

# Monoklonální gamapatie nejistého významu a monoklonální gamapatie klinického významu

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.<sup>1</sup>, MUDr. Ing. David Zeman, Ph.D.<sup>2</sup>, prof. MUDr. Luděk Pour, Ph.D.<sup>1</sup>,  
prof. MUDr. Marta Krejčí, Ph.D.<sup>1</sup>, MUDr. Soňa Štěpánková, Ph.D.<sup>3</sup>, prof. MUDr. Vladimír Vašků, Ph.D.<sup>4</sup>,  
doc. MUDr. Eva Vlčková, Ph.D.<sup>5</sup>, doc. MUDr. Zdeněk Řehák, Ph.D.<sup>6</sup>, MUDr. Renata Koukalová, Ph.D.<sup>6</sup>,  
MUDr. Gabriela Romanová<sup>7</sup>, MUDr. Zuzana Adamová, Ph.D.<sup>8</sup>, MUDr. Zdeněk Král, CSc.<sup>1</sup>,  
MUDr. Viera Sandecká, Ph.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN, Brno

<sup>2</sup>Ústav laboratorní medicíny, Oddělení klinické biochemie, LF MU a FN, Brno

<sup>3</sup>Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, LF MU a FN u svaté Anny, Brno

<sup>4</sup>Dermatovenerologická klinika LF MU a FN u svaté Anny, Brno

<sup>5</sup>Neurologická klinika, LF MU a FN, Brno

<sup>6</sup>Oddělení nukleární medicíny, Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>7</sup>Oddělení klinické hematologie – specializovaná ambulance pro koagulační poruchy, LF MU a FN, Brno

<sup>8</sup>Chirurgické oddělení Nemocnice Frýdek Místek a Chirurgické oddělení Vsetínské nemocnice

Monoklonální gamapatie nejistého významu (MGUS) je charakterizována přítomností monoklonálního imunoglobulinu (M-Ig) bez průkazu přítomnosti mnohočetného myelomu (MM), Waldenströmovy makroglobulinemie (WM), amyloidózy (AL), nebo příbuzných plazmocelulárních chorob. MGUS je přítomen přibližně u 3 % osoby > 70 let věku a asi v 1 % u osob starších než 50 let. V souboru sledovaném na Mayo Clinic stanovili riziko progresu 1 % ročně. Riziko trvalo po > 25 let po stabilní hladině M-Ig. Riziko vzniku MM, WM, nebo AL bylo zvýšeno 25×, 46× a 8,4×.

Koncentrace M-Ig, abnormální poměr koncentrace volných lehkých řetězců a přítomnost monoklonálního imunoglobulinu typu IgM (M-IgM) nebo typu IgA (M-IgA) představují rizikové faktory pro časnou progresi. Přítomnost monoklonálního imunoglobulinu v moči nebo snížení koncentrace nebylo rizikovým faktorem progresu MGUS.

Monoklonální gamapatie nejistého významu je možno členit na MGUS typu IgG, typu IgA a typu FLC, s rizikem transformace do MM a na MGUS typu IgM s rizikem transformace do MM. Poměrně vzácné jsou biklonální gamapatie, triklonální gamapatie, idiopatická Bence-Jonesova (light-chain) proteinurie a IgD MGUS. Monoklonální imunoglobulin je často nalézán u některých dalších nemocí, jako jsou lymfoproliferativní choroby, leukemie, získaná von Willebrandova choroba a u nemocí pojiv. Tvorba monoklonálního imunoglobulinu při MGUS je výsledkem přítomnosti malého a/nebo stabilního klonu plazmocytů, jeho přítomnost je v organismu zcela asymptomatická, ale pro výše uvedená rizika transformace vyžaduje jenom pravidelné monitorování, ale nikoliv léčbu. Někdy ale, ačkoliv je populace plazmatických buněk klidná a početně nevelká, činí méně než 10 % všech jaderných buněk kostní dřeně, takže samotný počet plazmocytů by léčbu nevyžadoval, přesto tento početně malý klon neproliferujících plazmocytů způsobuje závažné poškození orgánů důsledkem toxického působení monoklonálního imunoglobulinu na organismus. Rozpoznávání těchto stavů je obtížné a tento typ poškození nemocného často nebývá ani léčen odpovídajícím způsobem, ačkoliv tyto nemocní potřebují rychlou a specifickou intervenci pro zachování funkce poškozených orgánů a tkání. S cílem zlepšit diagnostiku a léčbu těchto chorobných stavů, v jejichž etiopatogenezi má zásadní roli monoklonální imunoglobulin, navrhli autoři z Mayo Clinic zastřešující termín *Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance* MGCS neboli monoklonální gamapatii klinického významu a celé spektrum těchto patologických stavů rozdělili dle mechanismu tkáňového poškození. Zdůrazňují diverzitu těchto poruch, jejichž diagnostika a léčba vyžaduje multidisciplinární přístup. Pro léčbu se zde nabízejí dva možné přístupy. Prvním je totální eliminace klonu produkujícího monoklonální imunoglobulin, dosažení kompletní remise s negativním výsledkem imunofixační elektroforézy. Účinné kombinace obsahující daratumumab jsou asi optimální volbou léčby. Druhým možným léčebným způsobem pro četné formy tohoto poškození je pravidelné podávání imunomodulačních dávek nitrožilních imunoglobulinů (IVIgů), které mohou pomoci v případech, kdy se nepodaří zcela odstranit tvorbu toxického monoklonálního imunoglobulinu.

**Klíčová slova:** monoklonální gamapatie nejistého významu – MGUS, monoklonální gamapatie klinického významu – MGCS, daratumumab, IVIG.

## Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and monoclonal gammopathy of clinical significance (MGCS)

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is characterized by the presence of a monoclonal protein (M-protein) without evidence of multiple myeloma (MM), Waldenström's macroglobulinemia (WM), amyloidosis (AL), or a related plasma cell proliferative disorder. MGUS is found in approximately 3 % of persons > 70 years of age and in about 1 % of those > 50 years old. At Mayo Clinic from 1960 through 1994, the risk of progression was 1 % per year. This risk of progression continued even after of a stable M-protein. The risk for developing MM, WM, or AL was increased 25-fold, 46-fold, and 8.4-fold, respectively. The concentration of the serum M-protein, abnormal serum free light-chain ratio, and the presence an immunoglobulin (Ig) M or an IgA M-protein were risk factors for progression. The presence of a urine M-protein was not a risk factor for disease progression. Variants of MGUS consist of IgM MGUS, biclonal gammopathies, triclonal gammopathies, idiopathic Bence Jones (light-chain) proteinuria, and IgD MGUS. Monoclonal gammopathy of undetermined significance may be associated with many disorders, including lymphoproliferative diseases, leukemia, von Willebrand's disease, connective tissue diseases, and neurologic disorders. MGUS results from a small and/or quiescent secreting B-cell clone, is completely asymptomatic, and requires regular monitoring only. Sometimes, although plasma cell are quiescent and not requiring any treatment per se, the clone is associated with potentially severe organ damage due to the toxicity of the monoclonal immunoglobulin or to other mechanisms. The latter situation is increasingly observed but still poorly recognized and frequently undertreated, although it often requires rapid specific intervention to preserve involved organ function. To improve early recognition and management of these small B-cell clone-related disorders, authors from Mayo Clinic proposed to introduce the concept of monoclonal gammopathy of clinical significance (MGCS). This report identifies the spectrum of MGCSs that are classified according to mechanisms of tissue injury. It highlights the diversity of these disorders for which diagnosis and treatment are often challenging in clinical practice and require a multidisciplinary approach. Principles of management, including main diagnostic and therapeutic procedures, are also described. Importantly, efficient control of the underlying B-cell clone usually results in organ improvement. Currently, it relies mainly on chemotherapy and other anti-B-cell/plasma cell agents, which should aim the best hematological response. Combinations of daratumumab with other anti-myeloma drugs may be best solution. High immunomodulatory dosis of IVIGs can help in failure of the anti-plasma cell therapy.

**Key words:** monoclonal gammopathy of undetermined significance, monoclonal gammopathy of clinical significance, daratumumab, IVIG.

## 1 Úvod

Termín monoklonální gamapatie se používá v medicíně ve dvou významech:

- pro skupinové označení naprosto všech klinických jednotek jak benigních, tak maligních, pro něž je charakteristická přítomnost monoklonálního imunoglobulinu.
- pro pojmenování situace, kdy je přítomen monoklonální imunoglobulin nevysoké koncentrace a morfologické vyšetření kostní dřeně nenaplní kritéria maligní choroby, tedy mnohočetného myelomu (MM) nebo Waldenströmovy makroglobulinemie (MW).

V tomto textu budeme termín monoklonální gamapatie používat pro označení situace, kdy je biochemicky prokazatelný monoklonální imunoglobulin (M-Ig), anebo jeho částí, ale morfologicky není průkaz maligní choroby typu MM, MW či jiné lymfoproliferace. V kostní dřeni samozřejmě existuje populace klonálních plazmocytů či lymfoplazmocytů, která

produkuje M-Ig, ale těchto buněk je relativně málo, takže svým počtem nenaplní morfologická kritéria těchto nemocí.

Takto definovaná monoklonální gamapatie (přítomnost M-Ig nebo jeho částí bez naplnění kritérií MM, WM či jiné maligní lymfoproliferace) může nabývat dvou klinických forem:

- monoklonální imunoglobulin je přítomen v nízké koncentraci a nepoškozuje svého nositele. Tento stav se označuje jako monoklonální gamapatie nejistého významu – MGUS. Slova nejistého významu říkají, že se neví, zda tato odchylka v dalším čase ovlivní či neovlivní zdraví a délku života svého nositele, zda nedojde k transformaci do MM či MW či jiné maligní lymfoproliferace (1).
- Monoklonální imunoglobulin je přítomen v nízké koncentraci a poškozuje svého nositele. Pro tento stav použijeme termín autorů z Mayo Clinic – monoklonální gamapatie klinického významu (*Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance* – MGCS) (2).

Protože MGCS je podstatně vzácnější než MGUS, v odborné literatuře je pro takto definované skupiny jednotek použito více synonym například *monoclonal immunoglobulin related disease*, *monoclonal immunoglobulin associated disease* (2).

### Členění termínu MGCS

Termín MGCS je zastřešujícím názvem a patří pod něj skupiny nemocí, kde se již objevuje označení poškozeného orgánu. Nejčastěji se v literatuře objevují následující tři, protože kůže, ledviny a nervová vlákna jsou nejčastěji poškozovány:

- *monoclonal gammopathy of cutaneous (skin) significance* (3),
- *monoclonal gammopathy of renal significance* (4),
- *monoclonal gammopathy of neurological significance* (5).

Obě tyto jednotky MGUS a MGCS jsou dvěma stranami jedné mince. Na jedné straně mince je panna (MGUS) a na druhé

straně mince orel (MGCS). Pokud bychom přirovnali MGUS a MGCS ke dvěma stranám jedné mince, ale musíme zdůraznit, že v naprosté většině případů padá panna a zcela výjimečně padá orel, neboli se setkáváme dominantně s diagnózou MGUS a zcela výjimečně s diagnózou MGCS. Jednotce MGUS bylo věnováno poměrně hodně pozornosti v české odborné literatuře a je opakovaně tématem doporučení České myelomové skupiny (1) a tématu MGUS se věnuje také podrobně publikace Sandecká (6, 7), zatímco téma MGCS není zahrnuto do doporučení CMG a zabývají se jím pouze nečetné domácí odborné publikace. Proto v textu připomeneme jen několik důležitých informací o MGUS a více místa věnujeme MGCS.

## 2 Monoklonální gamapatie nejistého významu – MGUS

### 2.1 Historie vzniku termínu MGUS

Termín monoklonální gamapatie nejistého významu (anglicky *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance – MGUS*) se používá pro situaci, kdy je přítomen monoklonální imunoglobulin (M-Ig) v koncentraci nižší než 30 g/l a v kostní dřeni není morfologický nálezy definující MM či MW, nejsou příznaky a nálezy odpovídající MM či MW a není přítomno poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem. Termín benigní monoklonální gamapatie poprvé použil v roce 1961 Jan Waldenström pro výše uvedené případy. Změnu názvu z **benigní monoklonální gamapatie** na **monoklonální gamapatii nejistého významu** navrhl Kyle ve své publikaci v roce 1978. Popsal v ní sledování skupiny 241 osob s benigní monoklonální gamapatií, která se v mnohých případech transformovala v průběhu sledování v MM, MW, anebo v AL-amyloidózu. Frekvence transformací MGUS v maligní chorobu byla v tomto souboru 1,5 % za rok. Vzhledem k této nejisté budoucnosti pacientů s **benigní monoklonální gamapatií** navrhl Kyle používat termín **monoklonální gamapatie nejistého významu** a tento termín byl přijat světovou hematologickou komunitou (8, 9) a je trvale používán. Pokud se monoklonální imunoglobulin již jednou prokáže, jde o většinou o trvalou

odchylku od normy. Vymizení monoklonálního imunoglobulinu v průběhu sledování je vzácné, je popsáno u 2–5 % sledovaných, obvykle s nízkou iniciální koncentrací M-Ig (8, 9). Jednotka MGUS byla převzata do Mezinárodní klasifikace nemocí-10 pod kódem D472.

### 2.2 Myelom vzniká transformací z MGUS

Dnes víme, že MM nevzniká v člověku ze dne na den, či z týdne na týden, ale že jej pravidelně předchází MGUS. K transformaci MGUS do MM dojde jen u malé části osob s MGUS. Před rokem 2009 panoval názor, že MM může vzniknout vývojem z MGUS, i zcela náhle z plného zdraví. Postupný vývoj od MGUS přes asymptomatický myelom do symptomatického MM dokládají dvě velké populační studie.

V rámci skřínkové studie solidních nádorů byly zamrazovány vzorky krve celkem od 77 469 v té době zcela zdravých osob. V této obrovské skupině se po více letech sledování objevil MM u 71 osob. K dispozici byly vzorky séra odebrané 2 až 10 let před manifestací mnohočetného myelomu. Ve vzorcích odebraných 2 roky před manifestací MM byl monoklonální imunoglobulin přítomen ve 100 %, ve vzorcích odebraných 5 let před manifestací MM byl monoklonální imunoglobulin přítomen u 95 % vyšetřených, ve vzorcích odebraných 8 či více let před manifestací MM byl monoklonální imunoglobulin přítomen v 82,4 % případů. Tato populační studie tedy potvrdila, že všechny případy MM či MW předcházela M-Ig u asymptomatických osob neboli MGUS (10).

Weiss (2009) analyzoval séra odebraná 2–15 let před rozvojem MM. Přítomnost monoklonálního imunoglobulinu zjistil u 27 z 30 (90 %) testovaných osob (11).

Tyto dvě studie prokazují, že MM je předcházený rozvojem MGUS neboli, že MGUS je něco jako prekanceróza. A to je důvodem, proč je těmto nemocným nabízeno dlouhodobé sledování a proč se pozornost věnuje časné diagnóze transformace MGUS do symptomatického MM. Pokud je sledování systematické, na přechod MGUS do symptomatického MM se přijde obvykle při relativně malém poškození organismu myelomem. A tyto osoby pak mají delší celkové přežití než osoby, u nichž se o MGUS neví a lékaři se jim začnou věnovat až v době příznaků MM. Interval od prvních potíží způsobených MM do stanovení diagnózy symptomatických MM je často dlouhý, takže tito pacienti přicházejí již s větším či přímo velkým poškozením touto nemocí a jejich prognóza je proto horší než u pacientů se stanovením diagnózy při počínajících známkách MM.

### 2.3 Prevalence MGUS

Informace o četnosti MGUS můžeme čerpat z několika populačních studií, které proběhly v Evropě a v Severní Americe. Výsledky jsou samozřejmě vždy ovlivněny citlivostí biochemických metod, které byly použity a věkovým složením zkoumané populace. Pro přehlednost jejich výsledky uvádíme v tabulce 3.1.

Pokud jsou jedinci s novým záchytem M-Ig cíleně vyšetřeni, většina z nich splňuje kritéria MGUS, u menší části je pak

**Tabulka 3.1** Údaje o výskytu (prevalenci) monoklonálního imunoglobulinu v definované populaci

Studie	Metoda vyšetřování	Prevalence neboli záchyt monoklonálního imunoglobulinu
Švédsko (12)	Elektroforéza na celulóze, 79 % vyšetřených bylo starší 25 let	0,9 %
Francouzská studie (13)	Agarózová elektroforéza 30 279 osob, celé spektrum populace	1,1 %
USA, Minnesota, Mayo Clinic studie (14, 15)	Elektroforéza na agaróze 21 463 osob ve věku nad 50 let	3,2 % z toho 69 % IgG, 17 % IgM, a 10 % IgA, v 6. dekádě 1–2 %, v 7. dekádě 2–4 %, v 8. dekádě 4–5 %
USA, Minnesota, Mayo Clinic studie (16)	Prevalence MGUS pouze z lehkých řetězců v populaci 18 357 obyvatel, starších 50 let	0,8 %

diagnostikován MM, primární systémová AL-amyloidóza nebo MW. Pouze u zlomku, obvykle do 5 % osob s přítomností M-Ig, jsou diagnostikovány jiné lymfoproliferativní onemocnění obvykle vycházející z B lymfocytární linie (1, 14, 15).

### 2.4 MGUS typu IgM a non-IgM

MGUS je zatím kategorizován jako jedna diagnóza. Z pohledu praxe a možného další vývoje je vhodné odlišovat dva typy: MGUS lymfoplazmocytární (IgM-MGUS) a MGUS plazmocytární neboli non-IgM MGUS.

Přibližně 15–20 % ze všech monoklonálních gamapatií tvoří MGUS typu IgM a ten má v kostní dřeni odpovídající lymfoplazmocytární populaci buněk. U části z těchto osob dojde časem k transformaci do MW či jiné lymfoproliferace. U osob s M-IgM je třeba se při sledování zaměřit na jiné klinické projevy, než jsou osteolytická ložiska, protože vznik osteolytických ložisek u symptomatické MW či jiné lymfoproliferace je sice možný, ale spíše výjimečný.

Monoklonální IgM nemusí provázet pouze MW, ale občas provází lymfomy marginální zóny anebo u chronickou lymfatickou leukemii (CLL). U difuzního velkobuněčného lymfomu (DLBCL) byla při provádění skříninku M-IgM zjištěna jeho přítomnost dokonce u 12 % pacientů. V menším zastoupení bývá M-IgM nalézán také u dalších lymfoproliferací, jako je lymfom z plášťových buněk (*mantle cell lymphoma*) a dalších. A často má přítomnost M-IgM u těchto lymfoproliferací negativní prognostický význam (17).

Tato fakta o přítomnosti M-IgM u ne Hodgkinských lymfomů uvádíme proto, že na jejich přítomnost je nutno myslet u každého pacienta s novým průkazem M-IgM, a tedy i tímto cílem zaměřit vyšetření. Proto u každého pacienta s IgM gamapatií je třeba provést skřínink uvedených maligních lymfoproliferací (17).

Větší skupinu tvoří non-IgM monoklonální gamapatie s přítomností monoklonálního imunoglobulinu typu IgG, IgA, nebo pouze lehkých řetězců a zcela výjimečně typu IgD nebo IgE. Non-IgM typy monoklonálních imunoglobulinů jsou tvořeny plazmocytami a mají potenciál transformovat se do mnohočetného myelomu (1).

### 2.5 Monoklonální gamapatie tvořená pouze lehkými řetězcí

Klasická definice MGUS od Roberta Kyleho vycházela z metody elektroforetického průkazu monoklonálního imunoglobulinu, tedy kompletní molekuly monoklonálního imunoglobulinu (8, 9). Zavedením metody stanovení volných lehkých řetězců (*free light chain* – FLC) kappa a lambda vznikla nová jednotka, takzvaná MGUS, z volných lehkých řetězců imunoglobulinů neboli *free light chain* MGUS čili FLC-MGUS. Je definován následovně:

- abnormální poměr volných lehkých řetězců kappa a lambda v séru,
- zvýšení koncentrace převažujícího lehkého řetězce nad normu,
- nepřítomnost monoklonálního těžkého řetězce.

