

## Skuteczne leczenie chorego na szpiczaka plazmocytoowego IgE przy użyciu programu PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon) i autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych – pierwszy przypadek szpiczaka IgE w Polsce

Ryszard Pogłód<sup>1</sup>, Maria Kraj<sup>1</sup>, Barbara Kruk<sup>1</sup>,  
Renata Hagedorna-Tronina<sup>2</sup>, Magdalena Łętowska<sup>1</sup>, Krzysztof Warzocha<sup>2</sup>

*Szpiczak plazmocytoowy IgE jest wyjątkowo rzadkim i bardziej agresywnym podtypem szpiczaka. Doświadczenie w stosowaniu nowych leków przeciwnowotworowych w tym izotypie szpiczaka jest niewielkie. Celem pracy jest przedstawienie przypadku pacjenta ze szpiczakiem plazmocytoowym IgE, u którego uzyskano całkowitą remisję po leczeniu bortezomibem i przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych.*

*U 49-letniego mężczyzny z nasilonymi bólami kostnymi przy przyjęciu stwierdzano hepatosplenomegalię i alergiczne zmiany skórne, a w badaniach laboratoryjnych i obrazowych obecność plazmocytoów w rozmazie krwi obwodowej ( $1,62 \times 10^9/l$ ), niedokrwistość, hiperkalcemię, białkomocz oraz rozległą osteolizę. W surowicy wykryto białko monoklonalne IgE $\kappa$  w stężeniu 4,4 g/dl, a w moczu białko Bence Jonesa  $\kappa$ , którego dobowe wydalanie wynosiło 1,8 g/24h. Stwierdzono masywne nacieczenie szpiku komórkami szpiczakowymi (90%), wśród których w wyniku immunofenotypowania wyróżniono dwie subpopulacje. Pierwszą, bardziej liczną, stanowiły typowe plazmocyty o immunofenotypie CD38<sup>++</sup>, CD138<sup>+</sup>, CD44<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>, CD117, CD45, CD19<sup>-</sup> a drugą, mniejszą, limfoplazmocyty z ekspresją CD19<sup>dim</sup>, CD38<sup>++</sup>, CD138<sup>+</sup>. W plazmocytach wykryto następujące nieprawidłowości genetyczne: delecję długiego ramienia chromosomu 6, zmiany morfologiczne w chromosomie 13 oraz translokację t(11;14). Rozpoznano szpiczaka plazmocytoowego IgE. Leczenie pierwszoliniowe przy użyciu VAD (vinkrystyna, doksorubicyna i deksametazon) doprowadziło do częściowej remisji, a po podaniu drugiej linii leczenia w postaci bortezomibu z doksorubicyną i deksametazonem (PAD) uzyskano prawie całkowitą remisję. Po podaniu wysoko-dawkowej chemioterapii melfalanem wykonano przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych uzyskując całkowitą remisję. Obecnie, 21 miesięcy od rozpoznania, chory nadal pozostaje w trwającej 8 miesięcy całkowitej remisji. Jest to pierwszy przypadek szpiczaka IgE w Polsce.*

### Successful treatment with PAD (bortezomib, doxorubicin, dexamethasone) and autologous stem cell transplantation in IgE multiple myeloma patient – the first case of IgE myeloma in Poland

*IgE multiple myeloma (MM) is an extremely rare and more aggressive MM subtype. Experience with new anti-myeloma therapies in this entity is very limited. Herein we report a new case of IgE myeloma patient successfully treated with bortezomib and autologous stem cell transplantation (ASCT).*

*A 49-year-old patient presented with bone pain, hepatosplenomegaly and allergic skin lesions, while laboratory tests showed peripheral blood plasmacytosis  $1.62 \times 10^9/l$ , anemia, hypercalcemia, proteinuria and diffuse osteolysis. IgE $\kappa$  monoclonal protein at a concentration of 4.4 g/dl was found in the serum and Bence-Jones kappa 1.8 g/24 h in urine. Bone marrow was heavily infiltrated by myeloma cells (90%) that immunophenotypically corresponded to CD38<sup>++</sup>, CD138<sup>+</sup>, CD44<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>, CD117, CD45, CD19<sup>-</sup> plasma cells and CD19<sup>dim</sup>, CD38<sup>++</sup>, CD138<sup>+</sup> lymphoplasmacytes. Genetics abnormalities included chromosome 6 long arm deletion, chromosome 13 aberrations and translocation t(11;14). IgE MM was diagnosed. First-line VAD (vincristine, doxorubicine and dexamethasone) treatment resulted in partial response and bortezomib with doxorubicin and dexamethasone (PAD) was then administered leading to near complete remission. Following high-dose melphalan chemotherapy and ASCT, complete remission was achieved (M-protein not detectable in serum immunofixation and urine, normal ratio of  $\kappa_{free}/\lambda_{free}$  in serum (0.95) and normal bone marrow picture in cytological (plasma cell rate- 1%)*

<sup>1</sup> Zakład Diagnostyki Hematologicznej i Transfuzjologicznej

<sup>2</sup> Klinika Hematologii

Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

and pathological (plasma cells -3%) examinations. To date, 21 months since diagnosis, the patient has remained in complete remission for 8 months. This is the first case of IgE myeloma in Poland.

