

Diferenciální diagnostika monoklonálních gamapatií z pohledu klinické praxe

II. Monoklonální gamapatie nejistého významu a ostatní monoklonální gamapatie nezhoubného původu

prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.^{1,2}, doc. MUDr. Mgr. Jiří Minařík, Ph.D.², MUDr. Tomáš Pika, Ph.D.², doc. MUDr. Jaroslav Bačovský, CSc.²

¹3. interní klinika NRE LF UP a FN v Olomouci

²Hemato-onkologická klinika FN a LF UP v Olomouci

Monoklonální gamapatie (MG) jsou vysoce heterogenní skupinou zhoubných, většinou ale nezhoubných stavů, jejichž společným jmenovatelem je přítomnost monoklonálního imunoglobulinu (Mlg, „paraprotein“) nebo jeho strukturálních komponent v séru a/nebo v moči. Náplní sdělení je podání přehledu současného spektra nezhoubných MG, jejich účelné diagnostiky a diferenciální diagnostiky z pohledu primární lékařské praxe. Součástí textu jsou rovněž současná diagnostická kritéria vybraných nosologických jednotek, především monoklonální gamapatie nejistého významu (MGUS) včetně jejich podtypů, „monoclonal gammopathy of renal significance“ (MGRS), AL – systémové amyloidózy a nemoci z depozice lehkých řetězců imunoglobulinu (LCDD), včetně zhodnocení jejich významu z pohledu běžné klinické praxe.

Klíčová slova: monoklonální gamapatie, monoklonální gamapatie nejistého významu, „monoclonal gammopathy of renal significance“, AL-systémová amyloidóza, nemoc z depozice lehkých řetězců imunoglobulinu, diferenciální diagnóza.

Differential diagnosis of monoclonal gammopathies from the point of clinical practice

II. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and other monoclonal gammopathies of the „non-malignant“ origin

Monoclonal gammopathies (MG) are a very heterogeneous group of both malignant and dominantly non-malignant conditions that are characterized by the presence of monoclonal immunoglobulin (Mlg, „paraprotein“) or its structural components in serum and/or urine. The aim of this paper is to present the spectrum of „non-malignant“ MG, their diagnostics and differential diagnostics from the point of primary health care. The paper includes diagnostic criteria of selected nosological units, especially monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and its subtypes, monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS), AL-amyloidosis and light chain deposition disease (LCDD), including their position in routine clinical practice.

Key words: monoclonal gammopathy, monoclonal gammopathy of undetermined significance, monoclonal gammopathy of renal significance, AL amyloidosis, light chain deposition disease, differential diagnosis.

Úvod

Diferenciální diagnostika (DD) monoklonálních gamapatií (MG) se s pokroky medicíny, nabízejícími stále náročnější diagnostické postupy a často i nečekaná odhalení přítomnosti

monoklonálního imunoglobulinu (Mlg), stává stále složitější a klade na lékaře v primární lékařské praxi vzrůstající nároky. Je nasnadě, že správné rozpoznání „nezhoubného“ typu MG bez nutnosti terapie vyžaduje již od počátku

rationální diagnostický přístup, umožňující jeho přesné zařazení. V současnosti již nedostačuje pouhé odlišení nezhoubné a maligní MG. Kromě identifikace nejčastější MG v klinické praxi, tj. monoklonální gamapatie nejistého významu

(MGUS), je stále důležitější rozpoznání jejich podtypů a chorob z depozice fragmentů Mlg včetně AL – systémové amyloidózy, neboť vyžadují zcela odlišné, většinou i specifické přístupy k léčbě.

Nezhoubné monoklonální gamapatie

Monoklonální gamapatie nejistého významu (MGUS)

MGUS (historicky nesprávně „benigní“ MG) představuje nejčastější klinickou diagnózu ze skupiny MG, zahrnující 2/3 všech MG s výskytem u jinak zdravých jedinců seniorského věku (1, 2). Jde o klinicky němý, bezpříznakový, avšak potenciálně maligní stav předcházející všem případům MM s maligní transformací, vyskytující se u ~1–1,5 % MGUS za rok (1). MGUS je podmíněna pozvolnou klonální, ale nezhoubnou proliferací plazmatických buněk (Pc) produkujících Mlg. Jde v podstatě o biochemicky definovaný stav, založený na náhodném zjištění nízké hodnoty Mlg v séru a/nebo v moči a dělí se na non-IgM, IgM a LC-MGUS (Tab. 1 a 2) (3, 4). Zásadním imperativem klinické praxe je odlišení MGUS od maligních forem MG, zejména od mnohočetného myelomu (MM) a Waldenströmovy makroglobulinemie (WM), neboť vyžaduje pouze dlouhodobou monitoraci stavu bez cytotoxické terapie. Diagnostická

