

Monoklonální gamapatie nejistého významu a asymptomatický mnohočetný myelom z pohledu roku 2014

Zdeněk Adam¹, Marta Krejčí¹, Luděk Pour¹, Eva Ševčíková¹, Andrea Krivanová¹, Zdeněk Řehák², Renata Koukalová², Zdeňka Čermáková³, Jiří Vaníček⁴, Sabina Ševčíková⁵

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

² Oddělení nukleární medicíny, pracoviště PET Masarykova onkologického ústavu Brno, primář MUDr. Zdeněk Řehák, Ph.D.

³ Oddělení klinické biochemie FN Brno, pracoviště Bohunice, a Katedra laboratorních metod LF MU, přednosta doc. MUDr. Milan Dastyč, CSc., MBA

⁴ Klinika zobrazovacích metod LF MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta as. MUDr. Jiří Vaníček, Ph.D.

⁵ Katedra patologické fyziologie LF MU Brno, přednosta prof. MUDr. Anna Vašků, CSc.

Souhrn

Přítomnost monoklonálního imunoglobulinu v séru či v moči je poměrně častý jev, postihuje 3,2 % osob ve věku > 50 let. Izolované zvýšení pouze jednoho typu volného lehkého řetězce imunoglobulinu κ či λ je detekováno u 0,7–0,8 % osob starších 50 let. Většina osob s průkazem monoklonálního imunoglobulinu splní kritéria takzvané „monoklonální gamapatie nejistého významu (MGUS)“. Ta je definována koncentrací monoklonálního imunoglobulinu v séru < 30 g/l, počtem plazmocytů v kostní dřeni < 10 % a absencí projevů mnohočetného myelomu či jiné lymfoproliferativní nemoci. U části osob s MGUS se postupně vyvine přes asymptomatický nakonec symptomatický myelom, anebo jiné maligní lymfoproliferativní onemocnění, vyžadující léčbu. Proto je MGUS považován za jeden z nejčastějších premaligních stavů s průměrným rizikem transformace v maligní chorobu 1 % za rok. Z monoklonální gamapatie typu IgG a IgA se může vyvinout mnohočetný myelom. Z monoklonální gamapatie lehkých řetězců se může vyvinout nejen mnohočetný myelom z lehkých řetězců, ale také onemocnění typu AL-amyloidózy a ligh chain deposition disease (amorfní depozita lehkých řetězců poškozující orgány). Z monoklonální gamapatie typu IgM se může vyvinout Waldenströмова makroglobulinemie nebo jiná lymfoproliferace, vzácně mnohočetný myelom typu IgM. MGUS však svého nositele neohrožuje jen zvýšeným rizikem transformace v mnohočetný myelom či jinou závažnou hematologickou chorobu. Premaligní klon plazmocytů v kostní dřeni způsobuje změny v kostní dřeni, které mají přímé dopady na postižené osoby. U osob s MGUS je častější výskyt osteoporózy a zvýšené riziko fraktur oproti průměrné populaci. Osoby s MGUS mají také zvýšené riziko bakteriálních infekcí a tromboembolických komplikací ve srovnání se stejně starou populací bez MGUS. Klonální plazmatické buňky, které jsou podkladem MGUS, mohou v některých případech produkovat pro organizmus toxický monoklonální imunoglobulin, který může poškozovat člověka svoji autoprotilátkovou aktivitou, vazbou na určité antigeny (např. nemoc chladových aglutininů), anebo svými depozity v orgánech (např. poškození ledvin) či svými fyzikálními vlastnostmi (např. kryoglobulinemie). Proto je této skupině osob doporučováno sledování, jehož cílem je včas podchytit nejen transformaci do symptomatického mnohočetného myelomu či jiné závažné maligní nemoci, ale také vznik výše zmíněných komplikací. Také pacienti s asymptomatickým myelomem je doporučeno pouze sledovat a léčbu zahájit až po zjištění některého ze symptomů mnohočetného myelomu. V roce 2014 se diskutuje vyčlenění podskupiny nemocných s asymptomatickým myelomem s vysokou (nejméně 80 %) pravděpodobností časné (do 2 let) transformace v mnohočetný myelom, pro něž je přínosné časné zahájení léčby. Dle prvních návrhů by to mohli být ti pacienti s asymptomatickým myelomem, splňují alespoň jednu ze 3 podmínek: v kostní dřeni více než 60 % plazmocytů, poměr volných lehkých řetězců κ a λ je vyšší než 100 či menší než 0,01, nebo mají vícečetná fokální ložiska na celotělovém MR zobrazení skeletu. V přehledu jsou uvedeny současné názory na prognostické členění a diskutovány vhodné intervaly a rozsah kontrolních vyšetření.

Klíčová slova: gamapatie monoklonální nejistého významu – mnohočetný myelom asymptomatický – mnohočetný myelom symptomatický – PET-CT vyšetření – Waldenströмова makroglobulinemie

Monoclonal gammopathy of undetermined significance and asymptomatic multiple myelom in the year 2014

