

## تازه‌های آزمایشگاهی و بالینی در اختلالات پلاسماسل (Plasma cell dyscrisis)

دکتر حبیب‌الله گل‌افشان

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

اختلالات و تکثیر سرطانی پلاسماسل (plasma cell dyscrisis) که آخرین مرحله تکامل لنفوسیت‌های B در چرخه بلوغ است به اشکال گوناگون از قبیل مالتیپل مایلوما (MM)، والدن اشترم ماکروگلوبولینمی (WM)، لوسمی پلاسماسل (PCL)، آمیلوئیدوز، گاماپاتی مونوکلونال با اهمیت بالینی نامشخص (MGUS) و پلاسماسیتوما بروز می‌کند.

### مالتیپل مایلوما (Multiple myeloma)

تکثیر سرطانی پلاسماسل در مغز استخوان را مالتیپل مایلوما گویند که در غالب موارد دارای ۵ علامت ویژه است.

۱ - کم‌خونی

۲ - حضور پروتئین مونوکلونال در سرم یا ادرار یا هر دو

۳ - افزایش کلسیم

۴ - ضایعات لیتیک استخوانی

۵ - نارسایی کلیه

ایمونوگلوبولین‌های مونوکلونال با استفاده از الکتروفورز روی ژل آگار یا الکتروفورز کاپیلاری به صورت باند باریک بلند (M-protein) در ناحیه  $\beta$  یا  $\gamma$  ظاهر می‌شوند. هرگونه باند M یا گاماپاتی بایستی با روش ایمونوفیکساسیون (Immuno fixation) برای شناخت کلاس ایمونوگلوبولین و نوع زنجیره سبک مورد آنالیز قرار گیرد.

سنجش زنجیره سبک آزاد کاپا یا لاندای در سرم (serum free light chain) با روش نفلومتری نیز کمک‌کننده است. میزان زنجیره آزاد کاپا (k) در حالت نرمال  $19/4 \text{ mg/L}$  -  $3/3$  و مقدار آزاد زنجیره لاندای (λ)  $26/2$  -  $5/7$  میلی‌گرم در لیتر است و از این رو

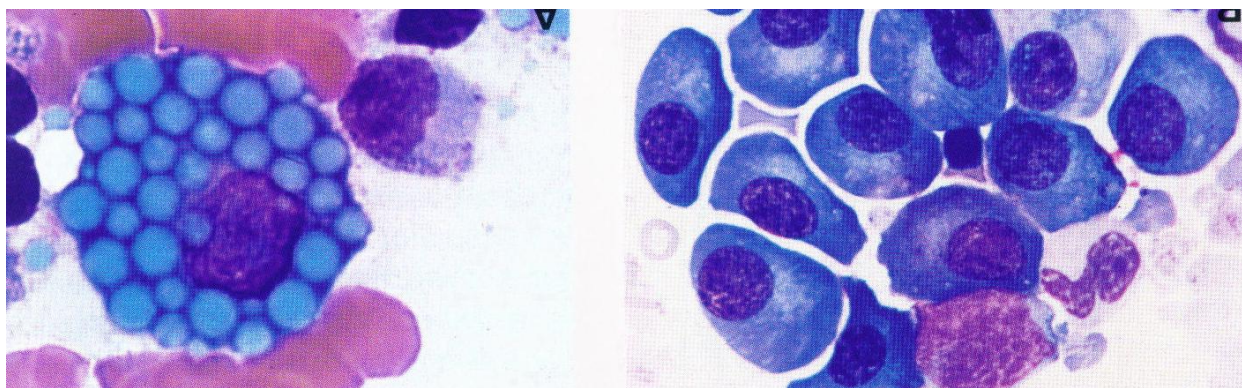
نسبت آزاد k به  $\lambda$  برابر  $0.26 - 1.65$  FLC K/ $\lambda$  می‌شود. دفع ادراری زنجیره کاپا سرریح‌تر از لانداس، زیرا کاپا منومریک ولی لانداس در حالت دایمریک است. نسبت  $K/\lambda = <0.26$  بیانگر زنجیره آزاد لاندای منوکلونال و بیشتر از  $1.65$  مطرح‌کننده افزایش منوکلونال زنجیره کاپا (Kappa involved FIC) می‌باشد.

برای پیگیری اختلالات پلاسماسل توسط سنجش زنجیره سبک، میزان اولیه زنجیره‌های آزاد بایستی  $FLC \geq 100$  mg/L باشد.

