

Множественная миелома и другие парапротеинемии

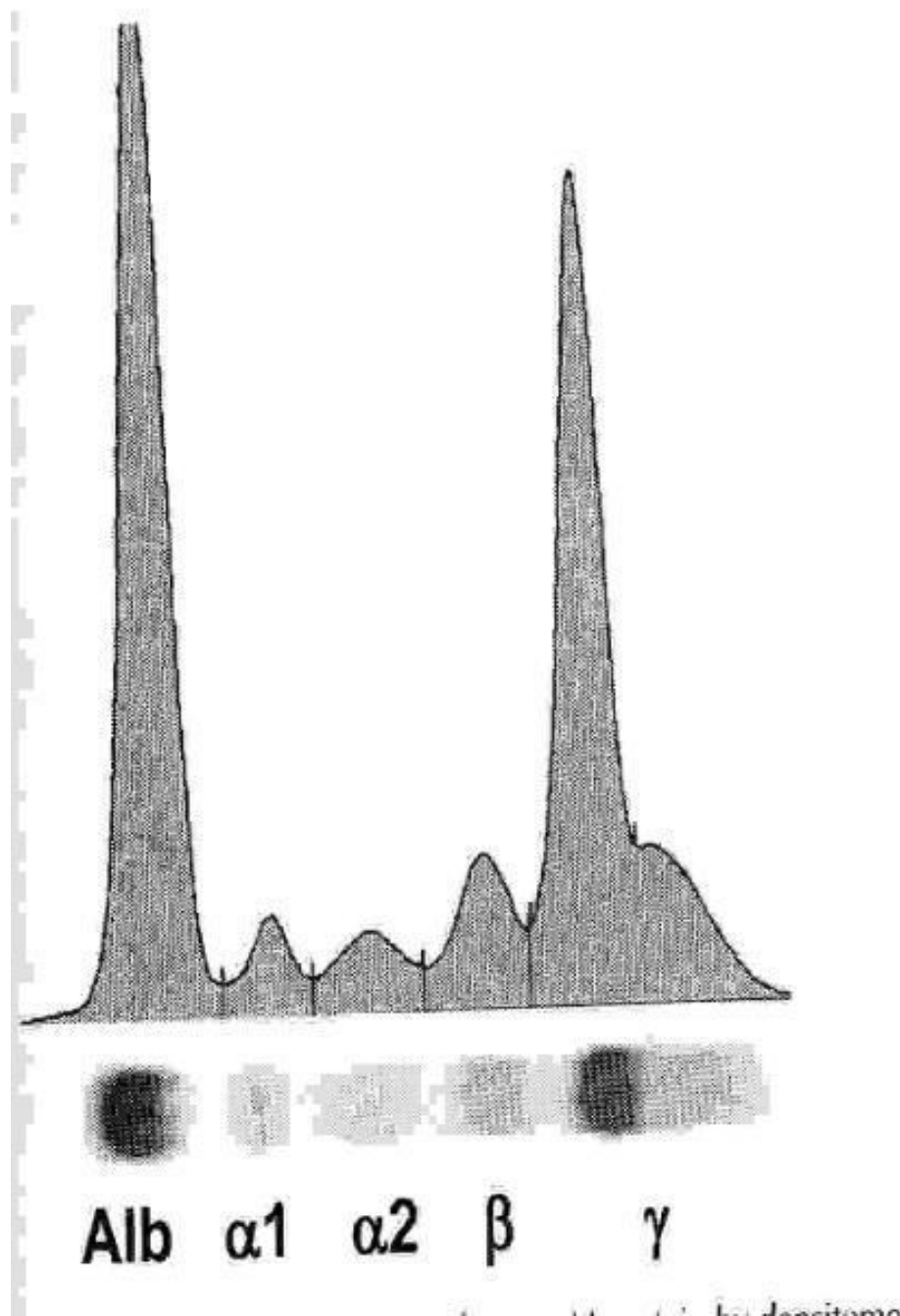
6 курс

профессор Моисеев С.И.

