

# Léčba chorob s orgánovou dysfunkcí způsobenou „monoklonální gamapatií klinického významu“ (Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance – MGCS)

**Zdeněk Adam, Luděk Pour**

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Termín „monoklonální gamapatie klinického významu“ (Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance – MGCS) je zastřešující termín pro velké spektrum poruch s poškozením orgánů monoklonálními imunoglobuliny (M-Ig) či volnými lehkými řetězci (free light chain – FLC), produkovanými typicky nemaligním klonem lymfatických či plazmatických buněk. Etiopatogeneze poškození organismu je velmi pestrá, patří sem depozice M-Ig či FLC, poškození biologickou aktivitou M-Ig, asociace tvorby M-Ig s nadměrnou produkcí angiogenních a proinflatorních cytokinů a někdy zůstává etiopatogeneze neobjasněná. Vymizení poruchy po potlačení tvorby M-Ig či FLC potvrzuje souvislost poškození s gamapatií. Některé formy MGCS poškozují dominantně jeden orgán, periferní nervy, kůži, ledviny či oči, zatímco jiné mají systémové projevy. Vyšetření M-Ig a FLC u jednotlivých poruch spolu s tkáňovými biopsiemi vedou ke stanovení diagnózy.

Léčba je podobná léčbě mnohočetného myelomu či Waldenströmovy makroglobulinemie, ale na rozdíl od těchto chorob není parciální remise dostačující, cílem je dosažení kompletní remise (CR) s totálním vymizením M-Ig a FLC. Jen CR je předpokladem signifikantního zlepšení a obnovení funkce orgánů a tkání. K léčbě se používá tzv. „clone-directed therapy“, vysoce účinná antiplazmocytní či antilymfocytní léčba obsahující monoklonální protilátky (anti-CD20 nebo anti-CD38), tedy kombinace s vysokou pravděpodobností dosažení úplného vymizení M-Ig a FLC. Další léčebnou možností jsou imuno-modulační dávky intravenózních imunoglobulinů (2 g/kg) podávané v 28denních intervalech. Tato terapie brzdí progresi, neodstraňuje příčinu, proto musí být podávána dlouhodobě jako udržovací léčba.

**Klíčová slova:** monoclonal gammopathy of clinical significance; monoklonální gamapatie klinického významu.

## Therapy of disorders with organ dysfunctions related to "Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance" – MGCS

Monoclonal gammopathy of clinical significance (MGCS) is an umbrella term to describe a broad spectrum of disorders with remarkable organ dysfunctions related to the underlying non-malignant B or plasma cell clone. Although the clone itself is typically very small, it is associated with diverse clinical manifestations through different mechanisms, such as monoclonal protein deposition, the biological activity of the monoclonal immunoglobulin, or angiogenic/inflammatory cytokine hypersecretion, or the ethiopathogenesis is still unknown. Some predominantly involve a single organ, commonly peripheral nerves, kidney, skin and eye, while others are systemic diseases with syndromic presentations. Recognizing the clinical features with appropriate workups, analysis of monoclonal immunoglobulin in serum and urine and free light chain analysis in serum with particular tissue biopsies, are the key to making a timely diagnosis, especially when the kidney or skin is affected.

Treatment strategy is similar to multiple myeloma or Waldenström macroglobulinemia, complete remission of gammopathy is prerequisite of significant improvement of clinical symptoms and reversal of organ dysfunctions. Therapy is based on clone-directed therapy, application of high effective antiplasmocytic or antilymphocytic therapy with monoclonal antibody

(anti-CD20 or anti-CD38) with high probability of total disappearing of monoclonal immunoglobulin. Other therapeutic possibility is immunomodulation with high-dose intravenous immunoglobulin 2g/kg administered in 28days interval as maintenance therapy.

**Key words:** monoclonal gammopathy of clinical significance, MGCS.

## Úvod

V klinickém slova smyslu je termín „monoklonální gamapatie“ zastřešujícím názvem pro všechny patologické stavy spojené s přítomností monoklonálního imunoglobulinu anebo klonálních volných lehkých řetězců. Dle charakteristiky produkujících buněk je lze rozdělit na podskupinu maligních a benigních monoklonálních gamapatií.

Při dělení do těchto základních podskupin přihlížíme jak k množství klonálních buněk, tvořících monoklonální imunoglobulin, ke koncentraci monoklonálního imunoglobulinu (M-Ig) a volných lehkých řetězců (free light chain – FLC) v séru a v moči, tak k míře poškození organismu v souvislosti s tímto onemocněním.

Maligní gamapatie svým destruktivním vlivem na nemocné na sebe upozornily již dávno, a tak se v medicínské literatuře objevil popis mnohočetného myelomu již v 19. století a popis Waldenströmovy makroglobulinemie počátkem 20. století.

Nemaligní gamapatie byly rozpoznávány a definovány až v druhé polovině dvacátého století.