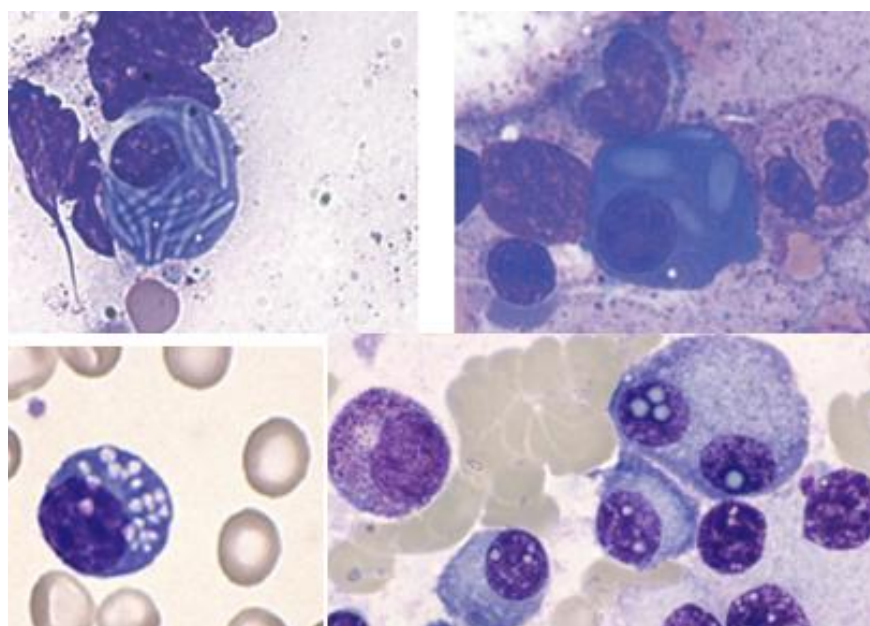
حضور پروتئین منوکلونال  $<3$ gram/dl و تعداد پلاسماسل کمتر از ۱۰ درصد در مغز استخوان، در نبود آنمی و هایپرکلسمی و ضایعات لیتیک و نیز نبود نارسایی کلیه و نبود ارگانومگالی را گامپاتی منوکلونال با اهمیت بالینی ناشناخته (MGUS) گویند. با گذشت زمان ممکن است این حالت پیش‌بدخیم (pre malignant) به لنفوم و یا مالتیپل مایلوما و یا ماکروگلوبولینمی والدن اشتروم تبدیل گردد.

امروزه تصور بر این است که مالتیپل مایلوما از مرحله قبلی بدون علامت‌دار گامپاتی با اهمیت ناشناخته (MGUS) عبور می‌کند. در اتیولوژی مالتیپل مایلوما (MM) نظریه‌های گوناگون از قبیل تحریک مزمن ایمنی به‌ویژه در زمینه بیماری‌های روماتیسمی مانند آرتریت روماتوئید، ابتلا به هیپاتیت C و ویروس هرپس تایپ ۸ مطرح گردیده‌اند. بیماران مبتلا به HIV نیز در خطر ابتلا هستند.

سلول‌های پلاسماسل سرطانی ممکن است شبیه نرمال یا دارای اشکال غیرطبیعی باشند. سیتوپلاسم آبی با هسته کناررفته با کروماتین شبیه به چرخ گاری (wheel spoke) و حضور فضای روشن کنار هسته از ویژگی‌های مرفولوژی پلاسماسل است. ساختار روشن کنار هسته (perinuclear halo) جایگاه دستگاه گلژی است که ماشین دسته‌بندی ایمونوگلوبولین‌ها و قندی کردن آنها برای ترشح است. اختلال در ترشح ایمونوگلوبولین‌ها موجب بروز مرفولوژی گوناگون از قبیل پلاسماسل شعله‌ای (flaming cell)، سلول مات (Mott cell)، اجسام راسل (Russell bodies) و تزاروسیت (Thesarocyte) می‌شود.

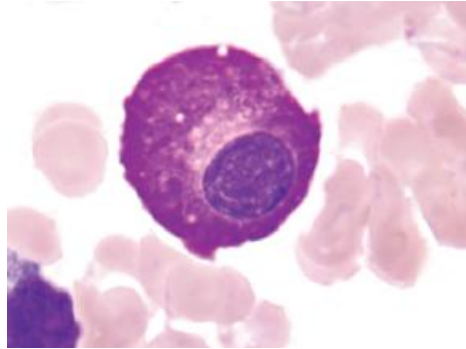


پلاسماسل با هسته کناررفته همراه با سیتوپلاسم آبی سیر و هاله کنار هسته‌ای نمایان می‌شود  
 در تصویر سمت چپ ایمونوگلوبولین‌های راسب‌شده در سیتوپلاسم به صورت اجسام کروی آبی که به آن راسل بادی  
 گفته می‌شود مشاهده می‌شود



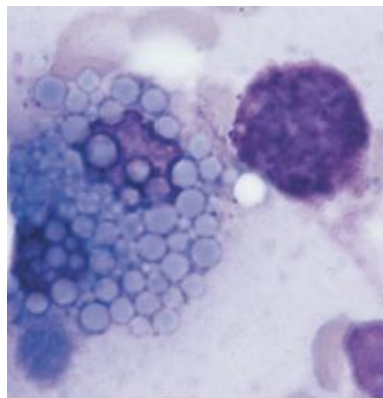
انکلوزیون‌های مختلف سیتوپلاسمی در پلاسماسل به اشکال گوناگون ممکن است مشاهده شود. به انکلوزیون‌های  
 داخل هسته‌ای اجسام دوچرخ و به فضاهای خالی کروی شکل سلول مات گفته می‌شود

انسداد کانال‌های ترشحی پلاسماسل ناشی از رسوب ایمونوگلوبولین‌ها به ویژه ایمونوگلوبولین A به سیتوپلاسم رنگ قرمز زرشکی  
 می‌دهد که به آن سلول شعله‌ای گفته می‌شود. تزاروسیت‌ها سلول‌های بزرگ شعله‌ای دارای هسته پیکنوتیک هستند.



