

МАКРОГЛОБУЛИНЕМИЯ ВАЛЬДЕНСТРЕМА: ДИАГНОСТИКА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

© Наталья Яковлевна Дзеранова, Екатерина Юрьевна Кудряшова,
Анна Владимировна Никитина, Владимир Анатольевич Исаков

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

Контактная информация: Наталья Яковлевна Дзеранова — профессор кафедры факультетской терапии им. проф. В. А. Вальдмана. E-mail: vlisak@mail.ru

Резюме. Макроглобулинемии Вальденстрема (МВ): литературный обзор и описание клинического случая. МВ — редкая лимфо-миелоцитарная лимфома, характеризующаяся выработкой моноклонального иммуноглобулина М. Моноклональная гаммапатия часто предшествует развитию МВ. Представлен случай моноклональной гаммапатии, сочетающийся с криоглобулинемией, повышенным уровнем антинуклеарных антител и ревматоидного фактора, у 79-летней пациентки. Рассмотрен дифференциальный диагноз между МВ, ревматоидным артритом и другими заболеваниями.

Ключевые слова: макроглобулинемия Вальденстрема; иммуноглобулин-М; ревматоидный фактор; моноклональная гаммапатия.

WALDENSTRÖM MACROGLOBULINEMIA: DIAGNOSTICS IN CLINICAL PRACTICE

© Natal'ja YA. Dzeranova, Ekaterina YU. Kudryashova, Anna V. Nikitina, Vladimir A. Isakov

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact Information: Natal'ja J. Dzeranova — PhD, Professor of the Department of Faculty Therapy named after the professor V. A. Valdman. E-mail: vlisak@mail.ru

Abstract. Waldenström macroglobulinemia (WM): literature review and clinical case report are presented. WM is a rare lymphoplasmacytic lymphoma with immunoglobulin M (IgM) monoclonal protein. WM is often preceded by monoclonal gammopathy. The case of a 79-year old woman with immunoglobulin M gammopathy, cryoglobulinaemia, elevated level of rheumatoid factor and antinuclear antibodies is reported. Differential diagnosis of WM, rheumatoid arthritis and other diseases is considered.

Keywords: Waldenström macroglobulinemia; immunoglobulin M; rheumatoid factor; monoclonal gammopathy.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Согласно определению ВОЗ (2008) макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) определяется как В-клеточная лимфоплазмочитарная лимфома, для которой характерно вовлечение в опухолевый процесс костного мозга и наличие моноклонального иммуноглобулина-М (IgM) в любой концентрации [12].

Этиология и патогенез МВ, как и других лимфом, до настоящего времени не ясны. Об-

суждается роль генетических факторов, влияние радиационных воздействий, химических мутагенов и вирусов. В качестве существенного фактора риска МВ рассматривается наличие в анамнезе IgM-моноклональной гаммапатии неуточненного генеза. Многолетние наблюдения показывают, что относительный риск развития опухолевого заболевания у больных с IgM-моноклональной гаммапатией увеличен в 6,5 раз. Причем наиболее характерна трансформация в МВ, заболеваемость которой на-

много опережает трансформацию в другие возможные лимфопролиферативные заболевания (множественная миелома, неходжкинская лимфома, хронический лимфолейкоз) [4, 6, 8].

С другой стороны, ретроспективное исследование больных с МВ показывает, что почти в половине случаев появлению клинических симптомов предшествует моноклональная гаммапатия [14].

Распространенность моноклональной гаммапатии неуточненного генеза достаточно велика, особенно у лиц пожилого возраста. Она встречается в 5,3% случаев у лиц старше 70 лет и в 7,5% — у лиц старше 80 лет, однако у подавляющего большинства (63%) концентрация патологического иммуноглобулина относительно невелика — менее 1 г/дл, и только у 4,5% — превышала 2 г/дл [7].

Риск трансформации в опухоль за 5, 10, 15 лет составляет соответственно 10%, 18%, 24%, в среднем — 1,5% в год. Показано, что прогрессирование заболевания значительно ускоряется, если имеются дополнительные неблагоприятные факторы, такие как: повышение уровня моноклонального М-иммуноглобулина более 1,5 г/дл и повышенное содержание легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке [4].