Nejmladší jednotka ze skupiny nemaligních gamapatií byla definována v roce 2018 (1) a mezinárodní hematologickou komunitou přijata v roce 2020 (2). Tato jednotka nese název „monoklonální gamapatie klinického významu – Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance – MGCS“ a představuje nové skupinové označení pro poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem, který je sice produkován nevelkou, obvykle benigní buněčnou populací, který ale je toxický pro organismus a poškozuje jej.

Podstatou léčby patologických stavů ze skupiny MGCS je kompletní potlačení tvorby M-Ig nebo FLC stejnými léky, jaké se používají u maligních gamapatií, anebo podávání udržovací léčby nitrožilními imunoglobuliny (IVIg) v imunomodulačních dávkách (2 g/kg 1x za 28 dní).

Podrobné popisy jednotlivých poruch ze skupiny MGCS i s obrazovou dokumentací lze nalézt v knize „Monoklonální gamapatie klinického významu a jiné nemoci“, vydané v roce 2023 (3). Tento text stručně informuje o léčbě těchto poruch. Vzhledem k nemaligní biologické podstatě nemocí musí být vždy schválena plátcem zdravotní péče.

## Terminologie pro nemaligní gamapatie

V šedesátých letech minulého století začal používat Jan Waldenström termín „benigní monoklonální gamapatie“ pro popis vyšetřovaných zdravých osob, u nichž laboratorně prokázal přítomnost monoklonálního imunoglobulinu při absenci klinických příznaků i morfologického průkazu maligní choroby typu mnohočetného myelomu, Waldenströmovy makroglobulinemie nebo jiné maligní lymfoproliferační. První publikace, které užily termín benigní monoklonální gamapatie, jsou z roku 1964 (4).

V roce 1978 navrhl Robert Kyle změnu termínu „benigní monoklonální gamapatie“ na nový termín: „monoklonální gamapatie ne-

jistého významu“ (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance – MGUS). Ve své práci popsal sledování skupiny 241 osob s benigní monoklonální gamapatií, která se v mnohých případech transformovala v průběhu sledování v mnohočetný myelom (MM), v morbus Waldenström anebo v AL-amyloidózu. Frekvence transformací monoklonální gamapatie nejistého významu (MGUS) v maligní chorobu byla v tomto souboru 1,5 % za rok. Vzhledem k této nejisté budoucnosti lidí s „benigní monoklonální gamapatií“ navrhl Kyle používat termín „monoklonální gamapatie nejistého významu“ (5). Tento termín je trvale používán a dnes již má i svůj kód v Mezinárodní klasifikaci nemocí (MKN-10), D-478, ačkoliv nejde o nemoc, jde o „prekancerózu s určitým rizikem transformace v maligní krevní onemocnění.“

V roce 2001 popsal Bradwell a spoluautoři ekonomicky přijatelnou metodu stanovení volných lehkých řetězců v séru. Vyšetření volných lehkých řetězců bylo následně prováděno u četných diagnóz a u monoklonálních gamapatií se stalo již neodmyslitelnou součástí vyšetření. V roce 2010 byl definován termín „Light-Chain Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: – LC-MGUS“ neboli monoklonální gamapatie nejasného významu z lehkých řetězců. Tuto odchylku definovali jako abnormální poměr koncentrace volných lehkých řetězců v séru při absenci kompletní molekuly M-Ig a zvýšení koncentrace postiženého volného řetězce (involved FLC) nad horní limit normy (6). Později bylo toto kritérium doplněno o údaj o odpadu Bence-Jonesovy bílkoviny v moči: odpad do 0,5 g/24 hodin. Tím se LC-MGUS odlišil od jednotky zvané „idiopatická Bence-Jonesova proteinurie“ (množství Bence-Jonesovy bílkoviny  $\geq 0,5$  g/24 hodin), která je již spojena s podstatně vyšším rizikem transformace do MM.

Bence-Jonesova bílkovina je historický termín pro volné lehké řetězce v moči. Dr. Henry Bence Jones při vyšetřování moče se symptomy Kahlerovy choroby (neboli mnohočetného myelomu) prokázal v roce 1845 bílkovinnou látku, která ve zkumavce precipitovala při 56 st. C a při dalším zahřátí na 100 st. C se opět rozpustila. Klasická bílkovina zahřátím denaturuje a již se nerozpouští. Teprve o mnoho let později bylo zjištěno, že tuto vlastnost mají právě jen volné lehké řetězce imunoglobulinů v moči.

