

Waldenströmova makroglobulinémie

Definice nemoci

- Monoklonální IgM v jakékoliv koncentraci
- Infiltrace kostní dřeně malými lymfocyty, které vykazují *plasmocytoid/plasma cell* diferenciaci
- Intertrabekulární typ infiltrace – podporuje diagnózu
- Povrchové antigen: IgM, CD10- CD19+ CD20+ CD23- CD25+ CD27+ FMC7+CD103- CD138

Epidemiologické údaje

- Data z ČR nejsou
- Data z USA - muži 0,34 a ženy 0,17/100 000 (Desikan 2002)
- Dle těchto dat na 10 -11 mužů s myelomem připadá 1x Waldenström?
- Data z USA - muži 0,61 a ženy 0,25 /100 000 a v Anglii 1,03/100 000 celkem (Johnson 2006)

Míra agresivity nemoci a prognóza nemocných

- Medián přežití starší práce kolem 5 let
- Data z Mayo clinic medián přežití 6,4 roku, medián disease specific survival 11,2 roku
- Problém:
Interval přežití se počítá od stanovení dg., tu lze stanovit jediné trepanobiopsií, ne cytologií – otázka v jaké fázi vývoje nemoci se provádí trepanobiopsie – z hlediska pacienta je oprávněné dělat SP pokud jsou symptomy nemoci, v asymptomatické fázi není trepanobiopsie a přesunutí pacienta z kategorie MGUS do Waldenströma přínosné, z hlediska poznání nemoci to přínosné je.

Příznaky nemoci

- B symptomu
- Příznaky z insuficience kostní dřeně – cytopenie
- Příznaky plynoucí z lymfadenopatie případně hepatosplenomegalie
- Příznaky ze zvýšení viskozity
- Příznaky oběhové ze zvýšeného objemu plazmy a hyperviskozity (dekompenzace, bolesti hlavy, demence)

Příznaky Waldenströmovy makroglobulinémie

- Toxické projevy M-IgM: kryoglobulinémie, neuropatie, nemoc chladových aglutininů s hemolýzou
- Osteolýza skeletu – není častá, ale je možná, podobně jako u všech lymfomů
- Infiltrace mimolymfatické tkáně – vzácné, kožní morfy, CNS infiltrace difuzního charakteru

K diagnostickým kritériím

- Koncentrace monoklonálního IgM není diagnostické kritérium, snížení polyklonálních imunoglobulinů není vždy přítomno a na stanovení dg. nemá vliv (na rozdíl od MM)
- Cytogenetika: delece 6q v 50% případů bez jasného prognostického významu
- Nevyskytuje se translokace IGH lokusu, takže není t(14;18) a t(11;14) negativní výsledek podporuje M. Waldenström

Základní vyšetření

- Zobrazení lymfadenopatie jako u lymfomů, nenašel jsem informaci i přínosu PET
- Vyšetření kostní dřeně histologickou metodou
- Laboratorní vyšetření jako u mnohočetného myelomu

Indikace k léčbě

Stanovení dg. M. Waldenström samo o sobě není důvodem zahájení léčby, důvodem k zahájení léčby jsou symptomy

- A) příznaky hyperviskozity (fundus paraproteinemicus, neurologické projevy)
- B) Periferní neuropatie
- C) Amyloidóza z lehkých řetězců
- D) Symptomatická kryoglobulinémie
- E) Cytopenie HB < 100 g/l, trombo $< 100 \times 10^9/l$

Léčba hyperviskozity

- Plazmaferéza 1-2 s výměnou 1-1,5 plazmatického objemu
- U pacientů rezistentních na léčbu uvádí zahraniční prameny, že plazmaferézu lze provádět opakovaně až do smrti nemocných (v ČR není ekonomicky možné)

Léčba

- Alkylační cytostatika, chlorambucil, jednoho zda pulsní či kontinuální, RR kolem 50-60%, CR výjimečně. Medián přežití při této léčbě 5,4 roku (Kyle 2000)
- Léčené režimy s CFA – snad o něco více léčebných odpovědí dle fáze II (Johnson 2002)
- Fludarabin v monoterapii – u primárně rezistentních či relabujících 30-40% léčebných odpovědí

Léčba

- **Kombinace fludarabinu s cyklofosfamidem**

První zpráva je z roku 2003: u 11 nemocných 53% PR (Dimopoulos 2003)

Cladribin – u nově diagnostikovaných nemocných RR 40-85 odpovědí

Thalidomid -25% RR

Rituximab 4x během 1 měsíce RR 30-48%

Trvání remise 16-29 měsíců

Zvýšení dávky na 8 aplikací v 1.-4. týdnu a v 12.-16. týdnu dále zvýšení počtu aplikací

Léčba

- CHOP – RR kolem 50%
- R-CHOP dále zvýšen počet RR, 3/13 CR a 8/13 PR (Trean 2005)
- Sildenafil – u muže ve věku 80 let při aplikaci 50 mg 1x týdně vymizel paraprotein, výrazný pokles M-Ig v průběhu aplikaci u dalších 4 mužů (Trean 2004)

Léčba

- Vysokodávkovaná chemoterapie s auto či alogenní transplantací
- Publikovány nevelké sestavy pacientů, metodicky je to schůdné, vyhodnotit vliv na osud nemocných pro malý počet nemocných nelze stanovit

Nepříznivé prognostické faktory

Univariální analýza

- Věk nad 65 let
- Hepato a splenomegalie
- Zvýšený beta 2 mikroglobulin
- Anémie do 100 g/l a trombocytopenie do $100 \times 10^6/l$
- Albumin pod 40 g/l
- Koncentrace M-IgM nemá prognostický význam

R-FC režim

- Celkem 6 pacientů léčeno R-FC
- Současná doba remisí je
25...13...26...19...22 měsíců
- Zatím nikdo nezrelaboval
- Komplikace:
 - 1x MDS-AML
 - 1x karcinom střeva – nezapomínat na preventivní vyš. Pravděpodobnost duplicit u našich pacientů je vyšší.

IgM gamapatie

- V seznamu 45 gamapatií IgM
- Z toho 3x IgM myelom
- Přesná dif. Dg. kdo je MGUS IgM a kdo je Waldenström IgM není možná – nejsou trepanobiopsie kostní dřeně, obvykle se provádí až při symptomatické choroby, takže na otázku, jak dlouho trvá u nás asymptomatická fáze Waldeströmovy choroby neznáme odpověď.

Závěry

- IgM gamapatie – histologie dřeně fakultativní či obligátní???
- Cytogenetika dřeně – není prokázán prognostický přínos.
- Imunohistochemie dřeně – je definována standardní CD exprese, je však výjimečně prokazována pozitivita CD znaků, které jsou typicky negativní (CD5, CD23). Bylo by možné analyzovat prognostický přínos. Byla by to otázka na pathology, zda by mohli zpětně dobarvit, pokud by bylo dosti klinických dat.
- Evidence pacientů – počítačový systém diskutován.
- Pacientů máme hodně, nicméně závěry podobně jako MAO clinic zpět k roku 1990 dělat nemůžeme pro obtížnou dohledatelnost dat a jiný způsob hodnocení histologie před rokem 2000.