

# HEMATOLOGIE PRO EMBRYOLOGY - monoklonální gamapatie

Martin Štork  
IHOK FN Brno

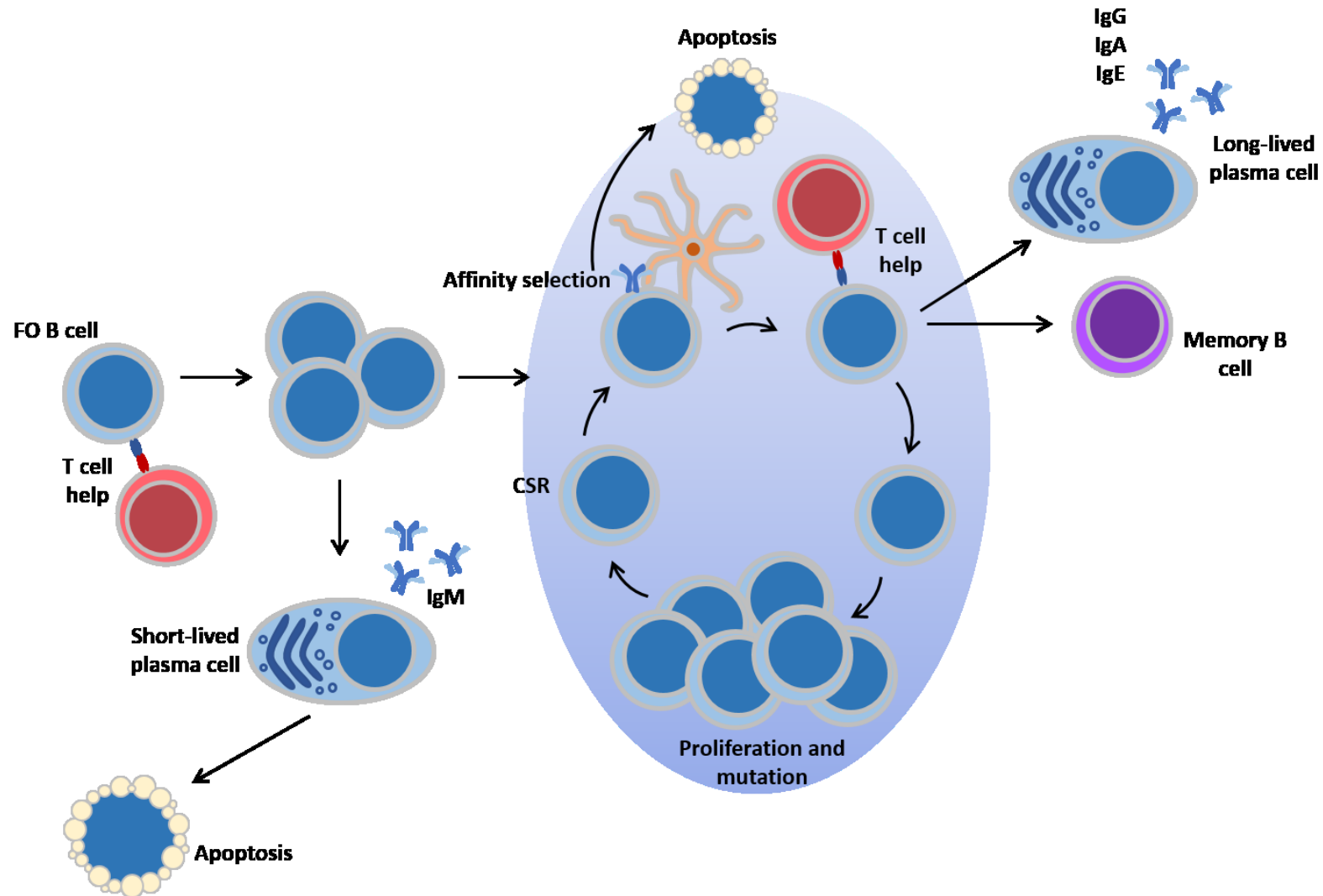
<b><i>Monoclonal gammopathies</i></b>	
Cold agglutinin disease	<i>Not previously included</i>
IgM monodonal gammopathy of undetermined significance	(Same)
Non-IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance	(Same)
Monoclonal gammopathy of renal significance	<i>Not previously included</i>
<b><i>Diseases with monoclonal immunoglobulin deposition</i></b>	
Immunoglobulin-related (AL) amyloidosis	Primary amyloidosis
Monoclonal immunoglobulin deposition disease	Light chain and heavy chain deposition disease
<b><i>Heavy chain diseases</i></b>	
Mu heavy chain disease	(Same)
Gamma heavy chain disease	(Same)
Alpha heavy chain disease	(Same)
<b><i>Plasma cell neoplasms</i></b>	
Plasmacytoma	(Same)
Plasma cell myeloma	(Same)
Plasma cell neoplasms with associated paraneoplastic syndrome -POEMS syndrome -TEMPI syndrome -AESOP syndrome	(Same) Except AESOP syndrome <i>not previously included</i>

Lymphoplasmacytic lymphoma  
Waldenström macroglobulinemia  
Immunoglobulin M (IgM) monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)  
IgM MGUS, plasma cell type\*  
IgM MGUS, not otherwise specified (NOS)\*  
Primary cold agglutinin disease\*  
Heavy chain diseases  
Mu heavy chain disease  
Gamma heavy chain disease  
Alpha heavy chain disease  
Plasma cell neoplasms  
Non-IgM MGUS  
Multiple myeloma (plasma cell myeloma)\*  
Multiple myeloma, NOS  
Multiple myeloma with recurrent genetic abnormality  
Multiple myeloma with *CCND* family translocation  
Multiple myeloma with *MAF* family translocation  
Multiple myeloma with *NSD2* translocation  
Multiple myeloma with hyperdiploidy  
Solitary plasmacytoma of bone  
Extraosseous plasmacytoma  
Monoclonal Ig deposition diseases  
Ig light chain amyloidosis (AL)\*  
Localized AL amyloidosis\*  
Light chain and heavy chain deposition disease

