

## บทความพินิจวิชา

# New entities in 2022 WHO Classification of plasma cell disorders

เอกรัตน์ รัฎฐฤทธิ์ธำรง

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

### บทนำ

ในปีค.ศ. 2022 World Health Organization (WHO) ได้มีการเปลี่ยนแปลงการแบ่งประเภทรวมทั้งรายละเอียดของโรคมาเร็งทางโลหิตวิทยาใน 5<sup>th</sup> edition of the WHO Classification of Haematolymphoid Tumours (WHO Classification 2022) เนื่องจากมีการเปลี่ยนแปลงความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับโรคมาเร็งทางโลหิตวิทยาเพิ่มขึ้น โรคมาเร็งของพลาสมาเซลล์ (plasma cell) ซึ่งเป็นกลุ่มโรคมาเร็งที่มีความหลากหลายทั้งลักษณะทางคลินิก พยาธิวิทยา พยาธิกำเนิดและสรีรวิทยาของการเกิดโรคก็ได้มีการเปลี่ยนแปลงใน WHO 2022 เช่นกัน

### การแบ่งประเภทของโรคมาเร็งของพลาสมาเซลล์ใน WHO Classification 2022<sup>1</sup>

โรคมาเร็งของพลาสมาเซลล์ถือเป็น category หนึ่งของ WHO Classification 2022 (5<sup>th</sup> edition) โดยมีการรวมโรคที่มีความสัมพันธ์กับ paraproteinemia ไว้ด้วยเป็น “Plasma cell neoplasms and other diseases with paraproteins”<sup>1</sup>

### ตารางที่ 1 Plasma cell neoplasms and other diseases with paraproteins<sup>1</sup>

WHO 5 <sup>th</sup> edition	WHO 4 <sup>th</sup> edition
Monoclonal gammopathies	
• Cold agglutinin disease	เพิ่มใหม่*
• IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance	เหมือนเดิม
• Non-IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance	เหมือนเดิม
• Monoclonal gammopathy of renal significance	เพิ่มใหม่*
Diseases with monoclonal immunoglobulin deposition	
• Immunoglobulin-related (AL) amyloidosis	Primary amyloidosis
• Monoclonal immunoglobulin deposition disease	Light chain and heavy chain deposition disease
Heavy chain diseases	
• Mu heavy chain disease	เหมือนเดิม
• Gamma heavy chain disease	เหมือนเดิม
• Alpha heavy chain disease	เหมือนเดิม
Plasma cell neoplasms	
• Plasmacytoma	เหมือนเดิม
• Plasma cell myeloma	เหมือนเดิม
• Plasma cell neoplasms with associated paraneoplastic syndrome	เหมือนเดิม ยกเว้นเพิ่ม AESOP syndrome*
- POEMS syndrome	
- TEMPI syndrome	
- AESOP syndrome	

plasma cell neoplasms and other diseases with paraproteins” ซึ่งจะแบ่งเป็น 4 กลุ่มใหญ่ๆ ซึ่งบางชนิดมีการเปลี่ยนแปลงจาก 4<sup>th</sup> edition (Table 1)

ในบทความนี้จะกล่าวถึงโรคที่เพิ่มมาใหม่ใน WHO Classification 2022 คือ cold agglutinin disease (CAD), monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS), TEMPI syndrome และ AESOP syndrome

### Cold agglutinin disease

CAD เป็น autoimmune hemolytic anemia ซึ่งเกิดจาก monoclonal cold agglutinin ซึ่งผลิตโดย clonal B-cell lymphoid proliferation แต่ยังไม่ fulfill การวินิจฉัย B-cell lymphoma ได้<sup>1</sup> เป็นโรคที่พบน้อยโดยพบอุบัติการณ์ 1-1.8 ในล้านคนต่อปี<sup>2</sup> การศึกษาแบบสหสถาบันจาก 5 ประเทศในซึ่งรวบรวมผู้ป่วย 232 ราย พบว่าอุบัติการณ์ของ CAD ในประเทศเขตหนาว (1.9 ในล้านคนต่อปี) สูงกว่าในเขตร้อน (0.48 ในล้านคนต่อปี)<sup>3</sup>

**พยาธิกำเนิด**<sup>1,4</sup> cold agglutinin autoantibody ส่วนใหญ่เป็นชนิด IgM kappa ซึ่งสามารถทำให้เม็ดเลือดแดงเกาะกลุ่ม (agglutination) ที่ optimum temperature 3-4 องศาเซลเซียส การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า cold agglutinin autoantibody จะจับกับ antigen พบผิวเม็ดเลือดแดง และกระตุ้น classical complement pathway ทำให้เกิด hemolysis นอกจากนี้การเกิด autoagglutination ของเม็ดเลือดแดงอาจทำให้เกิด ischemic symptoms บริเวณเนื้อเยื่อส่วนปลาย (acrocyanosis) ได้ โดยส่วนใหญ่ cold agglutinin autoantibody ถูกสร้างจาก clonal indolent B-cell lymphoproliferative disorder

