

# Diferenciální diagnostika monoklonálních gamapatií z pohledu klinické praxe

## I. Maligní monoklonální gamapatie

**prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.<sup>1,2</sup>, doc. MUDr. Mgr. Jiří Minařík, Ph.D.<sup>2</sup>, MUDr. Tomáš Pika, Ph.D.<sup>2</sup>, doc. MUDr. Jaroslav Bačovský, CSc.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, Fakultní nemocnice Olomouc

<sup>2</sup>Hemato-onkologická klinika FN a LF UP v Olomouci

Monoklonální gamapatie (MG) jsou vysoce heterogenní skupinou zhoubných i nezhoubných stavů, jejichž společným jmenovatelem je přítomnost monoklonálního imunoglobulinu (Mlg, „paraproteinu“) nebo jeho strukturálních komponent v séru a/nebo v moči. V předloženém sdělení jsou shrnuty současné klasifikace MG, přehled standardních i specializovaných vyšetřovacích metod a návod k diferenciálně-diagnostické rozvaze umožňující časné rozpoznání maligních MG vyžadujících bezprostřední léčbu. Integrální součástí textu jsou přehledy aktuálních vyšetřovacích algoritmů, diagnostických postupů a sestav kritérií nejčastějších maligních MG použitelné v běžné klinické praxi.

**Klíčová slova:** monoklonální gamapatie, mnohočetný myelom, Waldenströмова makroglobulinemie, solitární plazmocytom, plazmocelulární leukemie, POEMS syndrom, diferenciální diagnóza.

### Differential diagnosis of monoclonal gammopathies from the point of clinical practice

#### I. Malignant monoclonal gammopathies

Monoclonal gammopathies (MG) are a very heterogeneous group of malignant and non-malignant conditions, that are characterized by the presence of monoclonal immunoglobulin (Mlg, „paraprotein“) or its structural components in serum and/or urine. The presented paper shows contemporary classification of MG, list of standard as well as specialized examination methods, and an effective differential diagnosis for an early recognition of malignant MG requiring therapy. The manuscript contains also the overview of contemporary algorithms for assessment, and sets of diagnostic criteria of the most frequent malignant MG for routine practice.

**Key words:** monoclonal gammopathy, multiple myeloma, Waldenström macroglobulinemia, solitary plasmacytoma, plasma cell leukemia, POEMS syndrome, differential diagnosis.

### Úvod

Diferenciální diagnostika (DD) monoklonálních gamapatií (MG) se s pokroky medicíny, nabízejícími stále sofistikovanější diagnostické postupy a odhalujícími často i nenadále přítomnost monoklonálního imunoglobulinu (Mlg), stává stále složitější a klade na lékaře stále vyšší nároky. Vzhledem k převratným pokrokům

v léčbě maligních forem MG zlepšujícím kvalitu života a prognózu nemocných je od prvopočátku nezbytný racionální diagnostický postup, umožňující rychlé odhalení maligního charakteru MG vyžadujícího bezprostřední nasazení účinné terapie. Jakákoliv diagnostická prodleva se odráží nejen v dyskomfortu nemocných, ale i v potřebě vysoce náročných vyšetřovacích

technik a ekonomicky náročné, nezřídka i nedostatečně úspěšné terapie.

### Diagnostika a dělení monoklonálních gamapatií

MG jsou stavy, vyznačující se maligní nebo potenciálně maligní klonální proliferací elementů B-buněčné linie, tj. plazmocytů, lymfoplazmocytů

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc., vlastimil.scudla@fnol.cz  
III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, Fakultní nemocnice Olomouc  
I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Interní Med. 2017; 19(5): 274–278  
Článek přijat redakcí: 23. 10. 2017  
Článek přijat k publikaci: 26. 10. 2017

tárních (LP) či lymfocytárních elementů, vyznačujících se produkcí monoklonálního imunoglobulinu (Mlg, M-proteinu či „paraproteinu“) nebo jeho strukturálních komponent, tj. lehkých řetězců imunoglobulinu (Ig)  $\kappa$  nebo  $\lambda$  prokazatelných v séru a/nebo v moči (1, 2, 3, 4). V současnosti je známa široká plejáda MG, dělících se z hlediska prognózy a léčby na podskupinu zhoubných a nezahubných stavů. Maligní MG zahrnují skupinu plazmocelulárních proliferací, tvořenou především jednotlivými izotypy a variantními formami mnohočetného myelomu (MM) a méně častou skupinu lymfoplazmocytárních proliferativních stavů, z nichž nejvýznamnějším představitelem je Waldenströмова makroglobulinemie (WM) (Tab. 1) (1, 2). Nejčastější jednotkou ze skupiny nezahubných MG monoklonální je gamapatie nejistého významu (MGUS, „monoclonal gammopathy of undetermined significance“), dělící se podle izotypu Mlg a etiopatogenezy do dalších podtypů, patří sem ale i MG z depozice fragmentů Ig, zahrnující především AL-amyloidózu a další, vzácně se vyskytující stavy (Tab. 1) (1, 2, 5). Imperativem diagnostické praxe je rychlé rozpoznání maligních forem MG (cca 35 % všech MG) vyžadujících bezprostřední nasazení léčby s jejich odlišením od MG nezahubných (cca 65 %), nevyžadujících kromě několika výjimek, např. AL-amyloidóza, LCDD („light chain deposition disease“) chemo-imunoterapii (Tab. 1).