Особенно быстро заболевание начинает прогрессировать при наличии так называемой дремлющей МВ, при которой имеется выраженная моноклональная IgM гаммапатия (более 3 г/дл) и лимфоплазматическая инфильтрация костного мозга (более 10%), однако отсутствуют любые клинические признаки МВ, в частности анемия, конституциональные симптомы, лимфоаденопатия, гепатоспленомегалия, гипервязкость крови и др. Скорость трансформации из «дремлющей» в симптомную МВ составляет за 1 год — 6%, за 3 года 39%, за 5 лет — 55%, что значительно выше приведенных выше значений прогрессирования [3–5].

В ряде случаев течение IgM-моноклональной гаммапатии может быть и доброкачественным. У таких пациентов в крови при электрофоретическом и иммунохимическом обследовании определяется моноклональный иммуноглобулин, однако нет увеличения лимфатических узлов, печени и селезенки, нет характерной картины костного мозга, а концентрация иммуноглобулина с годами не увеличивается.

Диагностика МВ в начальных стадиях заболевания достаточно затруднительна, т.к. болезнь представлена лишь общими симптомами. Отмечаются слабость, утомляемость, снижение работоспособности, ощущение уста-

лости, отсутствие улучшения самочувствия после сна, постепенная потеря веса, стабильное или периодическое повышение температуры до субфебрильных цифр, головные боли, головокружения, повышенное потоотделение, артралгии [1].

Более характерные симптомы связаны с развитием гиперпластического синдрома, который отмечается почти у половины больных МВ. Возможно бессимптомное увеличение лимфатических узлов любой локализации, увеличение размеров печени и селезенки. В редких случаях вовлекаются легкие, что создает картину легочных инфильтратов, узлов и даже плеврального выпота. Редко встречаются остеолитические поражения и периваскулярная инфильтрация головного мозга [1, 10].

Клинический анализ крови может длительное время оставаться нормальным. Затем опухолевая инфильтрация костного мозга постепенно приводит к развитию анемии и тромбоцитопении. Хотя, снижение эритроцитов может быть обусловлено и вторичной аутоиммунной гемолитической анемией, характерной для МВ, и повторными кровопотерями. Количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула меняются мало. Появление лейкоцитоза обычно связано с присоединением вторичной инфекции. Скорость оседания эритроцитов в большинстве случаев значительно повышена, однако, примерно у 15% больных не превышает 30 мм [1].

Примерно у 15% больных МВ встречается синдром повышенной вязкости крови, который возникает вследствие циркуляции в крови больших молекул иммуноглобулина М и их агрегации с другими белками крови.

Синдром повышенной вязкости проявляется нарушениями периферического кровотока, неврологической симптоматикой, изменениями глазного дна. Возможно прогрессирование коронарной патологии, развитие сердечной недостаточности с высоким сердечным выбросом в связи с увеличением осмотического давления крови и увеличением внутрисосудистого объема.

В некоторых случаях отмечается кровоточивость кожи и слизистых, а иногда и кровотечения из слизистых оболочек: десен, носа, кишечника. Причиной геморрагического синдрома считаются нарушения адгезивной и агрегационной функции тромбоцитов вследствие окутывания белком, что вызывает их функциональную неполноценность.

Синдром повышенной вязкости иногда сочетается с явлениями криоглобулинемии, поскольку циркулирующие Ig-M могут подвергаться преципитации при температурах ниже

37°C, то есть обладать свойствами криоглобулинов. Криоглобулины определяются примерно у 20% больных МВ, но меньше 5% имеют связанные с ней клинические симптомы [15].

Наиболее частыми проявлениями криоглобулинемии являются артралгии и сосудистая пурпура. *Поражение кожи — это проявление васкулита мелких сосудов*, чаще всего в виде рецидивирующей пурпуры (70–90% случаев) на нижних конечностях, которая может распространяться на туловище и верхние конечности. Сыпь может состоять из петехиальных элементов, эритематозных, папулезных, язвенно-некротических, уртикарных высыпаний. Сыпь часто рецидивирует, купируется через 3–10 дней, оставляет после рассасывания участки гиперпигментации кожи. Язвенно-некротические поражения существуют более длительно и часто инфицируются.

Артралгии отмечаются в 40–80% случаев, иногда развиваются неэрозивные двусторонние симметричные недеформирующие артриты мелких и крупных суставов. В отличие от больных ревматоидным артритом антитела к циклическому цитруллинированному пептиду отрицательны.

