

Макроглобулінемія Вальденстрема: загадка одного клінічного випадку

М.М. Прокопів¹, О.І. Полухович¹, О.А. Кисельова², Т.І. Ілляш¹

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

²ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», Київ, Україна

Анотація. Представлено клінічний випадок пацієнта з макроглобулінемією Вальденстрема, що ускладнена периферичною нейропатією нижніх кінцівок. Описано перебіг захворювання, симптоми, діагностичні заходи та лікувальну тактику.

Ключові слова: макроглобулінемія Вальденстрема, моноклональний парапротеїн, IgM, периферична нейропатія.

Макроглобулінемія Вальденстрема (МВ) — онкогематологічне захворювання з індолентним перебігом, що характеризується наявністю моноклонального імуноглобуліну М (IgM) у крові, проліферацією малих лімфоцитів та лімфоплазмоцитоїдних клітин у кістковому мозку [1]. Всесвітня організація охорони здоров'я класифікує МВ як лімфоплазмозитарну лімфому [2].

МВ вперше описав лікар шведського походження Я.Г. Вальденстрем у 1944 р. у двох схожих клінічних випадках пацієнтів із носовими кровоточками, збільшенням лімфатичних вузлів та гепатоспленомегалією. При лабораторно-інструментальному обстеженні в них відмічали підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), гіпофібриногенемію та анемію з високою в'язкістю крові за відсутності патологічних змін на рентгенограмах кісток. При морфологічному дослідженні кісткового мозку виявили лімфоїдну інфільтрацію [3].

Загальна захворюваність на МВ становить близько 3 випадків на 1 млн осіб на рік: 1–2% злоякісних захворювань системи крові і близько 1500 нових випадків, діагностованих на рік у США. Однак ця частота може бути недооцінена, оскільки багатьом пацієнтам не встановлюють діагноз через відсутність симптомів на ранніх стадіях захворювання [4]. Статистичні дані щодо захворюваності на МВ в Україні відсутні. Середній вік початку захворювання коливається в діапазоні 63–68 років, 55–70% від загальної кількості хворих становлять чоловіки [5, 6].

На сьогодні патогенез МВ остаточно не з'ясований. Її розвиток пов'язують із соматичною мутацією в генах *MYD88* та *CXCR4*. Мутації в гені *CXCR4* можуть бути причиною синдрому гіперв'язкості та пов'язані з високою проліферативною активністю кісткового мозку. Ризик виникнення МВ зростає у пацієнтів із гепатитом будь-якої етіології, ВІЛ та рикетсіозом. Особливо високий ризик захворіти на МВ відзначають у людей з аутоімунними процесами. Відомі випадки виникнення МВ у родичів 1-ї лінії. Наявні також докази впливу навколишнього середовища на розвиток МВ, у тому числі сільськогосподарських культур, пестицидів, деревного пилу і органічних розчинників [7–11].

Клінічні ознаки захворювання дуже варіабельні. У більшості пацієнтів відмічають симптоми, пов'язані з інфільтрацією кісткового мозку субстратними клітинами (лімфоцити та лімфоплазмоцити), циркулюючим IgM, відкладенням IgM у тканинах та активністю аутоантитіл IgM. У зв'язку з цим у хворих на МВ можуть виникати симптоми підвищеної в'язкості, включаючи головний біль, затуманення зору та носову кровотечу. Майже у половини пацієнтів розвивається симптоматична периферична нейропатія (ПН), що проявляється чутливими, рухливими порушеннями, атаксією, парестезією, слабкістю

та атрофією дистальних м'язів кінцівок, що супроводжується больовим синдромом. Клінічні прояви гіперв'язкості, включаючи енцефалопатію, виявляють у близько $\frac{1}{3}$ випадків МВ [12]. Найпоширенішим проявом полінейропатії при МВ є повільно прогресуюче двобічне і симетричне оніміння стоп, пов'язане з процесом демієлінізації [13]. Проявами хвороби є також симптоми кістковомозкової недостатності, зокрема анемія, що спричинена заміщенням кісткового мозку лімфоїдними клітинами. Втома — дуже поширений прояв МВ; вона є багатфакторною та частково зумовлена ступенем цитопенії. Гепатоспленомегалію та лімфаденопатію відмічають у 20% пацієнтів, у деяких з них можуть відмічати такі симптоми, як нічна пітливість, лихоманка та зменшення маси тіла [4].

