

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ IGM МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

<sup>1</sup>Зуховицкая Е. В. (e7cm@yandex.ru), <sup>1</sup>Фиясь А. Т. (gematolog.lz@gmail.com),<sup>2</sup>Пищик Е. Ф. (pef81@mail.ru.), <sup>2</sup>Чайковская О. П. (oksanagrodno@mail.ru)<sup>1</sup>УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь<sup>2</sup>УЗ «Гродненская областная клиническая больница», Гродно, Беларусь

*В статье представлен случай Igm множественной миеломы у пациентки 58 лет. Приведены данные литературы, клинические проявления, особенности диагностики и проводимой терапии.*

**Ключевые слова:** множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, моноклональный Igm

Множественная миелома (ММ) – это хроническое В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, морфологическим субстратом которого являются атипичные плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин (Ig)[6]. Клональные плазматические клетки способны синтезировать разные типы Ig, и в зависимости от типа выделяют варианты ММ с секрецией IgG(52%), IgA(21%), IgD(2%), IgE (<0<01%), IgM (<0<5%)[5, 6, 7]. Крайне низкое наличие IgM отмечает также Kyle R. A. et al. при исследовании 1027 пациентов с первично выявленной ММ [8]. Повышение уровня IgM в сыворотке крови определяется довольно часто, поэтому важно дифференцировать IgM ММ с другими заболеваниями с повышенной секрецией IgM и в первую очередь – с макроглобулинемией Вальденстрема (МВ)[1].

Annibali O. et al. [5] при ретроспективном исследовании данных 3176 пациентов с моноклональной гаммапатией IgM выявили в 9,9% случаев, из них IgM ММ была диагностирована в 1,2% случаев, что подтверждает редкость наличия данной нозологической формы. Treon S. P. et al. нашли мутацию гена MYD 88L265P в 91% случаев МВ и подтвердили ее отсутствие при МГНГ и IgM ММ. Авторы считают, что отсутствие мутации гена MYD 88L265P при IgM ММ может служить потенциальным новым биомаркером для подтверждения МВ [14].

В исследовании S. R. Schuster et al. приведены критерии различия между IgM ММ и МВ. Авторы считают, что, несмотря на наличие моноклонального IgM, это две разные гематологические нозологические формы с различающейся клиникой и ответом на терапию [11]. IgM ММ определяется как клональное пролиферативное заболевание плазматических клеток с моноклональным IgM, наличием 10% или более атипичных плазматических клеток в КМ и наличием очагов остеолита и/или t(11;14). В сочетании с клиническими (CRAB-синдромом) данными это позволяет дифференцировать IgM ММ от МВ, для которой характерно наличие лимфоаденопатии, органомегалии, гипервязкости сыворотки.

Однако часть пациентов с IgM ММ имеют органомегалию, гипервязкость сыворотки крови в связи с наличием пентамера IgM; хотя наличие t(11;14) специфично для IgM ММ, она бывает не во всех случаях. Donovan K. A., et al. считают для IgM ММ специфичным высокую экспрессию IL-1β, который является потенциальным остеокласт-активирующим фактором [12].

Данные по дифференциальной диагностике основных заболеваний с секрецией IgM приведены в табл. 1 [13].

В исследовании S. Feyler, et al. [7] (10 пациентов с IgM ММ) установлена экспрессия плазматическими клетками CD19, CD27, CD38, CD45, CD 138, цикли-

**Таблица 1.** – Дифференциальная диагностика заболеваний с секрецией IgM

Нозологическая форма	Клинико-гематологические данные
IgM моноклональная гаммапатия неустановленного генеза (МГНГ)	<10% клональных плазматических клеток в КМ и <3 г/л моноклонального IgM без данных макроглобулинемии Вальденстрема
Лимфомы маргинальной зоны	Морфология лимфоузла (нодальная лимфома) или селезенки (селезеночная лимфома)
Лимфомы зоны мантии	Вовлечение лимфоузлов и экстранодальных зон; t(11;14)/циклинD1
Фолликулярная лимфома	Малые лимфоциты с вогнутым ядром и реаранжировкой BCL-2/t(14;18).
Хронический лимфолейкоз, лимфома из малых лимфоцитов	Иммунофенотип CD5+, CD19+, CD20+, CD23+ лимфоцитоз в периферической крови
IgM множественная миелома	Моноклональные плазматические клетки в КМ >10%; наличие очагов остеолита; t(11;14)
Макроглобулинемия Вальденстрема	Лимфоплазмочитарная инфильтрация КМ; наличие мутации гена MYD 88L265P; del(6q).