В 20–55% встречается поражение периферической нервной системы, обычно по типу дистальной полинейропатии. Чуть реже поражается центральная нервная система, что проявляется транзиторными ишемическими атаками, инсультами и/или развитием энцефалопатии, снижением зрения и слуха. Симптоматика усугубляется в случае развития аутоиммунной агрессии *патологического Ig-M против миелин-связанного гликопротеина, а также других компонентов нервной ткани, что приводит к демиелинизации нервных волокон [11]*.

Поражение почек при криоглобулинемическом васкулите наблюдается у 1/3 больных. Другие проявления: сиалоаденит, васкулит мезентериальных сосудов, поражение легких по типу интерстициального легочного фиброза, коронарный васкулит с развитием инфаркта миокарда, перикардита, сердечной недостаточности встречаются реже.

Примерно у 3–10% пациентов обнаруживаются холодовые гемагглютинины, которые реагируют с антигенами оболочки эритроцитов при температуре ниже 37 °C, что приводит к развитию хронической иммунной гемолитической анемии. Клинические признаки появляются при охлаждении и только при высоком титре антител — больше чем 1:2000 (1:8–1:64). Характерными клиническими признаками являются анемия, синдром Рейно, акроцианоз, холодовая крапивница.

Отдельную группу составляют симптомы, связанные с отложением Ig-M в тканях. При МВ наблюдаются значительные нарушения сборки молекулы Ig-M, когда в отличие от нормальных пентамерных молекул образуются моно-, ди-, три- и тетрамеры. Их отложения обнаружены в клубочках почек, кишечнике, коже, что проявляется протеинурией, диареей, появлением кожных папул или узлов. Паранепротическая нефропатия в виде нефротического синдрома с отеками, протеинурией, гипопротеинемией и гиперхолестеринемией выявляется редко — 3,3% [16].

Амилоидоз, связанный с преимущественным отложением в тканях легких цепей иммуноглобулинов, встречается в 5% случаев. Он поражает главным образом адвентициальную оболочку сосудов, сердце, язык, железы внутренней секреции, периферические нервы, почки, лимфатические узлы, реже печень, селезенку и легкие [2].

Таким образом, при МВ могут встречаться самые разнообразные поражения внутренних органов, которые создают значительные трудности при дифференциальном диагнозе с другими заболеваниями, в особенности у лиц пожилого возраста.

В качестве иллюстрации приводится случай диагностики МВ, развившейся на фоне длительно предшествовавшей малосимптомной моноклональной гаммапатии, сочетавшейся с высокой криоглобулинемией и повышенной циркуляцией ревматоидного фактора.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная М., 79 лет, госпитализирована в плановом порядке с жалобами на умеренные боли в плечевых, коленных и тазобедренных суставах, мелких суставах кисти, поясничном отделе позвоночника. Кроме того, отмечала эпизодические боли жгучего характера в области сердца, отдающие в левую руку, лопатку, периодические подъемы артериального давления, максимально до 230/100 мм рт. ст., сопровождающиеся головными болями, головокружением.

Боли в области мелких и крупных суставов беспокоили в течение 6 лет, преимущественно носили нагрузочный характер, отмечались миалгии, ограничение движений из-за болей. Утренней скованности, местных признаков воспаления не было.

С первого года заболевания был заподозрен ревматоидный артрит. Дифференциальный диагноз проводился с полиостеоартрозом. При

обследовании выявлены гипергаммаглобулинемия и повышение ревматоидного фактора (РФ). В анализе крови обнаружено повышение общего белка до 83,4 г/л (63–82), β -2-микроглобулина до 3,81 г/л (0,80–2,2 г/л) каппа-легких цепей иммуноглобулинов до 6,13 г/л (1,37–3,70), лямбда-легких цепей до 2,63 г/л (0,93–2,42) РФ до 26,6 ед/мл (0,00–14,0).

Доля гамма-глобулинов была увеличена до 25,6%, наблюдалось формирование дополнительного электрофоретического пика, что позволяло заподозрить парапротеинемию. Дальнейшее исследование показало увеличение уровня Ig-M до 5,33 г/л (0,40–2,33) и Ig-G до 20,7 г/л (7,00–16,0).

В течение всех 6 лет показатели гиперпродукции иммуноглобулинов оставались приблизительно в тех же пределах, однако постепенно нарастал уровень РФ, достигавший уровня 140 ед/мл (0,00–14,0).