Summary

Presence of monoclonal immunoglobulin in serum or urine is a relatively common event affecting about 3.2 % of people over 50. Isolated increase of only one type of free light chain, either κ or λ , is detected in 0.7–0.8 % of people over 50. Most people with monoclonal immunoglobulin meet the criteria of the so-called “monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)”. MGUS is defined by concentration of monoclonal immunoglobulin in serum < 30 g/l, number of plasma cells in the bone marrow < 10 % and the absence of symptoms of multiple myeloma and other lymphoproliferative diseases. A proportion of people with MGUS gradually progresses from asymptomatic into symptomatic myeloma or other malignant lymphoproliferative disease requiring treatment. Therefore, MGUS is considered to be one of the most common premalignant conditions with an average risk of transformation into malignant disease of 1 % per year. Monoclonal gammopathy of IgG and IgA subtype can develop into multiple myeloma. Light chain monoclonal gammopathy can develop not only into light chain multiple myeloma but also into AL-amyloidosis and light chain deposition disease (amorphous deposits of light chains damaging organs). IgM monoclonal gammopathy may develop into Waldenström macroglobulinemia or other lymphoproliferative disorder, or into rare IgM subtype of multiple myeloma. Unfortunately, people with MGUS are threatened by more than an increased risk of transformation into multiple myeloma or other severe hematologic disease. Pre-malignant clone of plasma cells in the bone marrow causes changes in the bone marrow that directly affect the person. For people with MGUS, there is an increased incidence of osteoporosis and increased fracture risk when compared to the general population. People with MGUS also have an increased risk of bacterial infections and thromboembolic complications compared with the same age population without MGUS. Clonal plasma cells, which are the basis of MGUS, may in some cases produce toxic monoclonal immunoglobulin which can damage the body's own antibody activity by binding to specific antigens (such as cold agglutinin disease), or their deposits in organs (e.g. kidney damage) or physical properties (e.g. cryoglobulinemia). Therefore, it is recommended that this group of people is regularly checked with the aim to capture not only transformation into symptomatic multiple myeloma or another malignant disease, but also the formation of the above-mentioned complications. Moreover, it is recommended to monitor patients with asymptomatic myeloma and to initiate treatment only after symptoms of multiple myeloma are observed. In 2014, discussion of subdivision of subgroups of patients with asymptomatic myeloma with high (≥ 80 %) probability of early (within 2 years) transformation in multiple myeloma which would be beneficial for early initiation of treatment is ongoing. According to first proposals, patients with asymptomatic myeloma that meet at least one of the three conditions: more than 60 % of plasma cells in the bone marrow, ratio of free light kappa and lambda chains is greater than 100 or less than 0.01, or multiple focal lesions on whole-body MRI of the skelet. The review contains current opinions on prognostic classification and appropriate intervals and extent of control examinations.

Key words: asymptomatic myeloma – monoclonal gammopathy of undetermined significance – PET/CT – symptomatic multiple myeloma – Waldenström macroglobulinemia

Úvod

Definice termínu „monoklonální gamapatie nejistého významu“

Monoklonální imunoglobulin může být přítomen jak u mnohočetného myelomu, tak u zcela zdravých osob [1–4]. Termín monoklonální gamapatie nejistého významu (Monoclonal Gammopathy of undetermined Significance – MUGS) označuje stav, při kterém je u člověka přítomen monoklonální imunoglobulin (Mlg) v koncentraci nižší než 30 g/l a v kostní dřeni jen nepatrné zmnožení počtu plazmocytů do 10 %, nejsou přítomny příznaky a nálezy odpovídající maligní krevní nemoci (mnohočetného myelomu či Waldenströmovy makroglobulinemie) a není přítomno poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem a příznaky maligní plazmocelulární či lymfoplazmocytární proliferace, které

jsou označovány zkratkou CRAB: **C** – Calcium (hyperkalcemie) **R** – Renal failure, **A** – Anemia **B** – Bone lesions, viz blíže tab. 2.1.

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 dříve nazývanou benigní monoklonální gamapatií, která se v průběhu sledování transformovala v mnohých případech v mnohočetný myelom, Waldenströmovu makroglobulinemii či AL-amyloidózu. Frekvence transformací 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“ a tento termín byl přijat hematologickou komunitou [5,6] a je trvale používán.

Dnes v rámci rozšiřování preventivních vyšetření, která se stávají pro mnohé pracovníky povinné a podmínkou setrvání v zaměstnání, dochází stále častěji ke stanovení této diagnózy u jinak zdravých osob a tyto osoby jsou k dalšímu došetření odesílány na hematologická pracoviště. A proto považujeme za vhodné připomenout, co znamená přítomnost monoklonálního imunoglobulinu pro člověka bez příznaků jakékoliv nemoci. Pokud se monoklonální imunoglobulin již jednou prokáže, jedná se většinou o trvalou odchylku od normy. Vymizení monoklonálního imunoglobulinu v průběhu sledování je vzácné, je popsáno u 2–5 % sledovaných, obvykle s nízkou iniciační koncentrací monoklonálního imunoglobulinu [5,6].

Myelom vzniká transformací z MGUS

Dnes víme, že mnohočetný myelom nevzniká v člověku ze dne na den nebo z týdne na týden, ale že jej pravidelně předchází monoklonální gamapatie nejistého významu (MGUS). K transformaci MGUS do mnohočetného myelomu dojde jen u malé části osob s MGUS. Před rokem 2009 panoval názor, že mnohočetný myelom může vzniknout jak vývojem z MGUS, tak i zcela náhle z plného zdraví. Postupný vývoj od MGUS přes asymptomatický myelom do symptomatického myelomu dokládají 2 velké populační studie.

V rámci skriningové studie solidních nádorů byly zamrazovány vzorky krve celkem od 77 469 v té době zdravých osob. V této obrovské skupině lidí se po více letech sledování objevil mnohočetný myelom u 71 osob. K dispozici byly vzorky séra odebrané v období 2 až 10 let před manifestací mnohočetného myelomu.

Ve vzorcích odebraných 2 roky před manifestací myelomu byl monoklonální imunoglobulin přítomen ve 100 %, ve vzorcích odebraných 5 let před manifestací myelomu

byl monoklonální imunoglobulin přítomen u 95 % vyšetřených, ve vzorcích odebraných 8 či více let před manifestací myelomu byl monoklonální imunoglobulin přítomný v 82,4 % případů. Tato populační studie tedy potvrdila, že všechny případy mnohočetného myelomu či Waldenströmovy nemoci předcházela přítomnost monoklonálního imunoglobulinu u asymptomatických osob, neboli MGUS [7].