Definice LC-MGUS je založena na analýze 21 463 osob starších 50 let. Pracovníci Mayo Clinic stanovili prevalenci LC-MGUS na 0,8 %. Prevalenci klasického MGUS a LC-MGUS stanovili o něco vyšší než předchozí práce Roberta Kyleho, na 4,2 % v populaci věku  $\geq 50$  let, což zřejmě souvisí se zvýšenou senzitivitou detekčních metod. Riziko přechodu do myelomu bylo u osob s „light chain MGUS“ nižší, jen 0,3 % za rok (6). Překvapivým zjištěním bylo, že 23 % pacientů s LC-MGUS mělo nějakou formu poškození ledvin, která souvisela s přítomnou plazmocelulární dyskrázií (6). Termín „light-chain MGUS“ byl akceptován hematologickou veřejností i s navrženými kritérii.

V letech 2000 až 2020 se podstatně rozšířilo poznání velmi pestrých forem poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem. Četné popisy jednotlivých případů a malých sérií pacientů dokumentovaly skutečnost, že klonální plazmatické buňky či lymfoplazmocytární buňky v některých případech produkují pro organismus toxický M-Ig, který poškozuje člověka, i když počtem buněk a pomalou proliferací jde o nemaligní klon, který by pro svoji nepočetnost a nevelkou koncentraci M-Ig nevyžadoval žádnou léčbu.

Profesor Giuseppe Merlini popsal již v roce 2006 tyto situace termínem „dangerous small B-cell clone“ neboli nebezpečný malý klon, odvozený z B-linie, který člověku ubližuje a případně jej zabíjí (7). A toto poznání zahájilo testování „clone oriented therapy“ pro léčbu těchto stavů.

V posledních dvaceti letech byly popsány další nové formy (jednotky) poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem či jeho částmi. Zjistilo se, že nejčastěji jsou monoklonálním imunoglobulinem poškozovány ledviny, kůže nebo nervový systém. Pro tyto nejčastější formy vznikla skupinová pojmenování, která se objevují v medicínské literatuře:

- „monoclonal gammopathy of cutaneous significance“ (8, 9),
- „monoclonal gammopathy of renal significance“ (10),
- „monoclonal gammopathy of neurological significance“ (11, 12).

V roce 2018 kolektiv odborníků zaměřených na oblast monoklonálních gamapatií, mezi nimiž byl opět Robert Kyle z Mayo Clinic a další známé osobnosti z USA a Evropy, navrhl nový zastřešující termín **„Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance“ – MGCS**, česky – monoklonální gamapatie klinického významu – MGCS. Tento název vznikl jako mezinárodní konsenzus odborníků na monoklonální gamapatie (1).

Termín „monoklonální gamapatie klinického významu“ je zastřešující název (deštník) pro velkou skupinu patologických stavů, v jejichž etiopatogenezi má zásadní roli monoklonální imunoglobulin nebo jeho části, a u nichž se osvědčila léčba potlačující tvorbu toxického monoklonálního imunoglobulinu.

Návrh nové klinické jednotky MGCS byl poprvé zveřejněn v roce 2018 (1). Edukační kniha, vydávaná pravidelně u příležitostí sjezdů Americké hematologické společnosti, obsahovala v roce 2020 kapitolu věnovanou této jednotce (2). Termín MGCS byl tedy v roce 2020 akceptován Americkou hematologickou společností (2). Velký počet publikací s tématem „monoclonal gammopathy of clinical significance“, který se objevil po roce 2020, signalizuje přijetí tohoto skupinového označení mezinárodní odbornou veřejností.

Vývoj poznání nemaligních monoklonálních gamapatií shrnuje tabulka 1.

Definice termínu „monoklonální gamapatie klinického významu (MGCS) a přehled jednotek do ní řazených

Nový termín „monoklonální gamapatie klinického významu“, jehož definici uvádí tabulka 2, je tedy v mnoha případech indikací k cílené léčbě.

Fernand a spoluautoři v první publikaci z roku 2018 jednotku MGCS členili dle známého či předpokládaného patofyziologického mechanismu poškození organismu (1):

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

Tab. 2. Naplnění diagnózy MGCS

Definice monoklonální gamapatie klinického významu (1, 2) (Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance – MGCS)
V histologickém a cytologickém vyšetření kostní dřeně není nález odpovídající morfologickým kritériím MM či MW anebo jiné maligní lymfoproliferaci, počet klonálních plazmocytů je, stejně jako u MGUS, nižší než 10 %.
V séru, případně v moči je přítomna kompletní molekula M-Ig nebo alespoň klonální lehké řetězce (FLC).
V etiopatogenezi poškození organismu byla prokázána klíčová role monoklonálního imunoglobulinu. V případech potlačení jeho produkce reparační mechanismy vedou k ústupu patologických změn (1, 2).