Антинуклеарный фактор с крупногранулярным типом свечения ядра выявлялся в повышенном титре, максимально – 1:5120 (не более 1:160). Исследование уровня СРБ, антинуклеарного фактора, антител к цитоплазме нейтрофилов, антител к циклическому цитруллиновому пептиду не выявляло отклонений от нормы. В клиническом анализе крови иногда отмечался умеренный лимфоцитоз и ускорение СОЭ.

На четвертый год заболевания больной выполнено повторное обследование в стационаре для уточнения диагноза. Дополнительно обнаружено повышение уровня криоглобулинов. Криокрит — 10% (не более 1%)

Отсутствие динамики воспалительных изменений со стороны суставов, эрозивного поражения суставных поверхностей, типичных рентгенологических изменений и антител к циклическому цитруллиновому пептиду позволяло исключить ревматоидный артрит и расценивать увеличение уровня ревматоидного фактора как проявление смешанной криоглобулинемии.

По данным миелограммы количество плазматических клеток было в допустимых пределах (1%). Скоплений плазматических клеток не обнаружено, что говорило не в пользу лимфо-плазмочитарной лимфомы. Очаги деструкции в плоских костях, признаки амилоидного поражения почек, сердца, отложения амилоида в подкожно-жировой клетчатке также отсутствовали.

На основании сохраняющихся в течение нескольких лет изменений белковых фракций крови, при отсутствии парапротеинов в моче поставлен диагноз: Моноклональная гаммапа-

тия неясного генеза. Смешанная криоглобулинемия.

Как сопутствующие заболевания диагностированы: гипертоническая болезнь III стадии, риск 4, распространенный атеросклероз с поражением аорты, коронарных артерий, ИБС, атеросклеротический кардиосклероз, сердечная недостаточность II ф. кл. атеросклероз сосудов головного мозга.

Спустя 2 года, при обследовании в ходе плановой госпитализации в миелограмме обнаружена умеренная лимфоидная инфильтрация (19,2%) преимущественно за счет зрелых лимфоидных элементов. Из них 5,2% — мезогенерации с высоким и крайне высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, с округлым ядром, 2% — с расщепленным ядром. Структура ядерного хроматина несколько сглажена, цитоплазма разной степени базофилии. Единичные клетки (0,6%) макрогенерации с округлым ядром, сглаженной структурой хроматина, базофильной цитоплазмой. Также выявлены морфологические изменения клеток плазматического ряда (эксцентрично расположенные ядра, неправильная форма, «пламенеющая» цитоплазма). Гранулоцитарный росток относительно сужен (52,2%). Увеличено количество моноцитов (3,8%). Эритроцитарный росток сохранен (22,2%), нормобластический тип кроветворения. Мегакариоцитарный росток сохранен (в препарате 26 форм, умеренно отделяющих пластинки).

Таким образом, обнаружено увеличение доли лимфоцитарного роста, нарастание числа плазматических клеток с появлением атипичных клеток, в частности, фуксифильных плазмочитов с «пламенеющей» цитоплазмой. Выявленные изменения являются типичными признаками лимфо-плазмочелочной инфильтрации, что в совокупности с наличием моноклональной гаммапатии составляет два основных критерия, позволяющих диагностировать МВ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Длительная предсуществующая гаммапатия является типичной для МВ и множественной миеломы. Невысокий уровень циркулирующего иммуноглобулина М в отсутствие пролиферации лимфоидного роста или в период начальной пролиферации, когда общая популяция лимфоцитов не превышает 20%, обычно не сопровождается яркими клиническими симптомами, что и имело место в данном наблюдении.

Повышение уровня РФ также не является редкостью при гаммапатии с иммуноглобулинемией-М, так как последний обладает антигеной активностью в отношении иммуноглобулина G. Кроме того, высокий титр РФ может являться отражением смешанной криоглобулинемии.

Тем не менее вкпе с жалобами пациентки на боли в суставах данный факт требовал исключения ревматоидного артрита. Лишь длительное наблюдение, клинические данные и отсутствие антител к циклическому цитруллиновому пептиду позволили отвергнуть этот диагноз.