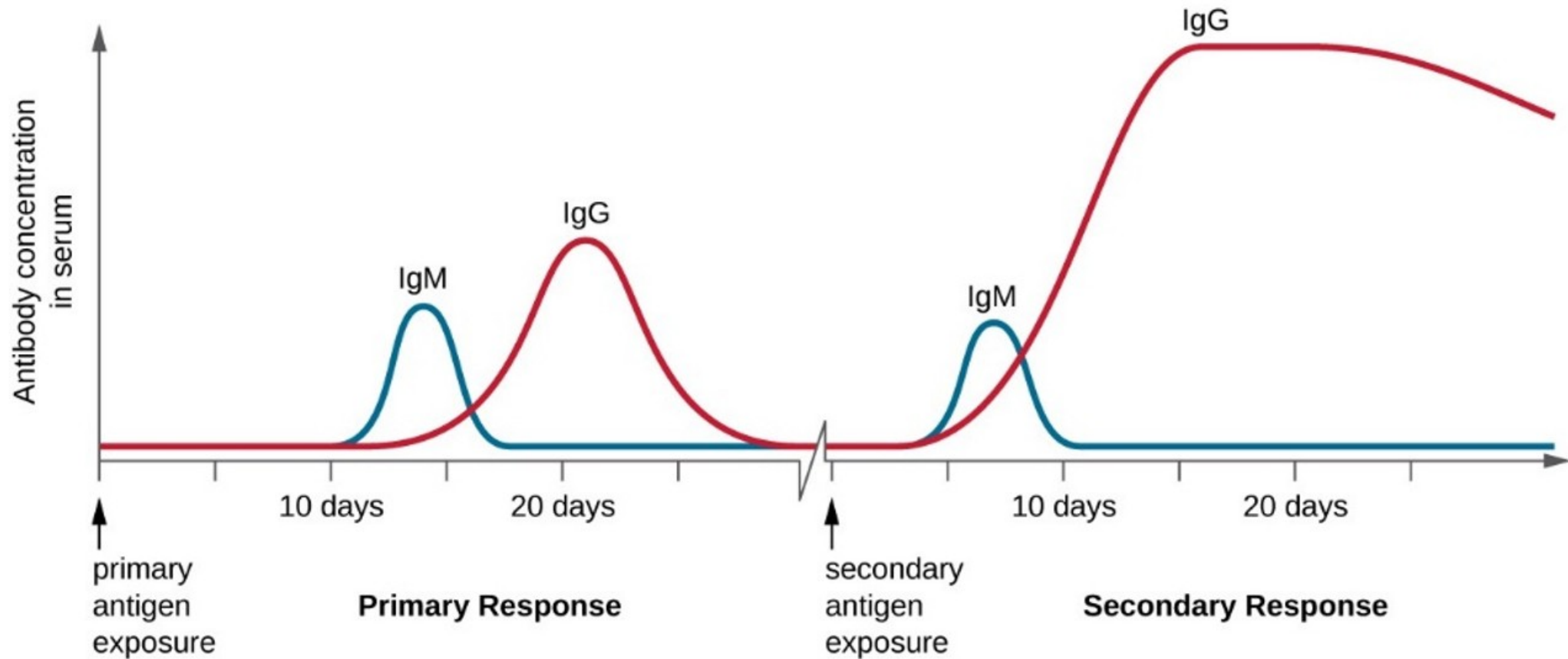
# Monoklonální gamapatie

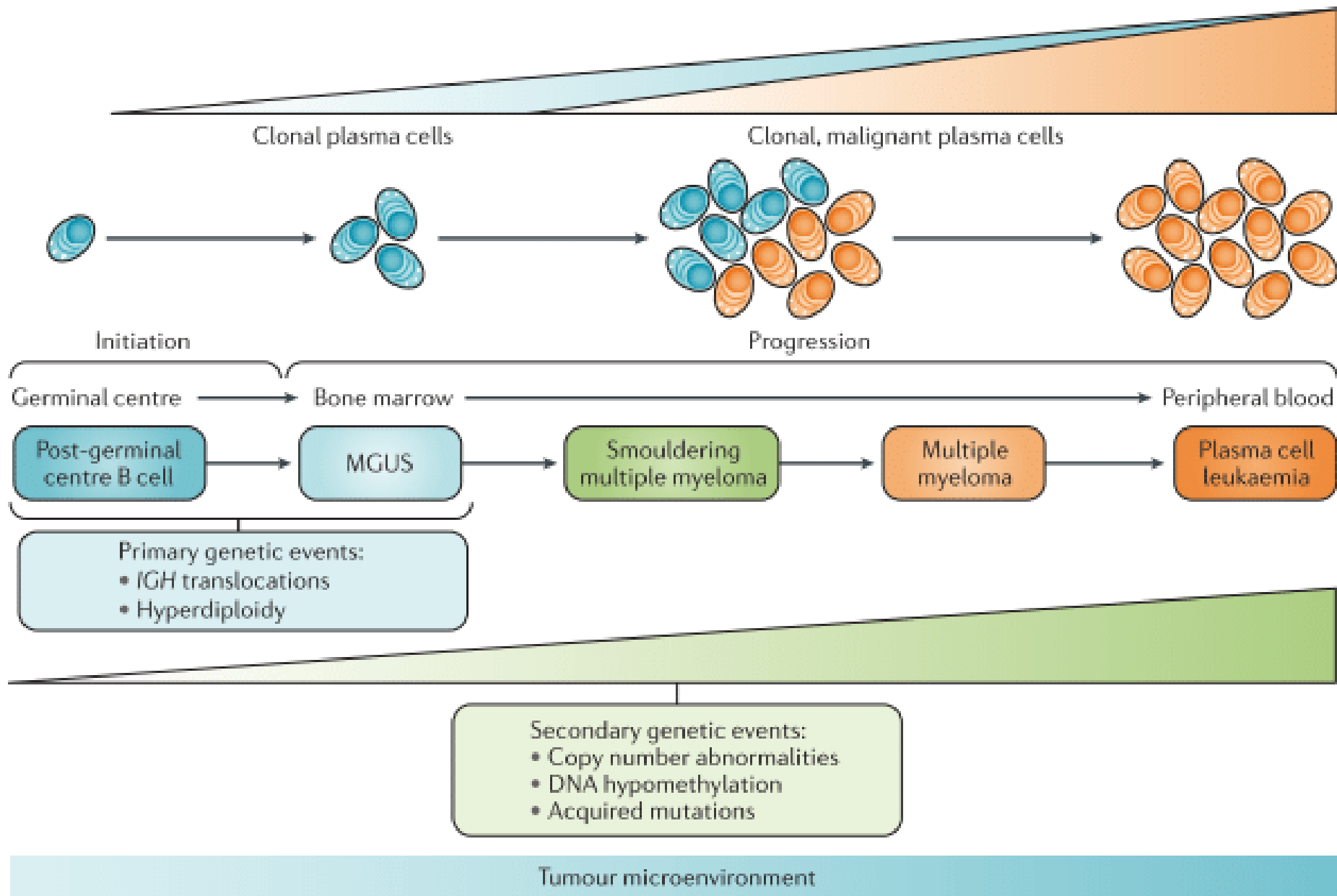
...aneb nic není tak složité, jak se zdá.

# Fyziologie imunitní reakce – humorální specifická imunita



# Fyziologie imunitní reakce – humorální specifická imunita





# Monoklonální gamapatie

Klonální („nádorová“) onemocnění

Onemocnění staršího věku

Častěji muži

Rozdílná prevalence v rámci lidských ras

- Afroameričané > Kavkazská rasa > Asiaté

Nejasná dědičnost

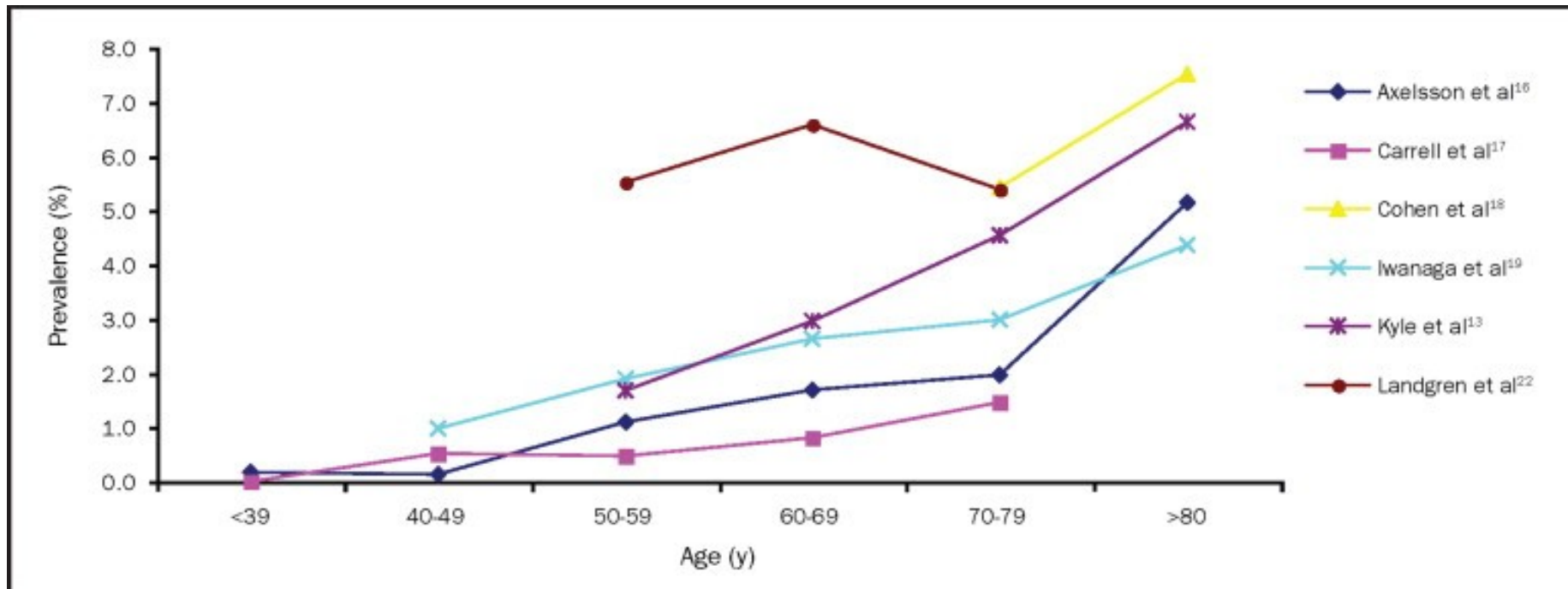
Nejasné rizikové faktory

- Chemikálie, radiace
- Benigní varianty – raritně po virových onemocněních (CMV, EBV), borelioze, atd. – tranzitorní výskyt