Prevalence FLC-MGUS u osob starších 50 let je 0,8 %. Riziko transformace do maligní nemoci bylo 0,4–0,6 %/rok. Z hlediska transformace v MM je prognóza osob s FLC-MGUS příznivá, z hlediska funkce ledvin je jejich prognóza naopak nepříznivá. Poškození ledvin v nějaké formě bylo přítomno nebo se objevilo při sledování u 23 % z nich.

Osoby s FLC-MGUS tvoří 19 % součtu MGUS s kompletní molekulou M-Ig + FLC-MGUS, podobné procentové zastoupení mají i pacienti s *light chain* MM (16).

Při dostatečně intenzivní tvorbě klonálních lehkých řetězců kappa nebo lambda naplní alespoň část vyšetřovaných osob s FLC-MGUS kritéria jednotky zvané idiopatická Bence-Jonesova proteinurie. Ta je definována elektroforetickým průkazem jejich přítomnosti v moči a denzitometrickým kvantitativním stanovením alespoň půl gramu volných lehkých řetězců kappa nebo lambda (neboli Bence-Jonesovy bílkoviny) ve vzorku moči za 24 hodin (18).

Poměr osob se zvýšeným kreatininem mezi pacienty s Bence-Jonesovou proteinurií a klasickým MGUS byl 43 % versus 18 %. Také anémie byla častější u pacientů s Bence-Jonesovou proteinurií (42 %) oproti 16 % u pacientů s klasickým MGUS (18).

Pro monoklonální gamapatii typu lehkých řetězců není stanoven prognostický index. Pokud je však poměr volných lehkých řetězců kappa/lambda vyšší než 100 či menší než 0,01,

považuje se za vysoké riziko časně maligní transformace a nově je takto definován *early multiple myeloma* neboli časný myelom, kdy je již možné zahájit léčbu, pokud to ošetřující lékař uzná za vhodné. Samotné naplnění tohoto indexu nepovažujeme za jasnou indikaci k léčbě, vždy přihlížíme k dynamice vývoje těchto hodnot. U některých pacientů s uvedenými hodnotami je evidentní kontinuální nárůst parametrů aktivity nemoci, a proto u nich zahájíme léčbu, zatímco u jiných je sice koncentrace klonálního volného řetězce (*involved FLC*) vysoká, ale hodnoty jsou v průběhu času stejné, dále se nezvyšují. Tyto pacienty spíše sledujeme a zahájení léčby odkládáme do jasných známek progresu.

Dalšími nepříznivými faktory pro FLC-MGUS je snížená koncentrace polyklonálních imunoglobulinů (imunoparéza) a masivní nález volných lehkých řetězců v moči za 24 hodin.

### 2.6 Osoby se zvýšeným rizikem výskytu MGUS

Zvýšený výskyt MGUS, 2× až 3× oproti průměrné populaci, byl zjištěn u těch osob, které měly v první příbuzenecké linii někoho s MM či MGUS. Dále vyšší riziko bylo u osob pracujících s pesticidy. Zvýšené riziko bylo zjištěno také u osob, které mají či měly některou z autoimunitních chorob, například perniciózní anémii, ale také revmatoidní artritidu či Sjögrenův syndrom (19–23).

### 2.7 Diagnostická kritéria

MGUS typu IgG a vzácněji IgA a FLC-MGUS je nutno odlišit od mnohočetného myelomu dle přijatých kritérií. Uvádíme zde kritéria z roku 2010, která byla vytvořena pod vedením Roberta Kyleho, který celý svůj život zasvětil studiu monoklonálních gamapatií a zavedl termín MGUS. Publikování nových kritérií je oblíbeným tématem, a tak lze najít i později publikovaná kritéria s menšími obměnami. Pro náš článek jsme záměrně vybrali právě kritéria, na jejichž tvorbě se podílel Robert Kyle a skupina International Myeloma Working Group – IMWG. Kritéria všech monoklonálních gamapatií z roku 2010 shrnují tabulky 3.2a, 3.2b a 3.2c (24, 25).

Zásadní parametr kritérií IMWG je počet plazmatických buněk. Rajkumar ve svých kritériích z roku 2014 uvádí: za vhodné je pova-



**Tabulka 3.2a** Definice jednotek provázených monoklonálním imunoglobulinem typu IgG nebo IgA dle International Myeloma Working Group, 2010 (24, 25)

Premaligní stav s nízkým rizikem progresu (1–2 % ročně)	Premaligní stav s vyšším rizikem progresu (10 % ročně)	Maligní onemocnění	
Non-IgM MGUS	Asymptomatický (doutnající) mnohočetný myelom	Symptomatický mnohočetný myelom	Plazmocelulární leukemie
Musí být splněna všechna ve sloupečích uvedená kritéria			
1) Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu typu IgA nebo IgG je < 30 g/l. 2) Počet (klonálních) plazmatických buněk v kostní dřeni je < 10 %. 3) Není přítomno poškození organismu monoklonálním plazmocelulárním klonem. Nejsou patrná lytická ložiska při rentgenovém zobrazení celého skeletu a(nebo) jiných zobrazovacích vyšetření, pokud jsou použita. Nejsou známky amyloidózy, nebo light chain deposition disease anebo jiné lymfoproliferativní nemoci.	1) Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu typu IgA nebo IgG je 30 g a více a/nebo počet (klonálních) plazmatických buněk je 10 % a více. 2) Není přítomno poškození organismu monoklonálním plazmocelulárním klonem ani monoklonálním imunoglobulinem označované akronymem CRAB.	1) Počet (klonálních) plazmocytů 10 % a více. 2) Přítomnost monoklonálního imunoglobulinu v séru a/nebo v moči s výjimkou nesekrečních myelomů. 3) Průkaz orgánového poškození označované akronymem CRAB: <b>C</b> = hyperkalcemie, <b>R</b> = renální insuficience způsobená monoklonálním imunoglobulinem s hodnotou kreatininu nad 2 mg/dl (176,8 μmol/l) nebo clearance pod 40 ml/min, <b>A</b> = anémie s hodnotou hemoglobinu o 20 g/l nižší než fyziologická hodnota nebo pod 100 g/l, <b>B</b> = bone disease neboli osteolytická ložiska či těžká osteoporóza nebo patologické fraktury.	<b>Starší kritéria:</b> 1) Relativní počet plazmocytů v periferní krvi ≥ 20 %, 2) Absolutní počet plazmocytů je ≥ $2 \times 10^9/l$ . <b>Kritéria přijatá skupinou Myeloma Working Group v roce 2021:</b> relativní počet plazmocytů v periferní krvi ≥ 5%.

**Tabulka 3.2b** Definice jednotek provázených pouze klonálními volnými lehkými řetězci imunoglobulinu kappa nebo lambda dle International Myeloma Working Group, 2010 (18, 24, 25)

Premaligní stav s nízkým rizikem progresu (1–2 % ročně)	Premaligní stav s vyšším rizikem progresu (10 % ročně)	Maligní onemocnění
MGUS lehkých řetězců (light chain MGUS – LC-MGUS)	Idiopatická Bence-Jonesova proteinurie (18)	Symptomatický mnohočetný myelom s lehkými řetězci
Musí být splněna všechna ve sloupečku uvedená kritéria		
1) Abnormální FLC poměr kappa/lambda < 0,26 nebo > 1,65. 2) Zvýšená koncentrace volného lehkého řetězce kappa v případě > 1,65 nebo lambda v případě FLC poměru < 0,26. 3) Není prokazatelný těžký řetězec imunoglobulinu metodou <i>hevylyte</i> a není prokazatelná kompletní molekula monoklonálního imunoglobulinu imunofixační elektroforézou. 4) Počet (klonálních) plazmatických buněk je < 10 %. 5) Není přítomno poškození organismu monoklonálním plazmocelulárním klonem.	1) V moči je Bence-Jonesova monoklonální bílkovina prokazatelná elektroforézou 500 mg/24 hodin a více. 2) V kostní dřeni je 10 % (klonálních) plazmocytů a více. 3) Imunofixační vyšetření séra neprokáže kompletní molekulu monoklonálního imunoglobulinu a vyšetření <i>hevylyte</i> neprokáže monoklonální těžký řetězec imunoglobulinu. 4) Není přítomno poškození organismu odpovídající definici CRAB.	To samé jako u myelomu, až na to, že není přítomen monoklonální těžký řetězec.

FLC – free light chain neboli volné lehké řetězce, biochemické výsledky z laboratoří obsahují anglickou zkratku FLC, takže tabulka používá FLC

**Tabulka 3.2c** Definice jednotek provázených monoklonálním imunoglobulinem typu IgM dle International Myeloma Working Group, 2010 (24, 25)

IgM-MGUS	Asymptomatická (doutnající) Waldenströmová makroglobulinemie	Symptomatická Waldenströmová makroglobulinemie	Mnohočetný myelom typu IgM
Musí být splněna všechna ve sloupcích uvedená kritéria			
1) Koncentrace monoklonálního IgM je nižší než 30 g/l. 2) Infiltrace kostní dřeni lymfoplazmocytárními buňkami je pod hranici 10 %. 3) Nejsou klinické projevy nemoci jako je anémie, hyperviskozita, lymfadenopatie, hepatosplenomegalie, které by souvisely s touto nemocí.	1) Koncentrace monoklonálního IgM je 30 g/l a vyšší. 2) Infiltrace kostní dřeni lymfoplazmocytárními buňkami je 10 % a více. 3) Nejsou klinické projevy nemoci, jako je anémie, hyperviskozita, lymfadenopatie, hepatosplenomegalie, které by souvisely s touto nemocí.	1) Přítomný monoklonální IgM nehlédě na koncentraci. 2) Infiltrace kostní dřeni lymfoplazmocytárními buňkami je 10 % a více s typickým imunofenotypem (IgM+ CD5 +, CD10- CD19 + CD2 +, CD23-). 3) Je vyloučena B-CLL či <i>mantle cell lymphom</i> . 4) Jsou-li klinické projevy nemoci, jako je anémie, hyperviskozita, lymfadenopatie, splenomegalie, související s touto nemocí.	1) Klonální plazmocyty 10 % a více. 2) Přítomnost monoklonálního imunoglobulinu IgM bez ohledu na jeho koncentraci. 3) Průkaz orgánového poškození – osteolytických ložisek, a/ nebo translokace t (11;14) metodou FISH.

žováno stanovení počtu plazmocytů pomocí trepanobiopsie, s histologickým hodnocením válečku kostní dřeně a cytologickým hodnocením aspirátu. V případě rozdílného počtu plazmocytů v cytologickém a histologickém hodnocení se používá ten výsledek, který obsahuje vyšší počet plazmocytů.

Ze zkušenosti víme, že v aspirátu kostní dřeně je díky naředění aspirované kostní dřeně periferní krví a díky nerovnoměrnému rozložení plazmocytů v kostní dřeni vždy menší počet plazmocytů, než nalezne patolog v histologickém hodnocení válečku kostní dřeně. Takže občas cytologie odpovídá MGUS, ale histologie kostní dřeně již splňuje kritéria MM. Tím chceme jen zdůraznit nutnost komplexního pohledu a neulpívání na výsledcích dílčích vyšetření a také určitou formálnost uvedené 10% hranice. Pokud chceme v proudu času zjistit poslední platná kritéria, je to možné po zadání hesel International Myeloma Working Group – IMWG, anebo hesla European Myeloma Network – EMN. V poslední době je publikační aktivita European Myeloma Network výraznější než IMWG a publikuje doporučení pro vše, co souvisí s gamapatiemi, jednou z posledních je doporučení pro očkování pacientů s monoklonálními gamapatiemi (26).

### 2.8 Jiné lymfoproliferace provázené přítomností monoklonálního imunoglobulinu

Přítomnost monoklonální gamapatie je často popisována u lymfoproliferativních chorob vycházejících z B-linie (17, 25, 27). Nejčastěji je M-Ig přítomen u těchto lymfoproliferací: chronická lymfatická leukemie (CLL), lymfom marginální zóny, folikulární lymfom, lymfom z plášťových buněk (*mantle cell lymphoma*), difúzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL), ale také angioimunoblastický T-buněčný lymfom. V těchto případech však bývá monoklonální imunoglobulin nejčastěji typu M-IgM. Pouze u angioimunoblastického T-buněčného lymfomu bývají i vyšší koncentrace polyklonálních imunoglobulinů typu IgG (17, 27).

Chceme upozornit na relativně častější souběh MM a CLL. Občas jsme se setkali s pacienty sledovanými s asymptomatickou či symptomatickou formou CLL, kteří byli léčeni pro bolesti zad analgetiky a relativně opo-

děně byla prokázána souběžná přítomnost mnohočetného myelomu s mnohočetnými osteolytickými ložisky.

U pacientů s CLL mohou být přítomné klonální volné lehké řetězce kappa nebo lambda a mohou být příčinou anurie po nitrožilním podání kontrastní látky například při nitrožilní urografii. U pacientů s CLL se jejich přítomnost nepředpokládá a obvykle se nevyšetřuje. Přítomnost volných lehkých řetězců u CLL byla v několika publikacích shledána za nepříznivé prognostické znamení. V popsaném případě pacientky s CLL, která měla vyšší koncentraci jednoho typu FLC, jak se později zjistilo, vedlo podání kontrastní látky k anurii. Kontrastní jodová látka zřejmě přispěla k vysrážení FLC v tubulech a tedy ke vzniku odliškové nefropatie (*cast nephropathy*), což způsobilo akutní anurii (28).

Obecně však platí, že u nízké agresivních lymfoproliferací bývá výskyt monoklonálního imunoglobulinu častější, než je tomu u velmi agresivních lymfoproliferací. Pokud pacientovi s nějakou lymfoproliferací chcete podat kontrastní jodovou látku, neuškodí mít ověřeno, že nemá patologické hodnoty a poměr FLC.

### 2.9 Častější přítomnost monoklonálního imunoglobulinu u některých chorob

Zvýšená prevalence M-Ig bez jasné evidence jeho patologické role byla popsána u chorob pojiva (revmatoidní artritida, Sjögrenův syndrom), systémový lupus erythematos, sklerodém, polymyositis a u Bechtěrevovy nemoci. Dále se popisuje zvýšená prevalence monoklonální gamapatie u pacientů s hepatitidou C a smíšenou kryoglobulinemií (29, 30).

### 2.10 Riziko transformace MGUS v mnohočetný myelom

Osoby s MGUS typu IgG a IgA mají zvýšené riziko vzniku mnohočetného myelomu oproti průměrné populaci. V případě MGUS typu IgM zase zvýšené riziko vzniku Waldenströmovy makroglobulinemie a výjimečně jiných typů lymfoproliferativních chorob.

Kumulativní riziko progresu do MM či jiné maligní lymfoproliferace se samozřejmě bude v každém sledovaném souboru lišit. Kyle v roce 2002 popsal 10% transformací v průbě-

hu 10 let, 21% transformací v průběhu 20 let a 26% transformací v průběhu 25 let (15).

Celkové riziko progresu a transformace v maligní onemocnění vychází na 1% ročně (31, 32).

Další analýza souboru z Mayo Clinic uvádí 17% transformací v průběhu 10 let, 34% transformací v průběhu 20 let a 39% transformací v průběhu 25 let. Jedinci s MGUS typu IgA a IgM mají vyšší riziko progresu než jedinci s monoklonálním imunoglobulinem typu IgG (15, 31–34).

Studie také potvrdily asociaci mezi výškou koncentrace M-Ig a rizikem transformace.

Relativní riziko transformace po 10 letech bylo:

- 6% při koncentraci M-Ig do 5 g/l
- 7% při koncentraci M-Ig v intervalu 5–10 g/l
- 11% při koncentraci M-Ig v intervalu 10–15 g/l
- 20% při koncentraci M-Ig v intervalu 15–20 g/l
- 24% při koncentraci M-Ig v intervalu 20–25 g/l
- 34% při koncentraci M-Ig v intervalu 25–30 g/l (15, 34)

Dále bylo prokázáno, že míra infiltrace kostní dřeně plazmocytů také souvisí s mírou rizika transformace. Stejně tak zvýšená angiogeneze v kostní dřeni zvyšuje míru rizika a zvýšený počet cirkulujících plazmocytů také znamenal zvýšení rizika transformace (31–36).

Španělská myelomová skupina sledovala 359 osob s MGUS. Když se v průběhu tříletého sledování neustále zvyšovala koncentrace monoklonálního imunoglobulinu, tento typ MGUS nazvali *evolving MGUS*, čili vyvíjející se MGUS. Když byla stabilní koncentrace monoklonálního imunoglobulinu po tři roky, tuto situaci označili jako *non-evolving MGUS*, čili nevyvíjející se MGUS. Pouze 29 z uvedeného souboru splnilo kritéria *evolving MGUS*. Po desetiletém sledování zjistili transformaci do myelomu u 55% osob s *evolving* typem MGUS a jen u 10% *non-evolving* typem MGUS. Po dvaceti letech došlo k transformaci 80% *evolving* typů MGUS a jen u 13% *non-evolving* typů MGUS (37). Protože díky dlouhodobě narůstající koncentraci M-Ig je zde evidentní

přechod MGUS přes asymptomatický MM do symptomatického MM (37).

## 2.11 Další rizika provázející jedince s MGUS

### 2.11.1 Zvýšené riziko vzniku osteoporózy a patologických kostních fraktur

Osoby s MGUS mají sníženou kostní hustotu ve srovnání se stejně starou populací. To vysvětluje zvýšené riziko fraktur u jedinců s MGUS. Melton uvádí 2,7× zvýšené riziko fraktury ve srovnání s průměrnou populací a podobně i další citované práce. Vysvětluje se to zvýšenou aktivitou osteoklastů a abnormálně vysokou intenzitou resorpce kostí. Populační studie potvrdily, že u osob s MGUS je vyšší výskyt fraktur obratlů, fraktur krčku femuru a vyšší výskyt osteoporózy (38–41).

### 2.11.2 Zvýšené riziko trombembolismu

Další studie popisují zvýšené riziko venózního trombembolismu u osob s MGUS (42).

### 2.11.3 Zvýšené riziko infekcí

Dle velké populační studie obsahující 5 326 osob s MGUS a 20 161 kontrolních osob bylo zjištěno, že riziko bakteriální infekce je u osob s MGUS 2× zvýšené. Příčinou je snížení tvorby funkčních imunoglobulinů a byl i prokázán snížený počet CD4+ a CD8+ T buněk ve srovnání s osobami bez MGUS (43).

### 2.11.4 MGUS a transplantace solidních orgánů

Považovat či nepovažovat MGUS za rizikový faktor při rozhodování o provedení transplantace některého z orgánů? Na toto téma je málo analýz. Největší z nich hodnotila 1 593 pacientů po transplantaci některého orgánu s následující imunosupresivní léčbou. Autoři svou analýzu uzavírají konstatováním, že přítomnost MGUS nepředstavuje kontraindikaci orgánové transplantace. I ostatní publikace se shodují na tom, že MGUS není kontraindikací k transplantaci.

Nicméně je třeba intenzivním vyšetřením potvrdit, že se jedná o MGUS a nikoliv o MM a je vhodné mít dokumentovanou stabilitu koncentrace M-Ig po delší dobu před provedením orgánové transplantace (44). Primární AL-amyloidóza není kontraindikací orgánové

transplantace, například srdce, zatímco MM s AL-amyloidózou již je kontraindikací. Proto musí být pacienti s MGUS pečlivě vyšetřeni, protože provedení orgánové transplantace s následnou imunosupresivní léčbou by mohlo vést k akceleraci již přítomné maligní choroby.