**Słowa kluczowe:** Immunoglobulina E, szpiczak plazmocytowy, białaczka plazmocytoza, autotransplantacja  
**Key words:** Immunoglobulin E, multiple myeloma, plasma cell leukemia, bortezomib; autotransplantation

## Wstęp

Pierwszy przypadek szpiczaka plazmocytozowego IgE opisano w 1967 roku [1]. Immunoglobulina E jest białkiem o właściwościach reaginy i w warunkach fizjologicznych jej stężenie w surowicy jest bardzo niskie. Podwyższone stężenie immunoglobuliny IgE obserwuje się zazwyczaj w przebiegu wielu odczynów i chorób o charakterze atopowo- alergicznym.

U chorych ze szpiczakiem plazmocytozowym wytwarzającym białko monoklonalne klasy innej niż IgE, stężenie poliklonalnej IgE jest bardzo niskie [2]. Zaobserwowano też, że białko monoklonalne IgE może towarzyszyć niektórym chorobom limfoproliferacyjnym [3].

Szpiczak plazmocytozowy IgE występuje wyjątkowo rzadko. Od 1967 roku liczba opisanych w literaturze przypadków wzrosła, osiągając w chwili obecnej około 45 przypadków [4,5]. Dotychczasowe obserwacje przemawiają za tym, że szpiczak plazmocytozowy IgE jest niekorzystnym prognostycznie podtypem szpiczaka, który często przebiega pod postacią białaczki plazmocytozowej [6-10]. W większości przypadków leczenie przeciwnowotworowe tej postaci szpiczaka opierało się na konwencjonalnej chemioterapii. Literaturowe dane odnośnie skuteczności nowych terapii przeciwszpiczakowych takich jak leki immunomodulujące, inhibitory proteasomów oraz autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych są w tym podtypie szpiczaka jak dotąd bardzo skąpe [4]. Poniżej przedstawiamy nowy przypadek chorego ze szpiczakiem plazmocytozowym IgE leczonego za pomocą skojarzonej chemioterapii z bortezomibem, a następnie wysokimi dawkami melfalanu, po których wykonano przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

## Opis przypadku

Mężczyzna l. 49, skarżący się od września 2008 r. na silne bóle kostne, został skierowany do naszego instytutu w styczniu 2009 r. Badaniem fizykalnym stwierdzono bolesność kości, hepatosplenomegalię oraz zmiany skórne o typie alergicznego zapalenia skóry. Rozpoznanie szpiczaka plazmocytozowego IgE postawiono posługując się następującymi badaniami diagnostycznymi:

## Metody

Elektroforezę i immunofiksację białek surowicy krwi i moczu wykonano przy użyciu aparatu HYDRASYS 2 (Sebia) z zastosowaniem odpowiednich surowic pochodzących od tego samego producenta. Ilościowe oznaczenie stężenia immunoglobulin, z uwzględnieniem wolnych lekkich łańcuchów immunoglobulinowych w surowicy, wykonano przy użyciu analizatora BN II

(Siemens) i surowic anty-IgG, anty-IgA, anty-IgM, anty-IgE, anty- $\kappa$  i anty- $\lambda$  firmy Siemens oraz surowicy anty-IgD firmy Binding Site Ltd. Stosowano zestawy Freelite™ Human Kappa Free Kit oraz Freelite™ Human Lambda Free Kit (dla BN™II) firmy Binding Site Ltd. Stężenie beta<sub>2</sub>-mikroglobuliny oznaczano za pomocą aparatu BN II.

Badanie immunofenotypowe przeprowadzono na świeżo pobranych próbkach szpiku kostnego. Komórki barwiono stosując metodę potrójnego znakowania (triple labelling) przy użyciu mysich przeciwciał monoklonalnych sprzężonych z odpowiednimi fluorochromami skierowanych przeciwko ludzkim antygenom. Ekspresję antygenów powierzchniowych komórek oceniano metodą bezpośredniej immunofluorescencji z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych sprzężonych z izotiocyanianem fluoresceiny (FITC), fikoerytryną (PE) oraz cyjankiem fikoerytryny 5(PE-Cy5) skierowanych przeciwko antygenom CD138-FITC, CD138- PE, CD38- PE-Cy5, CD45- FITC, CD45- PE-Cy5, CD56- PE, CD19-FITC,  $\kappa/\lambda$  CD19, CD117-PE, CD54- PE, CD44- FITC. Próbki analizowano przy użyciu cytometru przepływowego CytoronAbsolute z zastosowaniem oprogramowania Immunocount II. Podstawowe badanie cytogenetyczne wykonywano stosując metodę GTG. W badaniu fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) w komórkach interfazowych zastosowano następujące sondy molekularne: IGH/FGFR3, IGH/MAF, IGH/CCND1XT, TP53,13q14, IgH14q32.

