

TRANSFUZE A HEMATOLOGIE *dnes*

VYDÁVÁ ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ

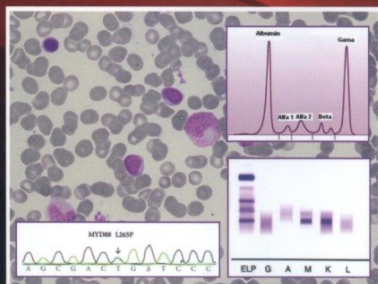
ČASOPIS SPOLEČNOSTI
PRO TRANSFUZNÍ LÉKAŘSTVÍ
A ČESKÉ HEMATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

LISTOPAD 2014
supplementum



DIAGNOSTIKA A LÉČBA WALDENSTRÖMOVY MAKROGLOBULINEMIE

DOPLNĚK Č. 1 K DOPORUČENÍ Z 9/2012
„DIAGNOSTIKA A LÉČBA MNOHOČETNÉHO
MYELOMU“



DOPORUČENÍ VYPRACOVANÁ ČESKOU MYELOMOVOU SKUPINOU (CMG), MYELOMOVOU SEKČÍ ČESKÉ HEMATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP A KOOPERATIVNÍ LYMFOMOVOU SKUPINOU, LYMFOMOVOU SEKČÍ ČESKÉ HEMATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP

INDEXED IN EMBASE/Excerpta Medica
Excerptováno v BIBLIOGRAPHIA MEDICA CZECHOSLOVACA
Indexováno a excerptováno v databázi SCOPUS
EBSCO-Academic Search Complete
Časopis je indexován v Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik Rady vlády pro výzkum a vývoj ČR.

ISSN 1213-5763 (Print)
ISSN 1805-4587 (On-line)
MK ČR E 7391

Morbus Waldenström

— guidelines CMG pro diagnostiku a léčbu v roce 2014

Definice Waldenströmovy makroglobulinémie

1. Monoklonální IgM jakékoliv koncentrace
 2. Infiltrace kostní dřeně malými lymfocyty, plazmocytoidními buňkami a plazmocyty (bez udání hranice v procentech!)
 3. Intertrabekulární typ infiltrace
 4. Povrchový IgM+, CD10-, CD5 + -, CD19+, CD20+ CD22+ CD23- CD25+ CD27+ CD103- CD138+ na plazmocytech.
- Výjimečné popsány případy s odchylkami fenotypu, proto histologie je základem dg.

Pozn. Trepanobiopsie a histologie dřeně je pro diagnózu *conditio sine qua non*.

(Owen 2003 2. Int. Worskhop on Waldenström's macroglobulinaemia, *Semin. Oncol.* 2003;30, 567-584)

Morbus Waldenström – souhrn – část I

(publikace v Transfuzi a Hematologii dnes, 11/2014)