Труднее объяснить появление антинуклеарного фактора с крупногранулярным типом свечения ядра в высоком титре, который указывает на присутствие антинуклеарных антител, направленных против рибонуклеопротеиновых антигенов. Высокие титры РФ и антинуклеарного фактора выявлены на фоне моноклональной гаммапатии задолго до появления признаков лимфоцитарной пролиферации в костном мозге, что указывает на явную аутоантительную активность М-парапротеина или предрасположенность к ассоциации с заболеваниями, в патогенезе которых инициируется механизм аутоиммунной агрессии, в частности, системной красной волчанкой, склеродермией и др. Описание таких сочетаний относится, скорее, к клиническим наблюдениям, их природа и патофизиологические механизмы остаются пока неясными и требуют дальнейшего наблюдения и изучения.

В нашем случае определенный интерес представляло бы дообследование больной на уровень экспрессии клеточных антигенов (CD19, CD20, CD22, CD25, CD27, CD52, CD79a, FMC7 и др.), а также исследование лимфоплазматических клеток костного мозга молекулярным методом на наличие мутации L265P в гене *MYD88* [9, 13, 17].

Несмотря на длительное доброкачественное течение, развитие лимфо-плазматической инфильтрации костного мозга является предиктором прогрессирования «дремлющей» МВ, что серьезно отягощает прогноз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балакирева Т.В., Андреева Н.Е. Макроглобулинемия Вальденштрема. Клиническая онкогематология. 2009; 2 (1): С 121–136.
2. Gertz M.A., Kyle R.A. Amyloidosis with IgM monoclonal gammopathies. Semin. Oncol. 2003; 30: 325–8.
3. Greco A.L., Tedeschi A., Varettoni M., Nichelatti M., Paris L., Ricci F., Vismara E., Morra E. Factors predicting transformation of asymptomatic IgM monoclonal gammopathy. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2011; 11 (1): 77–79.
4. Kyle RA., Benson J., Larson D., Therneau T., Dispenzieri A., Melton III L.J., Rajkumar SV. IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering Waldenström's macroglobulinemia. Clin. Lymph. Myeloma 2009; 9: 17–8.
5. Kyle RA., Benson J.T., Larson D.R., Therneau T.M., Dispenzieri A., Kumar S., Melton L.J. 3rd, Rajkumar SV. Progression in smoldering Waldenström macroglobulinemia: long-term results. Blood. 2012; 119 (19): 4462–66.
6. Kyle RA., Larson D.R., Therneau T.M., Dispenzieri A., Kumar S., Cerhan J.R., Rajkumar SV. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. N Engl J Med. 2018; 378 (3): 241–249.
7. Kyle RA., Therneau T.M., Rajkumar SV., Larson D.R., Plevak M.F., Offord J.R., Dispenzieri A., Katzmann J.A., Melton L.J. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med. 2006; 354 (13): 1362–9.
8. Kyle RA., Therneau T.M., Rajkumar SV., Offord J.R., Larson D.R., Plevak M.F., Melton L.J. 3rd. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med. 2002; 346 (8): 564–9.
9. McShane C.M., Murray L.J., Landgren O., O'Rourke M.A., Korde N. et al. Prior autoimmune disease and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014; 23 (2): 332–42.
10. Minnema M.C., Kimby E., D'Sa S., Fornecker L.M., Poulsen S., Snijders T.J., Kastritis E., Kremer S., Fritschi A., Simon L., Davi F., Lunn M., Castillo J.J., Patterson C.J., Le Garff-Tavernier M., Costopoulos M., Leblond V., Kersten M.J., Dimopoulos M.A., Treon S.P. Guideline For The Diagnosis, Treatment And Response Criteria For Bing-Neel Syndrome Haematologica 2017; 102: 43–51.
11. Nobile-Orazio E. Antigenic determination in IgM paraprotein-related neuropathies. Clin. Lymph. Myeloma 2009; 9: 107–9.
12. Sabattini E., Bacci F., Sagraro C., Pileri S.A. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview. Pathologica. 2010; 102 (3): 83–7.
13. Shimanovsky A., Alvarez A.J., Murali Sh., Dasanu C.A. Autoimmune manifestations in patients with multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance. BBA Clin. 2016; 6: 12–18.
14. Steingrimsdottir H., Haraldsdottir V., Olafsson I., Gudnason V., Ogmundsdottir H.M. Monoclonal gammopathy: natural history studied with a retrospective approach. Haematol. 2007; 92: 1131–34.
15. Vijay A., Gertz M.A. Waldenström macroglobulinemia Blood 2007 109: 5096–5103.