## Wyniki

Wyniki badań laboratoryjnych zestawiono w Tabeli I i II oraz na Rycinie 1. Szpiczaka plazmocytozowego IgE rozpoznano na podstawie stwierdzenia obecności białka monoklonalnego IgE w surowicy (4,4 g/dl), białka Bence Jonesa typu kappa w moczu (białko BJ $\kappa$ ), nacieczenia szpiku kostnego przez plazmocyty (90%) oraz obecności uogólnionej osteolizy. Ponadto u chorego wykryto komórki plazmatyczne we krwi obwodowej oraz zwiększone stężenie wapnia i kreatyniny w surowicy.

Po rozpoznaniu szpiczaka rozpoczęto leczenie pierwszego rzutu za pomocą programu VAD (winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon). Po pierwszym cyklu chemioterapii wg VAD u chorego obserwowano zmniejszenie stężenia białka monoklonalnego w surowicy z 4,4 g/dl do 1,51 g/dl, nieobecność komórek plazmatycznych we krwi obwodowej, wzrost stężenia hemoglobiny oraz ustąpienie proteinurii. Białko BJ $\kappa$  było nieoznaczalne; podobnie nie wykryto jego obecności w czasie ostatniej obserwacji chorego. Po szóstym kursie VAD (w sierpniu 2009 r.) nie stwierdzano obecności białka M w surowicy w elektroforezie, jednak można było stwierdzić jego obecność w immunofiksacji (Rycina 1). W tym czasie odsetek plazmocytozów w badaniu cytologicznym aspiratu szpiku wynosił 4,5%, a w biopsji pobranym podczas trepanobiopsji – 15-20%. Zastosowano leczenie wg programu PAD w cyklach 21-dniowych (bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> podawano w postaci jednorazowych bolusów dożylnych w dniu 1, 4, 8 i 11 każdego cyklu, a doksorubi-

**Tab. I. Wyniki badań laboratoryjnych w czasie rozpoznania szpiczaka plazmocytozy i po uzyskaniu całkowitej remisji po przeszczepieniu autologicznych macierzystych komórek krwiotwórczych (ASCT)**

	W czasie rozpoznania styczeń 2009	(wartości prawidłowe)	Po ASCT maj 2010
Hemoglobina (g/dl)	8,4		13,7
Krwinki białe (x10 <sup>9</sup> /l)	13,5		
Plazmocyty we krwi obwodowej (%)	12		0
Plazmocyty we krwi obwodowej (x10 <sup>9</sup> /l)	1,62		0
Kreatynina w surowicy (mg/dl)	1,22		
Wapń w surowicy (mmol/l)	2,85	(2,2-2,65)	
Dehydrogenaza mleczanowa w surowicy (U/l)	210		
Beta <sub>2</sub> -mikroglobulina w surowicy (mg/l)	4,76	(0,70-1,80)	1,61
Albumina w surowicy (g/dl)	3,79	(3,80-4,60)	4,13
Białko monoklonalne w surowicy (g/dl)	4,4	(0)	0
IgG (g/l)	1,79	(7,00-16,00)	6,02
IgA (g/l)	<0,25	(0,70-4,00)	0,82
IgM (g/l)	0,17	(0,40-2,30)	0,52
IgD (mg/l)	< 6,53	(1,30-152,70)	< 6,53
IgE monoklonalna (g/dl)	4,4		0
IgE poliklonalna (IU/ml)		(0,00-100,00)	66,2
Kappa (g/l)	14,30	(1,70-3,70)	1,41
Lambda (g/l)	0,21	(0,90-2,10)	0,80
Wolne lekkie łańcuchy w surowicy			
Kappa (mg/l)	82,90	(3,30-19,40)	1,36
Lambda (mg/l)	0,09	(5,71-26,30)	1,42
Współczynnik $\kappa_{\text{wolne}} / \lambda_{\text{wolne}}$	921,11	(0,26-1,65)	0,95
Wydalenie białka Bence Jones'a w moczu (g/24h)	K 1,8		0
Plazmocyty w szpiku (%)	90		3
Osteoliza	+ uogólniona		+ stabilizacja