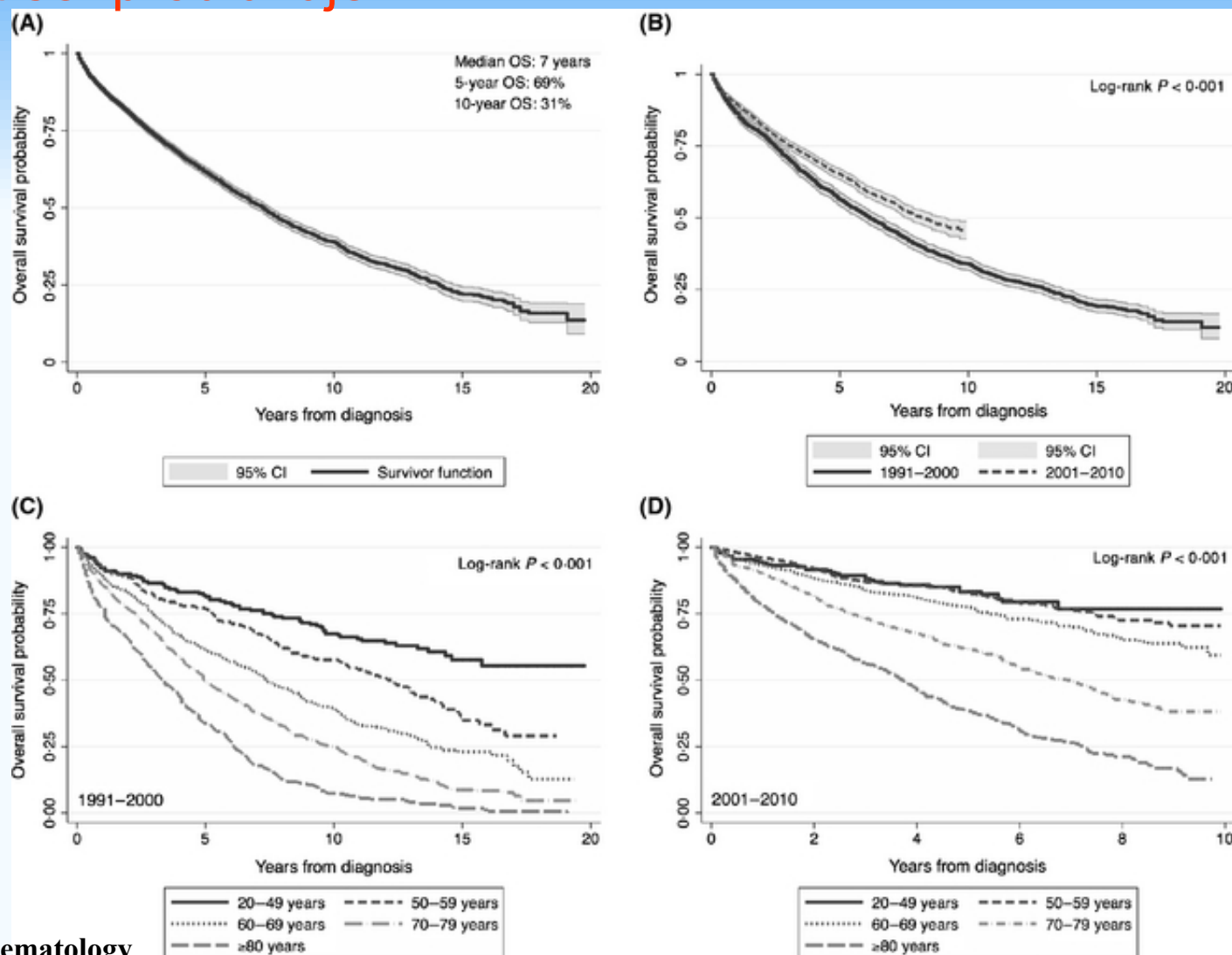
- ✘ Předložené doporučení bylo vypracováno na základech medicíny založené na důkazech s cílem popsat všechny důležité oblasti diagnostiky a léčby Waldenströmovy makroglobulinémie platné v roce 2014.
- ✘ Jedná se o vzácné krevní nádorové onemocnění, pro něž je typická lymfoplazmocytní infiltrace kostní dřeně nebo lymfatické tkáně a přítomnost monoklonálního imunoglobulinu (MIG) typu IgM v séru.
(incidence 3-4 případy/1 milión obyvatel/rok)

Morbus Waldenström – souhrn – část II

(publikace v Transfuzi a Hematologie dnes, 11/2014)

- ✘ Medián přežití v letech 1990-2000 byl 6 let, v letech 2000-2010 byl již 8 let. Medián přežití závisí na věkové kategorii – viz následující graf!
- ✘ Ne samotná diagnóza, ale symptomy nemoci jsou indikací k léčbě, intenzita léčby musí odpovídat stavu nemocného.
- ✘ Pacienti s **asymptomatickou WM** a stabilními parametry krevního obrazu jsou obvykle pouze **sledováni**.

Medián délky přežití se zásadně liší dle věkové kategorie a v průběhu let se prodlužuje !



British Journal of Haematology

Volume 169, Issue 1, pages 81-89, 18 DEC 2014 DOI: 10.1111/bjh.13264

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.13264/full#bjh13264-fig-0001>

Mezinárodní prognostický skórovací systém pro WM (ISSWM) *(Morel P et al, Blood 2009)*

Nepříznivé prognostické faktory:

- 1) věk nad 65 let,
- 2) hemoglobin 115 g/l a méně,
- 3) trombocyty $100 \times 10^9/l$ a méně,
- 4) beta₂-mikroglobulin vyšší než 3 mg/l,
- 5) monoklonální imunoglobulin vyšší než 70 g/l

Riziková kategorie	Skóre	Medián přežití v měsících
Nízké	Věk do 65 let + maximálně 1 další nepříznivý faktor	142,5
Střední	Buď věk nad 65 let, anebo dva jiné nepříznivé faktory	98,6
Vysoké	3 a více nepříznivých faktorů	43

Diagnostická kritéria pro IgM MGUS, symptomatický a asymptomatický WM

IgM MGUS

Sérový monoklonální IgM protein jakékoliv koncentrace a negativní vyšetření kostní dřeně a nepřítomno poškození organismus

IgM related disease negativní vyšetření kostní dřeně + poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem typu IgM

