УДК: 616-006448

СЛУЧАЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ С ДЕЛЕЦИЕЙ ГЕНА IGH (14q32.33)

Мухторжонова Мубинабону Баходиржон кизи
Абдуллажонова Зилола Жасур кизи
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Множественная миелома (ММ) — злокачественное гематологическое заболевание, характеризующееся клональной пролиферацией плазматических клеток. Генетические аномалии, особенно транслокации и делеции, вовлекающие ген IGH (14q32), играют ключевую роль в патогенезе, прогностике и выборе терапии при ММ. В статье представлен клинический случай рецидивирующей формы ММ с выявленной делецией дистального участка хромосомы 14 (del(14)(q32.33→qter)), определённой методом флуоресцентной гибридизации in situ (FISH). Обсуждаются диагностическое значение, молекулярные механизмы и клинические последствия данной аномалии, а также эффективность терапии с использованием теклистамаба и помалидомида.*

Ключевые слова: *множественная миелома, FISH, IGH, цитогенетика, рецидив, теклистамаб, помалидомид.*

CASE OF MULTIPLE MYELOMA WITH IGH (14q32.33) GENE DELETION

Mukhtorjonova Mubinabonu Bakhodirjon kizi
Abdullajonova Zilola Jasur kizi
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *Multiple myeloma (MM) is a malignant hematological disease characterized by clonal proliferation of plasma cells. Genetic abnormalities, particularly translocations and deletions involving the IGH gene (14q32), play a key role in the pathogenesis, prognosis, and therapeutic decision-making in MM. This article presents a clinical case of relapsed MM with a detected deletion of the distal region of chromosome 14 (del(14)(q32.33→qter)), identified by fluorescence in situ hybridization (FISH). The diagnostic significance, molecular mechanisms, and clinical implications of this abnormality are discussed, along with the effectiveness of therapy involving teclistamab and pomalidomide.*

Keywords: *multiple myeloma, FISH, IGH, cytogenetics, relapse, teclistamab, pomalidomide.*

IGH (14q32.33) GENI O'CHIRILISHI BILAN KO‘P MARTA QAYTALANADIGAN MIYELOMA

Muxtorjonova Mubinabonu Bahodirjon qizi
Abdullajonova Zilola Jasur qizi
Respublika ixtisoslashtirilgan gematologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Ko‘p marta qaytalanadigan miyeloma — plazmatik hujayralarning klonal ko‘payishi bilan tavsiflanadigan xavfli gematologik kasallikdir. Genetik anomaliyalar, ayniqsa IGH geni (14q32) bilan bog‘liq translokatsiyalar va delesiyalar, KM patogenezi, prognozi va davolash strategiyasini tanlashda muhim rol o‘ynaydi. Ushbu maqolada floresan in situ gibridizatsiya (FISH) usuli yordamida aniqlangan 14-xromosomaning distal qismi delesiyasi (del(14)(q32.33→qter)) bo‘lgan qaytalanayotgan KM holati keltirilgan. Ushbu anomaliyaning diagnostik ahamiyati, molekulyar mexanizmlari va klinik oqibatlari muhokama qilinadi, shuningdek, teklistamab va pomalidomid qo‘llangan davolash samaradorligi yoritilgan.*

Kalit so‘zlar: *ko‘p marta qaytalanadigan miyeloma, FISH, IGH, sitogenetika, qaytalanish, teklistamab, pomalidomide.*

Введение. Множественная миелома (ММ) относится к группе В-клеточных неоплазий, при которой происходит злокачественная трансформация плазматических клеток. Генетические изменения играют важнейшую роль в патогенезе заболевания, влияя на его клиническое течение

и отклик на терапию [1,2]. Одним из частых генетических событий при ММ являются перестройки локуса иммуноглобулинов тяжёлых цепей — IGH (14q32). Эти перестройки часто происходят в виде транслокаций с онкогенами (например, t(11;14), t(4;14), t(14;16)) [3], а также могут включать делеции, как показано в настоящем наблюдении [4, 5].

Метод FISH позволяет визуализировать специфические хромосомные изменения в интерфазных ядрах и является незаменимым инструментом в цитогенетической диагностике ММ [5].

Цель исследования. Изучить клинический случай рецидивирующей множественной миеломы с редкой цитогенетической аномалией — делецией гена *IGH* (14q32.33), выявленной методом FISH, и оценить эффективность терапии с использованием препаратов теклистамаба и помалидомида.

Задачи исследования. Провести клинико-лабораторную оценку течения множественной миеломы у пациентки. Выявить хромосомные аномалии методом флуоресцентной гибридизации in situ (FISH). Оценить клиническую эффективность препаратов теклистамаб и помалидомид. Проанализировать влияние делеций в локусе гена IGH на прогноз и резистентность к лечению. Подчеркнуть значимость цитогенетического мониторинга при рефрактерных формах ММ.