**Tab. II. Wyniki badań genetycznych i immunofenotypowych plazmocytozy szpiku**

Metody	Wyniki
Zaburzenia chromosomalne	
FISH	Wykryto: t(11;14); Nie wykryto: t(4;14), t(14;16), del 17p13 (TP53), del 13q14
GTG	Delecja ramienia długiego chromosomu 6, nieprawidłowości morfologiczne chromosomu 13 Kariotyp: 46, XY, del (6)(q13), add (13)(q34) [1] / 46, XY [12]
Immunofenotyp komórek nowotworowych	
Cytometria przepływowa	Obecność dwóch populacji komórkowych w szpiku: – populacja liczniejsza: komórki CD38 <sup>++</sup> , CD138 <sup>+</sup> , CD44 <sup>+</sup> , CD54 <sup>+</sup> , CD56 <sup>+</sup> , CD117 <sup>+</sup> , CD45 <sup>+</sup> , CD19 <sup>-</sup> odpowiadające immunofenotypowo plazmocytom, – populacja mniej liczna: komórki CD19 <sup>dim</sup> , CD38 <sup>++</sup> , CD138 <sup>+</sup> o cechach limfoplazmocyty.

czynę w dawce 9 mg/m<sup>2</sup> oraz deksametazon w dawce 40 mg podawano w dniach 1,2,3 i 4 każdego cyklu), w sumie chory otrzymał 4 cykle. Leczenie to pozwoliło uzyskać prawie całkowitą remisję (near complete remission, nCR). W listopadzie 2009 roku obecność białka M IgEk stwierdzano jedynie w badaniu immunofiksacji (400 IU/ml), a odsetek plazmocytołów w szpiku wynosił 1% w badaniu cytologicznym i 3% w badaniu histopatologicznym (Rycina 1). U chorego w tym okresie obserwowano cechy mieszanej polineuropatii I stopnia.

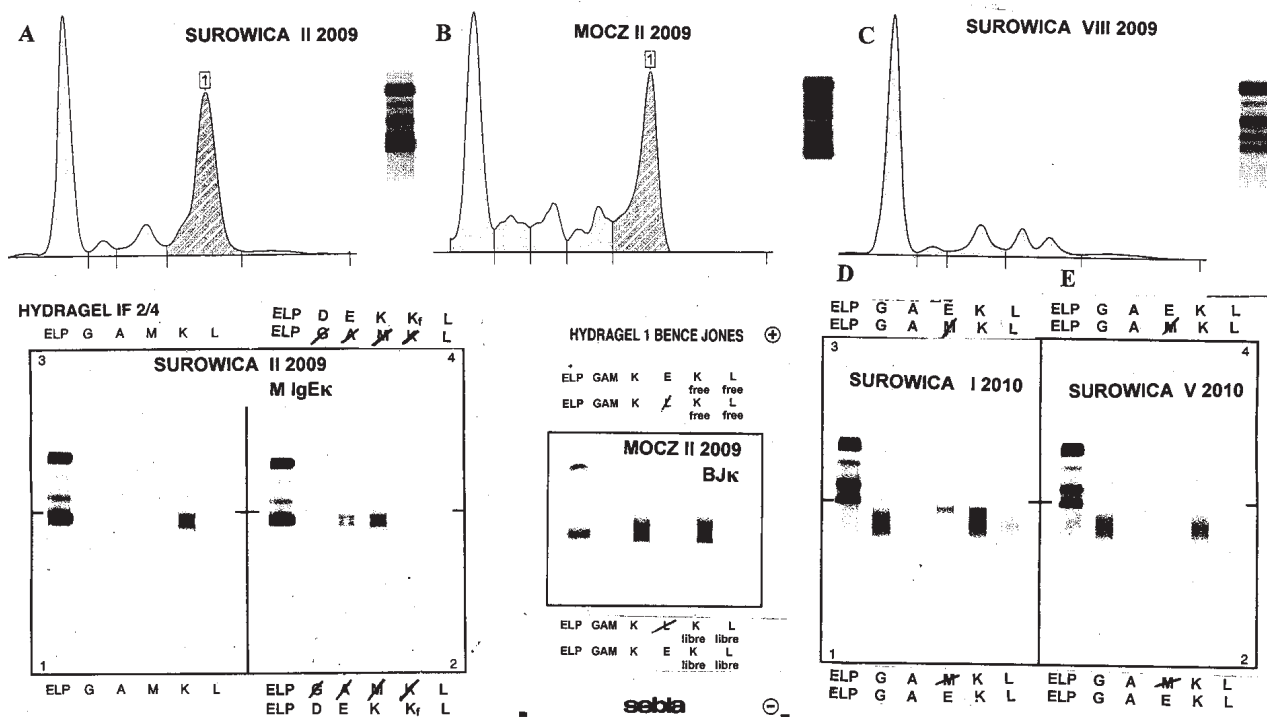
W grudniu 2009 r., po stymulacji cyklofosfamidem i G-CSF, skolekcjonowano komórki macierzyste z krwi obwodowej. W lutym 2010 r. po podaniu melfalanu w dawce 200 mg/m<sup>2</sup> wykonano przeszczep autologiczny uzyskując całkowitą remisję (CR); u chorego nie stwierdzano białka M-IgEk w surowicy, uzyskano prawie całkowitą normalizację stężenia immunoglobulin poliklonalnych i całkowitą normalizację współczynnika stężeń wolnych lekkich łańcuchów immunoglobulin w surowicy (zmniejszenie współczynnika z 921,11 do 0,95), a obraz szpiku był prawidłowy (Tab. I, Ryc. 1).