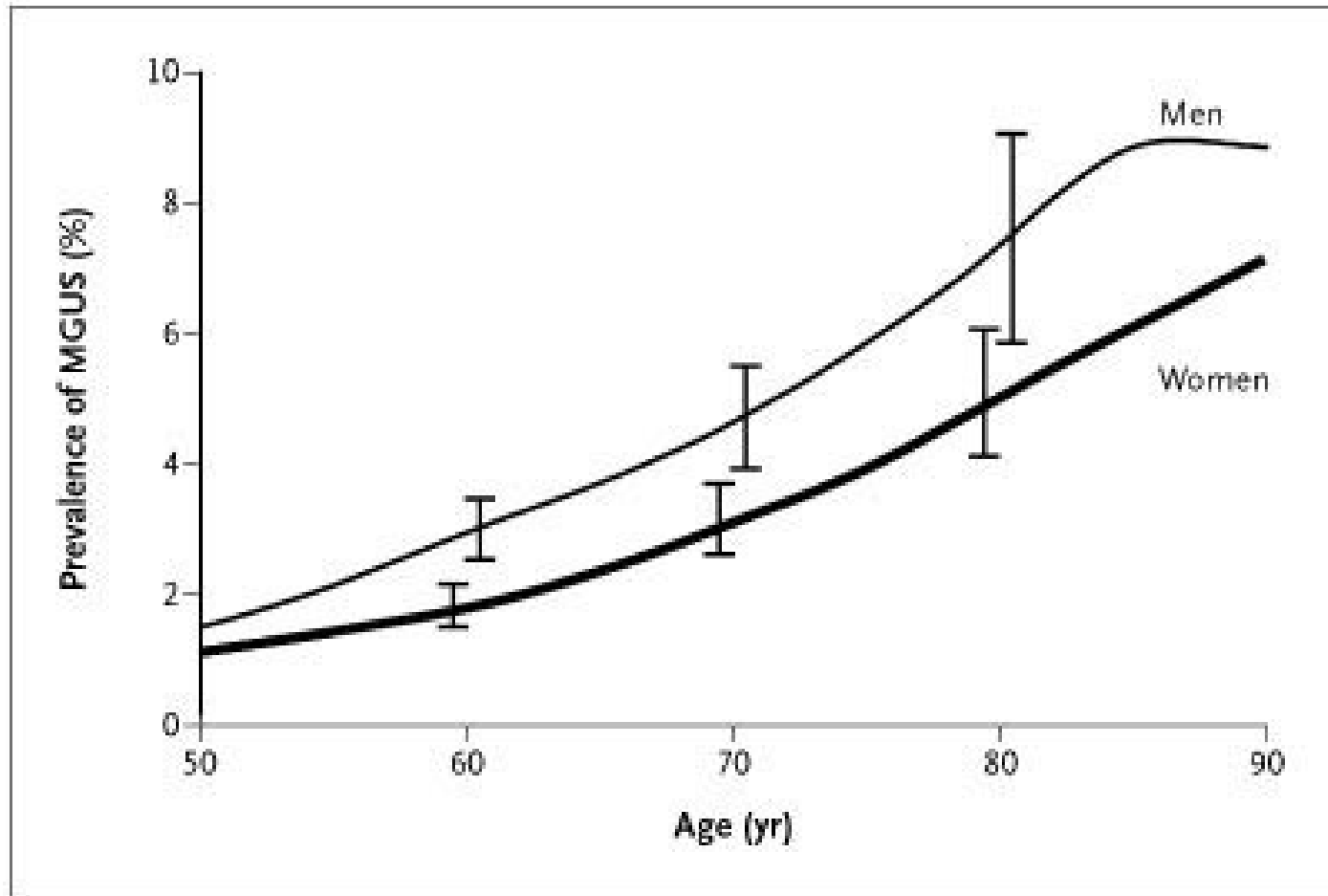


# Monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS)

- Benigní klonální „onemocnění“
- Typy – IgG, IgA, IgM, IgD, FLC
- Prevalence



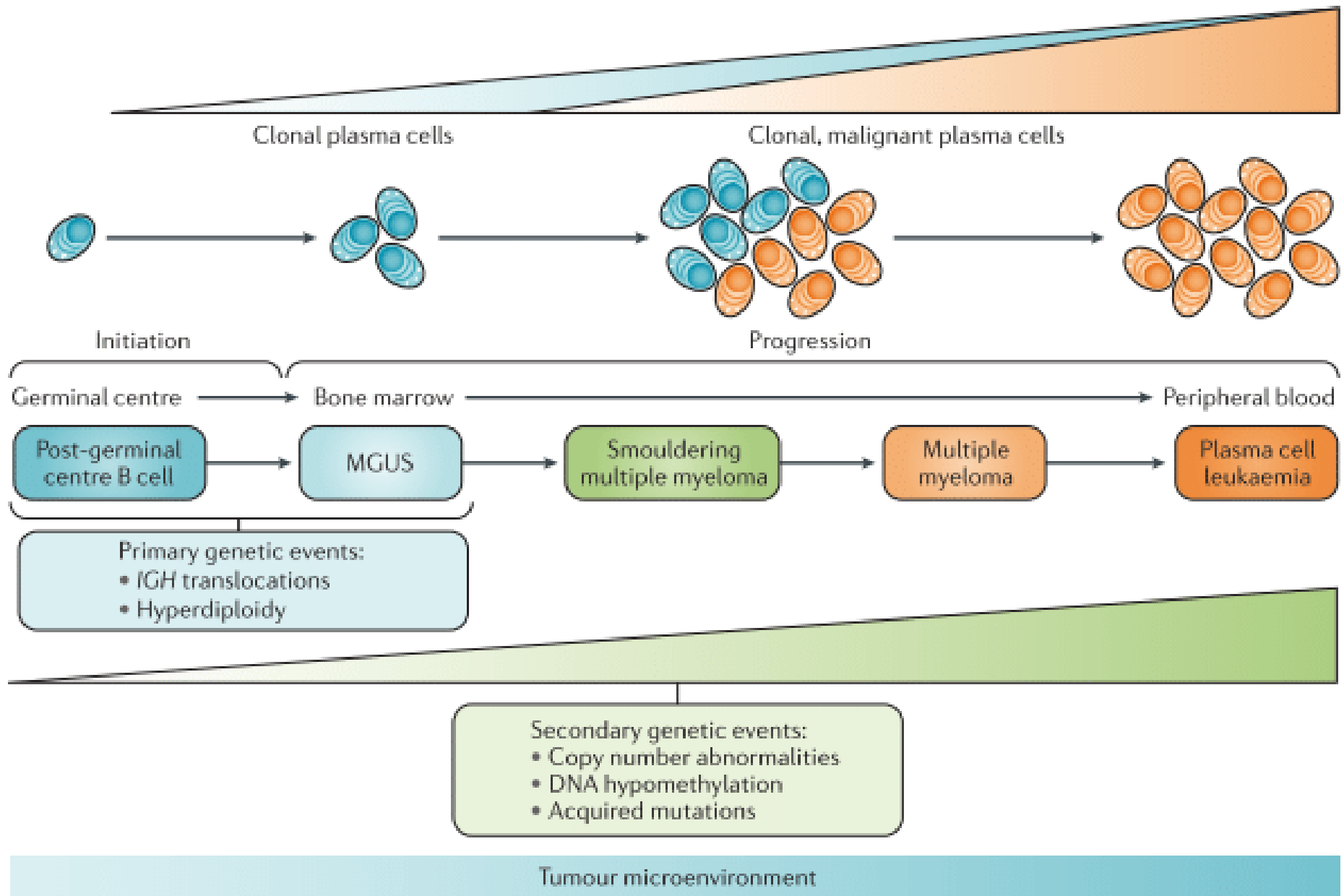
# Monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS)



# Monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS)

**A. Risk Factors: M-protein > 1.5 g/dL, Non-IgG MGUS, FLC Ratio < 0.26 or > 1.65<sup>60</sup>**

Number of Risk Factors	Number of Patients (%)	20-Year Progression	Annual Risk
0	449 (38)	5%	0.2%
1	420 (37)	21%	1%
2	226 (20)	37%	1.7%
3	53 (5)	58%	3%
<b>Total</b>	1148 (100)	20%	NA

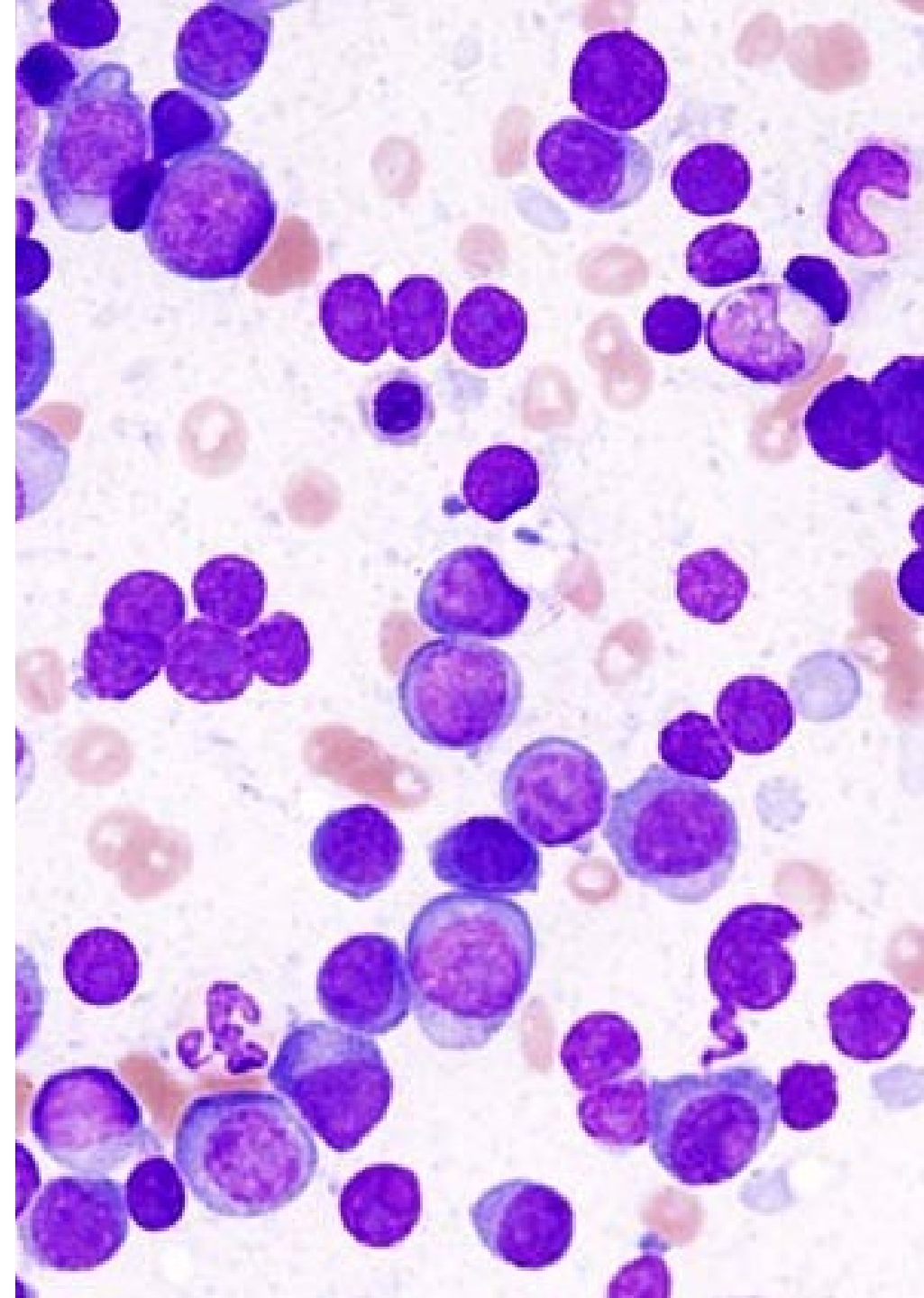


# Mnohočetný myelom

- **Maligní krevní onemocnění**
- Poškozuje organismus pacienta / hrozí bezprostřední poškození
- Incidence 5/100 000 obyvatel/rok
- Medián při dg. – 65 let
- Mladší 40 let – 1% pacientů

# Mnohočetný myelom

- **Asymptomatický mnohočetný myelom**
  - > 10 % klonálních plazmatických buněk **BEZ** poškození pacienta
- **Symptomatický mnohočetný myelom**
  - > 10 % klonálních plazmatických buněk **a současně** poškození pacienta/hrozící poškození pacienta



# Slim CRAB

Criterion	Definition
<b>S</b> ixty percent	Plasma cell infiltration in bone marrow
<b>Li</b> ght chains	Quotient involved: uninvolved > 100
<b>M</b> RI	> focal bone lesion
<b>C</b> alcium	Hypercalcemia > 2.75 mmol/l or > 0.25 mmol/l above ULN
<b>R</b> enal insufficiency	Creatinine > 173 $\mu$ mol/l or CCl < 40 ml/min
<b>A</b> nemia	Hb < 100.0 g/dl or > 20 g/dl below LLN
<b>B</b> one lesions	$\geq$ 1 osteolysis on skeletal radiography, CT or PET/CT