**ลักษณะทางคลินิก** ข้อมูลจากการศึกษาแบบสหสถาบันดังกล่าว<sup>3</sup> พบว่าผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเมื่ออายุเฉลี่ย 68 ปี อัตราส่วนชายหญิงใกล้เคียงกัน (0.56) แบ่งลักษณะทางคลินิก (clinical phenotype) เป็น 3 กลุ่ม

- **กลุ่มที่ 1** Hemolytic anemia with circulatory symptoms grade 1 (acrocyanosis only) or absent พบบ่อยที่สุด ร้อยละ 69.5

- **กลุ่มที่ 2** Hemolytic anemia with circulatory symptoms grade 2 (Raynaud-like symptoms with interfering with daily living) or grade 3 (gangrene or ulceration) พบร้อยละ 21

- **กลุ่มที่ 3** Circulatory symptoms with compensated hemolysis ร้อยละ 9 โดยผู้ป่วยประมาณครึ่งหนึ่ง (ร้อยละ 51.7) มีอาการเนื่องจาก cold-induced circulatory symptoms ตั้งแต่วินิจฉัย

**การตรวจทางห้องปฏิบัติการ** พบว่าระดับฮีโมโกลบินเฉลี่ย 9.3 g/dL โดยร้อยละ 26.7 มีระดับฮีโมโกลบินต่ำกว่า 8 g/dL การตรวจ direct anti-globulin test (DAT) ให้ผลบวกต่อ C3d ทุกราย นอกจากนี้มีให้ผล weakly positive ต่อ IgG ร้อยละ 19.8 และให้ผลบวกต่อ IgM เพียงร้อยละ 5.2 การตรวจ flow cytometry พบอัตราส่วนระหว่าง kappa/lambda เฉลี่ย 7 เท่า โดยร้อยละ 82 มีอัตราส่วนมากกว่า 3.5<sup>3</sup>

**การรักษา**<sup>4,5</sup> การรักษาด้วย corticosteroids ใน CAD ได้ผลไม่ดีนัก โดยมีอัตราการตอบสนองร้อยละ 35-14 และมักต้องใช้ยาขนาดสูงเพื่อคงการตอบสนอง การรักษาด้วย cytotoxic therapy เช่น chlorambucil และ cyclophosphamide ก็ได้ผลไม่ดีนัก โดยมีอัตราการตอบสนองแบบ partial response (PR) ร้อยละ 16 ในขณะที่การตัดม้ามมักไม่ได้ผลเนื่องจากการทำลายเม็ดเลือดแดงที่มี C3b-opsonized เกิดขึ้นที่ตับเป็นหลัก สำหรับการทำให้ plasmapheresis อาจพิจารณาในผู้ป่วยบางรายเพื่อลด IgM อย่างรวดเร็ว

ปัจจุบันการรักษาที่แนะนำจะเป็นการให้ rituximab ซึ่งเป็น monoclonal antibody ต่อ CD20 แบบ monotherapy หรือให้ร่วมกับยาเคมีบำบัด จากข้อมูลจากการศึกษาแบบสหสถาบันข้างต้น<sup>3</sup> มีผู้ป่วยร้อยละ 24.1 ซึ่งไม่ต้องรับการรักษาเนื่องจากไม่มีอาการ แต่ต้องให้คำแนะนำเกี่ยวกับการป้องกัน cold exposure

### ยาที่ใช้ในการรักษา

- **Rituximab monotherapy** มีอัตราการตอบสนองประมาณร้อยละ 60-50 ตัวอย่างการศึกษาแบบไปข้างหน้าในผู้ป่วย CAD 27 ราย โดย 25 รายตรวจพบ clonal B-cell lymphoproliferation (เป็น lymphoplasmacytic lymphoma มากที่สุด 15 ราย) ให้ยาขนาด 375 mg/m<sup>2</sup> ทางหลอดเลือดดำวันที่ 1, 8, 15 และ 22 พบว่าอัตราการตอบสนองร้อยละ 54 โดยเกือบทุกราย (ร้อยละ 95) เป็นการตอบสนองแบบ PR ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่เริ่มตอบสนอง 1.5 เดือน ระยะเวลาที่ตอบสนอง 11 เดือน และระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้น 4 g/dL<sup>6</sup>