U primární AL-amyloidózy je možno provést transplantaci srdce od vhodného dárce při izolovaném těžkém poškození srdce s tím, že hematologická léčba bude pokračovat po zotavení z transplantace. A naopak v případě poškození ledvin AL-amyloidózou se transplantace ledviny od vhodného dárce provádí až po dosažení remise.

## 2.12 Sledování pacientů s MGUS

Pacientům s MGUS i když nemají maligní chorobu, navrhujeme sledování s cílem včas prokázat případnou transformaci v maligní nemoc a včas ji začít léčit. Vyšetřujeme vždy koncentraci M-Ig a FLC a také koncentrace celkových (polyklonálních a monoklonálních) imunoglobulinů typu IgG, IgM (IgA), základní biochemii se všemi ionty včetně kalcia, krevní obraz a případně kostní denzitometrii.

Pacienti s MGUS mají také zvýšené riziko vzniku jak hematologických, tak i nehematologických maligních chorob ve srovnání s průměrnou populací. To je také třeba mít na vědomí při kontrolách těchto pacientů. A proto také při nejasnostech neváháme použít pro upřesnění informací o pacientově stavu FDG-PET/CT či FDG-PET/MR zobrazení (45, 46). Toto vyšetření nejen že pomůže zachytit časnou transformaci do MM, ale také pomůže zachytit jiná, s MGUS nesouvisějící maligní onemocnění, jak jsme dokumentovali v našich analýzách (45, 46).

Při sledování může sice někdy dojít k poklesu a vymizení M-Ig (47), není to však časté. Podrobnosti o vývoji pacientů sledovaných v ČR s MGUS uvádí Sandecká (48).

Intervaly mezi prvními vyšetřeními jsou obvykle kratší, protože nevíme, jak se bude vyvíjet křivka koncentrace M-Ig. A pokud zjistíme, že nedochází k prudkému vzestupu koncentrace M-Ig, intervaly prodloužíme až na 6–12 měsíců.

Podrobnější návod pro stratifikaci a sledování těchto pacientů je uveden v posledním doporučení České myelomové skupiny (1) a dále v doporučení *European Myeloma*

*Network* z roku 2014 (49) a doporučení, které zaznělo v roce 2021 na sjezdu Americké hematologické společnosti (50), tč. volně dostupném na PubMed.

## 3 Monoklonální gamapatie klinického významu (MGCS)

### 3.1 Definice MGCS a klasifikace

- Při histologickém a cytologickém vyšetření kostní dřeni není nález odpovídající morfologickým kritériím MM či MW anebo jiné maligní lymfoproliferaci, počet klonálních plazmocytů je podobně jako u MGUS nižší než 10%.
- Je přítomna kompletní molekula M-Ig nebo alespoň klonální lehké řetězce.
- Vzniká poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem, na rozdíl od MGUS, kdy k poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem nedochází (2–5, 51).

Klonální plazmatické buňky, které jsou podkladem MGUS typu IgG nebo IgA či FLC-MGUS, nebo klonální lymfoplazmocytární buňky, které jsou podkladem MGUS typu IgM nebo MW, mohou v některých případech produkovat pro organismus toxický M-Ig, který může poškozovat člověka (2, 51). Jde tedy o *dangerous small B-cell clone* neboli o nebezpečný klon odvozený z B-linie, který člověku ubližuje a případně jej zabíjí, jak jej nazval v roce 2006 profesor Giuseppe Merlini z Itálie (52).

Jde o velmi vzácné případy a patofyziologický mechanismus není vždy zcela jasný. Poškození monoklonálním imunoglobulinem lze dělit z různých úhlů pohledu. V roce 2018 mezinárodní kolektiv autorů, zastoupený evropskými odborníky z Francie a Itálie, ale také odborníky z Mayo Clinic, Rochester (USA), vytvořil přehledový text, v němž jednotku MGCS rozčlenili dle předpokládaného patofyziologického mechanismu poškození organismu (2). Jejich dělení obsahuje tyto podskupiny:

- poškození organismu vzniklá vlivem depozit M-Ig, nebo jeho částí, ve formě amorfni, krystalické, mikrotubulární anebo ve fibrilární formě, viz tabulka 3.3,
- poškození organismu vzniká protilátkovou aktivitou M-Ig namířenou proti tkáňovým antigenům (autoantigenům) viz tabulka 3.4,

**Tabulka 3.3** Monoklonální gamapatie klinického významu způsobená depozity kompletní molekuly monoklonálního imunoglobulinu anebo jejich části v organizované anebo neorganizované formě. Upraveno dle publikace Fermand, et al. (2018) (2)

Organizovaná struktura depozit M-Ig				
Klinická jednotka	Ultrastruktura depozit	Charakteristika vyvolávající monoklonální gamapatie	Nejčastěji postižené orgány	Citace
AL-amyloidóza	Fibrilární	Lambda LC 75 % Kappa LC 25 % M-IgM pod 10 %	Systémová (srdce v 80 %, ledviny v 70 %)	58, 59, 60
Typ I kryoglobulinemie	Mikrotubulární nebo krystalická	M-IgG nebo M-IgM	Systémové kůže +++m, ledviny, periferní nervy	70
Imunotaktoidní glomerulopatie	Mikrotubulární	CLL – like klonální proliferace v 50 %	Ledviny	4, 71
Získaný Fanconiho syndrom	Krystalická	Kappa FLC > 90 % Část VK1	Ledviny, proximální tubulopatie	61, 62
Crystal storing histiocytosis	Krystalická	Kappa FLC	Systémové (ledviny, kornea, klouby, lymfatická tkáň)	63, 64, 65
Krystalová keratopatie	Krystalická	M-IgG	Kornea	66–69
Neorganizovaná struktura depozit M-IgM				
MIDD		LCDD: (pouze FLC, v 80 % kappa VK1 a VK4) HCDD: truncated HC obvykle gama 1 a gama 3 LHCDD: FLC + truncated HC	Systémové (ledviny ve 100 % depozita v glomerulární a bazální membráně, játra ve 30 %, srdce ve 30 %)	69, 71–76
Proliferative glomerulonefritis with monoclonal immunoglobulin deposits (PGNMID)	Neorganizovaná depozita	Obvykle M-IgG3	Ledviny	2, 77
Macroglabulosis		M-IgM	Kůže (dermis)	78

CLL – chronická lymfatická leukemie; GOMMID – glomerulonefritida s organizovanými mikrotubulárními depozity M-IgM; HCDD – heavy-chain deposition disease; LCDD – light chain deposition disease; LHCDD – light- and heavy-chain deposition disease

- poškození organismu vzniká tvorbou imunitních komplexů, jejichž součástí je M-Ig s následnou aktivací komplementu,
- poškození organismu vzniká zvýšenou tvorbou cytokinů (interleukinů) a M-Ig s touto zvýšenou tvorbou nějak souvisí, podrobnější patofyziologie těchto procesů není známa (2, 51),
- patofyziologie poškození organismus zatím vůbec není známa.

V témže roce 2018 zveřejnili Go a Rajkumar z Mao Clinic přehled MGCS z úhlu pohledu orgánové lokalizace poškození (53). Orgánové rozčlenění jednotlivých jednotek spadajících do kategorie MGCS uvádí tabulka 3.5. V našem textu se přidržíme patofyziologického členění těchto chorob. Jednotka MGCS byla přijata hematologickou komunitou v USA a v roce 2020 jí byla věnována samostatná kapitola v edukační knize vydávané u příležitosti sjezdu Americké hematologické společnosti.

Přehled známých forem poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem jsme zveřejnili v časopise Vnitřní lékařství v roce 1993 (54, 55). Od té doby uplynulo třicet let a za tu dobu přibýlo klinických jednotek,

u kterých nyní panuje přesvědčení, že M-Ig je vyvolávajícím činitelem a prohloubilo se poznání této kapitoly medicíny, proto jsme této kapitole znovu nastavili zrcadlo.

Poznání, že níže popsané klinické poruchy souvisí s M-Ig, má i terapeutickou konsekvenci – snažit se eradikovat M-Ig, i když není prokázána maligní infiltrace kostní dřeně. Proto jsme připravili jejich velmi stručný přehled s citacemi jak českých, tak zahraničních publikací, z nichž se o jednotlivých typech poškození lze dozvědět podrobnosti nutné k ošetřování nemocných.

### 3.2 MGCS způsobená depozity kompletních molekul M-Ig nebo jejich částí

Depozita M-Ig či jeho částí způsobují několik již poměrně dobře známých klinických jednotek, které se obvykle klasifikují dle ultrastrukturální charakteristiky. Tato depozita bývají buď nějakým způsobem organizována, nebo jsou zcela neorganizovaná, čili amorfní. Všechny typy těchto patologických depozit velmi často poškozují ledviny (56, 57).

Amyloidóza z lehkých řetězců (AL) je neznámějším zástupcem chorob ze skupiny

MGCS s fibrilárními depozity (58–60). Dva typické projevy AL-amyloidózy, makroglosii a krvácení do víček ilustrují obr. 3.1 a 3.2.

Získaný Fanconiho syndrom je způsoben precipitací lehkých řetězců obvykle typu kappa. Tyto řetězce se deponují lokálně v ledvinách, kde formují krystalické struktury poškozující proximální renální tubuly. To má za následek vznik tubulárních poruch typických pro získaný Fanconiho syndrom (61, 62).

Akumulace krystalů M-Ig v lysozomech makrofágů v kostní dřeni, v lymfatických uzlinách a v dalších lymfatických tkáních je charakteristickým rysem choroby pojmenované *crystal storing histiocytosis* nebo také *immunoglobulin storing histiocytosis*.

Tento typ depozit má ve svém označení termín *histiocytóza* a jen zdůrazňujeme, že nejde o klonální proliferující histiocytózu či onemocnění vycházející z histiocytární linie. Zde se termínem histiocytóza míní, že jsou nepatrně zmnožené histiocyty, které ukládají vytvořené krystalky monoklonálního imunoglobulinu (63–65).

Krystalická keratopatie obvykle vzniká tvorbou krystalických depozit M-Ig v rohovce (66–69).



**Tabulka 3.4** Monoklonální gamapatie klinického významu a její projevy způsobené vazbou M-Ig na autoantigeny a dalšími mechanismy. Upraveno dle publikace Ferman, et al. (2018) (2)

Protilátkové aktivity				
	Mechanismus	Hlavní charakteristika monoklonální gamapatie	Nejčastěji postižené orgány	Citace
Typ II smíšená kryoglobulinemie	Monoklonální IgM se váže na polyklonální IgG	M-IgM	Imunitními komplexy způsobená vaskulitida s poškozením kůže, ledvin periferních nervů	113–116
Získaný angioedém, získaný deficit C1 inhibitoru	C1 inhibitor	M-IgM	Angioedém	105–108
Von Willebrand disease	vW faktor	M-IgM	Krvácení	109
Bulózní kožní onemocnění	Vazba M-IgA na dermoepidermální junkci	M-IgA, M-IgA	Kožní puchýře typu pemphigu	85–87
Cold agglutinin disease	Vazba M-IgM na erytrocyty	M-IgM	Chladem indukovaná intravaskulární hemolýza	110–112
IgM periferní neuropatie	Vazba M-IgM na antigeny periferních nervů (MAG)	M-IgM	Ataxická polyneuropatie	88–104
CAP ( <i>complement alternative pathway activation</i> )	Nejasný mechanismus, zřejmě M-Ig namířený proti regulačnímu proteinu	M-IgG	Ledviny	122–125
Nejasná souvislost M-Ig s nadprodukcí cytokinů				
POEMS syndrom	VEGF	Lambda LC téměř vždy, v 50 % M-IgA Osteosklerotická kostní ložiska	Periferní nervy ve 100 % a další manifestace	131–133
Zatím neobjasněné mechanismy				
Capillary leak syndrome		M-IgG, vzácně M-IgA	Systémové	156–163
TEMPI syndrom		M-IgG	Systémové	164–166
Neutrofilní dermatóza		M-IgA > 80 % vyjma Sweet syndromu, do této kategorie patří pyoderma gangrenosum, Sweet syndrom, subcorneal pustular dermatosis a erythema elevatum diutinum	Kožní projevy různého typu	85–87, 141–143
Získané onemocnění <i>cutis laxa</i>		M-IgG často společně s gama HCDD	Kožní, ale i další – plíce a trávicí trakt	153, 154
Skleromyxedém		M-IgG	Kůže a další lokalizace	144
Skleredém		M-IgG	Pouze kůže	145–148
Syndrom Schnitzlerové	Získaná autoinflamatorní choroba s deregulací IL-1	M-IgM	Kůže, systémové příznaky + osteosklerotická ložiska	155
Sporadic late onset nemaline myopathy		Dominantně M-IgM	Poškození kosterních svalů	167–171

CAP – complement alternative pathway; CANOMAD – chronic ataxic neuropathy ophthalmoplegia, monoclonal IgM, cold agglutinins, antidiarrhoeal antibody; HCDD – heavy-chain deposition disease; POEMS – polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, skin disorders; TEMPI – teleangiectasia, erythrocytosis with elevated erythropoietin level, monoclonal gammopathy, perinephritic fluid collection, intrapulmonary shunting

Někdy také typ I kryoglobulinu může tvořit krystalické bílkovinné struktury. Monoklonální a smíšené kryoglobulinemie mohou tvořit mikrotubulární depozita s, nebo bez vaskulitidy, v závislosti na složení kryoglobulinu v postiženém orgánu (70).

Imunotaktoidní glomerulopatie nebo glomerulonefritida s organizovanými mikrotubulárními depozity M-Ig poškozuje výlučně ledviny ve formě mikrotubulárních depozit M-Ig, aniž by byly známky kryoglobulinemie (4, 71).

MGCS s neorganizovanými depozity jsou prezentovány dominantně nemocí zvanou **Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease – MIDD**. Tato neorganizovaná depozita tvoří granulární tečkovitá depozita podél bazální membrány. Depozita obvykle obsahují volné lehké řetězce **Light Chain Deposition**

**Disease – LCDD**, někdy obsahují těžké řetězce **Heavy Chain Deposition Disease – HCDD**, anebo obsahují obojí, **Light chain and Heavy chain Deposition Disease – LHCCD**. MIDD predominantně postihuje glomerulární a tubulární části ledvin, ale může mít i systémové projevy (69, 72–76).

M-Ig může vyvolávat proliferativní glomerulonefritidu s depozity monoklonálního imunoglobulinu **Proliferative Glomerulonephritis with Monoclonal Immunoglobulin Deposits – PGNMID**. Zde dochází k deponování M-IgG (nejčastěji IgG3) a komplementu v glomerulárních kapilárách a mesangiu, takže výsledný

**Obr. 3.1** Amyloidová depozita v jazyku způsobují makroglosii, a proto jsou na jazyku zřetelně otlačené zuby. Dalším častým problémem je fragilita kapilár. Proto jsou výjimečně na jazyku zřetelné hemoragie

**Obr. 3.2** Krvácení do víček je dalším typickým projevem AL-amyloidózy. Za zapůjčení obrázku pacientky s masivním orbitálním krvácením děkují primáři Janu Simonidesovi. Pacientka s méně zřetelnými hemoragiemi na víčku je po iniciační léčbě již 15 let v kompletní remisi



obraz se podobá imunitními komplexy mediované glomerulonefritidě (4, 77). Na rozdíl od MIDD je PNMID omezena pouze na ledviny.

Zcela výjimečně amorfní M-Ig depozita jsou ukládána v jiných tkáních, jako například u makroglobulinózy, kdy vznikají intradermální depozita M-IgM (78).

Glomerulární intrakapilární tromby tvořené IgM jsou velmi vzácnou komplikací WM s hyperviskozitou (79).

Odlitková nefropatie je tvořena lehkými řetězci (FLC – cast nephropathy), ale ta je vý-

sledkem masivní produkce nefrotoických FLC, což již signalizuje mohutnou populaci maligních buněk, a to již nepatří do klinického spektra MGSC, ale je to také velmi častá forma poškození ledvin u pacientů s MM (80–82).

### 3.3 MGCS způsobená protilátkovou aktivitou M-Ig

M-Ig může nabývat vlastností autoprotilátky, vázat se na různé tělu vlastní autoantigeny, a tak poškozovat četné tkáně.

#### 3.3.1 Ledvinné poškození

Zaměření M-Ig proti kolagenu IV nebo proti fosfolipázovému receptoru A2 bylo dokumentováno ve vzácných případech s poškozením bazální membrány glomerulů, způsobujícím membránovou glomerulopatii (83, 84).

#### 3.3.2 Bulózní kožní poškození

M-Ig může být příčinou bulózních kožních chorob s prokázanou protilátkovou aktivitou zaměřenou na kolagen VII (85–87). Tato diagnóza vyžaduje morfologický průkaz lineárních imunoglobulinových depozit v oblasti dermoepidermální junctiony s průkazem toho samého imunoglobulinu a typu lehkého řetězce, jako má cirkulující M-Ig (87). Případ bulózního onemocnění, které provázelo MGUS typu IgA a později MM a po dosažení kompletní remise MM zcela vymizelo, jsme popsali v roce 2009 (86).

Bulózní kožní poškození, takzvaný IgA pemphigus, uvádí obr. 3.3. U této pacientky po dosažení kompletní remise kožní morfy vymizely a při recidivě nemoci se opět navrátily, což potvrzuje, že monoklonální imunoglobulin typu IgA se podílel na etiologii těchto puchýřků.