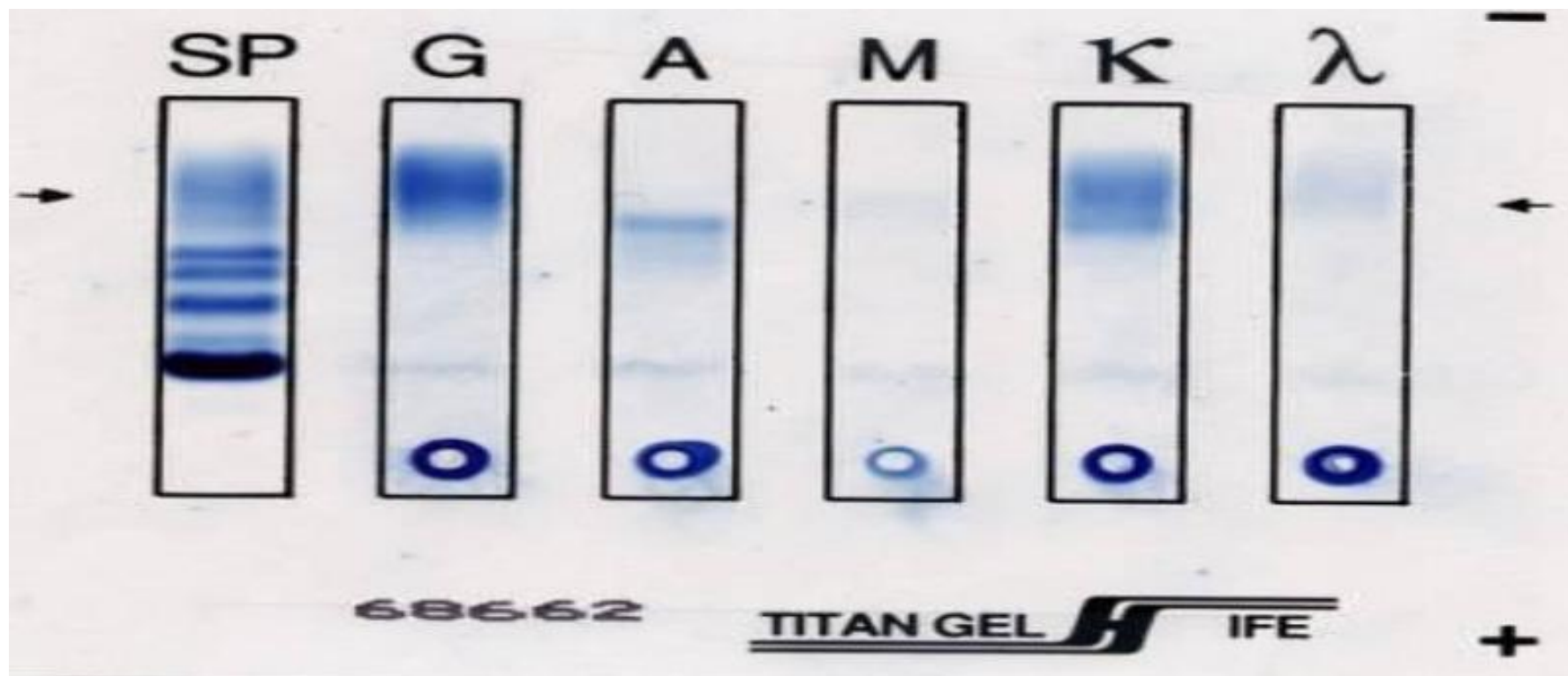
Моноклональные гаммапатии

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

**Моноклоновая γ -
патия.
Моноклоновый белок
сыворотки при
денситометрии после
электрофореза на
агарозном геле. Пик в
 γ -фракции .**



Иммунофиксация выявляет моноклональный белок IgA k .



Моноклональные гаммапатии

I. Моноклональные гаммапатии неопределенного значения (MGUS)

А) доброкачественная (IgG, IgA, IgD, IgM)

Б) ассоциированная со злокачественными заболеваниями, не продуцирующими моноклональные протеины.

II. Злокачественные моноклональные гаммапатии

- 1. Множественная миелома (Симптоматическая миелома)*.**
- 2. Вялотекущая (тлеющая) или индолентная миелома.**
- 3. Плазмацитома.**
 - А) Солитарная плазмацитома костей.**
 - Б) Экстрamedуллярная 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%**

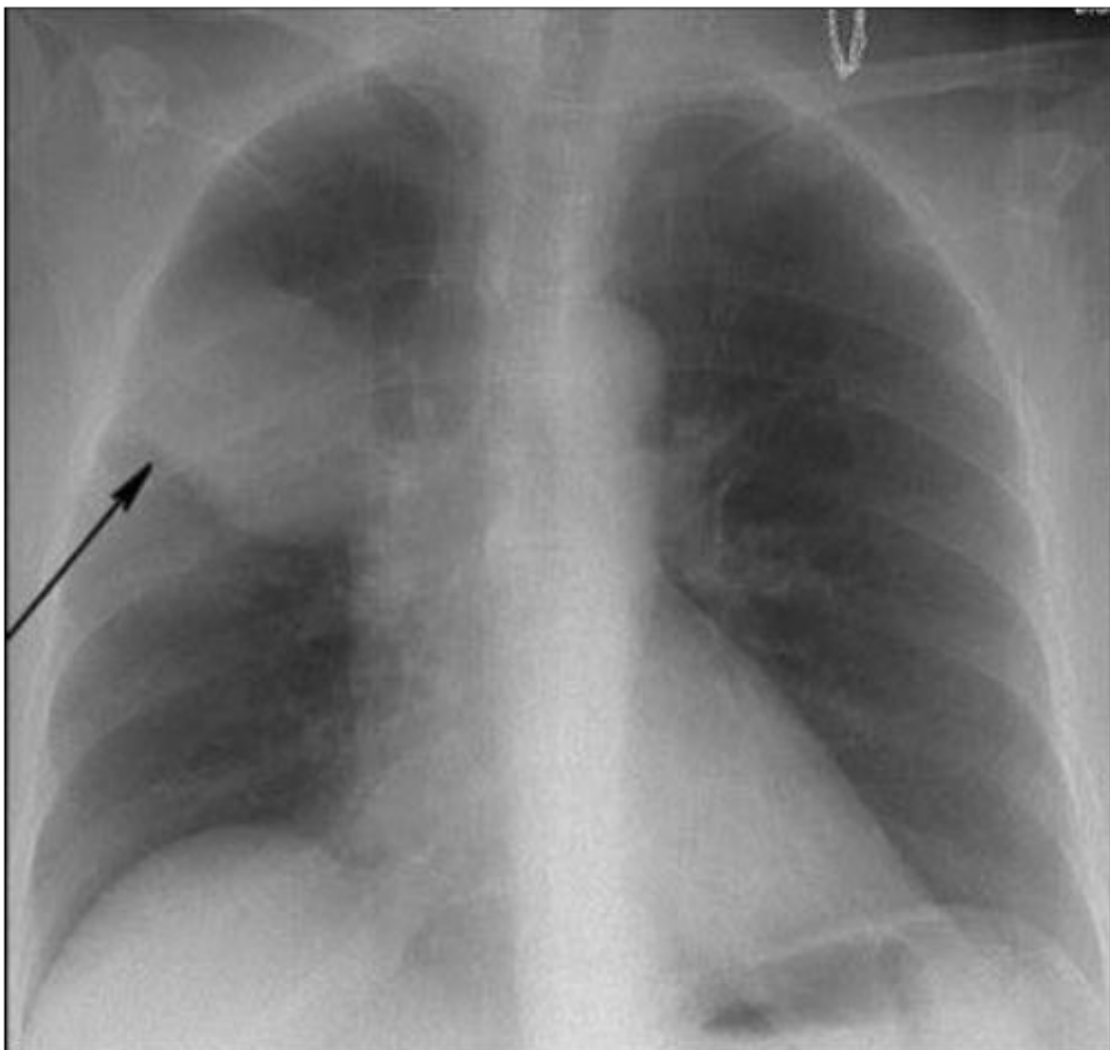
Диагностические критерии МГНЗ (MGUS)

(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

Солидарная 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 плазматических клеток
3. Отсутствуют дисфункции органов, ассоциированные с миеломой



Крупный опухолевый
узел в верхней доле
правого легкого.
Внекостная
плазмоцитома

Рекомендации по ведению солитарной экстрamedуллярной 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 экстрamedуллярная 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 $\geq 10\%$ 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 – плазмноклеточная 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, плазмноклеточная миелома, активная миелома, симптоматическая миелома, болезнь Рустицкого-Калера.

