

# Přehled monoklonálních gamapatií



Co to je za divné choroby?



Existují nemocni časté a nemoci vzácné. Vzácné nemoci nebývají často správně diagnostikované, protože žádný lékař si nemůže znát všechny existující nemoci a nemůže je umět rozpoznat. Proto je důležitá spolupráce lékařů a dále používání literárních databází (*Medline, PUBMED*), do nichž napíšeme klíčová slova příznaků nemoci a obvykle dostaneme seznam nemocí, které se mohou uvedeným příznakem projevat. Důležité je také vzájemná spolupráce a vzájemné konzultování případů mezi lékaři, protože exploze informací nás nutí ke specializaci. Pak snad nebudeme před pacientem vypadat tak rozpačitě, jako tento náš příbuzný.



# Proč zvláštní kategorie pro tyto choroby?

Příznaky těchto nemocí způsobují:

Kompletní molekula monoklonálního imunoglobulinu a/nebo monoklonální volné lehké řetězce kappa nebo lambda tvořené klonováními (maligními) plazmocyty

a

Proliferace plazmocytů případně lymfoplazmocytů v kostní dřeni

a útlak fyziologické kostní dřeně těmito maligními buňkami + cytokiny produkované těmito plazmocyty

# Které jednotky sem řadíme?

1. Monoklonální gamapatie nejistého významu (MGUS)
  2. Mnohočetný myelom
  3. AL-amyloidóza
  4. Waldenströmova makroglobulinémie
- + další speciální choroby způsobené toxickým vlivem monoklonálního imunoglobulinu.

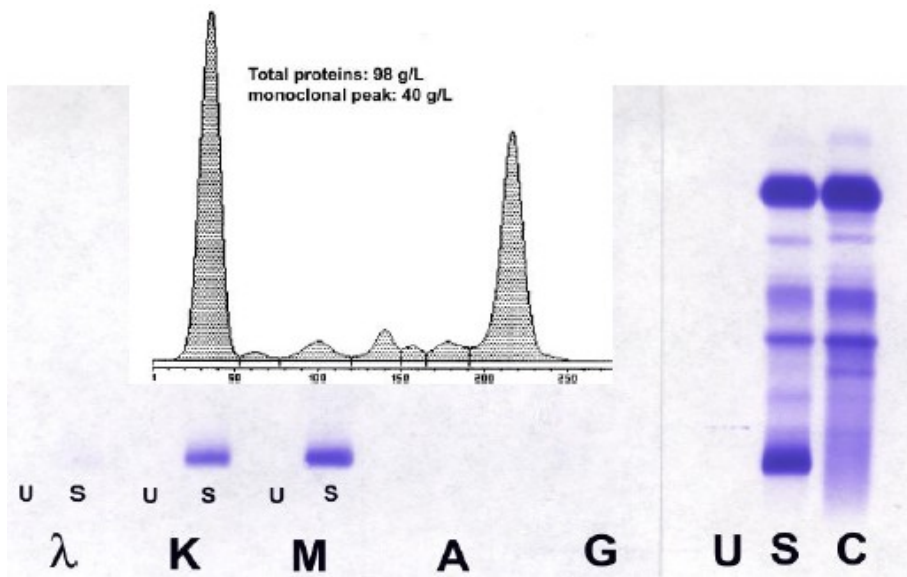


# Jakými metodami se diagnostikují gamapatie

- 1) vyšetření přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu v séru a v moči
- 2) Vyšetření kostní dřeně histologií či cytologií + flowcytometrií –sternální punkce či trepanka
- 3) Vyšetření zda nemoc poškozuje nějakým způsobem člověka (rtg, MR, FDG-PET/CT)

# Metody informující o přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu

Imunofixace a elektroforéza s následnou denzitometrií monoklonálního imunoglobulinu je základním vyšetřením na otázku zda je či není přítomen monoklonální Ig



V posledních 10 letech však je nutné imunofixační elektroforézu doplnit vyšetřením **FLC – volných lehkých řetězců imunoglobulinů lambda a kappa.**

# Co může způsobit monoklonální imunoglobulinu?

- Co mohou způsobit monoklonální volné lehké řetězce?
- Co může způsobit kompletní molekula monoklonálního imunoglobulinu?

## *Nemoci z agregace FLC nebo kompl. mol. M-Ig*

Odlitková nefropatie (válce z lehkých řetězců - *Light chain-cast nephropathy*) a další formy poškození ledvin včetně získaného Fanconiho syndromu.

Systémová AL-amyloidóza

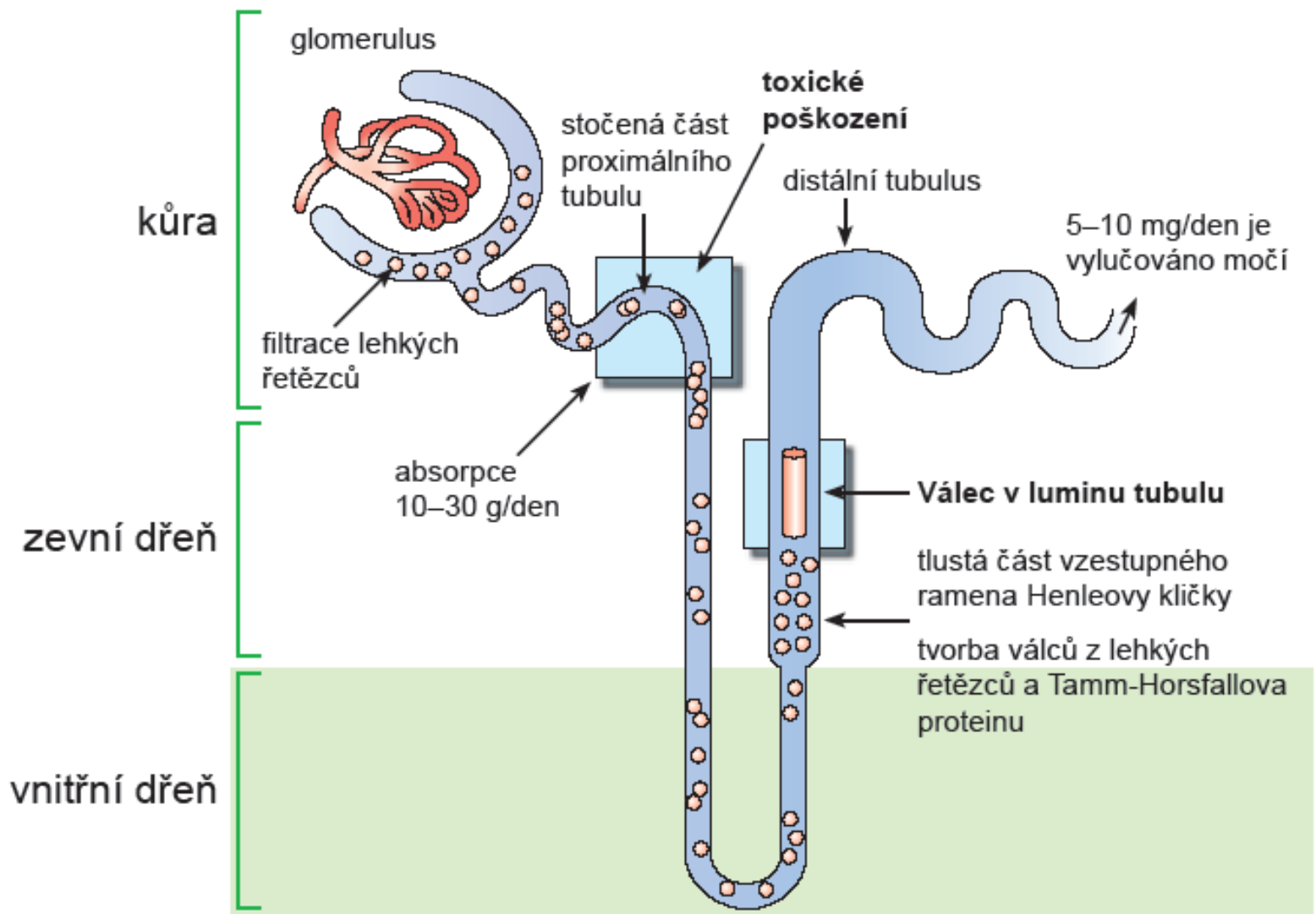
Vzácnější ložisková AL-amyloidóza.

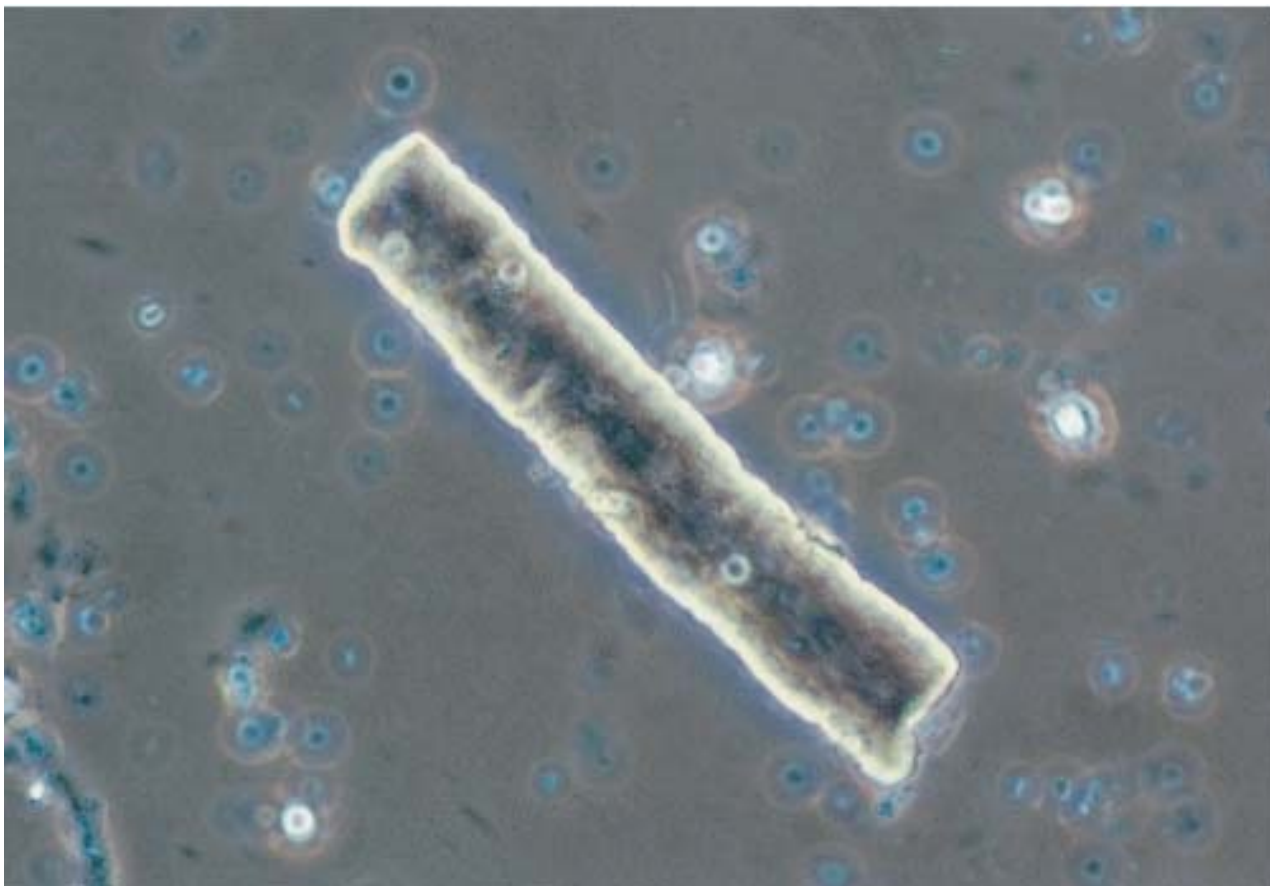
Poškození organismu ukládáním lehkých řetězců v neamyloidové (amorfní) formě (*light chain deposition disease*).

Poškození organismu tvorbou krystalků z monoklonálního imunoglobulinu a jejich fagocytózou histiocyty (*crystal-storing histiocytosis*).

Kryoglobulinémie typu I. Kryoglobulinem je monoklonální imunoglobulinu IgM nebo IgG. Projevuje se akrocyanózou, chladovou urtikou, kožní vaskulitidou.

# Poškození ledvin nadměrným množstvím volných lehkých řetězců imunoglobulinů





**Obr. 2** Odlitkový válec z moče pacienta s mnohočetným myelomem



# *Nemoci způsobené protilátkovou aktivitou M-Ig*

Smíšená kryoglobulinémie typu II, často asociovaná s hepatitidou C. M-IgM se váže na FC receptor polyklonálních protilátek = imunokomplexové choroby.

Nemoc chladových aglutininů. (IgM). V chladu se naváží na erytrocyty, aglutinují je a indukují vazbu komplementu na erytrocyty.

Imunitní trombocytopenická purpura je častější u pacientů s MGUS než u průměrné populace, monoklonální imunoglobulin v tomto případě se váže na antigeny trombocytů.

Získaná von Willebrandova choroba je vzácnou komplikací MGUS. Monoklonální imunoglobulin či volné lehké řetězce interferují s funkcí trombocytů, nebo akceleruje odstraňování von Willebrandova faktoru z cirkulace.

IgA pemphigus – vazba monoklonálního imunoglobulinu typu IgA na struktury kůže a tvorba bulózních morf.

Polyneuropatie, nejčastěji u MGUS typu IgM.

Myopatie – zvýšená hladina myoglobinu a CK a svalová slabost u IgM gamapatií.

Skléredém (po vymizení monoklonálního imunoglobulinu vymizel také skléredém).