Tab. 1. Vývoj poznání a terminologie pro přítomnost monoklonálního imunoglobulinu či klonálních volných lehkých řetězců bez přítomnosti maligního onemocnění

1960 (J. Waldenström) (4)	Benigní monoklonální gamapatie
1978 (R. Kyle) (5)	Monoklonální gamapatie nejistého významu, „Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance – MGUS“ (Dg. MKN-10: D-472)
Bradwell AR, 2001.	Nově zavedl stanovení volných lehkých řetězců imunoglobulinů (free light chain – FLC) v séru do klinické praxe
2010 (6) (A. Dispenzieri)	Monoklonální gamapatie nejistého významu z lehkých řetězců, „Light-Chain Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance – LC-MGUS“ (Dg. MKN-10: D-472)
2010–2020 (7–12)	Prohloubilo se poznání různých forem poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem, získány zkušenosti s „clone oriented therapy“ a vznikla skupinová označení: ■ „monoclonal gammopathy of renal significance“ ■ „monoclonal gammopathy of neurological significance“ ■ „monoclonal gammopathy of skin (cutaneous) significance“
2018 (J. P. Fernand) (1)	Skupina odborníků z Mayo Clinic a Evropy navrhla nový zastřešující termín: „monoklonální gamapatie klinického významu“ Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance – MGSC Návrh charakterizovali jako nový koncept s terapeutickou implikací
2020 (2) (A. Dispenzieri)	Kapitola v edukační knize Americké hematologické společnosti s názvem Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance – MGCS

- 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,
- patofyziologie poškození organismu zatím vůbec není známa.

Nezměrnou pestrost poruch spadajících pod skupinové označení MGCS ilustruje obrázek 1.

Druhé možné dělení MGCS je dle dominující orgánové či tkáňové lokalizace poškození dle publikace z roku 2018, taktéž autorů z Mayo Clinic (13). A toto dělení jsme vtěsnali do tabulky 3.

V současnosti je v případech MGCS doporučována „clone-directed strategy“ neboli léčba, která cílí na nebezpečný malý B-lymfocytární či plazmocytární klon, který tento toxický M-Ig produkuje (1, 7). Informace o léčbě se odvozují z publikovaných zkušeností s léčbou jednotlivých pacientů či malých souborů nemocných. Pouze léčba pacientů s primární systémovou AL-amyloidózou byla testována v randomizovaných klinických studiích. Tyto zkušenosti je možno vztáhnout i na jiné jednotky z této skupiny.

Druhá možnost léčby v případech poškození organismu kompletní molekulou monoklonálního imunoglobulinu, který svojí vazbou na tělu vlastní antigeny a buňky aktivuje patologické procesy, je opakované podávání intravenózních imunoglobulinů (IVIg) v imunomodulačních dávkách (14).

### Léčba nitrožilními imunoglobuliny (IVIg)

Imunomodulační dávka nitrožilně aplikovaných imunoglobulinů (IVIg) je 2 g/kg hmotnosti pacienta, zatímco substituční dávka, občas podávaná pacientům s mnohočetným myelomem, B-CLL či Waldenströmovou makroglobulinémií, je obvykle jen 20 g 1x za 28 dní

Léčba imunomodulační dávkou IVIg je léčbou udržovací. Je nutno ji aplikovat dlouhodobě, obvykle v 28denních intervalech, do doby, než se objeví jiný účinný lék, který pomůže eradikovat monoklonální imunoglobulin. Efekt léčby imunomodulačními dávkami IVIg se vysvětluje inhibicí autoprotilátkové aktivity monoklonálního imunoglobulinu, modifikací funkce komplementu a ovlivněním buněčné odpovědi. Podrobnější informace o léčbě IVIg jsou uvedeny v české literatuře (14, 15). V popisech jednotlivých chorob ze skupiny MGCS v knize „Monoklonální gamapatie klinického významu a jiné nemoci“ se pak uvádí zkušenosti s léčbou IVIg (16–19).

### Cílená léčba („clone-directed strategy“)

Léčba může „cílit“ na nebezpečný malý klon, který tento toxický M-Ig produkuje.