За даними Waldenström Study Group, діагностичними критеріями МВ є: наявність моноклонального білка IgM будь-якої концентрації у крові; виявлення інфільтрації клітин із дрібних лімфоцитів, плазмоцитоїдних і плазматичних клітин при аспіраційній біопсії чи трепанобіопсії кісткового мозку та біопсії лімфатичного вузла (імунофенотип цих клітин (у проточній цитометрії та/або імуногістохімії): *slgM+*, *CD5-/+*, *CD10-*, *CD19+*, *CD20+*, *CD22+*, *CD23-*, *CD25+*, *CD27+*, *FMC7+*, *CD103-*, *CD138*) [14].

Алкілюючі агенти (циклофосфамід), інгібітори протеасом (бортезоміб), анти-CD20 моноклональні антитіла (ритуксимаб) та інгібітори тирозинкінази Брутона (ібрутиніб) є безпечними та високоефективними методами лікування хворих на МВ [15]. Пацієнтам із безсимптомним перебігом лікування не проводять. За даними Уніфікованого клінічного протоколу 2013 р., для лікування МВ в Україні застосовують алкілюючі препарати, аналоги нуклеозидів (флударабін) та ритуксимаб. У якості симптоматичної терапії при симптомі гіперв'язкості застосовують плазмаферез [16].

Клінічний випадок

Пацієнт В., 64 роки. Вимушений переселенець. Влітку 2022 р. звернувся за консультацією на кафедру неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця зі скаргами на оніміння, відчуття повзання мурах у гомілкох, стопах та кінчиках пальців рук, біль у ногах при тривалому стоянні на місці, виражене порушення та незграбність ходи, зниження слуху на праве вухо, погіршення зору. Вперше вищезазначені симптоми виникли у 2012 р. на фоні явного благополуччя. Хвороба мала прогресуючий перебіг до 2015 р., відчутно погіршувалася функція ходи, потім стан стабілізувався і надалі відмічався хвилеподібний перебіг.

З анамнезу життя відомо, що пацієнт не має шкідливих звичок, спадковість не обтяжена. У 1983 р. переніс компре-

сійний перелом хребця L₁. У 2009 р. — отруєння фосфорорганічними сполуками, з приводу чого госпіталізований до відділення реанімації та інтенсивної терапії, лікувався протягом 1-ї доби та виписаний у задовільному стані.

Відразу після появи перших скарг ще 10 років тому неодноразово звертався за медичною допомогою до лікарів-неврологів, проходив амбулаторне та стаціонарне обстеження. Проводили диференційну діагностику з системними захворюваннями, токсичним, інфекційним, паранеопластичним ураженням нервової системи, хворобою Штрюмпеля, розсіяним енцефаломієлітом, дегенеративною атаксією. Встановлювали такі діагнози: у 2012 р. — «Ідіопатична полінейропатія з руховими порушеннями», у 2015 р. — «В'ялоперебігаючий енцефаломієлополірадикуліт», у 2017 р. — «Пізня форма ідіопатичної спіноцеребелярної атаксії з помірним атаксичним синдромом, синдромом полінейропатії з легким парезом у руках, помірним у ногах з помірним порушенням ходи».

Проводили дослідження крові та ліквору, в тому числі загальний та біохімічний аналіз крові, вміст вітамінів B₁₂, B₉, D, заліза, гормонів щитоподібної залози, інфекційну панель (віруси герпес-групи, аденовірус, коки, борелії, токсоплазми, *Treponema pallidum*, ВІЛ), імунологічні дослідження (імуноферментний аналіз на наявність IgM, IgG до гангліозидів, нейрональних антигенів та аутоантитіл — патологічних відхилень не виявлено). Ревмопроби: антистрептолізин-О 29 МО/мл, С-реактивний білок 1,04 мг/л, ревматоїдний фактор <10 МО/мл, антинуклеарні антитіла <1:100.

Неодноразово (у 2012, 2015, 2017, 2019 рр.) проходив нейровізуалізацію головного та спинного мозку, в тому числі магнітно-резонансну ангіографію. Висновок: «Поодинокі дрібні вогнища в лобних частках з двох боків, що мають судинний генез. Розширення підболонок просторів головного мозку. Остеохондроз шийного відділу хребта з протрузіями дисків C_{3/4}-C_{6/7} (формування лівобочної форамінальної грижі диска C_{4/5}). Форамінальні грижі диска C_{6/7}. Деформуючий спондиліоз, спондилоартроз».