### پلاسماسل شعله‌ای

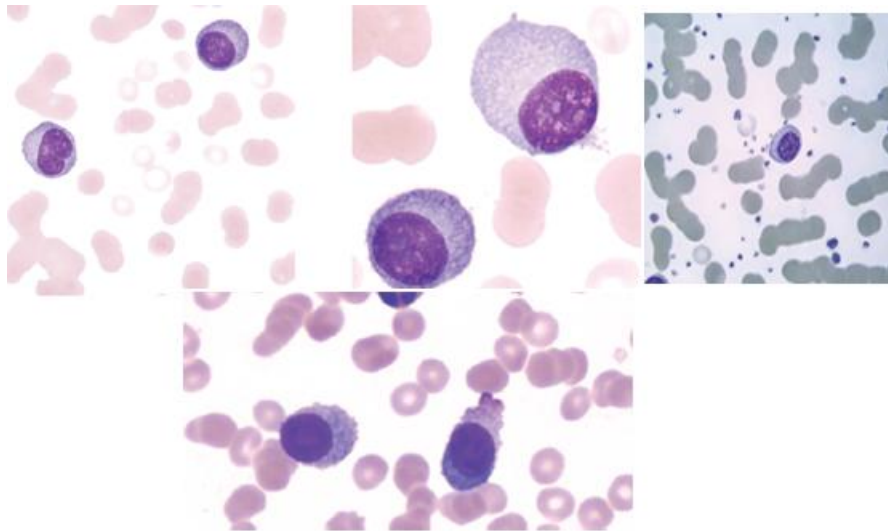
سلول مات (morula, grape cell) به پلاسماسل با سیتوپلاسمی پر شده از ایمونوگلوبولین‌های کروی شکل به صورت توخالی صورتی یا آبی رنگ گویند. به حباب‌های کروی آبی رنگ اجسام راسل گفته می‌شود که از تراکم ایمونوگلوبولین در سیتوپلاسم به علت اختلال در ترشح شکل گرفته‌اند.



### اجسام راسل

مغز استخوان علاوه بر افزایش پلاسماسل (> 10%) که گاهی این افزایش به صورت غلاف‌های بزرگ پلاسماسل مشاهده می‌شود، ممکن است سلول‌های شبه‌گوشه را نشان دهد که در واقع ماکروفاژهای انباشته شده از اسفنگولیپیدهای غشای پلاسماسل‌های مرده است.

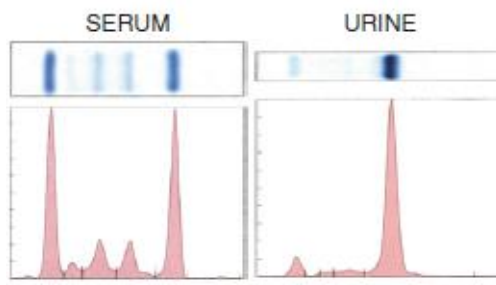
گستره محیطی در مالتیپل مایلوما صورت‌بندی رولکس به علت افزایش پاراپروتئین‌ها (ایمونوگلوبولین‌های منوکلونال) و کم‌خونی نرموسیت نرموکروم و امکان مشاهده پلاسماسل را نشان می‌دهد. افزایش شدید سرعت رسوب به علت افزایش پروتئین‌ها در غالب موارد مشاهده می‌گردد. از ویژگی‌های مهم (Hall mark) مالتیپل مایلوما حضور M-protein یا ایمونوگلوبولین منوکلونال به‌صورت مولکول‌های کامل ایمونوگلوبولین یا زنجیره سبک آزاد در سرم یا ادرار است که در بیشتر از ۹۵٪ موارد قابل شناسایی است.



**گستره خون محیطی در مالتیپل مایلوما مرفولوژی رولکس را غالباً نشان داده و امکان مشاهده پلاسماسل نیز می‌باشد**

در مواردی که باند منوکلونال علیرغم افزایش پلاسماسل در مغز استخوان مشاهده نشود امکان مالتیپل مایلوما غیر ترشچی (Non secretory) داده می‌شود که در اکثر این موارد می‌توان با روش‌های حساس و یا سنجش زنجیره آزاد پی به باند باریک منوکلونال برد.