Weiss v roce 2009 analyzoval séra odebraná v období 2 až 15 let před rozvojem mnohočetného myelomu. Přítomnost monoklonálního imunoglobulinu zjistil u 27 z 30 testovaných osob (90 %) [8]. Tyto 2 recentní studie prokazují, že vzniku mnohočetného myelomu předchází rozvoj MGUS. Zatím nebylo na větších souborech prokázáno, zda je také Waldenströмова makroglobulinemie vždy předcházena monoklonální gamapatií typu IgM, ale ze zkušeností víme, že tomu tak často je.

A to je důvodem, proč se těmto nemocným nabízí dlouhodobé sledování a proč se hodně pozornosti věnuje časné předpovědi transformace MGUS do symptomatického mnohočetného myelomu.

Epidemiologické údaje 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 tab. 1.

Pokud bychom očekávali stejnou, tedy 1% incidenci v ČR, tak by to byla populace čítající asi 100 000 obyvatel. Při znalosti počtu obyvatel ČR starších 50 let by byl odhad přesnější.

Pokud jsou jedinci s novým záchytem monoklonálního imunoglobulinu vyšetřeni, tak převážná většina z nich splňuje kritéria MGUS, u menší části je pak dia-

Tab. 1. Údaje o výskytu (prevalenci) monoklonálního imunoglobulinu v definované populaci

studie	metoda vyšetřování	prevalence neboli záchyt monoklonálního imunoglobulinu	
Švédsko [9]	elektroforéza na celulóze (79 % vyšetřených > 25 let věku)	0,9 %	
francouzská studie [10]	agarózová elektroforéza (30 279 vyšetřených, celé spektrum populace)	1,1 %	
USA, Minnesota, Mayo Clinic studie [11,12]	elektroforéza na agaróze (21 463 osob ve věku > 50 let)	3,2 %	z toho
			69 % IgG
			17 % IgM
			10 % IgA
		1–2 % v 6. dekádě	
		2–4 % v 7. dekádě	
		4–5 % v 8. dekádě	
USA, Minnesota, Mayo Clinic studie [13]	prevalence MGUS pouze z lehkých řetězců (18 357 vyšetřených > 50 let věku)	0,8 %	

agnostikován mnohočetný myelom, primární systémová AL-amyloidóza nebo Waldenströmová makroglobulinemie. Pouze u zlomku, obvykle do 5 % osob s přítomností monoklonálního imunoglobulinu, jsou diagnostikovány jiná lymfoproliferativní onemocnění vycházející z řady B [2,11,12,14–20].

MGUS typu IgM a non-IgM

MGUS je zatím kategorizován jako jedna diagnóza. Z pohledu praxe a možného další vývoje je vhodné odlišovat 2 typy MGUS, **lymfoplazmocytární (IgM-MGUS) a plazmocytární MGUS (non-IgM MGUS)**.

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

Větší skupinu tvoří **non-IgM monoklonální gamapatie** s přítomností monoklonálního imunoglobulinu typu IgG, IgA nebo jenom 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.

Monoklonální gamapatie tvořená pouze lehkými řetězcí

Klasická definice MGUS vycházela z metody elektroforetického průkazu monoklonálního imunoglobulinu, tedy kompletní molekuly monoklonálního imunoglobulinu [5,6]. Zavedením metody stanovení volných lehkých řetězců κ a λ vznikla nová jednotka, takzvaná **MGUS z lehkých řetězců imunoglobulinů neboli light chain MGUS (LC-MGUS)**.

Je definována následovně:

- abnormální poměr volných lehkých řetězců κ a λ v séru
- zvýšení koncentrace převažujícího lehkého řetězce nad normu
- nepřítomnost monoklonálního těžkého řetězce

Prevalence LC-MGUS u osob starších 50 let je 0,8 %. Riziko transformace do maligní nemoci bylo 0,4–0,6 %/rok. Z hlediska transformace v myelom je prognóza osob s LC-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 LC-MGUS tvoří 19 % součtu MGUS + LC-MGUS, podobné procentové zastoupení mají i pacienti s light chain myelomem [13].

Při dostatečně intenzivní tvorbě klonálních lehkých řetězců κ nebo λ naplní alespoň část vyšetřovaných osob

kategorie LC-MGUS kritéria kategorie „idiopatická Bence-Jonesova proteinurie“. Ta je definována elektroforetickým a denzitometrickým průkazem přítomnosti alespoň 0,5 g volných lehkých řetězců κ nebo λ , neboli Bence-Jonesovy bílkoviny ve vzorku moči za 24 hod [21,22].

Poměr osob se zvýšeným kreatininem mezi lidmi s Bence-Jonesovou proteinurií a klasickým MGUS byl 43 % vs 18 %. Také anémie byla častější u pacientů s Bence-Jonesovou proteinurií (42 %) oproti 16 % u pacientů s klasickým MGUS [21]. Pro monoklonální gamapatii typu lehkých řetězců není stanoven prognostický index. Pokud však poměr volných lehkých řetězců κ/λ je vyšší než 100 či menší než 0,01, tak se to považuje za vysoké riziko časně maligní transformace. Dalšími nepříznivými faktory pro light chain MGUS je snížená koncentrace imunoglobulinů a masivní nález volných lehkých řetězců v moči za 24 hod.