На магнітно-резонансних ангіограмах — невиражена звивистість екстракраніального відділу обох внутрішніх сонних артерій. Незначна асиметрія калібру хребетних артерій (D<S). Дегенеративні зміни грудного відділу хребта: остеохондроз, спондиліоз, спондилоартроз. Правостороння задньостороння грижа диска Th_{10/11}. Протрузії дисків Th_{6/7}, Th_{8/9}, Th_{10/11}, Th_{11/12}, Th₁₂/L₁. Дрібні хрящові вузли Шморля Th₆, Th₇, Th₁₀, Th₁₁. Гемангіома тіла Th₁₀. Звуження хребтового каналу (відносно) на рівні Th_{10/11} на тлі дегенеративних змін. Остеохондроз поперекового відділу хребта з протрузією дисків L₂-L₄, L₄-L₅, L₅-S₁. Стеноз хребтового каналу на рівні L₄-S₁. Деформуючий спондиліоз, спондилоартроз. Клиноподібна деформація L₁.

За роки хвороби, окрім медикаментозного лікування (вітамінотерапія, судинні та антиоксидантні препарати), постійно займався лікувальною фізкультурою (спеціальні вправи для зменшення вираженості атаксії).

У липні 2022 р. пройшов стаціонарне лікування в неврологічному відділенні Київської міської клінічної лікарні № 11. Проведено електронейроміографію: зареєстровано зниження швидкості проведення збудження по моторних волокнах нервів нижніх кінцівок у межах нормативних значень. Зниження амплітуди М-відповіді з усіх досліджуваних нервів нижніх кінцівок, більш виражене в дистальних відділах. Зниження швидкості проведення F-хвилі, блоки проведення до 80%. Н-рефлекс не викликається з двох боків. Висновок: «Ознаки грубої сенсомоторної аксонально-демієлінізуючої полінейропатії нижніх кінцівок».

У загальному аналізі крові виявлене значне підвищення ШОЕ та тромбоцитоз при незмінених інших показниках крові.

Проведено спіральну комп'ютерну томографію всіх внутрішніх органів та аналіз крові на онкологічні маркери — патологічних відхилень не виявлено.

Оглянутий офтальмологом: часткова атрофія диску зорового нерва, посттравматична. Оглянутий отоларингологом: нейросенсорна приглухуватість.

На момент огляду загальний стан задовільний. Пацієнт нормостенічної статури. Шкіра чиста, акроціаноз та дистальний гіпергідроз шкіри стоп. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Деформація стоп — склепіння дугоподібної форми, атрофія м'язів. Температура тіла 36,6 °C, пульс 77 уд./хв, ритмічний, артеріальний тиск 130/90 мм рт. ст., частота дихання 16 за 1 хв. У легенька везикулярне дихання. Тони серця приглушені, ритмічні. Живіт м'який, безболісний при пальпації, печінка біля краю реберної дуги, селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний. Тазові функції контролює.

Неврологічний статус: свідомість ясна, правильно орієнтований, менінгеальні знаки відсутні. Очні щілини симетричні, зіниці D=S, фотореакції збережені. Об'єм рухів очних яблук повний, конвергенція ослаблена з обох боків, ністагму немає. Обличчя у спокої та при рухах симетричне. При пробі Вебера латералізація звуку в праве вухо. Голос і ковтання не порушені. Язик по середній лінії. Мова звичайна. Помірно виражені субкортикальні рефлексі. Сила в руках, тонус, рефлексі не змінені. У ногах сила знижена: у гомілках до 3 балів, у стопах — до 2; знижений м'язовий тонус. Колінні рефлексі симетрично знижені, ахіллові та підшовні відсутні, патологічних стопних знаків немає. Груба батигіпестезія в пальцях стоп і гомілково-ступневих суглобах та легка гіпестезія в дистальних відділах ніг (рисунок). Координаторні проби виконує з вираженою атаксією в нижніх кінцівках. У позі Ромберга з відкритими очима нестійкий, із закритими — падає. Хода штампувальна.