Vazba monoklonálního imunoglobulinu na inhibitor C1 esterázy může způsobit angioedém

## Zjištěná protilátková aktivita u 57 pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií

<b>Coombs pos AIHA</b>	<b>9</b>	<b>16 %</b>
<b>Revmatoidní artritida s pos. revmatoidním faktorem</b>	<b>9</b>	<b>16 %</b>
<b>Žaludeční vředy s protilátkami proti parietálním buňkám</b>	<b>7</b>	<b>12 %</b>
<b>Antifosfolipidový syndrom způsobený M-IgM</b>	<b>6</b>	<b>11 %</b>
<b>Imunitní trombocytopenická purpura (ITP)</b>	<b>5</b>	<b>9 %</b>
<b>Antinukleární protilátky (ANA)</b>	<b>5</b>	<b>9 %</b>
<b>Senzomotorická periferní neuropatie</b>	<b>5</b>	<b>9 %</b>
<b>Thyreoiditis s protilátkami proti thyreoglobulinu</b>	<b>3</b>	<b>5 %</b>
<b>Hemolytická anémie s chladovými aglutininy</b>	<b>3</b>	<b>5 %</b>
<b>Iridocyklitis</b>	<b>2</b>	<b>4 %</b>
<b>Sjögrenův syndrom s protilátkami typu SSA, nebo SSB</b>	<b>2</b>	<b>4 %</b>
<b>Systémový lupus erythematosus</b>	<b>1</b>	<b>2 %</b>
<b>Biliární cirhóza s protilátkami proti mitochondriím</b>	<b>1</b>	<b>2 %</b>
<b>Temporální artritida</b>	<b>1</b>	<b>2 %</b>
<b>Glomerulonefritida s protilátkami proti basální membráně</b>	<b>1</b>	<b>2 %</b>
<b>Myelopatie (séronegativní)</b>	<b>0</b>	<b>1 %</b>
<b>Myastenia gravis</b>	<b>1</b>	<b>2 %</b>

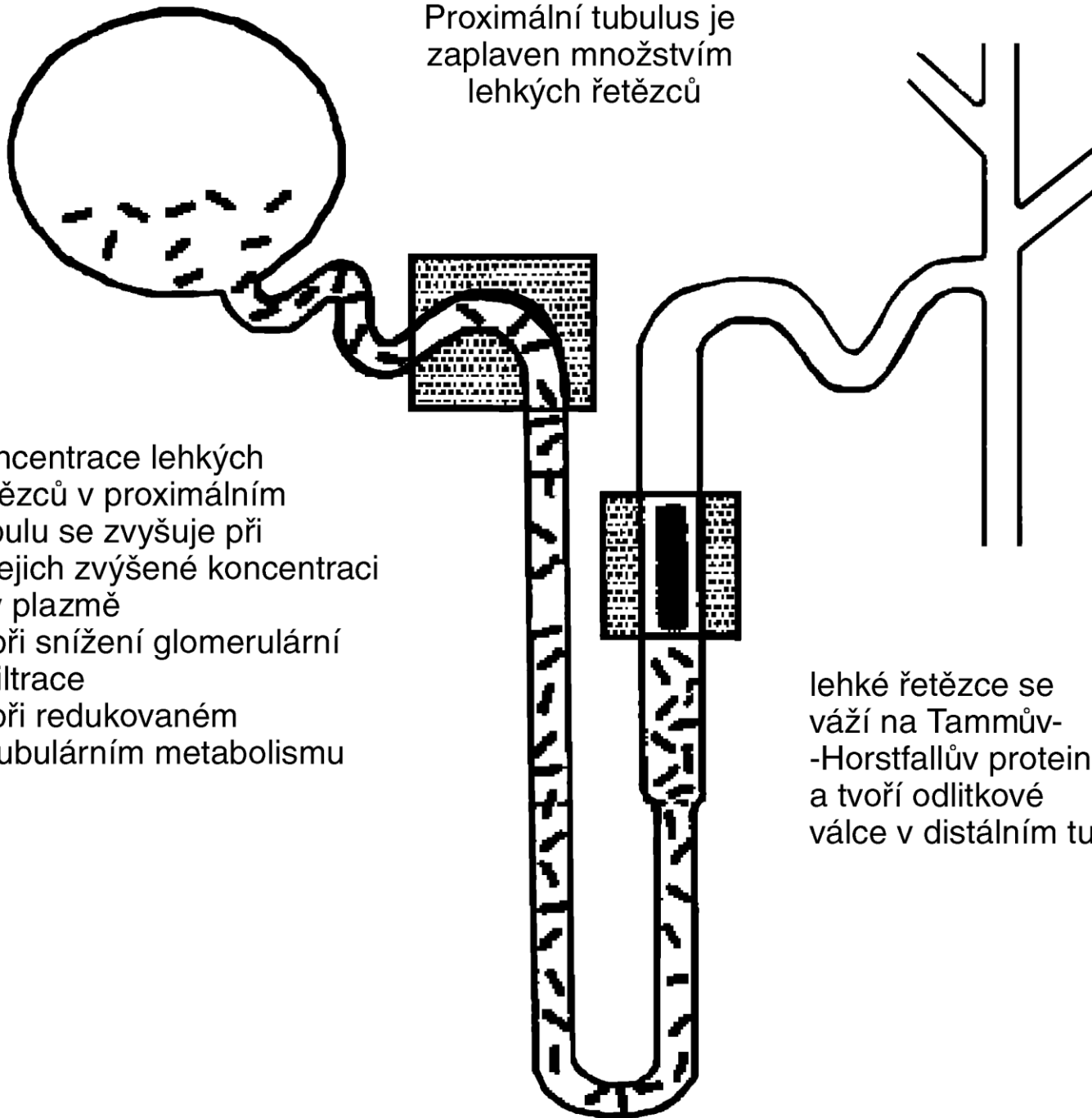
*Jonsson V, Autoimmunity in Waldenström's macroglobulinemia. Leukemia Lymphoma 1999; 34 (3-4).373-379.*

# Nemoci u nichž je monoklonální imunoglobulin asociován bez zatím známého patofyziologického mechanismu

Nemoci ze skupiny **juvenilního xanthogranulomu** (xanthoma planum, nekrobiotický xanthogranulom, Erdheimova Chesterova choroba) zde není patofyziologická souvislost s monoklonálním imunoglobulinem objasněna.

**Schnitzlerův syndrom** či spíše **Schnitzlerové syndrom** (urtika, teploty a přítomnost monoklonálního IgM imunoglobulinu, výjimečně IgG)

**Pyoderma gangrenosum**



# Monoklonální gamaptie nejistého významu - MGUS

- Prevalence 3 % osob starších 50 let!  
Takže relativně častá jednotka.
- Je to premaligní stav, prekanceróza, není to choroba!

# Definice MGUS

- Přítomnost monoklonálního imunoglobulinu v séru do 30 g/l
- V kostní dřeni do 10 % plazmocytů
- A nejsou přítomny známky maligní nemoci (CRAB) ani známky poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem

*van de Donk NW. The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network. Haematologica. 2014*



# Myelom vzniká transformací z MGUS ! MGUS = prekanceróza

- Ve sledované populaci 77 469 zdravých osob, kterým se pravidelně odebírala krev, se u 71 osob vyvinul myelom – a u všech předcházela MGUS.
  - *Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. Blood 2009; 113: 5412-5417.*
- V další analýze byl monoklonální imunoglobulin detekovatelný několik let před rozvojem myelomu u 27 z 30 pacientů s myelomem.
  - *Weiss BM, A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. Blood 2009; 113: 5418-5422.*

# Light Chain MGUS (LC-MGUS)

Nová kategorie související se zavedením metody stanovení **FLC = free light chain** (kappa a lambda).

## Definice

- Abnormální poměr kappa /lambda
- Zvýšená koncentrace převažujícího FLC nad horní fyziologickou hranici
- Nepřítomnost klonálního těžkého řetězce.
- Počet plazmocytů v kostní dřeni do 10 %
- Nejsou přítomny známky myelomu.

# LC – MGUS charakteristika

Prevalence 0,8 % u osob starších 50 let

Riziko transformace 0,4-0,6% za rok

Poškození ledvin provází 23 % osob s LC-MGUS

*Dispensieri 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.*

Bence Jonesova proteinurie = > 0,5 g/24 FLC v moči, v případě, že LC-MGUS již splňuje kritéria Bence-Jonesovy proteinurie, tak poškození ledvin je u 43 % a anémie u 42 %

*Mian M., "Idiopathic Bence-Jones proteinuria": a new characterization of an old entity. Ann Hematol. 2013; 92 (9): 1263-1270.*

# Transformace MGUS do maligní nemoci (MM, MW)

Hodnocení velkých souborů

Kyle (2002) po 10 letech 10 %  
po 20 letech 21 %  
po 26 letech 26 %

Průměrně u 1 % osob s MGUS dojde ročně k transformaci v maligní onemocnění.

*Kyle, R.A., A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med 2002; 346, 564–569.*

# Další rizika provázející jedince s MGUS

Riziko osteoporózy 2,7x vyšší

Prevalence osteoporózy u osob s MGUS je  
3,6 %

Vyšší výskyt fraktur

Pokud je diagnostikována osteoporotická  
fraktura, tak MGUS přítomen v 15 %!

*Farr JN, Altered cortical microarchitecture in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood 2014;123 (5): 647-649.*

*Kristinsson SY, Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of skeletal fractures: a population-based study. Blood 2010; 116 (15): 2651-2655.*

*Golombic T, Diamond T et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance /myeloma in patients with ace osteoporotic vertebral fracture. Annal Haematol 2008; 120 (2): 87-90.*

# Další rizika provázející jedince s MGUS

## Zvýšené riziko trombembolismus (3,3x )

- *Sallah, S. The risk of venous thromboembolic disease in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. Annals of Oncology, 2004,15, 1490–1494.*
- *Kristinsson SA, Deep vein thrombosis after monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. Blood 2008; 112; 3582-3586.*

## Zvýšené riziko bakteriálních infekcí (2x)

*Kristinsson SY, Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of infections. A population based study, Haematologica, 2012; 97 (6): 854-858.*

## Riziko vzniku MDS (2,4x)

*Roeker LE, Risk of acute leukemia and myelodysplastic syndromes in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). A population-based study of 17315 patients. Leukemia 2013; 27 (6): 1391-1393.*



Proč osobám s MGUS nabízím sledování?

Abychom léčbu začali dříve, než je poškodí choroba,



Jak choroba, tak i léčba poškozují člověka,

# Stanovení diagnózy MGUS

- Průkaz monoklonálního imunoglobulinu v koncentraci do 30 g/l
- Nebo průkaz volných lehkých řetězců
- Nepřítomnosti poškození organismu
- V kostní dřeni méně než 10 % plazmocytů

# Mnohočetný myelom

- Incidence myelomu 4 / 100 000
- = 400 nových případů v ČR
- Praktický lékař, ale i internista s touto diagnózou setká méně často než 1x za rok, takže to, zda nemoc rozpozná, se odvíjí od znalostí ze studia, ale nikoliv z praxe.

# Charakteristika myelomu

Nemoc způsobuje nejčastěji bolesti páteře a další kostí

- Někdy dominují příznaky spinální (míšní komprese)
- Ve 30 % je poškození ledvin
- Anémie a cytopenie útlakem fyziologické krvetvorby
- U části případů je hyperkalcemie příznakem, který teprve přivede pacienta do nemocnice, .

# Charakteristika nádorové bolesti

- Bolesti skeletu u deformativních změn nastanou náhlé a pak jsou kolísavé ale ne progredující intenzity
- Bolesti skeletu při maligním onemocnění jsou z týdne na týden, horší a horší, zvyšování intenzity bolesti odráží progresi maligní nemoci –
- (charakter automaticky se utahujících palečnic (mučící nástroj))

# Klinické projevy myelomových buňek

Cytokiny  
indukující osteolýzu

Osteolytická ložiska,  
nebo  
difúzní osteoporóza  
nebo  
jejich kombinace

Kostní bolesti,

Monoklonální globulin:  
•kompletní molekula,  
•volné lehké řezězce

Nefropatie, neuropatie,  
hypo- i hyperkoagulopatie  
amyloidóza,  
chladové aglutininy

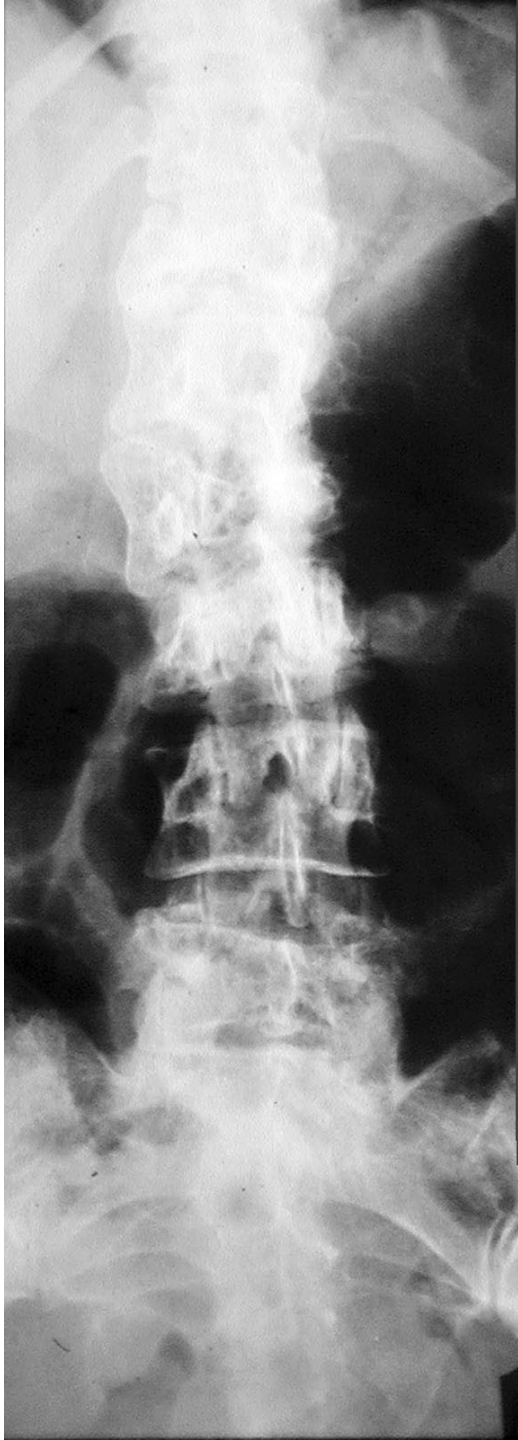
Cytopenie (anémie, trombopenie)  
B a posléze T munosuprese