Osoby se zvýšeným rizikem výskytu MGUS

Zvýšený výskyt MGUS, 2–3krát oproti průměrné populaci, byl zjištěn u těch osob, které měly v první příbuzenské linii někoho s mnohočetným myelomem či MGUS [23–25]. Dále vyšší riziko bylo u osob pracujících s pesticidy [26].

Zvýšené riziko bylo zjištěné také u lidí, kteří mají či měli některou z autoimunitních chorob, např. perniciózní anémii, ale také revmatoidní artritidu či Sjögrenův syndrom [27].

Diagnostika a diferenciální diagnostika stavů s přítomným monoklonálním imunoglobulinem

Monoklonální gamapatie nejistého významu typu IgG, IgA a monoklonální gamapatie tvořená pouze lehkými řetězcí

Monoklonální gamapatii nejistého významu typu IgG a vzácněji IgA a monoklonální gamapatii tvořenou pouze lehkými volnými řetězci imunoglobulinů je nutno odlišit od mnohočetného myelomu dle přijatých kritérií. Kritéria všech monoklonálních gamapatií z roku 2010 shrnují tab. 2.1, 2.2 a 2.3 [28–32].

Zásadní parametr kritérií IMWG je počet plazmatických buněk, aniž by bylo uvedeno, zda je to výsledek z aspirátu či histologického hodnocení válečku kostní dřeně získaného trepanobiopsií. 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. Odborníci na cytologickou diagnostiku uvádějí, že počet plazmocytů při cytologickém hodnocení hodně závisí na provedení odběru a nátěru aspirátu kostní dřeně na sklíčko [33]. A tak může být při hodnocení aspirátu kostní dřeně pod 10 % plazmocytů, zatímco patolog již při hodnocení kostní dřeně stanoví jejich počet podstatně výše než 10 %. Tím chceme jen zdůraznit nutnost komplexního pohledu a neulpívání na dílčích vyšetřeních.

MGUS typu IgM

V případě monoklonální gamapatie typu IgM je odlišení MGUS typu IgM od asymptomatické formy Waldenströmovy makroglobulinemie na většině pracovišť možné pouze s pomocí trepanobiopsie. Pokud histologické vyšetření potvrdí infiltraci kostní dřeně malými lymfocyty, lymfoplazmocytů a plazmocytů, ať již ve formě difúzní, nebo intersticiální, či nodulární, s imunofenotypem, který odpovídá lymfoplazmocytárním lymfomům (Surface Ig⁺ CD5⁻ CD10⁻ CD19⁺ CD20⁺ CD23⁻), tak je nutno stav hodnotit jako asymptomatickou, případně symptomatickou Waldenströmovu makroglobulinemii [34–37].

V případě IgM gamapatie nestačí pro odlišení MGUS typu IgM a asymptomatické či symptomatické formy Waldenströmovy makroglobulinemie aspirace kostní dřeně s pouhým cytologickým hodnocením kostní dřeně. Dle našich zkušeností ani flowcytometrie nevede vždy ke stanovení diagnózy. Ta v našich podmínkách zatím spočívá stále na histologickém a imunohistochemickém vyšetření válečku kostní dřeně získaného trepanobiopsií.

U Waldenströmovy makroglobulinemie nekoreluje na rozdíl od mnohočetného myelomu míra infiltrace kostní dřeně s koncentrací monoklonálního imunoglobulinu typu IgM, To je zřejmě způsobeno tím, že pro tuto nemoc

je patognomická infiltrace klonálními lymfocyty, lymfoplazmocytů a plazmocytů ve variabilním poměru, přičemž produkce monoklonálního imunoglobulinu probíhá dominantně v klonálních plazmocyttech.

Nicméně odlišení asymptomatické formy Waldenströmovy makroglobulinemie oproti MGUS typu IgM nemá žádnou další konsekvenci, takže je přijatelné odložit histologické vyšetření kostní dřeně na pozdější dobu, kdy budeme již z nějakých klinických důvodů uvažovat o symptomatické nemoci, neboli nemoci vyžadující léčbu a budeme potřebovat přesnou diagnózu.

Riziko progresu pro MGUS typu IgM lze odvodit z výsledků sledování 213 osob na Mayo Clinic. V průběhu sledování se MGUS u 29 (14 %) osob transformoval do lymfomu (Waldenströmovy makroglobulinemie). Kumulativní pravděpodobnost progresu byla 10 % po 5 letech, 18 % po 10 letech a 24 % po 15 letech, takže přibližně riziko transformace bylo 1,5 % za rok. Nezávislými prognostickými faktory pro progresi byla míra zvýšení koncentrace monoklonálního imunoglobulinu typu IgM a míra snížení albuminu při stanovení diagnózy.

Pokud bylo však splněno kritérium asymptomatické (doutnající) Waldenströmovy makroglobulinemie, tak bylo riziko transformace vyšší, 6 % v průběhu 1. roku, 39 % v průběhu prvních 3 let, 59 % v průběhu 6 let

Tab. 2.1. Definice jednotek provázených monoklonálním imunoglobulinem typu IgG nebo IgA dle International Myeloma Working Group 2010 [29,30,32].