Рисунок Деформовані стопи пацієнта



Таким чином, у неврологічному статусі пацієнта відмічено прояви дистального в'ялого парепарезу ніг з поліневритичним типом порушення чутливості, що є проявом поліневритичного синдрому і свідченням ураження дистальних відділів периферичних нервів нижніх кінцівок. Разом з тим на 1-ше місце виступала груба сенситивна атаксія.

Пацієнту призначені повторні лабораторні дослідження.

Розгорнутий загальний аналіз крові (09.09.2022 р.): гемоглобін 136 г/л, еритроцити 4,32·10¹²/л, гематокрит 41%, лейкоцити 6,46·10⁹/л (нейтрофіли 56,4%, лімфоцити 31,9%, моноцити 9,4%, еозинофіли 1,2%, базофіли 0,9%, незрілі гранулоцити 0,2%), тромбоцити 425·10⁹/л, ШОЕ 58 мм/год, середній об'єм еритроциту 94,9 фл, середній вміст гемоглобіну в еритроциті 33,2 г/дл. Привертали увагу зміни в показниках (тромбоцити, ШОЕ). Призначено додаткові обстеження.

Електрофорез білкових фракцій крові (30.09.2022 р.): альбумін 30,74 г/л, а₁ 1,97 г/л, а₂ 8,69 г/л, б 6,35 г/л, г 34,41 г/л, М-протеїн 16,43 г/л. Електрофорез білкових фракцій сечі: альбумін 0,002 г/л, а₁ 0,000 г/л, а₂ 0,001 г/л, б 0,003 г/л, г 0,014 г/л,

М-протеїн 0,002 г/л. Висновок: «Виявлено моноклональний парапротеїн класу IgM-Карра в сироватці крові у g-зоні електрофореграми в концентрації 16,43 г/л. Виявлено ВJ-протеїн класу Карра в сечі у зоні електрофореграми в концентрації 0,002 г/л (0,005 г/добу)».

За результатами пункції кісткового мозку (дослідження мієлограми+проточна цитометрія КМ № CS592651: «З найвищою вірогідністю субстрат клітин відповідає лімфоплазмодитарній лімфомі (хвороба Вальденстрема)».

Результати клінічних та інструментальних досліджень підтвердили наявність у пацієнта грубої сенсорно-моторної аксонально-дем'єлінізуючої полінейропатії нижніх кінцівок, а лабораторних — підвищення ШОЕ (70–55–58 мм/год), рівня g-фракції білків крові (34,41 г/л); виявлено патологічний М-протеїн у крові (16,43 г/л) та сечі (0,002 г/л) та лімфоплазмодитарну інфільтрацію кісткового мозку. Вищезазначене дало підставу запідозрити вторинну причину неврологічних проявів пацієнта, яка зумовлена диспластичним чи пухлинним захворюванням (МВ I ст. за Міжнародною прогностичною шкалою оцінювання макроглобулінемії Вальденстрема).

Виникнення ПН у пацієнта є наслідком основного онкологічного захворювання і наявні неврологічні прояви слід розглядати як паранеопластичний процес, де саме ці прояви були первинними. Останні при МВ пов'язують з ймовірною оклюзією *vasa nervorum* за рахунок індукованого макроглобуліном «сладжу» еритроцитів чи метаболічним «обкраданням» нервової системи неопластичним процесом, що потребує великої кількості кокарбоксілази.

Рекомендована госпіталізація до гематологічного відділення для вирішення подальшої лікувальної тактики.

Проблемою діагностики МВ є неспецифічність симптоматичної складової, повільно прогресуючий або безсимптомний перебіг, похилий вік хворих. Детальний аналіз представленого клінічного випадку опублікований з метою роз'яснення причини виникнення ПН в пацієнтів з діагностованою МВ, адже розуміння суті захворювання дає великий поштовх для подальшого успішного лікування та збереження життя цієї категорії пацієнтів.

Список використаної літератури

- Ghobrial I.M., Witzig T.E. (2004) Waldenström macroglobulinemia. *Curr. Treat Options Oncol.*, 5(3): 239–247. DOI: 10.1007/s11864-004-0015-5.
- Harris N.L., Jaffe E.S., Diebold J. et al. (1999) World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting. *J. Clin. Oncol.*, 17: 3835–3849.
- Waldenström J. (1944) Incipient myelomatosis or «essential» hyperglobulinemia with fibrinogenopenia: a new syndrome? *Acta Med. Scandinavica*, 117: 216–222.
- Leleu X., Gay J., Roccaro A.M. et al. (2009) Update on therapeutic options in Waldenström macroglobulinemia. *Eur. J. Haematol.*, 82(1): 1–12.