# Základní informace pro stanovení dg mnohočetného myelomu

- 1. Přítomnost monoklonálního imunoglobulinu (imunofixační elektroforéza a denzitometrie)**
- 2. Snížení polyklonálních imunoglobulinů (IgG, IgM IgA)**
- 3. Přítomnost infiltrace kostní dřeně plazmatickými buňkami 10 a více %**
- 4. Poškození organismu (ložisková osteolýza, nebo difúzní osteoporóza, retence dusíkatých látek, nefrotický syndrom, koagulopatie, hyperkalcemie a jiné)**



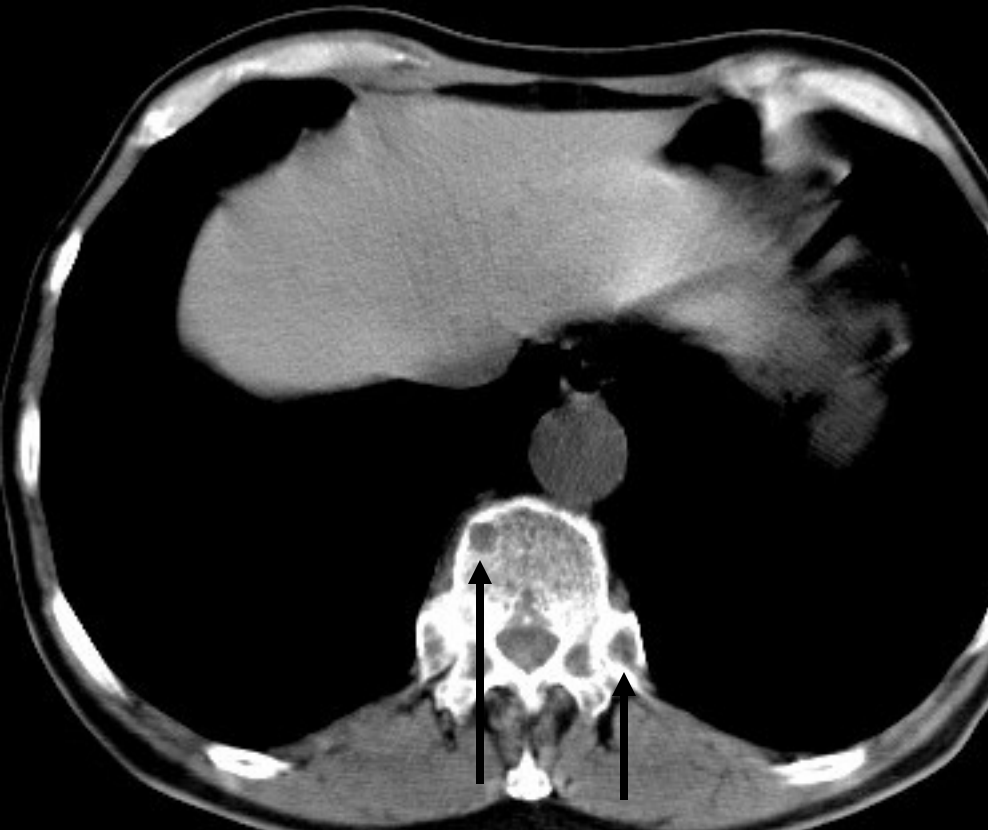


# Zobrazovací metody skeletu

Zobrazení	Radiační dávka (mSv)	Zobrazení struktur kosti	Zobrazení infiltrátu	Sledování efektu léčby	Doba vyš. (minuty)
Rtg snímky	2 - 4	+	0	0	30 - 45
Low dose CT	4 - 7,5	++	+	+	10
PET-CT	17-25	++	++	++	120
MR	0	(+)	++	+	45

# Zobrazovací metody

- Rentgenový snímek skeletu – zobrazí osteolytické ložisko při úbytku 30-60 % hydroxyapatidu – dle lokalizace defektu
- CT zobrazí podstatně přesněji struktury hydroxyapatidu
- MR zobrazí patologické infiltráty v kostní dřeni



obr.1

a b

CT vyšetření, transversální rovina:  
a - osteolytické ložisko obratlového těla při zákl.onem.  
b - ložisko v mediálním konci žebra není v CT obraze dobře patrné - není totiž postižení kortikalis



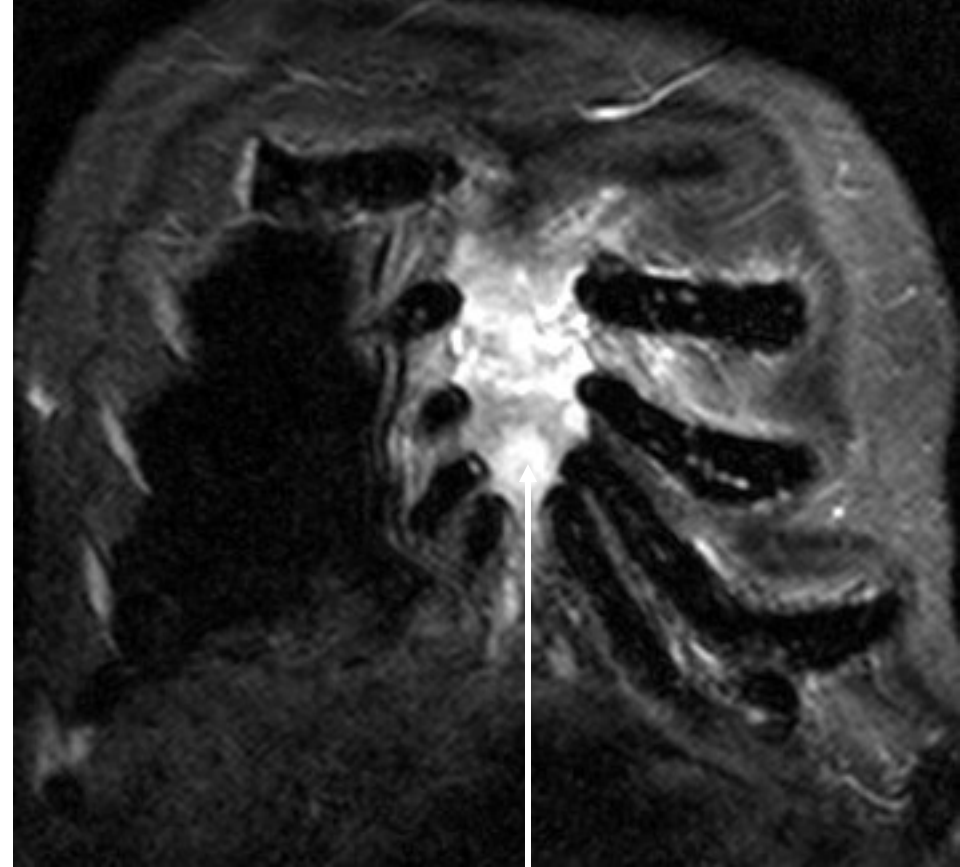
obr.2

MR vyšetření, koronární rovina:  
Nádorová aktivita mediálních konců žeber bez postižení kortikalis. Naproti tomu postižení či nepostižení kortikalis se ve srovnání s CT obrazem hůře posuzuje.



obr.3

CT vyšetření: osteolytická ložiska  
sterna s okrajovou usurací  
kortikalis

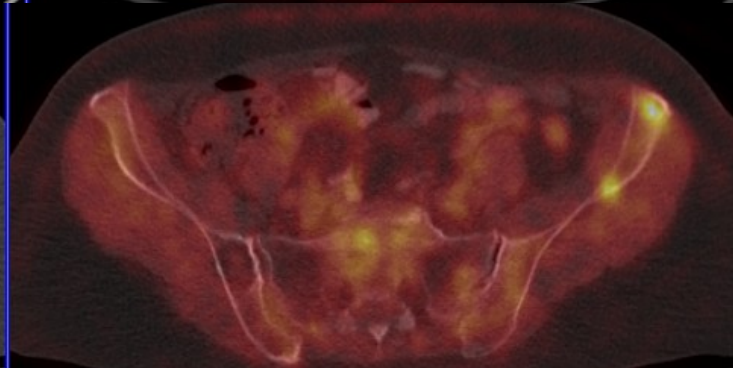
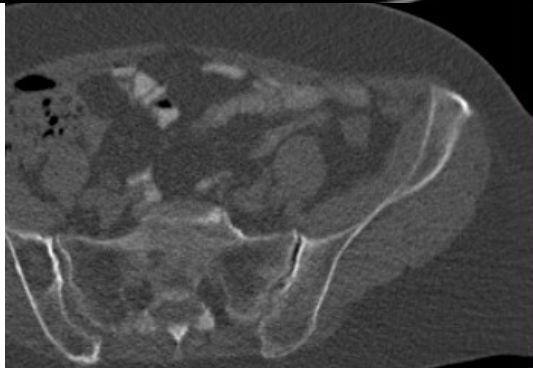
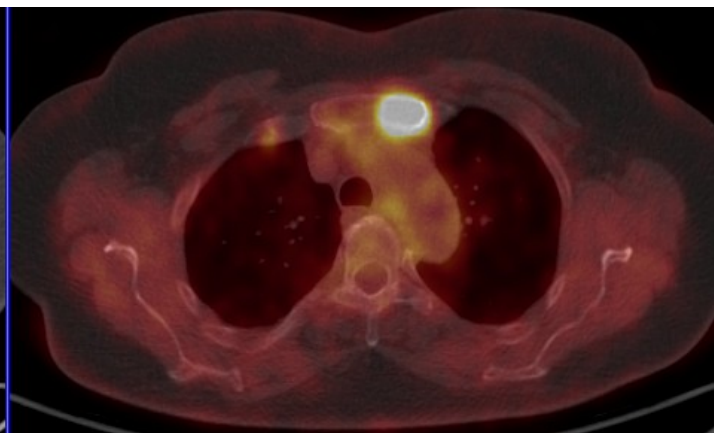
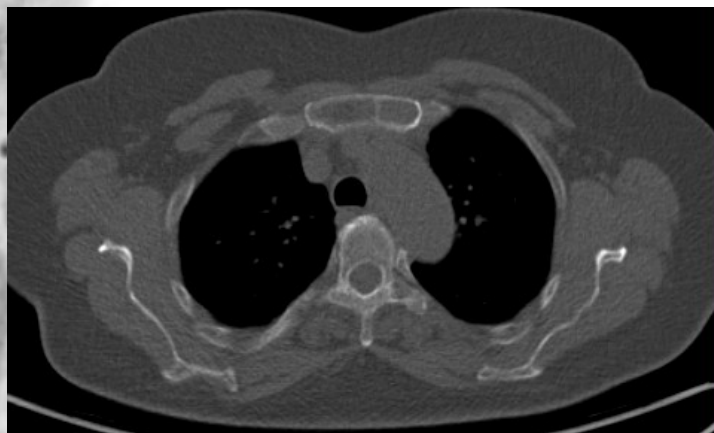
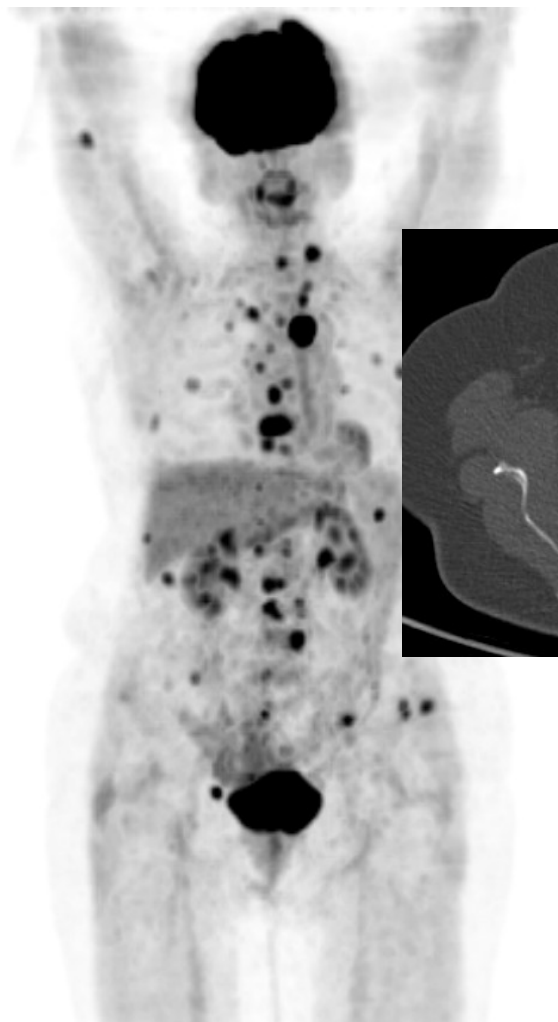


obr.4

MR vyšetření: patrna nádorová  
aktivita a infiltrace celého sterna



PET CT vidí v low-dose CT obraze případnou destrukci hydroxyapatitové struktury kosti a informuje o přítomnosti maligní infiltrace v kosti.





# Pacient v remisi mnohočetného myelomu (rizikový faktor) má rychle se zhoršující bolesti L páteře, vystřelující do obou DK jaká je příčina?