premaligní stav s nízkým rizikem progresu (1–2 % ročně)		premaligní stav s vyšším rizikem progresu (10 % ročně)	maligní onemocnění	
non-IgM MGUS		symptomatický (doutnající) mnohočetný myelom	symptomatický mnohočetný myelom	plazmocelulární leukemie
MUSÍ BÝT SPLNĚNA VŠECHNA NIŽE UVEDENÁ KRITÉRIA				
1.	koncentrace Mlg typu IgA nebo IgG < 30 g	koncentrace Mlg typu IgA nebo IgG ≥ 30 g počet (klonálních) plazmatických buněk je ≥ 10 %	počet (klonálních) plazmocytů ≥ 10 %	relativní počet plazmocytů v periferní krvi ≥ 20 %,
2.	počet (klonálních) plazmatických buněk v kostní dřeni je < 10 %.	není přítomno poškození organismu monoklonálním plazmocelulárním klonem ani Mlg označované akronymem CRAB.	přítomnost Mlg v séru a/nebo v moči s výjimkou nesekrečních myelomů.	absolutní počet plazmocytů je ≥ 2 × 10 ⁹ /l
3.	není přítomno poškození organismu monoklonálním plazmocelulárním klonem nejsou patrná lytická ložiska při RTG zobrazení (nebo jiných zobrazovacích vyšetření) celého skeletu nejsou známky amyloidózy, nebo light chain deposition disease anebo jiné lymfoproliferativní nemoci.		průkaz orgánového poškození označované akronymem CRAB : C – hyperkalcémie, R – renální insuficience způsobená monoklonálním imunoglobulinem s hodnotou kreatininu > 2 mg/dl (176,8 μmol/l) nebo clearance < 40 ml/min A – anémie s hodnotou hemoglobinu o 20 g/l nižší než fyziologická hodnota nebo < 100 g/l, B – bone disease neboli osteolytická ložiska či těžká osteoporóza nebo patologické fraktury.	

CRAB – Calcium (hyperkalcémie) Renal failure Anemia Bone lesions – Mlg – monoklonální imunoglobulin

Tab. 2.2. Definice jednotek provázených pouze klonálními volnými lehkými řetězci imunoglobulinu κ nebo λ dle International Myeloma Working Group 2010 [29,30,31].

premaligní stav s nízkým rizikem progresie (1–2 % ročně)		premaligní stav s vyšším rizikem progresie (10 % ročně)	maligní onemocnění
MGUS lehkých řetězců (light chain MGUS – LC-MGUS)		idiopatická Bence-Jonesova proteinurie	symptomatický mnohočetný myelom s lehkými řetězci
MUSÍ BÝT SPLNĚNA VŠECHNA NÍŽE UVEDENÁ KRITÉRIA			
1.	abnormální FLC poměr $\kappa/\lambda < 0,26$ nebo $> 1,65$	v moči přítomna Bence-Jonesova monoklonální bílkovina prokazatelná elektroforézou 500 mg/24 hod a více.	To samé jako u jiné formy symptomatického mnohočetného myelomu až na to, že není přítomen monoklonální těžký řetězec.
2.	zvýšená koncentrace volného typu lehkého řetězce κ v případě uvedeného FLC poměru $> 1,65$, nebo λ v případě FLC poměru $< 0,26$.	v kostní dřeni přítomno ≥ 10 % (klonálních) plazmocytů	
3.	není prokazatelný těžký řetězec imunoglobulinu metodou „hevylyte“ a není prokazatelná kompletní molekula monoklonálního imunoglobulinu imunofixační elektroforézou.	imunofixační vyšetření séra neprokáže kompletní molekulu Mlg a vyšetření <i>hevylyte</i> neprokáže monoklonální těžký řetězec Ig	
4.	počet (klonálních) plazmatických buněk < 10 %	není přítomno poškození organismu odpovídajícímu definici CRAB.	
5.	není přítomno poškození organismu monoklonálním plazmocelulárním klonem		

FLC – volné lehké řetězce (free light chain – v biochemických výsledcích z laboratoří se užívá právě tato anglická zkratka)

Tab. 2.3. Definice jednotek provázených monoklonálním imunoglobulinem typu IgM dle International Myeloma Working Group 2010 [29,30].

IgM-MGUS		asymptomatická (doutnající) Waldenströмова makroglobulinemie	symptomatická Waldenströмова makroglobulinemie	mnohočetný myelom typu IgM
MUSÍ BÝT SPLNĚNA VŠECHNA NÍŽE UVEDENÁ KRITÉRIA				
1.	koncentrace Mlg typu IgM < 30 g/l	koncentrace Mlg typu IgM ≥ 30 g/l	přítomen Mlg typu IgM neohledě na koncentraci	klonální plazmocytů ≥ 10 %
2.	infiltrace kostní dřeni lymfoplazmocytárními buňkami < 10 %	infiltrace kostní dřeni lymfoplazmocytárními buňkami ≥ 10 %	infiltrace kostní dřeni lymfoplazmocytárními buňkami ≥ 10 % s typickým imunofenotypem (IgM ⁺ , CD5 ⁺ , CD10 ⁺ , CD19 ⁺ , CD2 ⁺ , CD23 ⁺).	přítomnost Mlg typu IgM bez ohledu na jeho koncentraci
3.	nepřítomny projevy nemoci jako anémie, hyperviskozita, lymfadenopatie, hepatosplenomegalie související s touto nemocí	nepřítomny klinické projevy nemoci jako anémie, hyperviskozita, lymfadenopatie, hepatosplenomegalie související s touto nemocí	vyloučena B-CLL, mantle cell lymfom	průkaz orgánového poškození – osteolytických ložisek a/nebo translokace t(11;14) metodou FISH
4.			přítomny klinické projevy nemoci jako anémie, hyperviskozita, lymfadenopatie, hepatosplenomegalie související s touto nemocí	

Pozn.: WHO kritéria krevních chorob z roku 2008 vyžadují pro splnění diagnózy pouze průkaz infiltrace kostní dřeni lymfoplazmocytárním lymfomem bez specifikace procentuálního zastoupení lymfoplazmocytárních buněk. Na rozdíl od mnohočetného myelomu u Waldenströmovy makroglobulinemie i jiná publikovaná mezinárodní kritéria neuvádějí 10% hranici pro infiltrace kostní dřeni lymfoplazmocytárním lymfomem, vyžadují jen průkaz infiltrace kostní dřeni lymfoplazmocytárními buňkami.

a 65 % v průběhu 10 let. Prognostickými faktory byly míra infiltrace kostní dřeni, koncentrace monoklonálního imunoglobulinu typu IgM a koncentrace hemoglobinu [38].