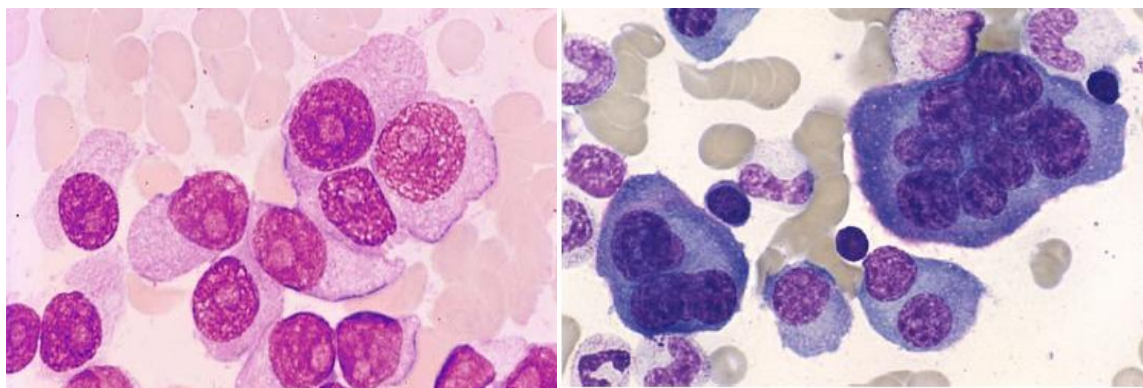
ایمونوگلوبولین منوکلونال در اکثر موارد از جنس IgG (۵۲٪) و IgM (۲۰٪)، زنجیره سبک به‌تنهایی (۱۶٪) و در موارد نادری IgE و IgD است.



### باند مونوکلونال ایمونوگلوبولین در سرم یا ادرار

در IgD Myeloma ایمونوگلوبولین‌های مونوکلونال به صورت باند باریک مشاهده شده و از نظر بالینی شبیه به مالتیپل مایلوما با ترشح زنجیره سبک است که با افزایش شیوع نارسایی کلیه و آمیلوئیدوز و پروتئین‌اوری همراه است. شیوع زنجیره سبک لاندای بیشتر از کاپا می‌باشد.

مالتیپل مایلوما با مرفولوژی پلاسما بلاست (plasma blast) در حدود ۲۰٪ موارد مشاهده می‌شود. پلاسما سل‌ها در این حالت دارای هسته نسبتاً مرکزی و هستک بزرگ ۲ میکرونی است. امکان مشاهده پلاسما سل‌های چند هسته‌ای نیز وجود دارد.



### پلاسما بلاست در تصویر سمت راست و پلاسما سل‌های چند هسته‌ای شبیه استئوکلاست در سمت چپ

افزایش ویسکوزیته خون موجب افزایش حجم پلاسما، اختلال در دید و علائم نورولوژیک می‌گردد. ویسکوزیته نرمال پلاسما  $CP \leq 1.8$  (centipose) است که در مالتیپل مایلوما ممکن است به ۶-۷ CP برسد. آغشته شدن فاکتورهای انعقادی و پلاکت‌ها با پاراپروتئین‌ها موجب کاهش کارایی و میل به خونریزی می‌گردد. چنانچه رسوب زنجیره‌های سبک با عارضه آمیلوئیدوز همراه گردد ممکن است کاهش شدید فاکتور ۱۰ انعقادی به علت جذب روی فیبریل‌های آمیلوئید مشاهده شود.

رسوب زنجیره‌های سبک و افزایش دفع کلسیم موجب نارسایی کلیه می‌گردد که به آن کلیه مایلومایی (myeloma kidney) گفته می‌شود. پروتئین اوری، کست‌های ادراری و بروز سندرم اکتسابی فانکونی ممکن است مشاهده شود. سندرم فانکونی با نارسایی منتشره در باز جذب مواد در سطح لوله‌های پروکسیمال کلیه به صورت گلوکزاوروی و آمینواسیداوروی بروز می‌کند. چنانچه در گستره محیطی تعداد سلول‌های پلاسماسل  $\geq 20\%$  گردد و یا شمارش مطلق پلاسماسل بیشتر یا مساوی  $\geq 2000$  در میلی‌متر مکعب گردد، تحت عنوان لوسمی پلاسماسل (PCL) قلمداد می‌شود. ابتلا به لوسمی پلاسماسل ممکن است به صورت اولیه یا به دنبال مالتیپل مایلوما باشد.

ایمونوفنوتایپ پلاسماسل پیچیده است و در غالب موارد دارای الگوی  $CD138^+$  و  $CD38^+$  می‌باشند. بیان  $CD45$  و  $CD19$  و  $CD20$  متغیر است. مارکر  $CD56$  در حدود ۵۵ تا ۷۸٪ موارد بیان می‌شود که با پیش‌آگهی نامطلوب همراه است. ایمونوگلوبولین‌های ترشحی دارای شارژ مثبت هستند و بدن جهت حفظ تعادل الکتروشیمی، یون‌های کلر و بی‌کربنات را حبس می‌کند و از این رو کاهش آنیون گپ مشاهده می‌شود. مقدار شکاف آنیون در حالت طبیعی بین ۱۲ تا ۱۶ است و در مالتیپل مایلوما به کمتر از ۹ می‌رسد.

$$\Delta = (Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-)$$

شکاف آنیون

ایمونوگلوبولین‌های منوکلونال در اختلالات پلاسماسل ممکن است خاصیت اتوانتی‌بادی علیه اکتین، توبولین، میوزین، DNA، انسولین و ماهیچه صاف داشته باشند. گاهی اتصال مس و یا کلسیم و یا آهن به پروتئین‌های منوکلونال (M-binding) با افزایش آهن سرم، کلسیم و مس بروز می‌کند. پروتئین منوکلونال به صورت واکنشی همراه یا بدون افزایش پلاسماسل در بیماری‌هایی مانند هپاتیت مزمن فعال، سیروز صفاوی اولیه، پورپورای هنوخ، اندوکاردیت، تیروئیدیت هاشیماتوز، سارکوئیدوز، تیموما و اسفروسیتوز مشاهده شده است.