Asymptomatická forma WM

Sérový monoklonální IgM protein jakékoliv koncentrace, lymfoplazmocytní infiltrace kostní dřeně (**není procentový limit!**) nepřítomné známky poškození cílových orgánů jako anémie, konstituční symptomy, hyperviskozita, lymfadenopatie nebo hepatosplenomegalie, které mohou být důsledkem lymfoproliferativní nemoci

Symptomatická forma WM

Sérový monoklonální IgM protein jakékoliv koncentrace, lymfoplazmocytní infiltrace kostní dřeně a současně přítomné známky poškození cílových orgánů jako anémie, konstituční symptomy, hyperviskozita, lymfadenopatie nebo hepatosplenomegalie a jiné, které mohou být důsledkem lymfoproliferativní nemoci a vyžadují léčbu

Histopatologická diagnóza u pacientů s nálezem M-IgM paraproteinu (n=106)

Diagnóza	Owen, 2003, 106 pacientů	Lin, 2005 382 pacientů
WM	56 %	58,9%
MGUS	21 %	Nezahrnutý do analýzy
CLL	9.4%	20 %
DLBCL	4.7%	3.1%
MZL	3.8%	7,06%
FL	2.8%	4.71%
MCL	2.8%	3.16 % a jiné 3 %

Monoklonální IgM se může vyskytnout u všech B lymfoproliferací

Owen, Sem. Oncol. 2003, Lin, Am J Clin Pathol 2005

Klasické syptomy nemoci - indikující léčbu

- **Cytopenie** jedné či více řad Hb < 100 g/l,
trombocyty < $100 \cdot 10^9/l$
- **B-symptomy** (teplota, pokles hmotnosti, pocení)
- **Lymfadenopatie +organomegalie Infiltrace** jakéhokoliv orgánu či tkáně ve vzácných případech
- **Osteolýza** jen zcela výjimečně

Depozita monoklonálního IgM ve formě AL-amyloidu – vzácné (ledviny 56 %, Srdce 32 %, játra 41 %, noduli 22 %, prognóza nepříznivá, hematologická respons 59 % orgánová 12 % (*Wechalaker, Hematologica 2007, Suppl 2, s. 96*))

Depozita kompletní molekuly IgM v tkáních v neamyloidové podobě (kůže, GI trakt a jiné)

Koagulační poruchy a trombocytopenie

Příznaky hyperviskozity způsobené monoklonálním imunoglobulinem IgM

Krvácení ze sliznic	Gingiva, epistraxe, gastrointestinální, postoperativní
Poruchy zraku	Zhoršení vizu, retinální tromboza, krvácení do retiny, exsudáty a edém papily
Neurologické	Bolesti hlavy, závratě, poruchy sluchu, diplopie, somnolence a koma paraproteine, centrální krvácení
Kardiální	Srdeční Insuficience



Cytogenetika lymfoplazmocytárního lymfomu

- V 50 % případů delece 6q, v některých pracech je delece hodnota jako negativní prognostický faktor
- MYD88 somatická mutace přítomná u 90 % MW – klíčová část Toll-like receptor deregulovaná MYD88 mutace přispívá k proliferaci lymfoplazmocytů – v budoucnu možná budou nové léky cílící právě na tuto mutaci.
- Typický je nepřítomnost translokace postihující locus pro gen těžkého řetězce imunoglobulinu (IGH locus). t(9;14). Translokace v genu pro těžký řetězec a delece 13q14 (častá u myelomu) je výjimečná u MW.
- Stejně tak delece 17p13.1 (p53 locus) jsou vzácná a pokud se vyskytnou, jsou spojeny s výraznou infiltrací kostní dřeně

Schop: Cancer Genetics Cytogenetics 2006; 169: 150-153.

Rossi D: Role of MYD88 in lymfoplazmocytic lymphoma – diagnosis and pathogenesis. Hematology. Am Soc Hematol. Educ Program 2014; (1) 113-118

Mezinárodní prognostický skórovací systém pro WM (ISSWM) *(Morel P et al, Blood 2009)*

Nepříznivé prognostické faktory:

- 1) věk nad 65 let,
- 2) hemoglobin 115 g/l a méně,
- 3) trombocyty $100 \times 10^9/l$ a méně,
- 4) beta₂-mikroglobulin vyšší než 3 mg/l,
- 5) monoklonální imunoglobulin vyšší než 70 g/l

Riziková kategorie	Skóre	Medián přežití v měsících
Nízké	Věk do 65 let + maximálně 1 další nepříznivý faktor	142,5
Střední	Buď věk nad 65 let, anebo dva jiné nepříznivé faktory	98,6
Vysoké	3 a více nepříznivých faktorů	43

Morbus Waldenström – souhrn – část III

(publikace v Transfuzi a Hematologii dnes, 11/2014)

- ✘ V posledních letech se léčebné přístupy změnily vlivem zavedení kombinací s monoklonální protilátkou antiCD20 - **rituximabem** a některými novými léky včetně **bortezomibu** a **bendamustinu**.
- ✘ U vhodných pacientů s WM zůstává užitečnou léčebnou možností provedení **transplantace křevetvorných buněk**.
- ✘ **Monoterapie antiCD20 protilátkou** – *IgM related disease*, - IgM neuropatie, cold agglutinin disease aj. nebo mírnější cytopenie než uvedené limity.

