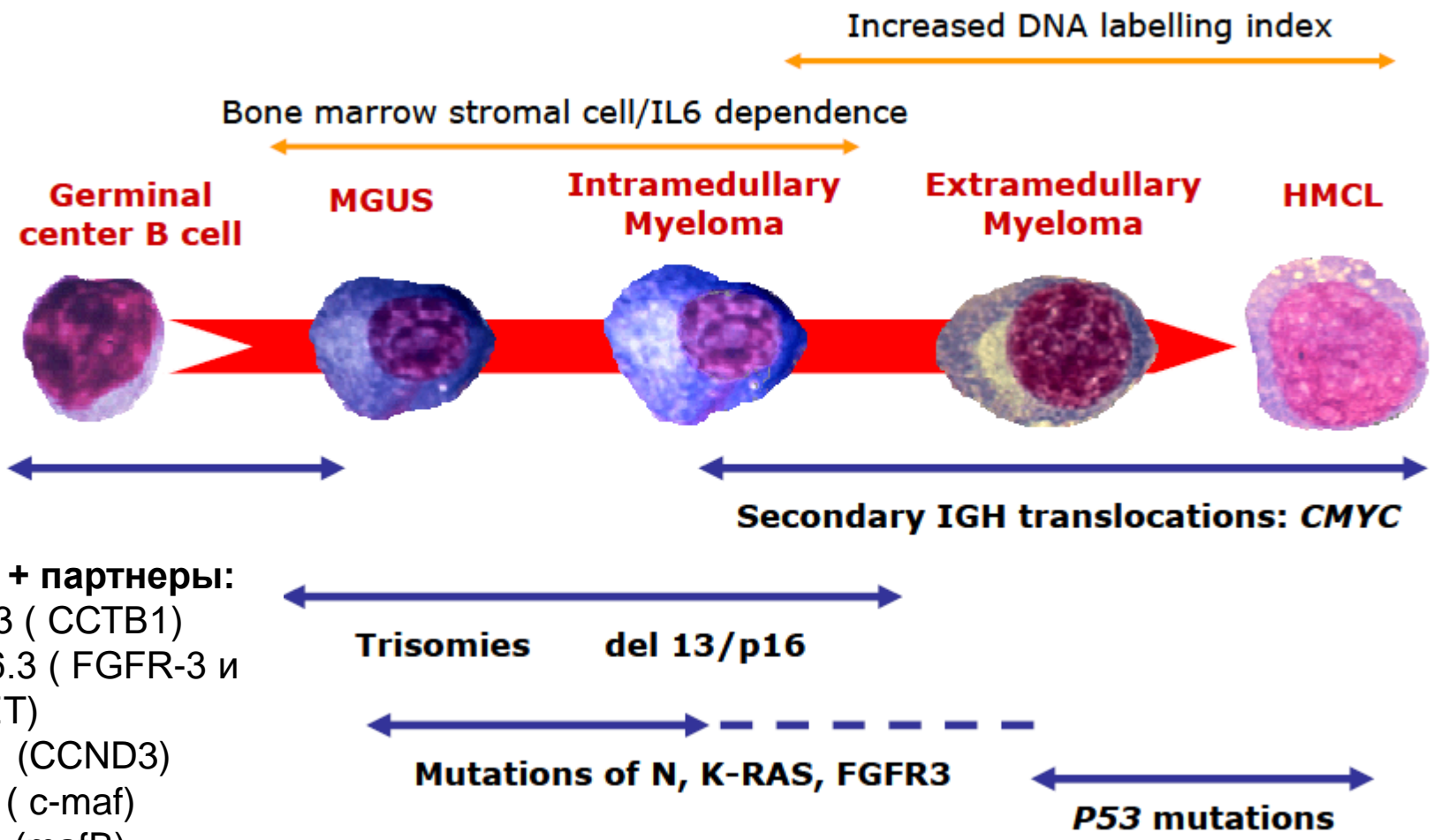
- **Факторы риска**

- неизвестны в большинстве случаев
- увеличивается с возрастом, ассоциируется с мужским полом, ожирением и черной расой

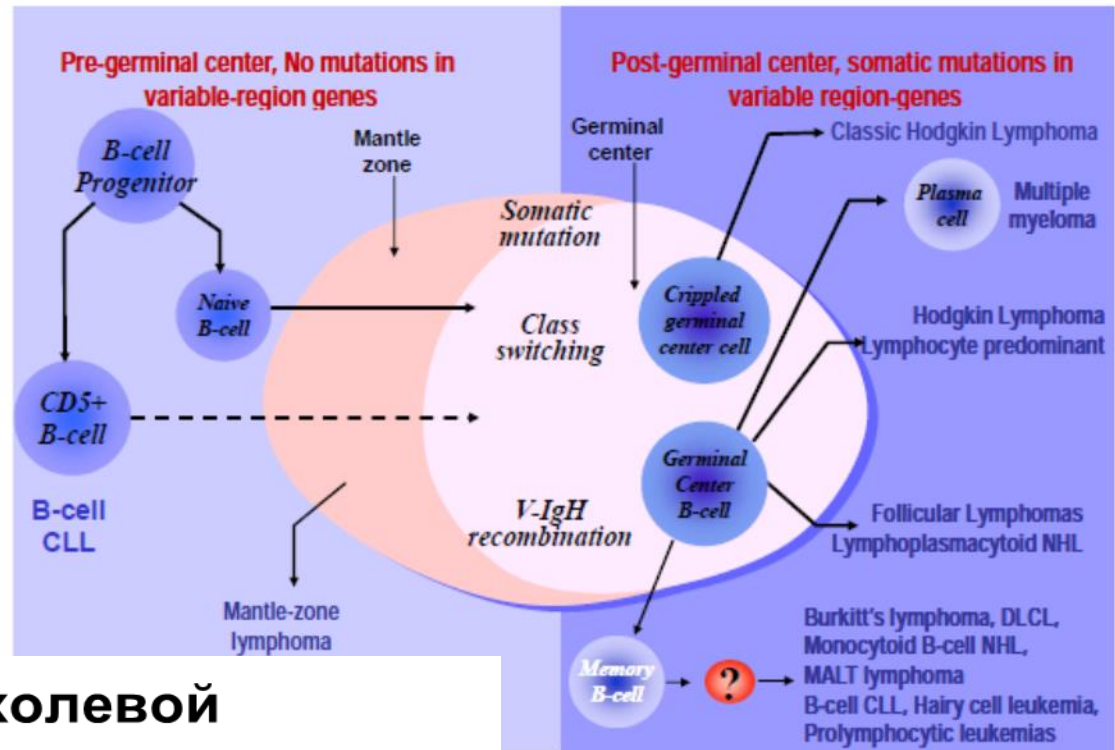
- **Различный ответ на терапию и различная выживаемость**

- От нескольких мес. до > 10 лет
- основную роль играют характеристики группы высокого риска
- 20% живет более > 10 лет, несмотря на терапию
- Новые агенты могут нейтрализовать эффект некоторых признаков высокого риска

# Патогенез миеломы



- 14q32 + партнеры:**  
 11q13 ( CCTB1)  
 4p16.3 ( FGFR-3 и MMSET)  
 6q21 (CCND3)  
 16q23 ( c-maf)  
 20q11 ( mafB)



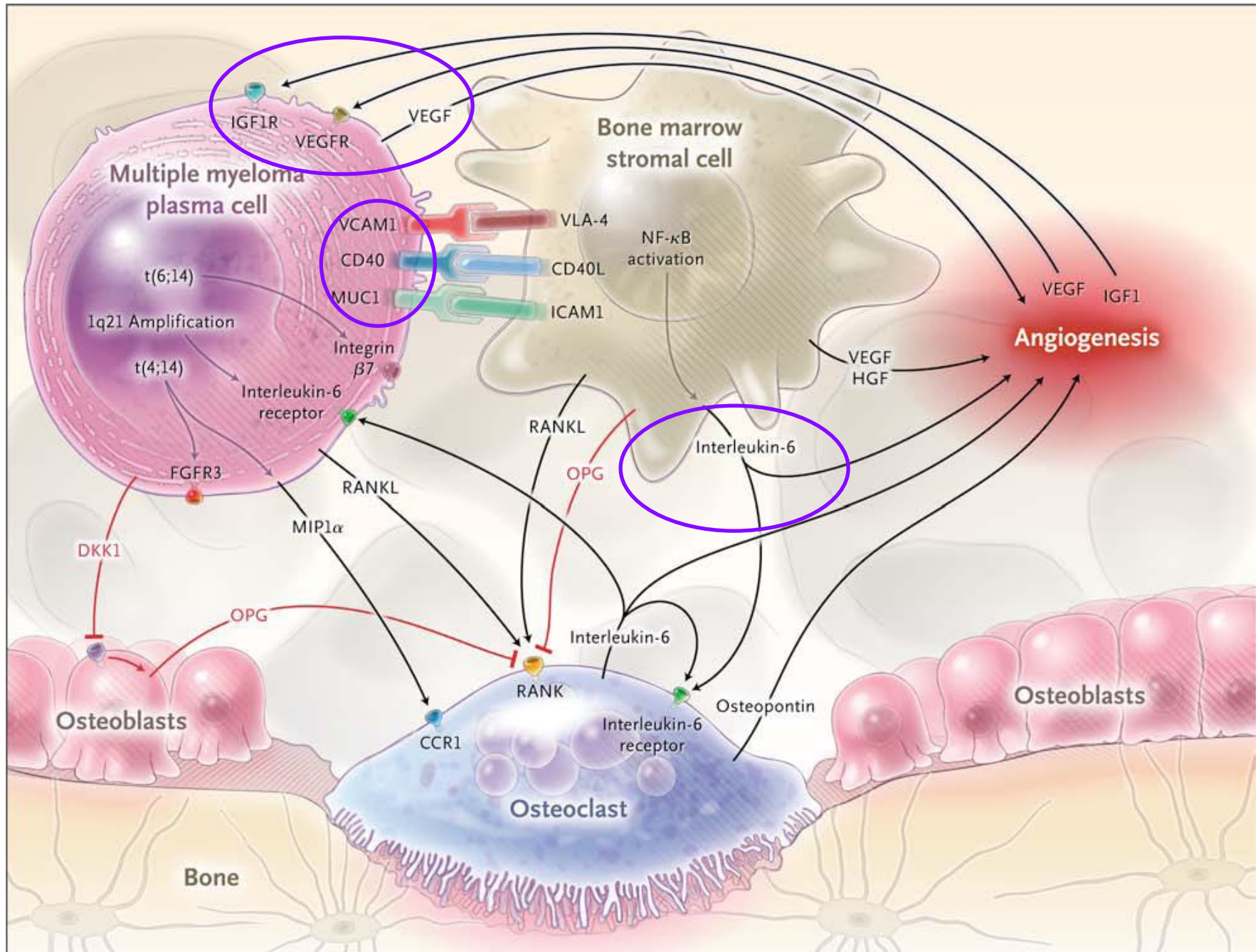
Küppers et al. 341 (20): 1520, November 11, 1999