Jiné lymfoproliferace provázené přítomností monoklonálního imunoglobulinu

Přítomnost monoklonální gamapatie je často popisována u lymfoproliferativních chorob vycházejících z B linie

[39]. Nejčastěji je monoklonální imunoglobulin přítomný u těchto lymfoproliferací: chronická B-lymfocytární leukemie, lymfom marginální zóny, folikulární lymfom, lymfom z pláštových buněk (mantle cell lymphoma), difúzní velkobuněčný B lymfom, ale také angioimunoblastický T buněčný lymfom. V těchto případech však bývá monoklonální imunoglobulin nejčastěji typu IgM [39].

Chceme upozornit na relativně častější souběh mnohočetného myelomu a chronické B-lymfocytární leukemie (B-CLL). Občas se vyskytnou nemocní, sledovaní pro asymptomatickou formu B-CLL léčení pro bolesti zad analgetiky, u nichž se opožděně prokáže souběžná přítomnost mnohočetného myelomu s mnohočetnými osteolytickými ložisky. U pacientů s chronickou B-lymfocytární leukémií mohou být přítomné klonální volné lehké řetězce κ nebo λ a mohou být příčinou anurie po nevhodném nitrožilním podání kontrastní látky. Přítomnost volných lehkých řetězců je u chronické lymfatické leukemie považována za nepříznivé prognostické znamení [40].

Obecně však platí, že u nízké agresivních lymfoproliferací bývá výskyt monoklonálního imunoglobulinu častější než je tomu i velmi agresivních lymfoproliferací. Občas může být přítomna nízká koncentrace monoklonálního imunoglobulinu u nemocných hyperkalcemií a s vysoce agresivním lymfomem.

Choroby asociované s monoklonálním imunoglobulinem

Monoklonální imunoglobulin ve většině případů nepoškozuje svého nositele vazbou na určité orgány či tkáně. K tomu dochází pouze u minority osob s přítomností monoklonálního imunoglobulinu. Nejznámějším důsledkem poškození tkání monoklonálním imunoglobulinem, přesněji řečeno, volnými lehkými řetězci imunoglobulinů, je AL-amyloidóza, při níž dochází k tvorbě lineárních depozit lehkých řetězců ve formě amyloidu.

Podobnou, ale ještě vzácnější chorobou, jsou neamyloidová depozita lehkých řetězců (light chain deposition disease), u těchto chorob dochází k ukládání lehkých řetězců v orgánech (ledviny, srdce) ve formě amorfních depozit.

K poškození tkání dochází také v případech, v nichž má imunoglobulin charakter kryoglobulinu. Tyto výše uvedené nemoci bychom mohli klasifikovat jako poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem díky jeho fyzikálních vlastnostem.

K poškození však může dojít také vazbou monoklonálního imunoglobulinu na určité antigeny. Dobře prokazatelné je poškození typu anémie s chladovými aglutininy (cold agglutinin disease), což způsobují obvykle imunoglobuliny typu IgM. Velmi nepříjemnou komplikací je poškození nervů vazbou monoklonálního imunoglobulinu na antigeny nervových vláken, tzv. neuropatie, způsobená monoklonálním imunoglobulinem [41], nebo monoklonálním imunoglobulinem způsobený pemphigus, tzv. IgA pemphigus. Všechny tyto stavy odvisí od biologických a fyzikálních vlast-

ností monoklonálního imunoglobulinu a nezávisí na formě plazmocelulární proliferace, která jej produkuje. V případě, že biologická aktivita plazmocelulární proliferace je benigní, jako při MGUS, a přitom monoklonální imunoglobulin poškozuje organismus, nazýváme tyto stavy speciálními termíny a řadíme je do skupiny zvané „monoclonal immunoglobulin related disorders“ čili nemoci způsobené monoklonálním imunoglobulinem. Nejčastější zástupce uvádí tab. 3, v literární databázi Medline lze však nalézt i další vzácně se vyskytující.

Častější přítomnost monoklonálního imunoglobulinu u některých chorob

Zvýšená prevalence monoklonálního imunoglobulinu bez jasné evidence patologické role monoklonálního imunoglobulinu byla popsána u chorob pojiva (revmatoidní artritida, Sjögrenův syndrom) [42], systémový lupus erythematoses, skleroderma, polymyositis a u Bechtěrevovy nemoci [43]. Dále se popisuje zvýšená prevalence monoklonální gamapatie u pacientů s hepatitidou C a smíšenou kryoglobulinémií [44].

Monoklonální imunoglobulin je častěji detekován u osob s HIV, než je tomu u osob bez přítomnosti HIV infekce [45]. Stejně tak u pacientů po transplantaci orgánů je vyšší výskyt monoklonálního imunoglobulinu [46].

Také u hematologických autoimunitních chorob je častější přítomnost monoklonálního imunoglobulinu (získaná von Willebrandova choroba, lupus anticoagulans, perniciózní anémie, pure red cell aplasia) [47].

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. Může vzniknout i myelom typu IgM, ale ten je velmi vzácný, podstatně vzácnější než Waldenströmová makroglobulinemie.

Kumulativní riziko progresu do myelomu či jiné maligní lymfoproliferace se samozřejmě bude v každém sledovaném souboru lišit. Kyle v roce 2002 popsal 10 % transformací v průběhu 10 let, 21 % transformací v průběhu 20 let a 26 % transformací v průběhu 25 let [12].