Morbus Waldenström – souhrn – část IV

(publikace v Transfuzi a Hematologii dnes, 11/2014)

- ✘ Pacienti s klinicky významnou symptomatologií, například těžkou cytopenií, symptomatickou lymfadenopatií nebo hyperviskozitou, mohou být léčeni rituximabem v kombinaci s kortikoidem a alkylační látkou.
- ✘ U pacientů se symptomatickým relapsem WM po předchozí léčebné odpovědi trvající více než 2 roky je doporučováno opakování iniciální terapie.
- ✘ Pro nemocné s nedostatečnou odpovědí na iniciální terapii nebo léčebnou odpovědí kratší než 2 roky je nutné zvolit alternativní léčebnou strategii.

MW: souhrn doporučení k diagnostické části - část I -

- ❏ **Monitorování koncentrace MIG IgM** by mělo být prováděno v jedné laboratoři a za použití jednotné metodologie (*stupeň důkazu A, úroveň I*).
- ❏ **Vyšetření kostní dřeně**, nejlépe **trepanobiopsie** s adekvátní imunofenotypizační analýzou, je nezbytné pro stanovení diagnózy WM (*stupeň důkazu A, úroveň I*).
- ❏ **Biopsie tkáně** je doporučována u všech pacientů se suspektní histologickou transformací (u části nemocných s WM může dojít k transformaci do DLBCL) (*stupeň důkazu A, úroveň I*).
- ❏ U pacientů se symptomatickou periferní neuropatií je doporučováno **vyšetření anti-MAG protilátek** (*stupeň důkazu A, úroveň I*).

MW: souhrn doporučení k diagnostické části - část II -

- Provedení CT vyšetření (hrudníku, břicha, pánve) lze nahradit PET-CT vyšetřením, je doporučováno u všech symptomatických pacientů před zahájením chemoterapie (*stupeň důkazu B, úroveň II*). **Cytogenetická analýza a další genomická vyšetření** jsou v rámci rutinní diagnostiky MW prozatím spíše fakultativní (*stupeň důkazu B, úroveň II*). **PCR vyšetření mutace MYD88 genu** může napomoci v rámci diferenciální diagnostiky WM oproti MM, lymfomy marginální zóny však tuto mutaci mohou také mít. Další hodnocení prognostického významu genomických změn a chromosomálních aberací je vhodné, ideálně v rámci prospektivních klinických studií (*stupeň důkazu B, úroveň II*).