- При ММ объектом опухолевой трансформации является клетка-предшественница В-лимфоцитов (клетка, проделавшая этапы антиген-зависимой дифференцировки, переключения изотипов Н-цепей Ig и гипермутаций V-региона . Будучи опухолевой, она способна дифференцироваться до конечного этапа – плазмочита, секретирующего моноклональный Ig

# Цитогенетические аномалии при миеломе

- стандартные методы - аномалии кариотипа у 20% больных на ранних этапах заболевания и у 50-60% - в далеко зашедших стадиях
- Метод флюоресцентной in situ гибридизации ( FISH ) с флюоресцентным окрашиванием цитоплазматических иммуноглобулинов (cIg FISH или FICTION) выявляет аномалии в 89%
- Специфические изменения кариотипа включают:
  - гипер- и гиподиплоидия
  - t14q32 (switch-регион H-цепи Ig), аномалиях11q, **моносомии 13** или **(del)13q** , **перестройка 11q13** (продукция циклина D1-активатора клеточного деления), транслокации 11;14; и q32, делеция 17p (мутация p53-антионкогена)

# Патогенез множественной миеломы





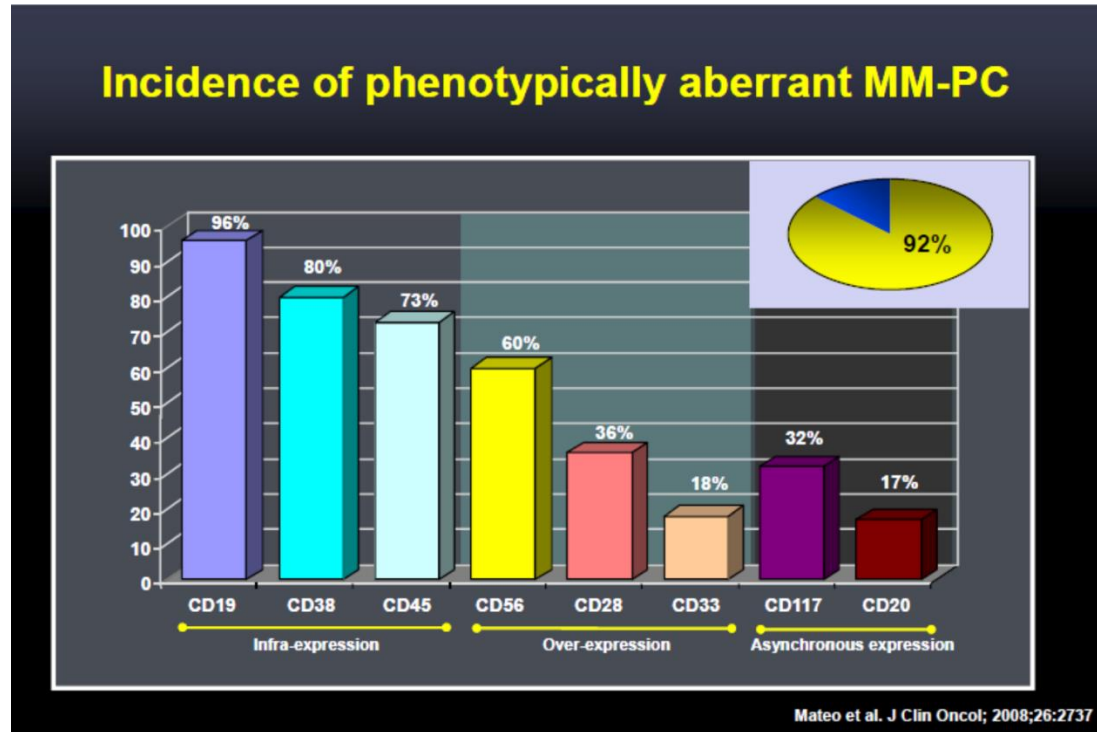
# Цитокины и клеточные сигналы

- **ИЛ-6** – основной стимулятор роста и дифференцировки миеломных клеток и клеток-предшественников опухолевого моноклона. Он активирует синтез белков острой фазы гепатоцитами (СРБ). Высокий уровень ИЛ-6 и большое число рецепторов к нему на поверхности плазматических клеток выявляется при прогрессии заболевания
- **ИЛ-1 $\beta$**  – молекулярная адгезия, стимулирует паракринную продукцию молекул межклеточной (ICAM), эндотелиально-лейкоцитарной (ELAM), васкулярно-клеточной (VCAM) адгезии, диссеминацию клеток ММ, контакт со стромой и сосудами

- **Ангиогенез** - миеломные клетки синтезируют не менее 6 васкулярно-эндотелиальных факторов роста (VEGF), металлопротеиназы (MP), которые, взаимодействуя с рецепторами на стромальных клетках, стимулируют секрецию ИЛ-6 и TNF $\alpha$
- основной фактор роста фибробластов (bFGF), MP и VEGF усиливают пролиферацию сосудов опухоли
- Эти интерлейкины блокируют апоптоз и стимулируют рост опухоли

# Иммунофенотип миеломных клеток

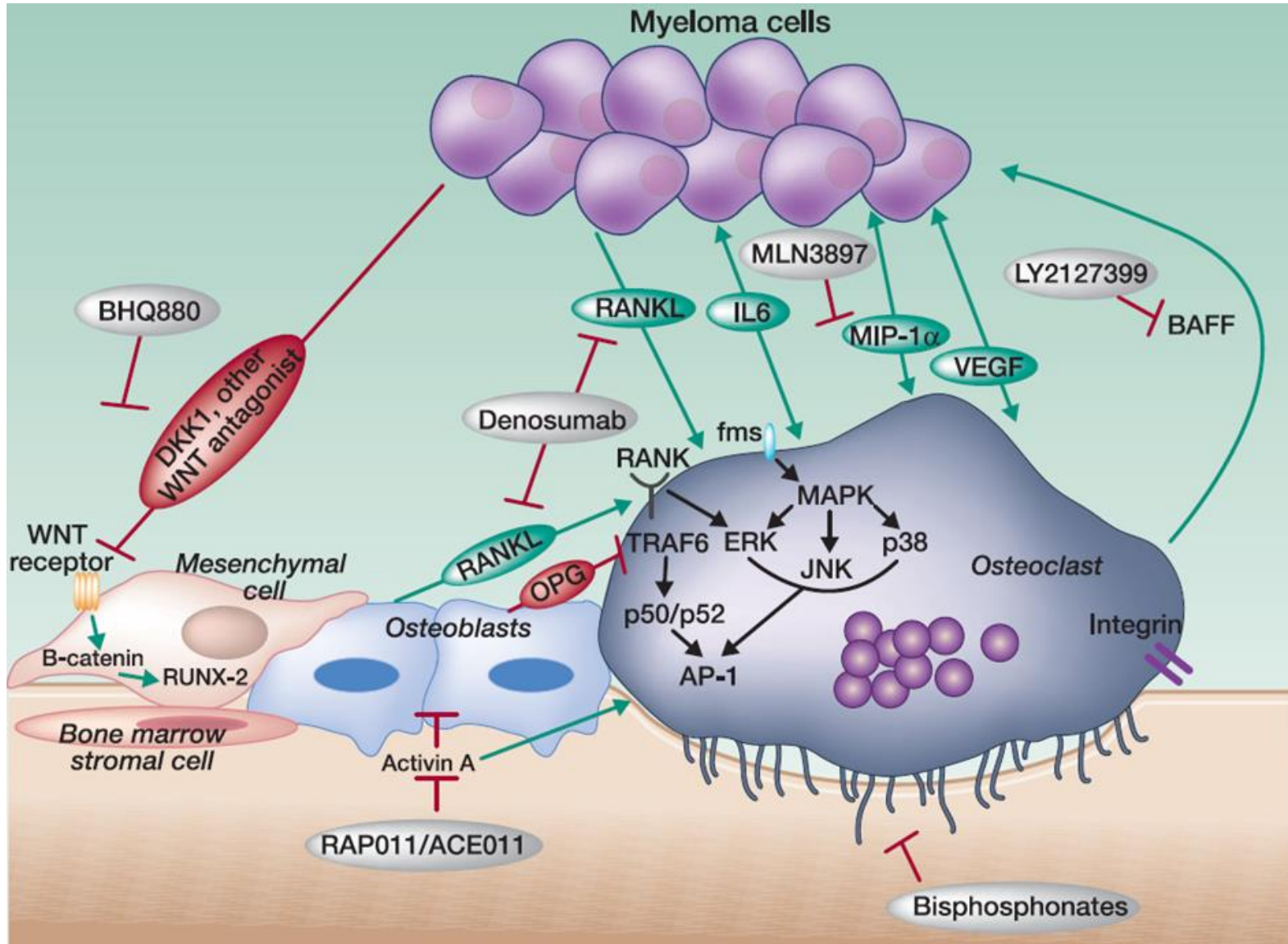
- В процессе трансформации В-лимфоцитов в плазматические клетки теряется большинство В-специфических маркеров.
- Приобретают в процессе