16. Vos JM., Gustine J., Rennke HG., Hunter Z., Manning RJ., Dubeau TE., Meid K., Minnema MC., Kersten MJ., Treon SP., Castillo JJ. Renal disease related to Waldenström macroglobulinaemia: incidence, pathology and clinical outcomes. *Br J Haematol.* 2016; 175 (4): 623–630.
17. Yang Y., Chen L., Jia Y., Liu Y., Wen L., Liang Y., An Y., Chen S., Su Y., Li Z. Monoclonal gammopathy in rheumatic diseases. *Clin Rheumatol.* 2018; 37 (7): 1751–1762.
8. Kyle RA., Therneau TM., Rajkumar SV., Offord JR., Larson DR., Plevak MF., Melton LJ 3rd. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2002; 346 (8): 564–9.
9. McShane CM., Murray LJ., Landgren O., O'Rourke MA., Korde Net al. Prior autoimmune disease and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014; 23 (2): 332–42.
10. Minnema MC., Kimby E., D'Sa S., Fornecker LM., Poullain S., Snijders TJ., Kastritis E., Kremer S., Fritschi A., Simon L., Davi F., Lunn M., Castillo JJ., Patterson CJ., Le Garff-Tavernier M., Costopoulos M., Leblond V., Kersten MJ., Dimopoulos MA., Treon SP. Guideline For The Diagnosis, Treatment And Response Criteria For Bing-Neel Syndrome *Haematologica* 2017; 102: 43–51.

REFERENCES

1. Balakireva T. V., Andreyeva N. E., Makroglobulinemiya Val'denshtrema. [Waldenström's Macroglobulinemia]. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2009; 2 (1): 121–136. (in Russian).
2. Gertz M.A., Kyle R.A. Amyloidosis with IgM monoclonal gammopathies. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 325–8.
3. Greco A.I., Tedeschi A., Varettoni M., Nichelatti M., Paris L., Ricci F., Vismara E., Morra E. Factors predicting transformation of asymptomatic IgM monoclonal gammopathy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011; 11 (1): 77–79.
4. Kyle RA., Benson J., Larson D., Therneau T., Dispenzieri A., Melton LJ 3rd, Rajkumar SV. IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering Waldenström's macroglobulinemia. *Clin. Lymph. Myeloma* 2009; 9: 17–8.
5. Kyle RA., Benson JT., Larson DR., Therneau TM., Dispenzieri A., Kumar S., Melton LJ 3rd, Rajkumar SV. Progression in smoldering Waldenström macroglobulinemia: long-term results. *Blood.* 2012; 119 (19): 4462–66.
6. Kyle RA., Larson DR1., Therneau TM., Dispenzieri A., Kumar S., Cerhan JR., Rajkumar SV Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med.* 2018; 378 (3): 241–249.
7. Kyle RA., Therneau TM., Rajkumar SV., Larson DR., Plevak MF., Offord JR., Dispenzieri A., Katzmann JA., Melton LJ. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2006; 354 (13): 1362–9.
11. Nobile-Orazio E. Antigenic determination in IgM paraprotein-related neuropathies. *Clin. Lymph. Myeloma* 2009; 9: 107–9.
12. Sabattini E., Bacci F., Sagranso C., Pileri SA. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview. *Pathologica.* 2010; 102 (3): 83–7.
13. Shimanovsky A., Alvarez A.J., Murali Sh., Dasanu C.A. Autoimmune manifestations in patients with multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *BBA Clin.* 2016; 6: 12–18.
14. Steingrimsdottir H., Haraldsdottir V., Olafsson I., Gudnason V., Ogmundsdottir HM. Monoclonal gammopathy: natural history studied with a retrospective approach. *Haematol.* 2007; 92: 1131–34.
15. Vijay. A., Gertz M.A. Waldenström macroglobulinemia *Blood* 2007 109: 5096–5103.
16. Vos JM., Gustine J., Rennke HG., Hunter Z., Manning RJ., Dubeau TE., Meid K., Minnema MC., Kersten MJ., Treon SP., Castillo JJ. Renal disease related to Waldenström macroglobulinaemia: incidence, pathology and clinical outcomes. *Br J Haematol.* 2016; 175 (4): 623–630.
17. Yang Y., Chen L., Jia Y., Liu Y., Wen L., Liang Y., An Y., Chen S., Su Y., Li Z. Monoclonal gammopathy in rheumatic diseases. *Clin Rheumatol.* 2018; 37 (7): 1751–1762.