Časné rozpoznání MG je v běžné klinické praxi založeno na průkazu Mlg s pomocí elektroforézy (ELFO) bílkovin séra a/nebo moče. Zcela standardní technikou současnosti se stala metoda Freelite, poskytující kvantitativní informaci o hladinách volných lehkých řetězců Ig (FLC, „free light chain“)  $\kappa$  a  $\lambda$ , včetně jejich vzájemného poměru (FLC-r, tj. poměr FLC  $\kappa/\lambda$ ), zatímco detekci velmi malých kvant Mlg a jejich typizaci umožňuje imunofixační elektroforéza (IFE). Indikací k provedení těchto vyšetření je obvykle klinický obraz, vedoucí lékaře k podezření na možnost MG (např. pokles hmotnosti, kostní bolesti nereagující na analgetickou terapii, nejasná anémie, výrazná proteinurie, renální insuficience, hyperkalcémie, případně i lymfadenomegalie a splenomegalie). Častým „signálem“ případné přítomnosti paraproteinémie je vysoká sedimentace erytrocytů (SE) a/nebo penizkovatění erytrocytů (rouleaux) v nátěru periferní krve (3, 6). Především lékaři první linie se stále častěji setkávají se situací, kdy v rámci biochemického

**Tab. 1.** Současná klasifikace monoklonálních gamapatií (modif. dle Kyle RA) (1)

MALIGNÍ MG	
<b>Plazmocelulární proliferace</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Mnohočetný myelom (25 %) (IgG, IgA, B-J-<math>\kappa/\lambda</math>, IgD, IgE, Bkl., NS) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rozvinutý/symptomatický nebo doutnající</li> </ul> </li> <li>■ Solitární plazmocytom (3 %) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kostní nebo extramedulární</li> </ul> </li> <li>■ Plazmocelulární leukemie <ul style="list-style-type: none"> <li>- Primární nebo sekundární</li> </ul> </li> <li>■ POEMS syndrom</li> <li>■ HCD-<math>\gamma</math></li> </ul>	<b>B-bb. lymfoproliferativní stavy (6 %)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Waldenströмова makroglobulinemie (3 %)</li> <li>■ Rozvinutá/aktivní nebo doutnající</li> <li>■ NHL</li> <li>■ CLL</li> <li>■ Castlemanova choroba</li> <li>■ HCD-<math>\alpha</math>, <math>\mu</math></li> </ul>
NEZHOUBNÉ MG	
<b>MGUS (52 %)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ non-IgM (IgG, IgA, Bkl., IgD, IgE)</li> <li>■ IgM</li> <li>■ LC</li> <li>■ Sekundární MG (oligosekreční proužky)</li> <li>■ Nemoci asociované s MG bez vztahu k Pc a Ly-proliferaci)</li> <li>■ Tranzitorní MG</li> </ul>	<b>MG s depozicí fragmentů Ig</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ AL amyloidóza (12 %)</li> <li>■ Systémová a ložisková</li> <li>■ MGRS</li> <li>■ MIDD (LCDD, HCDD, LHCCD)</li> </ul>

MG – monoklonální gamapatie, B-J-Bence-Jonesův typ, Bkl. – biklonální, NS – nesekretorický, POEMS syndrom – polyneuropatie, organomegalie, endokrinopatie, monoklonální imunoglobulin, kožní změny; HCD – heavy chain disease, NHL – ne Hodgkinské lymfomy, CLL – chronická lymfatická leukemie, MGRS – monoclonal gammopathy of renal significance, MIDD – monoclonal immunoglobulin deposition disease, LCDD – light chain deposition disease, LHCCD – light/heavy chain deposition disease, Pc – plazmocyt