трансформации большое количество адгезивных структур

Характерна : экспрессия CD138 (синдекан-1), высокая экспрессия CD38, отсутствие экспрессии CD19, высокая экспрессия CD56 ( N-CAM) (адгезия, остеолиз), CD28 – маркер прогрессии

# Остеодеструктивный синдром при ММ



# Остеокластактивирующий фактор (ОАФ)

- **ИЛ-1 $\nu$**  – обеспечивает диссеминацию клеток ММ, их контакт с клетками стромы и сосудами
- **TNF- $\alpha$**  – фактор некроза опухоли альфа
- **TNF- $\beta$**  - фактор некроза опухоли бета
- **МР** – металлопротеиназы 1, 2, 9
- **PTHrP** – паратиреоидподобный протеин
- **MIP1  $\alpha$**  – макрофагальный воспалительный 1альфа-белок
- **RANKL**
- **ИЛ-6**
- **IGF 1 и 2** – инсулиноподобный фактор роста

# Множественная миелома

- Множественная миелома – плазмоклеточная опухоль, характеризующаяся деструктивным поражением скелета, развитием почечной недостаточности, анемии и гиперкальциемии

# Пересмотренные диагностические критерии для ММ (IMWG)\*

## МГНЗ

- М протеин < 30 г/л
- клональные ПК в костном мозге < 10%
- отсутствуют связанные с ММ клинические события

## T-ММ

- М протеин  $\geq 30$  г/л (сыворотка) или  $\geq 500$  мг/24 час (моча)
- клональные ПК в костном мозге от 10% до 60%
- отсутствуют связанные с ММ клинические события

## ММ

- клональные ПК в костном мозге  $\geq 10\%$  или  $\geq 1$  доказанной по данным биопсии плазмочитом ИЛИ 1 или более связанных с ММ событий:
- $\geq 1$  CRAB<sup>†</sup> признака
- $\geq$  биомаркера злокачественности:
  - клональные ПК в костном мозге  $\geq 60\%$
  - Соотношение FLC сыворотки  $\geq 100$
  - $> 1$  фокального поражения

- † : Повышение кальция ( $> 110$  мг/л или  $> 10$  мг/л выше ВГН)  
: Почечная недостаточность (Клиренс Cr  $< 40$  мл/мин или сывороточный креатинин  $> 20$  мг/л)  
: Анемия (Hb  $< 100$  г/л или на 20 г/л  $<$  нормы)  
: поражение костей ( $\geq 1$  литического поражения по данным РГ, КТ или ПЭТ/КТ)

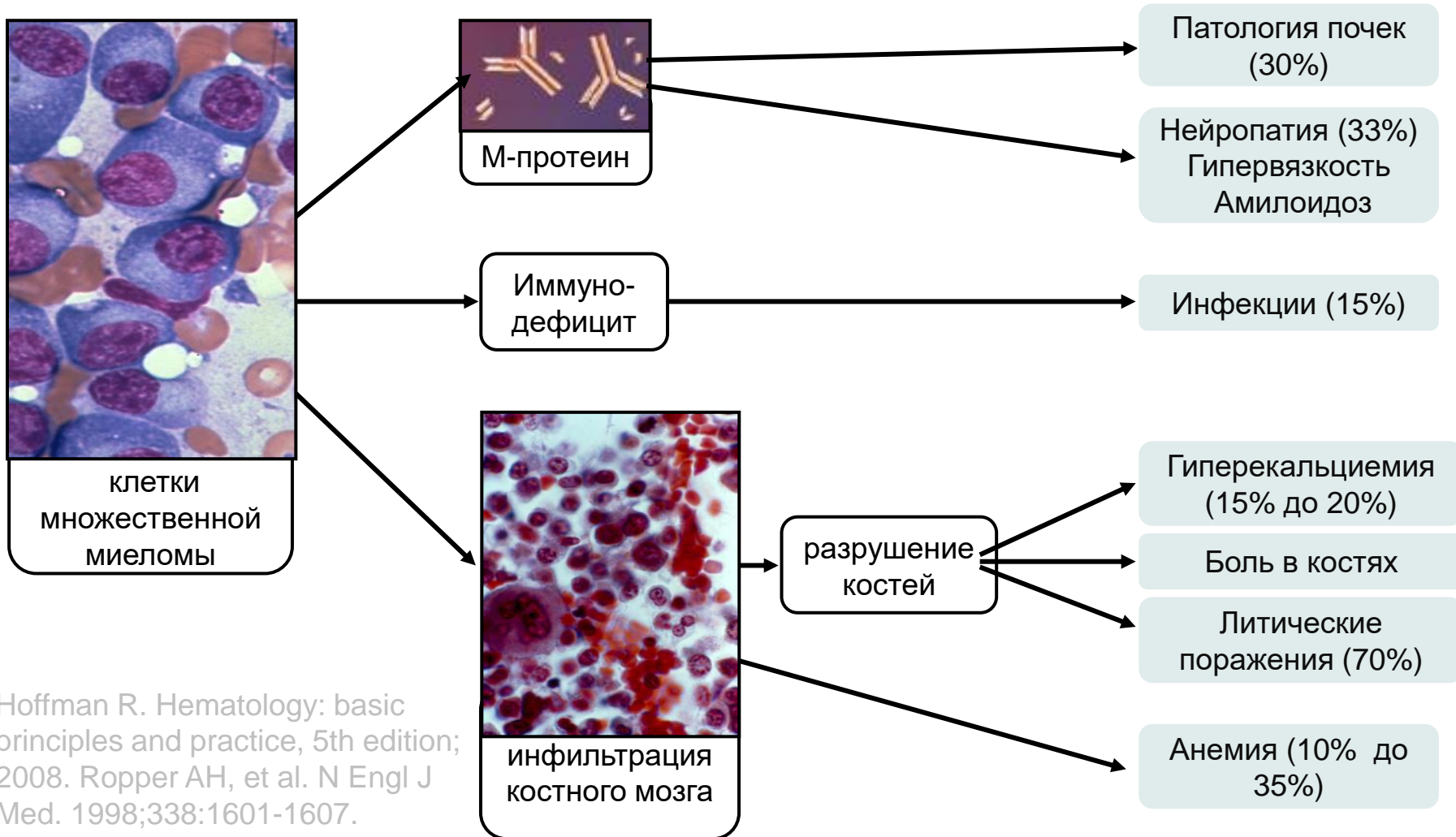
\* Новые критерии ассоциированы с  $\geq 80\%$  риском прогрессии в ММ за 2 года.

## Диагностические критерии множественной миеломы (требуется наличие всех трех)

1. Моноклональные плазматические клетки в костном мозге  $>10\%$  или наличие доказанной при биопсии плазмацитомы
2. Присутствие моноклонального белка в сыворотке и/или моче (если моноклональный белок не выявляется (несекретирующая миелома), требуется более  $30\%$  плазматических клеток и/или плазмоцитома)
3. Связанные с миеломой органые дисфункции:
  - Гиперкальциемия  $>10,5$  мг/л или верхняя граница нормы
  - Почечная недостаточность с креатинином  $> 2$  мг/дл
  - Анемия с гемоглобином менее  $100$  г/л или на  $20$  г/л ниже нормы
  - Литические поражения костей или остеопороз



# Патофизиология ММ



Hoffman R. Hematology: basic principles and practice, 5th edition; 2008. Ropper AH, et al. N Engl J Med. 1998;338:1601-1607.

# Клинические проявления ММ

## Скелетные находки

- Солитарные или множественные остеолитические повреждения
- Диффузный остеопороз (остеопения)

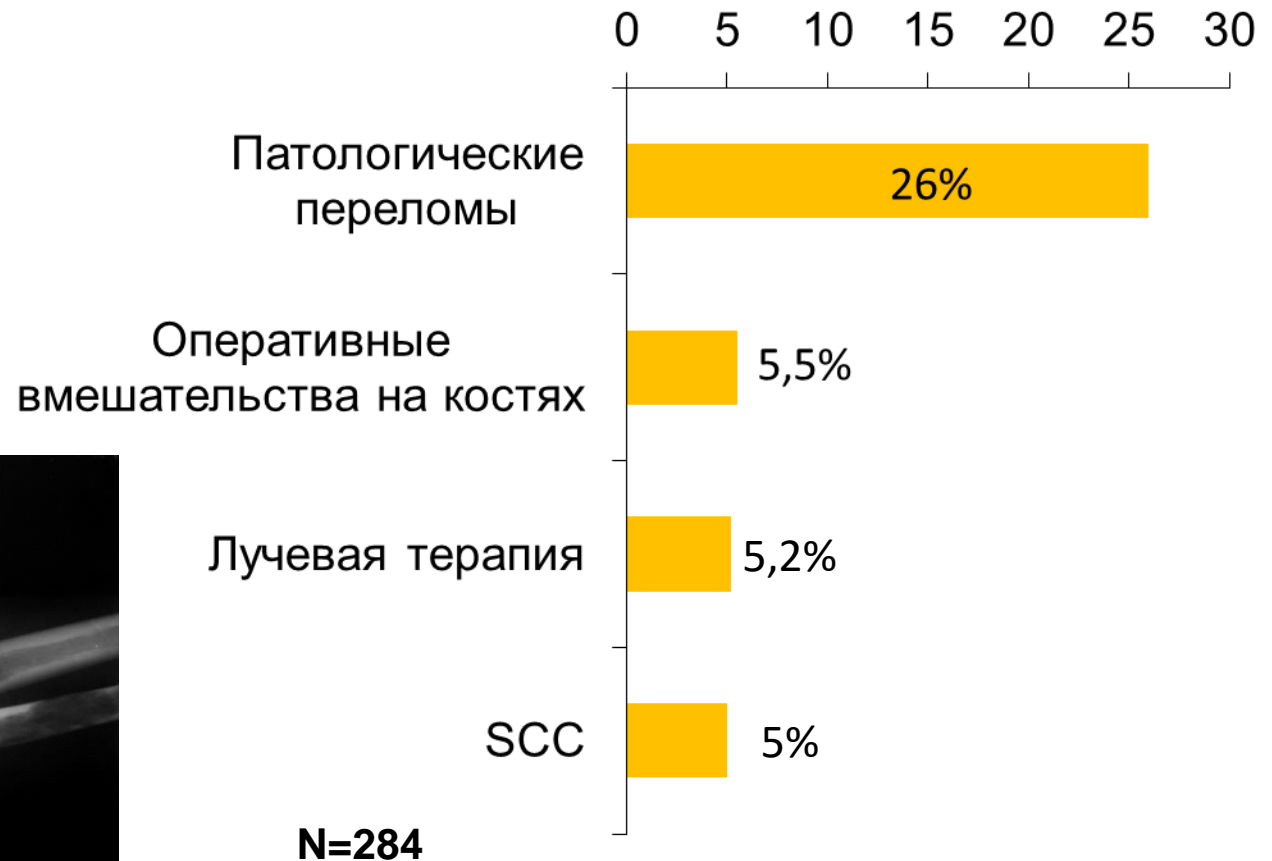
## Эффекты, ассоциированные с костной деструкцией