Эпидемиология

- ММ 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

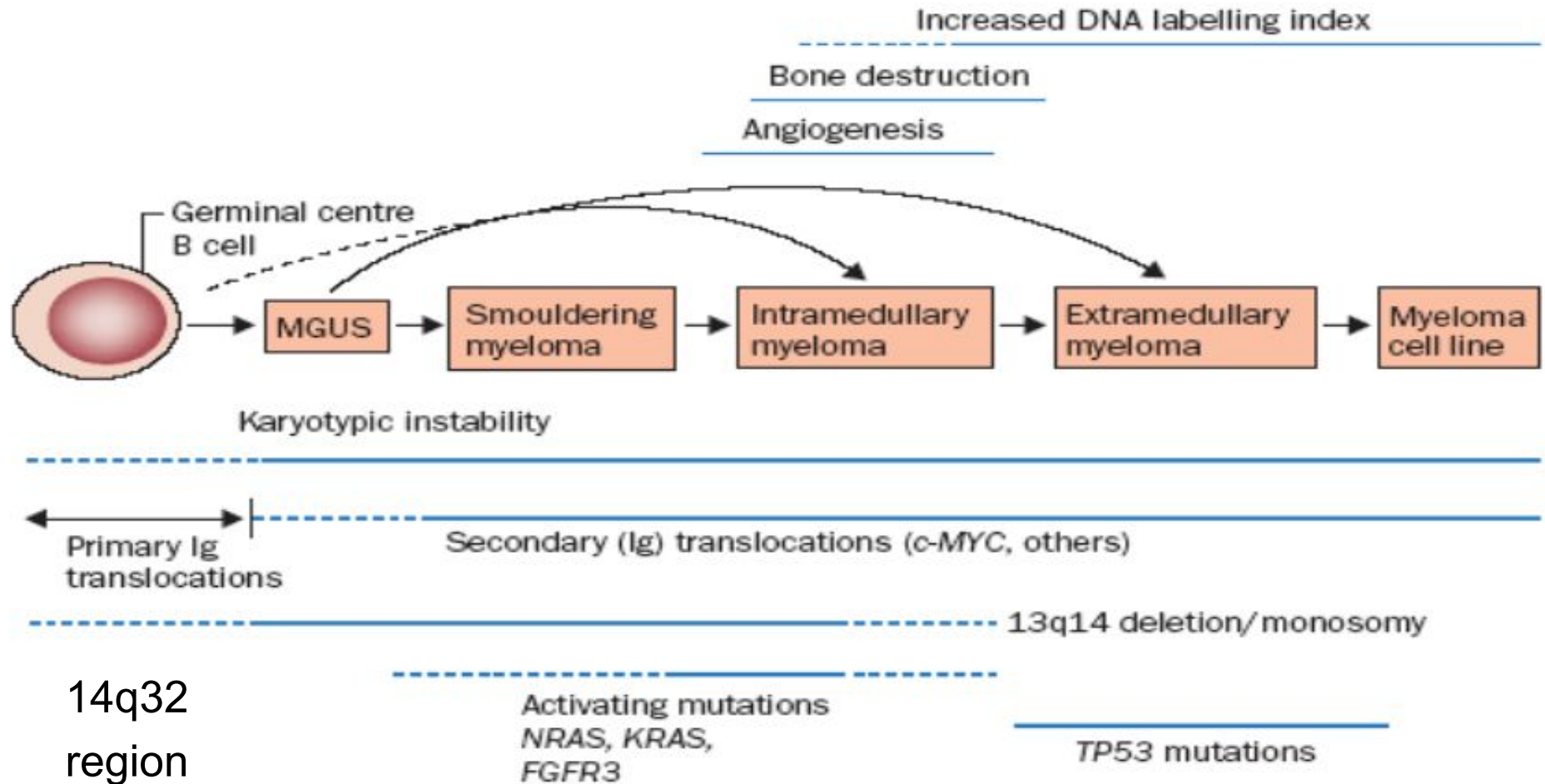
- Генетическая предрасположенность (расовые различия, семейные случаи)
- Хроническая антигенная стимуляция (инфекции, воспаление, заболевания соединительной ткани, аутоиммунные процессы, аллергические заболевания, ревматоидный артрит)
- этиологическая роль вирусов (ВИЧ, гепатит С, герпесвирус 8) и ионизирующего излучения?

При множественной миеломе объектом опухолевой трансформации является клетка-предшественница В-лимфоцитов (клетка, проделавшая этапы антиген-зависимой дифференцировки, переключения изотипов H-цепей 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 (ССТВ1) (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



14q32 region
 BCL1/PRAD-1/cyclin D1 (11q23),
 cyclin D3 (6p21), FGFR3-MMSET
 (4p16.3), c-maf (16q23), mafB
 (20q11)

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 органые 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

>0,25 ммоль/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

<p>Поражение костей</p>	<ul style="list-style-type: none">● Множественные остеолитические очаги повреждения плоских костей и эпифизов трубчатых костей● Диффузный остеопороз (остеопения)● Костные переломы
<p>Эффекты, ассоциированные с остеодеструкцией</p>	<ul style="list-style-type: none">● Уменьшение роста (вертебральный коллапс)● Гиперкальциемия у 20-40% (устоляемость, жажда, тошнота, запоры, повреждение почек, полиурия, Болевой синдром)● Сонливость, судороги, кома)
<p>Внекостные плазмацитомы</p>	<ul style="list-style-type: none">● Гиперкальцийурия● Вовлечение мягких тканей преимущественно в области головы/шеи, очаги в печени, почках,

<p>Периферическая кровь</p>	<ul style="list-style-type: none">● Анемия, ускорение СОЭ, реже-лейкопения, тромбоцитопения,● Нарушение свертывания крови
<p>Изменения белков плазмы</p>	<ul style="list-style-type: none">● Циркулирующие плазмоциты и● Гиперпротеинемия (синдром плазмобласты гипервязкости)● Гиперволемия● Моноклональные иммуноглобулины (снижение уровня нормальных иммуноглобулинов)● Повышенный β2-микроглобулин

