# Множественная миелома и другие парапротеинемии 6 курс

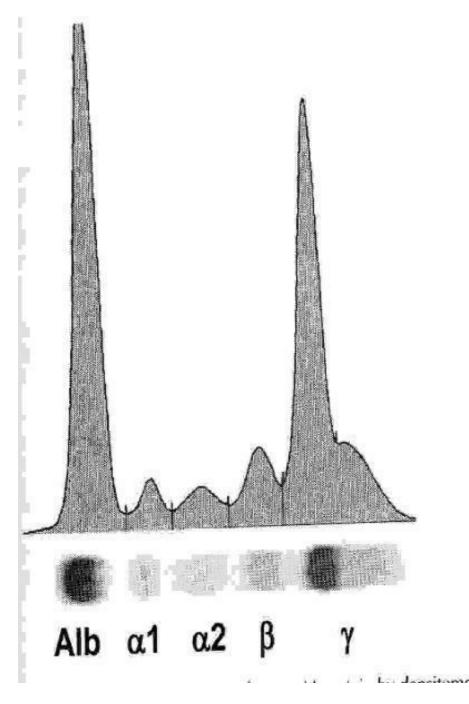
профессор Моисеев С.И.

### Моноклональные гаммапатии

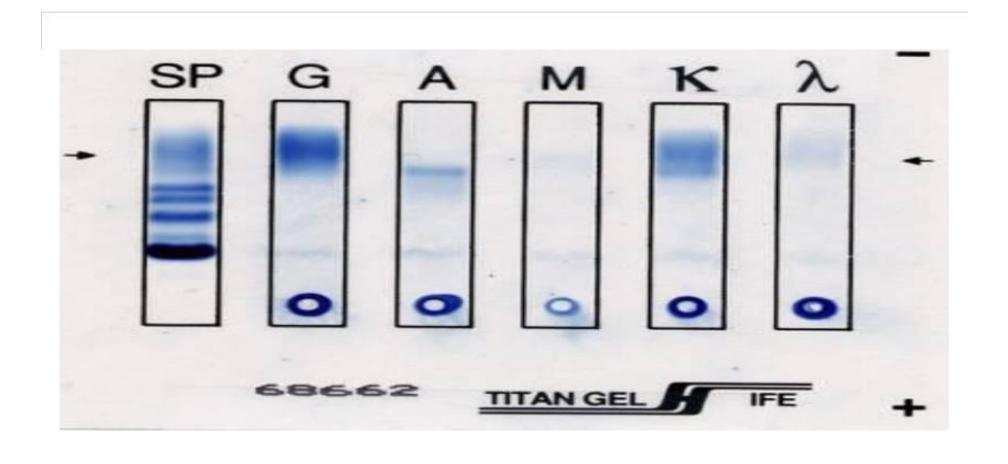
Группа заболеваний, характеризующаяся пролиферацией одного клона плазматических клеток, продуцирующих электрофоретически и иммунологически гомогенный (моноклональный) протеин.

Моноклоновая γпатия.

Моноклоновый белок сыворотки при денситометрии после электрофореза на агарозном геле. Пик в у-фракции.



### Иммунофиксация выявляет моноклональный белок IgA k .



### Моноклональные гаммапатии

### I<u>. Моноклональные гаммапатии</u> <u>неопределенного значения (MGUS)</u>

- A) доброкачественная (IgG, IgA, IgD, IgM)
- Б) ассоциированная со злокачественными заболеваниями, не продуцирующими моноклональные протеины.

### <u>II.Злокачественные моноклональные гаммапатии</u>

- 1. Множественная миелома (Симптоматическая миелома)\*.
- 2. Вялотекущая (тлеющая) или индолентная миелома.
- 3. Плазмацитома.
- А) Солитарная плазмацитома костей.
- Б) Экстрамедуллярная плазмацитома.
- 4. Злокачественные лимфопролиферативные заболевания
- А) Макроглобулинемия Вальденстрема
- Б) Неходжкинские лимфомы
- 5. Болезнь тяжелых цепей (γ,α,μ)
- 6. Амилоидоз (первичный AL-амилоидоз и вторичный)

## Вариантные (редкие) формы множественной миеломы\*

- •А) несекретирующая множественная миелома
- •Б) остеосклеротическая форма миеломы
- •С) биклональная миелома
- •Д) плазмоклеточный лейкоз

## Незлокачественные заболевания, редко ассоциирующиеся с моноклональными протеинами

#### 1. Заболевания кожи.

- гангренозная пиодермия,
- лихеноидный микседематоз (IgG лямбда),
- ксантогранулема,
- псориаз,
- дискоидный волчаночный эритематоз (кожная форма СКВ),
- склеродерма (кожная форма склеродермии),
- 2. Лимфопролиферативные синдромы, ассоциированные с иммунодефицитом.
- СПИД,
- трансплантация почки, трансплантация костного мозга.

#### 3. Заболевания печени

- хронические гепатиты,
- первичный билиарный цирроз печени.