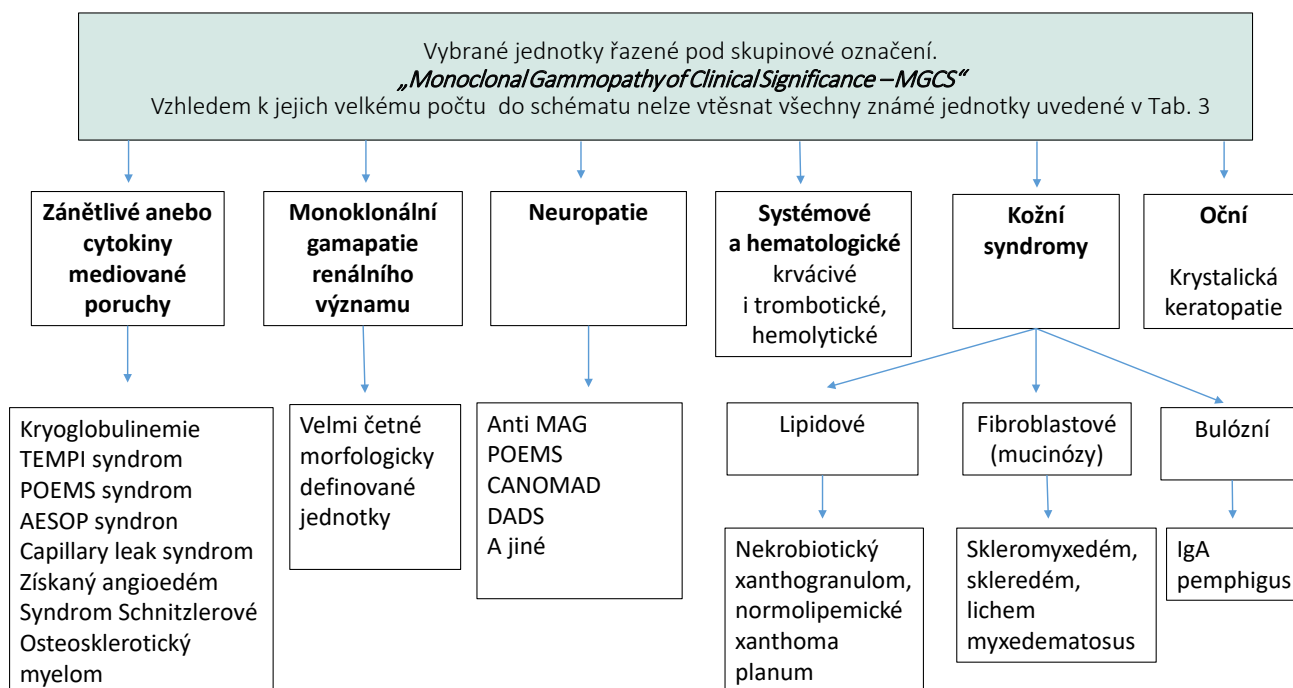
A zde je třeba rozlišit gamapatie tvořící monoklonální imunoglobulin typu IgM, tedy lymfoplazmocytární typ MGCS, od plazmocytárních typů MGCS, tvořících non-IgM monoklonální imunoglobuliny (7).

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

Pokud chceme eradikovat klon produkující monoklonální imunoglobulin typu IgM, používá se jako základ léčby monoklonální protilátka zaměřená proti antigenu CD20, nejčastěji rituximab. Ale jsou i popisy léčby těchto chorob kombinacemi s obinutuzumabem. U pacientů s monoklonální gamapatií typu IgM, kteří nesplňují diagnózu Waldenströmovy makroglobulinémie, lze použít kombinaci rituximabu s glukokortikoidy. Cílem léčby je dosažení kompletního vymizení monoklonálního imunoglobulinu, neboť to je podmínkou pro následné orgánové zlepšení.

K této dvojkombinaci je možno přidat i cytostatika typu cyklofosfamid nebo bendamustinu. Léčba trojkombinací (například antiCD20 monoklonální protilátka, glukokortikoid a bendamustin) dosahuje vyšší

**Obr. 1.** Spektrum poruch spadajících pod MGCS



**Tab. 3.** Členění poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem dle dominujících orgánové lokalizace. Upraveno dle Go RS a Rajkumar SV (2018) (13)