### فاکتورهای رشد و تکثیر در مالتیپل مایلوما (MM)

اینترلوکین ۶ مهم‌ترین فاکتور رشد و تکثیر در مالتیپل مایلوما (MM) است که هم توسط سلول‌های استرومال و هم توسط سلول‌های سرطانی پلاسماسل به صورت اتوکترین ترشح می‌شود. اینترلوکین ۶ نقش خود را از طریق gp-130 ایفا می‌کند که در نتیجه آن دو مسیر سیگنال‌دهی RAS/MAP Kinase, JAK/STAT فعال می‌شود. مسیر اول با تولید فراورده‌های MCL-1 و BCL-X دارای اثرات آنتی‌آپوپتوتیک بوده در حالی که مسیر دوم فاکتورهای نسخه‌برداری لازم را برای رشد افزایش می‌دهد.

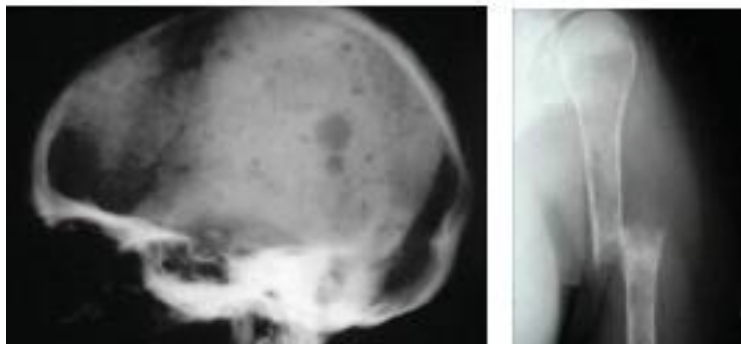
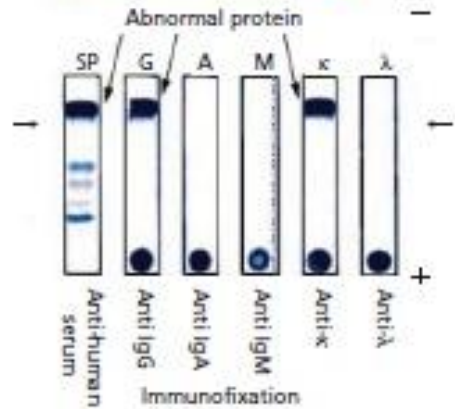
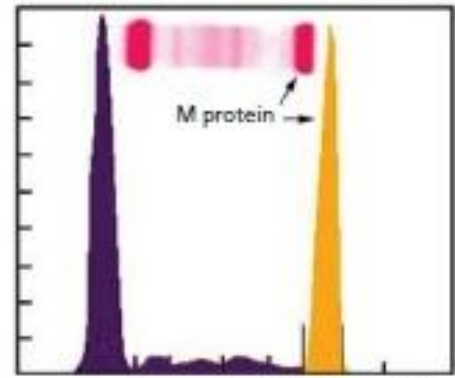
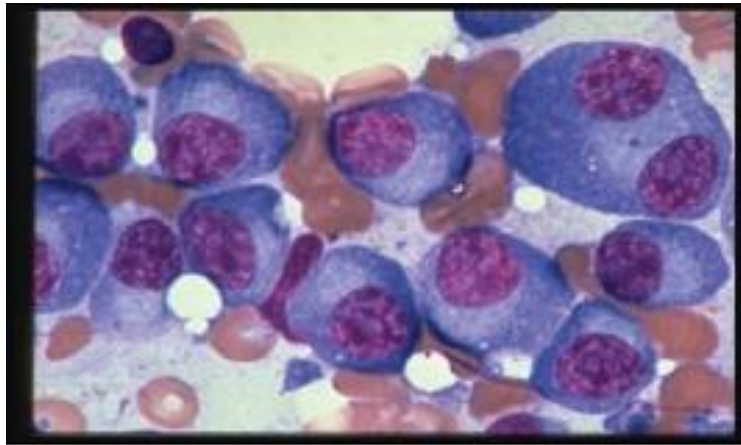
به نظر می‌رسد که فعال شدن CD40 در ترشح آتوکرین IL-6 نقش داشته باشد. کبد تحت اثر IL-6 پروتئین CRP را سنتز می‌کند و از این رو میزان CRP در مالتیپل مایلوما در رابطه با وسعت بیماری است. ترشح IL-1 $\beta$  از سلول‌های استرومال و سرطانی باعث افزایش IL-6 و فعال‌کننده استئوکلاست‌ها می‌شود. ارتباط قوی بین سرعت تکثیر پلاسماسل و آنژیوژنز مغز استخوان مطرح است.