### 4. Аутоимунные заболевания

- ревматоидный артрит,
- полимиозит (IgG каппа),
- ревматическая полимиалгия,
- miasthenia gravis
- -воспалительные серонегативные полиартриты,

#### 4. Неклассифицируемые

### Причины 1068 случаев моноклональной гаммапатии по данным клиники Мейо, 2001 г.

- **●MGUS 62%**
- **●**Множественная миелома 16%
- **●**AL-амилоидоз 8%
- **●**Тлеющая миелома 4%
- **●**Болезнь Вальденстрема 3%
- •Лимфопролиферативные заболевания 3%

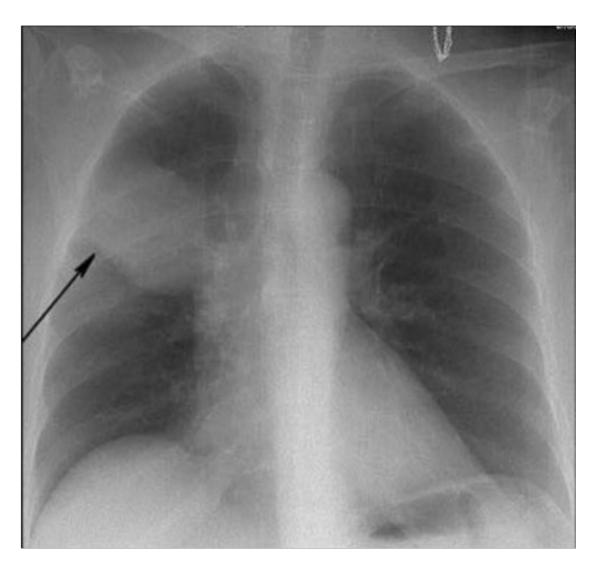
## Диагностические критерии МГНЗ ( MGUS) ( требуется наличие всех трех)

- 1. Уровень моноклонального белка сыворотки и/или мочи повышен, но ниже, чем при множественной миеломе ( IgG сыворотки <30 g/l, IgA <20 g/l, моноклональные цепи каппа или лямбда Ig в моче <1 g/ 24 часа)
- 2. Моноклональные плазматические клетки в костном мозге менее 10%
- 3. нормальный уровень кальция, гемоглобина и креатинина крови
- отсутствие остеодеструктивного синдрома и остеопороза при рентгенологическом и др. методах исследования
- отсутствие клинических и лабораторно-инструментальных признаков амилоидоза, паранеопластического синдрома

## Солитарная плазмацитома кости ( требуются все три критерия)

- 1. Доказанная биопсией моноклональная плазмацитома кости в единственном месте по данным рентгенологического, МРТ и/или ФДГ ПЭКТ исследований ( если должны быть негативны вне первичного очага). Первичное повреждение может быть ассоциировано с низким М-компонентом в сыворотке и /или моче( IgG <35 g/l, IgA <20 g/l Ig , моноклональные цепи каппа или лямбда <1 g/ 24 часа 2. Костный мозг содержит менее 10% моноклональных
- 3. Отсутствуют дисфункции органов, ассоциированные с миеломой

плазматических клеток



Крупный опухолевый узел в верхней доле правого легкого. Внекостная плазмоцитома

## Рекомендации по ведению солитарной экстрамедуллярной плазмацитомы (Guidelines Working Group of the UK Myeloma Forum, 2004)

- •Выполнение КТ и МРТ необходимо для получения пространственного изображения и исключения других очагов.
- •Диагноз устанавливается на основании биопсии и проведения дифференциального диагноза с неходжкинскими лимфомами и множественной миеломой.
- •Лучевая терапия метод выбора при плазмацитомах шеи и головы.
- •Солитарная экстрамедуллярная плазмацитома должна быть удалена хирургическим путем, если это

### Тлеющая или индолентная (бессимптомная) миелома

- 1.Моноклональный протеин присутствует в сыворотке (≥ 30 г/л) и/или моче
  - 2. Моноклональные плазматические клетки ≥10% в костном мозге
  - 3. Нет поражения органов-мишеней (отсутствуют CRAB критерии).

Нет критериев, удовлетворяющих критериям MGUS, множественной миеломы или солитарной плазмацитомы кости или мягких тканей

Множественная миелома — плазмоклеточная опухоль, характеризующаяся увеличением плазматических клеток в костном мозге, повышенной продукцией моноклонового белка, деструктивным поражением скелета, развитием почечной недостаточности, анемии и гиперкальциемии. Заболевание относится к группе злокачественных моноклоновых гаммапатий.

В последней классификации ВОЗ лимфоидных опухолей (1997) заболевание относится к группе В-клеточных опухолей с фенотипом зрелых (периферических) клеток и охарактеризовано как миелома или плазмоцитома (солитарная и внекостная).

Синонимами термина множественная миелома являются миелома, плазмоклеточная миелома, активная миелома, симптоматическая миелома, болезнь Рустицкого-Калера.

### Эпидемиология

- •MM составляет 1% всех онкологических заболеваний
- •ММ составляет около 10% всех гемобластозов
- •Люди монголоидной расы болеют ММ крайне редко (за исключением японцев), а негроидной значительно чаще, чем европеоидной
- •Частота ММ составляет 1- 4 случаев на 100 000 населения
- •Соотношение мужчин и женщин составляет 3:2

### Этиологические факторы

Генетическая предрасположенность (расовые различия, семейные случаи)