- **Rituximab ร่วมกับ fludarabine** มีการศึกษาแบบไปข้างหน้าในผู้ป่วย CAD 29 ราย โดยให้ rituximab ขนาด 375 mg/m<sup>2</sup> ร่วมกับ fludarabine รับประทานขนาด 40 mg/m<sup>2</sup> ในวันที่ 1-5 ทุก 28 วัน 4 รอบ พบว่ามีอัตราการตอบสนองร้อยละ 76 โดยเป็น complete response (CR) ร้อยละ 21 รวมทั้งผู้ป่วยที่เคยได้รับ rituximab มาก่อน ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ตอบสนองมากกว่า 6.6 เดือน และระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้น 3.1 g/dL อย่างไรก็ตามมีผลข้างเคียงสูงเช่น grade 3-4 hematologic toxicity ร้อยละ 41 (โดยเฉพาะ neutropenia) และ grade 1-3 infections ร้อยละ 59<sup>7</sup> จึงแนะนำให้ใช้เมื่อให้ rituximab monotherapy แล้วไม่ได้ผล<sup>5</sup>

- **Rituximab ร่วมกับ bendamustine** มีการศึกษาแบบไปข้างหน้าในผู้ป่วย CAD 45 ราย โดยให้ rituximab ขนาด 375 mg/m<sup>2</sup> ร่วมกับ bendamustine ขนาด 90 mg/m<sup>2</sup> ในวันที่ 1-2 ทุก 28 วัน 4 รอบ พบว่ามีอัตราการตอบสนองร้อยละ 71 โดยเป็น CR ร้อยละ 40 รวมทั้งผู้ป่วยที่เคยได้รับ rituximab หรือ rituximab ร่วมกับ fludarabine มาก่อนก็มีอัตราการตอบสนองร้อยละ 50 ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ตอบสนอง 32 เดือน และระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้น 3.7 g/dL พบผลข้างเคียง grade 3-4 neutropenia ร้อยละ 33 และการติดเชื้อร้อยละ 11<sup>8</sup> ซึ่งน้อยกว่า fludarabine จึงอาจพิจารณาให้เป็น first หรือ second-line therapy ในผู้ป่วย CAD ตามสภาพร่างกายของผู้ป่วยแต่ละราย<sup>5</sup>

นอกจากนี้ยังมีการรักษาด้วยยาใหม่ซึ่งมีการศึกษาใน CAD เพิ่มขึ้น ได้แก่

● **Bortezomib** เป็น proteasome inhibitor ซึ่งเป็นยาซึ่งใช้ในการรักษา multiple myeloma (MM) ได้มีการศึกษาในผู้ป่วย relapsed หรือ refractory CAD 19 ราย ขนาด 1.3 mg/m<sup>2</sup> ทางหลอดเลือดดำในวันที่ 1, 4, 8, 11 พบว่าได้อัตราการตอบสนองร้อยละ 31.6 เป็น CR ร้อยละ 15.8<sup>9</sup>

● **ยาในกลุ่มยับยั้ง complement**

- **Eculizumab** เป็น monoclonal antibody ต่อ C5 ซึ่งเป็น terminal complement pathway มีการศึกษาในผู้ป่วย CAD ทั้งรายใหม่และที่เคยได้รับการรักษามาก่อน 13 ราย โดยใช้ขนาดเดียวกันกับที่ใช้รักษาโรค paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) (600 mg สัปดาห์ละครั้ง 4 สัปดาห์ ต่อด้วย 900 mg สัปดาห์เว้นสัปดาห์ จนถึง 26 สัปดาห์) พบว่าทำให้มีการเพิ่มขึ้นของระดับฮีโมโกลบินจากค่ามัธยฐาน 9.35 g/dL เป็น 10.15 g/dL และผู้ป่วย 8 รายเปลี่ยนเป็น transfusion independent ได้<sup>10</sup>

- **Sutimlimab** เป็น monoclonal antibody ต่อ C1s ทำให้เกิดการยับยั้ง classical pathway มีการศึกษา phase Ib ในผู้ป่วย 10 ราย โดยให้ขนาด 60 mg/kg ทุกสัปดาห์ เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าค่ามัธยฐานของระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้น 1.6 g/dL ในสัปดาห์แรกและ 3.9 g/dL ใน 6 สัปดาห์ และเปลี่ยนให้ผู้ป่วยเป็น transfusion independent ได้ทุกราย มีผู้ป่วย 7 รายได้รับการติดตามต่อเนื่อง รักษาใหม่และลดขนาดยาถึงตอบสนองต่อการรักษา พบว่าค่ามัธยฐานของระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นจาก 7.7 g/dL เป็น 12.5 g/dL และผู้ป่วยทุกรายไม่ต้องรับเลือด<sup>11</sup>