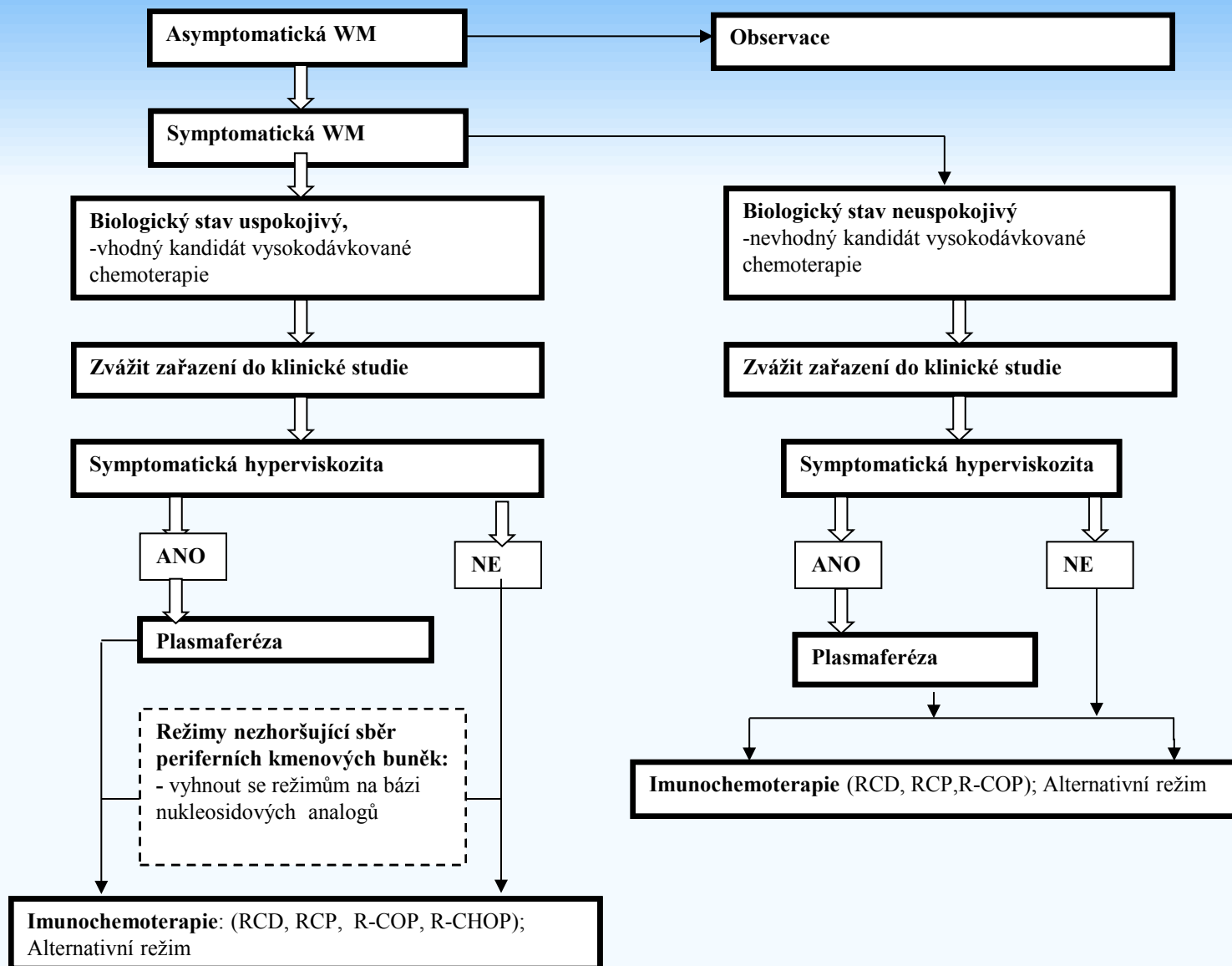
MW: souhrn doporučení k terapeutické části - léčba první linie – část I

- ✿ Pacienti se symptomatickou WM by měli být léčeni režimem obsahujícím **rituximab** (*stupeň důkazu A, úroveň I*).
- ✿ **Vhodnými kombinovanými režimy pro iniciální léčbu WM** jsou např.: dexamethason+rituximab+cyklofosfamid (DRC), rituximab+alkylační látka+kortikoid (režimy R-COP, R-CP, R-CHOP), dále bendamustin+rituximab (BR).
- ✿ **Purinová analoga** lze použít také v rámci první linie, *nicméně pro jejich nežádoucí účinky obzvláště v kombinaci s alkylačními cytostatiky se doporučuje je použít spíše v rámci druhé linie léčby* (kombinace fludarabin+rituximab nebo FCR - fludarabin+cyklofosfamid+rituximab).

MW: souhrn doporučení k terapeutické části - léčba první linie – část II

- ✿ **Volba režimu u konkrétního pacienta** vyžaduje komplexní zhodnocení zahrnující *performance status*, klinický stav včetně renálních funkcí, přítomnost komorbidit a zvažení, zda pacient není vhodným kandidátem pro pozdější transplantační léčbu (*stupeň důkazu B, úroveň II*).
- ✿ **Chlorambucil** zůstává možnou terapií u starších fragilních pacientů s WM (*stupeň důkazu B, úroveň II*). **Perorální fludarabin** je upřednostněn, je-li k dispozici, před perorálním chlorambucilem. Oba léky jsou účinnou léčebnou variantou u této skupiny nemocných (*stupeň důkazu A, úroveň Ib*).

Primoléčba MW



Přehled doporučených léčebných režimů u WM – část I

Režim DRC (*Dimopoulos 2007*)

Složení: rituximab 375 mg/m² inf. iv. den 1.;
cyklofosfamid 100 mg/m² p.o. 2x denně den 1.-5.,
dexametazon 20 mg i.v. den 1. před aplikací rituximabu
Opakování cyklu: á 3 týdny, doporučený počet cyklů 6 až 8

Režim DRC (*verze CMG junior – do 65 let věku*)

Složení: rituximab 375 mg/m² inf. iv. den 1.;
cyklofosfamid 500 mg/m² inf. iv. den 1. a 15.,
dexametazon 20 mg p.o. den 1.-4. a den 15.-18.
Opakování cyklu: á 4 týdny, doporučený počet cyklů 6 až 8

Režim DRC (*verze CMG senior – nad 65 let věku*)