## اختلالات ژنتیکی در مالتیپل مایلوما

- ✓ حذف مونواللی کروموزوم ۱۳ یا حذف بازوی بلند کروموزوم ۱۳ (13q del) یک فاکتور قوی برای پیش‌آگهی نامطلوب در بیماران مبتلا به مالتیپل مایلوماست. حذف 13q در غالب موارد در رابطه با شیوع بالای زنجیره لامبدا (λ) است. نبود اختلالات کروموزومی ۱۳ و ۱۱ با دوره بهبودی طولانی مدت همراه است. حدود ۵۰٪ بیماران مبتلا به (MM) دارای اختلال کروموزومی ۱۳ هستند.
- ✓ حدود ۵۰٪ بیماران مبتلا به MM دارای جابجایی ژن سنگین زنجیره ایمونوگلوبولین (IgH) روی کروموزوم ۱۴ با ژن‌هایی روی کروموزوم‌های ۴ و ۶ و ۱۱ و ۱۶ می‌باشند.
- ✓ جابجایی t(11;14) با افزایش بیان سیکلین D<sub>1</sub> از محرک‌های چرخه سلولی در حدود ۲۰٪ موارد MM مشاهده می‌شود.
- ✓ جابجایی t(4;14) با افزایش بیان گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاست (FGFR3) در حدود ۱۵٪ موارد مشاهده شده و روی هم‌رفته این جابجایی و جابجایی ۶ و ۱۴ دارای پیش‌آگهی مطلوب نمی‌باشند. جابجایی t(14;16) همراه با پیش‌آگهی نامطلوب در حدود ۵٪ موارد بیماری گزارش شده است.
- ✓ تریزومی کروموزوم‌های ۳ و ۶ و ۹ و ۱۱ و ۱۵ و ۱۷ در پلاسماسل‌های پدیدپیلوئید شایع بوده و تریزومی‌های ۶ و ۹ و ۱۷ حتی در میان فاکتورهای ژنتیکی پرخطر دیگر از قبیل 17P(del) و t(4;14) و t(14;16) پیش‌آگهی را بهتر می‌کند.
- ✓ حذف و جهش ناکارآمد ژن P53 در حدود ۱۰٪ موارد و با شیوع بیشتر در لوسمی پلاسماسل با پیش‌آگهی بد گزارش شده است.
- ✓ اختلال کروموزومی یک به صورت اضافه یا کاهش و یا اختلالات (1P/q) با پیش‌آگهی بد و در غالب موارد در همراهی با حذف 13q و بیان بیشتر C-MAF و فاکتور رشد فیبروبلاست گزارش شده است.
- ✓ جهش RAS در ۳۰ تا ۵۰٪ موارد با طول عمر کوتاه نیز گزارش گردیده است.

گفتنی است که افزایش سیکلین D1 و جهش RAS و جهش P53، هایپرمتیلاسیون P15 و P16 (بازدارنده‌های چرخه سلولی) و افزایش بیان پروتئین MYC در بیماران مختلف مشاهده شده که همگی با افزایش تکثیر سلول لوسمی همراه هستند.





مالتیپل مایلوما با تکثیر انبوه پلاسماسل در مغز استخوان و مشاهده باند مونوکلونال با الکتروفورز سرم و حضور ضایعات لیتهیک استخوانی همراه است

### ارتباط فنوتایپ سلولی با اختلالات سایتوژنتیک

بیان مارکهای گوناگون روی سلول بدخیم پلاسماسل در مواردی ارزش پیش‌آگهی داشته و در رابطه با یک اختلال سایتوژنتیکی مشخص است.

- ✓ برای مثال جابجایی t(11;14) با افزایش بیان CD56 و CD117 همراه است. مارکر CD56 یک مولکول چسبندگی است و موجب جلوگیری از گسترش و تهاجم لوسمی به فضای خارج از مغز استخوان می‌شود.
- ✓ افزایش بیان CD20 و CD28 و منفی بودن مارکهای CD56 و CD117 در سلول‌های غیرهایپریدیلپلوئیدی مشاهده می‌شود. تهاجم سلول‌های سرطانی با فنوتایپ CD56<sup>-</sup> و CD44<sup>+</sup> بیشتر است.
- ✓ همراهی CD28 (مارکر T با حذف 17P(del) و t(14;16) قابل توجه است.
- ✓ افزایش بیان CD221 (IGF-1R) با جابجایی‌های t(4;14) و t(14;16) همراهی دارد.
- ✓ بیان CD20 ارتباط قوی با t(11;14) و پیش‌آگهی نسبتاً مطلوب دارد.

✓ بیان ناهنجار CD117 در گاماپاتی منوکلونال با اهمیت بالینی نامشخص غالب است و بیان CD200 که نقش تنظیم ایمنی و سرکوب سلول‌های T دارد در رابطه با پیش‌آگهی مطرح شده است.