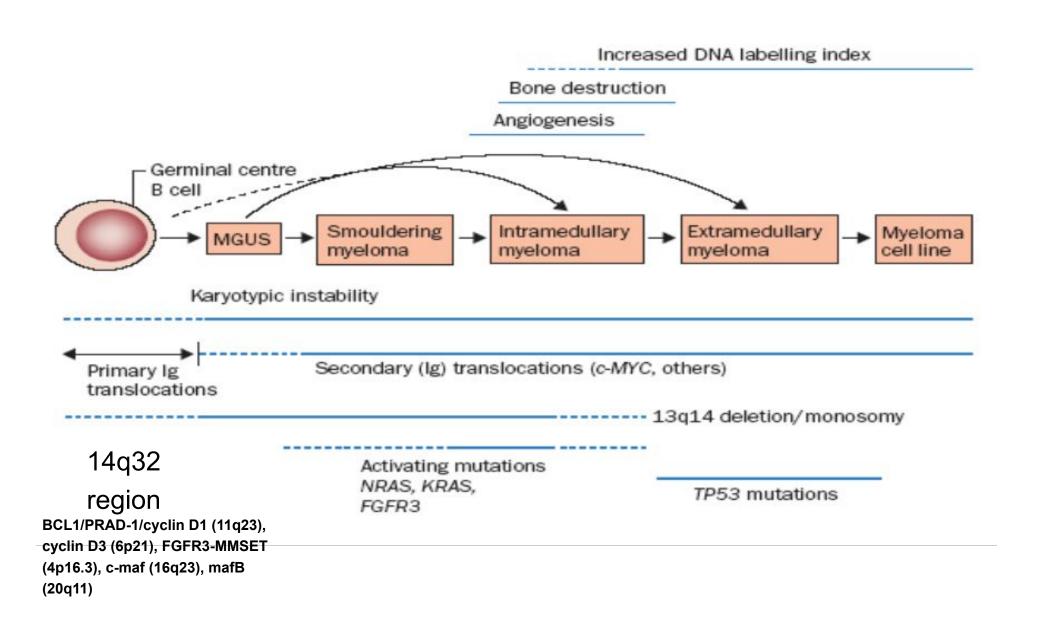
- •Хроническая антигенная стимуляция ( инфекции, воспаление, заболевания соединительной ткани, аутоиммунные процессы, аллергические заболевания, ревматоидный артрит)
- •этиологическая роль вирусов (ВИЧ, гепитит С, герпесвирус 8) и ионизирующего излучения?

При множественной миеломе объектом опухолевой трансформации является клеткапредшественница В-лимфоцитов (клетка, проделавшая этапы антиген-зависимой дифферецировки, переключения изотипов Нцепей Ig и гипермутаций V-региона). Будучи опухолевой, она способна дифференцироваться до конечного этапа – плазматической клетки, секретирующей моноклональный Ig.

## Патогенез и патофизиология миеломной болезни

- •Первый патогенетический шаг –в развитии миеломы появление ограниченного количества клональных плазматических клеток, клинически обозначаемого как **MGUS** (моноклональная гаммапатия неопределенного значения)
- Ежегодный риск трансформации **MGUS** в множественную миелому 1%
- Ежегодный риск трансформации тлеющей миеломы в множественную миелому 10% в год в первые 5 лет, 5% в год следующие 5 лет и 1-2% в год в последующие годы.
- •65% пациентов имеют цитогенетические изменения в виде транслокаций, которые вовлекают локус тяжелой цепи иммуноглобулинов на хромосоме 14q32 и одну из пяти хромосом-партнеров 11q13 ( CCTB1) (наиболее часто), 4p16.3 ( FGFR-3 и MMSET), 6q21 (CCND3), 16q23 ( c-maf) и 20q11 (mafB), которые играют важную роль в эволюции **MGUS**.

### Патогенез миеломы



Регуляция скорости роста опухолевых клеток при ММ осуществляется рядом интерлейкинов и факторов роста, секретируемых стромальными клетками костного мозга, самими миеломными клетками, а также иммунокомпетентными клетками микроокружения.

Миеломная клетка способна непосредственно (через аутокринный механизм) и опосредованно (через стромальные клетки) поддерживать свой рост/пролиферацию, неконтролируемую продукцию моноклонового белка, и блокировать процессы апоптоза.

## 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 органные дисфункции (CRAB):
- •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 ниже нормы

### Критерии CRAB

- **C (calcium)** кальций сыворотки >0,25ммоль/л выше верхних нормальных значений(>2,75 ммоль/л)
- **R (renal)** нарушение функции почек (креатинин >173 ммоль/л)
- **A (anemia)** анемия (гемоглобин <100 г/л)

**B** (bone) – костные повреждения

### Клинические проявления ММ

Поражение костей	<sup>●</sup> Множественные остеолитические очаги
	повреждения плоских костей и эпифизов трубчатых костей
	●Диффузный остеопороз (остеопения)

•Костные переломы

Эффекты, ассоциированные с остеодеструкцией Вуменьшение роста (вордебральный коллапс) (утомляемость, жажда, тошнота, запоры,

•Волевия в рожек, полиурия, сонливость, судороги, кома)

Внекостные плазмацитомы

• Сиперкальцийурия Вовлечение мягких тканей преимущественно в области головы/шеи, очаги в печени, почках,

Периферическая кровь	<ul> <li>Анемия, ускорение СОЭ, реже-</li> <li>лейкопения, тромбоцитопения,</li> <li>Нарушение свертывания крови</li> </ul>
Изменения белков плазмы	<ul> <li>Чиркулирующие плазмоциты и</li> <li>Гиперпротеинемия (синдром плазмобласты гипервязкости)</li> <li>Гиперволемия</li> <li>Моноклональные иммуноглобулины (снижение уровня нормальных иммуноглобулинов)</li> <li>●Повышенный β2-микроглобулин</li> </ul>