Відомості про авторів:

Прокопів Марія Мирославівна — доктор медичних наук, професор кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна. E-mail: prokopivmm@gmail.com

Полюхович Олена Іванівна — лікар-інтерн кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна.

Кисельова Олена Анатоліївна — кандидат медичних наук, науковий співробітник ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», Київ, Україна.

Ілляш Тетяна Іванівна — кандидат медичних наук, доцент кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна.

- Ghobrial I.M., Gertz M.A., Fonseca R. (2003) Waldenström macroglobulinemia. *Lancet Oncol.*, 4: 679–685.
- Ghobrial I.M., Fonseca R., Gertz M.A. et al. (2006) Prognostic model for disease-specific and overall mortality in newly diagnosed symptomatic patients with Waldenström macroglobulinemia. *Br. J. Haematol.*, 133: 158–164.
- Hunter Z.R., Xu L., Yang G. et al. (2013) The genomic landscape of Waldenström macroglobulinemia is characterized by highly recurring *MYD88* and *WHIM*-like *CXCR4* mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. *Blood*, 123(11): 1637–1646. doi: 10.1182/blood-2013-09-525808.
- Castillo J.J., Moreno D.F., Arbelaz R.Z., Treon S.P. (2019) *CXCR4* mutations affect presentation and outcomes in patients with Waldenström macroglobulinemia: a systematic review. *Exp. Rev. Hematol.*, 12(10): 873–881.
- Koshiol J., Gridley G., Engels E. et al. (2008) Chronic immune stimulation and subsequent Waldenström macroglobulinemia. *Arch. Int. Med.*, 168(17): 1903–1909.
- Kristinsson S., Björkholm M. et al. (2008) Risk of lymphoproliferative disorders among first-degree relatives of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia patients: a population-based study in Sweden. *Blood*, 112: 3052–3056.
- Royer R., Koshiol J. et al. (2010) Differential characteristics of Waldenström macroglobulinemia according to patterns of familial aggregation. *Blood*, 115: 4464–4471.
- Baehring J.M., Hochberg E.P., Raje N. et al. (2008) Neurological manifestations of Waldenström macroglobulinemia. *Nat. Clin. Pract. Neurol.*, 4: 547–556.
- Castillo J.J., Garcia-Sanz R., Hatjiharissi E. et al. (2016) Recommendations for the diagnosis and initial evaluation of patients with Waldenström macroglobulinemia: A Task Force from the 8th International Workshop on Waldenström Macroglobulinemia. *Br. J. Haematol.*, 175(1): 77–86.
- Sallman D.A., Chaudhry A., Nguyen J. et al. (2021) List. *Handbook of Hematologic Malignancies*, 2nd ed., 220 p.
- Castillo J.J., Treon S.P. (2020) Management of Waldenström macroglobulinemia in 2020. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 1: 372–379.
- www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2013_866_ykpmid_limfomy.pdf.

Waldenström macroglobulinemia: the mystery of one clinical case

M.M. Prokopiv¹, O.I. Polyukhovich¹, O.A. Kiselyova², T.I. Ilyash¹

¹O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²SI «Institute of Haematology and Transfusiology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Abstract. The clinical case of Waldenström macroglobulinemia with peripheral neuropathy of lower extremities is presented. The course of the disease, symptoms, diagnostic pathway and treatment management are described.

Key words: Waldenström macroglobulinemia, monoclonal protein, IgM, peripheral neuropathy.

Information about the authors:

Prokopiv Maria M. — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Neurology of O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine. E-mail: prokopivmm@gmail.com

Polyukhovich Olena I. — Intern at the Department of Neurology of O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Kiselyova Olena A. — Candidate of Medical Sciences, Researcher of the SI «Institute of Haematology and Transfusiology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine.

Ilyash Tetyana I. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Neurology of O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Надійшла до редакції/Received: 10.10.2023

Прийнято до друку/Accepted: 27.11.2023