### مکانیسم دردهای استخوانی در مالتیپل مایلوما

لیگاند رنک (RANK L) از خانواده سایتوکاین‌های فاکتور نکروز‌کننده تومور (TNF) می‌باشد که با اتصال به گیرنده (RANK) نقش مهمی در تولید استئوکلاست و فعال‌سازی آنها دارد. گیرنده (Receptor activator of Nuclear factor  $\kappa$  B) RANK یک پروتئین غشایی است که با اتصال به لیگاند رنک فعال شده و نتیجه آن فعال‌سازی فاکتور نسخه‌برداری DNA یا NF- $\kappa$ B است. فاکتور نسخه‌برداری NF- $\kappa$ B کنترل‌کننده بیان تعداد بسیاری از ژن‌ها در پدیده‌های التهابی است.

دردهای استخوانی در مالتیپل مایلوما فرایند ارتباط متقابل سلول‌های سرطانی پلاسماسل (myeloma cell) با ساختار ریز محیطی مغز استخوان می‌باشد که منجر به دردهای استخوانی، شکستگی‌های استخوانی، هایپرکلسمی و علائم نورولوژیک می‌گردد.

سلول‌های مایلوما موجب القای بیان لیگاند رنک توسط سلول‌های استرومال مغز استخوان می‌گردند و ممکن است سلول‌های سرطانی نیز لیگاند رنک را سنتز کنند. لیگاند رنک با فعال‌سازی گیرنده فعال‌کننده NF- $\kappa$ B موجب تبدیل پیش‌سازهای استئوکلاست به استئوکلاست می‌گردد که نتیجه آن خورندگی استخوان‌ها می‌باشد.

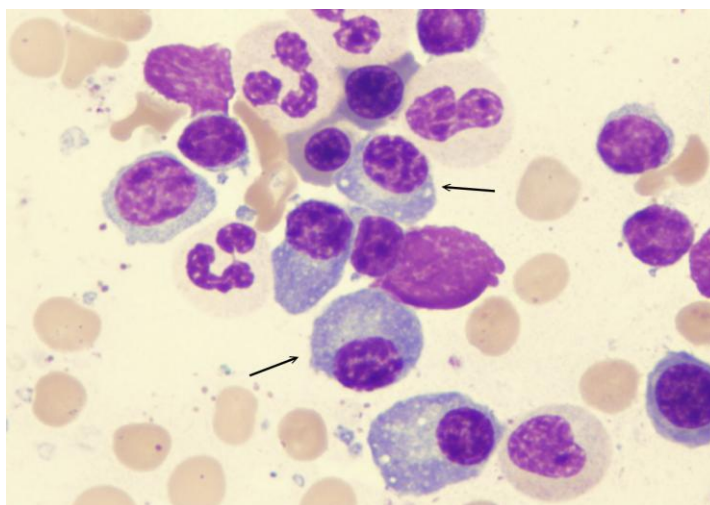
در شرایط نرمال ترشح (osteoprotegerin) OPG یا استئوپروتگرین با اتصال به لیگاند رنک و خنثی‌سازی آن مانع از تولید بیشتر استئوکلاست و فعال‌سازی بیش از حد آن می‌گردد.

سلول‌های سرطانی پلاسماسل با داشتن گیرنده سیندیکن - ۱ (CD138) استئوپروتگرین را بدام انداخته و آن را تجزیه می‌کنند و از این‌رو اثر مهار OPG در تولید و فعال‌سازی استئوکلاست‌ها کاهش می‌یابد.

استئوپروتگرین با اتصال به لیگاند رنک توانایی آن را دارد که اثرات لیگاند رنک را خنثی سازد ولی تجزیه آن توسط پلاسماسل سرطانی از این پدیده جلوگیری می‌کند.

ارتباط پیچیده استئوکلاست - استئوبلاست - سلول مایلوما و فعال شدن گیرنده NF- $\kappa$ B موجب تخریب استخوان و دردهای استخوانی می‌شود.

سلول‌های مایلومایی از طریق ترشح دیک کوپف - ۱ (dickkopf-1) یا DKK<sub>1</sub> که آنتاگونیست مسیر سیگنال‌دهی (wnt WNT signaling) است از تمایز استئوبلاست‌ها که سلول‌های استخوان‌ساز هستند جلوگیری کرده و موجب تکثیر بیشتر استئوکلاست‌ها می‌شوند. از طرف دیگر DKK<sub>1</sub> با افزایش نسبت RANK L/OPG (لیگاند رنک) بر شدت تخریب استخوان می‌افزاید همچنین ترشح MIP-1 توسط سلول‌های استرومال و مایلومایی نیز محرک تولید استئوکلاست می‌باشد.