V některých případech ale imunohistochemické barvení může prokázat depozita nemonoklonálních imunoglobulinů, což lze interpretovat tak, že přítomnou protilátkou není M-Ig, ale že protilátky jsou produkovány autoreaktivními polyklonálními B buňkami,

**Tabulka 3.5** Členění poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem dle dominující orgánové lokalizace. Upraveno dle Go RS, Rajkumar SV (53)

Název jednotky (citace)	Klinická charakteristika jednotky	Patofyziologie vzniku poškození
Kožní formy poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem		
Získaný angioedém, neboli získaný deficit C1 inhibitoru (3, 105–108, 161–163)	Opakované ataky angioedému bez urtiky či pruritu	Protilátky proti inhibitoru C1 esterázy
Kryoglobulinemie (3, 70, 113–116)	Akrocyanóza, purpura, kožní ulcerace, periferní neuropatie, artralgie, glomerulonefritida	Precipitace M-Ig nebo vazba M-IgM polyklonální IgG v chladu s tvorbou imunokomplexů. Důsledkem jsou pak vaskulitidy či hyperviskozita
Nekrobiotický xantogranulom Xantoma planum (3, 117–121)	Žluto-oranžové papule/plaky někdy s ulcerací. Lokalizace na víčku způsobuje proptózu, ale lokalizace může být kdekoliv, játra, kardiopulmonální systém	Nejasná, spekuluje se že M-Ig se váže na lipoproteiny a tyto komplexy akumulují pěnité histiocyty (foamy cells)
Syndrom Schnitzlerové (3, 155)	Ataky urtiky s bolestí kostí, kožními změnami a známkami zánětlivé reakce	Nejasný mechanismus
Skleromyxedém (3, 144, 180)	Voskovité papuly nebo plaky, artralgie, může být i restriktivní plicní porucha	Nejasný, možná stimulační role M-Ig na tvorbu mucinu a fibrózy
Sklerodém (3, 145–152, 180)	Infiltrace podkoží mucinovými hmotami ztuhnutí kůže obstrukce	Nejasný, možná stimulační role M-Ig na tvorbu mucinu a fibrózy, podobně jako u tyreoidní orbitopatie, kde je ale mucin produkován jen lokálně v orbitě
Cutis laxa (volná kůže) (3, 153, 154)	Narušení elasticity kůže	Nejasný mechanismus

Tabulka 3.5 Pokračování

Endokrinologické poškození monoklonálním imunoglobulinem		
Inzulínový autoimunitní syndrom (173)	Epizodické stavy zmatenosti, pocení závratě, letargie, palpitace, křeče – známky hypoglykemie	M-Ig se váže na inzulín. Výsledná hyperglykemie podporuje další uvolňování inzulínu. Nakonec pro nadbytek inzulínu dochází k hypoglykémii
Hematologické formy poškození monoklonálním imunoglobulinem		
Získaný von Willebrandův syndrom (99, 134–140)	Modřiny, krvácení z mukóz, krvácení do měkkých tkání vlivem snížené koncentraci faktoru 8	M-Ig namířený proti von Willebrandovu faktoru s jeho následným odstraněním nebo interference s jeho vazbou na trombocyty či kolagen
Získaný atypický hemolyticko-uremický syndrom (126–130)	Anémie, selhání ledvin	M-Ig zasahuje do alternativní cesty aktivace komplementu
Nemoc chladových aglutininů (110–112)	Akrocyanóza, aglutinace erytrocytů v chladu intravaskulární hemolytická anémie, většinou IgMκ-MGUS či MW	M-IgM namířené proti antigenu erytrocytů Ii, v chladu dojde k navázání a akrocyanóze a na to naváže komplementem mediovaná hemolýza
TEMPI syndrom (164–166)	Teleangiektázie, erytrocytóza, zvýšená hladina erytropoetinu, MGUS, perinefrické kolekce tekutin a intrapulmonální zkraty	Nejasná
Poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem		
Glomerulopatie vazbou protilátek na bazální membránu (4, 83, 84, 181, 182)	Hematurie, proteinurie	Protilátka proti bazální membráně
C3 glomerulonefritida (4, 122–125, 181, 182)	Hematurie, proteinurie	Protilátka proti C3 konvertáze nebo faktoru B, nebo H nebo I komplementu, způsobující C3 depozita v glomerulech
Nemoc denzních depozit ( <i>Dense deposit disease</i> ) (4, 69, 72–76, 181, 182)	Hematurie, proteinurie	Protilátka proti C3 konvertáze nebo faktoru B, nebo H nebo I komplementu, způsobující C3 depozita v glomerulech
Fibrilární glomerulonefritida (4, 181, 182)	Hematurie, proteinurie, zhoršení funkce ledvin, obvykle při IgG-MGUS	Fibrilární depozita M-Ig v glomerulech
Imunotaktoidní glomerulonefritida ( <i>Immunotactoid glomerulonephritis</i> ) (4, 71, 181, 182)	Hematurie, hypertenze, proteinurie, zhoršení funkce ledvin, obvykle při IgG-MGUS	Mikrotubulární depozita imunoglobulinů v glomerulech
Proximální tubulopatie způsobená lehkými řetězci ( <i>Light-chain proximal tubulopathy</i> ), zde patří i Fanconiho syndrom (4, 61, 62)	Aminoacidurie, hyperfosfaturie, normoglykemická glykosurie, proximální renální tubulární acidóza obvykle FLC MGUS typu FLC κ	Přímé toxické poškození proximálních renálních tubulů volnými lehkými řetězci (FLC)
Membránová nefropatie ( <i>Membranous nephropathy</i> ) (4, 83, 84, 181, 182)	IgG3κ-MGUS. Poškození glomerulární membrány s proteinurií	Protilátka proti A2 receptoru fosfolipázy
Choroba z ukládání monoklonálního imunoglobulinu ( <i>Monoclonal immunoglobulin deposition disease – MIDD</i> ) (4, 69, 72–76, 181, 182)	Hematurie, hypertenze, proteinurie, renální poškození, nejčastěji u κ-MGUS	Granulární depozita imunoglobulinů v glomerulech
Progresivní glomerulonefritida s depozity M-Ig ( <i>Progressive glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits</i> ) (4, 181, 182)	Hematurie, hypertenze, proteinurie, poškození funkce ledvin Obvykle při IgG3κ-MGUS	Granulární depozita imunoglobulinů v glomerulech
Neurologické poškození monoklonálním imunoglobulinem		
CANOMAD (5, 89)	Chronická ataxie, neuropatie, oftalmoplegie, při IgM-MGUS, chladových aglutininech a anti-disialosylovým protilátkám	Protilátky proti disialosyl gangliosidům
POEMS (5, 131–133)	Polyneuropatie, organomegalie, endokrinopatie, kožní změny, nejčastěji λ-MGUS,	Nejasná
Senzomotorická neuropatie ( <i>Sensorimotor neuropathy</i> ) (5, 72–74)	Distální, demyelinizační, symetrická neuropatie (ataxie, postižení motorických vláken jen mírné, obvykle při IgM-MGUS)	Protilátka proti <i>myelin-associated glycoprotein – MAG</i> , gangliosidům nebo asialo-GM1
Sporadická získaná nemaligní myopatie ( <i>Sporadic late-onset nemaline myopathy</i> ) (167–171)	Svalová slabost a atrofie, která může vyústit v respirační selhání a kongestivní kardiální selhání	
Oční		
Korneální depozita mědi ( <i>Corneal copper deposition</i> ) (174)	Snížená zraková ostrost, difúzní nahnědlé zbarvení rohovky, hypercupremie, často při IgG-MGUS	Rohovková depozita M-Ig se silnou afinitou k mědi
Krystalová keratopatie ( <i>Crystalline keratopathy</i> ) (66–69)	Snížená zraková ostrost, opacita rohovky, nejčastěji při IgGκ-MGUS	Korneální depozita M-Ig formujících krystalické struktury
Jiné formy poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem		
Acquired capillary leak syndrome (156–159)	Opakované ataky anebo chronický problém: hypovolemický šok s generalizovaným edémem a zvýšeným počtem erytrocytů v krevním obrazu způsobených hemokoncentrací	Nejasný mechanismus
Histiocytóza s ukládáním krystalů imunoglobulinů ( <i>Crystal-storing histiocytosis neboli monoclonal immunoglobulin storing histiocytosis</i> ) (63–65)	Akumulace histiocytů s depozity imunoglobulinu v krystalické struktuře. Postižena bývá kostní dřeň, exokrinní žlázy, ledviny, trávicí trakt, lymfatické uzliny a slezina	Akumulace lehkých řetězců ve formě krystalických struktur v histiocytech



jako je tomu u autoimunitní cytopenie asociované s lymfoidními chorobami (85, 87).

### 3.3.3 Neurologické poškození

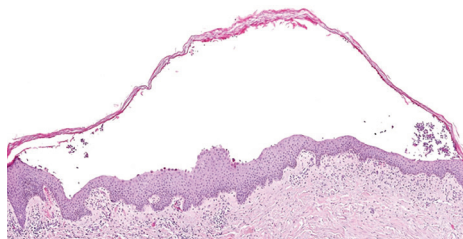
Diferenciální diagnostika neurologického postižení je velmi obtížná. Je plně v rukou neurologů. Jejich diagnostické postupy jsou založeny na primárním stanovení typu neurologické poruchy dle klinického a elektrofyziologického obrazu postižení. Dle tohoto typu určí možný podíl autoprotilátek, které se snaží prokázat, případně souvislost s prokázaným monoklonálním imunoglobulinem a dle toho se s hematology domluví na léčbě.

#### 3.3.3.1 Asociace neuropatie a monoklonální gamapatie

Monoklonální gamapatie je často asociována s různými typy symetrických i asymetrických periferních neuropatií. Nejčastěji je postižení periferních nervů prokazováno u pacientů s M-IgM, zatímco u M-IgG a M-IgA je asociace s neuropatií méně častá a kauzální spojitost je u nich méně jednoznačná. Výskyt polyneuropatie či vícečetné mononeuropatie se u pacientů s M-IgM popisuje přibližně v 15 %. Naopak monoklonální imunoglobulin je prokazován až u 10 % pacientů s jinak idiopatickou polyneuropatií, což významně přesahuje populační výskyt (1–3 %). Polyneuropatie jsou u pacientů s M-IgM až v 70 % asociovány s výskytem protilátek proti myelin-asociovanému glykoproteinu a/nebo proti glykolipidům, tj. gangliosidům případně sulfatidům. Ve více než polovině případů se jedná o demyelinizační autoimunitně podmíněné a tedy kauzálně léčitelné typy polyneuropatií, jejichž správná identifikace umožní patofyziologicky zaměřenou terapii s potenciálem stabilizace či dokonce zlepšení klinického stavu pacienta. Tato situace je zásadně odlišná od axonálních polyneuropatií (které jsou obecně daleko častější a mohou se vyskytovat i u pacientů s M-Ig), u nichž je terapie ve většině případů pouze symptomatická, onemocnění přirozeně progreduje a zástava progresu či dokonce zásadní zlepšení stavu nervových struktur je málo pravděpodobné. Správná klasifikace typu polyneuropatie je tedy u pacientů s M-Ig mimořádně důležitá a může klíčovým způsobem ovlivnit prognózu pacienta. Demyelinizační neuropatie aso-

**Obr. 3.3** IgA pemphigus. Zobrazené morfy provázely pacientku po celou dobu, po kterou byla sledována jako MGUS. Po transformaci do mnohočetného myelomu byla podána léčba, která vedla ke kompletní remisi. S vymizením monoklonálního imunoglobulinu vymizely i pemphigové morfy a opět při recidivě myelomu se tyto navrátily. To potvrzuje etiopatogenetickou souvislost kožních morfů s monoklonálním imunoglobulinem, stejně jako imunofluorescenční průkaz imunoglobulinu IgA v excidované pemphigové morfi

Histologie puchýřku při IgGA pmhigu



Před léčbou



Průkaz IgA v dermis



Po léčbě



ciované s M-Ig představují do značné míry kontinuální spektrum, které však lze arbitrárně rozdělit do několika charakteristických syndromů, které jsou mimo jiné asociovány s různými typy autoprotilátek. Zejména se jedná o následujících typů demyelinizačních neuropatií:

#### 3.3.3.2 Distální symetrická převážně senzitivní primárně demyelinizační polyneuropatie s M-IgM

(Distal acquired demyelinating sensory neuropathy with M-protein – DADS-M)

Tento typ neuropatie provázený senzitivní ataxií a tremorem představuje nejčastější typ M-IgM asociované polyneuropatie. DADS je distálním typem níže uvedeně chronické zánetlivé polyneuropatie (CIDP). Asi u 1/2–2/3 těchto pacientů jsou prokazovány protilátky zaměřené proti myelin-asociovanému glykoproteinu (Myelin-Associated Glycoprotein – MAG). Tito pacienti se liší z hlediska odpovědi na terapii a jejich identifikace je proto důležitá (5, 88–99).

Dominantním klinickým příznakem bývají zpočátku zejména bolesti a parestezie. Progrese onemocnění je obecně pomalá, během 1–2 dekád však u většiny pacien-

tů způsobuje závažnou disabilitu zejména z důvodu těžké ataxie DKK s poruchou chůze. Přítomnost anti-MAG protilátek popisují některé práce i u části pacientů s M-IgM asociovanou axonální či smíšenou axonálně-demyelinizační senzitivní či senzitivně-motorickou polyneuropatií. Otázkou však zůstává validita hodnocení demyelinizačního podílu postižení v této skupině pacientů, protože zejména po delším trvání postižení narůstá axonální podíl, zatímco preexistující demyelinizační rysy postižení již nemusejí být jednoznačně patrné.

#### 3.3.3.3 Asociace chronické imunitně podmíněné demyelinizační ataktické senzitivně-motorické polyneuropatie s oftalmoparézou, M-IgM, chladovými aglutininy a průkazem antigangliosidových protilátek

(Chronic ataxic neuropathy, ophthalmoplegia, M-Ig paraprotein, cold agglutinins, and disialosyl antibodies – CANOMAD).

Je to velmi vzácná porucha. Nejčastěji prokazovanými antigangliosidovými protilátkami u tohoto syndromu jsou protilátky proti antigenům GD1b, GD3, GT1b a GQ1b. Pacienti mají často výraznou senzitivní ataxii a pozitivní senzitivní symptomy charakteru



parestezií a bolesti. Časté jsou okohybné poruchy, případně poruchy polykání a to trvalé či intermitentně se vyskytující (5, 88–99).

### 3.3.3.4 Chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (CIDP)

Jedná se o senzitivně-motorickou či převážně motorickou polyneuropatii, způsobující distální i proximální slabost zejména dolních končetin. Monoklonální imunoglobulin je dle publikovaných prací prokazován u více než 20 % pacientů s CIDP. Tento typ polyneuropatie bývá častější u pacientů s M-IgG a M-IgA a je také častější u pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií či mnohočetným myelomem (5, 88–99).

### 3.3.3.5 Asymetrické formy multifokálních demyelinizačních autoimunitně podmíněných neuropatií

Jde opravdu o velmi vzácné typy postižení. Recentní publikace prokazují výskyt M-Ig asi u 25 % pacientů s těmito formami periferní neuropatie, většinou jde o M-IgM. Jedná se zejména multifokální motorickou neuropatii (multifocal motor neuropathy – MMN) charakterizovanou vícečetnými čistě motorickými lézemi různých periferních nervů. Postižení vede k rozvoji asymetrických chabých paréz většinou iniciálně na HKK, bez senzitivních symptomů. Tento typ polyneuropatie bývá asociován s výskytem protilátek proti GM1 gangliosidům.

Multifokální asymetrickou demyelinizační senzitivně-motorickou polyneuropatii (multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy – MADSAM), která je senzitivně-motorickou variantou předchozího onemocnění, obvykle bez průkazu anti-GM1 protilátek. Představuje určitý přechod mezi CIDP a MMN (5, 88–99).

### 3.3.3.6 Léčba výše uvedených neuropatií

U všech výše uvedených typů polyneuropatií (DADS, CIDP, MMN, MADSAM, CANOMAD) lze kromě fyzioterapie a případně symptomatické léčby neuropatické bolesti terapeuticky využít postupy ovlivňující průběh onemocnění, tedy aplikaci intravenózních imunoglobulinů (IVIG), plazmaferézu a u některých forem (CIDP, MADSAM) také kortikoidy. Tyto postupy jsou obvykle používány

jako léčba první linie a mají potenciál zlepšit klinický stav pacientů a významně zpomalit progresi onemocnění. Část pacientů vyžaduje duální terapii, například IVIG + kortikoidy, případně kombinaci IVIG a intenzivnějších léčebných postupů uvedených níže (5, 89–104).

U pacientů s anti-MAG protilátkami a také u pacientů s DADS-M, CANOMAD a některých forem MADSAM asociovaných s výskytem M-Ig jsou výše popsané terapeutické přístupy často nedostatečně účinné. V takových případech je vhodné zkusit léčbu potlačující tvorbu autoprotilátek. V této indikaci je v odborné literatuře popsáno použití následujících preparátů: rituximabu, případně novějších léků, obinutuzumabu, ibrutinibu či jeho novějších derivátů, které však zatím u nás nejsou dostupné (acalabrutinib, zanubrutinib), případně venetoclax, anebo léků ze skupiny klasických cytostatik: cyklofosamid, chlorambucil, azathioprin, fludarabin či bendamustin). Možným řešením je i kombinace těchto agresivnějších léčebných přístupů s výše popsanými prvoliniovými terapiemi demyelinizačních polyneuropatií. Podle některých publikovaných případových studií je ke zvážení aplikace rituximabu či dalších agresivnějších léčebných strategií i u pacientů s ostatními typy M-IgM asociovaných demyelinizačních polyneuropatií, pokud nejsou prvoliniové postupy dostatečně účinné (5, 90–104).

### 3.3.3.7 Axonální či smíšené axonálně demyelinizační neuropatie

Kromě popsaných demyelinizačních neuropatií je především u pacientů s M-IgG a M-IgA a menšího podílu pacientů s M-IgM popisován zvýšený výskyt axonální (či smíšené axonálně-demyelinizační) distální senzitivně-motorické polyneuropatie, podobné idiopatickým typům polyneuropatií a nesplňující kritéria primárně demyelinizačních postižení. Také tato skupina je zřejmě vysoce heterogenní a lze z ní vydělit několik různých skupin:

■ Některé práce prokazují výskyt anti-MAG protilátek i u menší části těchto pacientů zejména s M-IgM. Otázkou je správnost stanovení typu polyneuropatie, resp. validity hodnocení demyelinizačního podílu postižení, protože po delším trvání postižení narůstá podíl axonální složky, zatímco demyelinizační podíl již nemusí

být zřetelně patrný. I u těchto pacientů je jistě vhodné zvážit alespoň terapeutický pokus s léky doporučenými u DADS-M s anti-MAG protilátkami popsaný výše.

■ Zejména u asymetrických forem polyneuropatie je možným vysvětlením vaskulitida. Tuto diagnózu významně podporuje průkaz kryoglobulinů, definitivní stanovení diagnózy je možné provést z biopsie periferního nervu (nejčastěji nervus suralis). Také v tomto případě je indikována nescifická léčba kortikoidy, IVIG případně dalšími preparáty, velmi podobně jako v případě demyelinizačních neuropatií (5, 90–104).

■ U některých pacientů především s M-IgG či M-IgA může být axonální neuropatie podmíněna AL-amyloidózou. Onemocnění je způsobeno ukládáním lehkých řetězců monoklonálních imunoglobulinů (především typu lambda) do různých tkání a má většinou multiorgánovou manifestaci. Polyneuropatie bývá distální symetrická axonální, dominantně senzitivní s výraznými pozitivními senzitivními symptomy charakteru parestezií a neuropatické bolesti, lokalizovanými především akrálně na dolních končetinách s postupným proximálním šířením. Současné jsou časté a výrazné symptomy dysfunkce autonomního nervového systému (ortostatická intolerance, zácpy či průjmy, pocit časného nasycení, poruchy potivosti, sexuální a/nebo genitourinární dysfunkce). Frekventní bývá také oboustranný syndrom karpálního tunelu, často s nižší účinností operačního řešení. Polyneuropatie postihuje predilekčně tzv. tenká nervová vlákna (při jejich výhradním postižení nemusí mít polyneuropatie odpovídající korelát na EMG vyšetření a je nutné objektivizovat ji jinými metodami, např. kožní biopsií). Kromě postižení periferních nervů jsou typicky postiženy i další orgány a orgánové systémy: typický je výrazný váhový úbytek, časté je srdeční selhání, renální či hepatální dysfunkce, oční změny apod. Diagnosticky lze provést biopsii tukové tkáně případně periferního nervu, pomoci může také kardiologické vyšetření. Pokud se prokáže souvislost neuropatie s AL-amyloidózou, je indikována standardní léčba AL-amyloidózy (90–104).

■ V ostatních případech je kauzální souvislost polyneuropatie s M-Ig daleko méně jednoznačná a její terapeutická ovlivnitelnost je omezená. U těchto pacientů není výskyt polyneuropatie obvykle asociován s průkazem relevantních autoprotilátek a autoimunitní etiologie postižení se spíše nepředpokládá. Postupy používané v léčbě demyelinizačních typů polyneuropatií nejsou proto dle publikovaných studií dostatečně účinné. Popisován je pouze efekt rituximabu v ojedinělých případech, otázkou však je správnost stanovení diagnózy u těchto pacientů (tedy otázka, zda také nešlo o primárně demyelinizační typ postižení). Pacientům lze obecně nabídnout pouze fyzioterapii a v případě výskytu pozitivních senzitivních symptomů charakteru parestezií či neuropatické bolesti také antineuralgickou terapii.

### 3.3.4 Získaný angioedém a získaná von Willebrandova choroba

Získaný deficit C1 inhibitoru může být způsoben protilátkovou aktivitou M-Ig s inhibičním vlivem na tyto proteiny. Zřejmě s nimi vytváří komplexy a akceleruje katabolismus těchto proteinů (105–108).

A protilátkovou aktivitou M-Ig, hlavně typu M-IgM, se vysvětlují některá pozorování vzniku získané formy von Willebrandovy choroby (109).

### 3.3.5 Nemoc chladových aglutininů

V případě nemoci chladových aglutininů vyvolává expozice chladu ischemické problémy prochlazených akraálních částí těla a indukuje intravaskulární hemolýzu vazbou M-IgM na autoantigeny erytrocytů. Typické projevy, akrocyanóza, okamžitou aglutinaci při vystříknutí krve na misku a známky intravaskulární hemolýzy ve zkumavce ilustruje obr. 3.4.