stężeń  $\kappa_{\text{wolne}}/\lambda_{\text{wolne}}$  (1.12). U chorego nie stwierdza się również proteinurii.

## Dyskusja

Przy przyjęciu u chorego stwierdzano objawy agresywnego nowotworu plazmocytołowego, wymagającego różnicowania pomiędzy szpiczakiem plazmocytołowym a białaczką plazmocytołową. Obecność plazmocytołów we krwi obwodowej w liczbie 1,62 x 10<sup>9</sup>/l, t.j wartości bardzo zbliżonej do kryterium rozpoznania białaczki plazmocytołowej (2,0 x 10<sup>9</sup>/l) w połączeniu z hepatosplenomegalią i hiperkalcemią stanowiły bardzo charakterystyczny obraz zarówno dla białaczki plazmocytołowej jak i zaawansowanego szpiczaka.

Warto zaznaczyć, że poczynając już od pierwszych opisów przypadków szpiczaka plazmocytołowego IgE ich autorzy zwracali uwagę na pewną kliniczno- laboratoryjną odrębność dyskrazji plazmocytołowych z immunoglobuliną E, podkreślając bardziej zaznaczoną agresywność choroby oraz częste występowanie postaci białaczkowej.



Ryc. 1. Elektroforeza (EF) i immunofiksacja (IF) białek surowicy i moczu w przebiegu choroby. (A) EF i IF surowicy w czasie rozpoznania: białko M – IgEk obecne w EF i IF. (B) EF i IF moczu w czasie rozpoznania: Bjk obecne w EF i IF. (C) EF surowicy w częściowej remisji: białko M nie wykrywalne. (D) IF surowicy w prawie całkowitej remisji: białko M obecne tylko w IF. (E) IF surowicy w całkowitej remisji: białko M nie wykrywalne

Obecnie, tj. we wrześniu 2010 r., 21 miesięcy od rozpoznania i rozpoczęcia leczenia, u chorego od 8 miesięcy utrzymuje się całkowita remisja i nie otrzymuje on żadnego leczenia. W ostatnim badaniu surowicy (z dnia 27. lipca 2010 r.) nadal nie wykrywano obecności białka monoklonalnego w badaniu immunofiksacji, a stężenia wolnych łańcuchów lekkich  $\kappa$  i  $\lambda$  wyniosły, odpowiednio, 7,04 mg/l i 6,31 mg/l, z prawidłowym współczynnikiem

Do innych elementów obrazu choroby opisywanych jako częściej występujące w izotypie IgE i stwierdzanych również u naszego pacjenta należały: młodszy wiek chorego, płeć męska, powiększenie wątroby śledziony, alergiczne zmiany skórne, hiperkalcemia i typ  $\kappa$  białka Bence Jonesa

Z upływem czasu zweryfikowano jednak poglądy dotyczące swoistości niektórych objawów szpiczaka pla-



zmocytowego IgE i obecnie uważa się, że tylko niektóre z nich można uważać za bardziej charakterystyczne dla tego izotypu. I tak, bardziej współczesne i oparte na większej liczbie przypadków opracowania wykazały, że szpiczak plazmocytowy IgE jest bardziej zbliżony do klasycznego szpiczaka zarówno pod względem płci i wieku pacjentów, jak i rozkładu lekkich łańcuchów  $\kappa$  i  $\lambda$  (2:1) [11, 12].

Hepatomegalia i/lub splenomegalia występowały stosunkowo często u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym IgE tj. w 11 na 40 (25%) przypadków [12], natomiast pierwsze doniesienia o zwiększonej częstości występowania osteoblastycznych / osteosklerotycznych zmian kostnych w przypadku szpiczaka z izotypem IgE nie znalazły potwierdzenia; dominującym typem patologicznych zmian kostnych, podobnie jak w przypadku szpiczaka nie- IgE, jest osteoliza [12, 13].