**●**Гипоальбуминемия

Нарушения со стороны почек	<ul> <li>●Протеинурия, цилиндры без эритроцитов и лейкоцитов</li> <li>●Канальцевая дисфункция с ацидозом</li> </ul>
Иммуно- супрессия	Вочечная недостаточность Вактериальные инфекции ( пневмококк)  Вирусные инфекции ( в т.ч. Herpes zoster)
Нарушения со стороны	•периферическая нейропатия
нервной системы	•компрессия спинного мозга при поражении позвоночника
Общие симптомы	( радикулярный синдром, парезы и параличи) ●Общая слабость, недомогание, похудание,

## Лабораторные исследования при миеломе

- •Полный клинический анализ крови, СОЭ
- •Биохимическое исследование сыворотки крови с оценкой: общего белка и белковых фракций (электрофорез), мочевины, креатинина, мочевой кислоты, кальция
- •Суточная потеря белка с мочой, электрофорез белков мочи

- •Электрофорез –иммунофиксация (сыворотки или концентрированной мочи)
- •Количественная оценка уровня иммуноглобулинов сыворотки крови
- Рентгенологическое исследование костей, КТ, МРТ,
   ПЭКТ, сцинтиграфия костей скелета,
   денситометрия
- Аспирационная биопсия костного мозга,
   трепанобиопсия
- •CРБ, в₂-микроглобулин, ЛДГ, ИЛ-6
- Определение пролиферативного индекса и количества Кі-67-положительных плазматических

## Цитогенетические аномалии при миеломе

- •Использование стандартных методов цитогенетического исследования (метафазы) выявляет аномалии кариотипа у 18-30% больных на ранних этапах заболевания и у 50-60% в далеко зашедших стадиях
- •Метод флюоресцентной in situ гибридизации (FISH) выявляет аномалии в 90% случаев.
- •Метод секвенирования генов и метод microarray гибридизации выявляет экспрессию 9732 генов. Составлен каталог экспрессированных генов при

### Цитогенетические изменения при ММ

- гипердиплоидия – трисомия 6, 7, 9, 11, 15, 17,
 19, 21 хромосом - 10% (прогноз хороший)

```
- t (11;14) - 20%
```

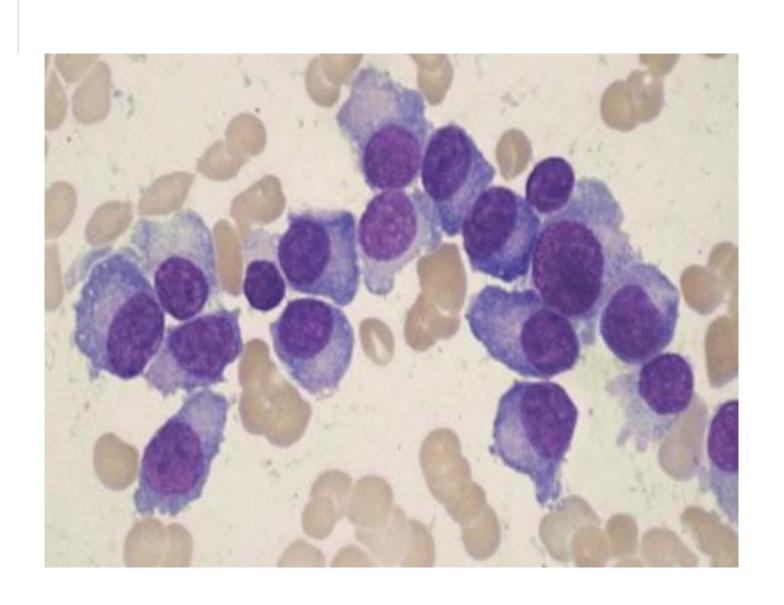
- del 13q 10%
- del 17p (p53) 10%

## Группы риска при множественной миеломе (Клиника Мейо,США 2008)

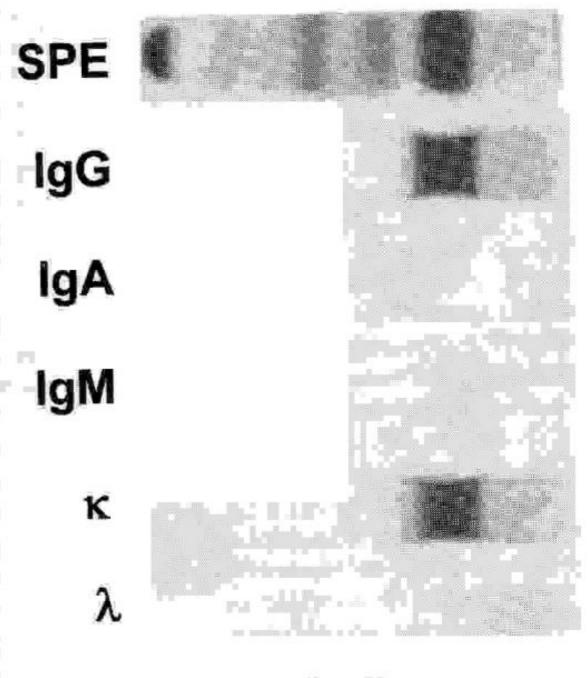
Стандартный риск (75%)	Высокий риск (25%)
●FISH транслокация 11;14	●FISH делеция 17р
●FISH транслокация 6;14	●FISH транслокация 4;14
•гипердиплоидия	●FISH транслокация 14;16
•Все другие FISH и	●Делеция 13q
цитогенетические нарушения	•Гиподиплоидия