● **Ibrutinib** เป็น Bruton kinase inhibitor จากการศึกษาระยะที่ 1 พบว่าผู้ป่วยทุกรายตอบสนองโดยเป็น CR 12 รายและ PR 1 ราย ค่ามัธยฐานของระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นสูงสุด 5.6 g/dL และผู้ป่วย 11 รายที่เคยเป็น transfusion dependent เปลี่ยนเป็น transfusion independent<sup>12</sup>

**การพยากรณ์โรค CAD** มีการพยากรณ์โรคที่ดี จากข้อมูลจากการศึกษาแบบสหสถาบันดังกล่าว มี median overall survival (OS) 16 ปี และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ร้อยละ 83 โดยมีเพียงร้อยละ 3.5 ซึ่งเสียชีวิตเนื่องจากสาเหตุซึ่งเกี่ยวข้องกับ CAD มี thromboembolic event (TE) เกิดขึ้นร้อยละ 12.9 โดยส่วนใหญ่เป็น arterial TE (ร้อยละ 63)<sup>3</sup>

**Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS)**

MGRS เกิดจาก B-cell หรือ plasma cell proliferation ไม่ถึงเกณฑ์การวินิจฉัยโรคมะเร็ง แต่สามารถสร้าง monoclonal immunoglobulin (Ig) หรือ Ig fragment ซึ่งทำให้เกิด kidney injury ได้ พบประมาณร้อยละ 1.5 ของผู้ป่วย monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)<sup>1</sup>

การแบ่งประเภทของ MGRS ตามลักษณะการ deposit ของ monoclonal Ig (Table 2) โดยขั้นแรกแบ่งว่ามีหรือไม่มีการ deposit ขึ้นต่อมาจะพิจารณา ultrastructure ของ monoclonal Ig ที่ตกตะกอนว่ามี การ organized หรือไม่ กรณีที่มี organized ก็แบ่งย่อยต่อว่ารูปแบบเป็น fibrillar, microtubular หรือ inclusion/crystalline ซึ่งจำเป็นต้องใช้ kidney biopsy ย้อมพิเศษเช่น

**ตารางที่ 2** Classification of MGRS<sup>13</sup>

Monoclonal immunoglobulin deposits		No monoclonal immunoglobulin deposits
Organized	Non-organized	C3 glomerulopathy with monoclonal gammopathy
Fibrillar	Monoclonal immunoglobulin deposition disease (MIDD)	Thrombotic microangiopathy
<ul style="list-style-type: none"> <li>Immunoglobulin-related amyloidosis</li> <li>Monoclonal fibrillary glomerulonephritis</li> </ul>		
Microtubular	Proliferative glomerulonephritis and monoclonal immunoglobulin deposits (PGNMID)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Immunotactoid glomerulonephritis</li> <li>Cryoglobulinemic glomerulonephritis type I and type II</li> </ul>		
Inclusions or crystalline deposits	Miscellaneous	
<ul style="list-style-type: none"> <li>light-chain proximal tubulopathy (LCPT)</li> <li>Crystal storing histiocytosis</li> <li>(Cryo) crystalglobulin glomerulonephritis</li> </ul>		

hematoxylin and eosin (H&E), periodic acid-Schiff, Masson trichrome stain, Congo red ร่วมกับ immunofluorescence studies เพื่อจำแนกชนิด<sup>13</sup>

ซึ่งจะเห็นได้ว่า MGRS นั้นสามารถมีผลต่อหลายส่วนของไต ตามประเภทของโรค เช่น

- MGRS ที่มีพยาธิสภาพบริเวณ glomerulus เท่านั้น ได้แก่ immunotactoid glomerulonephritis, C3 glomerulopathy และ PGNMID ส่วน cryoglobulinemic glomerulonephritis อาจมีพยาธิสภาพที่หลอดเลือดเป็น cryoglobulin thrombi หรือ endovasculitis ร่วมด้วยได้

- MGRS ที่มีพยาธิสภาพบริเวณ proximal tubule เท่านั้น ได้แก่ LCPT

- MGRS ที่มีพยาธิสภาพได้ทุกส่วนทั้ง glomerulus, tubuli และ interstitium และหลอดเลือด ได้แก่ Ig-related amyloidosis และ MIDD

ดังนั้นการตรวจทางห้องปฏิบัติการก็มีความหลากหลายตามประเภทของโรค ทั้งด้าน GFR, proteinuria, hematuria หรือ tubular dysfunction (เช่น Fanconi syndrome)