**Tab. 2.** Přehled vyšetřovacích metod v diagnostice monoklonálních gamapatií

<b>1. Vyšetřovací metody dostupné v běžné klinické praxi:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Vyšetření Mlg (S/U) – standardem pro odhalení MG: ELFO, IFE, Freelite (FLC)</li> <li>■ Biochemie séra: Ca, urea/kreatinin, albumin, <math>\beta</math>2-m, LDH, viskozita séra</li> <li>■ Hemogram: Hb, Thr, Le/Ne, rouleaux, Pc v periferní krvi</li> <li>■ ZM: KRS (CRA)B</li> </ul>
<b>2. Nadstandardní/speciální vyšetřovací metody:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Kostní dřev: nátěr KD na cytologii, histologie/histochemie/IF kostní dřev</li> <li>■ M-FC (imunofenotyp, klonalita Pb), konvenční cytogenetika, FISH, CGH aj.</li> <li>■ Molekulární biologie: GEP (cMAF, MAFB, CCND1, CCND3, FGFR3/MMSET, c-myc, k-ras, n-ras) proteomika, cyklin D1-D5, LI (%), Micro RNA, hmotnostní spektrometrie aj.</li> <li>■ Sérum: Hevylite (HLC-<math>\kappa</math>/HLC-<math>\lambda</math>), vyšetření cytokinů, chemokinů (IL, VEGF) aj.</li> <li>■ ZM: WB-LDCT, WB-MR, FDG-PET/CT, MIBI, DEXA, ev. ECHO, PET/MR</li> </ul>

Mlg – monoklonální imunoglobulin, S – sérum, U – moč, MG – monoklonální gamapatie, ELFO – elektroforéza bílkovin séra, IFE – imunofixační elektroforéza, Freelite – turbidimetrická metoda ke kvantitativní analýze volných lehkých řetězců séra, FLC – volné lehké řetězce, Ca – vápník,  $\beta$ 2-m – beta2-mikroglobulin, LDH – laktátdehydrogenáza, Pc – plazmatická buňka, ZM – zobrazovací metody, KRS – konvenční radiografie skeletu, CRA – zvýšení vápníku, renální insuficience, anémie, postižení skeletu u myelomu, KD – kostní dřev, IF – imunofluorescence, M-FC – vícebarevná průtoková cytometrie, FISH – fluorescenční in situ hybridizace, CGH – komparativní genomová hybridizace, GEP – genová expresní analýza, LI – „labeling index“, tj. proliferací index plazmocytů, RNA – ribonukleová kyselina, Hevylite – analytický systém ke kvantitativnímu stanovení sérových hladin těžkých/lehkých řetězců imunoglobulinů v séru, HLC – těžké řetězce imunoglobulinů v séru, IL – interleukin, VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor, WB-LDCT – celotělové vyšetření skeletu s pomocí „nízcédávkované“ výpočetní tomografie, WB-MR – celotělové vyšetření skeletu s pomocí magnetické rezonance, FDG-PET/CT – pozitronová emisní tomografie kombinovaná s počítačovou tomografií skeletu s použitím fluoro-deoxy-glukózy, DEXA – dvouenergetická rentgenová absorpciometrie skeletu, ECHO – echokardiografie

screeningu dochází k náhodnému zjištění Mlg u asymptomatického nemocného a jedinou cestou k cíli je racionální DD rozvaha s vytyčením diagnostického plánu zahrnujícího standardně dostupné vyšetřovací metody, vedoucí při podezření na maligní charakter MG k předání nemocného k došetření do rukou erudovaného internisty, vhodněji hematologa. K přesnému zařazení analyzovaného stavu slouží široká škála různě náročných speciálních metod, sloužících k detekci a specifikaci vlastností plazmocelulárního nebo LP klonu získaného odběrem kostní dřevě a v současnosti namísto konvenční radiografie

skeletu (KRS) široká plejáda moderních zobrazovacích metod (ZM), tj. celotělová nízcédávkovaná výpočetní tomografie (WB-LDCT), magnetická rezonance (WB-MR), případně pozitronová emisní tomografie/CT (FDG-PET/CT) (Tab. 2) (2, 7, 8).

## Maligní monoklonální gamapatie

### Mnohočetný myelom a jeho variantní formy

K správné diagnóze nejvýznamnější klinické jednotky z maligních MG, tj. mnohočetného