Tab. 1. Přehled nezhoubných monoklonálních gamapatií (modif. dle Kyle RA) (1)

NEZHOUBNÉ MG	
MGUS (52%) <ul style="list-style-type: none"> ■ non-IgM (IgG, IgA, Bkl., IgD, IgE) ■ IgM ■ LC ■ Sekundární MG (oligosekreční proužky) ■ Nemoci asociované s MG bez vztahu k Pc a Ly-proliferaci) ■ Tranzitorní MG 	MG s depozicí fragmentů Ig <ul style="list-style-type: none"> ■ AL amyloidóza (12%) <ul style="list-style-type: none"> – Systémová a ložisková ■ MGRS ■ MIDD (LCDD, HCDD, LHCD)

MG – monoklonální gamapatie, MGUS – monoklonální gamapatie nejistého významu, Bkl. – biklonální, LC – lehký řetězec, Pc – plazmocyt, MGRS – „monoclonal gammopathy of renal significance“, MIDD – „monoclonal immunoglobulin deposition disease“, LCDD – „light chain deposition disease“, LHCD – light/heavy chain deposition diseases“

kritéria jednotlivých typů MGUS jsou shrnuta v Tab. 2 (3–8). V současnosti se MGUS rozděluje do několika dalších podskupin, které je nutné pro jejich odlišnou etiopatogenezi a léčebný přístup přesně odlišit.

Sekundární (potransplantační) MGUS (sMGUS) se vyznačuje přítomností tzv. oligoklonálních proužků odlišného typu Mlg, nežli byl původní izotyp, tj. „isotype switch“, prokazatelný nejlépe s pomocí IFE a objevující se u 10–73 % jedinců po autologní transplantaci kmenových krvetvorných buněk (ASCT). Jeho přítomnost je považována za známku hluboké léčebné odezvy podmíněné regenerací oligoklonálních B-buněk v rámci imunní rekonstituce po ASCT a nesmí být v žádném případě zaměněn za progresi MM (Tab. 3) (9).

Asociované formy MGUS (aMGUS) se vyznačují občasným záchytém přítomnosti nízké hodnoty Mlg u neplazmocelulárních/nelymfo-

cytárních neoplazií (např. karcinom prsu, zažívací trubice, ledvin aj.), chronických bakteriálních (např. tuberkulóza, osteomyelitida, bakteriální endokarditida) i provlekých virových infekcí (např. infekce virem Ebsteina-Barrové, virem hepatitidy B a C a HIV), vedoucích v rámci chronické antigenní stimulace k hyperplazii různých subklonů B-lymfocytů produkujících malá kvanta Mlg. S asociací přítomnosti Mlg s různými chorobnými stavy, jež nejsou v rámci své etiopatogeneze spojeny s proliferací Pc/Ly produkujících Mlg, se setkáváme u širokého spektra medicínských oborů: endokrinologie (např. Hashimotova tyreoidita, hyperparatyreóza aj.), hematologie (např. perniciozní anémie, MDS, myeloproliferativní stavy, akutní i chronické leukemie), neurologie (např. myastenia gravis, demyelinizační procesy CNS, chronická demyelinizační polyneuropatie aj.), gastroenterologie (např. chronické hepatitidy, jaterní cirhóza aj.), revmatologie (spondylartritidy, revma-

Tab. 2. Přehled diferenciálně-diagnostických kritérií monoklonální gamapatie nejistého významu (3)