Należy podkreślić, że w opisywanym przez nas przypadku stężenie białka M-IgE $\kappa$  w czasie rozpoznania było wysokie (4,4 g/dl). U chorych ze szpiczakiem plazmocytowym IgE stężenie monoklonalnej immunoglobuliny może się wahać w bardzo szerokich granicach, ale zazwyczaj nie jest wysokie i często u pacjentów z izotypem IgE nie wykrywa się obecności białka M w rutynowej elektroforzezie. Z drugiej strony, opisywano również przypadki, w których stężenie IgE było duże [5, 12, 14-16]. Co ciekawe, opisane u jednego pacjenta ze szpiczakiem plazmocytowym IgE objawy zespołu nadlepkkości wystąpiły przy stosunkowo niskim stężeniu IgE w surowicy (3,0 g/l), a były prawdopodobnie skutkiem krioglobulinowych właściwości białka monoklonalnego [17].

Mając z kolei na uwadze reaginowe właściwości immunoglobuliny E, można w obrazie klinicznym szpiczaka plazmocytowego IgE spodziewać się różnych objawów natury alergicznej. U opisywanego przez nas chorego w czasie rozpoznania stwierdzano zmiany skórne o charakterze alergicznym, które wycofały się po pierwszym kursie VAD. W jednym z opisywanych przypadków z wysokim stężeniem IgE w surowicy zwracały uwagę objawy alergiczne ze strony układu oddechowego i skóry [18], natomiast w innym przypadku zmiany skórne okazały się być postacią rozsiewu pozaszpiczkowego szpiczaka [4].

W czasie rozpoznania w szpiku chorego stwierdzono bardzo obfite nacieki komórek szpiczakowych, odpowiadających immunofenotypowo dwóm populacjom komórek – liczniejszej, złożonej z plazmocytów i mniej licznej populacji limfoplazmocytów. W przypadku szpiczaka plazmocytowego IgE stwierdza się zazwyczaj bardzo nasilone nacieczenie szpiku, często przez niedojrzałe postaci plazmocytów [12, 16]. Barnard opisuje pośrednią postać choroby limfoproliferacyjnej z produkcją IgE, w przypadku której stwierdzano obecność komórek limfoplazmocytoidalnych zarówno w szpiku kostnym jak i krwi obwodowej [3].

W badaniu immunofenotypowym przy użyciu cytometrii przepływowej plazmocyty szpiczkowe scharakteryzowano jako komórki CD38<sup>++</sup>, CD138<sup>+</sup>, CD44<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup>,

CD56<sup>+</sup>, CD117<sup>-</sup>, CD45<sup>-</sup> i CD19<sup>-</sup>, a więc posiadające typowy dla szpiczaka plazmocytowego profil immunofenotypu. Immunofenotyp komórek plazmocytowych szpiku kostnego lub krwi obwodowej określono jedynie w kilku ostatnio opisywanych przypadkach nowotworów plazmocytowych IgE [5, 12, 16]. Niedojrzałe komórki o immunofenotypie CD19<sup>-</sup>, CD56<sup>-</sup>, MPC-1<sup>-</sup>, CD49e<sup>-</sup> oraz CD45<sup>+/-</sup> stwierdzono w jednym przypadku białaczki plazmocytovej [5], a z kolei w przypadku chorego ze szpiczakiem plazmocytowym wykazano ekspresję CD138<sup>+</sup>, CD20<sup>-</sup>, IgE(+) [16]. Natomiast w jednym z opisywanych przypadków badanie komórek limfoidalnych krwi obwodowej wykazało bardziej specyficzne wiązanie IgE do komórek NK CD16<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup> [12].

Nieprawidłowości genetyczne plazmocytów szpiczkowych były podobne do zmian obserwowanych w innych podtypach szpiczaka plazmocytovej. Nieprzypadkowe delecje ramienia długiego chromosomu 6 (6q) występują w różnych nowotworach złośliwych tkanki chłonnego. Translokacja t(11;14) obejmująca region przełączania genu ciężkiego łańcucha immunoglobulin jest najbardziej rozpowszechnioną translokacją genu IgH [19]. Co ciekawe, ta swoista rearanżacja *IGH* mogła przyczynić się do wystąpienia heterogeniczności morfologicznej plazmocytów obserwowanej u naszego pacjenta. W znacznej większości przypadków, w których opisywano obecność limfoplazmocytów, stwierdzano występowanie translokacji t(11;14) [20]. Badania genetyczne, jedynie incydentalnie wykonywane u chorych na szpiczaka plazmocytovej IgE, wykazały obecność t(11;14) w jednym przypadku [5] i brak zaburzeń w drugim przypadku [16].