**Tab. 3.** Nová, „revidovaná“ diagnostická IMWG kritéria mnohočetného myelomu (3)

<p>≥ 10 % monoklonálních plazmocytů v KD (zejména trepanobiopsie) event.</p> <p><b>plazmocytom – histologie</b> (kostní nebo extramedulární), ne při Pc % vyšetřených M-FC</p> <p>- klonalita (abn. index <math>\kappa/\lambda</math> při M-FC, ev. imuno-histochemie/-fluorescence), klon.Pb &gt; 95 %</p> <p><b>+ ≥ 1 z následujících MDE:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ ≥ 1 orgánová dysfunkce specifická pro plazmocelulární proliferaci typu „CRAB“:</li> <li>- S-Ca o &gt; 0,25 mmol/l nad horní normální mez nebo &gt; 2,75 mmol/l</li> <li>- CrC &lt; 40 ml/min. nebo S-kreatinin &gt; 177 <math>\mu</math>mol/l</li> <li>- Hb snížen o ≥ 20 g/l pod 120 u žen a pod 135 g/l u mužů nebo &lt; 100 g/l</li> <li>- ≥ 1 osteolytická léze, nikoliv OSP (KRS, CT nebo FDG-PET/CT)</li> <li>- při &lt; 10% Pc v KD nutná přítomnost &gt; 1 osteolytická léze</li> </ul> <p>nebo</p> <p><b>+ ≥ 1 biomarker malignity:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥ 60 % monoklonálních Pb v KD</li> <li>- FLC-r ≥ 100, dominantní FLC ≥ 100 mg/l</li> <li>- více nežli 1 fokální léze (≥ 5 mm) zjištěná při MR</li> </ul>
--

IMWG – International Myeloma Working Group, KD – kostní dřev, Pc – plazmatická buňka, M-FC – vícebarevná průtoková cytometrie, MDE – myeloma defining events, CRAB – hyperkalcémie, renální porucha, anémie, kostní léze, CrC – kreatininová clearance, Hb – hemoglobin, OSP – osteoporóza, KRS – konvenční radiografie skeletu, CT – výpočetní tomografie, FDG-PET/CT – pozitronová emisní tomografie s použitím fluoro-deoxy-glukózy/výpočetní tomografie, FLC-r – index monoklonality dle poměru hladin volných lehkých řetězců index ( $\kappa/\lambda$ ) v séru, MR – magnetická rezonance

myelomu, slouží revidovaná IMWG (International Myeloma Working Group) kritéria (Tab. 3) (3, 4, 7, 9). Diagnóza symptomatické/rozvinuté formy MM vychází především z průkazu ≥ 10 % monoklonálních plazmocytů v kostní dřevě (KD) a pozitivitu ≥ 1 z následujících „myeloma defining events“ (MDE), tj. přítomnosti ≥ 1 orgánové dysfunkce specifické pro plazmocelulární proliferaci typu CRAB nebo v případě iniciální fáze MM alespoň 1 biomarkeru malignity (Tab. 3) (3, 7, 9). Je nasnadě, že přítomnost kteréhokoliv z projevů CRAB či zvýšená hladina FLC jiné, nežli myelomové etiologie nemůže být považována

za diagnostické kritérium MM. K podezření na možnost MM by mělo vést lékaře řešení staršího (medián 63 let), neprospívajícího nemocného s klesající hmotností, s provleklou, často i klidovou bolestí zad nebo s přítomností anemického syndromu, vysoké hodnoty SE (nevyskytuje se u MM s izolovanou produkcí lehkých řetězců), či s neobjasněnou proteinurií nebo renální insuficiencí (2, 3). Příčinou častého nerozpoznání nesekretorické formy MM je nepřítomnost Mlg v séru a/nebo v moči a chybějící elevace SE přes přítomnost ostatních obvyklých projevů a naplnění kritérií MM. K diagnostickým problémům

příspěvá i velmi pestrá, proměnlivá a nečistá i asymptomatická manifestace nemoci, takže rozpoznání MM je založeno pouze na vyhodnocení nálezů v laboratorním obraze (3). Důležitým úkolem diagnostické praxe je rozpoznání tzv. **doutnající/dřímající („smoldering“ Sm-MM) formy MM**, tj. iniciální formy nemoci vznikající v důsledku maligní transformace MGUS jako předstupně následného přechodu v rozvinutou/symptomatickou formu nemoci. Sm-MM se od rozvinuté formy MM odlišuje nepřítomností kteréhokoliv z projevů MDE (Tab. 4) (1, 3, 10, 11). Jeho rozpoznání vede k potřebě systematické monitorace stavu umožňující podchycení přechodu v MM a k výměně observačního přístupu („wait and see“) za aktivní chemo-imunoterapii (12).