- Гипоальбуминемия

<p>Нарушения со стороны почек</p>	<ul style="list-style-type: none">●Протеинурия, цилиндры без эритроцитов и лейкоцитов●Канальцевая дисфункция с ацидозом
<p>Иммуно-супрессия</p>	<ul style="list-style-type: none">●Почечная недостаточность●Бактериальные инфекции (пневмококк)●Вирусные инфекции (в т.ч. Herpes zoster)
<p>Нарушения со стороны нервной системы</p>	<ul style="list-style-type: none">●периферическая нейропатия●компрессия спинного мозга при поражении позвоночника
<p>Общие симптомы</p>	<p>(радикулярный синдром, парезы и параличи)</p> <ul style="list-style-type: none">●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**
- **СРБ, в2-микроглобулин, ЛДГ, ИЛ-6**
- **Определение пролиферативного индекса и количества Ki-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%
- t (6;14) - <5%
- t (4;14) - 15%
- t (14;16) – 5%
- del 13q - 10%
- del 17p (p53) – 10%

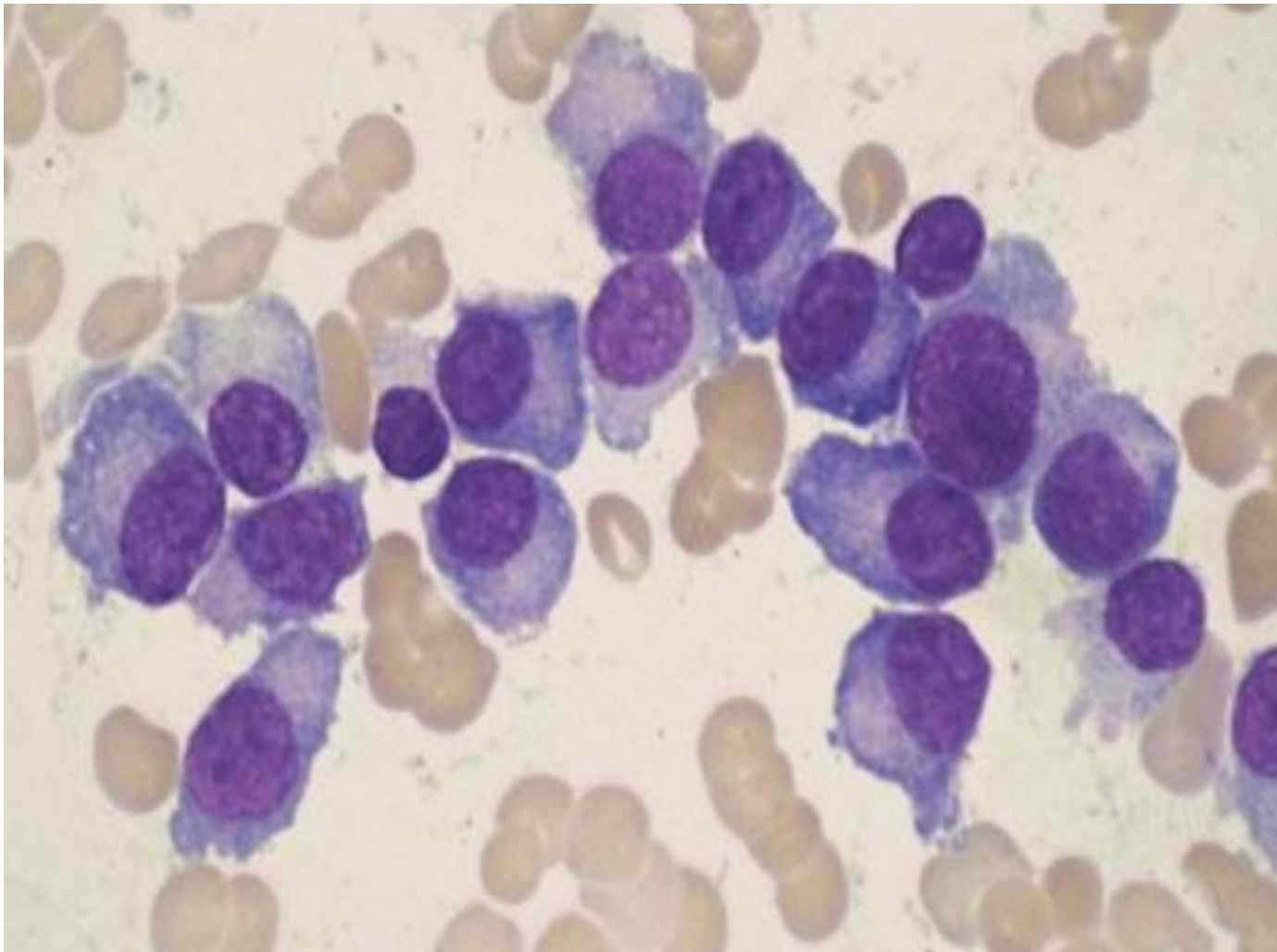
Группы риска при множественной миеломе (Клиника Мейо, США 2008)

Стандартный риск (75%)	Высокий риск (25%)
<ul style="list-style-type: none">● FISH транслокация 11;14● FISH транслокация 6;14● гипердиплоидия● Все другие FISH и цитогенетические нарушения	<ul style="list-style-type: none">● FISH делеция 17p● FISH транслокация 4;14● FISH транслокация 14;16● Делеция 13q● Гиподиплоидия