- Гиперкальциемия у 20-40% ( утомляемость, жажда, тошнота, запоры, повреждение почек, полиурия, сонливость, судороги, кома)
- Гиперкальцийурия
- патологические переломы
- Уменьшение роста (verteбральный коллапс)

# Осложнения со стороны скелета – серьезная проблема для пациентов с множественной миеломой



## SRE на момент постановки диагноза



# Клинические проявления ММ

## Нарушения со стороны почек

Протеинурия, цилиндры без эритроцитов и лейкоцитов

Канальцевая дисфункция с ацидозом

Почечная недостаточность

амилоидоз

## Периферическая кровь

- Анемия, лейко-, тромбоцитопения, ускорение СОЭ у 70%
- Нарушение свертывания крови
- Плазмоклеточный лейкоз
- Циркулирующие моноклональные В-лимфоциты (предшественники миеломных клеток)

# Клинические проявления ММ

## Иммуносупрессия

- Бактериальные инфекции  
( пневмококк)
- Вирусные инфекции  
( в т.ч. Herpes zoster)

## Изменения белков плазмы

- Гиперпротеинемия  
(гипервязкость, нарушение микроциркуляции, сонливость)
- Гиперволемия
- Гипонатриемия
- Повышенный в-2-микроглобулин
- Гипоальбуминемия
- Повышенный СРБ и ИЛ6 сыворотки

# Клинические проявления ММ

## Нарушения со стороны нервной системы

- Компрессия спинного мозга ( радикулярный синдром, парезы и параличи)
- Менингит
- Синдром карпального канала (амилоидоз)

## Экстрamedулярные плазмоцитомы

- Вовлечение мягких тканей преимущественно в области головы/шеи, печени, почек и пр.

# План обследования

## 1. Поражение органов-мишеней

- Почки
- Костный мозг
- Кости

## 2. Синтез и секреция моноклонального иммуноглобулина/легкой цепи

## 3. Моноклональные плазматические клетки

# Дополнительное обследование

## Факторы прогноза

- Альбумин
- В2 микроглобулин

## ● Фенотипирование

- ИГХ

## Цитогенетика

- Стандартная
- FISH



# Лабораторные и инструментальные исследования:

## 1. поражение органов-мишеней

### Поражение органов-мишеней: почки

- Биохимическое исследование сыворотки крови с оценкой: мочевины, креатинина, мочевой кислоты, калий, натрий
- Общий анализ мочи, определение белка Бенс-Джонса
- Суточная потеря белка с мочой
- электрофорез белков мочи
- проба Реберга, КФО почек (оценка клиренса креатинина и СКФ)

### Поражение органов-мишеней: костный мозг

- Клинический анализ крови
- Морфологическая оценка мазка крови
- Цитологическое исследование костного мозга
- Гистологическое исследование костного мозга

## Поражение органов-мишеней: кости

- Рентгенограммы плоских и трубчатых костей
- МРТ (позвоночник, кости таза)
- КТ
- ПЭТ-КТ
- сцинтиграфия костей скелета
- денситометрия

## 2. Синтез и секреция моноклонального иммуноглобулина/легкой цепи

- Электрофорез, иммунофиксация (сыворотки и/или концентрированной мочи)
- Количественная оценка уровня иммуноглобулинов сыворотки крови
- Легкие цепи иммуноглобулинов
- свободные легкие цепи иммуноглобулинов (FLC)

# Лабораторные и инструментальные исследования

## 3. Моноклональные плазматические клетки

- Цитологическое исследование костного мозга
- ИФТ
- Гистологическое исследование костного мозга
- ИГХ
- гистологическое исследование новообразования

## Факторы прогноза

- Альбумин
- В2 микроглобулин
- ЛДГ
- СРБ
- цитогенетика (стандартная, FISH)
- Определение пролиферативного индекса (LI) и количества Ki-67-положительных плазматических клеток

# Иммунохимические варианты множественной миеломы

Вариант	Частота, %
G-миелома	55-65
A-миелома	20-25
D-миелома	2-5
E-миелома	Точно не установлена
Болезнь легких цепей ( миелома Бенс-Джонса)	12-20
Диклоновые миеломы	1-4
M-миелома	0,5

# Система стадирования по Durie/Salmon

Критерии	Масса миеломных клеток (клетки $\times 10^{12}/\text{м}^2$ )
<p><b><u>Стадия I ( низкая клеточная масса)</u></b></p> <p>Все ниже слежующее:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● гемоглобина более 100 г/л</li><li>● Кальций сыворотки N или менее 2,6 ммоль/л</li><li>● Нормальная костная структура ( уровень 0) при рентгенологическом исследовании или солитарная плазмацитома</li><li>● Низкий уровень продукции M— компонента ( уровень IgG менее 50 г/л, уровень IgA менее 30 г/л, в моче при электрофорезе M-компонент легких цепей менее 4 г /24 часа</li></ul>	Менее 0,6

<p><b><u>Стадия II( промежуточная клеточная масса)</u></b>  Не соответствует критериям ни для I ни для II стадии</p>	<p>0,6-1,2</p>
<p><b><u>Стадия III (высокая клеточная масса)</u></b>  Один или более критериев из нижеследующего:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● гемоглобин менее 85 г/л</li> <li>● кальций в сыворотке более 3,00 ммоль/л</li> <li>● Распространенные литические костные повреждения ( уровень 3)</li> <li>● Высокий уровень продукции М-компонента:  ( уровень IgG более 70 г/л, уровень IgA более 50 г/л,  в моче при электрофорезе М-компонент легких цепей  более 12 г /24 ч</li> </ul>	<p>Более 1,2</p>
<p><b><u>Субклассификация:</u></b>  А- уровень креатинина менее 170ммоль/л  В- уровень креатинина более 170 ммоль/л</p>	

# Интернациональная система стадирования ММ (ISS)

Стадия	Критерии	
I	сывороточный $\beta$ 2-микроглобулин <3,5 мкг/мл	альбумин >35 г/л
II	сывороточный $\beta$ 2-микроглобулин <3,5 мкг/мл или сывороточный $\beta$ 2-микроглобулин 3,5 -5,5 мкг/мл	альбумин <35 г/л
III	сывороточный $\beta$ 2-микроглобулин > 5,5 мкг/мл	

**Стадия I - 62 мес**

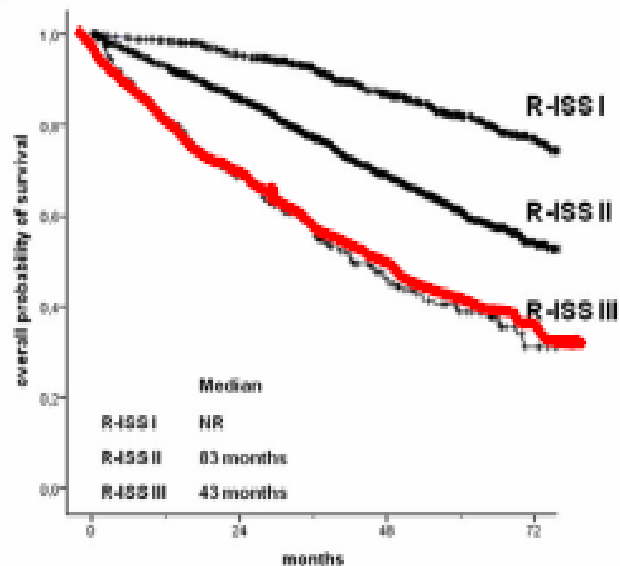
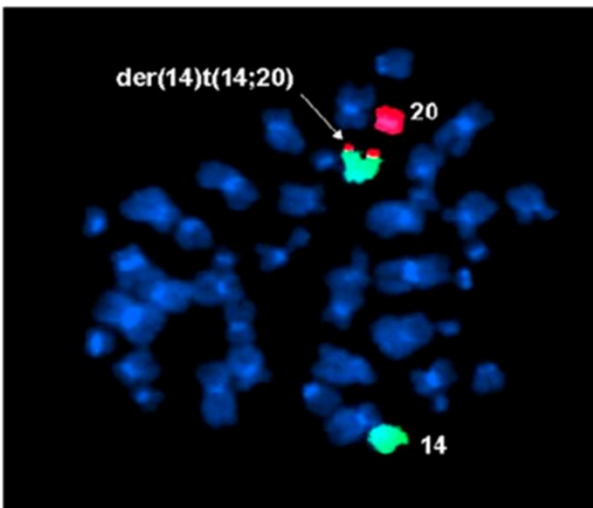
**Стадия II - 44 мес**