گستره مغز استخوان در بیمار مبتلا به مایلوما مشاهده می‌شود. در شکل فوق ۴ عدد پلاسماسل تیپیک مشاهده

می‌گردد

### ماکروگلوبولینمی والدن اشتروم (wm)

ماکروگلوبولینمی والدن اشتروم (WM) با نمای لنفوم لنفوبلاستیک و باند موکلونال IgM در سرم بروز می‌کند. کم‌خونی، ارگانومگالی، آدنوپاتی و هایپرویسکوزیته از ویژگی‌های این لوسمی هستند. به نظر می‌رسد که این لوسمی زمینه در بیماری‌های اتوایمون دارد و سندرم شوگرن و کم‌خونی اتوایمون همولیتیک از فاکتورهای خطر هستند. تقریباً در تمامی (حدود ۹۰ درصد) بیماران مبتلا به ماکروگلوبولینمی والدن اشتروم جهش در ژن (Myeloid differentiation primary response gene) MyD88 L265P شناسایی شده است که گمان می‌رود نقش مهمی در پاتوژنز بیماری از طریق سیگنال‌دهی داخل سلولی دارد.

ژن MYD88 رمزدهنده یک پروتئین (adapter protein) است که مسیرهای علائم‌رسانی اینترلوکین یک و گیرنده Toll-like را تحت تأثیر قرار می‌دهد و جهش L265P موجب اختلال در مسیر علائم‌رسانی NF-κB و Jak می‌گردد.

علاوه بر جهش فوق دو جهش غیرفعال‌کننده در ژن‌های TNFAIP3 و TRAF3 مشاهده شده است. فرآورده‌های پروتئینی ژن‌های فوق نقش سرکوب‌کننده تومور و تنظیم مسیر سیگنال‌دهی NF-κB را دارند. جهش ناکارآمد در پروتئین‌های فوق با فعالیت مداوم مسیر سیگنال‌دهی فاکتور هسته‌ای کاپا همراه می‌باشد.

فقدان کروموزوم 6q از مهم‌ترین اختلالات سایتوزنتیکی در ماکروگلوبولینمی والدن اشروم است که با پیشرفت و تهاجم بیماری در ارتباط است.

جابجایی t(9;14) که با افزایش بیان pax-5 همراه است در حداقل ۵۰٪ از بیماران مبتلا به والدن اشروم شناسایی شده بود. Pax-5 از بیان زیاد ایمونوگلوبولین و از تولید زنجیره J که برای پنتامر شدن IgM لازم است جلوگیری می‌کند. با توجه به حضور IgM منوکلونال در WM به نظر می‌رسد که این جابجایی در لنفوم پلاسماسیتیک بدون IgM منوکلونال مشاهده شود.

در میان فاکتورهای اپی‌ژنتیک، به نقش میکرو RNA از قبیل افزایش بیان mirRNA-363 و ۱۵۵ و کاهش بیان miRNA-9 که در تعادل استیله و غیراستیله شدن هیستون نقش دارند، توجه شده است.

مغز استخوان و گاهی خون محیطی در لنفوم لنفوپلاسماسیتیک (LPL)، جمعیت ناهمگونی از سلول‌های سرطانی (Pleomorphic) از قبیل لنفوسیت‌های کوچک، اشکال پلاسماسیتوئید حد واسط بین لنفوسیت و پلاسماسل، پلاسماسل و تعداد متغیری از لنفوسیت‌های بزرگ را نشان می‌دهد. در گذشته از اصطلاح plymph برای این ناهمگونی مرفولوژی استفاده می‌شد.

افزایش تعداد سلول‌های ماست سل در مغز استخوان ممکن است مشاهده شود. لنفوم لنفوپلاسماسیتیک ممکن است مانند والدن اشروم با افزایش IgM یا کرایوگلوبولینمی تایپ ۲ همراه باشد. سابقه ابتلا به هیپاتیت C در بسیاری از بیماران مثبت است.

پروفایل نشانه‌های سطحی در ماکروگلوبولینمی والدن اشروم به صورت CD19<sup>+</sup> و CD20<sup>+</sup> و CD22<sup>+</sup> و CD79a<sup>+</sup> و CD10<sup>-</sup> و CD23<sup>-</sup> بوده و سلول‌های پلاسماسل دارای مارکر CD138 هستند.

### فاکتورهای پیش‌آگهی در ماکروگلوبولینمی

واحد	فاکتور
> ۶۵	سن
< ۱۱/۵	هموگلوبین
< ۱۰۰/۰۰۰	شمارش پلاکت

>۳	سطح بتا- ۲ میکروگلوبولین (mg/L)
>۷	سطح IgM (g/dp)

تراز بیشتر از ۲ در گروه پرخطر و تراز ۲ با توجه به سن بیمار را در گروه خطر کم و متوسط قرار می‌دهد.

گفتنی است که تصور بر این است که ماکروگلوبولینمی والدن اشتروم در پیش‌زمینه IgM-MGUS (گاماپاتی مونوکلونال IgM با اهمیت بالینی ناشناخته) شکل می‌گیرد، زیرا ابتلا به والدن اشتروم در این گروه ۴۶ بار بیشتر از جمعیت عادی است. در پیش‌زمینه IgM – MGUS میزان ایمونوگلوبولین مونوکلونال معمولاً کمتر از ۱/۵ گرم در دسی‌لیتر است که به بیشتر از ۳g در دسی‌لیتر در ماکروگلوبولینمی والدن اشتروم می‌رسد.