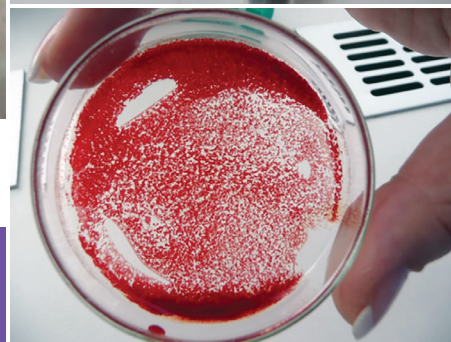
Tato vazba nastartuje komplementem mediovanou intravaskulární hemolýzu. Proto také vzestup koncentrace komplementu při infekcích zvýší intenzitu hemolýzy a prohloubí anémii (110–112). Hemolýzu lze zastavit podáním léčebné protilátky proti C5 složce komplementu, neboli anti-C5 protilátky, zvané eculizumab. Tato protilátka má potenciál rychle zastavit hemolýzu způsobenou chladovými aglutininy IgM – v chladu akrocyanóza, aglutinace na sklíčku a hemolýza ve zkumavce při pokojové teplotě

**Obr. 3.4** Monoklonální imunoglobulin typu IgM může mít vlastnosti chladových aglutininů. Typická je akrocyanóza, fialový ušní boltec v zimě. Po odběru krve je zřetelné červené sérum jako známka intravaskulární hemolýzy i při pokojové teplotě. Při vystříknutí krve na podložní skleněnou chladnou misku dochází okamžitě k aglutinaci. Problémem pacientů s chladovými aglutininy jsou infekce, protože při infekci se zvýší tvorba komplementu, a tím se zvýší i intenzita hemolýzy



Chladové aglutininy IgM – v chladu akrocyanóza, aglutinace na sklíčku a hemolýza ve zkumavce při pokojové teplotě

Problém pacientů s chladovými aglutininy – infekce (horečka) zvýší koncentraci komplementu a výrazně zvýší intenzitu hemolýzy



vými aglutininy (112). Pokud nejde o kritický stav, podává se obvykle kombinace rituximabu, dexametazonu a bendamustinu s cílem potlačit tvorbu M-IgM, který má vlastnost chladového aglutininu (111).

### 3.3.6 Kryoglobulinemie

Při smíšené kryoglobulinemii typu II se M-IgM váže na Fc část polyklonálních imunoglobulinů typu IgG a vzniká revmatoidní faktor. Depozice těchto imunitních komplexů monoklonálního IgM s polyklonálním IgG ve stěnách cév vede k aktivaci komplementu a tvorbě perivaskulárních infiltrátů charakteristických pro leukocytoklastickou vaskulitidu (96, 113–116). Podrobněji se problému kryoglobulinemie věnujeme v textu o Waldenströmova makroglobulinemii, protože kryoglobulin bývá nejčastěji typu IgM, kam jsme umístili i obrázky tohoto postižení.

### 3.3.7 Xantomatóza a xantogranulom

Monoklonální protilátky mohou způsobit intracelulární akumulaci imunitních komplexů složených z monoklonálního imunoglobulinu

a z lipoproteinů (lipidů). Tímto patofyziologickým mechanismem se dnes vysvětluje vznik xantomatózy a xantogranulomatózy, které jsou také asociovány s M-Ig. Xantomatóza je charakteristická intracelulární akumulací cholesterolového materiálu v makrofázích, které se akumulují v kůži v okolí vaziva šlach a tvoří ložiska pěnitých buněk neboli *foamy cells* (117).

Xantomy bývají distribuovány difúzně, dominantně v ohbích končetin, ale i na trupu a obličeji. Na obr. 3.5 je náš pacient s kožní xantomatózou.

Akumulace takto definovaných imunitních komplexů (M-Ig + lipoprotein) může být však také asociovaná se zánětlivou složkou v pěnitých infiltrátech a získat charakter nekrobiotického xantogranulomu (117–121).

Nekrobiotický xantogranulom bývá často lokalizován periorbitálně, ale může postihovat i nitro orbity, ale může být lokalizován kdekoliv v těle. Na obr. 3.6 je periokulární forma nekrobiotického xantogranulomu. A na obr. 3.7 je xantogranulom v podkoží končetiny a dále obraz xantogranulomu při FDG-PET/CT zobrazení.



**Obr. 3.5** Xantomatóza kůže u pacienta s MGUS typu IgG, později se objevil u tohoto pacienta i nekrobiotický xantogranulom



**Obr. 3.6** Nekrobiotický xantogranulom víček, který bývá často spojen s astmatem. Pokud masy xantogranulomu zasahují i do očníce, může být narušen zrak. a) Nekrobiotický xantogranulom víček u pacientky s MGUS typu IgM b) Orbitální xantogranulom infiltrující také svaly orbity, bez další diseminace



**Obr. 3.7** Žlutavé morfy xantogranulomu v podkoží. Při FDG-PET/CT zobrazení xantogranulom intenzivně akumuluje FDG, a proto je jeho vývoj velmi dobře hodnotitelný pomocí FDG-PET/CT



Normolipemická xantomatóza je asociována s M-Ig a abnormalitami komplementu s nízkými hladinami C4. M-IgG se na procesu podílí svou protilátkovou aktivitou a interakcí s různými lipoproteiny, s nimiž tvoří imunitní komplexy s následnou akumulací v makrofázích a s případnou aktivací komplementu. Ložiska makrofágů akumulujících lipidy vytvářejí typická ložiska pěníných buněk (117).

### 3.4 MGCS způsobená alternativní cestou aktivace komplementu (Complement Alternative Pathway activation – CAP)

#### 3.4.1 C3 glomerulopatie (C3G)

C3G je vzácná skupina chronických onemocnění ledvin charakterizovaná depozicí C3 proteinu v glomerulech. Dle denzity depozitů se rozlišují 2 subtypy: DDD – nemoc s ukládáním denzních depozitů a C3GN-C3 glomerulonefritida. Nemoc je způsobena aktivací komplementu alternativní cestou (Complement alternative pathway – CAP). C3G se vyskytuje jak v dětském věku, tak i u dospělých.

U pacientů ve věku > 50 let je často asociovaná s indolentní IgG monoklonální gamapatií (122–125).

V některých případech se totiž podařilo prokázat aktivitu M-IgG proti některým regulačním proteinům této alternativní cesty aktivace komplementu, jako je faktor H. A podařilo se také prokázat příznivý účinek léčby cílící na klonální produkci M-Ig. Pokles koncentrace M-Ig v séru byl spojen s regresí této nemoci (122).

#### 3.4.2 Atypický hemolyticko-uremický syndrom

V případech atypického hemolytického uremického syndromu je zvýšená incidence monoklonální gamapatie a v některých případech se podařilo prokázat protilátkovou aktivitu proti faktoru H (126–130). Interakce M-Ig s proteiny alternativní aktivační dráhy komplementu může nabývat více klinických projevů, zatím je o této jednotce známo jen málo (122–130).

### 3.5 MGCS způsobená zvýšenou tvorbou cytokinů

Akronym POEMS je složen z termínů: Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrino-



pathy, Monoclonal gammopathy, Skin changes (131). V případě POEMS syndromu mívá M-Ig velmi často lehké řetězce  $\lambda$  a častěji je v této skupině pacientů zastoupen M-Ig typu IgA, než je tomu v průměrné populaci s MGUS. V kostní dřeni bývá < 5 % plazmocytů. Typická pro POEMS jsou fokální osteosklerotická kostní ložiska. Charakteristickým znakem je elevace vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), výše jeho koncentrace koreluje s aktivitou nemoci (132, 133). Na obr. 3.8 je osteosklerotické ložisko, které je pro POEMS typické.

Působení VEGF na vaskulární permeabilitu a angiogenezi může být příčinou edému postihující myelinová vlákna, což je poškozuje. A zřejmě se podílí i na tvorbě kožních hemangiomů, které jsou pro POEMS typické. Osteosklerotická ložiska jsou zřejmě důsledkem VEGF – indukované osteoplastické diferenciace. Nevíme ale, proč je osteoskleróza ložisková a ne difúzní. Zvýšené sérové hladiny VEGF zde mají zásadní roli (131). Proč k tomu dochází a jaká je souvislost s M-Ig, se zatím pouze spekuluje. Je to následek nějaké autoprotilátkové aktivity M-Ig nebo ovlivnění nějakého systému ligand – receptor?

## 3.6 MGCS s nejasným patofyziologickým mechanismem

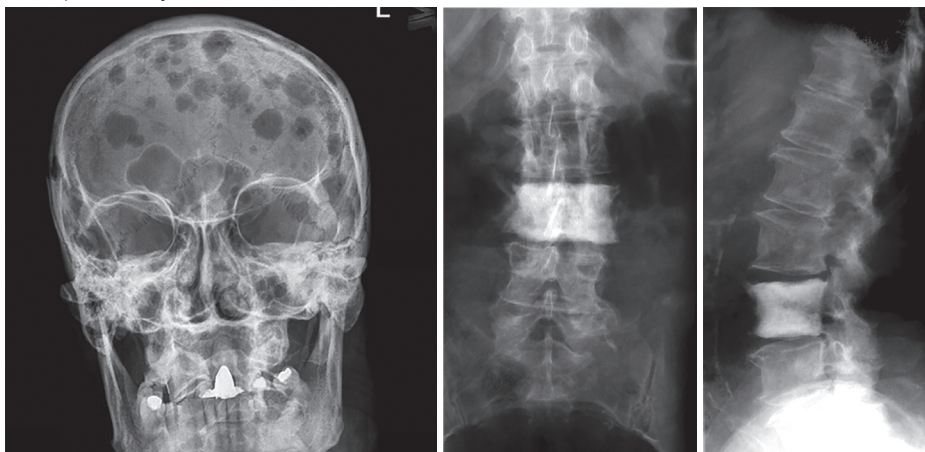
### 3.6.1 Poruchy hemostázy

Monoklonální gamapatie způsobují někdy poruchy hemostázy, nejčastěji krvácivé komplikace, ale jindy zase trombembolické komplikace.

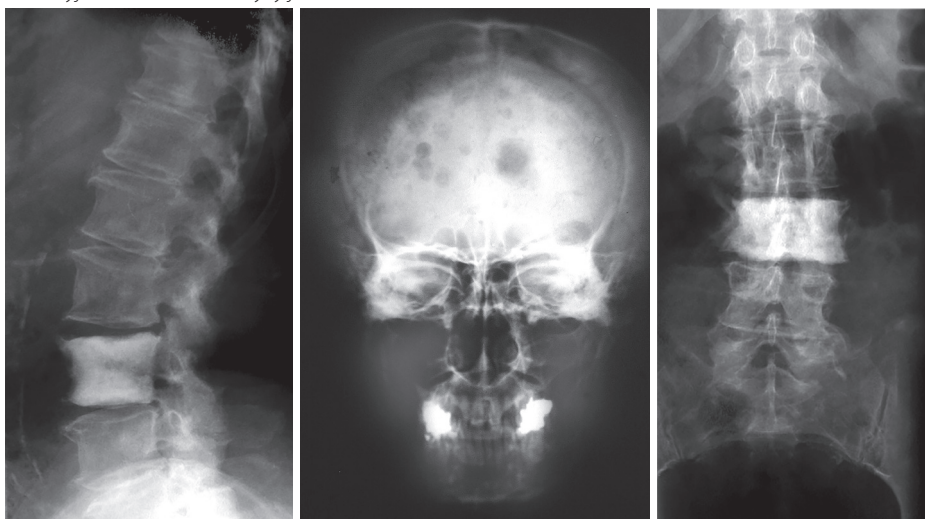
Příkladem může být Gplb-mediovaná selektivní adsorpce von Willebrandova faktoru na klonálních plazmatických buňkách či blokáda von Willebrandova faktoru M-Ig (134–137).

Do této skupiny lze zařadit krvácivé projevy vlivem adsorpce faktoru X na amyloidové fibrily (138). Monoklonálním imunoglobulinem zhoršená funkce trombocytů je klasickou komplikací, spojenou ale s vyššími hladinami FLC a M-Ig. Není jasné, zda i nízké hodnoty mohou ovlivnit funkci trombocytů. Ne vždy se u konkrétního pacienta podaří narušenou funkci hemostázy přesně pojmenovat a definovat. Někdy se jen smíříme s konstatováním, že monoklonální imunoglobulin komplexně

**Obr. 3.8** Pro mnohočetný myelom jsou typická osteolytická ložiska, jak ilustruje snímek lebky. Pro POEMS syndrom jsou charakteristická osteosklerotická ložiska, jak ilustruje snímek bederní páteře s osteosklerotickou přeměnou jednoho obratle



Zcela výjimečně místo osteolýzy je osteoskleróza u MM



ovlivňuje hemostázu, že výsledkem může být jak hemoragická diatéza neboli krvácivé komplikace, tak opak trombembolické komplikace, které mohou mít jako následek akutní plicní embolii anebo chronickou sukcesivní plicní embolizaci s rozvojem plicní hypertenze (138–140).

### 3.6.2 Kožní postižení

V mnoha případech patologických jevů způsobených M-Ig se zatím nepodařilo přesně definovat patofyziologickou roli M-Ig v procesu. Týká se to hlavně skupiny kožních neutrofilních dermatóz, do níž se řadí pyoderma gangrenosum, Sweet syndrom, subkorneální pustulární dermatóza a erythema elevatum diutinum (141).

S výjimkou Sweetova syndromu je více než 80 % případů neutrofilních dermatóz způsobeno monoklonálním imunoglobulinem typu IgA, což signalizuje roli IgA, IgA receptoru a/nebo slizniční imunity při vzniku

neutrofilních tkáňových infiltrátů (141–144). Ale jsou i případy subkorneální pustulární dermatózy s monoklonálním imunoglobulinem typu IgG.

Přítomnost M-IgG je diagnostickým kritériem pro skleromyxedém, který je charakteristický papulárními a sklerodermoidními kožními ložisky na podkladě depozitů mucinu, proliferace fibroblastů a fibrózou s potenciálními systémovými projevy (144).

Kožní změny odpovídající skleromyxedému u naší pacientky ilustruje obr 3.9.

Skleredém je také způsobený zvýšenou produkcí mucinu v kůži a v celém podkoží, jak ilustruje obr 3.10. Skleredémové ztuhnutí kůže a podkoží v obličejí znemožňovalo pacientovi normální příjem jídla. Skleredém nejčastěji postihuje trup a ramena (145–148). Po léčbě, která vede k eradikaci M-Ig, zmizely i projevy skleredému (148–152). U skleredému i skleromyxedému je představa, že M-IgG stimuluje buňky tvořící mucin k jeho intenzivnější



**Obr. 3.9** Skleromyxedémové formy u pacientky s IgG kappa mnohočetným myelomem. Z dalších závažných komplikací nutno zmínit primární plicní hypertenzi, které je s touto komplikací taktéž asociována



**Obr. 3.10** Skleredém indukovaný monoklonálním imunoglobulinem, který vymizel po dosažení kompletní remise a recidivoval v době recidivy myelomu. Kůže a podkoží pacienta bylo tak tuhé, že nebylo možné vytvořit kožní řasu. Pacienti se skleredémem mají omezenou hybnost, protože jejich kůže představuje krunýř, s nímž se špatně pohybuje. Obvykle mívají také urputnou zácpu



před léčbou

2 měsíce po léčbě

tvorbě tedy, že M-Ig působí jako stimulační protilátka. Roli stimulujících protilátek známe z patofyziologie tyreopatií i jejich očních komplikací. I zde se předpokládá stimulační role odpovídající autoprotilátky (142).

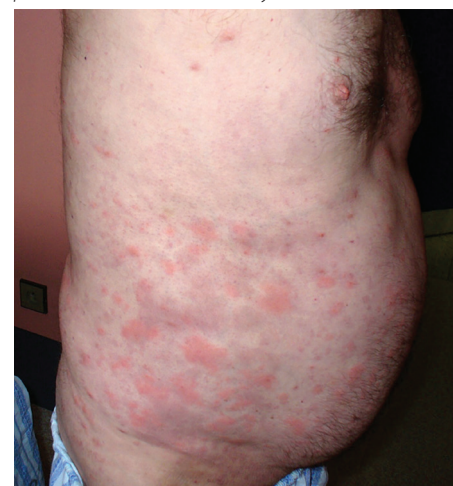
Monoklonální gamapatie taktéž provází získané onemocnění nazvané *cutis laxa* přeloženo jako *volná kůže*, které se manifestuje sníženou elasticitou kůže, ale i dalších tkání. Příčinou je narušení elastických vláken vlivem M-Ig. U některých pacientů s  $\gamma$ -HCDD způsobují dermální depozita monoklonálního  $\gamma$

těžkého řetězce destrukci elastických vláken působením komplementu a elastáz (153, 154).

Syndrom Schnitzlerové je definován kombinací M-IgM s rekurentními výsevy kopřivkových morf s perivaskulárními neutrofilními infiltráty, ale bez depozit imunoglobulinů či komplementu. Zásadní patofyziologickou roli zde hraje zvýšená tvorba IL-1, ale není jasné, jak to souvisí s M-Ig, který obvykle bývá M-IgM a jen zcela výjimečně M-IgG (155).

Na obr 3.11 jsou kopřivkové morfy u našeho prvního pacienta se syndromem Schnitzlerové.

**Obr. 3.11** Kopřivkové morfy u pacienta se syndromem Schnitzlerové. Pacienti mívají IgM monoklonální imunoglobulin, výjimečně monoklonální Ig jiného typu, trápí je subfebrilie až febrilie, bolesti kostí a kloubů, zvýšené markery zánětu a při zobrazení skeletu mívají zřetelná osteosklerotická ložiska, případně smíšená ložiska osteolyticko-osteosklerotická



### 3.6.3 Získaný capillary leak syndrome

Většina pacientů se získaným *systemic capillary leak syndrome* (Clarkson disease) má prokazatelný M-IgM v séru. *Capillary leak syndrome* je charakterizován epizodami zvýšené vaskulární permeability, což způsobuje závažnou hypotenzi a šok. Nedávno byla popsána i chronická forma, které se projevuje refrakterním edémem, výpotky v serózních dutinách a závažnou hypoalbuminemií. Jak u akutních intermitentních forem, tak u chronických forem byl velmi často prokázán monoklonální imunoglobulin. Ataky capillary leak syndromu se daří mírnit podáváním nitrožilních imunoglobulinů v imunomodulačních dávkách. Zatím ale není znám podrobně patofyziologický mechanismus, který vyvolává nárazové zvyšování kapilární permeability, což vede k přesunu proteinů a tekutiny do intersticia a hemokoncentraci. Červené krvinky do intersticia nepřestupují, a tak se při atace capillary leak syndromu se zvyšuje koncentrace erytrocytů a hemoglobinu (hemokontrace). Vazba získaného capillary leak syndromu na přítomnost M-Ig a dobrý léčebný účinek nitrožilních imunoglobulinů svědčí pro kauzální roli M-Ig u této velmi vzácné choroby.

Lékaři by si měli na tuto diagnózu vždy vybavit u pacientů s nejasnými edémy, zvýšeným hematokritem, hypoalbuminemií a hypotenzí, což může přejít v šok s rhabdomyolýzou (156–159). Zvýšená hodnota hematokritu mů-

že vést k mylné diagnóze polyglobulie či polycytemie, jak popsal Doubek (160). Systémový capillary leak syndrome je třeba odlišit od podobné diagnózy, kterou je získaný angioedém, u něhož sice vznikají edémy, ale nedochází k vzestupu hematokritu (161–163).