Složení: rituximab 375 mg/m² inf. iv. den 1.;
cyklofosfamid 600 mg inf. iv. den 1. a 15. nebo cyklofosfamid 50 mg tbl p.o. denně,
dexametazon 20 mg p.o. den 1.-4. a den 15.-18.
Opakování cyklu: á 4 týdny, doporučený počet cyklů 6 až 8

Režim R-CHOP (*Buske 2009*)

Složení: rituximab 375 mg/m² inf. i.v. den 1.;
cyklofosfamid 750 mg/m² inf. iv. den 1.;
doxorubicin 50 mg/m² inf. iv. den 1.;
vincristin 2 mg iv. den 1.;
prednison 100 mg denně p.o. den 1.-5.
Opakování cyklu: á 3 týdny, doporučený počet cyklů 6 až 8

Přehled doporučených léčebných režimů u WM – část I

Režim BR (rituximab+bendamustin) (*Rummel 2013*)

Složení: rituximab 375 mg/m² i.v. infuze den 1.,
bendamustin 90 mg /m² i.v. infuze den 1. a den 2.;
Opakování cyklu: á 4 týdny, doporučený počet cyklů 6

Režim FR (rituximab+fludarabin) (*Treon 2009*)

Složení: rituximab 375 mg/m² i.v. infuze den 1.;
fludarabin 25-30 mg/m² i.v. infuze den 1. až den 5.;
Opakování cyklu: á 4 týdny, doporučený počet cyklů 4-6

Režim FCR (rituximab+cyklofosfamid+fludarabin) (*Tedeschi 2012*)

Složení: rituximab 375 mg/m² i.v. infuze den 1.;
fludarabin 25 mg/m² i.v. infuze den 1. až den 3.;
cyklofosfamid 250 mg/m² inf. iv. den 1. až den 3.;
Opakování cyklu: á 4 týdny, doporučený počet cyklů 4-6

Režim rituximab v monoterapii (*Treon 2005*)

Složení: rituximab 375 mg/m² inf. i.v. – aplikace v týdenních intervalech 4x po sobě;
alternativou je podání 1., 2., 3., 4., a pak 9., 10., 11. a 12. týden.

MW: souhrn doporučení k terapeutické části - léčba druhé a další linie - část I

- ◆ Pacienty s klinicky asymptomatickým relapsem projevujícím se pouze postupným vzestupem MIG je vhodné pouze sledovat a **léčbu zahájit až v případě klinicky významné progresy WM** (*stupeň důkazu A, úroveň I*).
- ◆ Pacienti by měli znovu dostat **režim obsahující rituximab**, pokud je exprimován znak CD20. Používány jsou režimy obdobné jako v léčbě první linie, ale také režimy obsahující bortezomib nebo purinová analoga (např. FR, FCR, BR -bortezomib+rituximab). Volba režimu vyžaduje komplexní zhodnocení klinického stavu u konkrétního pacienta a také zvážení potenciální možnosti provedení SCT (*stupeň důkazu B, úroveň II*).
- ◆ **Opakování léčby z první linie je možné**, pokud dojde k relapsu nemoci po delší době (obvykle > 1-2 roky) (*stupeň důkazu B, úroveň II*).

MW: souhrn doporučení k terapeutické části - léčba druhé a další linie - část II

- ◆ Režim obsahující bortezomib je potenciální alternativou léčby symptomatického relapsu WM, preferovány jsou režimy s týdenním podáváním bortezomibu s cílem předejít neurologické toxicitě, doporučována je profylaxe proti HZV reaktivaci (stupeň důkazu B, úroveň II).
- ◆ Mladší pacienti (do 65 let věku) s chemosenzitivním relapsem WM jsou kandidáty pro provedení transplantace a měli by být diskutováni s transplantačním centrem (stupeň důkazu B, úroveň II).
- ◆ V ČR v roce 2014 je použití rituximabu, bortezomibu a bendamustinu při léčbě WM možná pouze se schválením revizního lékaře příslušné zdravotní pojišťovny.
- ◆ Standardně jsou v ČR v roce 2014 pro léčbu Waldenströmovy makroglobulinémie hrazena zatím pouze klasická cytostatika, kortikoidy a fludarabin.

Tolik k obsahu guidelines – ale nic v životě není tak jednoduché, jak se na první pohled zdá, co vše může být symptomem indukujícím léčbu MW?



*Monoclonal immunoglobulin IgM
related disease:* M-IgM může být
zaměřen proti autoantigenům!

U 71 % ze 172 osob s IgM gamapatií
laboratorně prokázána vazba monoklon.
IgM na jeden či více autoantigenů,
ale ne vždy symptomatická.