Celkové riziko progresu vychází na 1 % ročně [47,48].

Poslední zhodnocení rizika ze souboru Mayo Clinic uvádí na 17 % transformací v průběhu 10 let, 34 % transformací v průběhu 20 let a 39 % transformací v průběhu 25 let [49]. Jedinci s MGUS typu IgA a IgM mají vyšší riziko progresu než jedinci s monoklonálním imunoglobulinem typu IgG [12,50]. I další studie jen potvrdily, že IgA MGUS je spojen s vyšším rizikem transformace než ostatní typy [51–53].

Studie také potvrdily asociaci mezi koncentrací monoklonálního imunoglobulinu a rizikem transformace. Relativní riziko transformace po 10 letech bylo 6 % při koncentraci Mlg do 5 g/l, 7 % při koncentraci Mlg do 10 g/l, 11 % při koncentraci Mlg do 15 g/l, 20 % při

Tab. 3 Přehled nemocí, které mohou způsobit molekuly monoklonálního imunoglobulinu**Nemoci způsobené agregací monoklonálního imunoglobulinu, buď pouze monoklonálních lehkých řetězců či kompletní molekuly monoklonálního imunoglobulinu**

Poškození ledvin formou odlišná nefropatie (válce z lehkých řetězců (light chain-cast nephropathy) a další formy poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem včetně získaného Fanconiho syndromu.

Systémová AL-amyloidóza neboli amyloidóza z lehkých řetězců. Ještě vzácnější je ložisková AL-amyloidóza z lehkých řetězců.

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).

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

Nemoci způsobené protilátkovou aktivitou monoklonálního imunoglobulinu

Smišená kryoglobulinemie typu II, často asociovaná s hepatitidou C. U této formy se monoklonální imunoglobulin, většinou typu IgM, váže na FC receptor polyklonálních protilátek. Důsledkem jsou pak imunokomplexové choroby.

Nemoc chladových aglutininů. Chladové aglutininy tvoří obvykle monoklonální imunoglobuliny typu IgM κ . V chladu se naváží na erythrocyty, aglutinují je a indukují vazbu komplementu na erythrocyty. V teple se chladové aglutininy z erythrocytů uvolní, ale již jednou navázaný komplement dokončí hemolýzu.

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.

Polyneuropatie, nejčastěji u MGUS typu IgM.

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

Skléredém (souvislost byla prokázána tím, že po vymizení monoklonálního imunoglobulinu vymizel také skléredém).

Vazba monoklonálního imunoglobulinu na inhibitor C1 esterázy může způsobit angioedém

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

Schnitzlerův syndrom (urtika, teploty a přítomnost monoklonálního IgM imunoglobulinu, výjimečně IgG)

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

Pyoderma gangrenosum

Tab. 4 Mayo Clinic model stratifikace osob s MGUS s kompletní molekulou monoklonálního imunoglobulinu v séru [59].**rizikové faktory časně transformace MGUS do maligní choroby**

přítomnost abnormálního (patologického) poměru volných lehkých řetězců κ a λ při současné přítomnosti kompletní molekuly monoklonálního imunoglobulinu v séru

koncentrace Mlg > 15 g/l

non-IgG MGUS, neboli MGUS typu IgM nebo IgA

riziková skupina	N	relativní riziko	absolutní riziko progresu v průběhu 20 let (%)	absolutní riziko úmrtí v průběhu 20 let od stanovení diagnózy MGUS (%)
nízké riziko (monoklonální imunoglobulin v séru typu IgG, v koncentraci 15 g/l a méně + normální FLC poměr)	449	1,0	5	2
nízké střední riziko (jen 1 rizikový faktor)	420	5,4	21	10
vyšší střední riziko (2 rizikové faktory)	226	10,1	37	18
vysoké riziko (3 rizikové faktory)	53	20,8	58	27

koncentraci Mlg do 20 g/l, 24 % při koncentraci Mlg do 25 g/l a 34 % při koncentraci Mlg do 30 g/l [12].

Dále bylo prokázáno, že míra infiltrace kostní dřene plazmocytů také souvisí s mírou rizika [50]. Stejně tak zvýšená angiogeneze v kostí dření zvyšuje míru rizika

[54,57]. Zvýšený počet cirkulujících plazmocytů také znamenal zvýšení rizika transformace [55,56].

Z dalších výsledků, které mají nepopiratelnou prognostickou informaci, je celotělové MR skeletu. Jedinci s četnými fokálními ložisky ve skeletu při celotělovém MR zob-

razení mají kratší interval do transformace než jedinci bez tohoto nálezu [58].

Mayo Clinic prognostický index pro MGUS

Zvýšená koncentrace monoklonálních lehkých řetězců κ či λ bývá přítomna u 31 % osob s přítomnou kompletní molekulou monoklonálního imunoglobulinu, ve 21 % typu κ a 10 % typu λ . Pouze abnormální poměr κ a λ řetězců byl potvrzen u 33 % osob s MGUS [12]. Riziko transformace bylo signifikantně vyšší u osob majících v séru kompletní molekulu monoklonálního imunoglobulinu a k tomu navíc abnormální poměr FLC κ/λ , než u osob s normálním poměrem κ/λ [59].

Na základě těchto faktů byl navržen jednoduchý stratifikační model pro míru rizika, který zohledňuje 3 rizikové faktory uvedené v tab. 4.

Asi jen 30–40 % jedinců s MGUS má snížené koncentrace polyklonálních imunoglobulinů [12,51,60], zatímco u myelomu je snížená koncentrace polyklonálních imunoglobulinů u více než u 90 % pacientů s myelomem [61].