จากการรวบรวมผู้ป่วย MGRS 280 รายจากสหสถาบัน 12 ประเทศ พบ amyloidosis-related to MGRS (MGRS-A) 180 ราย ที่เหลือ 100 ราย เป็น non-amyloidosis MGRS (MGRS-NA) พบ MIDD มากที่สุด (ร้อยละ 53) รองลงมาเป็น PGNMID (ร้อยละ 14) และ LCPT (ร้อยละ 11)<sup>14</sup>

### แนวทางการวินิจฉัย<sup>13,15,16</sup>

เนื่องจากนิยามของ MGRS ต้องประกอบด้วย kidney lesion อย่างน้อย 1 อย่างซึ่งสัมพันธ์กับ monoclonal Ig ร่วมกับการพบ B-cell หรือ plasma cell clone แต่ยังไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนของโรคมะเร็งหรือข้อบ่งชี้ในการรักษาโรคมะเร็ง ดังนั้นการตรวจที่สำคัญคือ

1. การทำ kidney biopsy ดังที่กล่าวมาแล้ว อย่างไรก็ตามเนื่องจากทั้ง MGUS และ chronic kidney disease (CKD) เป็นโรคที่พบบ่อยขึ้นตามอายุ จึงมีโอกาที่ผู้ป่วยบางรายจะมีทั้ง MGUS และ CKD โดยพยาธิสภาพที่ไตไม่เกี่ยวข้องกัน จึงแนะนำให้ทำ kidney biopsy ในผู้ป่วยซึ่งสงสัย MGRS ดังต่อไปนี้

- ผู้ป่วย MGUS ที่มีโรคไตไม่ทราบสาเหตุ (unexplained kidney disease)
- ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงของ CKD อยู่แล้ว แต่มีการดำเนินโรคที่ไม่ตรงไปตรงมา (atypical clinical course)
- ผู้ป่วยโรคไตร่วมกับ monoclonal gammopathy ที่อายุน้อยกว่า 50 ปี

กรณีที่สามารถวินิจฉัยโรคได้จากการตรวจอื่นๆ แล้ว เช่น วินิจฉัย AL amyloidosis ได้จาก abdominal fat pad biopsy หรือ bone marrow biopsy หรือวินิจฉัย cryoglobulinemia ได้จากเกณฑ์ข้ออื่น อาจไม่จำเป็นต้องทำ kidney biopsy โดยให้พิจารณาความจำเป็นในการได้การวินิจฉัยจากผลการตรวจนี้ การเปลี่ยนแผนการรักษาหลังได้ผลตรวจ เทียบกับผลข้างเคียงที่มีโอกาสเกิดขึ้น โดยเฉพาะ renal amyloidosis ซึ่งอาจมี bleeding tendency และภาวะแทรกซ้อนมากกว่าการทำ kidney biopsy ในผู้ป่วยโรคอื่นๆ

จากการศึกษาแบบ cohort ขนาดใหญ่ซึ่งรวบรวมผู้ป่วย monoclonal gammopathy 6,300 ราย พบว่ามีผู้ป่วย 160 ราย (ร้อยละ 2.5) ซึ่งได้ทำ kidney biopsy ในจำนวนนี้ผู้ป่วยร้อยละ 60 มีพยาธิสภาพที่ไม่เกี่ยวข้องกับ monoclonal gammopathy เช่น diabetic nephropathy และ arteriosclerosis ส่วนผู้ป่วย 64 ราย ที่เป็น MGRS ส่วนใหญ่เป็น light chain amyloidosis (ร้อยละ 43.8) และ PGNMID (ร้อยละ 18.8) ปัจจัยซึ่งจะทำนายการพบ MGRS ได้แก่ elevated serum free light chain ratio, proteinuria  $\geq 1.5$  g/day และ hematuria<sup>16</sup>

2. การตรวจประเมินว่าผู้ป่วยยังไม่เข้าเกณฑ์ของโรคมะเร็ง ได้แก่ การตรวจไขกระดูก การตรวจหา monoclonal protein การตรวจทางรังสีวิทยา เช่น CT +/- PET scan หรือ MRI กรณีที่เป็น IgM MGUS เพื่อหาหลักฐานของ lymphoma การตรวจ whole body low dose CT หรือ PET/CT scan หรือ whole spine MRI กรณีที่เป็น non-IgM MGUS เพื่อประเมิน myeloma-defining events เป็นต้น