# Mnohočetný myelom - patofyziologie

Kostní postižení

Renální postižení

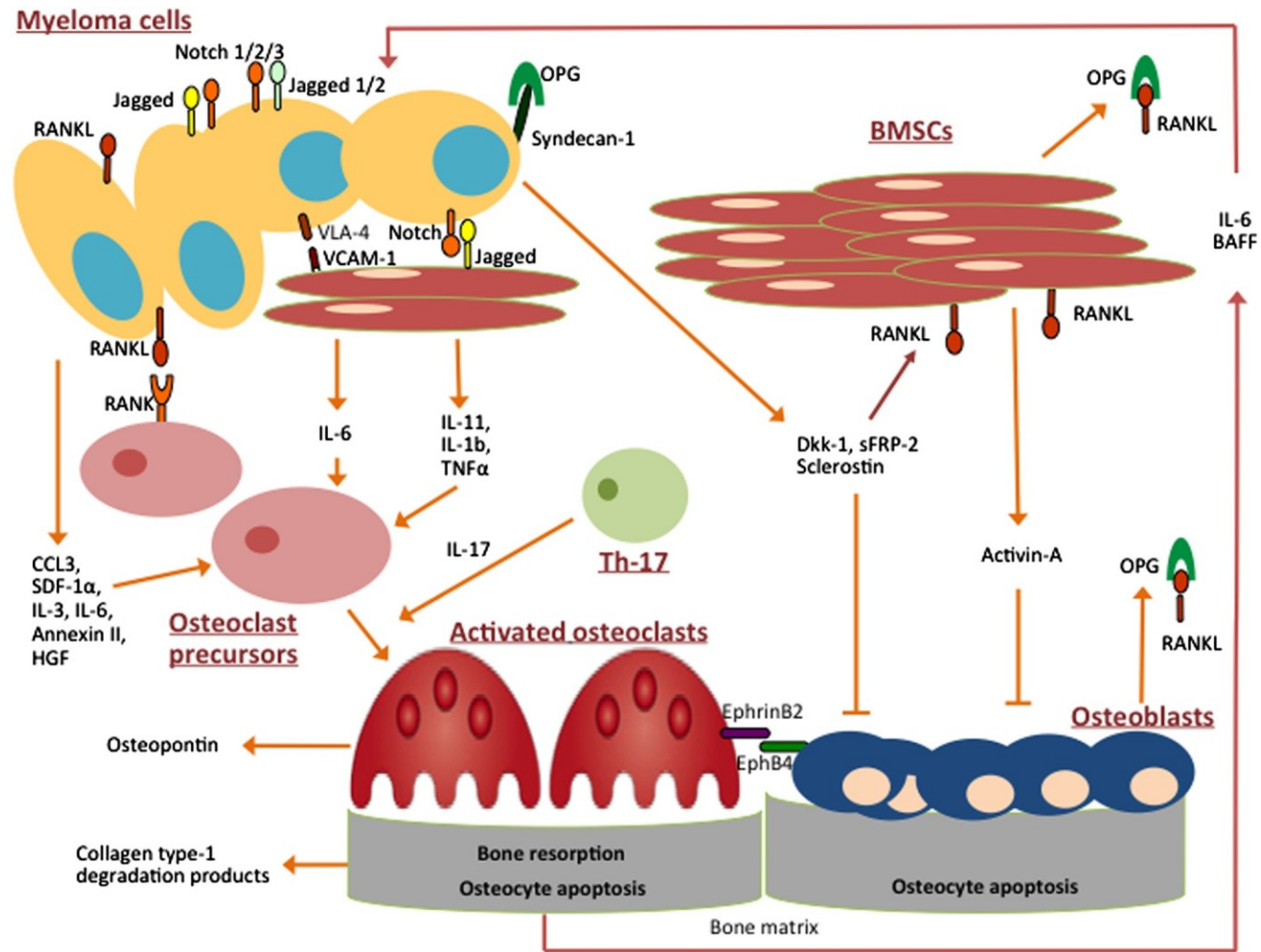
Anemie

Hyperviskozita

Extraoseální projevy



# Kostní postižení

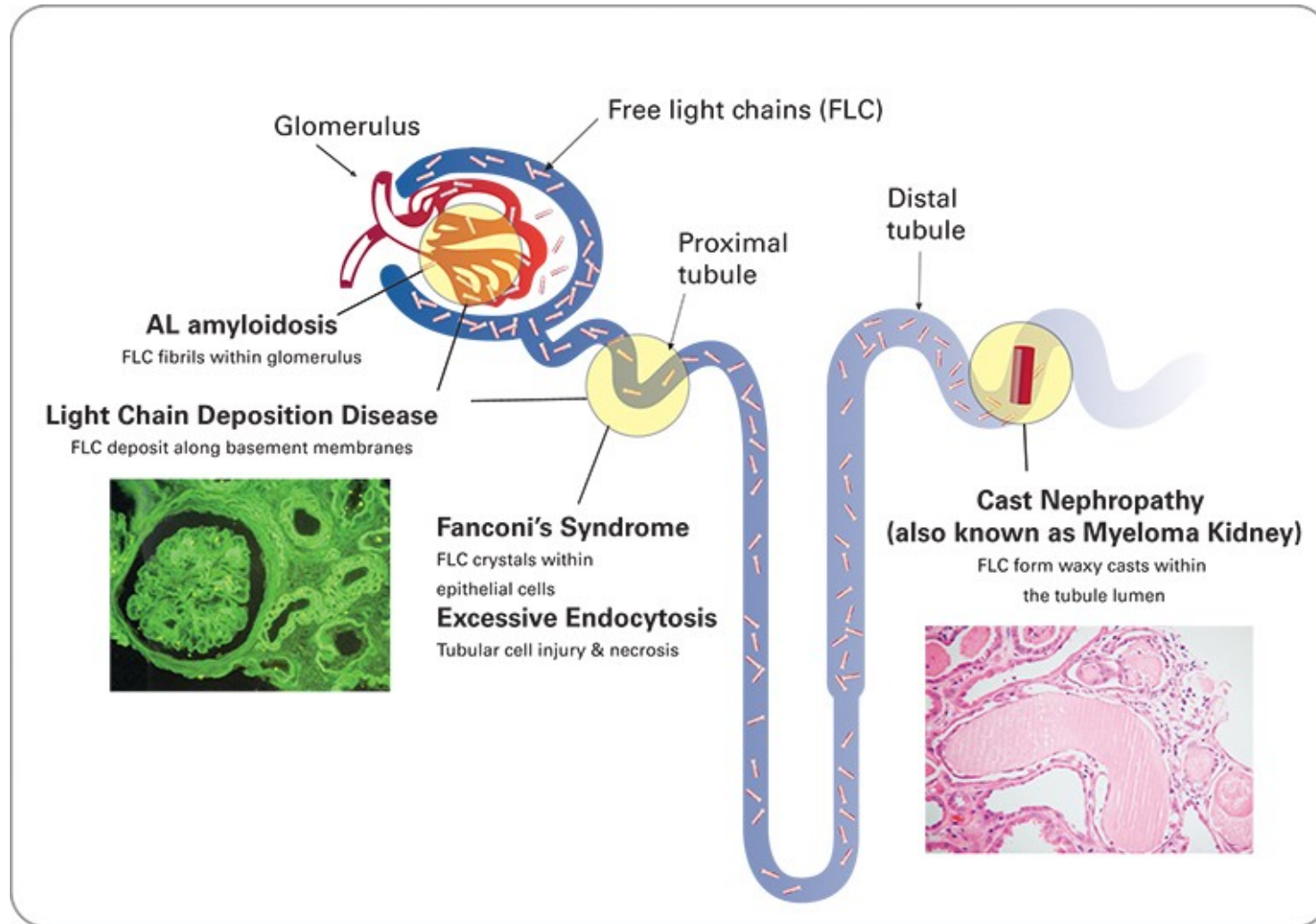


Terpos E, et al 2018



MRI

# Renální poškození



# Anemie a hyperviskozita

- Anemie – Hb muže 135–175 g/l a u ženy 120–165 g/l
- Anemie – u mnohočetného myelomu Hb <100g/l nebo <20g/l od limitu
- Hyperviskozní syndrom