Tedy častější než u monoklonálních
imunoglobulinů typu IgG a IgA.

Stone MJ, McElroy A, Pestronk P, et al. Human monoclonal macroglobulins with antibody activity. Semin Oncol 2003; 30: 318-324-

Carlizzi G, Ciarla MV, Diluzio A, et al. Autoantibodies in patients with monoclonal gammopathies. Ann N.Y. Acad Sci. 2007; 1107: 206-2011

Nejčastější autoimunitní projevy monoklonálního imunoglobulinu typu IgM

- Antierytrocytární protilátky, nemoc chladových aglutininů, antitrombocytární protilátky,
- Kryoglobulinémie
- Koagulopatie
- Neuropatie

Atienza J, Bockorny B, Dadla A, et al. Inflammatory and immune-related conditions associated with Waldenström macroglobulinemia: a single center experience. Leuk Lymphoma. 2014 Aug 20:1-2. [Epub ahead of print]

Bockorny B, Atienza JA, Dasanu CA. Autoimmune manifestations in patients with Waldenström macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2014 Dec;14(6):456-9..

Zjištěná protilátková aktivita u 57 pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií

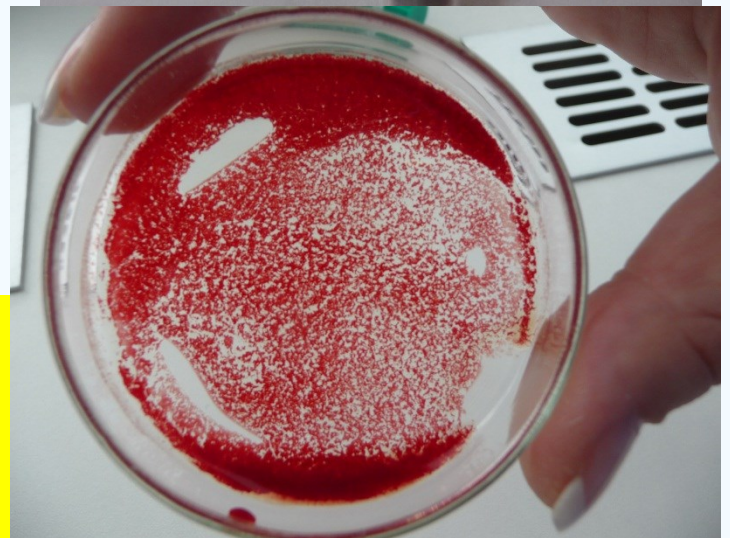
Coombs pos AIHA	9	16 %
Revmatoidní artritida s pos. revmatoidním faktorem	9	16 %
Žaludeční vředy s protilátkami proti parietálním buňkám	7	12 %
Antifosfolipidový syndrom způsobený M-IgM	6	11 %
Imunitní trombocytopenická purpura (ITP)	5	9 %
Antinukleární protilátky (ANA)	5	9 %
Senzomotorická periferní neuropatie	5	9 %
Thyreoiditis s protilátkami proti thyreoglobulinu	3	5 %
Hemolytická anémie s chladovými aglutininy	3	5 %
Iridocyklitis	2	4 %
Sjögrenův syndrom s protilátkami typu SSA, nebo SSB	2	4 %
Systémový lupus erythematoses	1	2 %
Biliární cirhóza s protilátkami proti mitochondriím	1	2 %
Temporální artritida	1	2 %
Glomerulonefritida s protilátkami proti basální membráně	1	2 %
Myelopatie (séronegativní)	0	1 %
Myastenia gravis	1	2 %

Jonsson V, Autoimmunity in Waldenström's macroglobulinemia. Leukemia Lymphoma 1999; 34 (3-4).373-379.



Chladové aglutininy IgM – v chladu akrocyanóza, aglutinace na sklíčku a hemolýza ve zkumavce při pokojové t.

Problém pacientů s chladovými aglutininy – infekce (horečka) zvýší koncentraci komplementu a výrazně zvýší intenzitu hemolýzy!



Kryoglobulinémie I.

(agregace pouze monoklonálního IgM a obliterace cév)

Kryoglobulinémie II

*Imunokomplexy monoklonálního IgM s polyklonálními IgG
často při asociaci MW + hepatitida C – imunokomplexová
příznaky = pozitivita RF*

Kožní ulcerace,
infarkty konečků
prstů, purpura,
livedo retikularis,
neuropatie,
edémy, artralgie,
Raynaudův
fenomén,
nefropatie



Schnitzlerův syndrom = urtika, monoklonální IgM, teploty, artralgie – kompletní remise při léčbě - anakinra -Kineret



M-Ig indukovaný sklédém

V obou případech při vymizení monoklonálního imunogl. vymizely kožní symptomy

M-Ig indukovaný pemphigus.