### การรักษา<sup>17,18</sup>

ปัจจุบันการรักษายังเป็น B-cell หรือ plasma cell-directed therapy เพื่อกำจัด clone ที่ผิดปกติเป็นหลักรวมทั้งการทำ autologous stem cell transplantation (ASCT) ส่วนการรักษาเพื่อกำจัด monoclonal Ig ที่ไป deposit ที่ไตแล้วหรือป้องกันการ deposit เพิ่มเติมนั้นยังอยู่ในการศึกษาวิจัยอยู่ โดยการเลือกสูตรยาเคมีบำบัดในการรักษาต้องคำนึงถึงหน้าที่ไตซึ่งอาจลดลงในผู้ป่วยบางราย

- Bortezomib สามารถให้ใช้ได้โดยไม่ต้องปรับขนาด รวมทั้งผู้ป่วย ESRD โดยแนะนำให้บริหารแบบฉีดใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละครั้ง เพื่อลดผลข้างเคียงเรื่อง peripheral neuropathy

- Alkylating agent แนะนำให้ใช้ cyclophosphamide มากกว่า melphalan สำหรับการทำ high dose melphalan สำหรับ autologous stem cell transplantation ให้พิจารณา risk-benefit เป็นรายๆ และให้ปรับขนาดยาตามหน้าที่ไต

- Immunomodulatory drug แนะนำให้ใช้ thalidomide มากกว่า lenalidomide ในกรณีที่มี renal insufficiency เนื่องจากไม่ต้องปรับขนาดตาม creatinine clearance

- Bendamustine สามารถให้ได้ในผู้ป่วย ESRD เนื่องจากมี metabolism ผ่าน non-renal clearance เป็นหลัก และแนะนำมากกว่า fludarabine ซึ่งต้องปรับขนาดในผู้ป่วยโรคไต

- Rituximab และ anti-CD20 monoclonal antibody สามารถให้ได้ในผู้ป่วย renal insufficiency ได้ ตามปกติ และใช้ในผู้ป่วย IgM MGUS ซึ่งมีหลักฐานว่ามาจาก CD20 positive B-cell clone

หลังให้การรักษาให้ติดตามการตอบสนองทั้งด้าน hematologic response, renal response หรือ organ response อื่น ๆ (ถ้ามี) นอกจากนี้ควรให้การดูแลร่วมกับอายุรแพทย์โรคไตเพื่อพิจารณาการรักษาทางไตอื่น ๆ เช่น การให้ยาที่ยับยั้ง renin-angiotensin system การฟอกไต รวมทั้งการปลูกถ่ายไต

**การพยากรณ์โรค** จากการศึกษาแบบสหสถาบันข้างต้น<sup>14</sup> พบว่า median OS ของผู้ป่วย MGRS เท่ากับ 121 เดือน โดยกลุ่ม MGRS-NA มี median OS ที่ดีกว่า MGRS-A (HR = 0.41, 95%CI: 0.25-0.69;  $p = 0.0007$ ) ระดับการตอบสนองทั้ง hematologic response และ renal response สัมพันธ์กับ OS และผู้ป่วยที่มีการตอบสนองอย่างน้อย very good PR มีความสัมพันธ์กับ renal response

สำหรับ MGRS-NA ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับ proteasome inhibitor-based regimen และ conventional chemotherapy และได้อัตราการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 72 ปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีคืออายุมากกว่า 65 ปี

#### TEMPI syndrome<sup>1,19,20</sup>

เป็นกลุ่มอาการซึ่งพบน้อยมาก ย่อมาจาก “telangiectasias (T), elevated erythropoietin and erythrocytosis (E), monoclonal gammopathy (M), perinephric fluid collections (P), intrapulmonary shunting (I)” เริ่มมีรายงานผู้ป่วยตั้งแต่ปี ค.ศ. 2008 หลังจากนั้นก็มีรายงานผู้ป่วยเพิ่มขึ้น

**พยาธิกำเนิด** เนื่องจากการรักษาด้วย plasma cell-directed therapy ทำให้อาการของโรคดีขึ้น จึงเชื่อว่ากลไกการเกิดโรคน่าจะเกิดจาก cytokine หรือ monoclonal protein จาก abnormal plasma cells ไปกระตุ้นให้เกิดการสร้าง erythropoietin เพิ่มขึ้นอย่างมาก (เช่น ควบคุม oxygen-sensing machinery) แล้วทำให้เกิด telangiectasia, perinephric fluid collections และ intrapulmonary shunting ตามมา