# Extraoseální ložiska mnohočetného myelom

- Paramedulární
- Extramedulární



# Klinická vyšetření u nově diagnostikovaného mnohočetného myelomu

NOVĚ DIAGNOSTIKOVANÝ PACIENT

KONZILIÁRNÍ VYŠETŘENÍ

KOSTNÍ DŘEŇ

PERIFERNÍ KREV

MOČ

ZOBRAZOVACÍ VYŠETŘENÍ

CYTOLOGIE

FLOWCYTOMETRIE

STOMATOLOGIE

WB MRI

ORTOPEDIE

LD-CT

ÚRAZ.CHIR

PET/CT

NUTRICE

FISH

MACS\*

BIOBANKING

KARYOTYP

NGS

KREVNÍ OBRAZ

KOAGULACE

SEROLOGIE

BIOCHEMIE

CIRKULUJÍCÍ PLAZMOCYTY

IMUNOHEMATOLOGIE

iFIX, FLC

\* MACS= magnetic-activated cell sorting

# Léčba mnohočetného o myelomu

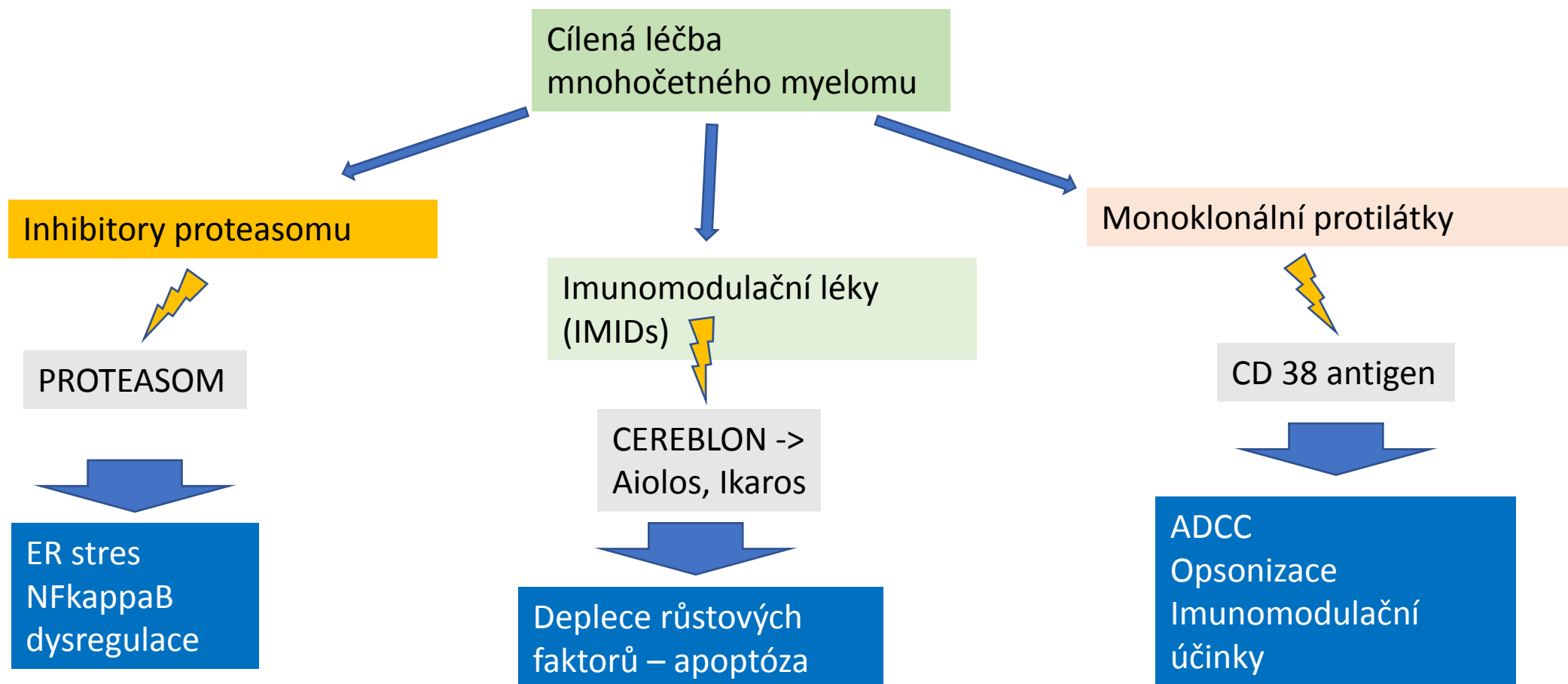
## Systemová léčba

- Cílená léčba
- Kortikosteroidy
- Cytostatika

## Radioterapie

## Podpůrná léčba

# Léčba mnohočetného myelomu



# Příběh IMIDů v léčbě mnohočetného myelomu

- Contergan (Thalidomid)
- 1955-1956 klinická studie (300 lidí)
- 1957-1961 – volně prodejný (100mg 1x denně)
- 1. informace o NU – polyneuropatie
- Zvýšený výskyt malformací končetin a ostatních VVV u nově narozených dětí



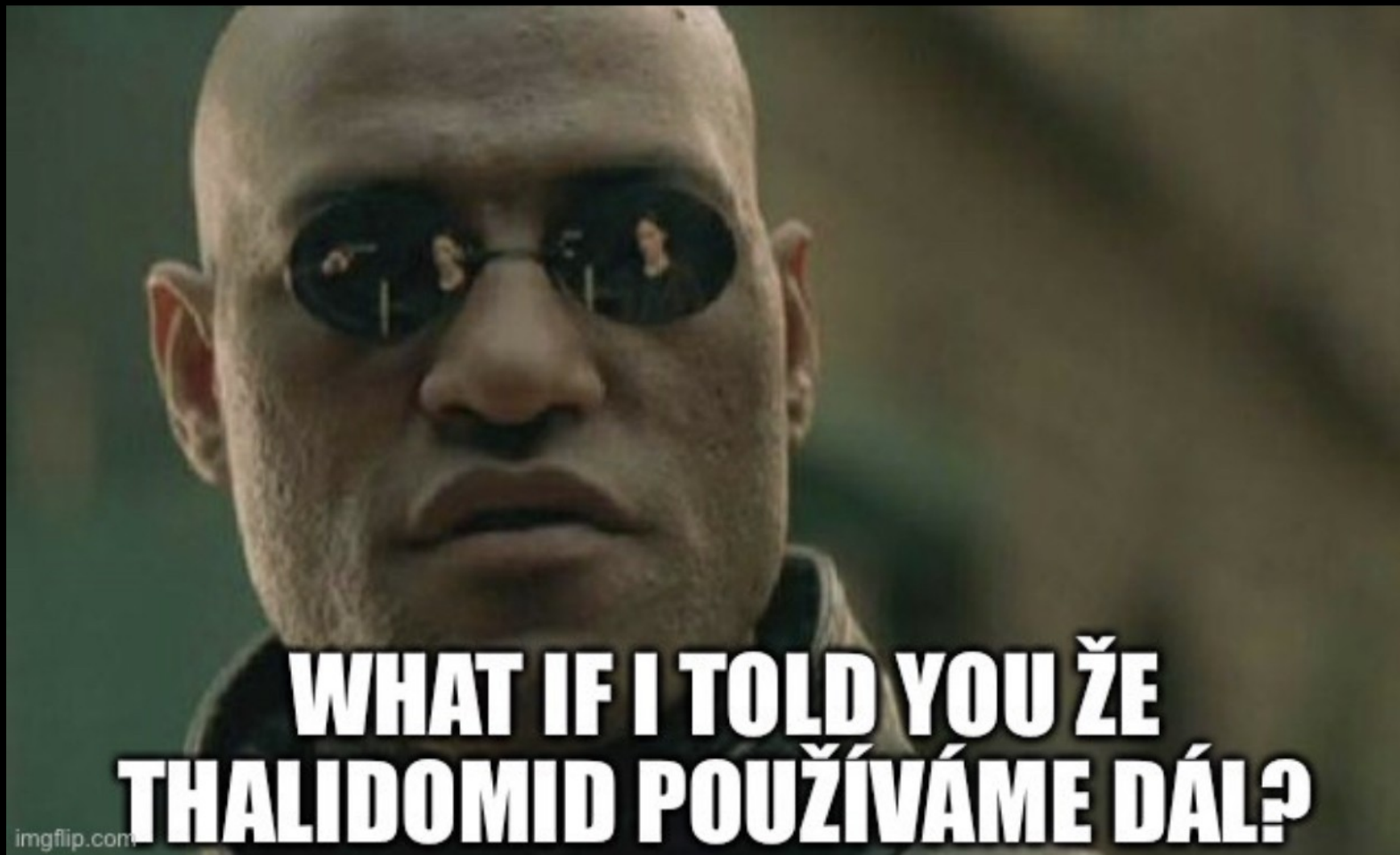


# Příběh IMiDů v léčbě mnohočetného myelomu

# Příběh IMiDů v léčbě mnohočetného myelomu

- Narodilo se celkem 10 000 (!!!) dětí s VVV
- 40% z nich zemřelo během 1. roku života (!!!)
- ...
- 1961 stažen z trhu + soudní proces
- 1970 mimosoudní vyrovnání (51M Euro)
  
- 2012 – Oficiální omluva výrobce obětem (!!!)

Příběh  
ne...



Meme by:  jak\_utopit\_doktoru\_mrackovou

# Příběh IMiDů v léčbě mnohočetného myelomu

- Po ukončení použití u těhotných žen – intenzivní výzkum účinku
- Anti-inflamatorní a anti-angiogenní účinky
- Léčba erythema nodosum leprosum (1965)
  - Imunologická komplikace lepry – zánětlivé postižení různých částí těla
- Léčba *graft-versus-host disease* (1988)
- První zprávy o efektivitě u mnohočetného myelomu (2000)
- První analoga v klinickém testování - Lenalidomid (2002)