**Стадия III - 29 мес**

# Revised International Staging System (R-ISS)\*

## R-ISS

- I. ISS I + standard CA or iFISH or LDH normal
- II. Not I or III
- III. ISS III + high risk CA or iFISH or LDH high



\*Palumbo et al. Accepted to JCO May 2015



# Цитогенетическая классификация

- mSMART 3.0: классификация активной миеломы

## Высокий риск 20%

- FISH
  - Del(17p)
  - t(14;16)
  - t(14;20)
  - t(4;14)
  - 1q gain (прибавка)
- GEP – профиль экспрессии генов высокого риска
- RISS III
- большое число ПК в S-фазе

**ОВ 3 года**

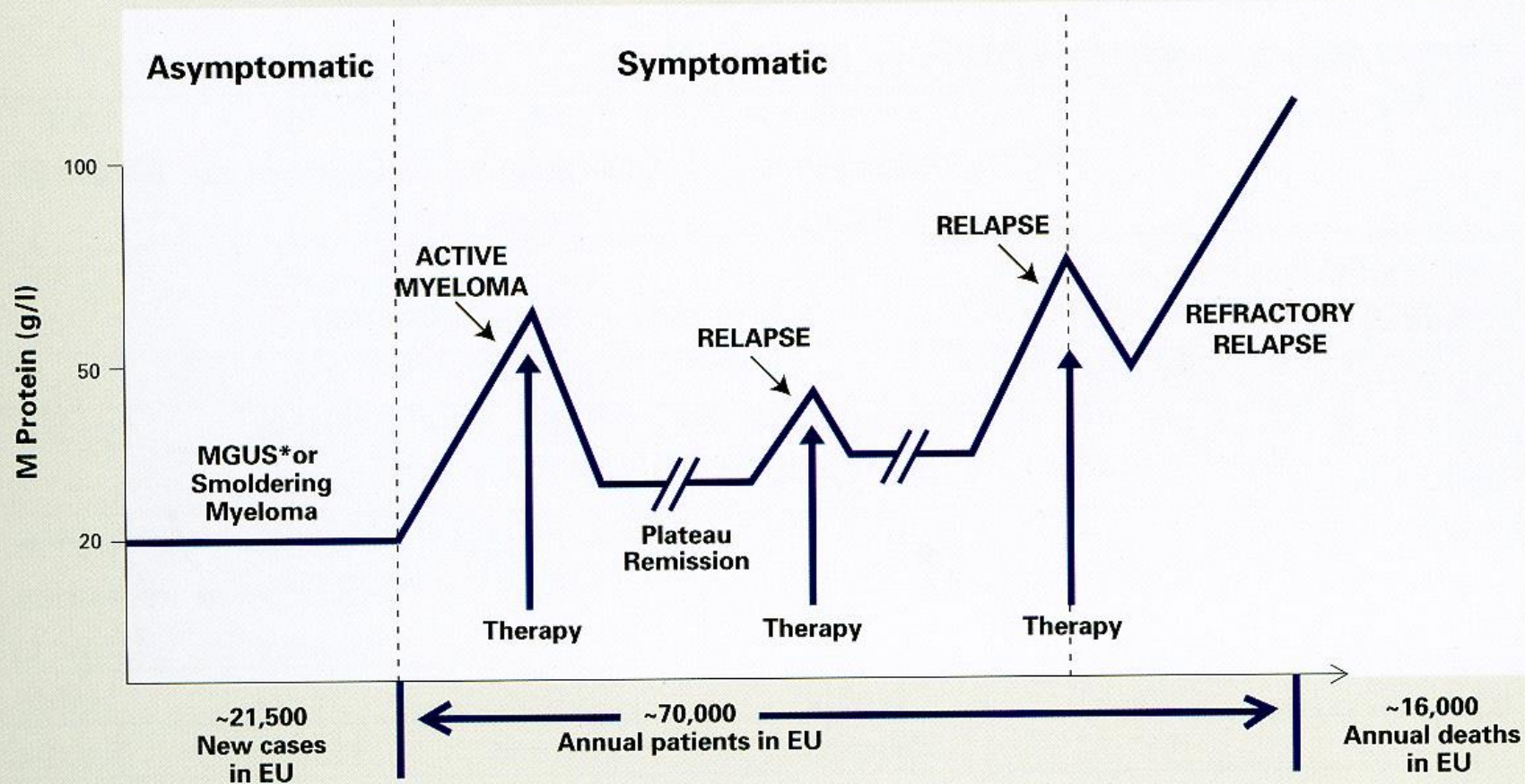
## Стандартный риск 60%

Все другие включают:

- трисомии
- t(11;14)
- t(6;14)

**ОВ 8-10 лет**

# Прогрессирование множественной миеломы



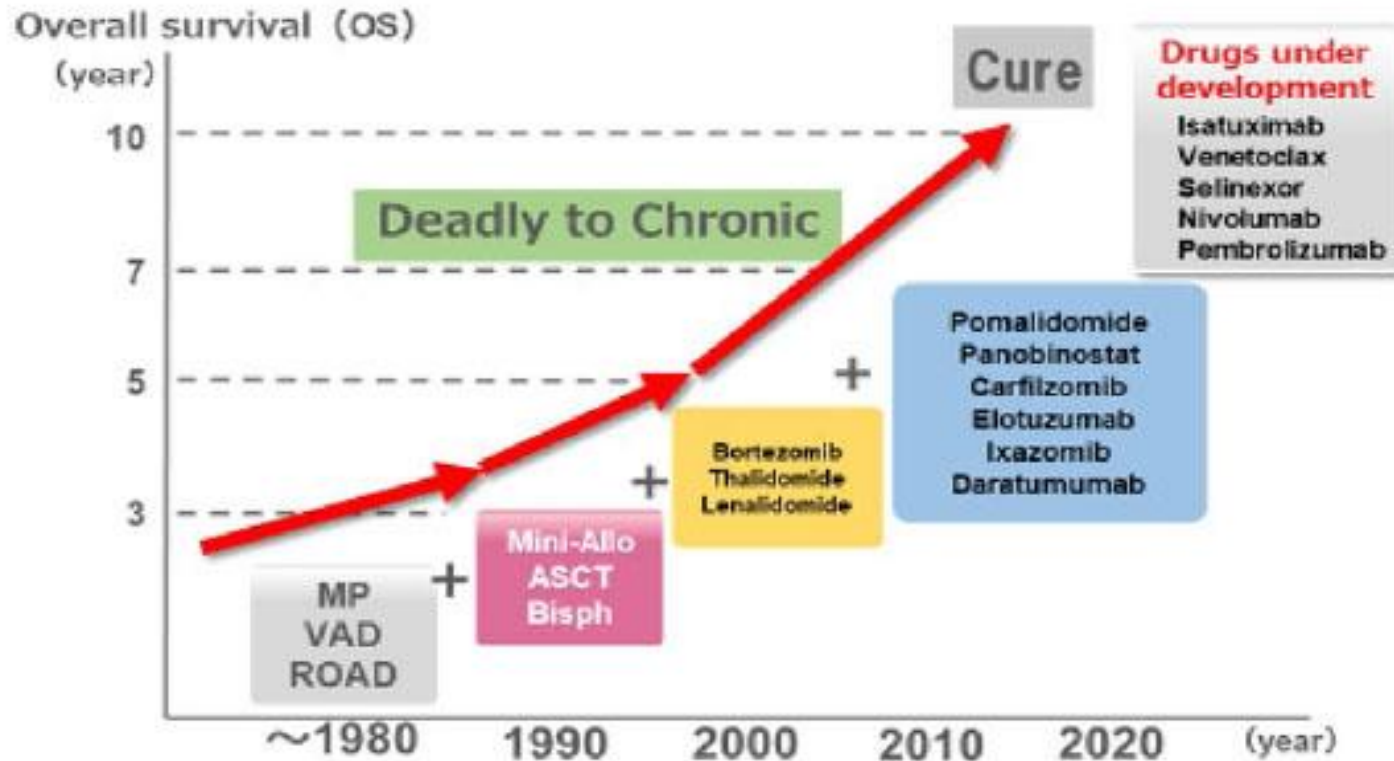
# Влияние новых препаратов на выживаемость пациентов с миеломой



Proteasome inhibitors

IMiDs

Monoclonal antibodies



# Показание к началу терапии

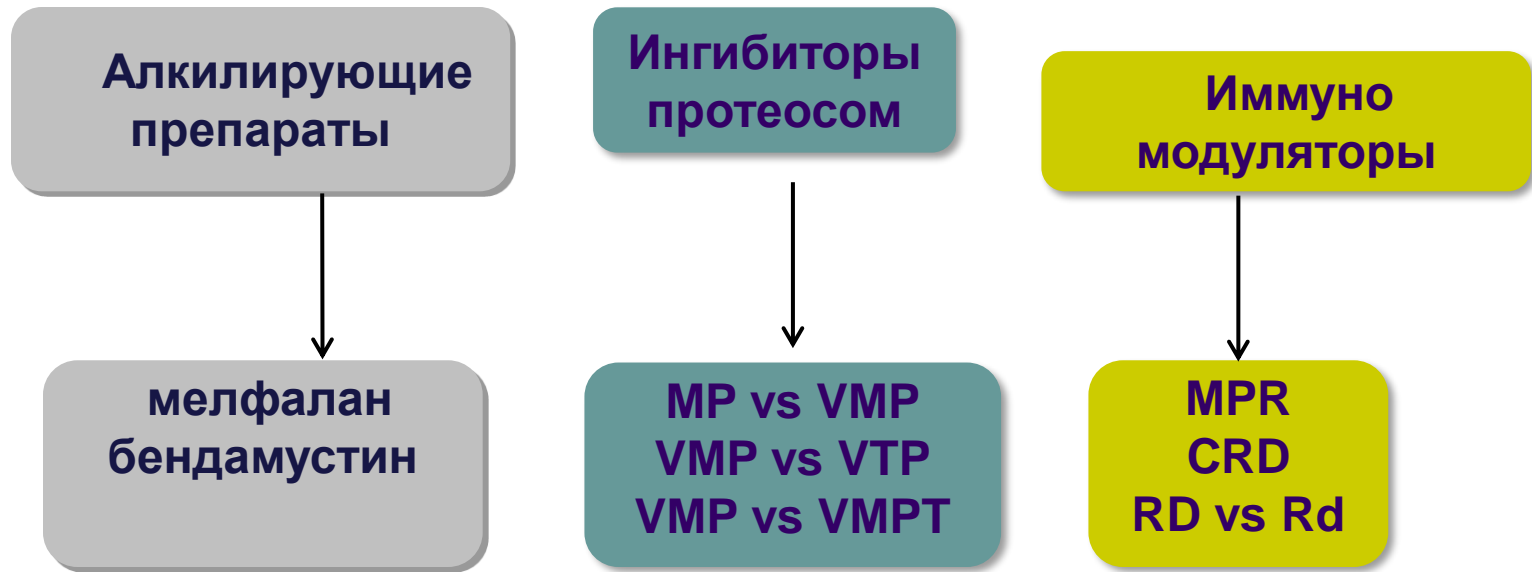
## признаки «симптомного заболевания» (“CRAB” признаки)