Do DD MM patří rovněž rozpoznání **solitárního plazmocytomu (SP)**, tj. stavu s pouze solitární osteolytickou (SKP), případně extramedulární lézí (SEP) rozpoznanou některou ze ZM doplněnou o pozitivitu imunohistologického vyšetření materiálu získaného cílenou biopsií odhalené léze spolu s absencí monoklonálních plazmocytů (Pc) v KD, přítomnosti Mlg a projevů MDE. Možnost víceložiskového poškození skeletu vyloučí provedení WB-MR, případně FDG-PET/CT. Pouze ojediněle se vyskytuje SP s minimálním poškozením KD (≤ 10 % monoklonálních plazmocytů) a s přítomností < 3 g/l Mlg v séru

**Tab. 4.** Srovnání diagnostických kritérií maligních monoklonálních gamapatií a monoklonální gamapatie nejistého významu (3)

Dg. MG: – Východisko terapie maligních MG – Taktika dispenzarizace MGUS	Sy-MM (symptomatický „rozvinutý“ MM)	Sm-MM („smoldering“, doutnající MM) (Neg. AL)	SP (solitární kostní plazmocytom)	MGUS non-IgM (Neg. AL)
<b>1. Monoklonální Pc</b> ev. <b>plazmocytom/histol.</b> - MFC > 95 % klonálních Pc - histochem. – restrikce indexu $\kappa/\lambda$	≥ 10 %	≥ 10–60 %	Solitární plazmocytom – histologie solit. léze/ – neg. klonálních Pb KD SP s minimál. postižením KD – < 10 % Pb v KD	< 10 % Negativní histologie KD
<b>2. Mlg –séra</b>  a/nebo <b>-U – Mlg</b>	+/-	≥ 30 g/l IgG a IgA  nebo ≥ 0,5 g/den	Neg. (< 3 g/l)	< 30 g/l IgG a IgA
<b>3. ≥ 1 orgánová dysfunkce:</b> <b>C</b> ■ S-Ca > 2,75 (mmol/l) <b>R</b> ■ S-kreatinin > 177 $\mu$ mol/l <b>A</b> ■ Hb < 100 g/l <b>B</b> ■ ≥ 1 osteolyt. léze (KRS, CT, PET) – < 10 % Pb – > 1 osteolyt. léze	Pos. ■ ■ ■ ■	Neg. Neg. Neg. Neg. Neg.	Neg. Neg. Neg. Neg. pouze 1 primární léze, (jinak neg. MR, CT páteře a páneve nebo WB/MR))	Neg. Neg. Neg. Neg. Neg. (KRS, CT, PET, MR)
<b>4. ≥ 1 maligní biomarker</b> ■ ≥ 60 % monoklonální Pb v KD ■ FLC-r ≥ 100 + FLC ≥ 100 (mg/l) ■ > 1 MR fokální léze (≥ 5 mm)	Pos. ■ ■ ■	Neg.	Neg.	Neg.

MG – monoklonální gamapatie, Sm-MM – symptomatický mnohočetný myelom, Sy-MM – doutnající („smoldering“) MM, SP – solitární plazmocytom, MGUS – monoklonální gamapatie nejistého významu, Pc – plazmatická buňka, KD – kostní dřev, Mlg – monoklonální imunoglobulin, FLC-r – poměr volných lehkých řetězců séra  $\kappa/\lambda$ , IFE – imunofixační elektroforéza, HC-Ig – těžký řetězec imunoglobulinu, U – moč, Ca – vápník, Hb – hemoglobin, KRS – konvenční radiografie skeletu, CT – výpočetní tomografie, PET – pozitronová emisní tomografie, MR – magnetická rezonance, WB-MR – celotělová magnetická rezonance