Dg. MG:	MGUS non-IgM (Neg. AL)	LC-MGUS (Neg. AL)	Sm-MM („smoldering“, doutnající MM) (Neg. AL)	MGUS-IgM (Neg. AL)
1. Monoklonální Pc ev. plazmocytom histologicky ■ M-FC > 95 % klonálních Pc ■ histochemie: restrikce indexu κ/λ	< 10 % Negativní histologie KD	< 10 % Negativní histologie KD	≥ 10–60 %	< 10 % LP-elementů v KD
2. Mlg –séra a/nebo -U –Mlg	< 30 g/l IgG a IgA Neg.	■ Abnormální FLC-r (< 0.26 a > 1.65) + zvýšení involved FLC ■ IFE: neg. HC-Ig ■ U-LC < 0.5 g/d	≥ 30 g/l IgG a IgA nebo ≥ 0.5 g/den	< 30 g/l Izotypu IgM Neg.
3. ≥ 1 orgánová dysfunkce: C ■ S-Ca > 2,75 (mmol/l) R ■ S-kreatinin > 177 μmol/l A ■ Hb < 100 g/l B ■ ≥ 1 osteolyt. léze (KRS, CT, PET) - < 10 % Pb - > 1 osteolyt. léze	Neg. neg. neg. neg. (KRS, CT, PET, MR)	Neg. neg. neg. neg. (KR, CT, PET, MR)	Neg. neg. neg. neg. neg.	Negativita: ■ anémie ■ zvětšení lymf. uzlin ■ H/S-megalie ■ B-symptomy
4. ≥ 1 maligní biomarker ■ ≥ 60 % monoklonální Pb v KD ■ FLC-r ≥ 100 + FLC ≥ 100 (mg/l) ■ > 1 MR fokální léze (≥ 5 mm)	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.

MG – monoklonální gamapatie, LC-MGUS – monoklonální gamapatie nejistého významu s přítomností pouze lehkých řetězců imunoglobulinu, Sm-MM – doutnající („smoldering“) mnohočetný myelom, Pc – plazmatická buňka, KD – kostní dřev, M-FC – vícebarevná průtoková cytometrie, Mlg – monoklonální imunoglobulin, FLC-r – poměr volných lehkých řetězců séra κ/λ, 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, H/S-megalie – hepato-splenomegalie, MR – magnetická rezonance

Tab. 3. Praktický postup v diagnostice nezahoubných Ly/Pc-dyskrázií (modif. dle BMJ Best Prac, 2017) (12)

Diagnóza	Typické klinické projevy	Stěžejní diagnostické metody a kritéria
MGUS	Asymptomatický stav	IMWG Dg. kritéria (2016)
MGRS	Proteinurie, renální insuficience	ELFO/IFE: Mlg, Freelite: sFLC, Pokles GF, urea/kreatinin, proteinurie, biopsie ledviny: IF, elmi, hmotnostní spektrometrie
AL amyloidóza	Únavový syndrom, NS, RI, PN, makroglosie, MSS, ortostatická hypotenze, periferní neuropatie, syndrom karpálního tunelu, periorbitální purpura aj.	IMWG Dg. kritéria Troponin a NT – proBNP séra ECHOKARDIOGRAFIE – diastolická dysfunkce aj.
LCDD	Otoky, NS, RI, MSS, H-megalie	IFE: Mlg, Freelite: sFLC, KD: klonální Pc Biopsie: ledvin, játra, endomyokardiální biopsie – imunofluorescenční depozita LC
Schnitzlerův syndrom	Chronická urtika, teploty, L/H/S-megalie	ELFO/IFE: Mlg typu IgM (< 10g/l) Biopsie kůže: vaskulitida
Potransplantační MG (org.+ ATKD)	Asymptomatický stav, prolongovaná imunosuprese	S-ELFO/IFE: Mlg (< 30 g/l), U-ELFO/IFE: malé množství Mlg
Virové infekce:		
■ Hepatitida C ■ HIV	Asymptomatický stav, nebo ikterus, artralgie Teploty, únavový syndrom, diarhoea, krvácivé projevy, noční poty, L/S-megalie	HCV protilátky KO: pancytopenie, HIV test: pozitivita, CD4 < 200 × 10 ⁹ /l
SCHP:		
■ SLE ■ RA ■ Sjögrenův syndrom	Mladé ženy, motýlovitý exantém, artralgie, alopecie Artralgie, ranní ztuhlost kloubů, ulnární deviace mtc kloubů Únavový syndrom, artralgie, sicca syndrom, zvětšení příušní žlázy	MAHA, snížení Thr., vysoké CRP, pozitivita: ANF, anti – dsDNA aj. vysoké CRP, nízká hodnota Mlg, latex. test a anti – citrulin. protilátky ELFO/IFE séra: Mlg, pozitivita: anti -Ro/-La, Schirmerův test
Kryoglobulinemie	Raynaudův fenomén, livedo reticularis, periferní neuropatie, kryoglobulinemická purpura/nekróza	Průkaz kryoglobulinu ELFO/IFE: Mlg