Jak już wiadomo, białko monoklonalne IgE może towarzyszyć szerokiemu spectrum dyskrazji plazmocytovej, od przewlekłej, łagodnej gammapatii monoklonalnej, odosobnionego/pozaszpiczkowego guza typu plazmocytovej, poprzez „tłącego się”/indolentnego szpiczaka plazmocytovej, typowego, pełnoobjawowego szpiczaka plazmocytovej, aż po białaczkę plazmocytową [5, 8, 9, 12, 14, 15, 21, 22]. Obserwowano również ewolucję szpiczaka plazmocytovej IgE od postaci pozaszpiczkowej, poprzez typową postać szpiczaka, aż po pozaszpiczkowy rozsiew choroby z licznymi przerzutami do skóry [4]. Należy przy tym podkreślić, że białaczka plazmocytovej rzeczywiście występuje częściej w przypadku izotypu IgE, niż w przypadku szpiczaka z innymi, częściej występującymi izotypami immunoglobuliny [5, 9, 14]. Do tej pory białaczkę plazmocytową opisano w ośmiu przypadkach chorych ze szpiczakiem plazmocytovej IgE, co odpowiada 18% pacjentów i znacznie przewyższa częstość występowania białaczki plazmocytovej wśród gammapatii monoklonalnych, szacowaną na 1% do 4% [23].

Zasadniczo terapia szpiczaka plazmocytovej IgE stanowi odzwierciedlenie metod stosowanych w leczeniu szpiczaka kolejno w ciągu ostatnich czterdziestu lat. Początkowo skromny arsenał leków stosowanych w szpiczaku obejmujący środki alkilujące (głównie melfalan

i cyklofosfamid) i kortykosteroidy [6, 10, 12, 14, 15] rozszerzono o wielolekowe schematy chemioterapii, takie jak VAD i CHOP, wspomagane niekiedy przez dodanie interferonu czy bisfosfonianów [4, 14, 15]. Przykłady zastosowania bardziej nowoczesnych metod leczenia, takich jak leki immunomodulujące, przeszczepienia autologicznych komórek macierzystych oraz inhibitory proteasomów w piśmiennictwie ograniczają się do zaledwie kilku przypadków opisanych w ostatnich latach [4, 5, 16].

Ocena skuteczności leczenia i przeżycia w szpiczaku plazmocytowym IgE jest bardzo trudna, ze względu na niezwykle rzadkie występowanie tego podtypu szpiczaka i różnicowanie metod leczenia. W jednej z wcześniejszych analiz przeżycia opublikowanej w 1981 roku zaledwie 2 spośród 11 chorych osiągnęło przeżycie dłuższe niż dwa lata [10]. Jednak, co warto zaznaczyć, leczenie przy użyciu leków alkilujących i wg schematu VAD prowadziło również do uzyskiwania mniejszych lub częściowych odpowiedzi, trwających dwa lub więcej lat. [10, 12, 13, 15] i te metody leczenia konwencjonalnego są nadal stosowane, zwłaszcza u chorych w starszym wieku [14, 15].

U prezentowanego tu chorego uzyskano prawie całkowitą remisję (nCR) po leczeniu wg programu PAD i całkowitą remisję po przeszczepieniu autologicznych komórek macierzystych. Całkowite remisje skutkujące wieloletnim przeżyciem opisano u kilku chorych ze szpiczakiem plazmocytowym IgE oraz w przypadku białaczki plazmocytovej IgE [4, 14, 16, 22]. W jednym z opisywanych przypadków leczenie środkami immunomodulującymi oraz autologiczny przeszczep komórek macierzystych pozwoliły uzyskać całkowitą remisję, natomiast podanie bortezomibu w fazie ostatniej wznowy umożliwiło jedynie kontrolę choroby. Analiza 38 chorych ze szpiczakiem plazmocytowym IgE wykazała jednak wyraźnie, że w przypadku tego izotypu, przeżycia chorych są krótsze niż w przypadku szpiczaka z innymi klasami monoklonalnej immunoglobuliny [11]. Należy zatem podkreślić, że mimo częściej już obserwowanej heterogeniczności szpiczaka plazmocytovej IgE i opisywanych długoletnich przeżyć, ta postać szpiczaka powinna być nadal traktowana jako postać o bardziej agresywnym przebiegu, z częstszym występowaniem białaczki plazmocytovej i krótszym czasem przeżycia. Z drugiej jednak strony, podtyp IgE szpiczaka plazmocytovej nie może być uznany za odrębną jednostkę patologiczno-kliniczną.

## Podsumowanie

Przedstawiono nowy przypadek chorego na szpiczaka plazmocytovej IgE. W naszym przekonaniu na uwagę zasługują zarówno niektóre objawy choroby jak i odpowiedź na leczenie. Pragniemy przede wszystkim podkreślić, że w początkowym okresie objawy prezentowane przez chorego mogły sugerować zarówno rozpoznanie szpiczaka plazmocytovej jak i białaczki plazmocytovej. Do istot-

nych, naszym zdaniem, obserwacji należy stwierdzana heterogeniczność komórek szpiczakowych w szpiku, wysokie stężenie białka monoklonalnego IgE w surowicy w czasie rozpoznania oraz uzyskanie całkowitej remisji po leczeniu bortezomibem i autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych.