на D1, MUM1/IRF 4 при отсутствии экспрессии CD56 и CD117; наличие t(11;14) выявлено в 5 случаях. Найдена высокая частота реаранжировки гена IGH. Наличие иммунофенотипа плазматических клеток CD38+, CD138+, CD56–, циклин D1+ подтверждено в исследовании R. Machowicz et al. [6]. Сходные данные приводят R. L. King et al.: иммунофенотип плазматических клеток CD38+, CD138+, MUM1/IRF4+, CD79 выявлен в большинстве случаев; CD117+ в 20% случаев; высокая частота наличия t(11; 14), вовлекающая циклина D1 (CCND1) и ген IGHa с aberrантной экспрессией циклина D1. При этом выражена экспрессия CD19, CD20, CD45 [8]. Отсутствие t(11;14) в 2 случаях IgM ММ выявлено E. Willenbacher et al. при наличии в 25% плазматических клеток реаранжировки гена IGH [9]. В то же время Cabrera Q. et al. основными критериями IgM ММ (3 пациента) считают наличие IgM, независимо от его уровня, более 10% плазматических клеток в КМ, наличие очагов остеолита; при этом t(11;14) выявлена лишь в 38% случаев. Плазматические клетки имели иммунофенотип CD19–, CD45–, CD27–, CD56+ (75%), CD117+ (30%), CD20+ (30%) [10].

S. Atrash et al. предоставили данные 22 пациентов с IgM ММ. Моложе 65 лет – 17 пациентов; IgM к выявлен в 16 случаях [3]. Наличие моноклонального IgM к у пациента с IgM ММ выявлено также в исследовании I. M. Ghrobrialet al. [3]. Данные о преоблада-

нии IgMκ при IgM MM приводят R. Machowicz, et al. [4].

M. S. Grasiāni, U. Lippi приводят наблюдение случая MM с наличием в плазме IgM κ и белка Бенс-Джонса λ (биклональная гаммапатия)[6].

#### Клинический случай

У пациентки Т., 58 лет, при лечении по поводу хронической ревматической болезни сердца (ХРБС) были выявлены изменения в анализе крови: при нормальном уровне эритроцитов и гемоглобина лейкоциты  $1,3 \times 10^9/\text{л}$ , с 19, л 74, м 7, тромбоциты (тр.)  $138,0 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ 2 мм/час. В анализе мочи – белок 0,62 г/л, других изменений не выявлено. С подозрением на агранулоцитоз пациентка переведена в отд. гематологии.

При поступлении жалобы на общую слабость. Кожные покровы чистые, подмышечные лимфоузлы до 1,0 см. Легкие без особенностей. Сердце – выявлено комбинированное поражение митрального, аортального и трехстворчатого клапанов с преобладанием недостаточности; желудочковая экстрасистолия.

Анализ крови при поступлении. Эр  $3,46 \times 10^{12}/\text{л}$ , Нв 103 г/л,  $176 \times 10^9/\text{тр}/\text{л}$ , лейкоциты  $1,71 \times 10^9/\text{л}$ , п 1, с 3, э 1, л 90, м 4, СОЭ 5 мм/час. Общий белок 78 г/л, мочевины 2,3 ммоль/л, креатинин 64 мкмоль/л, билирубин 12 мкмоль/л, АСТ 19 ед/л, АЛТ 16 ед/л, глюкоза 4,2 мкмоль/л, ЩФ 186 ед/л.

Электрофорез белков сыворотки: альбумины 33,3, глобулины α1 4,25, α2 9,6, β2 5,93, γ 4,92 г/л; М-градиент в области β-глобулинов. Электрофорез белков мочи (0,62 г/л): М-градиент в области β-глобулинов. Иммуноэлектрофорез белков сыворотки: IgA0,35 г/л, IgG5,47 г/л, IgM19,88 г/л, легкие цепи κ 338,52, λ 96,99 мг/л. β2-микрглобулин 1,56 мг/л.

Иммунофенотипическое исследование методом проточной цитометрии 23.03.16. В образце костного мозга определяется 15% клональных плазматических клеток с фенотипом CD45–, CD138+, CD19–, CD56–, суκ+ (79%), суIgM+ (87%).

Миелограмма 14.03.16. Костный мозг умеренно богат клеточными элементами, умеренный левый сдвиг. Сумма клеток эритропоэза 21,5%, индекс лейко/эритро 2,6:1. Плазматические клетки разной степени зрелости 23%, встречаются 2-ядерные; лимфоциты 16%. Мегакариоциты в умеренном количестве, слабо функционируют 31%.

УЗИ органов брюшной полости 15.03.16. Данные за ЖКБ; селезенка  $115 \times 37$  мм, контуры ровные, структура однородная. Лимфоузлы брюшной полости и парааортальные не визуализируются. Лимфоузлы подмышечные слева  $12 \times 7$  мм, справа  $10 \times 7$  мм единичные; паховые справа  $18 \times 6$  мм, слева  $12 \times 5$  мм.