Název jednotky	Klinická charakteristika jednotky	Patofyziologie vzniku poškození
<b>Kožní formy poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem</b>		
Získaný angioedém neboli získaný deficit C1 inhibitoru	Opakované ataky angioedému bez kopřivky či pruritu	Protilátky proti inhibitoru C1 esterázy
Kryoglobulinemie Nekrobiotický xantogranulom	Akrocyanóza, purpura, kožní ulcerace, periferní neuropatie, artralgie, glomerulonefritida	Precipitace M-Ig nebo vazba M-IgM na polyklonální IgG v chladu s tvorbou imunokomplexů Důsledkem jsou pak vaskulitidy či hyperviskozita
Xantoma planum	Žluto-oranžové papuly/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 pěníte histiocyty (foamy cells)
Syndrom Schnitzlerové	Ataky kopřivky s bolestí kostí, kožními změnami a známkami zánětlivé reakce	Nejasný mechanismus
Skleromyxedém	Voskovité papuly nebo plaky, artralgie, může být i restriktivní plicní porucha	Nejasný, možná stimulační role M-Ig na tvorbu mucinu a fibrózy
Skleredém	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)	Narušení elasticity kůže	Nejasný mechanismus
<b>Endokrinologické poškození monoklonálním imunoglobulinem</b>		
Inzulinový autoimunitní syndrom	Epizodické stavy zmatenosti, pocení závratě, letargie, palpitace, křeče	
Prostě známky hypoglykemie	M-Ig se váže na inzulin; výsledná hyperglykemie podporuje další uvolňování inzulinu; nakonec pro nadbytek inzulinu dochází k hypoglykémii	
<b>Hematologické formy poškození monoklonálním imunoglobulinem</b>		
Získaný von Willebrandův syndrom	Modřiny, krvácení z mukóz, krvácení do měkkých tkání vlivem snížené koncentrace 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	Anémie, selhání ledvin	M-Ig zasahuje do alternativní cesty aktivace komplementu
Nemoc chladových aglutininů	Akrocyanóza, aglutinace erytrocytů v chladu, intravaskulární hemolytická anémie, většinou IgMκ-MGUS či MW	M-IgM namířené proti antigenu erytrocytů, v chladu dojde k navázání a akrocyanóze a na to naváže komplementem mediovaná hemolýza
TEMPI syndrom	Teleangiektázie, erytrocytóza, zvýšená hladina erytropoetinu, MGUS, perinefrické kolekce tekutin a intrapulmonální zkratky	Nejasná
<b>Poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem</b>		
Glomerulopatie vazbou protilátek na bazální membránu	Hematurie, proteinurie	Protilátka proti bazální membráně
C3 glomerulonefritida	Hematurie, proteinurie	Protilátka proti C3 konvertáze nebo faktoru B, nebo H nebo I komplementu, způsobující C3 depozita v glomerulech
Nemoc denzních depozit (Dense deposit disease)	Hematurie, proteinurie	Protilátka proti C3 konvertáze nebo faktoru B, nebo H nebo I komplementu, způsobující C3 depozita v glomerulech
Fibrilární glomerulonefritida	Hematurie, proteinurie, zhoršení funkce ledvin, obvykle při IgG-MGUS	Fibrilární depozita M-Ig v glomerulech
Imunotaktoidní glomerulonefritida (Immunotactoid glomerulonephritis)	Hematurie, hypertenze, proteinurie, zhoršení funkce ledvin, obvykle při IgG-MGUS	Mikrotubulární depozita imunoglobulinů v glomerulech
Proximální tubulopatie způsobená lehkými řetězci (Light-Chain Proximal Tubulopathy), sem patří i Fanconiho syndrom	Aminoacidurie, hyperfosfaturie, normoglykemická glykosurie, proximální renální tubulární acidóza obvykle FLC MGUS typu FLCκ	Přímé toxické poškození proximálních renálních tubulů volnými lehkými řetězci (FLC)
Membránová nefropatie (Membranous nephropathy)	IgG3κ-MGUS; poškození glomerulární membrány s proteinurií	Protilátka proti A2 receptoru fosfolipázy
Choroba z ukládání monoklonálního imunoglobulinu (Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease – MIDD)	Hematurie, hypertenze, proteinurie, renální poškození, nejčastěji u κ-MGUS	Granulární depozita imunoglobulinů v glomerulech
Progresivní glomerulonefritida s depozity M-Ig. (Progressive glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits)	Hematurie, hypertenze, proteinurie, poškození funkce ledvin Obvykle při IgG3κ-MGUS	Granulární depozita imunoglobulinů v glomerulech



**Tab. 3.** Členění poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem dle dominující orgánové lokalizace. Upraveno dle Go RS a Rajkumar SV (2018) (13) (pokračování)

Název jednotky	Klinická charakteristika jednotky	Patofyziologie vzniku poškození
<b>Neurologické poškození monoklonálním imunoglobulinem</b>		
CANOMAD	Chronická ataxie, neuropatie, oftalmoplegie, při IgM-MGUS, chladových aglutininech a anti-disialosylových protilátkách	Protilátky proti disialosyl gangliosidům
POEMS	Polyneuropatie, organomegalie, endokrinopatie, kožní změny, nejčastěji λ-MGUS	Nejasná
Demyelinizační senzitivně-motorická polyneuropatie	Distální, demyelinizační, symetrická neuropatie (ataxie, postižení motorických vláken jen mírné), obvykle při IgM-MGUS	Protilátka proti „myelin-associated glycoprotein – MAG“, gangliosidům nebo asialo-GM1
Sporadická získaná nemalinná myopatie (Sporadic late-onset nemaline myopathy)	Svalová slabost a atrofie, která může vyústit v respirační selhání a kongestivní kardiální selhání	
<b>Oční</b>		
Korneální depozita mědi (Corneal copper deposition)	Snížená zraková ostrost, difúzní nahnědlá zbarvení rohovky, hypercupremie, často při IgG-MGUS	Rohovková depozita M-Ig se silnou afinitou k mědi
Krystalová keratopatie (Crystalline keratopathy)	Snížená zraková ostrost, opacita rohovky, nejčastěji při IgGκ-MGUS	Korneální depozita M-Ig formujících krystalické struktury
<b>Jiné formy poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem</b>		
Acquired capillary leak syndrome	Opakované ataky anebo chronický problém: hypovolemický šok s generalizovaným edémem a zvýšeným počtem erytrocytů v krevním obrazu způsobeným hemokoncentrací	Nejasný mechanismus
Histiocytóza s ukládáním krystalů imunoglobulinů („Crystal-storing histiocytosis“ neboli „Monoclonal immunoglobulin storing histiocytosis“)	Akumulace histiocytů s depozity imunoglobulinu v krystalické struktuře; postižena bývá kostní dřev, exokrinní žlázy, ledviny, trávicí trakt, lymfatické uzliny a slezina	Akumulace lehkých řetězců ve formě krystalických struktur v histiocytech

počet léčebných odpovědí a déletrvající léčebné odpovědi než dvoj-kombinace (antiCD20 protilátka a glukokortikoid). To bylo opakovaně prokázáno při léčbě nemoci chladových aglutininů a dalších (11, 20–25).