Ly – lymfocytární, Pc – plazmocytární, MGUS – monoklonální gamapatie nejistého významu, IMWG – International Myeloma Working Group, MGRS – „monoclonal gammopathy of renal significance“, ELFO – elektroforéza, IFE – imunofixační elektroforéza, FLC – volné lehké řetězce, GF – glomerulární filtrace, IF – imunofluorescence, elmi – elektronová mikroskopie, NS – nefrotický syndrom, RI – renální insuficience, PN – polyneuropatie, MSS – městnavá srdeční slabost, LCDD – onemocnění z depozice lehkých řetězců imunoglobulinu, KD – kostní dřeň, Pc – plazmocyt, LC – lehký řetězec imunoglobulinu, HC – těžký řetězec imunoglobulinu, CLL – chronická lymfocytární leukemie, NHL – ne Hodgkinský lymfom, L/H/S – lymfo/hepato/splenomegalie, ATKD – autologní transplantace kostní dřeně, HCV – protilátky proti viru hepatitidy C, HIV – „human immunodeficiency virus“, SCHP – systémové choroby pojiva, SLE – systémový lupus erytematoses, MAHA – mikroangiopatická hemolytická anémie, Thr. – trombocyty, RA – revmatoidní artritida, SE – sedimentace erytrocytů, CRP – C-reaktivní protein, ANF – antinukleární faktor, dsDNA – dvouvláknová deoxyribonukleová kyselina

Tab. 4. Tranzitorní monoklonální gamapatie nejistého významu (tMGUS) (10)

■ Standardní MGUS – perzistence, event. narůstání Mlg, vymizení jen v 0,4 %
■ tMGUS – „minimální neperzistentní Mlg“ (< 10 g/l), detekce M-proteinu vesměs jen při IFE
■ tMGUS – tranzitorní klonální Pc-proliferační u přechodné imunodeficiency vytrácející se po úpravě imunodeficitu, výskyt u mnoha stavů: – Nelymfoidní neoplazie: karcinom tračníku, prsu, prostaty aj. – Autoimunní choroby: Sjögrenův syndrom, revmatoidní artritida, vaskulitidy, implantace silikonového materiálu – Po transplantaci: kostní dřeň a solidních orgánů (30%) – Infekce: např. VHB, HCV, HIV, HSV, CMV, G-neg. infekce, stafylokoková sepe – po léčbě potransplantační CMV infekce a v remisi akutní leukemie tMlg obvykle vymizí, po reaktivaci návrat → kauzální vztah? – Různé: Gaucherova choroba, jaterní cirhóza, sarkoidóza, po některých léčích Klinický význam a přesná patogenese tMlg neobjasněna, stále zdrojem spekulací → její znalost důležitá pro diferenciální diagnostiku MG!
tMGUS – tranzitorní monoklonální gamapatie nejistého významu, Mlg – monoklonální imunoglobulin, Pc – plazmatická buňka, M-protein – monoklonální protein („paraprotein“), IFE – imunofixační elektroforéza, VHB – virus hepatitidy B, HIV – „human immunodeficiency virus“, HSV – infekce herpetickým virem, CMV – cytomegalová virová infekce, G-neg. – gram-negativní infekce

toidní artritida, Sjögrenův syndrom, systémový lupus erytematoses, vaskulitidy aj.) a u dalších chorobných stavů. Častá je asociace MG s řadou kožních nemocí, rozčleněná na choroby s *přímou korelací* (kožní plazmocytom, kryoglobulinemie, ložisková AL-amyloidóza a POEMS syndrom), s *vysokou asociací* (např. skleromyxedém, nekrobiotický xantogranulom, Schnitzlerův sy, papulární mucinóza aj.), s *nízkou asociací* (např. pyoderma gangrenosum, leukocytoklastická vaskulitida aj.) a s *asociací sporadickou* (např. pemfigus, Sézaryho syndrom aj.) (Tab. 3). Nutno podotknout, že kompletní molekula Ig nepoškozuje ve většině případů organismus vazbou na specifické antigeny,

pouze zcela ojediněle dochází k patologickým projevům v důsledku vazby Mlg na antigeny vlastního těla. V klinické praxi je vhodné v případě asociace Mlg s nezvyklým onemocněním vyhledat patřičnou informaci v Medline Pubmed.