### 3.6.4 TEMPI syndrom

Monoklonální gamapatie, obvykle IgGkappa, je asociována s TEMPI syndromem, což je akronym pro **T**elangiektázie, **E**rytrocytózu se zvýšenou hladinou erythropoetinu, **M**onoklonální gamapatií, **P**erinefritickou kolekcí tekutiny a **I**napulmonální shunty. Jde zřejmě o velmi vzácnou komplikaci, protože v databázi PubMed jsme našli jen tři publikace o této relativně nové jednotce (164, 165). Efekt léčby bortezomibem podporuje opět příčinou roli M-Ig v patogenezi TEMPI syndromu (166).

### 3.6.5 Poškození svalů

Taktéž svalová vlákna mohou být ve vzácných případech poškožována M-Ig a to v rámci klinické jednotky označované jako sporadická nemalinná myopatie s pozdním začátkem (sporadic late-onset nemaline myopathy – SLONM). Asi u poloviny pacientů s touto raritní diagnózou je prokazován M-Ig. Klinicky se onemocnění projevuje subakutně se rozvíjející progredující slabostí a atrofií proximálních svalů horních a/nebo dolních končetin a axiálních svalů (typické je oslabení extenzorů šíje). Laboratorně bývá obvykle jen lehce zvýšena hladina myoglobinu a kreatinkinázy (CK) jako markerů zvýšeného svalového rozpadu. Onemocnění má typický histopatologický korelát ve svalové biopsii, jednoznačně lze morfologicky zdokumentovat, že právě M-Ig poškozuje svalová vlákna, je však poněkud obtížné. Na souvislost mezi poškozením svalových vláken a M-Ig lze usuzovat z toho, že léčba, která snížila a posléze zcela zastavila tvorbu IgM tak, že imunofixační elektroforéza již neprokázala M-Ig, vedla ke zlepšení svalové síly a k poklesu myoglobinu a kreatinkinázy – CK (167–171). U systémového onemocnění pojiva, ale i svalů můžeme stát před otázkou, zda je to primární revmatické onemocnění, u nichž jak známo, je vyšší prevalence MGUS, nebo potíže jsou způ-

sobené monoklonálním imunoglobulinem s autoprotilátkovou aktivitou (172).

### 3.6.6 Asociace monoklonální gamapatie s dalšími chorobami

K raritním popisům patří inzulinový autoimunitní syndrom (173) a oční depozita M-Ig vázajícího měď (174).

U osob s MGUS je občas zjištěná hyperparatyreóza (175). Je to náhodná koincidence či kauzální asociace? V roce 2002 byly zveřejněny výsledky vyšetření M-Ig u všech pacientů operovaných pro hyperparatyreózu. Monoklonální imunoglobulin byl prokázán u 10% operovaných, což bylo více než v průměrné populaci. Autoři této práce z toho usoudili na možnou asociaci (176). Novější analýzu na toto téma jsme nenašli. Stejně je v některých publikacích uváděn zvýšený výskyt karcinomu ledviny u osob s M-Ig (177, 178).

## 3.7 Monoklonální gamapatie laboratorního významu

Někdy může M-Ig interferovat s určitými laboratorními vyšetřeními a způsobovat falešně patologické výsledky. Vzpomeneme na falešně vyšší hodnotu amylázy, falešně vyšší hodnotu bilirubinu, nebo pseudohyperfosfatemii, s nimiž jsme se v posledních letech setkali.

## 3.8 Jak lze tyto případy rozpoznat a jak je léčit?

Rozpoznat tyto vzácné choroby lze jen tehdy, pokud lékař tuší, že mohou existovat. Diagnostikovat jednotku, o níž nevíme, že existuje, není možné.

U chorob, které jsou tvořeny depozity M-Ig, je vždy základem stanovení diagnózy odběr patologické tkáně, morfologické vyšetření a přesná typizace depozit.

Pokud se jedná o choroby spojené se vznikem depozit, může pomoci stanovení izotypu lehkého řetězce a podtypu IgG prokázat, že cirkulující M-Ig je stejné podtypu IgG a stejného izotypu volného lehkého řetězce, jako byl detekován v patologickém depozitu.

U chorob, které mají jiný patofyziologický mechanismus, než vznik depozit, je přesné stanovení diagnózy obtížnější.

Pokud se předpokládá imunitní proces, kterého se účastní M-Ig, používají některá zahraniční pracoviště stanovení afinity M-Ig

k potenciálním autoantigenům (179). To ale není náplní práce našich standardních nemocničních laboratoří. V některých případech pomáhá stanovení komplementu. Nízký CH50 a C4 koncentrace signalizují aktivaci klasické dráhy pomocí imunitních komplexů, což je prokazatelné u typu II kryoglobulinemie a xantomatózy anebo pomocí M-Ig agregátů, což je typické pro typ I kryoglobulinemie (2, 180). V případě γ-HCDD dochází taktéž k aktivaci komplementu klasickou cestou. Nízká koncentrace C3 je zase typická pro alternativní cestu aktivace komplementu (CAP) a může být přítomna u C3G a u trombotické mikroangiopatie asociované s M-Ig thrombotic microangiopathy associated with M-Ig (2, 179, 180).

V případech, kdy patofyziologické mechanismy nejsou známky, na souvislost se usuzuje z epidemiologických dat. V případech syndromu Schnitzlerové a skleromyxedému je asociace častá, že je obsažena i v definicích těchto jednotek.

Za průkaz souvislosti patologického procesu s monoklonální gamapatií se také považuje ústup procesu či jeho vymizení po potlačení tvorby M-Ig účinnou léčbou, jak bylo například prokázáno u nefropatie označované jako C3G, TEMPI syndromu a nemalinné myopatie (nemaline myopathy) a skleromyxedému, skleredému a IgA pemphigu (2, 53).

Problémem jistě zůstává poškození ledvin u pacientů s M-Ig, protože všechny výše uvedené typy nefropatií se diagnostikují z renálních biopsií (181–182). A renální biopsie má svá rizika, hlavně riziko krvácení a ztráty ledviny. Na druhou stranu bez přesné morfologické diagnostiky z renální biopsie nelze tyto diagnózy stanovit.

## 4 Léčba monoklonální gamapatie klinického významu

Léčba může být tedy cílená na nebezpečný malý klon, který tento toxický M-Ig produkuje. Druhou možností léčby (když se nepodaří eradikovat klon, který produkuje monoklonální imunoglobulin) je opakované podávání imunoglobulinů.

### 4.1 Léčba nitrožilními imunoglobuliny (IVIg)

Pro léčbu těchto chorob se používá takzvaná imunomodulační dávka nitrožilních



imunoglobulinů (IVIGů). Běžná substituční dávka, kterou podáváme pacientům s mnohočetným myelomem či s Waldenströmovou makroglobulinemií (10–20 g v infuzi 1× měsíčně), nestačí. Je nutno použít takzvanou imunomodulační dávku IVIGů, která je podstatně vyšší (2 g/kg) a tuto dávku podávat v měsíčních intervalech. Léčba IVIGy je však léčbou udržovací a je nutno ji aplikovat dlouhodobě do doby, než se objeví jiný účinný lék, který pomůže eradikovat monoklonální imunoglobulin. Efekt léčby imunomodulačními dávkami imunoglobulinů (2 g/kg v 28denních intervalech) se vysvětluje inhibicí autoprotilátkové aktivity M-Ig, alterací komplementu a buněčné odpovědi (2, 183, 184).

Tuto léčbu podáváme pacientům se sklerodémem při MGUS, u něhož se dostupnými metodami (daratumumab jsme pro něj nezískali) nepodařilo eradikovat M-Ig.

Podrobnější informace o léčbě jsou obsaženy v jednotlivých citovaných publikacích.

## 4.2 Léčba s cílem odstranit plazmocelulární klon produkující toxický monoklonální imunoglobulin

### 4.2.1 Monoklonální gamapatie klinického významu (MGCS) typu IgM

Léčba může být tedy cílená na nebezpečný malý klon, který tento toxický M-Ig produkuje.

A zde je třeba rozlišit gamapatie tvořící monoklonální IgM, tedy lymfoplazmocytární typ MGUS. Pokud u tohoto typu chceme eradikovat klon, používá se jako základ léčby rituximab, jak popisují autoři z Mayo Clinic. U pacientů s IgM monoklonální gamapatií, kteří nesplňují diagnózu Waldenströmovy makroglobulinemie používají monoterapii rituximabem, případně kombinaci rituximabu s glukokortikoidy. Pokud již pacienti naplní diagnózu Waldenströmovy makroglobulinemie, používají se klasické trojkombinace: rituximab, dexametazon a alkylační cytostatikum.

Přidání další léku k rituximabu v této indikaci u pacientů s MGUS typu IgM a neuropatií, bez průkazu lymfoplazmocytární infiltrace kostní dřeně, musí zvážit každý ošetřující lékař, aby profit z léčby vždy převážil nežádoucí účinky.

**Tabulka 3.6** Výsledky studie ANDROMEDA prokazující zásadní zlepšení po přidání daratumumabu k léčebné kombinaci cyklofosfamid, bortezomib, dexametazon (187)

Léčebné schéma studie ANDROMEDA	Počet léčebných odpovědí (ORR)	Léčebné odpovědi typu VGPR/CR	Kardiální léčebná odpověď	Renální léčebná odpověď
Daratumumab + cyklofosfamid bortezomib a dexametazon	92 %	79 %	42 %	54 %
Cyklofosfamid, bortezomib a dexametazon	77 %	49 %	22 %	27 %

**Tabulka 3.7** Retrospektivní studie hodnotící daratumumab u pacientů s AL-amyloidózou. Ve všech citovaných pracích byl dosažen vysoký počet léčebných odpovědí typu CR nebo VGPR, a proto jsou i vysoké počty orgánových léčebných odpovědí

Reference	Počet předchozích linií léčby	Orgánová léčebná odpověď
Khoury et al. (188)	3 (1–10)	NA
Abeykoon et al. (189)	3 (1–8)	Kardiální 44 % Renální 27 %
Schwotzer et al. (190)	3 (1–5)	Kardiální 50 %
Godara et al. (191)	1 (1–5)	Kardiální 78 % Renální 66 %
Chung et al. (192)	2 (1–3)	Kardiální 55 % Renální 52 %
Lecumberri et al. (193)	2 (1–8)	Kardiální 37 % Renální 59 %
Kimmich et al. (194)	2 (1–7)	Kardiální 28 % Renální 27 %
Milani et al. (195)	2 (1–9)	Kardiální 29 % Renální 60 %
Cohen et al. (196)	3 (1–4)	Kardiální 74 % Renální 73 %
Shragai et al. (197)	1 (1–6)	Kardiální 74 % Renální 73 %

V případech nemoci chladových aglutininů podáváme rituximab s bendamustinem a dexametazonem stejně jako u Waldenströmovy makroglobulinemie.

### 4.2.1 Monoklonální gamapatie klinického významu (MGCS) typu non-IgM

Pokud si klademe otázku, jaká léčba má v roce 2022 nejvyšší potenciál zničit plazmocelulární klon, který produkuje toxické klonální lehké řetězce anebo kompletní molekulu monoklonálního imunoglobulinu (M-Ig), které jsou zodpovědné za projevy monoclonal gammopathy of clinical significance – MGCS), odpověď můžeme odvodit ze studií s léčbou primární AL-amyloidózy.

Primární AL-amyloidóza je jednou z chorob patřících do skupiny monoclonal gammopathy of clinical significance, chorob, u nichž v kostní dřeni není plazmocelulární infiltrace splňující kritéria MM, ale jen relativně nepočetný klon plazmocytů, který v případě AL-amyloidózy tvoří lehké řetězce, které jsou toxické pro organismus tvorbou amyloidu.

A právě zde má daratumumab excelentní výsledky (185, 186). Přínos daratumumabu pro tuto AL-amyloidózu se odvozuje ze studie ANDROMEDA (187), v níž bylo celkem 388 pacientů randomizováno do skupiny léčené kombinací daratumumabu, cyklofosfamidu bortezomibu a dexametazonu (195 pacientů), anebo pouze kombinací cyklofosfamidu bortezomibu a dexametazonu (193 pacientů). Pacienti dostávali cyklofosfamid, bortezomib a dexametazon po šest cyklů. Skupina, která dostávala navíc daratumumab, v něm pokračovala celkem dva roky. Léčba druhé linie byla podána u 42% pacientů ve skupině léčené kombinací cyklofosfamidu, bortezomibu a dexametazonu a pouze u 10% pacientů ve skupině, které měla navíc ještě daratumumab.

Výsledky léčby uvádíme v tabulce 3.6. Skupina, které dostávala ke standardní léčbě navíc daratumumab, dosahovala léčebné odpovědi rychleji a léčebné odpovědi byly hlubší, podstatně častěji splňovaly kritéria kompletní remise či velmi dobré parciální remise, které jsou podmínkou, aby se později dostavila i orgánová léčebná odpověď, která je zde cílem.

Daratumumab tím, že navodil u velkého procenta pacientů hematologickou odpověď typu CR/VGPR, přispěl k podstatně vyššímu procentu orgánových léčebných odpovědí, jak ilustruje tabulka 3.6 a obrázek 3.12. Podstatné zlepšení výsledků léčby AL-amyloidózy léčebnými kombinacemi, obsahujícími daratumumab, potvrzují observační studie, které sumarizuje další tabulka 3.7 (188–198).

Klinické studie sice byly prováděny dominantně u AL-amyloidózy, ale zkušenosti získané u AL-amyloidózy platí jistě pro celou skupinu patologických stavů řazených do skupiny monoklonálních gamapatií klinického významu typu IgG, IgA a volných lehkých řetězců neboli non-IgM typu.

Daratumumab se osvědčil u dalších chorob ze skupiny MGCS. Několik publikací popisuje jeho efekt u light chain deposition disease (199, 200), ale i u proliferativní glomerulonefritidy s depozity monoklonálního imunoglobulinu (Proliferative GN with Monoclonal Immunoglobulin Deposits) (201). A z těchto dat odvozujeme, že léčba daratumumabem bude přínosem pro celou skupinu non-IgM monoklonálních gamapatií klinického významu, tedy chorob, u nichž relativně nevelká populace klonálních plazmocytů, početně nenaplnující kritéria MM, produkuje pro organismus toxickou kompletní molekulu monoklonálního imunoglobulinu typu IgG či IgA nebo jen volné lehké řetězce.

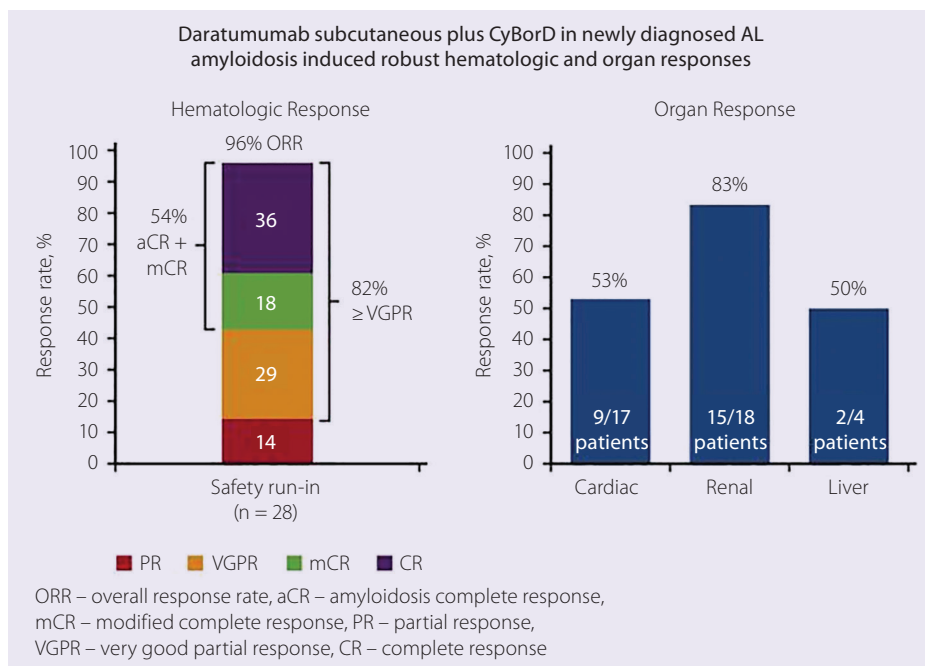
Podrobnou analýzu publikací na téma MGCS a daratumumab uvedeme v textu věnovaném daratumumabu.

## 4 Závěr

Termín monoklonální gamapatie nejistého významu byl navržen v roce 1978, kdy byl akceptován mezinárodní hematologickou komunitou a je obsažen i v mezinárodní klasifikaci krevních nemocí (MKN-10) pod kódem C472.

Termín monoklonální gamapatie klinického významu byl navržen o 40 let později v roce 2018, a protože je považován za důležitý, byla mu věnována v roce 2020 samo-

**Obr. 3.12** Vysoký počet léčebných odpovědí typu CT + VGPR při léčbě AL-amyloidózy kombinací daratumumabu, cyklofosfamid, bortezomibu a dexametazonu. Dosažení VGPR a hlubší odpovědi je důležité, protože jedině v případě dosažení alespoň VGPR dochází k orgánovým léčebným odpovědím neboli ke zlepšení funkcí amyloidem poškozených orgánů (Palladini G, Kastiris E, Maurer MS, et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. *Blood*. 2020;136(1):71-80. doi: 10.1182/blood.2019004460)



statná kapitola v edukační knize, vydávané u příležitosti sjezdu Americké hematologické společnosti (ASH) (202).

Cílem našeho textu je upozornit na tuto novou jednotku, která zatím nemá přidělen kód v 10 verzi Mezinárodní klasifikací nemocí, takže kódovat tyto jednotky a tedy je i evidovat a vykazovat na pojišťovnu bude problém. Uvedením přehledu všech nemocí, které jsou v současnosti řazeny do skupiny MGCV, chceme přispět k lepší diagnostice a tedy i léčbě těchto vzácných chorob. Cílem tohoto textu je, aby lékař, když se setká s případem, podobným některému z výše uvedených klinických jednotek, na tuto možnost pomyslel. Poté stačí si dohledat informace v citované literatuře a nakonec stanovit diagnózu.

Pokud bychom měli z uvedeného textu vyvodit jedno obecné doporučení pro praxi, mohlo by znít: „U pacienta, jehož příznaky nejsou jednoduše vysvětlitelné a zdůvodnitelné, proveďte vyšetření přítomnosti mono-

klonálního imunoglobulinu, polyklonálních imunoglobulinů a volných lehkých řetězců. Pokud výsledky těchto vyšetření jsou patologické, tak lze hledat souvislost v odborné literatuře a v databázi PubMed zadáním anglického termínu pro patologické nálezy a hesla *monoclonal gammopathy*. Například do vyhledávače PubMed napsat: Pemphigus and monoclonal gammopathy a objeví se vám články s tímto tématem a je možné, že v nich naleznete problém vašeho pacienta, a podaří se vám pojmenovat onemocnění a vybrat vhodnou léčbu.

Alternativa je poslat pacienta za hematologem, o němž víte, že hledání těchto souvislostí a diagnóz je pro něj zábavnější a přitažlivější než čtení detektivky.

*Publikace byla vytvořena na podporu těchto aktivit:*

MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705)

MOÚ: MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

## LITERATURA

1. Doporučení České myelomové skupiny. Monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS): doporučení pro sledování a pro stratifikaci rizika přechodu v mnohočetný myelom. *Transfúze a hematologie dnes*. 2018;24(Suppl. 1 Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu):151-155.

2. Feraud JP, Bridoux F, Dispenzieri A, et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood*. 2018;132(14):1478-1485.

3. Lipsker D. Monoclonal gammopathy of cutaneous significance: review of a relevant concept. *J Eur Acad Dermatol*

*Venerol*. 2017;31(1):45-52. doi: 10.1111/jdv.13847.

4. Amaador K, Peeters H, Minnema MC, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) histopathologic classification, diagnostic workup, and therapeutic options. *Neth J Med*. 2019;77(7):243-254.