● пролиферативный

индекс плазматических

Плазматические клетки при миеломной болезни



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

SPE

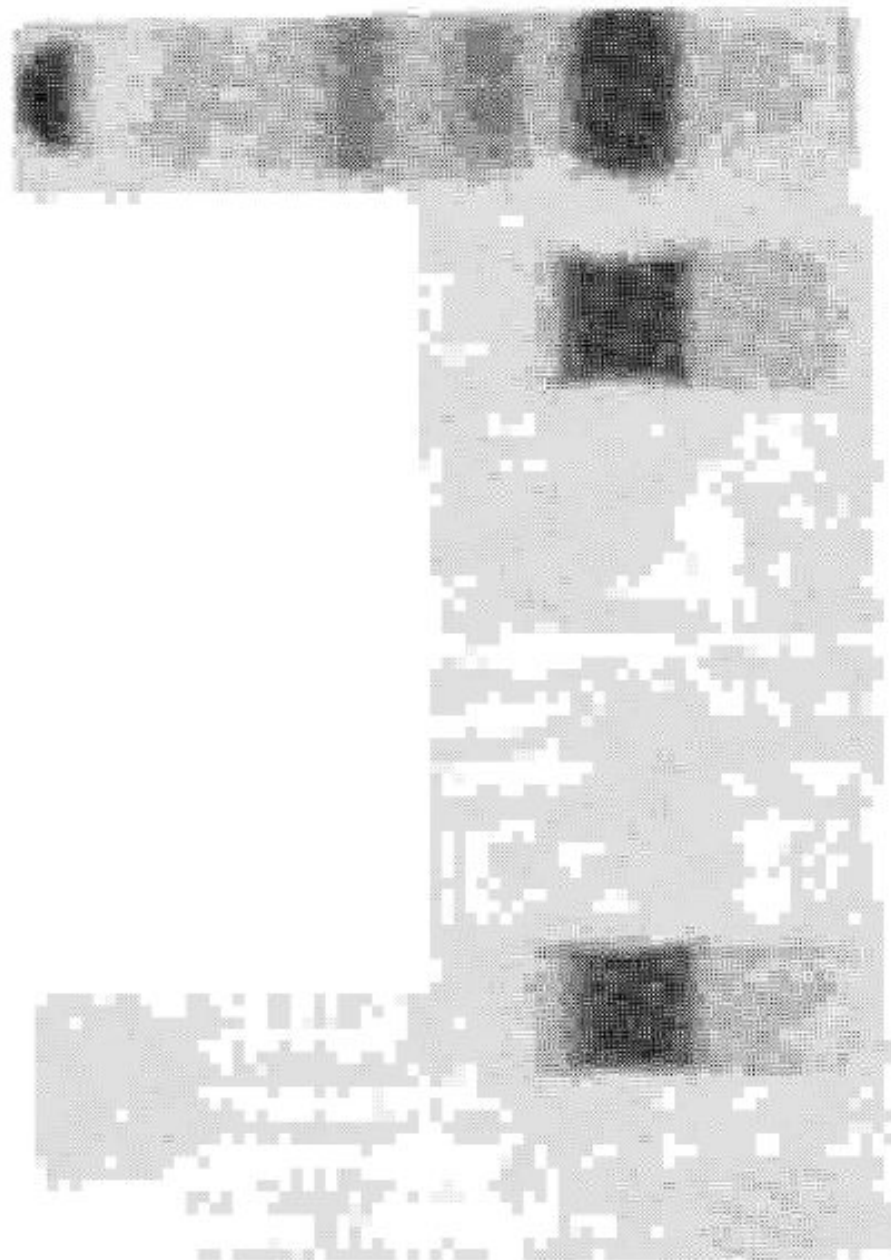
IgG

IgA

IgM

κ

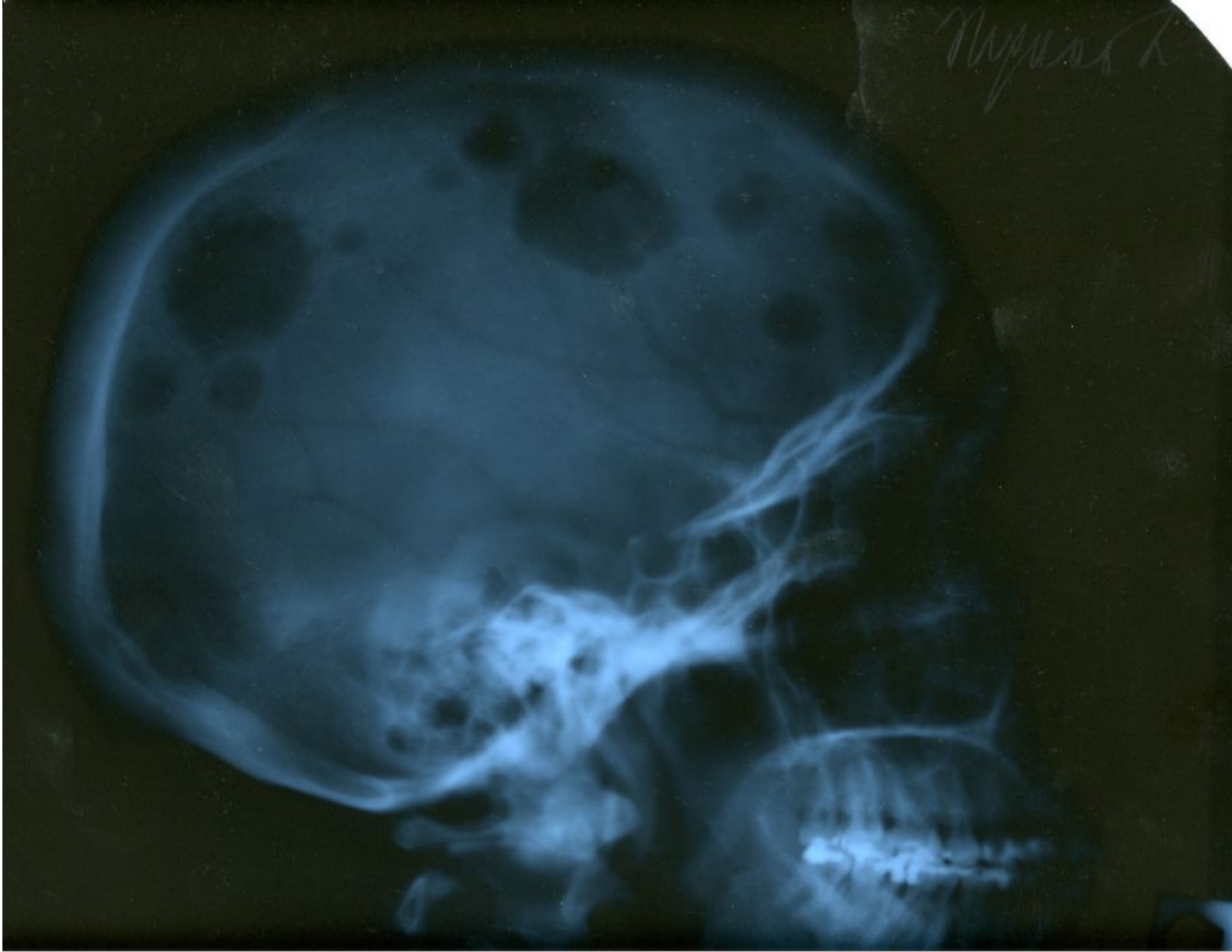
λ



IgG κ



Myriophyllum





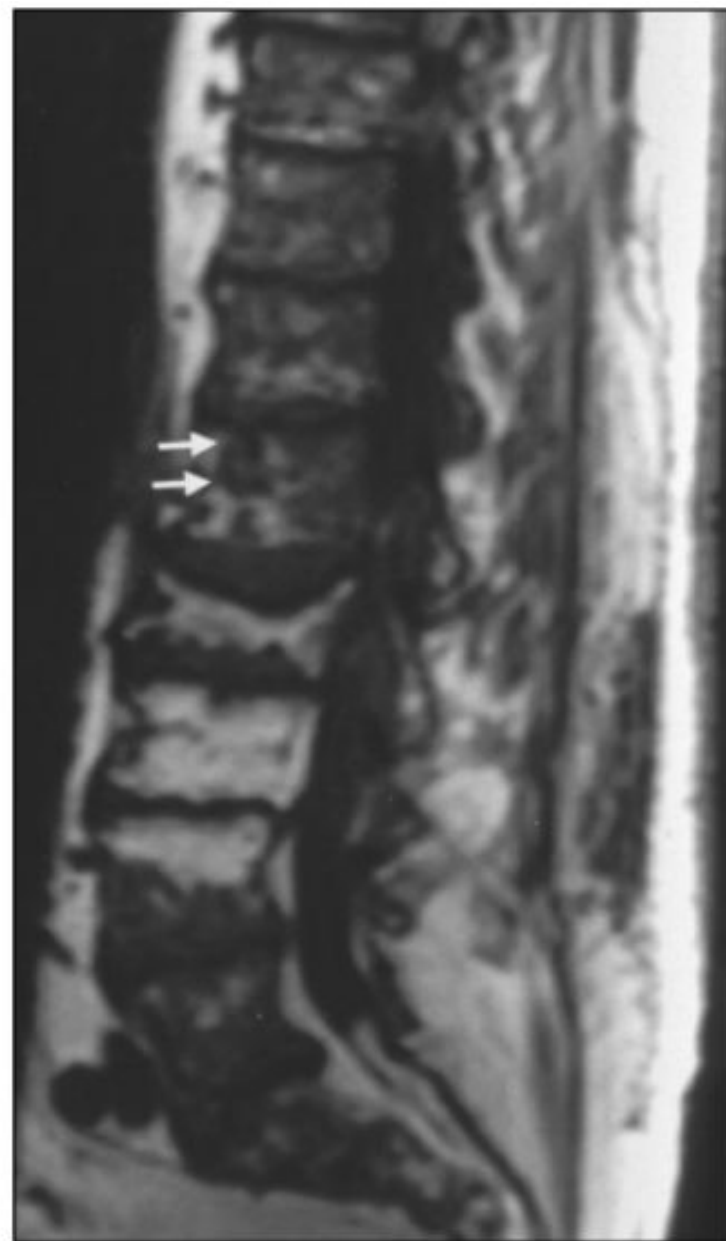