**ลักษณะทางคลินิก** ผู้ป่วยส่วนใหญ่อายุ 40-50 ปี มาด้วยอาการดังนี้

1. Telangiectasia ส่วนใหญ่เป็นบริเวณใบหน้า แขน ฝ่ามือ และหลังส่วนบน ในขณะที่ขามักจะไม่พบรอยโรค ลักษณะทางพยาธิวิทยาไม่ได้แตกต่างจาก telangiectasia ในโรคอื่นๆ

2. Erythrocytosis ซึ่งอาจได้รับการวินิจฉัยผิดว่าเป็น polycythemia vera ในช่วงแรก แต่กลับพบว่าไม่พบ JAK2 mutation, bone marrow study เข้าไม่ได้กับ PV และมี serum erythropoietin สูง โดยระดับ serum erythropoietin จะสูงขึ้นเรื่อยๆ เมื่อเวลาผ่านไป อาจมากกว่า 3,000 mIU/mL การตรวจหาสาเหตุของ erythrocytosis เช่น การตรวจทางพันธุกรรมหรือ hemoglobin electrophoresis ไม่พบความผิดปกติ

3. Monoclonal gammopathy โดยอาจเป็น immunoglobulin หรือ light chain ได้หลายแบบ แต่ไม่พบ CRAB symptoms ของ MM และ plasma cell ในไขกระดูกน้อยกว่าร้อยละ 10 แต่พบว่ามี clonality ได้จากการตรวจ flow cytometry

4. Perinephric fluid collections ซึ่งบางรายอาจมีปริมาณมากจำเป็นต้องได้รับ surgical fenestration หรือทำให้เกิด renal failure ได้ โดยส่วนประกอบใน fluid พบว่าเป็น serous fluid เหมือนใน serum ไม่พบเซลล์หรือโปรตีนผิดปกติ

5. Intrapulmonary shunting ตรวจพบได้ยาก (microscopic) เนื่องจากการตรวจ HRCT chest ปกติ การตรวจ echoic cardiogram โดยใช้ agitated saline contrast พบ left-sided bubbles ในช่วงท้าย แนะนำให้ใช้ <sup>99m</sup>Tc macro-aggregated albumin scintigraphy ผู้ป่วยจะมี oxygen saturation ขณะพักต่ำลงและอาจมีความจำเป็นต้องให้ออกซิเจนทดแทนในเวลาต่อมา

นอกจากนี้ผู้ป่วยส่วนหนึ่งอาจมาด้วย venous thrombosis ได้ เช่นเดียวกับผู้ป่วย MGUS และ MM และถือว่าเป็น other criteria ของการวินิจฉัย TEMPI syndrome ซึ่งนับ telangiectasias, elevated erythropoietin and erythrocytosis, monoclonal gammopathy เป็น major criteria ส่วน perinephric fluid collections และ intrapulmonary shunting เป็น minor criteria

**การรักษา** ผู้ป่วยบางรายตอบสนองดีต่อการรักษาแบบ MM เช่น การให้ bortezomib monotherapy แต่การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ยา anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) และ thalidomide จากรายงานผู้ป่วยพบว่าไม่ได้ผล

**AESOP syndrome**<sup>1,21,22</sup>

เป็นกลุ่มอาการซึ่งพบน้อยมาก ย่อมาจาก “adenopathy (A) and extensive (E) skin (S) patch overlying (O) a plasmacytoma (P)” เริ่มมีรายงานผู้ป่วยตั้งแต่ปี ค.ศ.1938 หลังจากนั้นก็มีรายงานผู้ป่วยอีกอย่างน้อย 11 ราย

**ลักษณะทางคลินิก** ผู้ป่วยจะมาด้วยผื่นลักษณะเป็น red-to-brown, violaceous patch หรือ plaque ขนาดใหญ่บริเวณผิวหนังซึ่งปกคลุมก้อน plasmacytoma (ส่วนใหญ่เป็นที่ ribs, sternum) โดยผิวหนังอาจมี atrophic change และเห็น superficial vessels ได้ ผื่นขยายขนาดอย่างช้าๆ ประมาณ 5-10 ซม.ต่อปี การทำ biopsy ของผิวหนังพบ diffuse hyperplasia of dermal vessels และมี dermal mucin อยู่รอบๆ โดยไม่ค่อยมี inflammatory cell infiltrate นอกจากนี้จะพบว่ามีต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียงโต โดย biopsy จากต่อมน้ำเหลืองพบว่า มี lymphocytic hyperplasia และ sinusoidal plasmacytosis หรือเป็น Castleman disease ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 20 พบว่ามี POEMS syndrome ร่วมด้วย และประมาณครึ่งหนึ่งตรวจไม่พบ monoclonal protein