Transitorní („neperzistentní“) forma (tMGUS) je zvláštní formou MGUS, vyznačující se přechodným výskytem minimální M-komponenty (< 10 g/l) prokazatelné vesměs jen díky vysoké citlivosti imunofixační elektroforézy (IFE). Je vyvolána tranzitorní klonální Pc-proliferační v rámci přechodného imunodeficitního stavu vznikajícího v důsledku genetických aberací a funkční dysbalance B a T buněk,

mizející po úpravě imunodeficitu. tMGUS se vyskytuje např. po transplantaci kostní dřeně (KD) nebo solidních orgánů, u autoimunních stavů, u nelymfoidních neoplazií a široké škály infekcí zejména virové etiologie (Tab. 3 a 4) (10, 11).

Monoklonální gamapatie s depozicí fragmentů imunoglobulinu

AL amyloidóza (historicky „primární“ amyloidóza) je systémové onemocnění podminěné monoklonální proliferací plazmocytů produkujících „amyloidogenní“ lehké řetězce Ig (především λ), jakožto bezprostřední prekur-

Tab. 5. Diagnostická kritéria systémové AL amyloidózy dle IMWG (13, 15)

Pro diagnózu AL amyloidózy musí být splněny všechny požadavky:

Průkaz postižení ≥ 1 orgánu (ledvina, srdce, játra, GIT, nervy aj.) **depozity amyloidu:**

- **Průkaz amyloidu v odebrané tkáni** (metachromázie v polarizačním mikroskopu při barvení konžskou červení, nebo průkaz fibril amyloidu s pomocí elektronové mikroskopie nebo imuno-elmi; při selhání imunohistochemie identifikace AL amyloidu s pomocí hmotnostní spektrometrie
 - **nepřímý odběr tkáně** při aspirační biopsii podkožního tuku, KD nebo slinné žlázy

nebo

- **přímá/cílená biopsie** funkčně postiženého orgánu

■ **Přítomnost monoklonální populace plazmatických buněk:**

- průkaz M-proteinu v séru/v moči (ELFO, IFE, Freelite (FLC pozitivní v ~ 98 %)
- abnormální FLC-r (poměr FLC κ/λ) v séru (~ 91 %)
- průkaz monoklonálních plazmocytů v KD (imunohistochemie nebo M-FC)

AL amyloidóza – „light chain“ amyloidóza, GIT – gastrointestinální trakt, KD – kostní dřeň, elmi – elektronová mikroskopie, M-protein – monoklonální protein, ELFO – elektroforéza, IFE – imunofixační elektroforéza, FLC – „free light chain“ imunoglobulinu, M-FC – vícebarevná průtoková cytometrie