Myopatie související s M. Waldenström

- Hemoglobin 107 g/l (N 120-160 g/l),
- APTT 46,1s (1.38 R).
- Monoklonální IgM lambda v konc. 14,7g/l v séru.
- Myoglobin 250 ug/l (N=25-58 ug/l) v séru
- Kreatinkináza 12 ukat/l. (N= 0,43-2,34 ukat/l) v séru + bolesti svalů což přivedlo paní k yšetření.
- Histologie kostní dřeně: 10-30% infiltrace lymfoplazmocyárním lymfomem
- Cytologie aspirátu: bez jednoznačného závěru
- Závěr: Waldenströмова makroglobulinémie
- (Incidence MW = 0,38/100 000, MM =4 /100 000)

Monoclonal -Imunoglobulin IgM related disease

Tento stavu může být při histologicky prokázané
diagnóze Morbus Waldenström=
lymfoplazmocyární lymfom v kostní dřeni,

Pak se léčí dle doporučení pro MW

V případě histologicky neprůkazné infiltrace
lymfoplazmocyárním lymfomem a poškození
organismu M-IgM je těžiště léčby v
rituximabu a případném přidání další léků



*Dimopoulos MA, Kastritis E, Owen RG, et al.. Treatment recommendations for patients
with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus.*

Blood. 2014 Aug 28;124(9):1404-11..

Podobně jak rychle se
mění jaro, tak rychle
se mění poznání
Waldenströmovy
nemoci





Acta Medica Scandinavica. Vol. CXVII, fasc. III—IV, 1944.

(From Med. Clin. Akad. Hospital, Uppsala (Sweden). Chief: Prof. G. Bergmark).

Incipient myelomatosis or «essential» hyperglobulinemia with fibrinogenopenia — a new syndrome?

By

JAN WALDENSTRÖM.

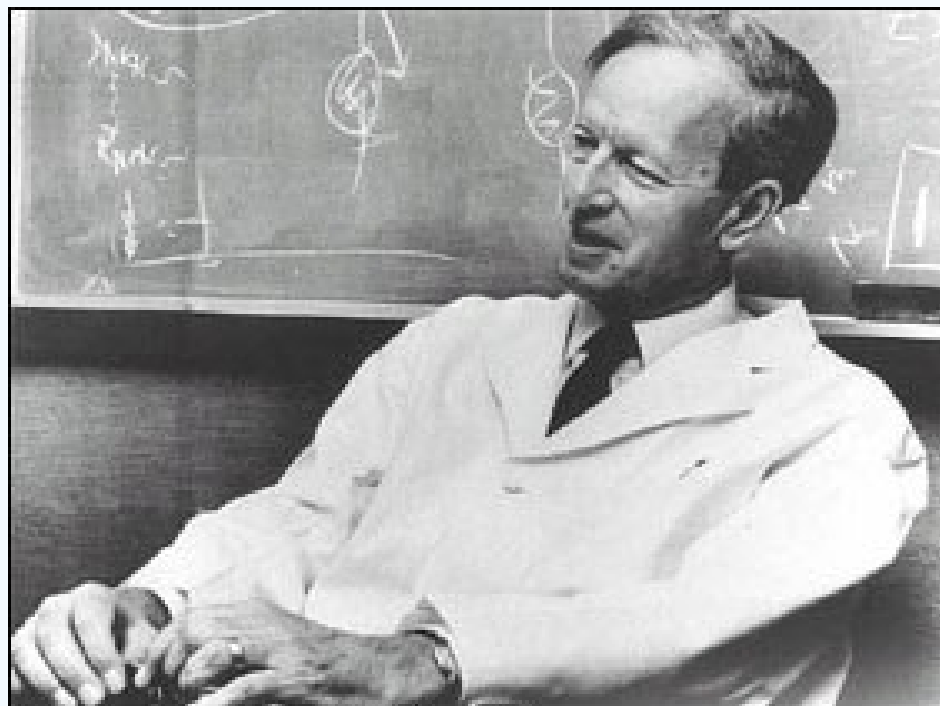
Submitted for publication September 2, 1943.

Popis dvou pacientů s lymfadenopatií, hepatosplenomegalií, lymfocytoidními a plazmacelulárními buňkami v kostní dřeni a extrémně vysokou viskozitou krve.

GUIDELINS CMG
2014 shrnují vše
klinicky relevantní k
léčbě morbus
Waldenström z pozice
roku 2014

Závěrem

to co vedlo k poznání MW –
vnímání jevů, jejich popis a
hledání souvislostí, posouvá
stále vědění dále a dále



Doctor Jan Gosta Waldenström