•пролиферативный

## Плазматические клетки при миепомной болезни



Иммунофиксация сыворотки с антисывороткой к иммуноглобулинам и легким цепям, выявляющая моноклональный IgG и каппа цепь



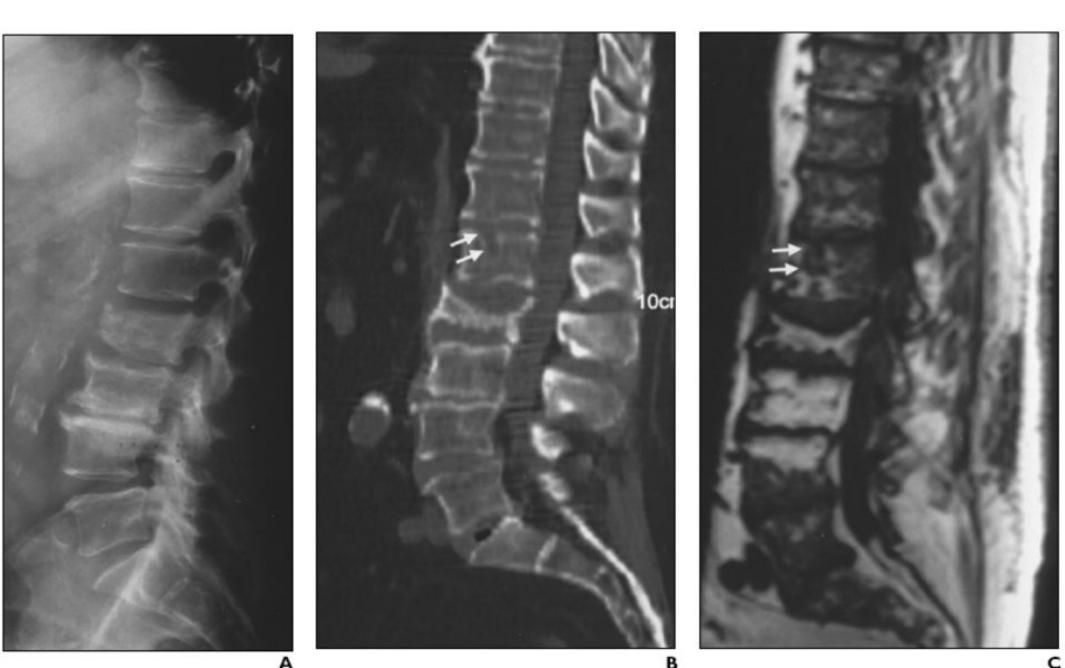
lgG κ

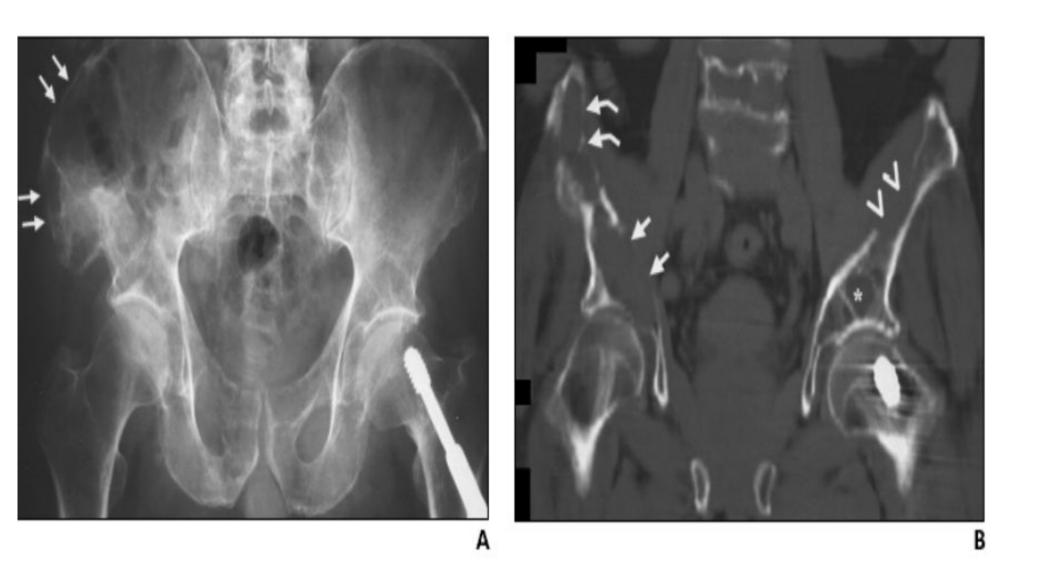






### А- рентгенограмма, В- мультидетекторная КТ (МДКТ), Смагнитнорезонансная томография (МРТ)





А-ренгенограмма, В-МДКТ





## **Иммунохимические варианты множественной миеломы**

Вариант	Частота,%
<b>G</b> -миелома	55-65
А-миелома	20-25
<b>D-миелома</b>	2-5
Е-миелома	Точно не установлена
Болезнь легких цепей ( миелома Бенс-Джонса)	12-20
Диклоновые миеломы	1-4
М-миелома	0,5