- С- Повышение кальция ( $> 110$  мг/л или  $> 10$  мг /л выше ВГН)
- R: Почечная недостаточность (Клиренс Cr  $< 40$  мл/мин или сывороточный креатинин  $> 20$  мг/л)
- A: Анемия (Hb  $< 100$  г/л или на  $20$  г/л  $<$  нормы)
- B: поражение костей ( $\geq 1$  литического поражения по данным РГ, КТ или ПЭТ/КТ)

# Рекомендации и guidelines

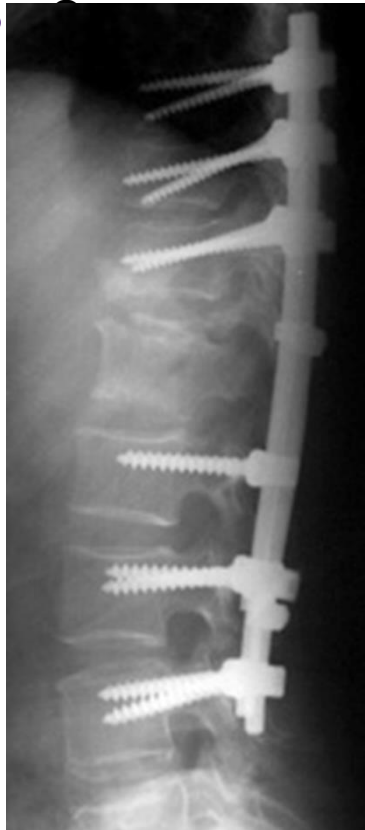
- **NCCN guidelines:**
  - Забор стволовых клеток на 2 ТКМ
  - Тандемная ТКМ как опция для пациентов, не достигших после 1й ТКМ  $\geq$  ОХЧР
- **IMWG рекомендации:**
  - 1 аутоТКМ следует проводить
  - тандемная ТКМ может быть рутинной практикой в отдельных центрах, может быть успешной с низким ответом на 1 ТКМ для пациентов из группы высокого риска

# Новые агенты в терапии пациентов HE подходящих для трансплантации



# Поражение костей

- Бисфосфонаты (бонефос, аредиа, зомета, фасомакс, бондронат)
- Исследовательские препараты, действующие таргетно на факторы, вовлеченные в резорбцию/формирование кости ( моноклональные антитела (Денозумаб))
- Контроль за болью вплоть до наркотических анальгетиков, отказ от НПВП
- Облучение для лечения поражения костей, с рефрактерным болевым синдромом и компрессией корешков
- Вертебропластика и кифопластика
- Лечение, ортопедическая коррекция



# Инфекции

- Вакцинация: Грипп А и В, H1N1, Haemophilus influenza, Varicella Zoster, Гепатит А и В
- Профилактическое использование антибиотиков для пациентов высокого риска
- Недееспособные unfit пациенты с сопутствующей патологией или пациенты с увеличенным риском инфекций: показана профилактика первые 3 мес терапии (триметоприма /сульфаметоксазол)
- Ацикловир для пациентов, получающих бортезомиб
- немедленное назначение антибиотиков широкого спектра действия в случае документированной инфекции

# Почечная недостаточность гипервязкость

- Гидратация
- Коррекция гиперкальциемии
- Исключение нефротоксичных агентов
- Снижение экскреции легких цепей иммуноглобулинов
- немедленная терапия ММ для снижения опухолевой массы
- Механическое удаление ЛЦ (плазмообмен, гемодиализ, ВПГД )



## Анемия

- Лечить ММ!
- Трансфузии ЭМ как кратковременная помощь
- Эритропоез-стимулирующие агенты (ЭСА)
- Задачи лечения ЭСА: предотвращение/уменьшение трансфузий, улучшение качества жизни
- Могут потребоваться у пациентов с болезнью почек
- Предполагать для пациентов с  $Hb < 100\text{г/л}$  при отсутствии дефицитных причин
- Профилактика тромбозов при сочетании с ИМП

## Гиперкальциемия

- Бисфосфонаты
- Миокальцик
- Лечение ММ !
- ГКС
- Форсированный диурез



**В 1944 г. Jan Gosta Waldenström опубликовал описание двух пациентов с повторными кровотечениями из полости носа и рта, нормоцитарной анемией, тромбоцитопенией, лимфаденопатией, увеличением СОЭ, гипоальбуминемией, снижением фибриногена сыворотки и повышением числа лимфоцитов в костном мозге.**

# Определение

- Макроглобулинемия Вальденстрёма – лимфоплазмочитарная лимфома с моноклональной секрецией IgM ( чаще цепь к)
- Клиническая картина представлена анемией, тромбоцитопенией, гепатоспленомегалией (20%/15%) и лимфаденопатией (15%)
- Наличие моноклонального IgM в сочетании с  $\geq 10\%$  клональных лимфоплазмочитоидных клеток в костном мозге подтверждает диагноз

*Owen et al, Sem Hematol 2003, 30:110-115*

*WHO Classification of Tumors of hematopoietic and Lymphoid Tissues, 2008*

*Morie A. Gertz, Waldenstro"m Macroglobulinemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management*

# Эпидемиология

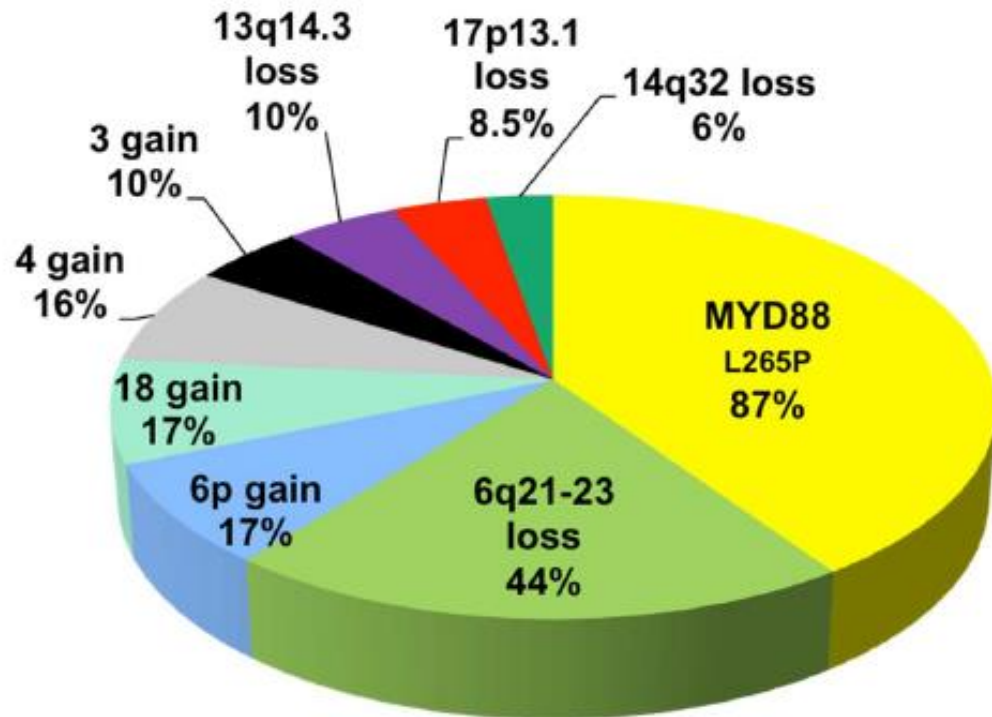
- 1-2% злокачественных заболеваний крови
- Заболеваемость 3,8:1 000 000 человек в год
- Средний возраст 63-68 лет
- М:Ж=2:1( 5,4 vs 2,7:1 000 000)
- Встречается в 7-10 раз реже ММ
- Заболевание людей белой расы (4,1 vs 1,8) и увеличилась за последние 20 лет
- семейная предрасположенность - у 20% пациентов с МВ в 2 вариантах : семьи только с МВ и семьи с различными СПЗ, в том числе с ММ
- Наибольший фактор риска МГНЗ с секрецией IgM
- Индолетное течение:
  - 1/3 всех смертей не связана с заболеванием
  - 2/3 – связаны с МВ