# Systemová léčba mnohočetného o myelomu

## Pacienti do 65 let

- Využití autologní transplantace krevetvorné tkáně

## Pacienti nad 65 let

- Šetrné režimy pro křehké pacienty

## Léčba relabovaného onemocnění

- Nutnost zohlednění předchozí léčby
- Chronické nádorové onemocnění

# Prognóza mnohočetného o myelomu

---

Dříve považován za nevléčitelné onemocnění

---

Je velmi heterogenní onemocnění, heterogenní individuální průběh

---

Velmi dynamický rozvoj léčebných možností

---

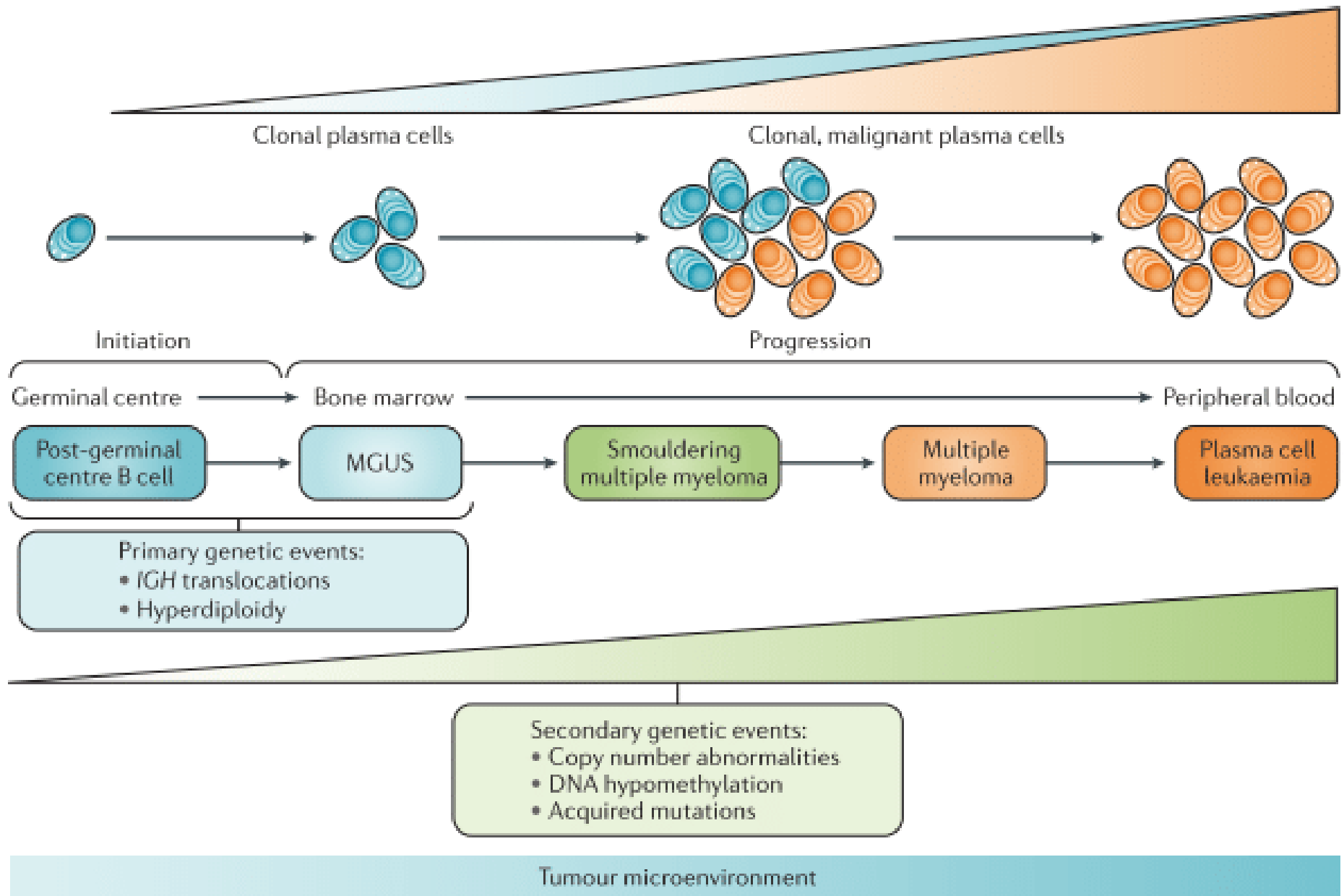
Velmi složité určit prognózu (v měsících či letech) na začátku onemocnění

---

**Mladí nemocní – cca 10-12 let**

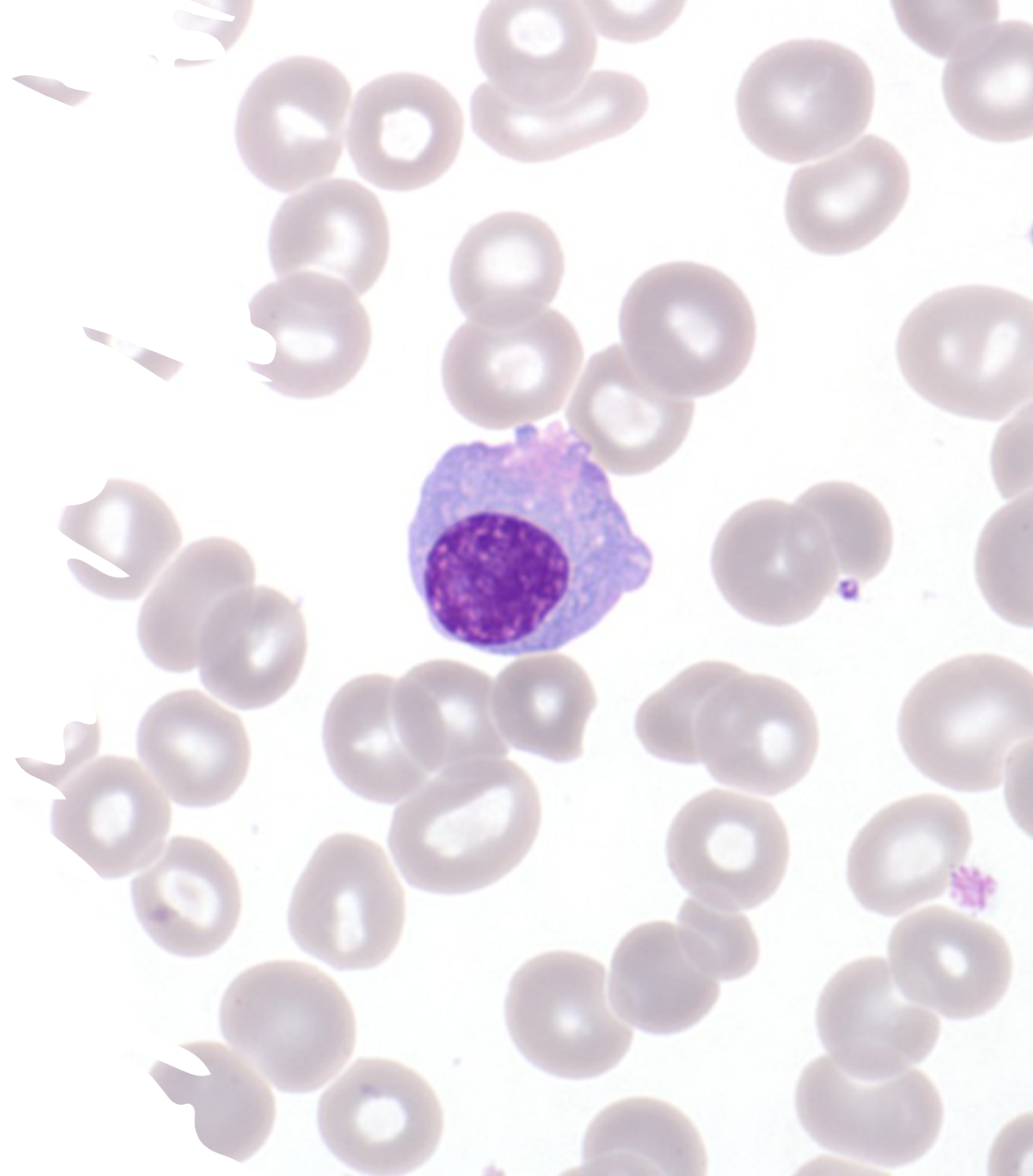
---

**Starší nemocní – cca 5-8 let**



# Plasmocelulární leukemie

- Extrémně vzácná jednotka
- 2:10 000 000/rok
- Nová dg. kritéria (>5% cirkulujících plazmatických buněk)
- Agresivní chování, špatná prognosa