#### Стадии множественной миеломы по Durie/Salmon.

Стадия	Критерии
Отадил	Критерии
1	Уровень Hb >100 г/л;
'	Нормальный уровень кальция сыворотки;
l A,B	На РГ нормальная костная структура или одиночный очаг
,	поражения;
	Низкий уровень М-протеина:
	IgG<50 г/л, IgA<30 г/л;
	Белок Бенс-Джонса при электрофорезе мочи <4г/сутки
2 A,B	(< 5 остеолитических очагов, легкий остеопороз) Показатели выше, чем в 1 стадии, но ни один из них не достигает
Z A,D	значений, характерных для 3 стадии
3	Уровень Hb<85 г/л;
	Уровень кальция сыворотки превышает нормальные значения;
A,B	Множественные поражения костей (≥3 литических очагов);
	Высокий уровень М-протеина:
(В - креатинин	IgG>70 г/л;
> 2 мг/дл)	IgA>50 г/л;
	Белок Бенс-Джонса при электрофорезе мочи >12 г в сутки
	(>20 остеолитических очагов, выраженный остеопороз)
1	

ПЭТ при множественной миеломе



#### Durie/Salmon PLUS система стадирования

#### множественной миеломы

Классификация	ЯМР и/или ПЭТ с 18-фтордеоксиглюкозой
Моноклональные	Отсутствуют очаги поражения
гаммапатии	
неопределенного значения	
Стадия IA (тлеющая или	Плазмацитома и/или ограниченный очаг
индолентная миелома)	
Множественная миелома	
Стадии IБ, IIA/Б, IIIA/Б.	
Стадия ІБ	< 5 локальных очагов, диффузная форма легкой степени тяжести
Стадия II А/Б	5-20 локальных очагов, диффузная форма средней степени тяжести
Стадия IIIA/Б	>20 локальных очагов, диффузная форма тяжелой степени

Б - креатинин сыворотки > 2 мг/дл, наличие внекостномозговых очагов;

# Стадии MM по SWOG системе (2003 г)

Стадия I β2-микроглобулин < 2,5 мг/дл Стадия II β2-микроглобулин ≥ 2,5 < 5,5 мг/дл Стадия III β2-микроглобулин ≥ 5,5 мг/дл альбумин сыворотки ≥ 3 г/дл Стадия IV β2-микроглобулин ≥ 5,5 мг/дл альбумин сыворотки < 3 г/дл

### Прогностические факторы при множественной миеломе

- •Возраст
- •Соматический статус
- **●**В2-микроглобулин
- •Альбумин сыворотки
- **●**Креатинин сыворотки
- Лактатдегидрогеназа
- •СРБ
- •Уровень гемоглобина в крови
- Количество тромбоцитов

# Международный прогностический индекс при ММ

IPI группа 1 β2-микроглобулин < 3,5 мг/дл альбумин сыворотки > 3,5 г/дл IPI группа 2 β2-микроглобулин < 3,5 мг/дл альбумин сыворотки < 3,5 г/дл или β2-микроглобулин 3,5 - 5,5 мг/дл IPI группа 3 β2-микроглобулин > 5,5 мг/дл

## Группы риска при множественной миеломе (Клиника Мейо,США 2008)

Стандартный риск (75%)	Высокий риск (25%)
●FISH транслокация 11;14	●FISH делеция 17р
●FISH транслокация 6;14	●FISH транслокация 4;14
•гипердиплоидия	●FISH транслокация 14;16
•Все другие FISH и	●Делеция 13q
цитогенетические нарушения	•Гиподиплоидия

•пролиферативный

# Индукционная терапия при множественной миеломе

Возраст < 65 лет

ВАД (винкристин, адриамицин, дексаметазон)

ЦВАД( циклофосфамид, винкристин, адриамицин, дексаметазон)

### ГиперЦВАД

VD(велкейд, дексаметазон)

PAD (велкейд, адриамицин, дексаметазон)

Возраст > 65 лет

**MP** (Мелфалан 8-10 мг р.о. 1-7 день, преднизолон 40-60 мг/м2 1-7 день)

МВП (мелфалан 8 мг 1-7 день,

Преднизолон 60 мг/м2 1-7 день, Велкейд 1,3 мг/м2 день 1,4,8,11)

### Программы ХТ больных ММ

### • VAD

винкристина 0,4 мг/24 часа в/в, 1-4 дни доксорубицина 9 мг/м2/24 часа в/в 1-4 дни дексаметазон 40 мг per os в 1-4, 9-12, 17 — 21 дни

### • HyperCVAD

циклофосфамид 300 мг/м2 внутривенно каждые 12 ч 1-3 дни адриамицин 25 мг/м2/24 часа в/в 1-2 дни, винкристин 1 мг/24 часа 1-2 дни и 2 мг в/в 11-й день. дексаметазон 40 мг рег оѕ в 1-4 и 11-14-й дни каждые 28 дней

### Лечение осложнений миеломы

Осложнение	Терапевтические подходы	
Поражение костей	●Бифосфонаты (бонефос, аредиа, зомета)	
	●Контроль за болью вплоть до	
	наркотических аналгетиков, отказ от НПВП	
	<ul> <li>●Локальное облучение для лечения</li> </ul>	
	плазмоцитом и очагов деструкции с рефрактерным болевым синдромом и компрессией корешков	
	●Вертебропластика и кифопластика при	
	определенных повреждениях	

позвонков для уменьшения боли и

Анемия	•при симптомах анемии эритропоэтин во время химиотерапии или гемотрансфузии
Инфекции	<ul> <li>Назначение антибиотиков широкого спектра действия при терапии кортикостероидами</li> <li>Внутривенный иммуноглобулин для рецидивирующих серьезных инфекций, ассоциированных с гипогаммаглобулинемией</li> <li>Рассмотрение профилактики Pneumocystis carinii,</li> </ul>
Гипер- кальциемия	когда проводится пролонгированная терапия ГКС, Внутри вриментиментиментериментери при назначении талидомида Бифосфонаты