Na rtg snímku páteře bez větší, vysvětlující patologie

Tomastik Ivan^^  
ID:470511/219  
DoB:1947-05-11  
2006-10-10  
12:45:35  
No.1



Tomastik Ivan^^  
ID:470511/219  
DoB:1947-05-11  
2006-10-10  
12:51:21  
No.2



Q: 95%  
FN Erno  
"Thunder Platform"

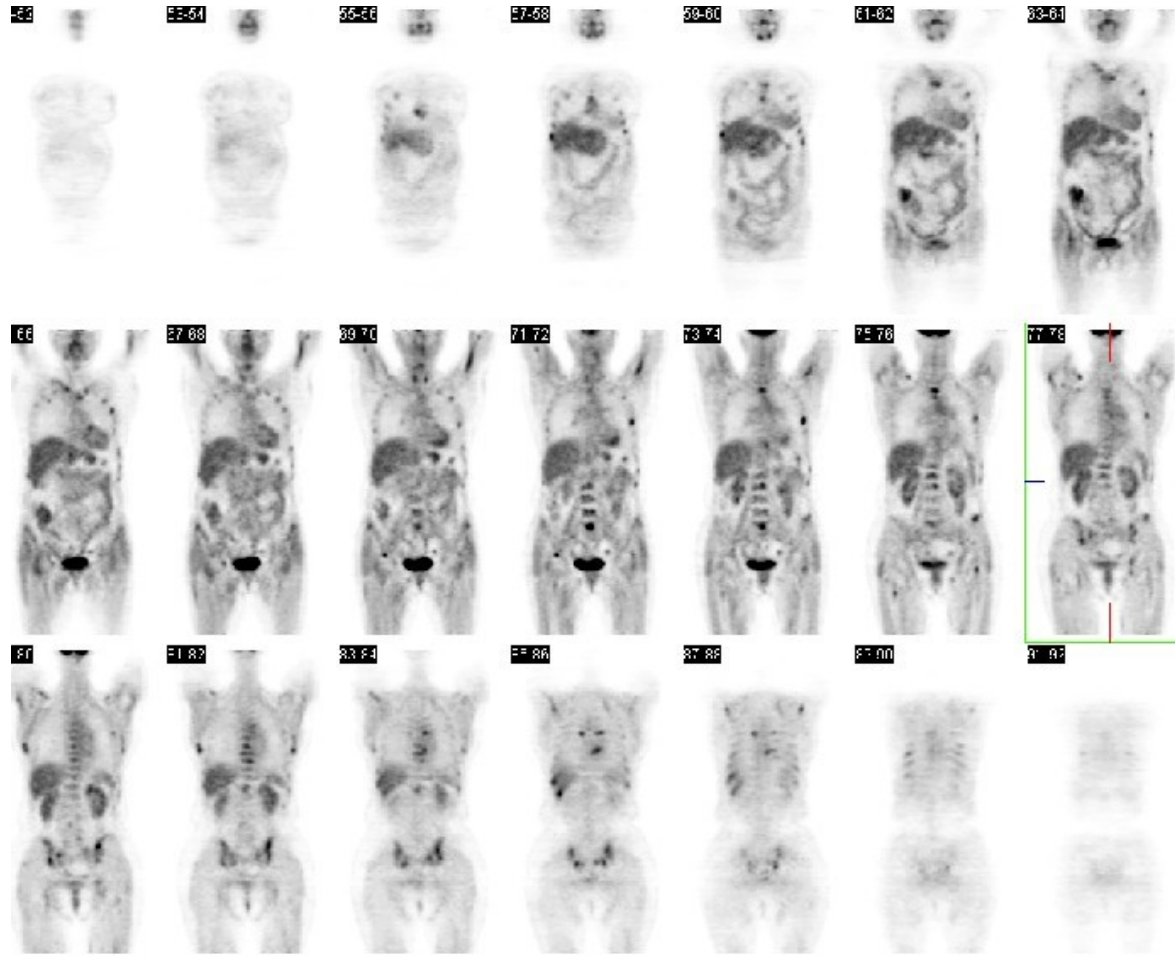
# Příčinou je extramedulární exapnze v oblast L3a Th 8

Neurolog  
ignoroval  
rizikový faktor  
– myelom v  
anamnéze a  
léčil jako  
klasický  
ischias bez  
řádného  
vyšetření –



MR provedeno až  
v době výrazné  
atrofie svalstva  
DK kdy již  
nemocný téměř  
nechodil pro  
svalovou slabost  
na základně  
extramedulární  
komprese  
nervových  
struktur.

# FDG-PET znázorňuje kostní i mimokostní myelomová ložiska



# Minimální rozsah vyšetřovacích metod pro úroveň praktického lékaře či jiného lékaře prvního kontaktu (algesiolog, geriatr, ortoped, neurolog)

- 1) rentgenový snímek bolestivé lokalizace
- 2) sedimentace (FW) typicky vysoká s výjimkou menšiny případů tvořících pouze FLC nebo nesekrečních
- 3) Krevní obraz – často anémie a dif dg anémie= MM
- 4) Základní laboratorní vyšetření: urea kreatinin, kyselina močová, ionty (Ca, Mg, Na, K, Cl, jaterní enzymy, glykémie, celková bílkovina, albumin
- 5) Moč + sediment
- Nejčastěji opomenutá vyš.: **celková bílkovina, albumin, Ca,**

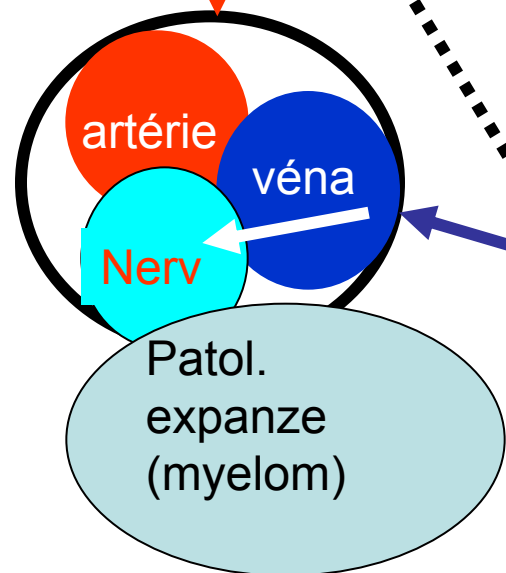
Jedna či více patologických odchylka v těchto vyšetřeních je indikací k odeslání pacienta na podrobnější vyšetření, neboť může být způsobena maligním procesem

# Progresivní zesilující nádorová bolest

## Intermitentní bolest

Trvalá bolest, zesilovaná při manévrech, zvyšujících zatížení osteolytického ložiska

Canalis  
intervertebralis



### Bolest s anamnestickými známkami komprese nervových struktur:

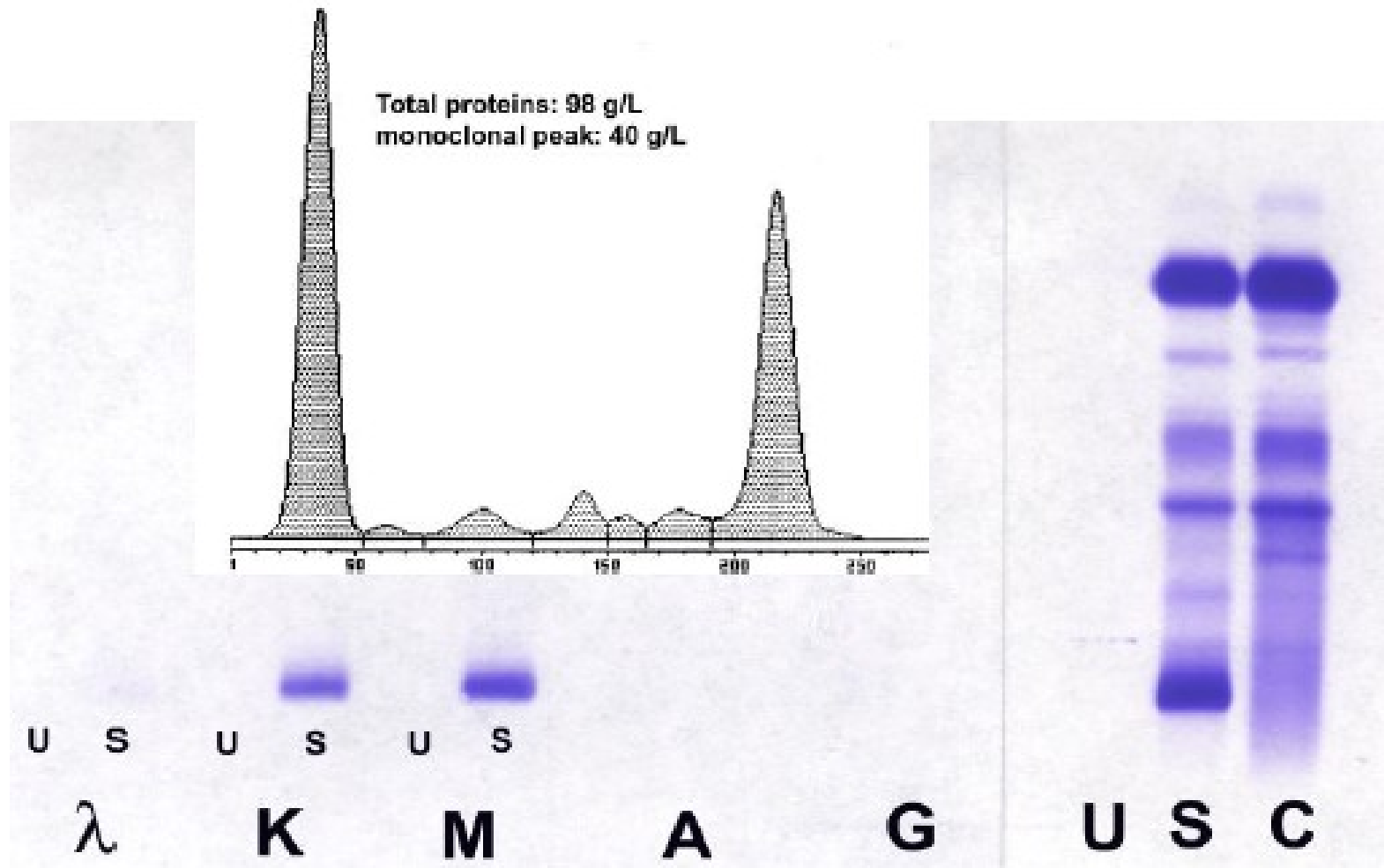
pacient říká: **bolest prudce zesílí při zakašlání, kýchnutí, zatlačení na stolicí – prostě manévrech vedoucích ke zvýšení žilního tlaku – který se přenesse na nervové vlákno a výsledkem je bolest v inervovaném dermatomu.**

**Neurologický deficit** charakterizuje pacient slovy: „padá mi hrníček z ruky, podklesává koleno, nestoupnu ze dřepu“.

# Vyšetření prováděn s cílem potvrdit podezření na mnohočetný myelom

- **Imunoglobuliny kvantitativně** – zvýšení jednoho typu Ig a snížení dalšího signalizuje mnohočetný myelom
- **Imunofixace** – odpovídá na otázku je či není monoklonální Ig přítomný a jaký typ to je (v krvi a v moči)
- **Denzitometrie monoklonálního imunoglobulinu** – kvantitativní stanovení (elektroforéza a měření denzity pruhu mon. Ig)
- **Vyšetření lehkých řetězců v krvi** – FLC Free light chain
- **Došetření postižení skeletu** vhodnými metodami
- **Kostní denzitometrie** k potvrzení osteoporózy jako příčiny potíží.

# Imunofixace a elektroforéza s následnou denzitometrií monoklonálního imunoglobulinu je základním vyšetřením



Nález na rentgenovém snímku  
a CT skeletu negativní, může i  
v tomto případě mít člověk s  
bolestí skeletu mnohočetný  
myelom?

Ano může, v malém počtu případů není přítomna osteolýza, ale jen jiné příznaky myelomu, jako je poškození ledvin, anémie apod.



## Jak postupovat v případě patologické fraktury nejasné příčiny?

1. Kompresivní fraktura obratle nově zjištěná bez adekvátního úrazu
  2. Na snímku plic není karcinom
  3. Sonografie břicha bez jasné patologie
  4. Vstupní laboratorní odběr není diagnostický
  5. Myelogram ze sternální punkce není diagnostický
- Jaký by měl být další diagnostický krok?

Etiologie kompresivní fraktury nebývá na běžném rtg  
snímku jasná

Takže jakým způsobem se přiblížíme k poznání  
pravdy?

cas



# Jak postupovat v případě nejasná patologické fraktury?

- Punkce pod CT s odběrem válečku na histologické vyšetření
- Případně možno spojit s kyfoplastikou
- Punkce při ortopedickém zákroku s odběrem na histologii, případně zpevněním

**Hlavně neztráct čas pátráním po primárním tumoru, zaměřit se na histologické ověření patologického procesu, který způsobil kompresi**

# Osteoporóza diferenciální dg.

- V doporučení osteologické společnosti je provést základní laboratorní vyšetření, které obsahuje
- Celkovou bílkovinu (zvýšená u myelomu)
- Immunoglobuliny kvant (monoklon zvýšený ostatní snižené pod normu)
- Immunofixaci – průkaz monoklonálního imunoglobulinu.

Neměla by tedy existovat nemocná, která užívá Fossamax či jiné antiosteoporotiku, aniž by lékař měl v dokumentaci základní laboratorní vyšetření, doporučené osteologickou společností.



obr.19

nádorová infiltrace, osteolýza,  
komprese

kompresivní fraktury při  
osteoporose



obr.20

Nádorová osteolýza s kompresivními frakturami obratlů v terénu těžké osteoporosy. Při MR vyšetření vyniká rozdíl mezi nádorem postiženými obratli a prostou kompresí při osteoporose. Zřetelná infiltrace pediklu obratle.