Клинический диагноз: IgMκ множественная миелома, I стадия по ISS. Агранулоцитоз. ХРБС: комбинированное поражение митрального, аортального и трехстворчатого клапанов с преобладанием недостаточности; желудочковая экстрасистолия, Н1.

#### Литература

1. Bhatt, V. R. IgM Myeloma or Waldenstrom Macroglobulinemia. Is the Big Question? / V. R. Bhatt, S. Murukutla, M. Naqietal / Medica – a J. Clin. Med. – 2014. – №9(1). – P.72–75.
2. Characteristic and Prognosis of IgM Multiple Myeloma / S.Atrash[et al.] / ASH 2013 Annual Meeting, Abstract 1881.
3. Ghrobrial, I.M.Lymphoplasmacytic Lymphoma versus

#### Обсуждение

IgM MM и MB являются основными нозологическими формами с повышенной секрецией IgM, сходными по своим клинико-лабораторным показателям. В исследовании P. Lin et al., (2005)[13] приведены данные 382 пациентов с секрецией моноклонального IgM (табл. 2).

**Таблица 2.** – Данные 382 пациентов с лимфоидными новообразованиями, ассоциированными с моноклональной IgM парапротеинемией

Нозологическая форма	Количество пациентов (%)	Диапазон IgM(г/л)	IgM средний уровень (г/л)
Лимфоплазмочитарная лимфома/MB	225 (58,9)	2-109	22
Хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов	77 (20,2)	1-21	9
Фолликулярная лимфома	18 (4,7)	1-16	4
Лимфома маргинальной зоны нодальная и экстранодальная	16 (4,2)	2-21	5
Лимфома маргинальной зоны селезенки	11 (2,9)	1-24	4
CD5+CD23–В-клеточная лимфома	8 (2,1)	3-29	5
Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ)	7 (1,8)	2-10	5
Лимфома зоны мантин	11 (2,9)	2-13	4
ДВККЛ+В-клеточные лимфомы низкой степени интенсивности	5 (1,3)	4-30	9
Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома	4 (1,0)	8	8

Дифференциальная диагностика IgM MM и MB затруднена при наличии «перекреста» симптоматики и отсутствии надежных диагностических критериев. При обоих заболеваниях возможно наличие лимфоаденопатии, органомегалии. Повышение вязкости сыворотки бывает при уровне IgM >30 г/л. При MB имеет место выраженная экспрессия CD19, CD20, CD79a; del(6q) определяется в 21-55% и мутация гена MYD 88L265P в 91-93% случаев. Специфическая для IgM MMt(11;14) вовлекает в процесс онкоген BCL-1 и выявляется не всегда; ее выявление наиболее важно на этапе ранней диагностики MM [16]. Наиболее важным маркером опухолевых плазматических клеток являются экспрессия CD138 (синдекан-1) в комбинации с высокой экспрессией CD38 и отсутствием экспрессии CD19. Надежными критериями для установления диагноза IgM MM является также наличие в миеломных клетках циклина D1, MUM1/IRF4. В большинстве случаев миеломные клетки имеют высокую экспрессию CD56, однако экспрессия этого антигена не отмечена при отсутствии очагов остеолитического поражения. Потеря CD56 ассоциируется с более агрессивным течением и тенденцией к диссеминации плазматических клеток в периферической крови. Сочетание этих критериев позволяет достоверно дифференцировать IgM MM от MB и других лимфолиферативных заболеваний с секрецией моноклонального IgM.

#### Literatura

1. Bhatt, V. R. IgM Myeloma or Waldenstrom Macroglobulinemia. Is the Big Question? / V. R. Bhatt, S. Murukutla, M. Naqietal / Medica – a J. Clin. Med. – 2014. – №9(1). – R.72–75.
2. Characteristic and Prognosis of IgM Multiple Myeloma / S.Atrash[et al.] / ASH 2013 Annual Meeting, Abstract 1881.
3. Ghrobrial, I.M.Lymphoplasmacytic Lymphoma versus

IgM Multiple Myeloma / I.M.Ghobrial/ Hematology fellow's conference. – 4.12.2013.

4. Grasiani, M.S. Multiple myeloma with serum IgM kappa and Bence Jones lambda biclonal gammopathy / M. S. Grasiani, U. Lippi / Clin. Chemistry. – 1986. – №32(12). – P.2220–2221.

5. IgM multiple myeloma: Report of four cases and review of the literature / O. Annibali [et al.] / Leukemia & Lymphoma. – 2006. – №47(8). – P.1565–1569

6. IgM multiple myeloma: diagnostic difficulties and results of bortezomib treatment – case report / R. Machowicz [et al.] / OncoReview. – 2014. – №4(4). – P.160–164.