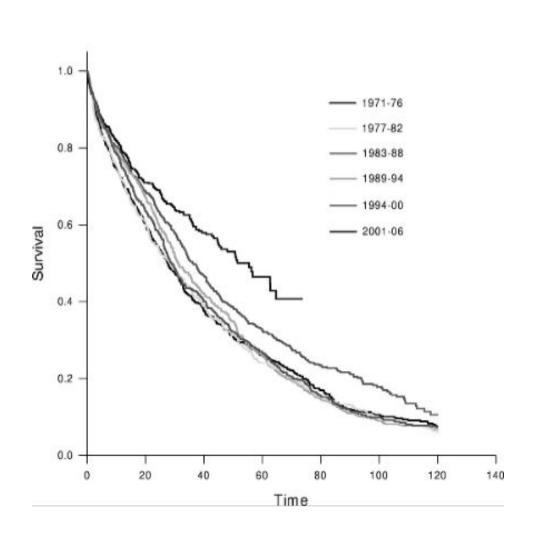
Почечная недостаточ- ность	<ul> <li>Коррекция обратимых причин, таких как дегидратация, гиперкальциемия, гиперурикемии</li> </ul>
	<ul> <li>Химиотерапия для быстрого контроля за заболеванием, бортезомиб</li> </ul>
	<ul><li>■Щелочной диурез при ОПН, обусловленной мочекислой нефропатией, избегать</li></ul>
Синдром гипервяз-	• плазмаферез при у пациентов с олее 110 г/л гиперкальциемией
кости Тромбо- филия	<ul> <li>плазмообмен при острой почечной</li> <li>Профилактическое применение прямых или недостаточности непрямых антикоагулянтов и дезагрегантов при использовании больших доз</li> </ul>

дексаметазона, талидомида и ревлимида

#### Трансплантация стволовых клеток

- •По сравнению с со стандартными методами лечения общая и безрецидивная выживаемость выше на 10-20 месяцев
- •Кондиционирование мелфаланом в дозе100-140- 200 мг/ м<sub>2</sub>
- •Двойная трансплантация через 3-6 мес

## Общая выживаемость больных множественной миеломой



- •Анализ выживаемости 2981 больного ММ в клиниках Мауо (США) за 1971-2006гг
- •Медиана общей выживаемости
- **●**до 2000 года 29,9 месяцев
- **●**после 2000 года 44,8 месяцев

# Факторы влияющие на эффективность лечения больных множественной миеломой

- •Более широкое использование высокодозной химиотерапии (мелфалан 200 ) с ТПСК. Тандемная ТПСК.
- •Внедрение в схемы лечения новых препаратов (талидамид, бортезомиб, ревлимид)
- ¬чет основных факторов риска при выборе тактики

  лечения. Формирование группариенан (International).

  Staging System −ISS, mSMART classification Mayo

  Greipp P.R. et al. J.Clin.Oncol. 2005;23: 3412-3420.

  Stratification of Myeloma and Rick: Adaptedy Therapyo); 82: 323-341.

### Макроглобулинемия Вальденстрёма –

злокачественное лимфопролиферативное заболевание с продукцией моноклонального IgM и наличием в костном мозге полиморфных В-лимфоцитов на разных стадиях созревания.

По классификации ВОЗ (1997) – Лимфоплазмацитоидная лимфома

### Макроглобулинемия Вальденстрема

- •Впервые описана в 1944 г. Jan Waldenstrom
- Хроническое лимфопролиферативное заболевание В-клеточной природы, морфологически представленное лимфоцитами, плазмацитами и характеризующееся продукцией моноклонового IgM
- Встречается в 7-10 раз реже ММ
- •Представляет около 2% всех гемобластозов

# Этиология и предрасполагающие факторы

- •-предшествующая IgM-MGUS;
- -генетическая предрасположенность;
- •-хроническая антигенная стимуляция (инфекции,аутоиммунные процессы и т. д.);
- •-возможная связь с вирусом гепатита С;

### Патогенетические механизмы развития Макроглобулинемии Вальденстрема

Геномные нарушения - BLIMP 1 и BLyS

BLIMP 1 (B-Lymphocyte Inhibitor of Maturation and Proliferation) - регулирует переход зрелой В-клетки в стадию Плазматической клетки. Нарушения в этом гене приводят к В-клеточным злокачественным новообразованиям;

BLyS (B-Lymphocyte Stimulator). Относится к семейству TNF; Ингибирует апоптоз злокачественных B-клеток, регулирует секрецию IgM нормальными B-клетками; у больных Макроглобулинемией Вальденстрема наблюдается повышенная экспрессия BLyS в лимфоплазмацитарных клетках

Blood, April 2006, vol 107, Elsawa, Novak, Kyle)

#### Макроглобулинемия Вальденстрема.

Характеризуется наличием моноклонального иммуноглобулина М (PlgM), высокой вязкостью сыворотки крови и геморрагическим синдромом без тромбоцитопении. МВ хронический лейкоз В-клеточной природы, морфологически представленный лимфоцитами, плазмоцитами и всеми переходными формами клеток и характеризующийся продукцией PlgM.

В отличие от ММ часто встречается фиброз стромы костного мозга, нередко значительно выраженный.

Иммунофенотип – экспрессируют PlgM как на своей поверхности slgM, так и внутри цитоплазмы clgM, а также CD19, CD20, CD22, CD79a, CD10 и др.