# Клинико-патологические проявления МВ

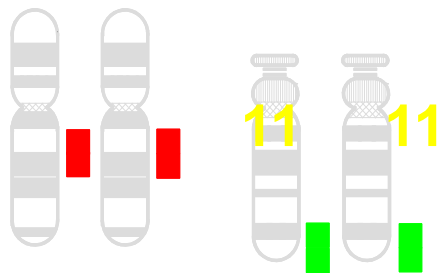


- Морфологический субстрат – лимфоциты и плазматические клетки ( до 10-20% лимфоидного субстрата). Гистологически выявляется диффузная лимфоидно-плазмноклеточная инфильтрация, часто фиброз стромы, нередко значительно выраженный
- Из кариологических изменений наиболее часто встречаются изменения хромосом 10,11,12,20, более редка – t (8;14), t (14;18) в результате чего происходит активация c-myc или bcl-2-онкогенов
- Иммунофенотип – экспрессируют P-IgM как на своей поверхности **sIgM**, так и внутри цитоплазмы cIgM, а также CD19, CD20, CD22, CD79a, CD10 и др.
- В отличие от нормальных пентамерных молекул секретируются моно- , ди-, тетрамеры IgM в разных соотношениях

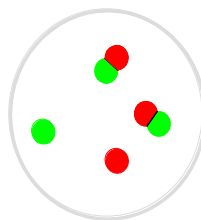
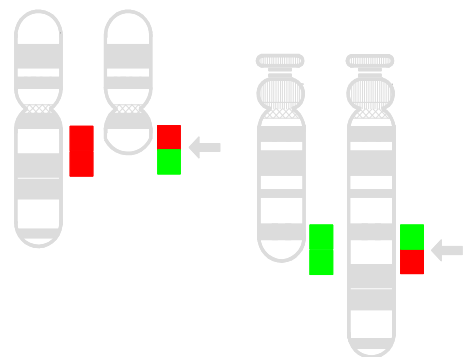
# t(11;14)(q13;q32)



t(11;14)  
-негат



t(11;14)  
-ПОЗИТ



11 11q- 14 14q+

# Молекулярная основа –

> 90% пациентов с WM имеют мутацию L265P в гене MYD88

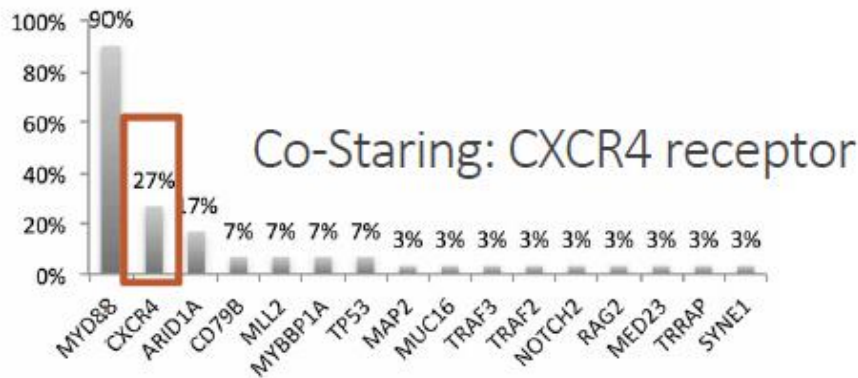
30-35% пациентов WM имеют активирующую мутацию в рецепторе CXCR4, который является триггером метаболического пути АКТ/MTOR

## MYD88 – Diagnostic of WM

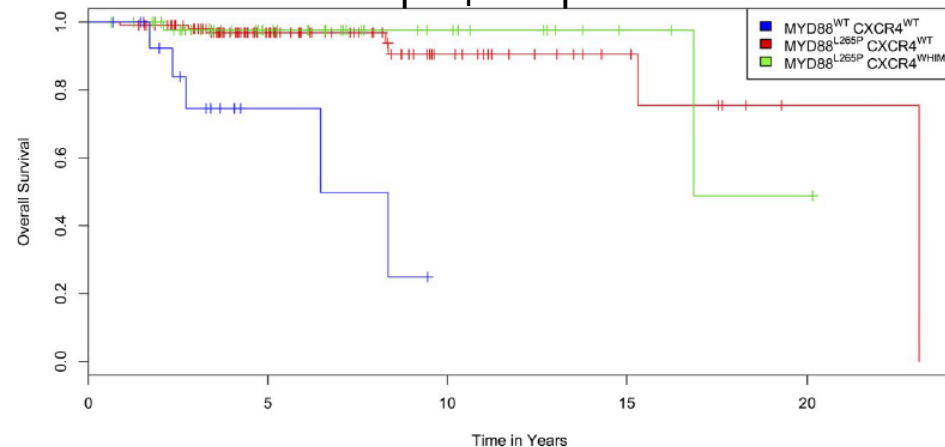
Table 1. MYD88 L265P expression in WM and IgM MGUS

Authors	Reference	Tissue	Method	MYD88 L265P positive/total number of WM patients tested, n/N (%)	MYD88 L265P positive/total number of IgM MGUS patients tested, n/N (%)
Treon <i>et al.</i>	5	BM CD19+	WGS/Sanger	49/54 (91)	2/21 (10)
Gachard <i>et al.</i>	22	BM	PCR	21/31 (67)	ND
Xu <i>et al.</i>	23	BM CD19+	AS-PCR	97/104 (93)	13/24 (54)
Varettoni <i>et al.</i>	24	BM	AS-PCR	58/58 (100)	36/77 (47)
Landgren and Staudt	25	BM	Sanger		5/9 (56)
Jimenez <i>et al.</i>	26	BM	AS-PCR	100/117 (86)	27/31 (87)
Ansell <i>et al.</i>	27	NA	WGS/Sanger/AS-PCR	38/39 (97)	ND
Poulain <i>et al.</i>	37	BM CD19+	PCR	54/67 (80)	ND

Abbreviations: AS-PCR, allele-specific PCR; BM, bone marrow; MYD88, myeloid differentiation factor 88; not applicable; ND, not determined; PCR, polymerase chain reaction; WGS, whole genome sequencing; WM, Waldenström's Macroglobulinemia.



ОВ пациентов с МВ в зависимости от мутационного статуса MYD88 и CXCR4 рецептора





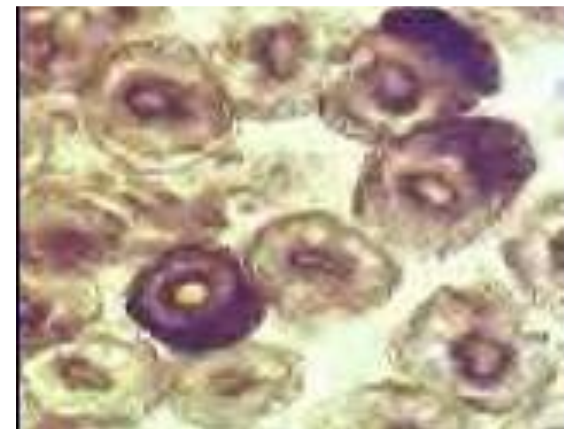
# Клинические проявления макроглобулинемии Вальденстрема

- Гепатомегалия – 20%
- Спленомегалия – 15%
- Увеличение лимфатических узлов – 15%
- Периферическая полинейропатия – 5% : нарушение тактильной и болевой чувствительности по типу носки, перчатки, парестезии ( антимиелин-ассоциированная гликопротеиновая активность IgM, что ведет демиелинизации)
- Средний уровень моноклонального IgM у пациентов с клиническими проявлениями – 40 г/л
- Анемия

- Соотношение в сыворотке цепей каппа:лямбда 3:1
- Поражение легких за счет инфильтрации легочной паренхимы
- Поражение почек г.о. клубочкового аппарата, у 80% легкие цепи определяются в моче
- Артропатии, кожный зуд
- Амилоидоз
- Криоглобулинемия с развитием васкулита с поражением кожи, нервной системы, почек, сердца и пр.
- Болезнь холодовой гемагглютинации – 2% ( синдром Рейно, холодовая крапивница, панагглютинация эритроцитов, высокая СОЭ при титре холодовых агглютининов более 1 : 2 000

# IgM –обусловленная нейропатия

- Наблюдается у 20% пациентов
- IgM часто реагирует со специфическими невральными антигенами; эти антитела определяют развитие очень специфических синдромов
  - Миелин-ассоциированный гликопротеин (MAG)
  - Ганглиозид M1 (GM1)
  - Сульфатид
- нарушение тактильной, болевой чувствительности, парестезии, чаще с вовлечением нижних конечностей



Антитела к MAG

# Проявления синдрома гипервязкости

Уровень гипервязкости по отношению к воде более 6 обычно соответствует IgM более 50 г/л, присутствует у 40% больных

- Кровоточивость слизистых (нос, десны), пурпура
- Нарушение зрения: ретинопатия, ретинальные кровоизлияния и экссудаты, тромбоз вены сетчатки, отек соска зрительного нерва
- Нарушение периферического кровотока, синдром Рейно
- Неврологическая симптоматика: головная боль, потеря слуха, головокружение спутанность сознания, когнитивные нарушения, деменция, парапротеинемическая кома, диплопия, геморрагический инсульт, хорей
- Атаксия, парестезии
- Сомноленция, потеря сознания, кома

Вязкость крови, сР	2-4 сР	4-5 сР	5-8 сР	Более 8 сР
Симптомы	Обычно –	+	+	Все пациенты имеют симптомы гипервязкости

□ Холодовые агглютинины – иммуноглобулины класса М, которые агглютинируют эритроциты при температуре ниже 37°C

Каждый иммуноглобулин М потенциально активен для связывания С3-фрагмента комплемента, в результате чего развивается клиника внутрисосудистого гемолиза.