5. Visentin A, Pravato S, Castellani F, et al. From Biology to Treatment of Monoclonal Gammopathies of Neurological Significance. *Cancers (Basel)*. 2022;14(6):1562. doi: 10.3390/cancers14061562.
6. Sandecká V, Pour L, Adam Z, et al. Monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS). *Klin onkol*. 2018;31(4):270-276.
7. Sandecká V, Hájek R, Adam Z, et al. Monoklonální gamapatie nejasného významu s nízkým a vysokým stupněm rizika: výstupy z analýz RMG registru České myelomové skupiny pro praxi. *Klinická biochemie a metabolismus*. 2015;23(2):53-59.
8. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Natural history in 241 cases. *Amer J Med*. 1978;64:814-826.
9. Kyle RA, Larson DE, Therneau TM, et al. Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2018;378(3):241-249.
10. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer R, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*. 2009;113:5412-5417.
11. Weiss BM, Abadie J, Verma P, et al. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood*. 2009;113:5418-5422.
12. Axelsson U, Bachmann R, Hällén J. Frequency of pathological proteins (M-components) in 6,995 sera from an adult population. *Acta Medica Scandinavica*. 1966;179:235-247.
13. Saleun JP, Vicariot M, Deroff P, et al. Monoclonal gammopathies in the adult population of Finistère, France. *J Clin Pathol*. 1982;35:63-68.
14. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2006;354:1362-1369.
15. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2002;346:564-569.
16. Dispenzieri A, Katzman JA, Kyle RA, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population based cohort study. *Lancet*. 2010;375(9727):1721-1728.
17. Girard LP, Soekkojo CY, Ooi M, et al. Immunoglobulin M Paraproteinaemias. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1688. doi: 10.3390/cancers12061688.
18. Mian M, Franz I, Wasle I, et al. „Idiopathic Bence-Jones proteinuria”: a new characterization of an old entity. *Ann Hematol*. 2013;92(9):1263-1270.
19. Vachon CM, Kyle RA, Therneau TM, et al. Increased risk of monoclonal gammopathy in first degree relatives of patients with multiple myeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2009;114:785-790.
20. Langren P, Kristinsson SY, Goldin LR, et al. Risk of plasma cell and lymphoproliferative disorders among 14621 first degree relatives of 4458 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance in Sweden. *Brit J Haematol*. 2009;114(4):791-795.
21. Greenberg AJ, Rajkumar SV, Larson DR, et al. Increased prevalence of light chain monoclonal gammopathy of undetermined significance in first degree relatives of individuals with multiple myeloma. *Brit J Haematol*. 2012;157(4):472-475.
22. Landgren O, Kyle RA, Hoppin JA, et al. Pesticide exposure and risk of monoclonal gammopathy on undetermined significance in the Agricultural Health Study. *Blood*. 2009;113:6386-6391.
23. McShane CM, Murray LJ, Landgren O, et al. Prior autoimmune disease and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(2):332-342.
24. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, et al. International Myeloma Working Group. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*. 2010;24(6):1121-1127.
25. Kyle RA, Therneau TM, Dispenzieri A, et al. Immunoglobulin M monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering Waldenström macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13(2):184-186.
26. Ludwig H, Boccardo M, Moreau P, et al. Recommendations for vaccination in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia*. 2021;35(1):31-44. doi: 10.1038/s41375-020-01016-0.
27. Lin P, Hao S, Handy BC, et al. Lymphoid neoplasms associated with IgM paraprotein: a study of 382 patients. *Amer J Clin Pathol*. 2005;123:200-205.
28. Adam Z, Štěpánková S, Sirotková A, et al. Selhání ledvin u pacientky s chronickou B-lymfocytární leukémií (B-C-LL) vzniklé na podkladě tvorby odlišných válců v tubulech ledvin z monoklonálních lehkých řetězců (casth nephropathy). Přínos stanovení volných lehkých řetězců imunoglobulinů pro časnou diagnostiku této komplikace. *Vnitř. Lék*. 2011;57(2):214-221.
29. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Brit J Haematol*. 2006;134:573-589.
30. Raposo A, Peixoto D, Bogas M. Monoclonal gammopathy and rheumatic diseases. *Acta Reumatol Port*. 2014;39(1):12-18.
31. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2005;106:812-817.
32. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Long term follow up of 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. The original Mayo Clinic series 25 years later. *Mayo Clin Proc*. 2004;79:859-866.
33. Cesana C, Klersy C, Barbarano L, et al. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2002;20:1625-1634.
34. Gregersen H, Mellemkjær L, Ibsen JS, et al. The impact of M-component type and immunoglobulin concentration on the risk of malignant transformation in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Haematologica*. 2001;86:1172-1179.
35. Kumar S, Rajkumar SV, Kyle RA, et al. Prognostic value of circulating plasma cells in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Clin Oncol*. 2005;23:5668-5674.
36. Ščudla V, Minařík J, Pika T, et al. Diferenciální diagnostika monoklonálních gamapatií z pohledu klinické praxe. II. Monoklonální gamapatie nejistého významu a ostatní monoklonální gamapatie nezhoubného původu. *Interní med*. 2018;20(1):44-48.
37. Rosinol L, Cibera MG, Montoto S, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: predictors of malignant transformation and recognition of an evolving type characterized by a progressive increase in M protein. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:428-434.
38. Dizdar O, Erman M, Cankurtaran M, et al. Lower bone mineral density in geriatric patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Ann Hematol*. 2008;87:57-60.
39. Pepe J, Petrucci MT, Nofroni I, et al. Lumbar bone mineral density as the major factor determining increased prevalence of vertebral fractures in monoclonal gammopathy of uncertain significance. *Brit J Haematol*. 2006;134:485-490.
40. Melton LJ, Rajkumar SV, Khosla S, et al. Fracture risk in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Bone Miner Res*. 2004;19:25-30.
41. Kristinsson SY, Tang M, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of skeletal fractures: a population-based study. *Blood*. 2010;116(15):2651-2655.
42. Gregersen H, Norgaard M, Severinsen MT, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of venous thromboembolism. *Eur J Haematol*. 2011;86(2):129-134.
43. Kristinsson SY, Tang M, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of infections. A population based study. *Haematologica*. 2012;97(6):854-858.
44. Aslam N, Trautman CL, Sher T. Kidney Transplantation and Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *Transplant Direct*. 2021;7(8):e723. doi: 10.1097/TXD.0000000000001176.
45. Adam Z, Bolcak K, Stanicek J, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in multiple myeloma, solitary plasmacytoma and monoclonal gammopathy of unknown significance. *Neoplasma*. 2007;54(6):536-640.
46. Sandecká V, Adam Z, Krejčí M, et al. Diagnostic relevance of 18F-FDG PET/CT in newly diagnosed patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS): Single-center experience et al. *Neoplasma*. 2020;67(4):939-945.
47. Spáčilová J, Šolcová L, Tichý M. Transientní monoklonální gamapatie – kazuistika. *Klinická biochemie a metabolismus*. 2012;20(2):88-90.
48. Sandecká V, Hájek R, Pour L, et al. A first Czech analysis of 1887 cases with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *European journal of haematology*. 2017;99(1):80-90.
49. van de Donk NW, Palumbo A, Johnsen HE, et al. European Myeloma Network. The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network. *Haematologica*. 2014;99(6):984-996. doi: 10.3324/haematol.2013.100552.
50. Landgren O. Advances in MGUS diagnosis, risk stratification, and management: introducing myeloma-defining genomic events. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021;2021(1):662-672. doi: 10.1182/hematology.2021000303.
51. Schoot TS, van Apeldoorn M, Sinnige HAM, et al. Monoclonal gammopathy. with significance: case series and literature review. *Neth J Med*. 2020;78(4):191-195.
52. Merlini G, Stone J. Dangerous small B-cell clones. *Blood*. 2006;108(8):2520-2530.
53. Go RS, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2018;131(2):163-173. doi:10.1182/blood-2017-09-807560.
54. Adam Z. Poškození organismu monoklonálními imunoglobuliny a možnosti léčby. Část první. *Vnitř. Lék*. 1993;39(8):817-827.
55. Adam Z. Poškození organismu monoklonálními imunoglobuliny a možnosti léčby. Část druhá. *Vnitř. Lék*. 1993;39(10):1013-1021.
56. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, et al. International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood*. 2012;120(2):4292-4295.
57. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, et al. International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int*. 2015;87(4):698-711.
58. Merlini G. AL amyloidosis: from molecular mechanisms to targeted therapies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;(2017):1-12.
59. Flodrová P, Pika T, Flodr P. AL amyloidóza v obrazech. *Transfúze a hematologie dnes*. 2014;20(3):76-80.
60. Pika T, Hájek R, et al. Diagnostika a léčba systémové AL-amyloidózy. Doporučení České myelomové skupiny. *Transfúze 2022*;28(Supplementum 1):5-40.
61. Vignon N, Javaugue V, Alexander MP, et al. Current anti-myeloma therapies in renal manifestations of monoclonal light chain-associated Fanconi syndrome: a retrospective series of 49 patients. *Leukemia*. 2017;31(1):123-129.
62. Horáčková M, Kamínková J, Poláčková M, et al. Méně obvyklá příčina chronické tubulointersticiální nefritidy komplikované získaným Fanconiho syndromem. *Vnitř. Lék*. 1989;35(2):179-183.
63. Kanagal-Shamanna, Xu-Monette ZY, Miranda RN, et al. Crystal-storing histiocytosis: a clinicopathological study of 13 cases. *Histopathology*. 2016;68(4):482-491.
64. Wiese-Hansen H, Leh F, Lodvrig Hemsing A, et al. Immu-

noglobulin-Storing Histiocytosis: A Case Based Systemic Review. *J Clin Med*. 2021;10(9):1834. doi: 10.3390/jcm10091834.

65. Riefolo M, Malvi D, Bertuzzi C, et al. Intrahepatocellular crystal storing mimicking a clinical liver disease during monoclonal gammopathy: report of a case and review of the literature. *Ultrastruct Pathol*. 2020;44(1):153-157. doi: 10.1080/01913123.2020.1725697.

66. Milman T, Kao AA, Chu D, et al. Paraproteinemic keratopathy: the expanding diversity of clinical and pathologic manifestations. *Ophthalmology*. 2015;122(9):1748-1756.

67. Skalická P, Dudačková L, Palos M, et al. Paraproteinemic keratopathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS): clinical findings in twelve patients including recurrence after keratoplasty. *Acta Ophthalmologica*. 2019;97(7):e987-e992.

68. Palos M. Krystalinová keratopatie u mnohočetného myelomu. *Lékařské listy*. 2005;(5):14-16.

69. Ščudla V, Tichý T, Minařík J, et al. Onemocnění z depozice lehkých řetězců imunoglobulinu (light chain deposition disease). *Klinická biochemie a metabolismus*. 2012;20(2):52-58.

70. Harel S, Mohr M, Jahn I, et al. Clinico-biological characteristics and treatment of type I monoclonal cryoglobulinaemia: a study of 64 cases. *Br J Haematol*. 2015;168(5):671-678.

71. Nasr SH, Fidler ME, Cornell LD, et al. Immunotactoid glomerulopathy: clinicopathologic and proteomic study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(11):4137-4146.

72. Castillo JJ, Callander NS, Baljevic M, et al. The evaluation and management of monoclonal gammopathy of renal significance and monoclonal gammopathy of neurological significance. *Am J Hematol*. 2021;96(7):846-853. doi: 10.1002/ajh.26155.

73. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: a report of 64 patients from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(2):231-239.

74. Ščudla V, Minařík J, Pika T, et al. Nemoc z ukládání lehkých řetězců imunoglobulinu (light chain deposition disease). *Vnitřní lék*. 2012;58(1):38-43.

75. Adam Z, Nedbálková M, Krejčí M, et al. Více než 10 let trvající kompletní remise monoklonální gamapatie nejistého významu a vymizení nefrotického syndromu vzniklého na podkladě light chain deposition disease po léčbě vinkristinem, adriamycinem a vysokými dávkami dexametazonu (VAD). *Vnitřní lék*. 2010;56(3):240-246.

76. Adam Z, Krejčí J, Pour L, et al. Vymizení nefrotického syndromu a zlepšení funkce ledvin u nemocné s light chain deposition disease po vysokodávkované chemoterapii s autologní transplantací kmenových krvetvorných buněk. *Popis případu a přehled literatury Vnitřní lék*. 2009;55(11):1089-1096.

77. Bridoux F, Javaugue V, Nasr SH, Leung N. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits: a nephrologist perspective. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(2):208-215. doi: 10.1093/ndt/gfz176.

78. Camp BJ, Magro CM. Cutaneous macroglobulinosis: a case series. *J Cutan Pathol*. 2012;39(10):962-970.

79. Chauvet S, Bridoux F, Ecotière L, et al. Kidney diseases associated with monoclonal immunoglobulin M-secreting B-cell lymphoproliferative disorders: a case series of 35 patients. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(5):756-767.

80. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, et al. International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol*. 2011;8(1):43-51.

81. Adam Z, Pour L, Krejčí M, et al. Poškození ledvin při mnohočetném myelomu a dalších monoklonálních gamapatiích. *Vnitřní lék*. 2008;54(9):847-861.

82. Ryšavá R. Postižení ledvin u mnohočetného myelomu a novinky v léčbě. *Postgraduální medicína*. 2015;17(5):489-498.

83. Borza DB, Chedid MF, Colon S, et al. Recurrent Goodpasture's disease secondary to a monoclonal IgA1-kappa antibody autoreactive with the alpha1/alpha2 chains of type IV collagen. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(2):397-406.

84. Debiec H, Martin L, Jouanneau C, et al. Autoantibodies

specific for the phospholipase A2 receptor in recurrent and de novo membranous nephropathy. *Am J Transplant*. 2011;11(10):2144-2152.

85. Young PA, Bae GH, Konia TH. Subcorneal pustular dermatosis associated with IgG monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Dermatol Online J*. 2021;27(4):13030/qt71k801d3.

86. Adam Z, Feit J, Krejčí M, et al. IgA pemfigus provázející mnohočetný myelom vymizel při léčbě bortezomibem (Velcade), cyklofosfamidem a dexametazonem. *Popis případu a přehled literatury. Vnitřní lék*. 2009;55(10):981-990.

87. Claveau JS, Wetter DA, Kumar S. Cutaneous manifestations of monoclonal gammopathy. *Blood Cancer J*. 2022;11(2):4):58. doi:10.1038/s41408-022-00661-1.

88. Nobile-Orazio E, Bianco M, Nozza A. Advances in the treatment of paraproteinemic neuropathy. *Curr Treat Options Neurol*. 2017;19(12):43-57.

89. Willison HJ, O'Leary CP, Veitch J, et al. The clinical and laboratory features of chronic sensory ataxic neuropathy with anti-disialosyl IgM antibodies. *Brain*. 2001;124(10):1968-1977.

90. Bardel B, Molinier-Frenkel V, Le Bras F, et al. Revisiting the spectrum of IgM-related neuropathies in a large cohort of IgM monoclonal gammopathy. *J Neurol*. 2022 May; 3. doi: 10.1007/s00415-022-11139-2. Epub ahead of print.

91. Beecher G, Shelly S, Dyck PJB, et al. Pure Motor Onset and IgM-Gammopathy Occurrence in Multifocal Acquired Demyelinating Sensory and Motor Neuropathy. *Neurology*. 2021 Aug 10;10.1212/WNL.0000000000012618. doi: 10.1212/WNL.0000000000012618.

92. Girard LP, Soekojo CY, Ooi M, et al. Immunoglobulin M Monoclonal Gammopathies of Clinical Significance. *Front Oncol*. 2022 Jun 9;12:905484. doi: 10.3389/fonc.2022.905484.

93. Koike H, Katsuno M. Paraproteinemia and neuropathy. *Neurol Sci*. 2021;42(11):4489-4501. doi: 10.1007/s10072-021-05583-7.

94. Le Cann M, Bouhour F, Viala K, et al. CANOMAD: a neurological monoclonal gammopathy of clinical significance that benefits from B-cell-targeted therapies. *Blood*. 2020;136(21):2428-2436. doi: 10.1182/blood.202007092.

95. Raheja D, Specht C, Simmons Z. Paraproteinemic neuropathies. *Muscle Nerve*. 2015;51(1):1-13. doi: 10.1002/mus.24471.

96. Scarpato S, Galassi G, Monti G, et al. Peripheral neuropathy in mixed cryoglobulinaemia: clinical assessment and therapeutic approach. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(6):1231-1237.

97. Steck AJ. Anti-MAG neuropathy: From biology to clinical management. *J Neuroimmunol*. 2021;361:577725. doi: 10.1016/j.jneuroim.2021.577725.

98. Vallat JM, Duchesne M, Corcia P, et al. The Wide Spectrum of Pathophysiologic Mechanisms of Paraproteinemic Neuropathy. *Neurology*. 2021;96(5):214-225. doi: 10.1212/WNL.0000000000011324.

99. Leavell Y, Shin SC. Paraproteinemias and Peripheral Nerve Disease. *Clin Geriatr Med*. 2021;37(2):301-312. doi: 10.1016/j.cger.2021.01.004.

100. Vlam L, Piepers S, Sutedja NA, et al. Association of IgM monoclonal gammopathy with progressive muscular atrophy and multifocal motor neuropathy: a case-control study. *J Neurol*. 2015;262(3):666-673.

101. Turčanová Koprušáková M, Kurča E. Paraproteinemické neuropatie. *Neurolog praxi*. 2016;17(1):28-33.

102. Rosenbaum E, Marks D, Raza S. Diagnosis and management of neuropathies associated with plasma cell dyscrasias. *Hematol Oncol*. 2018;36(1):3-14. doi: 10.1002/hon.2417.

103. Stork AC, Lunn MP, Nobile-Orazio E, et al. Treatment for IgG and IgA paraproteinemic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(3):CD005376. doi: 10.1002/14651858.CD005376.pub3.

104. Pika T, Folprechtová P, Roubalová L, et al. Úspěšná léčba antiMAG neuropatie asociované s monoklonální gamapatií nejistého významu kombinací rituximabu s dexametazonem – kazuistika. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2015;78(4):474-476.

105. Gobert D, Paule R, Ponard D, et al. A nationwide stu-

dy of acquired C1-inhibitor deficiency in France: Characteristics and treatment responses in 92 patients. *Medicine*. 2016;95(33):e4363.

106. Shi Y, Wang C. Where we are with acquired angioedema due to C1 inhibitor deficiency: A systematic literature review. *Clin Immunol*. 2021;230:108819. doi: 10.1016/j.clim.2021.108819.

107. Castelli R, Zanichelli A, Cicardi M, et al. Acquired C1-inhibitor deficiency and lymphoproliferative disorders: a tight relationship. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;87(3):323-332. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.02.004.

108. Wu MA, Castelli R. The Janus faces of acquired angioedema: C1-inhibitor deficiency, lymphoproliferation and autoimmunity. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(2):207-214. doi: 10.1515/cclm-2015-0195.

109. Dicke C, Schneppenheim S, Holstein K, et al. Distinct mechanisms account for acquired von Willebrand syndrome in plasma cell dyscrasias. *Ann Hematol*. 2016;95(6):945-957.

110. Swiecki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. *Blood*. 2013;122(7):1114-1121.

111. Adam Z, Pejchalová A, Chlupová G. Nemoc chladových aglutininů neregující na léčbu glukokortikoidy a na léčbu rituximabem. Jaký postup zvolit pro III. linii léčby? *Popis případu a přehled literatury. Vnitřní lék*. 2013;59(9):828-840.

112. Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, et al. Cold agglutinin disease revisited. A multinational observational study of 232 patients. *Blood*. 2020;136(4):480-488.

113. Tichý M, Hrnčíř Z, Urban P, et al. Monoklonální kryoglobulin. *Klinická biochemie a metabolismus*. 2004;12(3):84-87.