В отличии от нормальных пентамерных молекул секретируются моно-, ди-, тетрамеры IgM в разных соотношениях

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 с-тус или bcl-2-онкогенов

При использовании FISH метода выявляется делеция длинного плеча 6 хромосомы(21-55%), трисомия 4 хромосомы (18%), трисомия 5 хромосомы (8%) и моносомия 8 (8 %).

### Диагностические критерии

•-Моноклональный IgM сыворотки крови ;

CD 33 + I

- •-лимфоплазмоцитарная инфильтрация костного мозга (наличие полиморфных В-клеток на разных стадиях созревания: малые лимфоциты, лимфоплазмацитоидные клетки, плазматические клетки)
- •-интертрабекулярная инфильтрация костного мозга;
- •-иммунофенотипирование: существует вариабельность в иммунофенотипе, но в большинстве случаев выявляются: CD 19+, CD 20+, CD 22+; CD 5-,

### Прогностические факторы

- возраст > 65 лет;
- • $\beta_2$ -микроглобулин >3 мг/л;
- •моноклональные IgM> 70 г/л;
- •гемоглобин < 115 г/л;</li>
- тромбоциты < 100\*10^9;</li>

низкий риск: 1 фактор, исключая возраст;

высокий риск: >2 факторов;

промежуточный риск: 2 фактора, либо старше 65 лет.

# Клиническая манифестация макроглобулинемии Вальденстрема

Симптомы	Признаки	
•Слабость, усталость	●Гепатомегалия - 20%	
	●Спленомегалия -15%	
•Симптомы	●Лимфаденопатия -15%	
гипервязкости	●Пурпура	
•Ночная потливость	•Уртикарные поражения кожи,	
•Потеря веса	макулопапулезные поражения, артропатии	
	<b>●Протеинурия (легкие цепи)</b>	

### Признаки синдрома гипервязкости

- Кровотечение из носа и десен, реже желудочно-кишечные и послеоперационные)
- **●**Пурпура
- Нарушения зрения (размытые границы или потеря зрения)
- ●Ретинопатия:
  - о ретинальные кровоизлияния или экссудация
  - о Сосудистая дилятация и сегментация
  - о Отек соска зрительного нерва
  - о Тромбоз вены сетчатки
  - о Отек соска зрительного нерва
- •Головная боль, головокружение
- •Потеря слуха
- •Атаксия, парестезии

### Критерии начала терапии

- •-лихорадка, ночная потливость, слабость, снижение массы тела ( на 10 % и более );
- прогрессирующая спленомегалия или лимфаденопатия;
- •-Hb <= 100 г/л;
- -число тромбоцитов < 100\*10 ^9/л;</li>

## Лечение макроглобулинемии Вальденстрема

- •Плазмаферез с возмещением альбумином и растворами , особенно для пожилых пациентов
- •Алкилирующие агенты: хлорбутин (0,3 мг/кг дн 7 дней каждые 6 нед), мелфалан, циклофосфан в сочетании или без ГКС ( 40мг/м²), протокол М2, СНОР
- •иФ-а 1-3 MU 3 раза в нед.
- •Аналоги нуклеозидов: флюдарабин ( 25 мг/м² в/в дни 1-4 каждые 4 нед), кладрибин (2-хлородещксиаденозин) 0,12 мг/кг дн 2х часовой в/в инфузией дни1-5
- Высокодозная химиотерапия с поддержанием ПСКК
- Сплленэктомия

### Болезни тяжелых цепей

•В-клеточные лимфатические опухоли с крайне разнообразными морфологией и клиническими проявлениями. Их характерной особенностью являются секреция фрагментов тяжелых цепей (Н) различных изотипов иммуноглобулинов (lg)

В соответствии с классом H-цепей, синтезируемых опухолевыми клетками выделяют 4 варианта болезни тяжелых цепей: γ, α, μ, δ.

История изучения заболевания начата в 1963 году после описания случая БТЦ ү E. C. Franklin.

Сейчас описано около 400 случаев БТЦ. Средний возраст – 60 лет (от 15 до 80 лет) Морфологические методы исследования в отличие от других лимфопролиферативных заболеваний не позволяют поставить диагноз из-за чрезвычайной вариабельности картины. Как правило имеет место лимфоцитоплазматическая инфильтрация лимфоузлов, костного мозга или внекостных очагов. Диагноз устанавливается на основании иммунохимического анализа белков сыворотки и мочи.

Клиническая картина вариабельна и определяется распространенностью процесса и поражением тех или иных органов.

Заболевание	БТЦ ү	БТЦ α	БТЦ µ
Симптомы	Средний возраст 60 лет, могут болеть дети, чаще мужчины Лихорадка, недомогание, слабость, интеркуррентные инфекции из-за синдрома недостаточности антител, ночные поты, потеря веса, Увеличение лимфоузлов, селезенки, печени,	Чаще до 40 лет.	Госле 50 лет лет  гепато- спленомегалия, лимфоаденопатия, Клинические проявления как при хроническом лимфолейкозе, но может быть остеодеструктив- ный синдром и остеопороз
	поражение нелимфатических органов (кожи, щитовидной железы, слюнных желез)		

Аутоимунные

Терапия не разработана. В зависимости от скорости прогрессии и клинических проявлений – моно- полихимиотерапия как при лимфопролиферативных заболеваниях, возможна лучевая терапия, иммунотерапия.

Продолжительность жизни от нескольких месяцев до нескольких лет.