А- рентгенограмма, В- мультidetекторная КТ (МДКТ), С- магнитнорезонансная томография (МРТ)



A



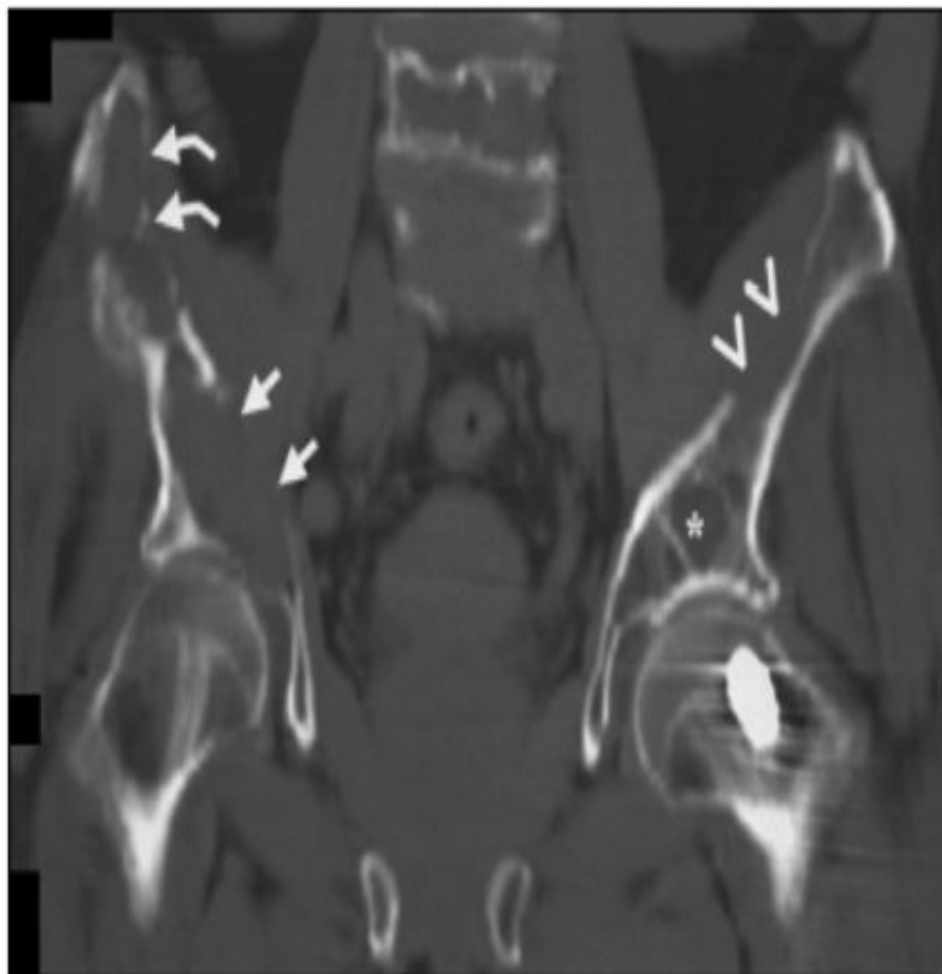
B



C



A



B

A-рентгенограмма, B-МДКТ



Handwritten text, possibly a signature or date, located in the lower right corner of the radiograph.