zory amyloidu deponovaného v cévní a parenchymové složce životně důležitých orgánů způsobujících pro svou toxicitu jejich dysfunkci (12, 13). Rozpoznání tohoto kumulativního, progresivního procesu je založeno na histochemickém, případně imunofluorescenčním průkazu amyloidu vyznačujícím se přítomností cihlově-růžového amorfního materiálu vykazujícího při použití polarizační mikroskopie a konžské červené metachromazii (změnu v zelené zbarvení) (14, 15). Na toto vzácné onemocnění je nutno pomyslet, setkáme-li se u nemocných v seniorském věku vedle únavového syndromu a poklesu hmotnosti s velmi pestrá škálou subjektivních a objektivních příznaků navozených poruchou funkce ledvin (proteinurie, nefrotický syndrom, renální insuficience), srdce (městná srdeční slabost, zvýšení NT-proBNP a troponinu), nervového systému (senzomotorická polyuropatie dolních končetin a v důsledku vegetativní dysfunkce ortostatická hypotenze), GIT (diarrhoe, malabsorpční syndrom) a projevy postižení dalších orgánových systémů (13, 14, 15). Jde o velmi často nerozpoznané onemocnění, neboť se na AL amyloidózu v klinické praxi velmi málo myslí. Racionálním klíčem k správné diagnóze AL amyloidózy jsou IMWG (International Myeloma Working Group) diagnostická kritéria a zohlednění faktu, že AL amyloidóza je v 10–20 % asociována s MM (Tab. 5) (14, 15). V případě histologického průkazu amyloidu je nutno v DD rozváze oddiferencovat od AL typu amyloidózy amyloidózu reaktivní (historicky „sekundární“), která provází chronické zánětlivé procesy a v současnosti především revmatoidní artritidu, vaskulitidu a spondylartritidu. Chronický zánětlivý proces vede ke zvýšení tvorby amylo-peptidu-A, z něhož jsou tvořena amyloidová depozita, proto se tento typ amyloidózy nazývá AA-amyloidóza. Velmi vzácným typem amyloidózy v našich podmínkách jsou amyloidózy

familiární, jejichž odhalení je vázáno na vyšetření na vysoce specializovaných pracovištích (14). **Ložisková AL amyloidóza** se vyznačuje nepřítomností Mlg a normálními koncentracemi a poměrem FLC v séru. V případě ložiskové AL amyloidózy se předpokládá tvorba amyloidogenních lehkých řetězců plazmatickými buňkami přítomnými v ložisku či v jeho blízkosti. Je obvykle rozpoznána imunohistologicky v rámci pátrání po příčině ložiskového postižení tracheo-bronchiálního stromu, plic a/nebo pleury, kůže a případně i dalších oblastí, nikdy nepřechází ve formu systémovou (15).

Monoklonální gamapatie „of renal significance“ (MGRS)

MGRS je nezhoubná, vysoce heterogenní skupina MG, vyznačující se různě závažným postižením ledvin nefrotoxickými fragmenty Mlg produkovanými aberantním B-bb/Pc-klonem (16, 17). Z širšího pohledu zahrnuje MGRS např. PGNMID (proliferativní glomerulopatie z depozice Mlg IgG₃-κ), LCPT (LC-proximální tubulopatie) s přítomností Fanconiho syndromu, C₃-glomerulopatii s Mlg, LCDD („light chain deposition disease“) i MIDD („monoclonal immunoglobulin deposition disease“), imunotaktoidní glomerulopatii a kryoglobulinemii, nikoliv ale „odlitkovou nefropatii“ typickou pro MM (16, 17). Rozpoznání MGRS je založeno výhradně na imunohistologickém vyšetření biotického vzorku ledvinové tkáně. Indikací k biopsii jsou zejména masivní proteinurie, progredující deteriorace glomerulární funkce s retencí dusíkatých látek nejasné etiologie, přičemž klíčovým signálem vedoucím k pomýšlení na možnost MGRS je nálezkou přítomnosti Mlg v séru a/nebo v moči (Tab. 3) (16, 18). MGRS je nutno vždy odlišit zejména od standardní formy MGUS, neboť vyžaduje na rozdíl od obvyklé formy MGUS zahájení časné cytotoxické terapie k potlačení aberantního

Pc-klonu a tím i snížení přísunu nefrotoxických forem Mlg a/nebo jeho fragmentů. V DD MGRS je nutno odlišit rovněž MM a ne Hodgkinův lymfom (NHL), případně další stavy provázené v rámci přidruženého onemocnění glomerulopatií (např. diabetická nefropatie).

Onemocnění z depozice lehkých řetězců Ig („light chain deposition disease“, LCDD)