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

Cílem léčby musí být dosažení kompletní remise, tedy totálního vymizení toxického monoklonálního imunoglobulinu nebo FLC. Dosažení parciální remise, s níž se často spokojíme u pacientů s mnohočetným myelomem, není v případě léčbě MGCS dostačující.

Paradoxně je tedy v případech, spadajících pod skupinové označení MGCS, nutné podání té neúčinnější antiplazmocytární léčby. A to v současnosti znamená podání kombinace, která obsahuje také antiCD38 monoklonální protilátku, tedy daratumumab nebo isatuximab (26). To potvrzují studie s léčbou primární AL-amyloidózy. Primární AL-amyloidóza je jednou z chorob ze skupiny „Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance – MGCS“, chorob, u nichž v kostní dřevě není plazmocelulární infiltrace splňující kritéria MM, ale jen relativně nepočetný klon plazmocytů. V případě AL-amyloidózy tvoří lehké řetězce, které jsou toxické pro organismus tvorbou amyloidu. A právě zde má daratumumab excelentní výsledky. Přínos daratumumabu pro tuto AL-amyloidózu se odvozuje ze studie ANDROMEDA, 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 po dva roky. Léčba druhé linie musela být podána u 42 % pacientů ve skupině léčené kombinací cyklofosfamidu, bortezomibu a dexametazonu a pouze u 10 % pacientů ve skupině, která měla navíc ještě daratumumab.

Výsledky léčby uvádíme v tabulce 4. Skupina, která 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 (CR/VGPR), které jsou podmínkou, aby se později dostavila i orgánová léčebná odpověď (27).

Daratumumab tím, že navodil u velkého procenta pacientů hematologickou odpověď kompletní remise (CR) nebo velmi dobré parciální remise (VGPR), přispěl k podstatně vyššímu procentu orgánových léčebných odpovědí (27).

Daratumumab je proto považován za velmi přínosný lék nejen pro primární AL-amyloidózu, ale i pro všechny další choroby spadající pod skupinové označení MGCS.

**Tab. 4.** Výsledky studie ANDROMEDA prokazující zásadní zlepšení po přidání daratumumabu k léčebné kombinaci cyklofosfamid, bortezomib dexametazon (27)

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 %

Nejvíce publikací popisujících použití léčby obsahující antiCD38 protilátku je z oblasti nefrologie. Úspěchy kombinované léčby obsahující daratumumab byly popsány u různých histologických forem poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem anebo FLC. Jistě to souvisí s její vyšší frekvencí a poměrně jednoznačným imunohistochemickým průkazem volných lehkých řetězců či monoklonálního imunoglobulinu jako etiopatogenetické příčiny nefropatie. Po AL-amyloidóze je asi nejčastější formou poškození ledvin „light chain deposition disease“, a tak i publikací o přínosu antiCD38 protilátky je zde více (28, 29, 30).

Ale i u dalších morfologických typů poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem byly prokázány úspěchy této intenzivní léčby (31–34).

V případě kožních projevů poškození monoklonálním imunoglobulinem se často popisuje úspěch udržovací léčby IVIGy. Nicméně i u kožních komplikací MGCS byla v případě prokázané souvislosti kožních změn s monoklonálním imunoglobulinem úspěšná léčba anti-CD38 monoklonální protilátkou (35).

## Závěr

Termín monoklonální gamapatie nejistého významu (MGUS) byl navržen v roce 1978, byl akceptován mezinárodní hematologickou komunitou a je obsažen i v mezinárodní klasifikaci nemocí (MKN-10) pod kódem D-472. Poslední guidelines České myelomové skupiny informují o doporučených intervalech a rozsahu kontrol při sledování osob s MGUS. Orgánovému poškození monoklonálním imunoglobulinem, jeho diagnostice a léčbě je v české medicínské literatuře věnováno podstatně méně pozornosti než maligním monoklonálním gamapatiím (mnohočetnému myelomu a Waldenströmově makroglobulinemii).