D



F-3 SEP 2002 11/14083
Nylen, M. B. C.
Feb 1998 64



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

Стадии множественной миеломы по Durie/Salmon.

Стадия	Критерии
1 А,В	Уровень Hb >100 г/л; Нормальный уровень кальция сыворотки; 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 (< 5 остеолитических очагов, легкий остеопороз)
2 А,В	Показатели выше, чем в 1 стадии, но ни один из них не достигает значений, характерных для 3 стадии
3 А,В (В - креатинин > 2 мг/дл)	Уровень Hb<85 г/л; Уровень кальция сыворотки превышает нормальные значения; Множественные поражения костей (≥ 3 литических очагов); Высокий уровень М-протеина: IgG>70 г/л; IgA>50 г/л; Белок Бенс-Джонса при электрофорезе мочи >12 г в сутки (>20 остеолитических очагов, выраженный остеопороз)

ПЭТ при
множественной
миеломе



Durie/Salmon PLUS система стадирования

множественной миеломы

Классификация	ЯМР и/или ПЭТ с 18-фтордезоксиглюкозой
Моноклональные гаммапатии неопределенного значения	Отсутствуют очаги поражения
Стадия IA (тлеющая или индолентная миелома)	Плазмацитома и/или ограниченный очаг
Множественная миелома Стадии IB, IIA/B, IIIA/B.	
Стадия IB	< 5 локальных очагов, диффузная форма легкой степени тяжести
Стадия II A/B	5-20 локальных очагов, диффузная форма средней степени тяжести
Стадия IIIA/B	>20 локальных очагов, диффузная форма тяжелой степени
A – креатинин сыворотки <2 мг/дл, отсутствие внекостномозговых очагов; B - креатинин сыворотки > 2 мг/дл, наличие внекостномозговых очагов;	

Стадии MM по SWOG системе (2003 г)

Стадия I β 2-микроглобулин $< 2,5$ мг/дл

Стадия II β 2-микроглобулин $\geq 2,5 < 5,5$ мг/дл

Стадия III β 2-микроглобулин $\geq 5,5$ мг/дл

альбумин сыворотки ≥ 3 г/дл

Стадия IV β 2-микроглобулин $\geq 5,5$ мг/дл

альбумин сыворотки < 3 г/дл

Прогностические факторы при множественной миеломе

- Возраст
- Соматический статус
- В2-микροглобулин
- Альбумин сыворотки
- Креатинин сыворотки
- Лактатдегидрогеназа
- СРБ
- Уровень гемоглобина в крови
- Количество тромбоцитов

Международный прогностический индекс при ММ

IP1 группа 1 β 2-микроглобулин < 3,5 мг/дл

альбумин сыворотки > 3,5 г/дл

IP1 группа 2 β 2-микроглобулин < 3,5 мг/дл

альбумин сыворотки < 3,5 г/дл

или β 2-микроглобулин 3,5 - 5,5 мг/дл

IP1 группа 3 β 2-микроглобулин > 5,5 мг/дл

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

Стандартный риск (75%)	Высокий риск (25%)
<ul style="list-style-type: none">● FISH транслокация 11;14● FISH транслокация 6;14● гипердиплоидия● Все другие FISH и цитогенетические нарушения	<ul style="list-style-type: none">● FISH делеция 17p● FISH транслокация 4;14● FISH транслокация 14;16● Делеция 13q● Гиподиплоидия

● пролиферативный

индекс плазматических

Индукционная терапия при множественной миеломе

Возраст < 65 лет

ВАД (винкрестин, адриамицин, дексаметазон)

ЦВАД (циклофосфамид, винкрестин, адриамицин, дексаметазон)

ГиперЦВАД

VD (велкейд, дексаметазон)

РАД (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 per os в 1-4 и 11-14-й дни

каждые 28 дней

Лечение осложнений миеломы

Осложнение	Терапевтические подходы
Поражение костей	<ul style="list-style-type: none">● Бифосфонаты (бонефос, аредиа, зомета)● Контроль за болью вплоть до наркотических анальгетиков, отказ от НПВП● Локальное облучение для лечения плазмоцитом и очагов деструкции с рефрактерным болевым синдромом и компрессией корешков● Вертебропластика и кифопластика при определенных повреждениях позвонков для уменьшения боли и

Анемия	<ul style="list-style-type: none">• при симптомах анемии эритропоэтин во время химиотерапии или гемотрансфузии
Инфекции	<ul style="list-style-type: none">• Назначение антибиотиков широкого спектра действия при терапии кортикостероидами• Внутривенный иммуноглобулин для рецидивирующих серьезных инфекций , ассоциированных с гипогаммаглобулинемией• Рассмотрение профилактики <i>Pneumocystis carinii</i>,
Гипер-кальциемия	<p>когда проводится пролонгированная терапия ГКС,</p> <ul style="list-style-type: none">• Внутривенно жидкость и кортикостероиды• Отмена триметоприма-сульфаметоксазола при назначении талидомида• Бифосфонаты