114. Muchtar E, Magen H, Gertz MA. How I treat cryoglobulinemia. *Blood*. 2017;129(3):289-298.

115. Minařík J, Pika T, Bačovská J, et al. Kryoglobulinemická vaskulitida u nemocného s mnohočetným myelomem. *Interní med*. 2012;14(12):478-480.

116. Kojanová M, Lacina L, Baumeltová I. Klinický případ: Recidivující ulcerace bérů. *Československá dermatologie*. 2008;83(5):265-267.

117. Szalat R, Arnulf B, Karlin L, et al. Pathogenesis and treatment of xanthomatosis associated with monoclonal gammopathy. *Blood*. 2011;118(14):3777-3784.

118. Adam Z, Szeligová L, Krejčí M, et al. Difúzní plošná normolipemická xantomatóza a nekrobiotický xantogranulom, asociované s monoklonální gamapatií – přínos PET-CT pro stanovení rozsahu nemoci a zkušenosť s léčbou. *Popis dvou případů a přehled literatury. Vnitřní lék*. 2010;56(11):1158-1159.

119. Adam Z, Veselý K, Motýčková I, et al. Oční víčka se žlutými granulomy a kašel – periokulární xantogranulom dopřechých spojený s astmatem. *Popis případu a přehled klinických forem juvenilního xantogranulomu a terapie. Vnitřní lék*. 2012;58(5):365-377.

120. Adam Z, Pour L, Řehák Z, et al. FDG-PET/CT dokumentované vymizení nekrobiotického xantogranulomu při potlačení tvorby monoklonálního imunoglobulinu bortezomibem, lenalidomidem a dexametazonem. *Popis případu a přehled literatury o léčbě nekrobiotického xantogranulomu Vnitřní lék*. 2021;67(6):352-356. doi: 10.36290/vnl.2021.092.

121. Higgins LS, Go RS, Dingli D, et al. Clinical features and treatment outcomes of patients with necrobiotic xanthogranuloma associated with monoclonal gammopathies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016;16(8):447-452.

122. Sethi S, Sukov WR, Zhang Y, et al. Dense deposit disease associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Am J Kidney Dis*. 2010;56(5):977-982.

123. Chauvet S, Frémeaux-Bacchi V, Petitprez F, et al. Treatment of B-cell disorder improves renal outcome of patients with monoclonal gammopathy-associated C3 glomerulopathy. *Blood*. 2017;129(11):1437-1447.

124. Gomes-Alves I, Castro-Ferreira I. C3 Glomerulonephritis Associated with Monoclonal Gammopathy of Renal Significance. *Acta Med Port*. 2021;34(5):372-377. doi: 10.20344/amp.13823.

125. Sládková E, Pivovarcíková K, Sýkora J, et al. C3 glomerulopatie – nově definovaná klinická jednotka. *Československá*

- pediatrics. 2018;73(3):139-145.
126. Ravindran A, Go RS, Fervenza FC, et al. Thrombotic microangiopathy associated with monoclonal gammopathy. *Kidney Int.* 2017;91(3):691-698.
  127. Rigother C, Delmas Y, Roumenina LT, et al. Distal angiopathy and atypical hemolytic uremic syndrome: clinical and functional properties of an anti-factor H IgA antibody. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(2):331-336.
  128. Cheungpasitporn W, Leung N, Sethi S, et al. Refractory atypical hemolytic uremic syndrome with monoclonal gammopathy responsive to bortezomib-based therapy. *Clin Nephrol.* 2015;83(6):363-369.
  129. Ciochini M, Musso CG. Which should be the correct treatment for monoclonal gammopathy of renal significance with complement alternative pathway dysregulation (C3 glomerulopathy and atypical hemolytic uremic syndrome): clone-directed or anticomplement therapy? *Int Urol Nephrol.* 2018;50(7):1365-1366.
  130. Filippone EJ, Newman ED, Li L, Gulati R, Farber JL. Thrombotic Microangiopathy, an Unusual Form of Monoclonal Gammopathy of Renal Significance: Report of 3 Cases and Literature Review. *Front Immunol.* 2021;12:780107. doi: 10.3389/fimmu.2021.780107.
  131. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2017;92(8):814-829.
  132. Král Z, Krejčí M, Pour L, et al. POEMS syndrom – vzácné onemocnění asociované s monoklonální gamapatií a polyneuropatií: diagnostika a terapie. *Transfúze a hematologie dnes.* 2021;27(3):226-231.
  133. Li J, Huang Z, Duan MH, et al. Characterization of immunoglobulin A light chain variable region (IGLV) gene and its relationship with clinical features in patients with POEMS syndrome. *Ann Hematol.* 2012;91(8):1251-1255.
  134. Leebeek FWG. New Developments in Diagnosis and Management of Acquired Hemophilia and Acquired von Willebrand Syndrome. *Hemisphere.* 2021;5(6):e586. doi: 10.1097/HS9.0000000000000586.
  135. Dulíček P, Maisnar V. Možné klinické projevy přítomnosti M-Ig. Změny hemostázy vlivem přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu. *Monoklonální imunoglobuliny – výskyt, význam a možnosti jejich průkazu.* Praha: Nucleus HK; 2012. p. 90-92.
  136. Špička I, Cieslar P, Hrkál Z, et al. Vliv paraproteinu na antitrombotické mechanismy - další typ interference paraproteinu s hemostázou: Časopis lékařů českých. 1996;135(4):126.
  137. Strobhach SROV. Expression of Gplb on plasma cells in a patient with monoclonal IgG and acquired von Willebrand disease. *Br J Haematol.* 1993;84(3):471-475.
  138. Mumford AD, O'Donnell J, Gillmore JD, et al. Bleeding symptoms and coagulation abnormalities in 337 patients with AL-amyloidosis. *Br J Haematol.* 2000;110(2):454-460.
  139. Santoro M, Romano A, Mancuso S, et al. Prevention of venous thromboembolic events occurring in myeloma patients treated with second-generation novel agents. *Panminerva Med.* 2021;63(1):1-6. doi: 10.23736/S0031-0808.20.04133-6.
  140. Swan D, Rocci A, Bradbury C, et al. Venous thromboembolism in multiple myeloma - choice of prophylaxis, role of direct oral anticoagulants and special considerations. *Br J Haematol.* 2018;183(4):538-556. doi: 10.1111/bjh.15684.
  141. Szalat R, Monsel G, Le W, et al. The spectrum of neutrophilic dermatoses associated with monoclonal gammopathy: association with IgA isotype and inflammatory profile. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(5):809-820.
  142. Filosa A, Filosa G. Neutrophilic dermatoses: a broad spectrum of disease. *G Ital Dermatol Venereol.* 2018;153(2):265-272. doi: 10.23736/S0392-0488.18.05841.
  143. Young PA, Bae GH, Konia TH. Subcorneal pustular dermatosis associated with IgG monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Dermatol Online J.* 2021;27(4):13030/qt71k801d3.
  144. Rongioletti F, Merlo G, Cinotti E, et al. Scleromyxedema: a multicenter study of characteristics, comorbidities, course, and therapy in 30 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(1):66-72.
  145. Wigley F, Nazarian RM. Case 8-2015: a man with multiple myeloma, skin tightness, arthralgias, and edema. *N Engl J Med.* 2015;372(11):1056-1067.
  146. Urbanček S. Skleredém a skleromyxedém. *Česká dermatovenerologie.* 2018;8(2):87-88.
  147. Štítná M, Rasochová E. Klinický případ: Diseminované voskové papulky a facies leontina. *Československá dermatologie.* 2012;87(2):57-59.
  148. Adam Z, Szturcz P, Krejčí M, et al. Monoklonální imunoglobulin a kožní nemoci ze skupiny mucinóz – sclerodema adultorum Buschke a scleromyxedema: popis 4 případů a přehled léčebných možností. *Vnitř. lék.* 2015;61(12):1072-1087.
  149. Adam Z, Szturcz P, Pour L, et al. Kožní projevy monoklonálních gamapatií – zkušenosti jednoho pracoviště. *Česká dermatovenerologie.* 2011;1(2):30-37.
  150. Král Z, Krejčí M, Pour L, et al. Vzácné kožní změny asociované s monoklonální gamapatií: skleredém, skleromyxedém a IgA pemfigus – popis pěti případů a přehled léčebných možností. *Transfúze a hematologie dnes.* 2020;26(3):226-235.
  151. Szturcz P, Adam Z, Vašků V, et al. Complete remission of multiple myeloma associated sclerodema after bortezomib-based treatment. *Leukemia & lymphoma.* 2013;54(6):1324-1326.
  152. Keragala BSDP, Herath HMMTB, Janapriya GHDC, et al. Sclerodema associated with immunoglobulin A-k smoldering myeloma: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2019;13(1):145. doi: 10.1186/s13256-019-2072-1.
  153. O'Malley JT, D'Agati VD, Sherman WH, et al. Acquired cutis laxa associated with heavy chain deposition disease involving dermal elastic fibers. *JAMA Dermatol.* 2014;150(11):1192-1196.
  154. Jachiet M, Harel S, Saussine A, et al. Étude des Maladies Systémiques en Dermatologie; Groupe d'Etude des Dermatoses Associées à une Immunoglobuline Monoclonale. *Cutis laxa associated with monoclonal gammopathy: 14 new cases and review of the literature.* *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(5):945-947. doi: 10.1016/j.jaad.2018.03.039.
  155. Rowczenio DM, Pathak S, Arostegui I, et al. Molecular genetic investigation, clinical features, and response to treatment in 21 patients with Schnitzler syndrome. *Blood.* 2018;131(9):974-981.
  156. Druey KM, Parikh SM. Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson disease). *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(3):663-670.
  157. Ounci-Essad, Bouchlarhem A, Lamzouri O, et al. Consider systemic capillary leak syndrome in monoclonal gammopathy with shock. *Ann Med Surg (Lond).* 2021;72:103013. doi: 10.1016/j.jamsu.2021.103013.
  158. Shin JI, Lee JS. Beneficial effect of intravenous immunoglobulins on systemic capillary leak syndrome in patients with monoclonal gammopathy. *Crit Care Med.* 2009;37(2):795-798. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181959c3d.
  159. Mullane R, Langewisch E, Florescu M, et al. Chronic systemic capillary leak syndrome treatment with intravenous immune globulin: Case report and review of the literature. *Clin Nephrol.* 2019;91(1):59-63. doi: 10.5414/CN109467.
  160. Doubek M, Brychtová Y, Tomiška M, et al. Idiopathic systemic capillary leak syndrome misdiagnosed and treated as polycythemia vera. *Acta haematologica.* 2005;113(2):150-151.
  161. Sobotková M, Segethová J. Získaný angioedém s deficitem C1 inhibitoru u pacientky s B-lymfomem nízké malignity a efekt léčby základního onemocnění na projevy angioedému. *Transfúze a hematologie dnes.* 2017;23(3):145-150.
  162. Šedivá D, Stříž I. Získaný angioedém v důsledku deficitu C1-inhibitoru. 2000;2(4):272-275.
  163. Sobotková M, Zachová R, Hák P, et al. Acquired Angioedema with C1 Inhibitor Deficiency: Occurrence, Clinical Features, and Management: A Nationwide Retrospective Study in the Czech Republic Patients. *International archives of allergy and immunology.* 2021;182(7):642-649.
  164. Sykes DB, Schroyens W, O'Connell C. The TEMPI syndrome: a novel multisystem disease. *N Engl J Med.* 2011;365(5):475-477.
  165. Zhang X, Fang M. TEMPI syndrome: Erythrocytosis in plasma cell dyscrasia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018;18:724-730.
  166. Kwok M, Korde N, Landgren O. Bortezomib to treat the TEMPI syndrome. *N Engl J Med.* 2012;366(19):1843-1845.
  167. Adam Z, Kisořová J, Pour L, et al. Myopatie při Waldenströmově makroglobulinemii. Popis případů a přehled autoimunitních projevů monoklonálních imunoglobulinů typu IgM. *Vnitř. lék.* 2015;61(9):821-828.
  168. Uruha A, Benveniste O. Sporadic late-onset nemaline myopathy with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Curr Opin Neurol.* 2017;30(5):457-463.
  169. Schnitzler LJ, Schreckenbach T, Nadaj-Pakleza A, et al. Sporadic late-onset nemaline myopathy: clinico-pathological characteristics and review of 76 cases. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):86-87. doi: 10.1186/s13023-017-0640-2. PMID: 28490364.
  170. Forgáč M, Uher T, Zámečník J. Nemaligní Myopatie asociovaná s monoklonální gamapatií – kazuistika. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie.* 2014;77(2):247-250.
  171. Král Z, Krejčí M, Pour L, et al. Bolesti svalů jako vzácný autoimunitní projev při monoklonální IgM gamapatií – popis případů a přehled autoimunitních projevů monoklonálních imunoglobulinů. *Transfúze a hematologie dnes.* 2021;27(1):57-61.
  172. Musilová L, Kryšťuková O. Monoklonální gamapatie u systémových onemocnění pojiva. *Rheumatologia.* 2002;16(1):31-36.
  173. Lichtman MA, Balderman SR. Unusual manifestations of essential monoclonal gammopathy: II. Simulation of the insulin autoimmune syndrome. *Rambam Maimonides Med J.* 2015;6(3):e0027.
  174. Shah S, Espana EM, Margo CE. Ocular manifestations of monoclonal copper-binding immunoglobulin. *Surv Ophthalmol.* 2014;59(1):115-123.
  175. Hradská K, Jelínek T, Ďuraš J, et al. Osteolytic bone lesions, hypercalcemia and paraprotein, but not a myeloma. Case report and review of literature. *Transfúze a hematologie dnes.* 2020;26(9):90-95.
  176. Arnulf B, Bengoufa D, Sarfati E, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy in patients with primary hyperparathyroidism: a prospective study. *Arch Intern Med.* 2002;162(4):464-467.
  177. Syler LB, Gooden C, Riddle N. Plasma Cell Myeloma Within a Renal Cell Carcinoma, an Intimate Histologic Relationship: A Case Report and Literature Review. *Cureus.* 2021;13(1):e12898.
  178. Xu G, Yang M, Huang J, Jin J. Coexistence of multiple myeloma and clear cell renal cell carcinoma: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(6):7627-7630.
  179. Bridoux F, Javaugue V, Bender S, et al. Unravelling the immunopathological mechanisms of heavy chain deposition disease with implications for clinical management. *Kidney Int.* 2017;91(2):423-434.
  180. Atzori L, Ferrel C, Rongioletti F. New insights on scleromyxedema. *J Scleroderma Relat Disord.* 2019;4(2):118-126. doi: 10.1177/2397198318824929.
  181. Leung N, Bridoux F, Batuman V, 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(1):45-59. doi: 10.1038/s41581-018-0077-4.
  182. Jain A, Haynes R, Kothari J, et al. Pathophysiology and management of monoclonal gammopathy of renal significance. *Blood Adv.* 2019;3(15):2409-2423. doi: 10.1182/bloodadvances.2019031914. PMID: 31409583.
  183. de Chambrun P, Gousseff M, Mauhin W, et al. EurEClark Study Group. Intravenous immunoglobulins improve survival in monoclonal gammopathy-associated systemic capillary-leak syndrome. *Am J Med.* 2017;130(10):1219.e19-1219.e27.
  184. Moreno DF, Rosiñol L, Cibeira MT, et al. Treatment of Patients with Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance. *Cancers (Basel).* 2021;13(20):5131. doi: 10.3390/cancers13205131. PMID: 34680279.



185. Palladini G, Kastritis E, Maurer MS, et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. *Blood*. 2020;136(1):71-80. doi: 10.1182/blood.2019004460. PMID: 32244252; PMCID: PMC7332897.
186. Palladini G, Milani P, Malavasi F, et al. Daratumumab in the Treatment of Light-Chain (AL) Amyloidosis. *Cells*. 2021;10(3):545. doi: 10.3390/cells10030545. PMID: 33806310; PMCID: PMC7998921.
187. Kastritis E, Palladini G, Minnema M, et al. Subcutaneous Daratumumab + cyclophosphamide, Bortezomib, and Dexamethasone (CYBORD) in Patients with Newly Diagnosed Light Chain (AL) Amyloidosis: Primary Results from the Phase 3 ANDROMEDA Study. EHA Meeting 2020, 13 June 2020. [accessed on 4 March 2021]. Available online: <https://ehaweb.org/meetings/>.
188. Khouri J, Kin A, Thapa B, et al. Daratumumab proves safe and highly effective in AL amyloidosis. *Br. J. Haematol.* 2019;185:342-344. doi: 10.1111/bjh.15455.
189. Abeykoon JP, Zanwar S, Dispenzieri A, et al. Daratumumab-based therapy in patients with heavily-pretreated AL amyloidosis. *Leukemia*. 2019;33:531-536. doi: 10.1038/s41375-018-0262-2.
190. Schwotzer R, Manz MG, Pederiva S, et al. Daratumumab for relapsed or refractory AL amyloidosis with high plasma cell burden. *Hematol. Oncol.* 2019;37:595-600. doi: 10.1002/hon.2677.
191. Godara A, Siddiqui NS, Lee LX, et al. Dual Monoclonal Antibody Therapy in Patients With Systemic AL Amyloidosis and Cardiac Involvement. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20:184-189. doi: 10.1016/j.clml.2019.10.019.
192. Chung A, Kaufman GP, Sidana S, et al. Organ responses with daratumumab therapy in previously treated AL amyloidosis. *Blood Adv.* 2020;4:458-466. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000776.
193. Lecumberri R, Krsnik I, Askari E, et al. Treatment with daratumumab in patients with relapsed/refractory AL amyloidosis: A multicentric retrospective study and review of the literature. *Amyloid.* 2020;27:163-167. doi: 10.1080/13506129.2020.1730791.
194. Kimmich CR, Terzer T, Benner A, et al. Daratumumab for systemic AL amyloidosis: Prognostic factors and adverse outcome with nephrotic-range albuminuria. *Blood*. 2020;135:1517-1530. doi: 10.1182/blood.2019003633.
195. Milani P, Fazio F, Basset M, et al. High rate of profound clonal and renal responses with daratumumab treatment in heavily pre-treated patients with light chain (AL) amyloidosis and high bone marrow plasma cell infiltrate. *Am. J. Hematol.* 2020;95:900-905. doi: 10.1002/ajh.25828.
196. Cohen OC, Brodermann MH, Blakeney U, et al. Rapid response to single agent daratumumab is associated with improved progression-free survival in relapsed/refractory AL amyloidosis. *Amyloid.* 2020;27:200-205. doi: 10.1080/13506129.2020.1765768.
197. Roccatello D, Fenoglio R, Naretto C, et al. Daratumumab Monotherapy in Severe Patients with AL Amyloidosis and Biopsy-Proven Renal Involvement: A Real Life Experience. *J. Clin. Med.* 2020;9:3232. doi: 10.3390/jcm9103232.
198. Shragai T, Gatt M, Lavie N, et al. Daratumumab for relapsed AL amyloidosis. When cumulative real-world data precedes clinical trials: A multisite study and systematic literature review. *Eur. J. Haematol.* 2020. doi: 10.1111/ejh.13535.
199. Milani P, Basset M, Curci P, et al. Daratumumab in light chain deposition disease: rapid and profound hematologic response preserves kidney function. *Blood Adv.* 2020;4(7):1321-1324. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001553.
200. Kastritis E, Rousakis P, Kostopoulos IV, et al. Consolidation with a short course of daratumumab in patients with AL amyloidosis or light chain deposition disease. *Amyloid.* 2021;28(4):259-266. doi:10.1080/13506129.2021.1971192.
201. Zand L, Rajkumar SV, Leung N, et al. Safety and Efficacy of Daratumumab in Patients with Proliferative GN with Monoclonal Immunoglobulin Deposits. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(5):1163-1173. doi:10.1681/ASN.2020101541.
202. Dispenzieri A. Monoclonal gammopathies of clinical significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020;2020(1):380-?. doi: 10.1182/hematology.2020000122.