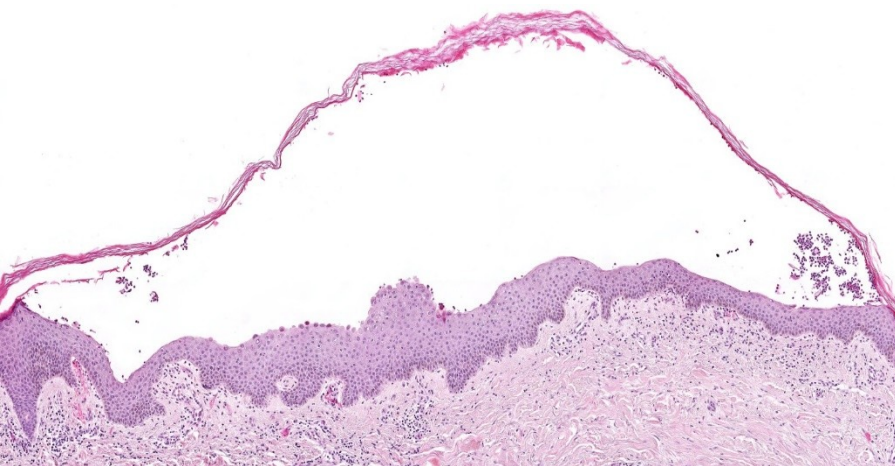
# Vazba M-IgA na antigeny kůže - IgA pemphigus - subkorneální pustulární dermatóza

- Životztrpčující puchýřnaté onemocnění,
- Patofyziologie: Protilátky IgA typu se váží na různé struktury, přičemž tyto protilátky mohou mít původ v plazmocytární proliferaci typu MGUS nebo MM
- Mohou být ale i případy bez plazmocelulární proliferace





Histologie puchýřku



Průkaz IgA v dermis



Před léčbou



Po léčbě











***Víte jak hrozná je emoce provázející poznání:  
nemoc u mě byla rozpoznána příliš pozdě  
nato, aby léčba byla dostatečně účinná?“***



# Léčba mnohočetného myelomu

Cílem léčby – vymizení známek přítomnosti nemoci (vymizení monoklonálního Ig, případně negativita ložisek na kontrolním PET CT u nesekrečních myelomu.

Nemoc ve většina případů **recidivuje**, proto trvalé kontroly pacientů po ukončení léčby s cílem včas odhalit progresi nemoc a podat další léčbu s cílem dosažení další remise...atd.

*Prostě chronická nemoc-chronická léčba.*

# Vývoj léčby

- Pro studenty je zásadní umět příznaky aby nemoc neprošvihli, informace o léčbě jsou zásadní pro hematology, pro info je uvedeme, ale jejich znalost není zásadní pro zvládnutí zkoušky, protože léčebné postupy se každý rok mění, změní se jistě vlivem konoraviru na ekonomiku, ale příznaky nemoc a diagnostické postupy se nemění!!! Takže znalost příznaků a stanovení dg je zásadní, bez nich není možné uspět u zkoušky.

- Do roku 2000

Klasická cytostatika (alkylační + antracykliny) + glukokortikosteroidy

Pro juniory (do 65 let biologického věku ) *high dose* chemoterapie s autologní transplantací

V devadesátých letech období nadšení a zklamání z interferonu alfa.

# Vývoj léčby

Po roce 2000 rozvoj nové biologické léčby

## **IMiDs –immunomodulatory drugs**

Thalidomid (MYRIN), lenalidomid (REVLIMID) a pomalidomid (IMNOVID) všechny dnes v klinické praxi hrazené pojišťovnou.

Společné vlastnosti modulace imunity, inhibice angiogeneze a zvýšené riziko trombembolismu.

Vysokodávkovaná chemoterapie i v době nových léků má své místo v léčbě

# Vývoj léčby po roce 2000

- Blokátory buněčné organely proteasomu
- bortezomib, carfilzomib, ixazomob (

Výborná účinnost, nepřítomnost myelosuprese, nevyžaduje redukci při poškození funkci ledvin.

Nevýhoda: bortezomib indukuje neuropatii, carfilzomin zase dušnost

Perorální formy inhibitorů proteasomu  
ixazomib

# Monoklonální protilátky proti antigenům myelomových buněk

- Od roku 2020 je hrazena léčba monoklonální protilátkou antiCD38, daratumomab (Darzalex) s kombinací s dalšími léky.

# Léčba myelomu

- **A co vysokodávkované léčba s autologní transplatací?**- své místo má i éře nových léků – je standardní součástí léčebných postupů v kombinaci s novými léky.

## **A co alogenní transplantace?**

U MM vysoká mortalita – takže zcela výjimečný léčebný postup, nestala se standardem.



# Závěry pro praxi

- 1. U každého člověka, který si stěžuje na bolesti v páteři trvající déle než 1 měsíc, je nutné vždy udělat základní, výše definované levné vyšetření.**
- 2. Jedna či více odchylek ve výsledcích je indikací k podrobnějšímu vyšetření a vyloučení mnohočetného myelomu*
- 3. Každý člověk léčený pro osteoporózu musí mít provedeno základní vyšetření prokazující MM**
- 4. Je-li patologická fraktura obratle a není jasná příčina, tak provést pod CT punkci a histologické vyšetření**
- 5. Každý člověk s nově vzniklým poškozením ledvin musí být vyšetřenu přítomnost monoklonálního imunoglobulinu.*

# Stanovení diagnózy symptomatického mnohočetného myelomu

- 1) Průkaz plazmocyturní proliferace v kostní dřeni, sternální punkce, trepanka, nebo histologie z kostního ložiska
- 2 Průkaz kompletní molekuly monoklonálního imunoglobulinu či FLC
- 3) Průkaz poškození organismus myelomem CRAB

# Amyloidóza

**Definice:** Amyloidóza je termín pro poškození orgánů a tkání depozity patologických bílkovin v takzvané lineární struktuře. Depozita poškozují orgány, jejich tvar a funkci.

**Které orgány:** srdce – kardiomyopatie, ledviny, játra, trávicí trakt, cévní stěny .

**Zjednodušená představa:** zbytnělý orgán s poškozenou funkcí – etiologie může být amyloidóza vzpoménout si na to a udělat biopsii..

# Incidence AL-amyloidózy

USA: 0,5-1,2 / 100 000 (Kyle 1992)

Všechny amyloidózy	1,4 / 100 000
Senilní amyloidóza	0,87 / 100 000
AA-amyloidóza	0,20 / 100 000
<b>AL-amyloidóza</b>	<b>0,24 / 100 000</b>
Hereditární amyloidóza	0,06 / 100 000
Neupřesněný typ	0,04 / 100 000

Magy Bertrand 2008 (francouzská epid. Studie)

# Immunoglobulin light chain amyloidosis (AL)

Incidence 10 patients/million/year



**Dangerous small clone<sup>1</sup>**  
(median BMPC 10%)  
**53% LC only** 75%  $\lambda$



Interactions with cells & microenvironment (proteolysis, shear forces) of target organs



Misfolded light chain

Proteotoxicity

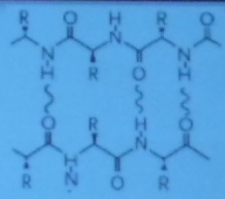
Oligomers

GAGs

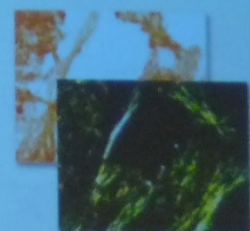
SAP

Amyloid fibrils

Organ dysfunction and reduced survival



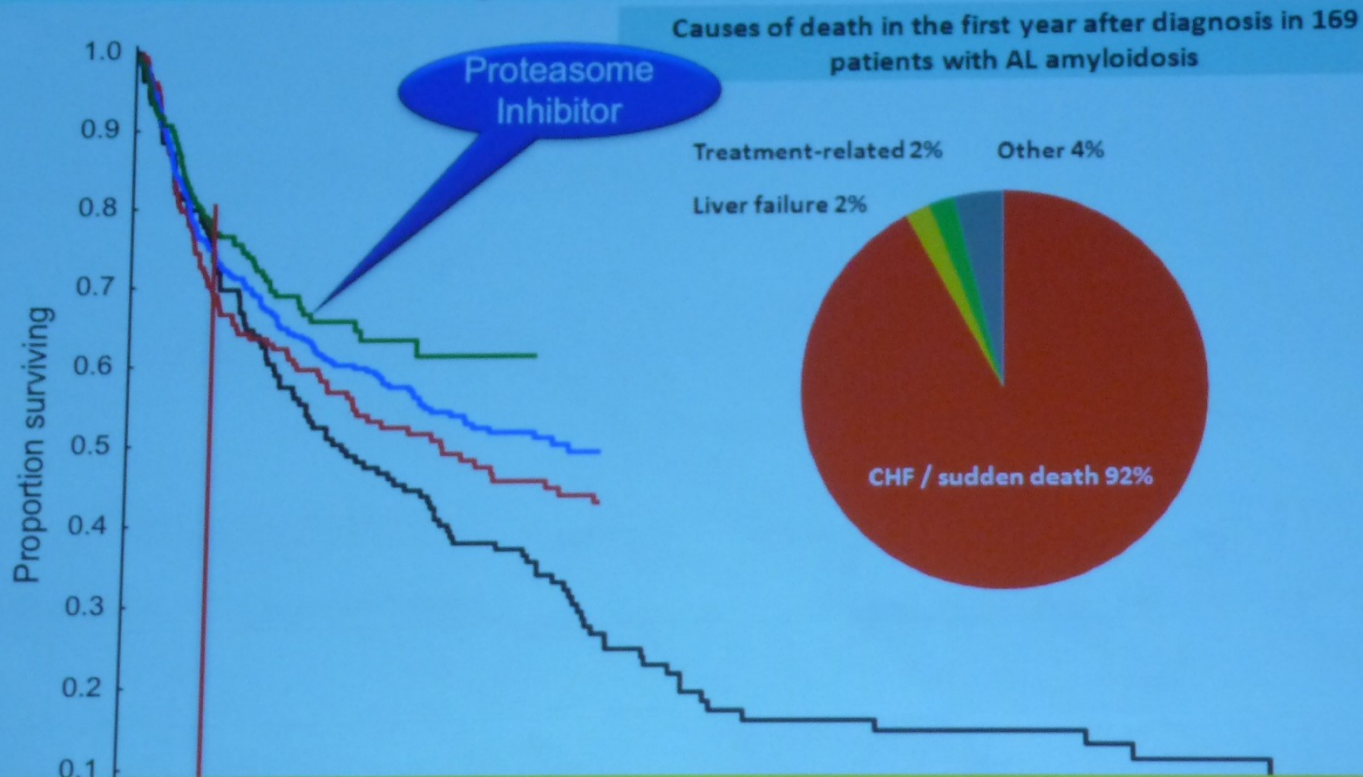
- **Heart 76%**
  - (NYHA $\geq$ II, 47%)
- **Kidney 68%**
  - Nephrotic s. 42%
  - Renal failure 45%
- Liver 15%
- GI 8%
- Soft tissues 17%
- PNS/ANS 12%/10%



<sup>1</sup>Merlini & Stone, *Blood* 2006



## Survival of 1131 patients with AL amyloidosis according to the year of diagnosis



Patients with MGUS and abnormal FLCR should have biomarkers of early amyloid organ involvement (**NT-proBNP and albuminuria**) included in their periodic workup







Typické pro AL amyloidózu jsou periorbitální hematomy, případně krvácení do kůže při nepatrném traumatu, jak ukazují obrázky





# Změny na jazyku



**Symetrické otoky dolních končetin jsou typickým projevem nefrotického syndromu, jehož dominantním příznakem je výrazná proteinurie, hypoproteinemie, hypoalbuminémie a symetrické otoky DK. Tato porucha vzniká porušením glomerulární membrány**  
**Nefrotický syndrom nejasného původu je tedy jasnou indikací k biopsii ledvin, má více příčin a AL-amyloidóza je jednou z nich**



# Stanovení diagnózy AL-amyloidózy

- 1) histologie suspektní tkáně, klasicky biopsie rektální sliznice tak aby obsahovala cévky, biopsie srdce, ledvin  
průkaz amyloidu Kongo červení
- 2) Typizace amyloidu jen v některých laboratořích-nejlepší pro diagnostiku v ČR je v Olomouci tým vedený MUD. Tomášem Pikou, Ph.D. má k dispozici speciální sérologie jinde nedostupné a hmotností spektrografii amyloidu.
- 3) Průkaz volných lehkých řetězců v séru

- Léčba AL-amyloidózy:
- Podobně jako mnohočetný myelom ale pacienti s amyloidózou jsou podstatně krehčí a hůře tolerují léčbu. Hodně jich umře v průběhu léčby. Pokud se ale dosáhne CR, tak tato CR je dlouhodobější než CR u mnohočetného myelomu.



## Waldenströмова makroglobulinémie

**Acta Medica Scandinavica. Vol. CXVII, fasc. III—IV, 1944.**

(From Med. Clin. Akad. Hospital, Upsala (Sweden). Chief: Prof. G. Bergmark).

### Incipient myelomatosis or «essential» hyperglobulinemia with fibrinogenopenia — a new syndrome?

By

**JAN WALDENSTRÖM.**

Submitted for publication September 2, 1943.

Maligní lymfoplazmocytní proliferace v kostní dřeni tvořící monoklonální IgM imunoglobulin

Popis dvou pacientů s lymfadenopatií, hepatosplenomegalií, lymfocytoidními a plazmacelulárními buňkami v kostní dřeni a extrémně vysokou viskozitou krve.