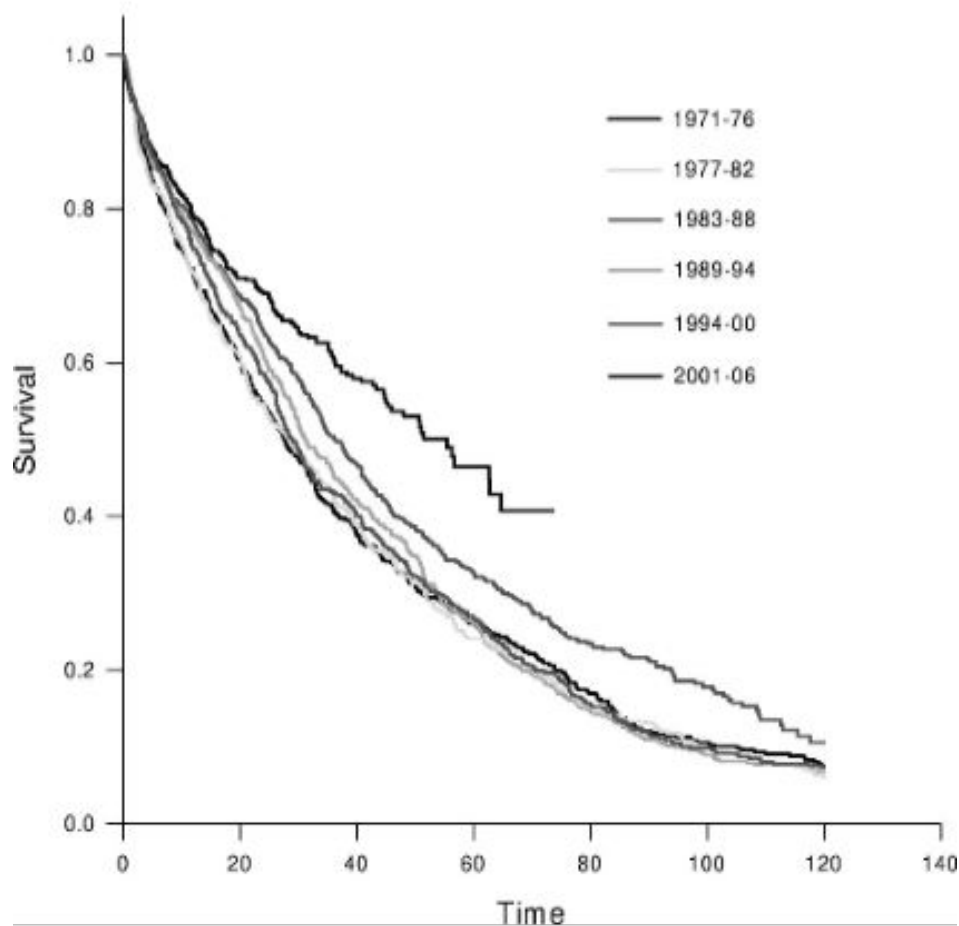
<p>Почечная недостаточность</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Коррекция обратимых причин, таких как дегидратация, гиперкальциемия, гиперурикемии ● Химиотерапия для быстрого контроля за заболеванием, бортезомиб ● Щелочной диурез при ОПН, обусловленной мочекислрой нефропатией, избегать
<p>Синдром гипервязкости</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Плазмаферез при уровне белка более 110 г/л
<p>Тромбофилия</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● плазмообмен при острой почечной ● Профилактическое применение прямых или не прямых антикоагулянтов и дезагрегантов при использовании больших доз

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 дозе 100-140- 200 мг/ м²
- Двойная трансплантация через 3-6 мес

Общая выживаемость больных множественной миеломой



- Анализ выживаемости 2981 больного ММ в клиниках Mayo (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)
- Учет основных факторов риска при выборе тактики лечения. Формирование групп риска (International Staging System –ISS, mSMART classification- Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy).
Atarar et al. Hematology 2006; 15(12): 1316-1326.
Kumar S.K. et al. Blood 2008; 111(5): 2516-2520.
Greipp P.R. et al. J.Clin.Oncol. 2005;23: 3412-3420.
Kumar S.K. et al. Mayo Clin Proc 2000; 75(3): 333-343.

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 MM
- 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 В-клеток, регулирует секрецию IgM нормальными В-клетками ; у больных Макроглобулинемией Вальденстрема наблюдается повышенная экспрессия BLyS в лимфоплазматических клетках

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

Макроглобулинемия Вальденстрема.

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

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

Иммунофенотип – экспрессируют PIgM как на своей поверхности sIgM, так и внутри цитоплазмы cIgM, 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 c-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 ;
- -лимфоплазмочитарная инфильтрация костного мозга (наличие полиморфных В-клеток на разных стадиях созревания: малые лимфоциты, лимфоплазмачитроидные 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- , CD 23+!

Прогностические факторы

- возраст > 65 лет;
- β_2 -микроглобулин >3 мг/л;
- моноклональные IgM > 70 г/л;
- гемоглобин < 115 г/л;
- тромбоциты < $100 \cdot 10^9$;

низкий риск: 1 фактор, исключая возраст;

высокий риск: >2 факторов;

промежуточный риск: 2 фактора, либо старше 65 лет.

Клиническая манифестация макроглобулинемии Вальденстрема

Симптомы	Признаки
<ul style="list-style-type: none">● Слабость, усталость● Симптомы гипервязкости● Ночная потливость● Потеря веса	<ul style="list-style-type: none">● Гепатомегалия - 20%● Спленомегалия -15%● Лимфаденопатия -15%● Пурпура● Уртикарные поражения кожи, макулопапулезные поражения, артропатии
<ul style="list-style-type: none">● Периферическая	<ul style="list-style-type: none">● Протеинурия (легкие цепи)

Признаки синдрома гипервязкости

- Кровотечение из носа и десен, реже – желудочно-кишечные и послеоперационные)
- Пурпура
- Нарушения зрения (размытые границы или потеря зрения)
- Ретинопатия:
 - ретинальные кровоизлияния или экссудация
 - Сосудистая дилатация и сегментация
 - Отек соска зрительного нерва
 - Тромбоз вены сетчатки
 - 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 \leq 100 г/л;
- -число тромбоцитов $< 100 \cdot 10^9$ /л;

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 M2, CHOP
- **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-хлородещксияденозин) 0,12 мг/кг дн 2х часовой в/в инфузией дни1-5
- **Высокодозная химиотерапия с поддержанием ПСКК**
- **Спленэктомия**

Болезни тяжелых цепей

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

В соответствии с классом Н-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 γ 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 variability картины.

Как правило имеет место лимфоцито-плазматическая инфильтрация лимфоузлов, костного мозга или внекостных очагов.

Диагноз устанавливается на основании иммунохимического анализа белков сыворотки и мочи.

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

Заболевание	БТЦ γ	БТЦ α	БТЦ μ
Возраст	Средний возраст 60 лет, могут болеть дети, чаще мужчины	Чаще до 40 лет. В 85% случаев в средиземноморье	После 50 лет лет
Симптомы	Лихорадка, недомогание, слабость, интеркуррентные инфекции из-за синдрома недостаточности антител, ночные поты, потеря веса, Увеличение лимфоузлов, селезенки, печени, поражение нелимфатических органов (кожи, щитовидной железы, слюнных желез)	IgA 2 варианта: Абдоминальный и легочный Хроническая диаррея, мальабсорбция, потеря веса, электролитные нарушения	гепато-спленомегалия, лимфоаденопатия, Клинические проявления как при хроническом лимфолейкозе, но может быть остеодеструктивный синдром и остеопороз

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.