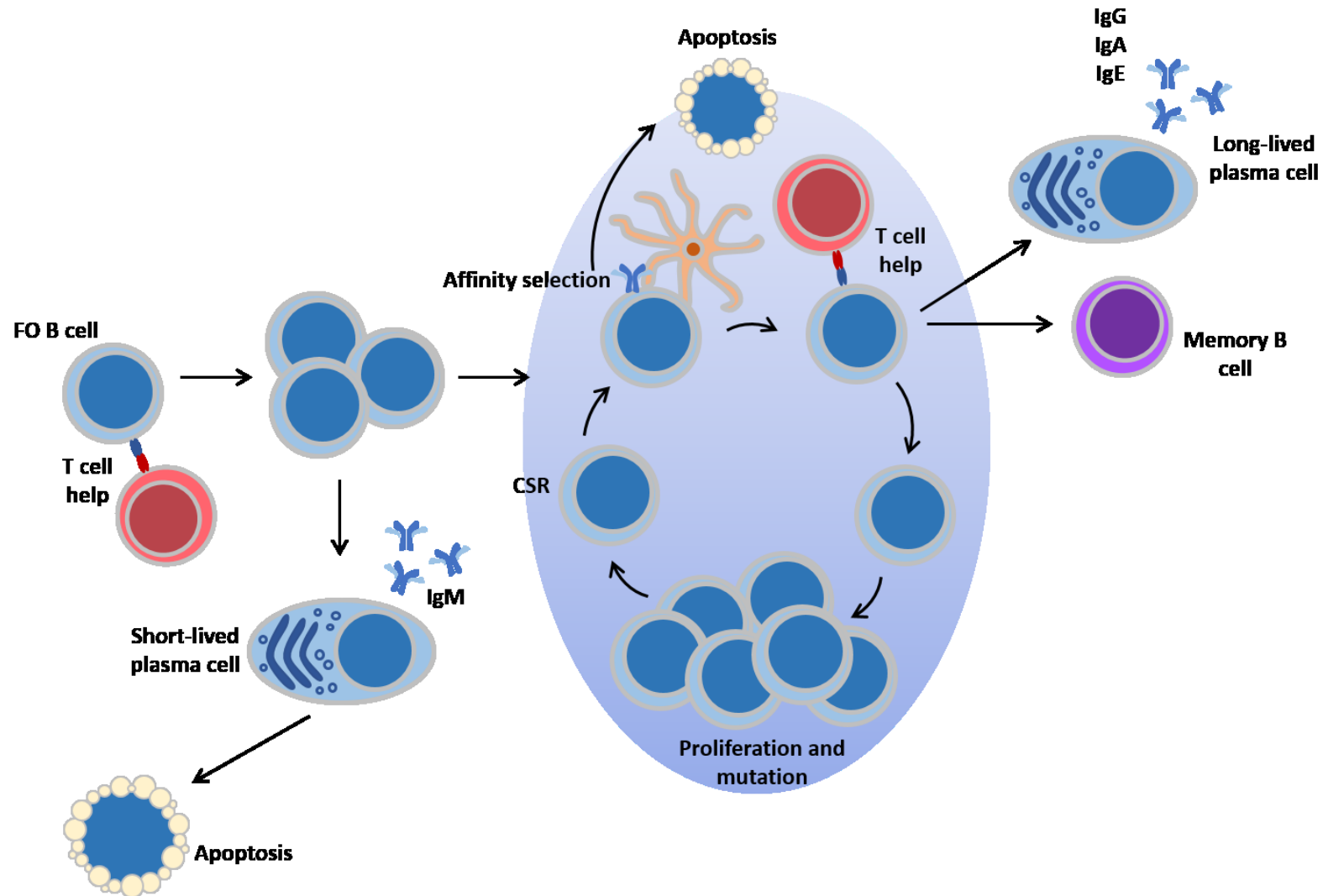


# Extramedulární progrese mnohočetného myelomu

- Jedna z terminálních forem mnohočetného myelomu
- Extrémně špatná prognóza
- OS – 4-6 měsíců



# IgM gamapatie



# Waldenströmova choroba

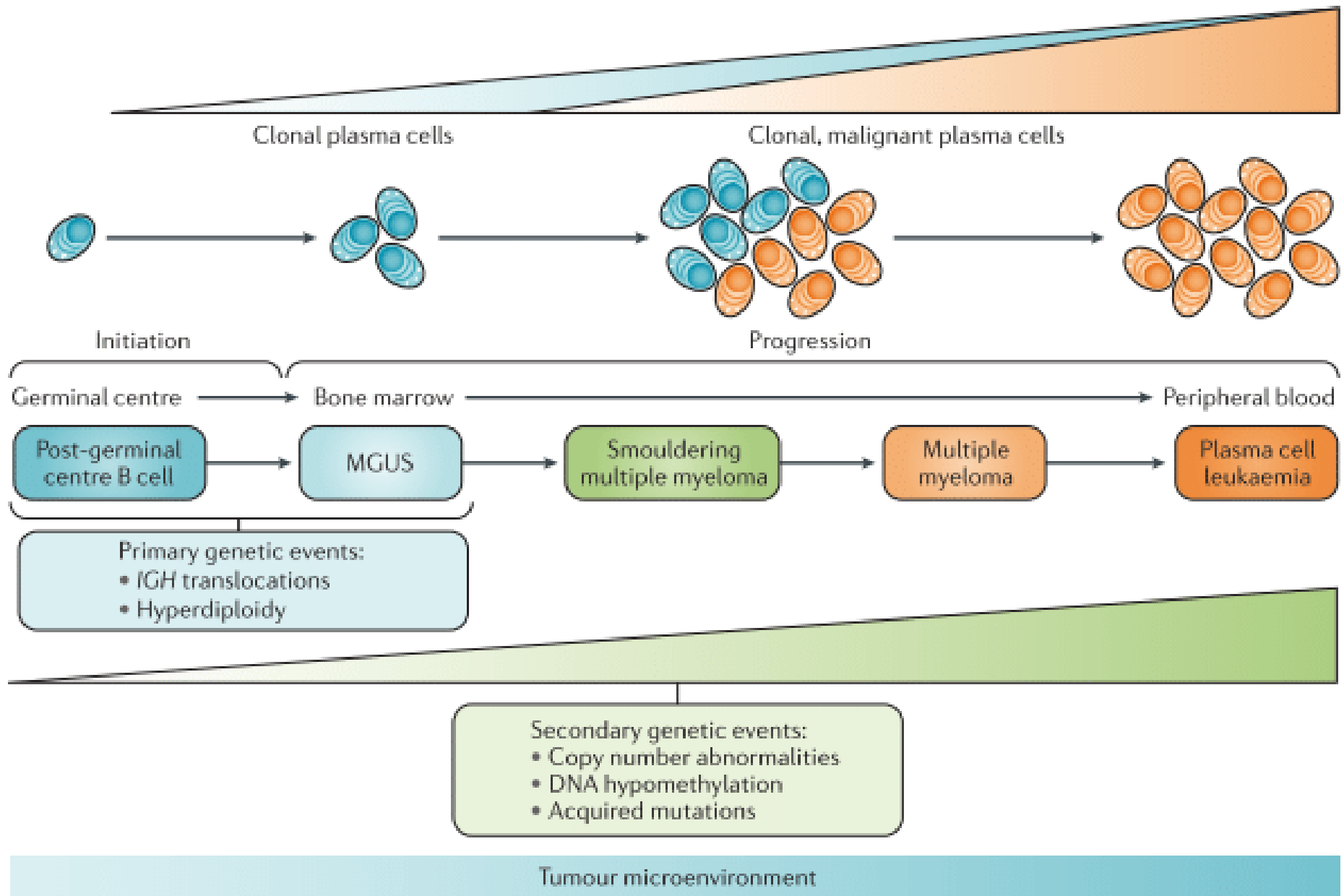
Vzácné maligní indolentní onemocnění

Incidence 4/1 000 000 obvytel/rok

Infiltrace kostní dřeně/uzlin lymfoplazmocytními lymfocyty + monoklonální IgM

Anemie, bulky lymfadenopatie, B-symptomy

Hyperviskozita



# AL amyloidosa

- Amyloidosy – skupina nesourodých onemocnění (AA, AL, AT, apoA1, ...)
- Ukládání amyloidu (proteinová hmota uspořádaného charakteru) do různých tkání
- AL typ – nejčastější – ukládání lehkých řetězců imunoglobulinů (FLC)
- Incidence 4/1 000 000/rok
- Orgánové postižení – nefrotický syndrom, srdeční selhání, neuropatie, krvácivé komplikace
- Léčba – podobná jako mnohočetný myelom

# Závěr monoklonální gamapatie

- V praxi embryologa se s nimi asi nesečkáte
- Heterogenní skupina onemocnění
- Nejasná onkogeneze
- Nejčastější – MGUS
- Obrovský rozvoj poznání -> zlepšení prognózy



Díky za pozornost