LCDD je vzácné onemocnění systémového charakteru podmíněné pozvolnou monoklonální proliferací elementů plazmocelulární linie v KD (< 10 %), vyznačující se přítomností elektrodenzních depozit fragmentů Ig, tj. „toxických“ nerozpustných LC (v 80 % κ) v bazálních membránách buněk zejména ledvin, méně často i srdce, jater, periferních nervů, případně i dalších tkání (19, 20). Projevuje se přítomností renální hypertenze, hematurie, proteinurie, případně až charakteru nefrotického syndromu a v konečné fázi v důsledku tkáňových depozit selháním ledvin, srdce nebo jater (20). Diagnóza je založena vedle vysokých hladin FLC a 100% přítomnosti abnormální hodnoty FLC-r (poměr FLC κ/λ) zásadně na výsledku biopsie ledvin, případně jiného postiženého orgánu. Histologické vyšetření ledvinové tkáně nalézá vedle obrazu nodulární glomerulosklerózy v oblasti bazálních membrán charakteristická imunohistochemická nebo imunofluorescenční lineární depozita monoklonálních lehkých řetězců imunoglobulinu. V DD je nutno odlišit především myelomovou, AL-amyloidovou a kryoglobulinemickou nefropatii (19, 20).

Závěr

Z nástinu diferenciální diagnostiky „nezhoubných“ MG vyplývá, že jde o značně obsáhlou a pestrá skupinu stavů vyžadující po rozpoznání nejčastější MGUS a vyloučení některého onemocnění ze skupiny maligních MG správné

rozpoznání méně obvyklého „nezhoubného“ stavu. Využití moderních, vysoce sofistikovaných diagnostických metod zlepšuje nejen orientaci v kontinuální evoluční linii jednotlivých forem

MG, ale poskytuje diagnostickou oporu pro důsledné rozlišení jednotlivých „nemaligních MG“, vyznačujících se rozdílnou etiopatogenezí, způsobem klinicko-laboratorní monitorace a ně-

kdy i potřebou cytotoxické terapie (např. LCDD, AL-amyloidóza aj.). Pouze osvojení základních poznatků v problematice MG usnadní orientaci lékaři působícím v primární medicínské praxi.

LITERATURA

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Rajkumar SV, Kyle RA, Buadi FK. Advances in the diagnosis, classification, risk stratification and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance: implications for recategorizing disease entities in the presence of evolving scientific evidence. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 945–948.
5. Adam Z. Diferenciální diagnostika monoklonálních gamapatií. *Inter Med pro praxi* 2004; 5: 279–283.
6. Van De Donk NW, Mutis T, Poddighe PJ. 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.
7. Bladé J, Rosinol L, Cibeira MT, et al. Pathogenesis and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia* 2008; 22: 1651–1657.
8. Ščudla V. Monoklonální gamapatie nejistého významu. *Postgr Med* 2006; 8: 42–49.
9. Schmitz MF, Otten HG, Franssen LE et al. Secondary monoclonal gammopathy of undetermined significance after allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Haematologica* 2014; 99: 1846–1853.
10. Giraldo P, Rubio-Félix D, Delgado P, et al. Transient monoclonal gammopathies. Study of 34 cases. *Sangre* 1994; 39: 351–355.
11. Karfo R, Benckroun L, Zohoun A, et al. Difficulties in interpreting the monoclonal gammopathy of chance discovery: transitional gammopathy case in a significant inflammatory syndrome. *Ann Biol Clin* 2015; 73: 495–497.
12. BMJ Best Practice 2016. Multiple myeloma-Differential diagnosis. z <http://www.bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/179/diagnosis/differential.html>. Získáno 23. 3. 2017.
13. Merlini G, Wechalekar D, Palladini G. Systemic light chain amyloidosis: an update for treating physicians. *Blood* 2013; 121: 5124–5130.
14. Ryšavá R. Systémové amyloidózy a jejich léčba. Praha: Maxdorf Jessenius/Sv61 2013; s. 124.
15. Ščudla V, Adam Z, Hájek T, et al. Diagnostika a léčba systémové AL amyloidózy. *Transf Hematol dnes* 2013; 19: suppl. 1: 3–52.
16. Leung NL, Bridoux F, Hutchison CA, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood* 2012; 20: 4292–4295.
17. Bridoux F, Leung N, Hutchinson CA, et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int* 2015; 87: 698–711.
18. Nasr S, Valeri AM, Cornell LD, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: a report of 64 patients from a single institution. *Clin J Amer Soc Nephrol* 2012; 7: 231–239.
19. Merlini G, Palladini G. Enlightening light chain deposition disease. *Blood* 2015; 126: 2770–2771.
20. Ščudla V, Pika T. Nemoc z ukládání lehkých řetězců imunoglobulinu (light chain deposition disease). *Vnitř Lék* 2012; 58: 38–43.