Встречается в 2 % случаев макроглобулиемии

Вальденстрема. Сочетается с

синдромом Рейно, акроцианозом, холодовой крапивницей, синдромом ускоренного СОЭ

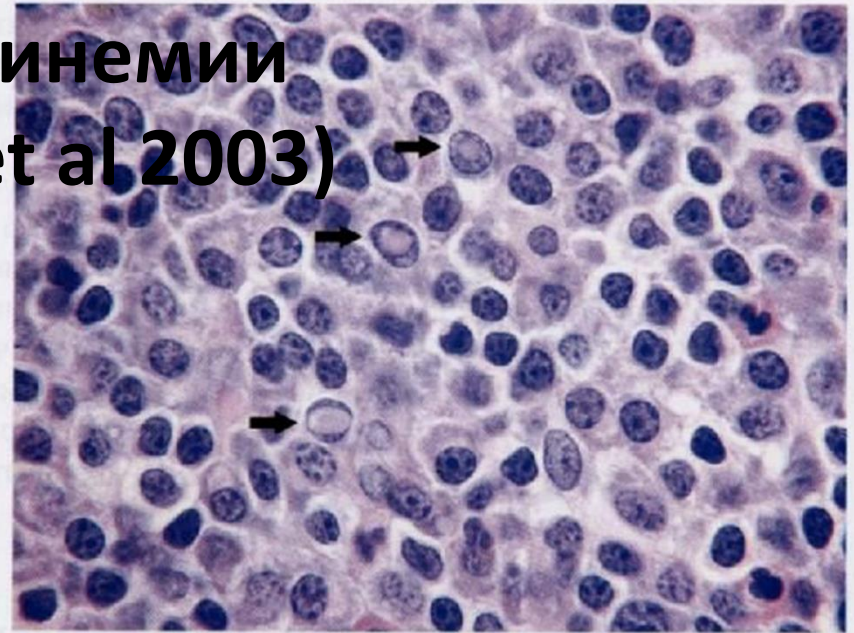
□ Криоглобулины

I тип – клинические проявления в рамках синдрома гипервязкости

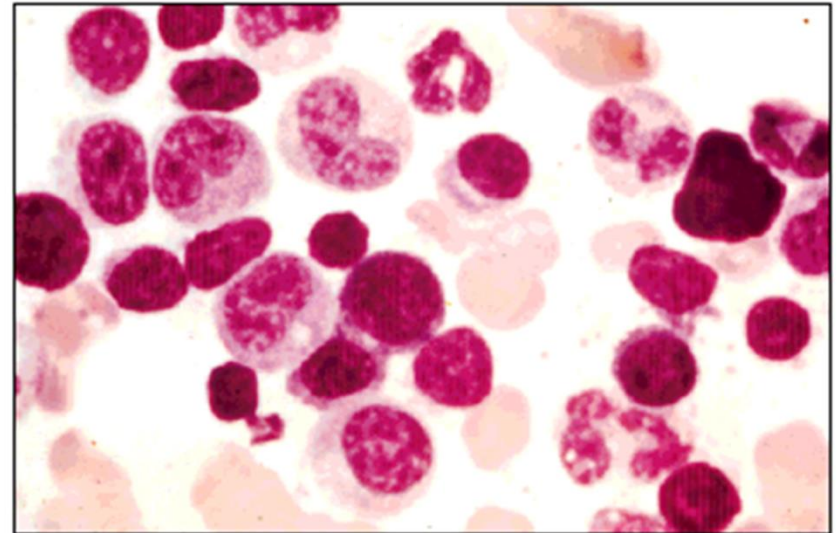
II тип – иммунокомплексная патология, чаще всего, криоглобулинемический васкулит

# Критерии макроглобулинемии Вальденстрема (Owen et al 2003) →

1. Наличие сывороточного IgM
2. Инфильтрация костного мозга лимфоцитами, лимфоплазмоцитоидными клетками, плазматическими клетками в небольшом количестве
3. Интратрабекулярный характер инфильтрации костного мозга
4. Иммунофенотип:  
CD19+CD20+CD79a+  
CD38+CD138+ bcl-2+, clg+  
CD23-, CD5-, CD10-, cyclinD1-



Лимфоплазмочитарная лимфома: внутриядерное включение (тельце Датчера) (стрелка)



**Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П.Павлова**

Лаборатория клинической иммунологии,  
тел 234-34-07 №1752

Ф.И.О. Зедошвили А.И.  
Возраст \_\_\_\_\_  
Отд. Ит.о Палата 18

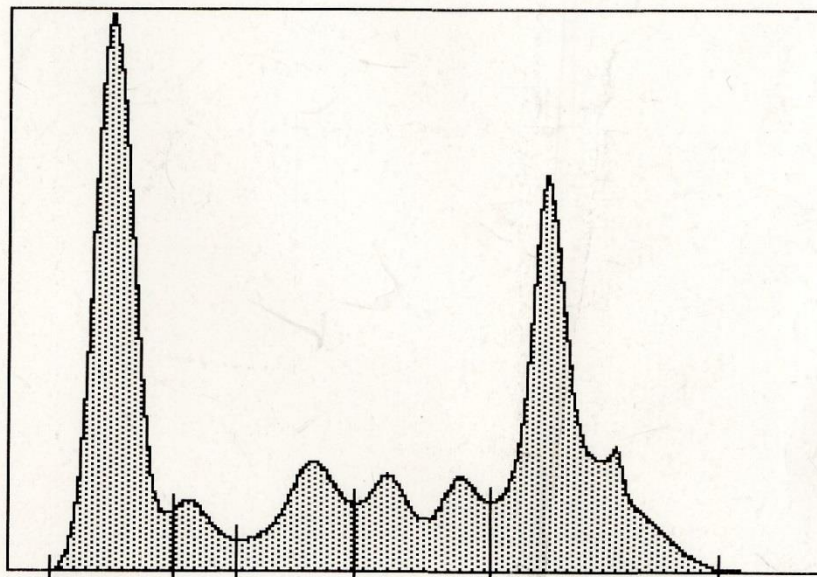
Показатель	Ед.	Результат	Норма
IgA	г/л	2,12	0,7-4,0
IgG	г/л	21,00	7,0-15,0
IgM	г/л	20,30	0,4-2,6
C <sub>3</sub> -компонент комплемента	г/л		0,9-2,3
C <sub>4</sub> -компонент комплемента	г/л		0,1-0,4

Дата 3.06.05 Подпись врача А.И. Зедошвили

087130 Кофасевич 485

SPb SMU  
Biochemistry laboratory

Patient: 7  
Test: SPE Gel 1 - 7 02.06.05



Fraction	Rel%
Albumin	36.1 ---
Alpha 1	4.4
Alpha 2	10.6
Beta	13.4
Gamma	35.5 +++

A/G: 0.56

Comments:

# Рекомендации по лечению МВ, 2014

	Препарат выбора	Альтернатива
П-ты с цитопенией и органомегалией, связанными с МВ	<u>Комбинации с ритуксимабом:</u> Декса/Р/Циклофосфан Бендамустин/ритуксимаб	Бортезомиб/ритуксимаб
Пациенты с клиникой гипервязкости, криоглобулинемии или холодовой агглютинации	Бор/ретукс Бенда/ретукс Поддержка бортезомибом	флюдарабин/ритуксимаб+/-циклофосфан
П-ты с нейропатией, связанной с парапротеинемией	Ритуксимаб или Декса/Р/Циклофосфан	флюдарабин/ритуксимаб Бендамустин/ритуксимаб
Пожилые п-ты с плохим ОСС	ДРЦ Флюдарабин в рот	Моно ритуксимаб или хлорбутин
Пожилые п-ты, не пригодные для системной в/в терапии	Оральный флюдарабин	хлорбутин
Молодые п-ты, пригодные для ТСКК	ДРЦ Бортезомиб/ритуксимаб	Бендамустин/ритуксимаб К-СНОР

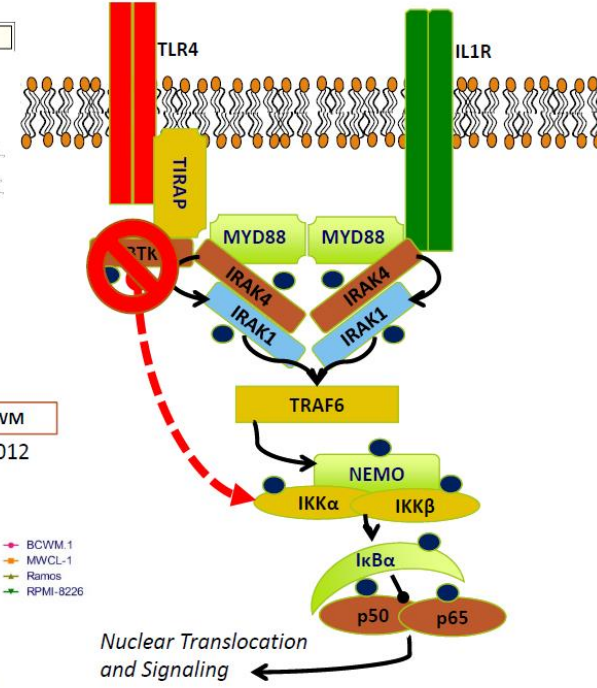


# Новые агенты в лечении МВ

ORIGINAL ARTICLE

MYD88 L265P Somatic Mutation in Waldenström's Macroglobulinemia

Steven P. Treon, M.D., Ph.D., Lian Xu, M.S., Guang Yang, Ph.D., Yangsheng Zhou, M.D., Ph.D., Xia Liu, M.D., Yang Cao, M.D., Patricia Sheehy, N.P., Robert J. Manning, B.S., Christopher J. Patterson, M.A., Christina Tripsas, M.A., Luca Arcaini, M.D., Geraldine S. Pinkus, M.D., Scott J. Rodig, M.D., Aliyah R. Sohani, M.D., Nancy Lee Harris, M.D., Jason M. Laramie, Ph.D., Donald A. Skifter, Ph.D., Stephen E. Lincoln, Ph.D., and Zachary R. Hunter, M.A.



Best Clinical Responses to Ibrutinib  
 Median of 12 (range 1-21) Cycles

Ibrutinib  
 420 mg po daily

	(N=)	(%)
VGPR	9	14
PR	35	56
MR	11	18
SD	7	11
Non-Responder	1	2

ORR: 87% Major RR (≥ PR): 69%

ts with WM  
 Med 2012