**พยาธิกำเนิด** ยังไม่ทราบชัดเจน เชื่อว่า plasma cell ใน plasmacytoma หลัง cytokines ซึ่งทำให้เกิด fibroblast และ vascular proliferation เช่น VEGF ซึมผ่านไปยังผิวหนังด้านบน หรือเป็น “contiguous inflammation of skin”

**การรักษา** เช่นเดียวกับการรักษา solitary plasmacytoma คือการฉายแสง ซึ่งมีการพยากรณ์โรคที่ดี อย่างไรก็ตามผู้ป่วยซึ่งมี POEMS syndrome ร่วมด้วยมีโอกาสเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนของภาวะดังกล่าว

**เอกสารอ้างอิง**

- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, de Oliveira Araujo IB, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36:1720-48.
- Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, Beiske K, Hjorth-Hansen H, Ghanima W, et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. *Haematologica*. 2006;91:460-6.
- Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, Randen U, Tvedt THA, Fattizzo B, et al. Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients. *Blood*. 2020;136:480-8.
- Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. *Blood*. 2013;122:1114-21.
- Murakhovskaya I. Rituximab use in warm and cold autoimmune hemolytic anemia. *J Clin Med*. 2020;9:4034.
- Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, Hjorth-Hansen H, Langholm R, Knutsen H, et al. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: A prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood*. 2004;103:2925-8.
- Berentsen S, Randen U, Vågan AM, Hjorth-Hansen H, Vik A, Dalgaard J, et al. High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. *Blood*. 2010;116:3180-4.
- Berentsen S, Randen U, Oksman M, Birgens H, Tvedt THA, Dalgaard J, et al. Bendamustine plus rituximab for chronic cold agglutinin disease: Results of a Nordic prospective multicenter trial. *Blood* 2017;130:537-41.
- Rossi G, Gramegna D, Paoloni F, Fattizzo B, Binda F, D'Adda M, et al. Short course of bortezomib in anemic patients with relapsed cold agglutinin disease: A phase 2 prospective GIMEMA study. *Blood*. 2018;132:547-50.
- Röth A, Bommer M, Hüttmann A, Herich-Terhurne D, Kuklik N, Rekowski J, et al. Eculizumab in cold agglutinin disease (DECADE): An open-label, prospective, bicentric, nonrandomized phase 2 trial. *Blood Adv*. 2018;2:2543-9.
- Gelbenegger G, Schoergenhofer C, Derhaschnig U, Buchtele N, Sillaber C, Fillitz M, et al. Inhibition of complement C1s in patients with cold agglutinin disease: Lessons learned from a named patient program. *Blood Adv*. 2020;4:997-1005.
- Jalil M, Berentsen S, Castillo J, Treon SP, Crujisen M, Fattizzo B, et al. Effect of ibrutinib treatment on hemolytic anemia and acrocyanosis in cold agglutinin disease/cold agglutinin syndrome. *Blood*. 2021;138:2002-5.
- Leung N, Bridoux F, Batuman V, Chaidos A, Cockwell P, D'Agati VD, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15:45-59.
- Gozzetti A, Guarnieri A, Zamagni E, Zakharova E, Coriu D, Bittrich M, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS): Real-world data on outcomes and prognostic factors. *Am J Hematol*. 2022;97:877-84.
- Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, Touchard G, Sethi S, Fermand JP, et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int*. 2015;87:698-711.
- Klomjit N, Leung N, Fervenza F, Sethi S, Zand L. Rate and predictors of finding Monoclonal Gammopathy of Renal Significance (MGRS) lesions on kidney biopsy in patients with monoclonal gammopathy. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31:2400-11.
- Fermand JP, Bridoux F, Kyle RA, Kastiritis E, Weiss BM, Cook MA, et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood*. 2013;122:3583-90.

18. Castillo JJ, Callander NS, Baljevic M, Sborov DW, Kumar S. The evaluation and management of monoclonal gammopathy of renal significance and monoclonal gammopathy of neurological significance. *Am J Hematol.* 2021;96:846-53.
19. Sykes DB, O'Connell C, Schroyens W. The TEMPI syndrome. *Blood.* 2020;135:1199-203.
20. Sykes DB, Schroyens W, O'Connell C. The TEMPI syndrome-a novel multisystem disease. *N Engl J Med.* 2011;365:475-7.
21. Farooq U, Choudhary S, McLeod MP, Torchia D, Rongioletti F, Romanelli P, et al. Adenopathy and extensive skin patch over lying a Plasmacytoma (AESOP) Syndrome. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012;5:25-7.
22. Rongioletti F, Romanelli P, Rebora A. Cutaneous mucinous angiomas as a presenting sign of bone plasmacytoma: a new case of (A)ESOP syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:909-10.