7. IgM myeloma: a rare entity characterized by a CD20-, CD56-, CD117- immunophenotype and the t(11;14) / S. Feyler [et al.] / Br. J. Haematol. – 2008. – №140(5). – P.547–551.

8. IgM Multiple myeloma: Pathologic Evolution of a Rare Entity / R. L. King [et al.] / Am. J. Clin. Pathol. – 2013. – P.519–524.

9. IgM myeloma: more on a rare entity / E. Willenbacher [et al.] / Br. J. Haemat., 2008. – №143(1). – P.146–148.

10. IgM multiple myeloma: more on a rare and heterogenous disease / Q. Cabrera [et al.] / Am. J. Hematol. – 2011. – №86. – P.717–718.

11. IgM multiple myeloma: Disease definition, prognosis, and differentiation from Waldenstrom's macroglobulinemia / S. R. Schuster [et al.] / Am. J. Hematol. – 2010. – №85(11). – P.853–855.

12. IL-1 $\beta$  expression in IgM monoclonal gammopathy and its relationship to multiple myeloma / K. A. Donovan [et al.] / Leukemia. – 2002. – №16. – P.382–385.

13. Lymphoid Neoplasms Associated With IgM Paraprotein / P. Lin [et al.] / Am. J. Clin. Pathol. – 2005. – №123. – P.200–205.

14. MYD 88L265P Somatic Mutation in Waldenstrom Macroglobulinemia / S. P. Treon [et al.] / N. Engl. J. Med. – 2012. – №367(9). – P.826–833.14.

15. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma / R. A. Kyle [et al.] / Mayo Clin. Proc. – 2003. – №78. – P.21–33.

IgM Multiple Myeloma / I.M.Ghobrial/ Hematology fellow's conference. – 4.12.2013.

4. Grasiani, M.S. Multiple myeloma with serum IgM kappa and Bence Jones lambda biclonal gammopathy / M. S. Grasiani, U. Lippi / Clin. Chemistry. – 1986. – №32(12). – P.2220–2221.

5. IgM multiple myeloma: Report of four cases and review of the literature / O. Annibali [et al.] / Leukemia & Lymphoma. – 2006. – №47(8). – P.1565–1569

6. IgM multiple myeloma: diagnostic difficulties and results of bortezomib treatment – case report / R. Machowicz [et al.] / OncoReview. – 2014. – №4(4). – P.160–164.

7. IgM myeloma: a rare entity characterized by a CD20-, CD56-, CD117- immunophenotype and the t(11;14) / S. Feyler [et al.] / Br. J. Haematol. – 2008. – №140(5). – P.547–551.

8. IgM Multiple myeloma: Pathologic Evolution of a Rare Entity / R. L. King [et al.] / Am. J. Clin. Pathol. – 2013. – P.519–524.

9. IgM myeloma: more on a rare entity / E. Willenbacher [et al.] / Br. J. Haemat., 2008. – №143(1). – P.146–148.

10. IgM multiple myeloma: more on a rare and heterogenous disease / Q. Cabrera [et al.] / Am. J. Hematol. – 2011. – №86. – P.717–718.

11. IgM multiple myeloma: Disease definition, prognosis, and differentiation from Waldenstrom's macroglobulinemia / S. R. Schuster [et al.] / Am. J. Hematol. – 2010. – №85(11). – P.853–855.

12. IL-1 $\beta$  expression in IgM monoclonal gammopathy and its relationship to multiple myeloma / K. A. Donovan [et al.] / Leukemia. – 2002. – №16. – P.382–385.

13. Lymphoid Neoplasms Associated With IgM Paraprotein / P. Lin [et al.] / Am. J. Clin. Pathol. – 2005. – №123. – P.200–205.

14. MYD 88L265P Somatic Mutation in Waldenstrom Macroglobulinemia / S. P. Treon [et al.] / N. Engl. J. Med. – 2012. – №367(9). – P.826–833.14.

15. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma / R. A. Kyle [et al.] / Mayo Clin. Proc. – 2003. – №78. – P.21–33.

#### CLINICAL CASE OF IGM MULTIPLE MYELOMA

<sup>1</sup>Zukhovitskaya E. V., <sup>1</sup>Fiyas A. T., <sup>2</sup>Pishchik E. F., <sup>2</sup>Chaykovskaya O. P.

<sup>1</sup>Educational Establishment "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

<sup>2</sup>Healthcare Establishment "Grodno Regional Clinical Hospital", Grodno, Belarus

*The article presents a case of IgM multiple myeloma in a patient aged 58 years. The literature data, clinical manifestations, peculiarities of the diagnosis and therapy are presented.*

**Keywords:** multiple myeloma, Waldenstrom's macroglobulinemia, monoclonal IgM.

Поступила: 05.05.2016

Отрецензирована: 24.05.2016