# Epidemiologické údaje

Incidence: Data z ČR nejsou

- 0,34 / 100 000 mužů
- 0,17 / 100 000 žen (data z USA, *Desikan 2002*)
- 2,5-5,0 / 1 000 000 (Jäger, 2007)
- Dle těchto dat na 10 mužů s mnohočetným myelomem 1 muž Waldenströmovou makroglobulinémií?
- 1,03 / 100 000
- (data z Anglie, *Johnson, Brit. J. Haematol, 2006; 132, 687-697*)

Familiární kumulace s jiným lymfoproliferacemi,  
z 257 pac. s MW mělo 18,7 % příbuzného s jinou B  
lymfoproliferací



# Příznaky nemoci

- **Cytopenie** jedné či více řad Hb < 100 g/l,  
trombocyty <  $100 \cdot 10^9/l$
- **B-symptomy** (teplota, pokles hmotnosti, pocení)
- **Lymfadenopatie +organomegalie Infiltrace**  
jakéhokoliv orgánu či tkáně ve vzácných případech
- **Osteolýza** jen zcela výjimečně

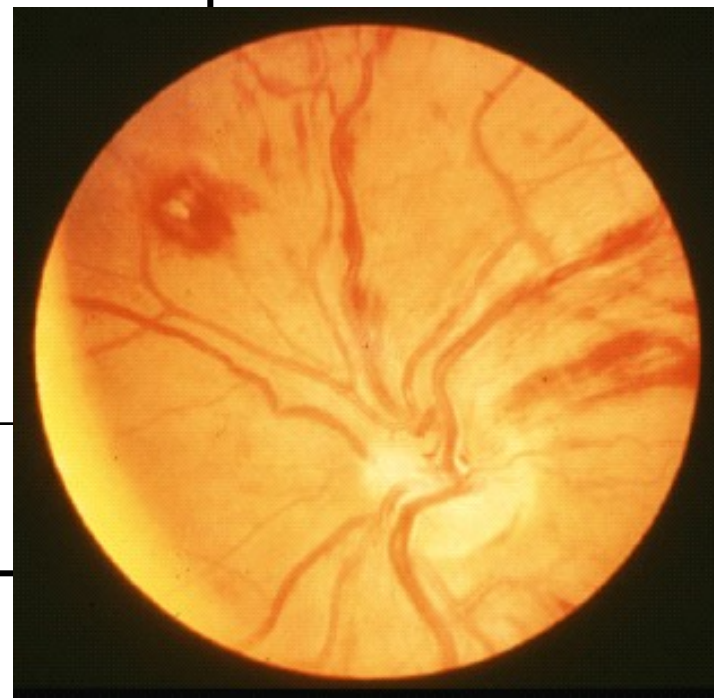
Depozita monoklonálního IgM ve formě AL-amyloidu – vzácné (ledviny 56 %, Srdce 32 %, játra 41 %, noduli 22 %, prognóza nepříznivá, hematologická respons 59 % orgánová 12 % ([Wechalaker, Hematologica 2007, Suppl 2, s. 96](#)))

Depozita kompletní molekuly IgM v tkáních v neamyloidové podobě (kůže, GI trakt a jiné)

Koagulační poruchy a trombocytopenie

## Příznaky hyperviskozity způsobené monoklonálním imunoglobulinem IgM

Krvácení ze sliznic	Gingiva, epistraxe, gastrointestinální, postoperativní
Poruchy zraku	Zhoršení vize, retinální tromboza, krvácení do retiny, exsudáty a edém papily
Neurologické	Bolesti hlavy, závratě, poruchy sluchu, diplopie, somnolence a koma paraproteinemicum, centrální krvácení
Kardiální	Srdeční Insuficience



# Kryoglobulinémie I.

*(agregace pouze monoklonálního IgM a obliterace řečiště)*

# Kryoglobulinémie II

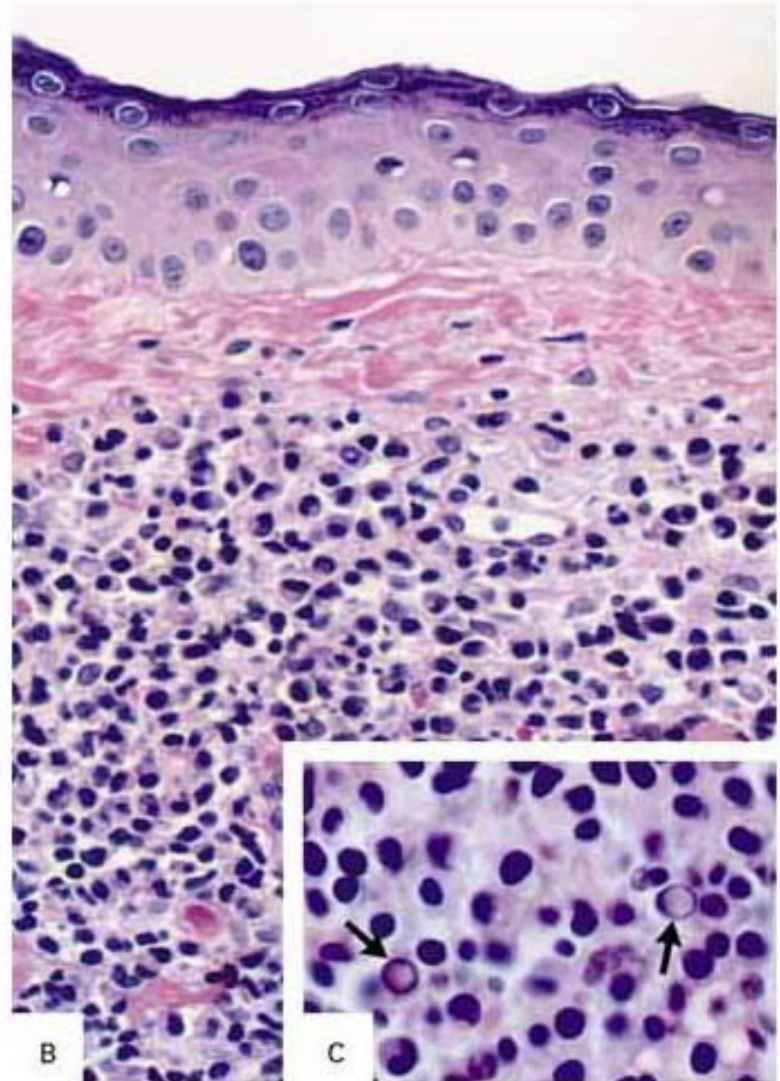
*Imunogloblexu monoklonálního IgM s polyklonálním IgG*

*často při asociaci MW + hepatitida C – imunokomplexová příznaky*

Kožní ulcerace,  
infarkty konečků  
prstů, purpura,  
levedo retikularis,  
neuropatie,  
edémy, atralgie,  
Raynaudův  
fenomén,  
nefropatie



**Muž, 65 let s 18-měsíční anamnézou pomalu narůstajícího otoku a změny barvy uší, s B-příznaky, bolestmi hlavy v okcipitální oblasti**





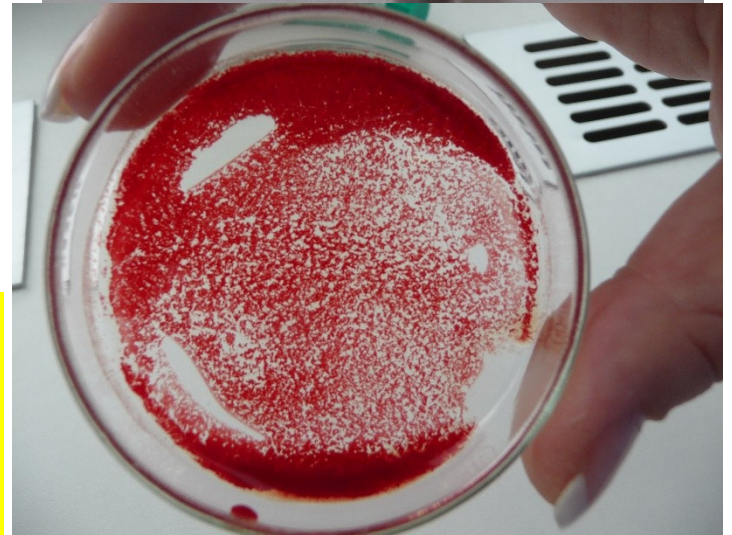
# Kryoglobulinémie





Chladové aglutininy – v chladu aglutinace sklíčku a hemolýza při ponechání vzorku při pokojové teplotě.

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



# Stanovení diagnózy Waldenströmovy makroglobulinémie

- Průkaz přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu typu IgM v séru
- Průkaz přítomnosti lymfoplazmocytární lymfoproliferace v kostní dřeni (histologie kostní dřeně, flowcytometrie ne však na základně cytologie).



# Léčba Waldenströmovy makroglobulinémie

- Podobně jako nízce agresivní CD20 pozitivní lymfoproliferace:
- antiCD20 protilátky- mabthera
- Glukokortikoidy
- Alkylační cytostatika
- Nové léky- bendamustin, ibrutinib

# Závěry pro praxi

- 1 Selhání ledvin – do dif diagnostiky patří vyšetření volných lehkých řetězků kappa a lambda (FLC).
- 2 bolesti v zádech či jinde ve skeletu – progredující podezření na MM = imunofační elektroforéza + FLC
- 3 anémie – vždy odeslat ke stanovení dif dg příčiny.
- 4 syptomy hyperviskozity – epistaxe, krvácení na očním pozadí.
- 5 potíže nejasného původu – udělat vyšetření monoklonální imunoglobulinu a FLC a při pozitivě hledat souvislost.

# Závěry pro praxi

- MGUS je „prekanceróza“ a je nutné sledování a časná detekce transformace
- MGUS sám o sobě zvyšuje riziko osteoporózy a infekcí – kostní
- denzitometrie - a řádná léčba infekcí
- MGUS i když je to není maligní nemoc může svým imunoglobulinem poškozovat organismus a je třeba jej **léčit.**



# Kontrolní otázky

- Při jakých příznacích si vzpomenete na možno myelom, AL-amyloidózy a Waldenströmovy makroglobulinémie?
- Jaké vyšetření uděláte, abyste stanovili diagnózu
  - 1) mnohočetného myelomu
  - 2) AL-amyloidózy
  - 3) Waldenströmovy makroglobulinémie



# Histiocytóza z Langerhansových buněk

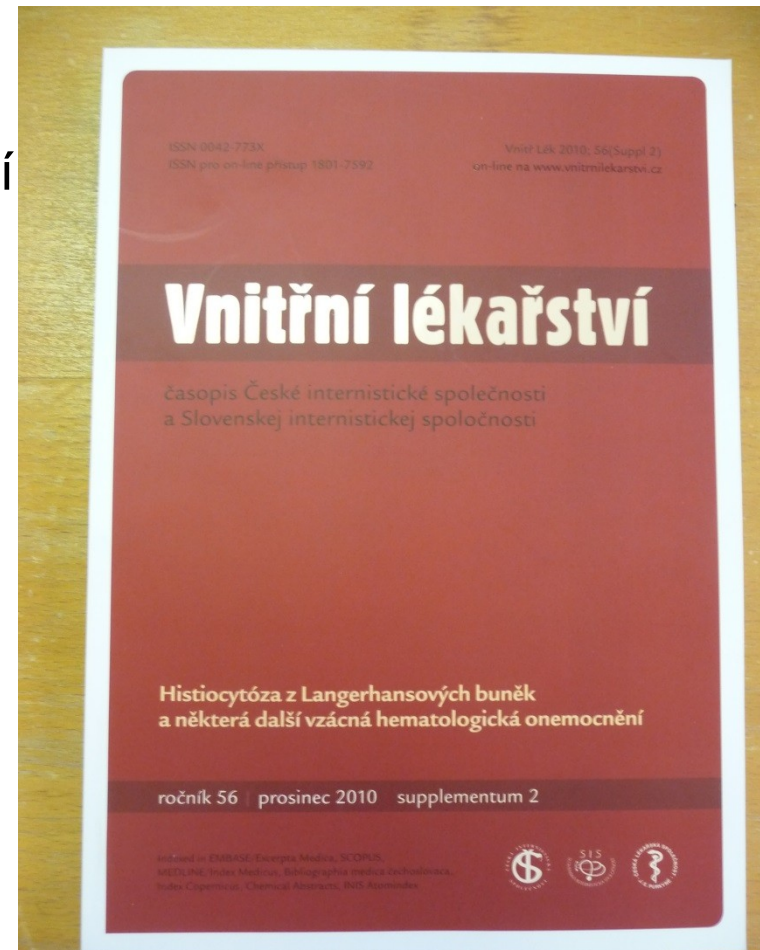
Formy:

- 1) Jednosystémové unifokální, nebo multifokální
- 2) Vícesystémové
- 3) Izolované plicní formy

Průběh velmi divergentní, většinou indolentní  
výjimečně velmi agresivní

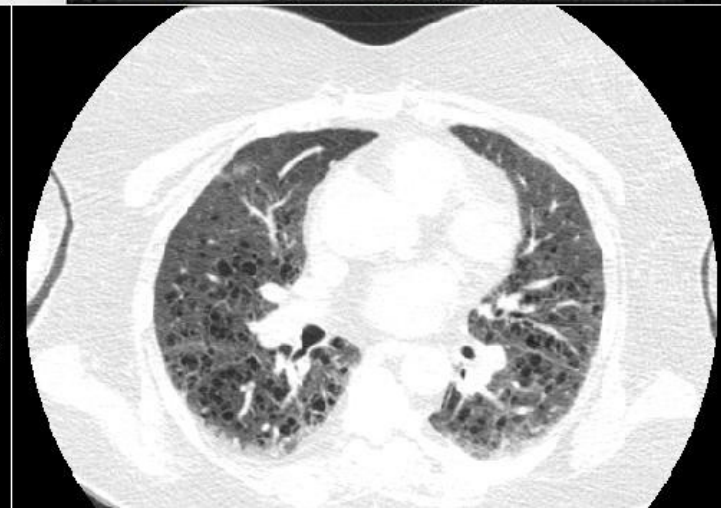
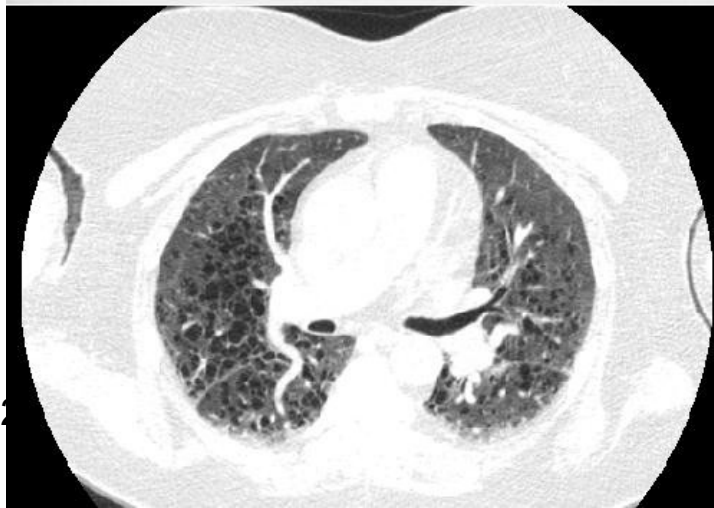
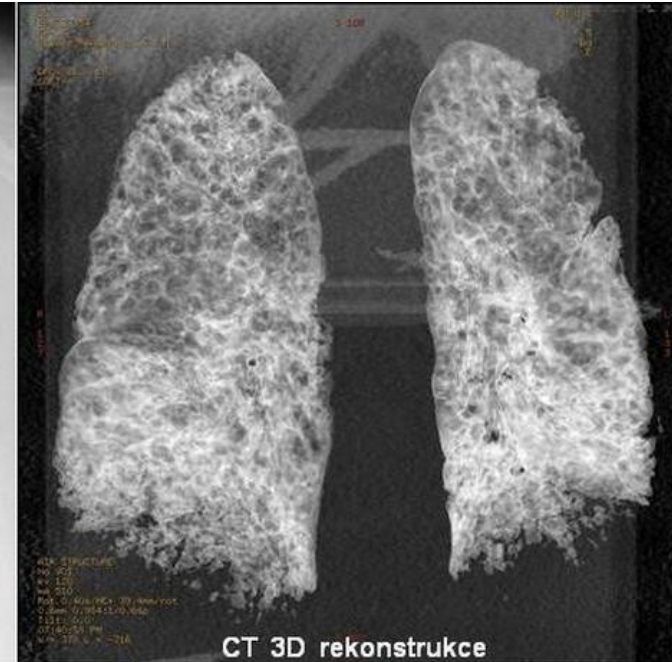
*Vnitřní lékařství, 2010; 56, suppl 2, 194 stran*