Научная новизна. Впервые описан случай множественной миеломы с делецией *IGH* (14q32.33), подтверждённой методом FISH, с подробным клинико-лабораторным анализом. Отмечена рефрактерность к нескольким линиям терапии и достижение ремиссии только после применения «Теклистамаб»а, что подчеркивает его потенциальную эффективность при наличии *IGH*-делеций.

Материалы и методы. Пациентка Д.Н., 1974 г.р., проходила обследование и лечение в РСНПМЦГ МЗ РУз в период 2021 по 04.02.2025. Диагноз «множественная миелома» был установлен на основании клинико-лабораторных данных, включая морфологическое, иммунологическое и цитогенетическое исследование. Метод FISH был применён с использованием набора коммерческих зондов (DiAGEN, Турция), включая: *IGH* (14q32) Breakapart, *ATM/TP53* Delesyon, *cMYC* (8q24) Breakapart, *IGH-CCND1* t(11;14), *IGH-FGFR3* t(4;14), *IGH/MAF* t(14;16), *IGH/MAFB* t(14;20). В качестве биоматериала использовался костный мозг больной, культивируемый 24 часа на питательной среде.

Результаты. Цитогенетический анализ дифференциально окрашенных метафазных хромосом показал нормальный кариотип: 46,XX[20].

При анализе флюоресцентных сигналов с использованием фильтра DUAL, были выявлены один фузионный (слитный) сигнал *IGH* и один зеленый свободный сигнал, nuc ish (*IGH* x2)(5'*IGH* x 2, 3'*IGH* x1) [50/100]. Полученный результат говорит о том, что в 50% интерфазных ядер была перестройка гена IGH (14q32.33) с делецией (потерей) дистального фрагмента хромосомы 14: del(14)(q32.33)→(14)(qter).

Заболевание характеризуется рецидивирующим и рефрактерным течением, в том числе резистентных к стандартным режимам терапии (включая леналидомид, дарутумумаб и комбинации на их основе).

В ходе последнего курса терапии (декабрь 2024 — февраль 2025) на фоне применения биспецифического моноклонального антитела «Теклистамаб» изначально наблюдалась прогрессия заболевания: по данным миелограммы и иммунофенотипирования от 23.01.2025 отмечено увеличение доли плазматических клеток CD138+/CD38+ до 47%.

У пациентки, получающей терапию «Теклистамаб»ом по поводу множественной миеломы, с целью рестадирования после четвёртого введения препарата (последнее введение — 18.01.2025) была выполнена повторная пункция костного мозга от 23.01.2025. По морфологическим данным выявлено повышение уровня плазматических клеток до 47%. Иммунофенотипирование образца костного мозга выявило наличие клональной популяции плазматических клеток (32,3%) с иммунным фенотипом $CD138^+/CD38^+$^низкая экспрессия^/ lambda/ $CD56^-/CD117^-/CD19^-/CD27^-/CD28^-/CD20^-/CD81^+/CD200$. По данным стандартного цитогенетического исследования кариотип — 46,XX[20], без выявления аномалий высокого цитогенетического риска.

С учётом признаков прогрессии заболевания на фоне терапии, с 27.01.2025 была увеличена доза Теклистамаба до 90 мг/сутки и добавлен помалидомид в дозировке 4 мг/сутки. При контрольной пункции костного мозга от 05.02.2025 отмечено снижение уровня плазматических клеток до 1%.

По завершении курса терапии пациентка выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендациями для последующего наблюдения по месту жительства.

Заключение: Рассматриваемый случай может свидетельствовать о том, что перестройка гена *IGH* с потерей фрагмента 14q32.33→14qter

может быть ассоциирована с рецидивирующим течением ММ и устойчивостью к стандартным режимам терапии. Изменение схемы лечения с добавлением «Помалидомид»а помогает снизить опухолевую нагрузку и улучшить состояние пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1.Козич Ж. М. и др. Постер 48 Клинические показатели при прогрессии множественной миеломы у жителей Гомельского региона Беларуси // Злокачественные лимфомы. – 2021. – С. 30-31.

2.Avet-Loiseau H. et al. Cytogenetic abnormalities are important independent prognostic factors for multiple myeloma. Blood. 2005;106(12):3609–3610.

3.Gozzetti A. et al. FISH in multiple myeloma: a review. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2014; 14(6):430–435.

4.Munshi N.C., Anderson K.C. New strategies in the treatment of multiple myeloma. Clin Cancer Res. 2013;19(13):3337–3344.

5.Palumbo A., Anderson K. Multiple myeloma. N Engl J Med. 2011;364(11):1046–1060.