**Tab. 5.** Praktický postup v diagnostice maligních plazmocelulárních dyskrázií (modif. dle BMJ Best Prac, 2017) (6)

Diagnóza	Typické klinické projevy	Stěžejní diagnostická vyšetření a kritéria
<b>MM – symptomatický</b>	Únavový sy., bolesti skeletu, patologické fraktury, recidivující infekce aj.	IMWG kritéria Sy-MM (2016)
<b>MM – doutnající</b> <b>MM – nesekreční</b>	Asymptomatický stav Únavový sy., bolesti skeletu, patologické fraktury, recid. infekce	IMWG kritéria Sm-MM (2016) IMWG kritéria Sy-MM (2016) biopsie KD + ZM (WB-LDCT, WB - MR)
<b>PCL (pPCL, sPCL)</b>	Náhlý začátek, únavový sy., kostní bolesti, teploty, infekce, anemický sy., krvácivé projevy, mentální deteriorace aj.	Leukocytóza, cirk. monokl. Pc v krvi $\geq 2 \times 10^9/l$ , $\geq 20\%$ (Le $\geq 10 \times 10^9/l$ ) MF-C: monokl. Pc (patol. index $\kappa/\lambda$ ), aberantní imunofenotyp, zvýšení LDH, EM šíření, komplexní karyotyp
<b>POEMS sy.</b>	Polyneuropatie (dominující, senzomotorická), organomegalie, endokrinopatie, Mlg, kožní změny	IMWG/Mayo Clinic Dg. kritéria (2016), endokrinní insuficience, osteosklerotické léze
<b>Solitární plazmocytom</b>	Lokalizovaná kostní bolest EM léze lokální projevy	Solitární léze: CT/MR/PET-CT Biopsie: klonální atypické Pc event. IFE: Mlg, Freelite: FLC IMWG kritéria (2016)
<b>WM – symptomatická</b>	Anemický sy., B-projevy, HVS, H/S/L-megalie, poruchy zraku	Mayo Clinic Dg. kritéria (2010)
<b>WM – doutnající</b>	Asymptomatický stav	Mayo Clinic Dg. kritéria (2010)
<b>HCD-<math>\gamma</math></b> <b>HCDD-<math>\gamma</math></b> <b>HCD-<math>\alpha</math></b> <b>HCD-<math>\mu</math></b>	Únavový sy., anemický sy., teploty, L/H/S-megalie, postih Waldeyerova okruhu, event. RA, Sjögrenův sy. Únavový sy., lymfadenomegalie, NS Malabsorpční sy., diarrhoea, teploty Únavový sy., teploty, anemický sy., L/S-megalie	ELFO: hypergamaglobulinémie, IFE: HC- $\gamma$ , IF- Pc: HC- $\gamma$ , Imunohistochemie: klon Ly/Pc HC- $\gamma$ IFE: monokl. HC- $\gamma$ , LP-NHL, Biopsie ledviny: depozita HC- $\gamma$ IFE: HC- $\alpha$ , primární intestinální lymfom, IF-Ly/Pc pozitivita HC- $\alpha$ , CT – mezenterální lymfadenomegalie CLL nebo B-NHL IFE: HC- $\mu$ , IF-pozitivita Ly/LP: HC- $\mu$

MM – mnohočetný myelom, IMWG – International Myeloma Working Group, Sm-MM – doutnající („smoldering“) MM, Sy-MM – symptomatický MM, KD – kostní dřev, ZM – zobrazovací metody, WB-LDCT – celotělová nízcédávkovaná výpočetní tomografie, WB-MR – celotělová magnetická rezonance, PCL – plazmocelulární leukemie, pPCL – primární PCL, sPCL – sekundární PCL, Pc – plazmocyt, M-FC – vícebarevná průtoková cytometrie, LDH – laktátdehydrogenáza, EM – extramedulární, PET-CT – pozitronová emisní tomografie-výpočetní tomografie, Mlg – monoklonální imunoglobulin, FLC – volné lehké řetězce, HVS – hyperviskózní syndrom, H/S/L-megalie – hepato/spleno/lymfadenomegalie, HCD- $\gamma$  – nemoc těžkých řetězců- $\gamma$ , RA – revmatoidní artritida, HCDD- $\gamma$  – nemoc z depozice těžkých řetězců imunoglobulinu- $\gamma$ , IFE – imunofixační elektroforéza, NS – nefrotický syndrom, LP NHL – lymfoplazmocytární ne Hodgkinský lymfom, IF – imunofluorescence, CLL – chronická lymfatická leukemie

(2, 3, 6, 13). Mezi maligní plazmocelulární proliferace patří rovněž **plazmocelulární leukemie (PCL)**, vyznačující se recirkulací cytogeneticky a imunofenotypicky aberantních monoklonálních Pc v obvodové krvi. Existuje forma primární (pPCL, 60%) a sekundární jako součást terminální agresivní fáze MM (sPCL), s přítomností  $\geq 20\%$  nebo  $\geq 2,0 \times 10^9/l$  cirkulujících plazmocytů v periferní krvi odhalených v nátěru obvodové krve a/nebo přesněji s pomocí vícebarevné průtokové cytometrie (M-FC). M-FC umožňuje navíc detekci imunofenotypické aberace plazmocytů, zatímco vyšetření Pc metodou FISH odhalení různých závažných změn karyotypu. PCL je prognosticky značně nepříznivý stav s častým izotypem B-J a IgD, s elevací LDH, vesměs s pokročilým stadiem nemoci a s extramedulární diseminací (3, 14). Časná, „early“ forma PCL se vyznačuje přítomností  $\geq 5\%$ , resp.  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  monoklonálních Pc v krvi a je indikací k časnému zahájení terapie (Tab. 5) (14). Vzácnou plazmocelulární dyskrázií, unikající často rozpoznání, je **POEMS syndrom**, manifestující se vedle senzomotorické polyneuropatie a přítomností Mlg především současným výskytem osteosklerotických lézí skeletu. Diagnostická kritéria zahrnují 3 soubory