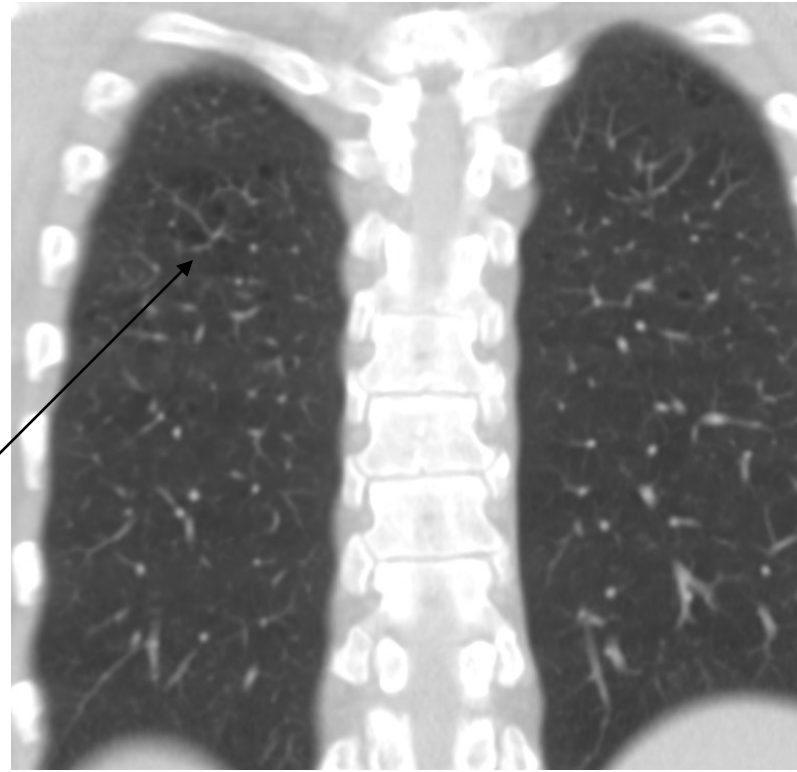
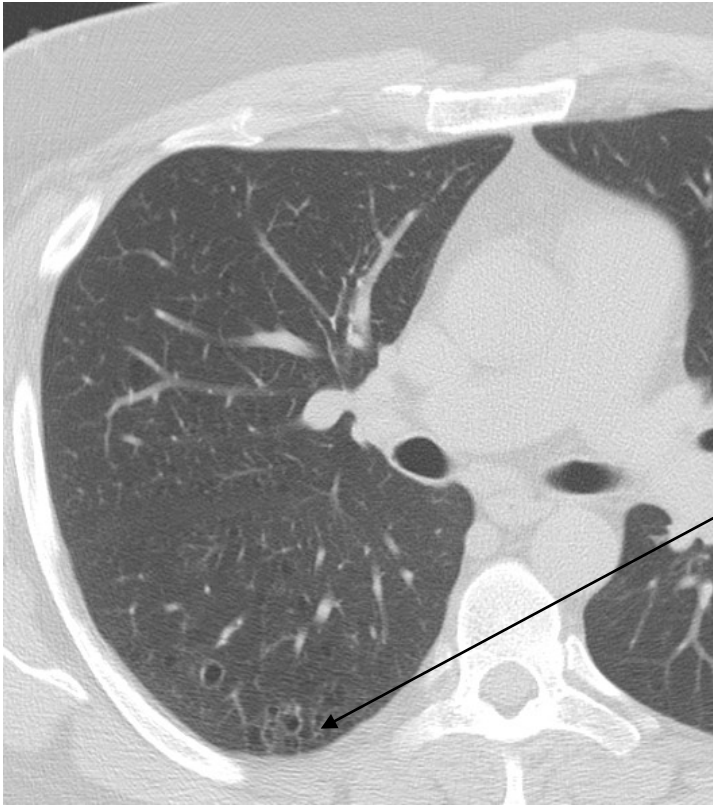
23.3.2020





Klasický rentgenový snímek pacientky s histiocytózou z Langerhansových buněk neznázornil nic patologického, zatímco HRCT-vyšetření plic a 3D rekonstrukce HRCT plic u této ženy prokázalo těžké postižení plicního parenchymu s mnohočetnými cystami. Jednalo se o pokročilou formu plicní formy histiocytózy z Langerhansových buněk.

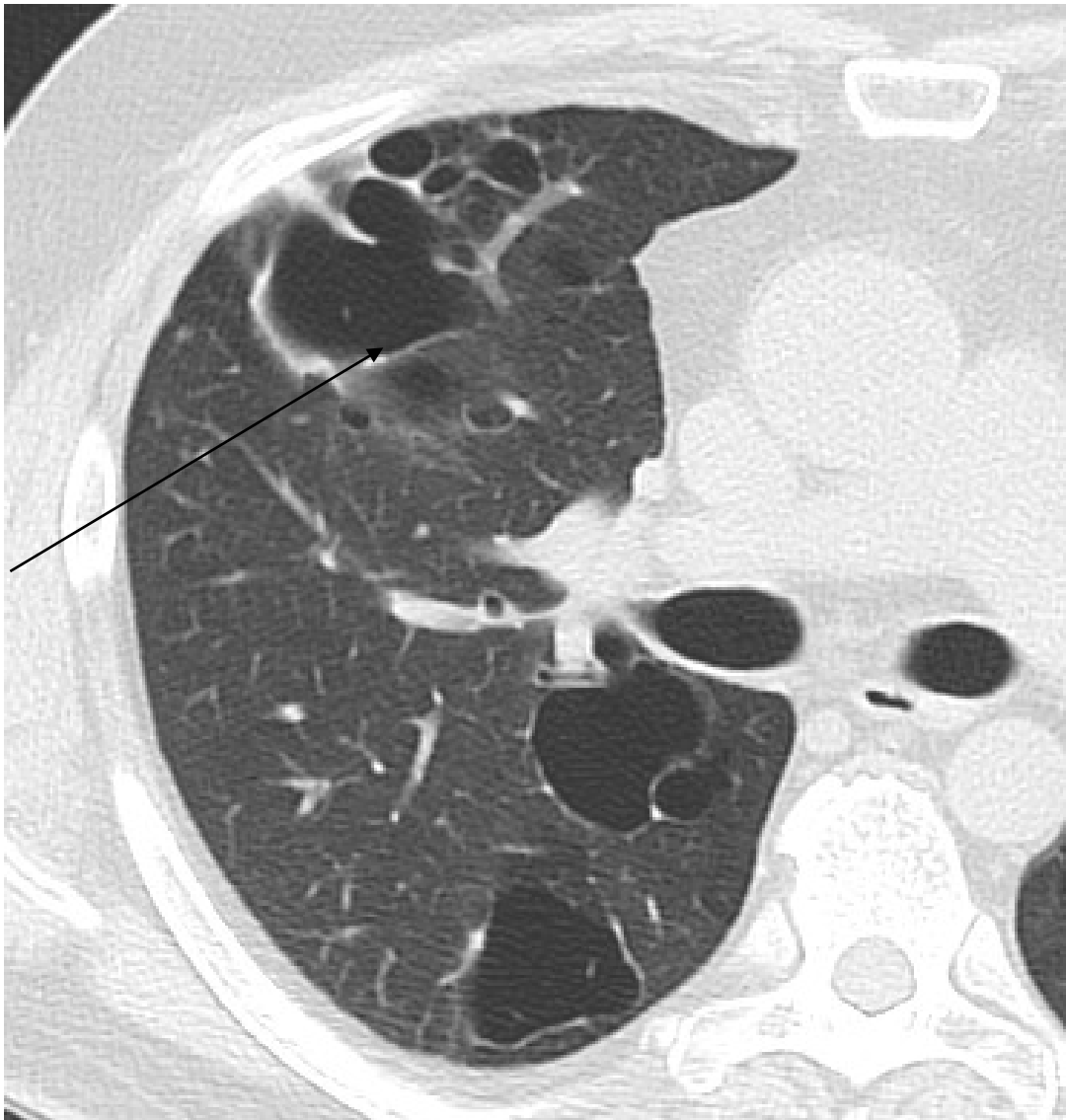




Pacient narozený 1974, HRCT dne 29.10.2010

Shluk cyst s definovatelnou stěnou v horním laloku plicním,  
nodularity nepřítomny





Pacient narozený 1969. HRCT dne 7.12.2009. Splývající  
23.3.2010 sítovité cesty v konglomeráty a byly zřejmě důvodem  
opakovaných pneumothoraxů

U některých pacientů postihuje **histiocytóza z Langerhansových buněk** lymfatické uzliny.

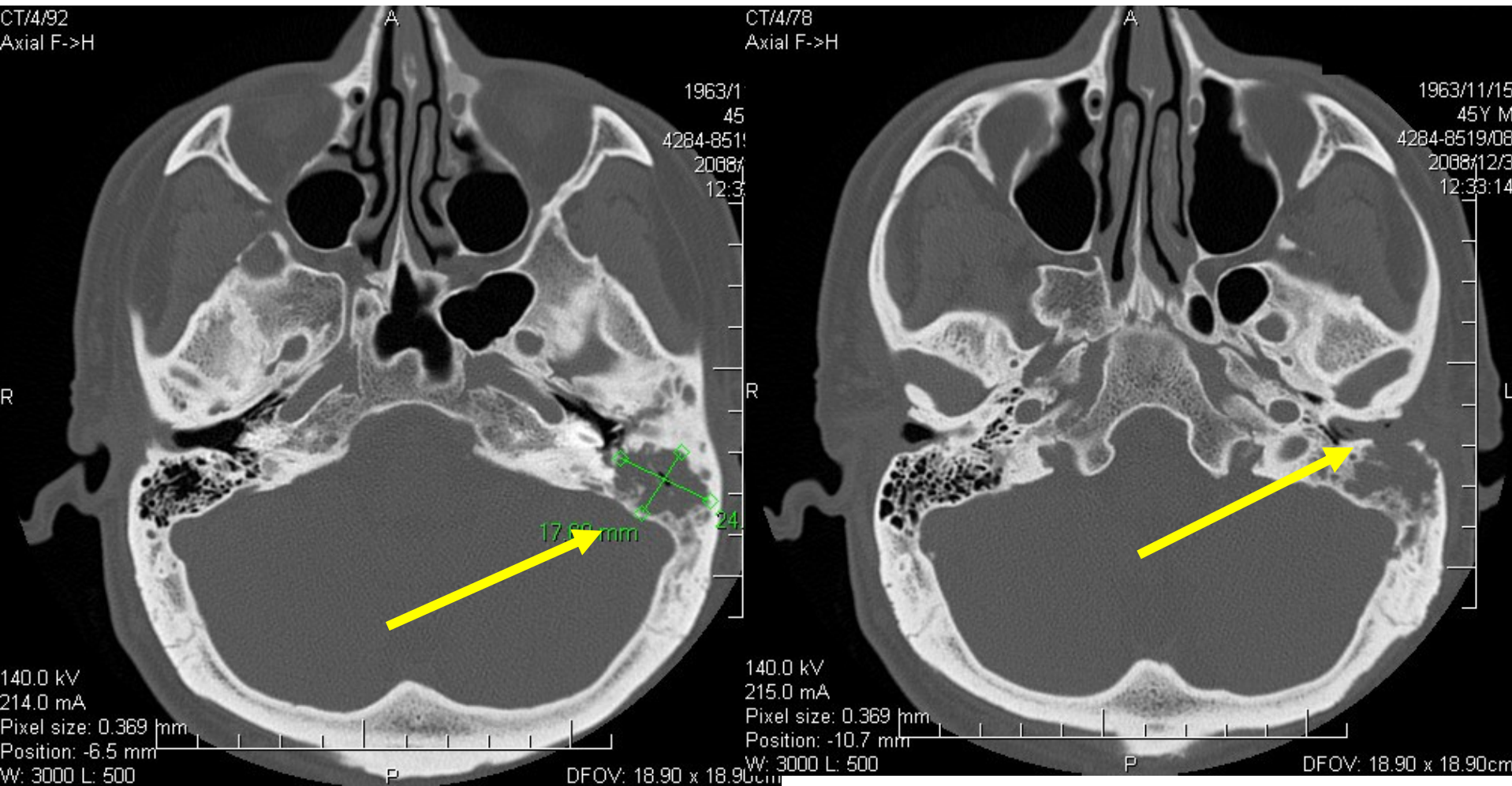
Na tomto PET CT obraze je znázorněno generalizované postižení lymfatických uzlin.