Przypadek ten wskazuje zarówno na heterogeniczność gammapatii monoklonalnych IgE jak i skuteczność, w ich przypadku, nowoczesnych metod leczenia szpiczaka plazmocytovej. Opisany tu chory jest pierwszym przypadkiem szpiczaka plazmocytovej IgE w Polsce.

**Dr hab. n. med. Ryszard Poglód**  
Instytut Hematologii i Transfuzjologii  
ul. Indyry Gandhi 14  
02-776 Warszawa

## Piśmiennictwo

- Johansson SG, Bannich H. Immunological studies of an atypical (myeloma) immunoglobulin. *Immunology* 1967; 13: 383-94.
- Grove DI, Burston TO, Forbes IJ. Serum IgE levels in paraproteinaemia. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1975; 49: 564-7.
- Barnard DL, Worman CP, Boldersen I i wsp. IgE lambda paraproteinaemia associated with a pleomorphic lymphoproliferative disorder. *Clin Lab Haematol* 1981; 3: 129-36.
- Wozney JL, Ahmed F, Bayerl MG i wsp. Skin involvement in immunoglobulin E multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 637-8.
- Takemura Y, Ikeda M, Kobayashi K i wsp. Plasma cell leukemia producing monoclonal immunoglobulin E. *Int J Hematol* 2009; 90: 402-6.
- Ogawa M, Kochwa S, Smith C i wsp. Clinical aspects of IgE myeloma. *New Eng J Med* 1969; 281: 217-20.
- Vladutiu AO, Kohli RK, Prezyna AP. Monoclonal IgE with renal failure. *Am J Med* 1976; 61: 957-62.
- Dammacco F, Miglietta A, Tribalto M i wsp. The expanding spectrum of clinical and laboratory features of IgE myeloma. (Report of a case and review of the literature). *Ric Clin Lab* 1980; 10: 583-90.
- West NC, Smith AM, Ward R. IgE myeloma associated with plasma cell leukaemia. *Postgrad Med J* 1983; 59: 784-5.
- Endo T, Okumura H, Kikuchi K i wsp. Immunoglobulin E (IgE) multiple myeloma: a case report and review of the literature. *Am J Med* 1981; 70: 1127-32.
- Kairemo KJA, Lindber M, Prytz M. IgE myeloma: a case presentation and review of the literature. *Scand J Clin and Lab Invest* 1999; 59: 451-5.
- Alexander RL Jr, Roodman ST, Petruska PJ i wsp. A new case of IgE myeloma. *Clin Chem* 1992; 38: 2328-32.
- Hegewisch S, Mainzer K, Braumann D. IgE myelomatosis. Presentation of a new case and summary of literature. *Blut* 1987; 55: 55-60.
- Yamagata N, Shismazaki C, Goto H i wsp. IgE plasma cell leukemia successfully treated with combination VAD (vincristine, doxorubicin, dexamethasone) and MP (melphalan, prednisolone) followed by interferon. *Am J Hematol* 1994; 45: 262-4.
- Macro M, André I, Comby E i wsp. IgE multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 1999; 32: 597-603.
- Wang M, Qiang H, Yang T. IgE myeloma with elevated level of serum CA125. *Zhejiang Univ Sci B* 2009; 10: 559-62.
- Proctor SJ, Chawla SL, Bird AG i wsp. Hyperviscosity syndrome in IgE myeloma. *Br Med J* 1984; 27: 1112.
- Zavázal V, Krauz V, Kratzin H i wsp. Structure and function of IgE myeloma protein VL from an atopic patient. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 110: 143-48.
- Fonseca R, Blood EA, Oken MM i wsp. Myeloma and t(11;14)(q13;q32): evidence for a biologically defined unique subsets of patients. *Blood* 2002; 99: 3735-41.
- Garand R, Avet-Loiseau H, Accard F, Moreau P, Harousseau JL, Bataille R. t(11;14) and t(4;14) translocations correlated with mature

lymphoplasmacytoid and immature morphology, respectively, in multiple myeloma. *Leukemia* 2003; 17: 2032-35.

21. Ludwig H, W Vormittag. W. "Benign" monoclonal IgE gammopathy. *Br Med J* 1980; 281: 539-40.
22. Hayes MJ, Carey JL, Krauss JC i wsp. Low IgE monoclonal gammopathy level in serum highlights 20-yr survival in a case of IgE multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2007; 78: 353-7.
23. Ramsingh G, Mehan P, Luo J i wsp. Primary plasma cell leukemia: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis between 1973 and 2004. *Cancer* 2009; 115: 5734-39.

Otrzymano: 17 września 2010 r.

Przyjęto do druku: 27 grudnia 2010 r.