klinicko-laboratorních nálezů. Hlavní/mandatorní kritéria: polyneuropatie a monoklonální Pc v KD (nejčastěji  $\lambda$ ), přítomnost  $\geq 1$  velkého kritéria (osteosklerotické léze, Castlemanova lymfadenopatie a  $\geq 3 \times$  vyšší hodnota VEGF, tj. vaskulární endoteliální růstový faktor) v séru a pozitivita  $\geq 1$  malého kritéria, tj. přítomnost endokrinopatie (dysfunkce nadledvin a/nebo štítné žlázy, příštinných tělísek, hypofýzy a gonád), kožních změn (hyperpigmentace, hypertrichóza, teleangiektázie, akrocyanóza, bílé nehty), organomegalie (např. hepato/spleno/lymfadenomegalie, H/S/L-megalie), extravaskulární retence tekutin (ascites, fluidothorax nebo periferní otoky), polyglobulie nebo trombocytóza a edém oční papily (15, 16). V případě přítomnosti některého z příznaků za přítomnosti Mlg je nutné odeslání nemocného k došetření do rukou hematologa. DD POEMS syndromu zahrnuje mj. CIDP (chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie), metastatický karcinom s osteosklerotickým postižením skeletu (tzv. „pseudomyelom“). Do DD maligních MG patří i vzácná LP-maligní proliferace typu **HCD- $\gamma$** , (nemoc těžkých řetězců- $\gamma$ ), vyznačující se zvětšením krčních uzlin, postižením Waldeyerova okruhu a charakteristickou přítom-

ností izolovaných fragmentů HC- $\gamma$  prokazatelných provedením IFE séra a imunofluorescenční pozitivitou cytoplazmy Pc v KD (Tab. 5) (17, 18). K maligním MG patří i **HCDD- $\gamma$**  (nemoc z depozice těžkých řetězců- $\gamma$ ), kdy vedle monoklonálního HC- $\gamma$  v séru a obrazu LP-maligního lymfomu jsou přítomny nekongofilní depozita HC- $\gamma$  v ledvinné tkáni způsobující deterioraci renální funkce včetně rozvoje nefrotického syndromu (NS) (Tab. 5).

## Waldenströмова makroglobulinémie (WM) a ostatní IgM-monoklonální gamapatie

WM je zhoubné, relativně indolentní B-buněčné onemocnění podmíněné monoklonální proliferací LP-elementů v lymfatické tkáni a KD (dle WHO „low grade“ B-bb ne Hodgkinský lymfom, NHL) s produkcí IgM izotypu Mlg (19, 20). Rozvinutá forma WM postihuje především seniory (medián 65 let) a projevuje se celkovými příznaky (únavový syndrom s B-symptomy, tj. pokles hmotnosti, teploty a noční poty), důsledky tkáňové infiltrace LP-elementy (pancytopenie při útlaku normální krevetvorby, lymfadenomegalie a H/S megalie), příznaky indukované přítomností Mlg (krvácivé projevy včetně



**Tab. 6.** Diagnostická kritéria Waldenströmovy makroglobulinemie (19, 20)

<p><b>WM – rozvinutá forma:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Mlg typu IgM (jakákoliv hodnota)</li> <li>■ &gt; než 10 % LP elementů v KD intertrabekulárně</li> <li>■ Imunofenotyp: IgM+, CD3-, CD5-, CD10-, CD19+, CD20+, CD25+, CD27+, CD75-, CD103-, Cytogenetika/molekul. biologie: rekurentní mutace MYD88 L265P a del (6)(q21)</li> <li>■ Přítomnost lymfadenomegalie nebo hepatosplenomegalie nebo systémových projevů, tj. B-symptomů nebo HVS</li> </ul> <p><b>WM – „doutnající“/ asymptomatická/indolentní forma:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Mlg typu IgM &lt; 30 g/l</li> <li>■ LP elementy v KD &lt; 10 %</li> <li>■ Nepřítomnost anémie, HVS, zvětšení lymfatických uzlin, hepato-splenomegalie, B-symptomů</li> </ul> <p><b>MGUS typu IgM (všechna kritéria):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Mlg typu IgM &lt; 30 g/l</li> <li>■ LP elementy v KD &lt; 10 %</li> <li>■ Nepřítomnost anémie, HVS, zvětšení lymfatických uzlin, hepato-splenomegalie, B-symptomů</li> </ul>	<p><i>WM – Waldenströmová makroglobulinemie, Mlg – monoklonální imunoglobulin, LP – lymfoplasmocytární, KD – kostní dřev, HVS – hyperviskózní syndrom</i></p>
--	---