Tento pacient měl dále velké svědění v oblasti perianální. Makroskopicky nebylo na kůži nic zjevně patologického, jenom mírné zarudnutí jako u podrážděné (ekzematizované) kůže. Histologie kůže prokázala masivní infiltraci Langerhansovými histiocyty.



Histiocytóza z Langerhansových buněk (LCH) někdy postihuje zevní zvukovod. Způsobí zánět makroskopicky neodlišitelný od klasického zánětu zevního zvukovodu. Pouze histologie postižení kůže by mohla prokázat, že se jedná o LCH.

Později infiltrace přestoupí na spánkovou kost a vytvoří v ní osteolytická ložiska. Ta se pak obvykle přihlásí narušením sluchu či přímo hluchotou. Proto by bylo vhodné u dlouhodobých nehojících se zánětů zevního zvukovodu provést histologické vyšetření.



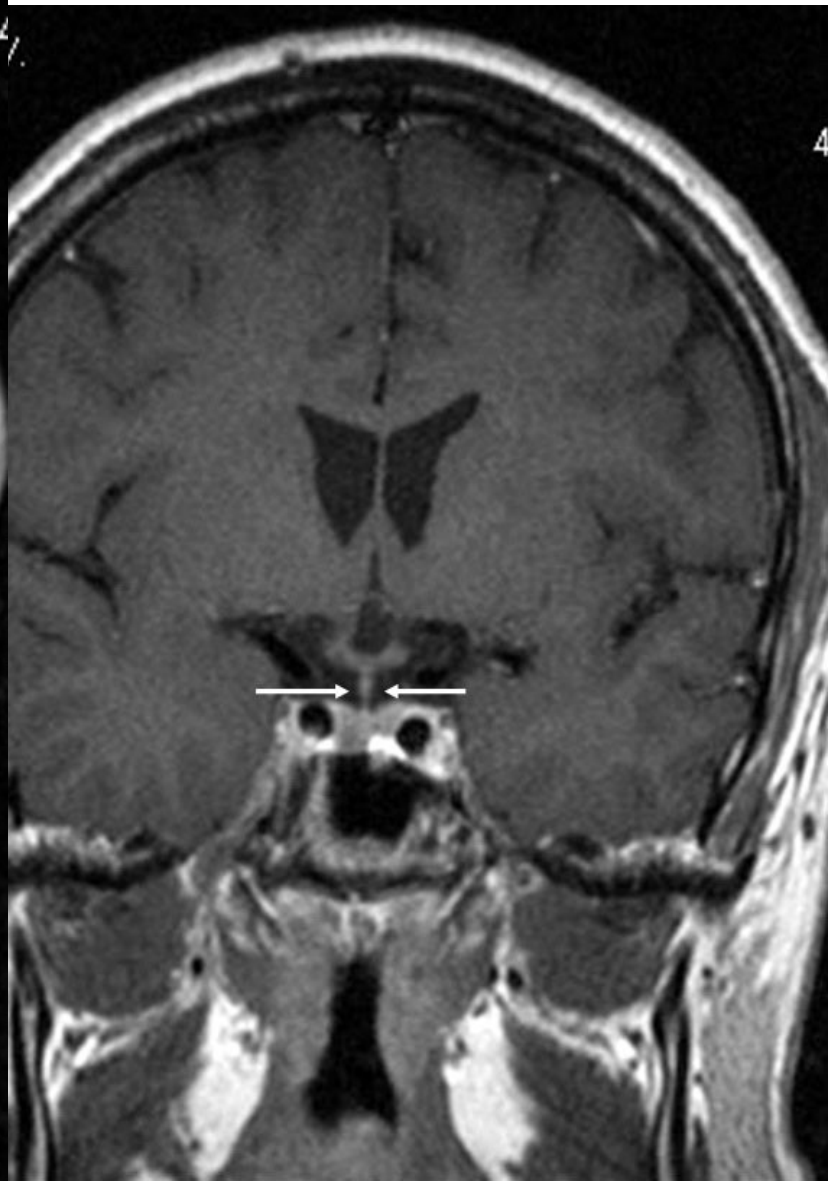
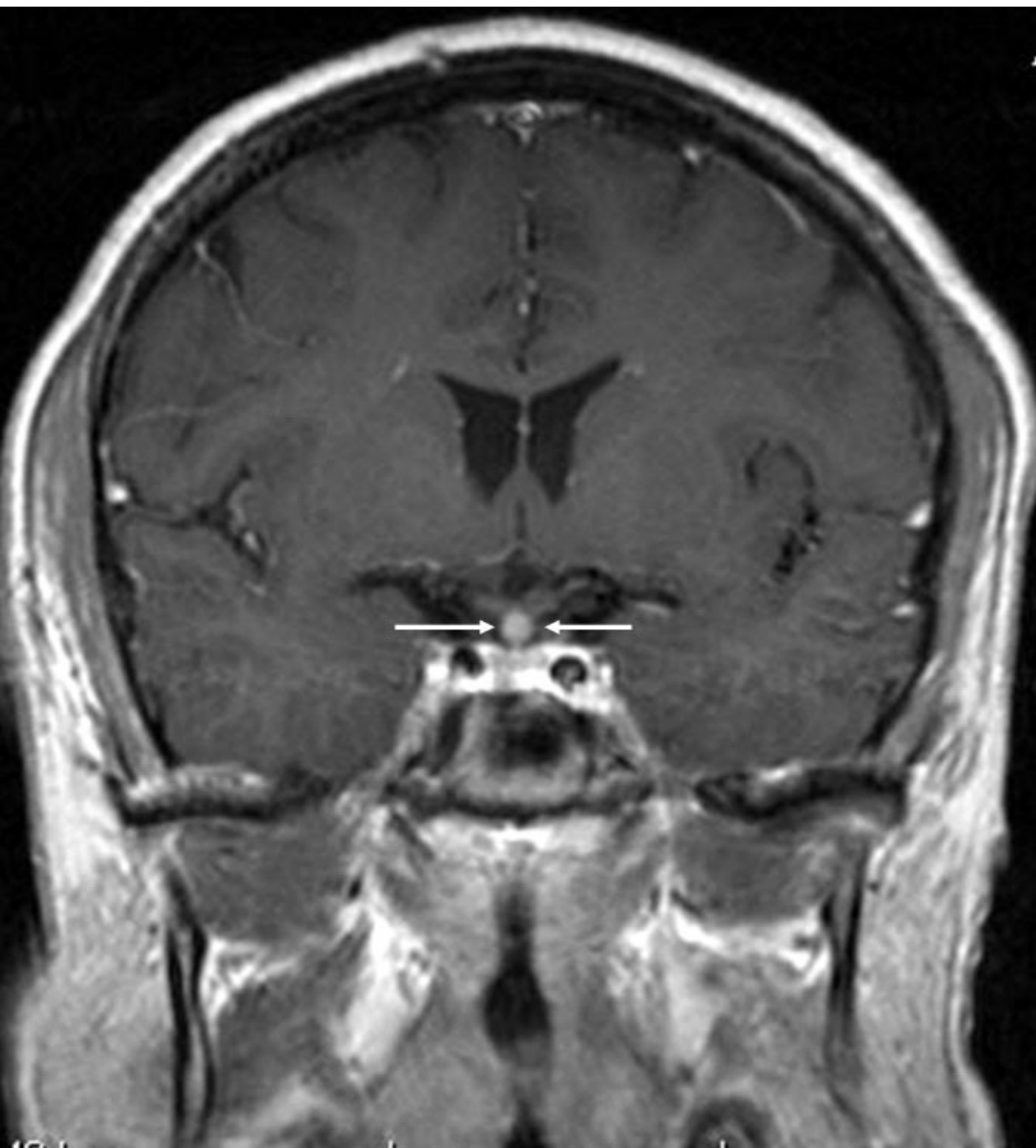
Postižení dásní **histiocytózou z Langerhansových buněk** může způsobit proces podobný parodontóze a vést k uvolňování zubů. V některých případech však postihuje i kost a vede k destrukci čelisti.

Tyto snímky zapůjčil prof. Fassmann.

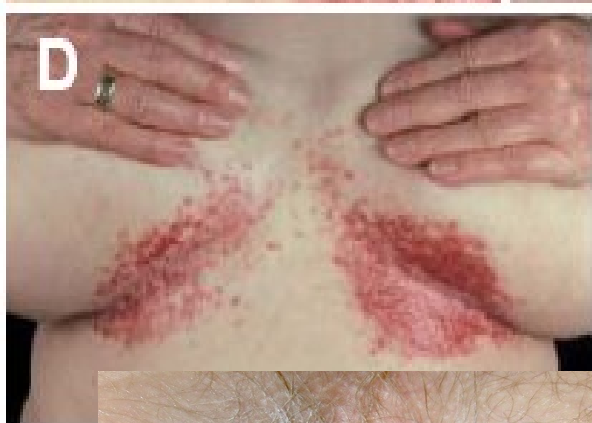
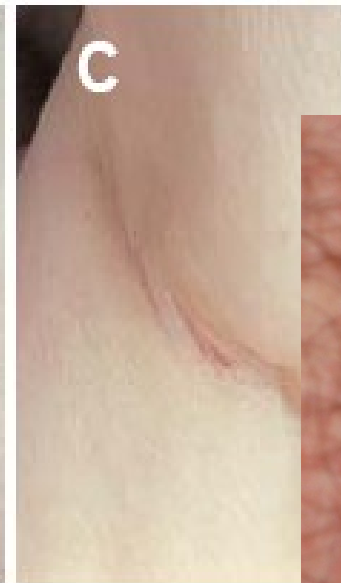




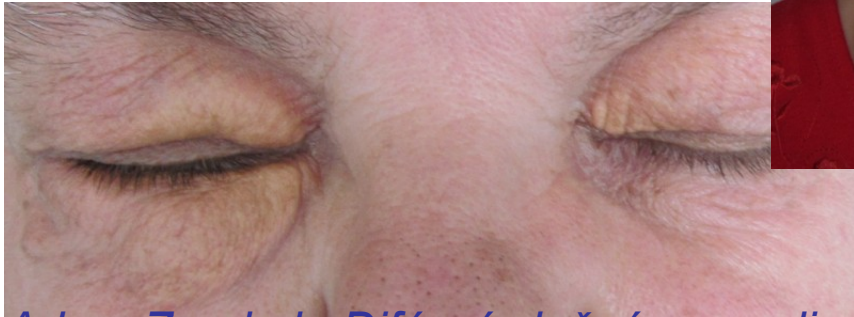
# Infiltrace infundibula hypofýzy před a po léčbě 2-CDA







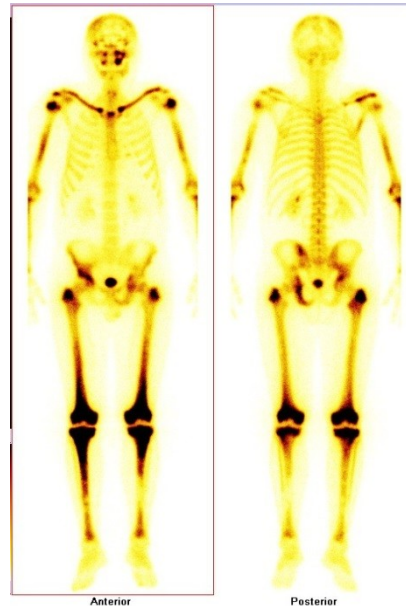
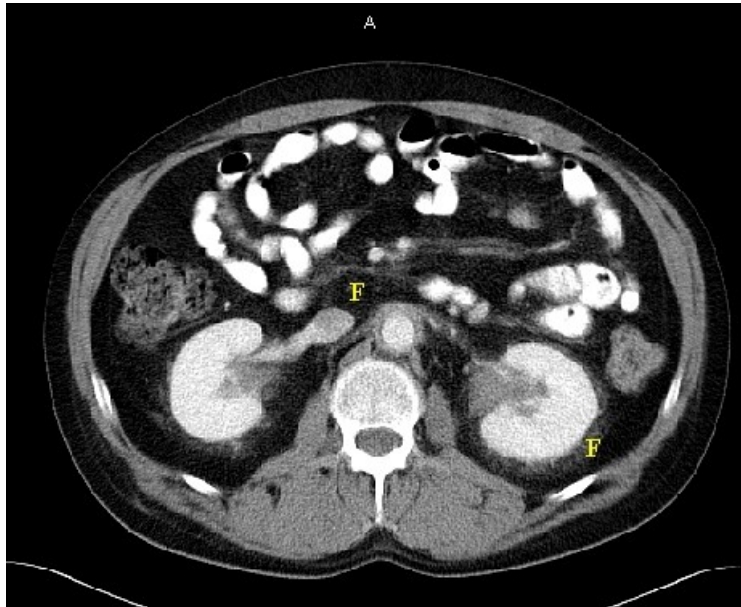
# Histiocytární nemoci ze skupiny juvenilního xantogranulomu, xantoma planum a xantogranuloma – nejasná asociace s monoklonálním imunoglobulinem



*Adam Z, a kol,. Difúzní plošná normolipemická xantomatóza a nekrobiotický xantogranulom, asociované s monoklonální gamapatií – přínos PET-CT pro stanovení rozsahu nemoci a zkušenosti s léčbou. Popis dvou případů a přehled literatury Vnitřní lékařství 2010; 56 11. s. 1159-1168.*



# Erdheimova Chesterova choroba ze skupiny juvenilního xantogranulomu



1. Adam Z, a kol. Úspěšná léčba Erdheimovy Chesterovy nemoci chemoterapií obsahující 2-chlorodeoxyadenosine. Popis dvou případů a přehled literatury. Vnitřní Lékařství 2011; 57 (6) 576-589.
2. Adam Z a kol. Blokáda receptoru pro interleukin-1 preparátem anakinra vedla u pacienta s Erdheimovou-Chesterovou nemocí k vymizení patologické únavy, k poklesu markerů zánětu a ústupu fibrózy v retroperitoneu. Vnitřní lék 2012; 58 (4): 313-318.





Děkuji za pozornost a  
přeji stále a pevné  
zdraví a..

...a radost z krás světa!!!