Termín „monoklonální gamapatie klinického významu – MGCS“ byl navržen v roce 2018 (1, 2). Podrobný popis všech jednotek pod tento název řazených je uveden v knize z roku 2023 (3). Sjednocení všech těchto forem poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem anebo klonálními volnými řetězci imunoglobulinů pod zastřešující termín MGCS by mělo zlepšit epidemiologickou informovanost a mělo by vyústit v registraci nových léků i pro tento typ chorob. Pacienti s poškozením organismu monoklonálním imunoglobulinem mají prospěch z léčby potlačující tento malý nemaligní klon, podobně jako pacienti s mnohočetným myelomem nebo s Waldenströmovou makroglobulinemií, což je potvrzeno zde citovanými studiemi.

Kolem roku 2020 se začíná zkoušet rozšíření již stávajícího skríningu maligních chorob o skríníng monoklonálních gamapatií. To je zcela nová idea. Celopopulační studie s názvem „The Iceland Screens, Treats, or Prevents Multiple Myeloma study (iStopMM)“, byla zahájena v roce 2016 na ostrově Island. Účast na studii byla nabídnuta všem obyvatelům Islandu narozeným před rokem 1976 neboli starším 40 let. Z 148 704 osob populace Islandu, splňujících věkové kritérium, 80 759 (54,3 %) souhlasilo se vstupem do studie (36, 37). Cílem této studie je odpovědět na otázku, zda by skríníng gamapatií byl přínosem pro populaci. Studie bude vyhledávat nejen maligní gamapatie, ale poškození organismu nemaligní gamapatií (MGCS). Oblasti poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem šedou zónou a informace, že pacient má monoklonální gamapatii, povede přesnější diagnostika poškození funkce ledvin (36, 37). Pokud studie „iStopMM“ prokáže přínos skríníngu monoklonálních gamapatií, bude na to muset reagovat i Česká myelomová skupina (CMG).

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Žádné. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

1. Fermand JP, Bridoux F, Dispenzieri A, et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood*. 2018;132(14):1478-1485.
2. Dispenzieri A. Monoclonal gammopathies of clinical significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020(1):380-388. doi: 10.1182/hematology.2020000122.
3. Adam Z, Pour L, Zeman D, Harvanová L, et al. Monoklonální gamapatie klinického významu a jiné nemoci. Grada publishing, Praha 2023 220 s.
4. Waldenström J. The occurrence of benign, essential monoclonal (M-typ) non macromolecular hyperglobulinemia and its differential diagnosis IV studies in the gammopathies *Acta Med Scand*. 1964;176:345-65.
5. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Natural history in 241 cases. *Amer J Med*. 1978;64:814-826.
6. Dispenzieri A, Katzmann 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;375:1721-1728.
7. Merlini G, Stone J. Dangerous small B-cell clones. *Blood*. 2006;108(8):2520-2530.
8. Lipsker D. Monoclonal gammopathy of cutaneous significance: review of a relevant concept. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(1):45-52. doi: 10.1111/jdv.13847.
9. Claveau JS, Wetter DA, Kumar S. Cutaneous manifestations of monoclonal gammopathy. *Blood Cancer J*. 2022;12(4):58. doi:10.1038/s41408-022-00661-1.
10. 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.
11. 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.
12. Mani AM, Devasia AJ, Nair A, et al. Monoclonal Gammopathies of „Neurological Significance“: Paraproteinemic Neuropathies. *Can J Neurol Sci*. 2021;48(5):616-625. doi: 10.1017/cjn.2020.278.
13. Go RS, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2018 Jan 11;131(2):163-173. doi:10.1182/blood-2017-09-807560.
14. Litzman J. Dva pohledy na IVIG a SCIG Faktory pro život. 2016;4(3):12.
15. Ballou M. Mechanismy imunitní regulace pomocí intravenózních imunoglobulinů. Current opinion in allergy and clinical immunology. České a slovenské vyd. 2015;12(2):33-38.
16. Mahévas T, Arnulf B, Bouaziz JD, et al. Plasma cell-directed therapies in monoclonal gammopathy-associated scleromyxedema. *Blood*. 2020;135(14):1101-1110. doi: 10.1182/blood.2019002300.
17. Ansari A, Erfani Z, Daneshpazhooh M, et al. Characteristics and Treatment Outcomes of Scleromyxedema: A 10-Year Retrospective Survey. *Case Rep Dermatol*. 2021;14(2):178-183. doi: 10.1159/000525211.
18. Kim S, Park TH, Lee SM, et al. Scleromyxedema with multiple systemic involvement: Successful treatment with intravenous immunoglobulin. *Dermatol Ther*. 2020;33(3):e13378. doi: 10.1111/dth.13378.
19. Magira EE, Malouchou A, Karathanasi V, et al. Acute Encephalitic Syndrome Induced by scleromyxedema. *Am J Med Sci*. 2020;360(2):192-195.
20. 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 Sep;269(9):4955-4960. doi: 10.1007/s00415-022-11139-2.

**Další literatura u autora  
a na [www.casopisvnitrnilekarstvi.cz](http://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz)**