epistaxe, Raynaudův syndrom, poruchy zraku v důsledku retinopatie) a projevy hyperviskózního syndromu (porucha mentálních funkcí, městnavá srdeční slabost aj.). V DD je nutno odlišit „doutnající“/asymptomatickou formu WM a IgM typ MGUS (Tab. 6), ale i LP-nehodgkinský lymfom (NHL), chronickou lymfatickou leuke-

mii (CLL), Castlemanovu chorobu, syndrom chladových aglutininů a AL amyloidózu, zcela výjimečně IgM izotyp MM (19, 20). Velmi vzácná je LP-proliferace charakteru **nemoci těžkých řetězců** s přítomností izolovaných fragmentů HC typu α nebo μ, prokazatelných s pomocí IFE séra nebo imunofluorescenční positivity cytoplazmy

lymfocytů a LP elementů v postižených tkáních. **HCD-α** probíhá pod obrazem malabsorčního syndromu v důsledku poškození tenkého střeva (Mediterranean primární intestinální lymfom), zatímco **HCD-μ** probíhá pod obrazem CLL nebo B-typu NHL se splenomegalií (Tab. 5) (17, 18).

## Závěr

Z nástinu DD MG vyplývá, že jde o významnou, značně obsáhlou skupinu stavů využívající v diagnostice maligních forem MG náročné, vysoce sofistikované postupy umožňující rozpoznání a racionální léčbu již v počáteční fázi nemoci s podstatným zlepšením kvality a celkové délky života. Problematika diagnostiky a DD zejména maligních MG není stále uzavřena a vyžaduje vysoké nasazení a hluboké znalosti lékaře. Je zřejmé, že naprosto klíčovou úlohu v časném rozpoznání a tím i v léčbě maligních MG zaujímá lékař primární péče, v jehož rukou spočívá racionální zhodnocení iniciálních chorobných příznaků, odhalení paraproteinu a tím i rozhodující slovo o budoucím osudu nemocného.

## LITERATURA

- Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar SV, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspective risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010; 24: 1121–1127.
- Hájek R, Adam Z, Ščudla V, et al. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. Doporučení vypracované Českou myelomovou skupinou. *Transf Hematol dnes* 2012; 18: 6–89.
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Blade J, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15: 538–548.
- Michels TC, Petersen KE. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Amer Fam Physician* 2017; 95: 373–383.
- Adam Z. Diferenciální diagnostika monoklonálních gama-patií. *Inter Med pro praxi* 2004; 5: 279–283.
- BMJ Best Practice 2016. Multiple myeloma-Differential diagnosis. <http://www.bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/179/diagnosis/differential.html>. Získáno 23. 3. 2017.
- Rajkumar SV. Updated diagnostic criteria and staging system for multiple myeloma. *Amer Soc Clin Oncol Educ Book* 2016; 35: 418–423.
- Regelink JC, Minnema MC, Terpos E, et al. Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma related bone disease: a systematic review. *Brit J Haematol* 2013; 162: 50–61.
- International Myeloma Working Group (IMWG) criteria for the diagnosis of multiple myeloma. <http://imwg.myeloma.org/international-myeloma-working-group-imwg-criteria-for-the...> Získáno 23. 3. 2017.
- Van De Donk NW, Mutis T, Poddighe PJ, et al. Diagnosis, risk stratification and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Inter J Lab Hematol* 2016; doi:10.1111/ijlh.12504.
- Kyle RA, Larson DR, Therneau TM et al. Clinical course of light-chain smoldering multiple myeloma (idiopathic Ben- ce Jones proteinuria): a retrospective study. *Lancet Haematol* 2014; 1: e28–36.
- Landgren O, Kyle RA, Pfeifer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 2009; 113: 5412–5417.
- Hill QA, Rawstron AC, de Tute RM, et al. Outcome prediction in solitary plasmacytoma of bone: a risk stratification model utilizing bone marrow flow cytometry and light chain analysis. *Blood* 2014; 124: 1296–1299.
- De Larrea CR, Kyle RA, Durie BGM, et al. Plasma cell leukemia- consensus statement on diagnostic requirements, response criteria, and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group (IMWG). *Leukemia* 2013; 27: 780–791.
- Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2014 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Amer J Hematol* 2014; 89: 214–223.
- Dispenzieri A, Buadi F. A review of POEMS syndrome. *Cancer network* 2013; [www.cancernetwork.com](http://www.cancernetwork.com).
- Rajkumar SV, Kyle RA, Connor RF. The heavy chain diseases: UpToDate 2017, [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
- Bianchi G, Anderson KC, Harris NL, et al. The heavy chain diseases: clinical and pathologic features. *Oncology* 2014; 28: 45–53.
- Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Amer J Hematol* 2017; 92: 209–217.
- Ansell SM, Kyle RA, Reeder CB, et al. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 824–833.