Zajímavé je, že imunoparéza (snížení koncentrace funkčních – polyklonálních – gamaglobulinů v séru) neměla v některých studiích prediktivní hodnotu. Nové poznatky toto však mírně mění. Bylo flowcytometricky prokázáno, že suprese neklonálních plazmocytů v kostní dřeni je nepříznivý prognostický faktor, a že toto snížení počtu neklonálních plazmocytů způsobuje sníženou koncentraci polyklonálních imunoglobulinů.

Když byla použita nová metodika k vyhodnocování suprese funkčních (polyklonálních) imunoglobulinů (metoda stanovení párů těžkých a lehkých řetězců), tak prokázal Pika v roce 2012 a později další, že suprese alternativního páru imunoglobulinu koreluje s mírou rizikovosti MGUS výrazněji, než suprese hladin polyklonálních imunoglobulinů, a tedy že suprese nepostiženého imunoglobulinu je další nezávislý rizikový faktor [62–64].

A zatím nebyly definovány cytogenetické změny, které by měly prognostický význam vzhledem k riziku transformace.

MGUS se stabilní nebo kontinuálně vzrůstající koncentrací monoklonálního imunoglobulinu

Španělská myelomová skupina sledovala 359 osob s MGUS. Když se v průběhu 3letého sledování neustále zvyšovala koncentrace monoklonálního imunoglobulinu, tento typ MGUS nazvali „evolving MGUS“ čili vyvíjející se MGUS. Když byla stabilní koncentrace monoklonálního imunoglobulinu, tak tuto situaci označili jako „non-evolving MGUS“, čili nevyvíjející se MGUS. Pouze 29 z uvedeného souboru splnilo kritéria evolving MGUS. Po 10letém sledování zjistili transformaci do myelomu u 55 % osob s evolving typem MGUS a jen u 10 % non-evolving typem MGUS. Po 20 letech došlo k transformaci 80 % evolving typů MGUS a jen u 13 % non-evolving typů MGUS [65]. Protože díky dlouhodobě narůstající koncentraci monoklonálního immuno-

globulinu je zde evidentní přechod MGUS přes asymptomatický myelom do symptomatického myelomu, tak někteří autoři navrhli pro tento typ MGUS název časný mnohočetný myelom (early myeloma) [65].

Multiparametrická průtoková cytometrie

Další prognostická kritéria pro progresi byla založena na multiparametrické průtokové cytometrii kostní dřene a stanovení poměru klonálních ku neklonálním plazmocytům v kostní dřeni [66,67]. Zavedení těchto kritérií však vyžaduje erudované flowcytometrické pracoviště, a proto se jim nedostalo tak širokého uplatnění, jako jednodušším kritériím z Mayo Clinic.

Další rizika provázející jedince s MGUS

Zvýšené riziko vzniku osteoporózy a patologických kostních fraktur

Osoby s MGUS mají sníženou kostní denzitu ve srovnání se stejně starou populací. To vysvětluje zvýšené riziko fraktur u jedinců s MGUS. Melton uvádí 2,7krát zvýšené riziko fraktury ve srovnání s průměrnou populací a podobně i další citované práce [68–72]. Vysvětluje se to zvýšenou aktivitou osteoklastů a abnormálně vysokou intenzitou resorpce kostí [73,74]. Populační studie potvrdily, že u osob s MGUS je vyšší výskyt fraktur obratlů, fraktur krčku femuru a vyšší výskyt osteoporózy [75–77]. Proto je u osob s MGUS zvýšená prevalence osteoporózy 3,6 %, zatímco u osob bez MGUS je pouze 2,0 % [78]. U pacientů s již vzniklou osteoporotickou frakturou dosahuje prevalence monoklonální gamapatie dokonce 15 % [79]!

Tato fakta jsou důvodem pro vyšetření kostní denzity a pro včasné zahájení odpovídající anitresorpční či antiosteoporotické léčby u jedinců s prokázanou osteoporózou.

Zvýšené riziko tromboembolizmu

Další studie popisují zvýšené riziko venózního tromboembolizmu u osob s MGUS [80,81]. Kristenson v roce 2008 uvedl, že riziko tromboembolizmu bylo u pacientů s MGUS vyšší 3,3krát ve srovnání s průměrnou populací [82]. A podobně zvýšené riziko potvrdili i další [83]. Ale v medicíně často nevychází fakta jednoznačně, a tak je k dispozici i práce nepotvrzující zvýšené riziko tromboembolizmu [75].

Zvýšené riziko infekcí

Dle velké populační studie obsahující 5 326 lidí s MGUS a 20 161 kontrolních osob bylo zjištěno, že riziko bakteriální infekce je u osob s MGUS 2krát zvýšené. Příčinou je snížení tvorby funkčních imunoglobulinů a byl i prokázán snížený počet $CD4^+$ a $CD8^+$ T buněk ve srovnání s osobami bez MGUS [84].

Riziko vzniku dalších maligních chorob

Jedinci s MGUS mají zvýšená také další rizika, např. vznik myelodysplastického syndromu. Riziko vzniku MDS mají osoby s MGUS 2,4krát vyšší než průměrná populace [85].

MGUS a transplantace solidních orgánů

Považovat či nepovažovat monoklonální gamapatii nejistého významu 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 imunopresivní léčbou. Autoři svoji analýzu uzavírají konstatováním, že přítomnost monoklonální gamapatie nepředstavuje kontraindikaci orgánové transplantace a proto ani není nutné po přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu před transplantací cíleně pátrat. Pokud je monoklonální imunoglobulin při MGUS nalezen, nepředstavuje kontraindikaci [86]. I ostatní autoři se shodují na tom, že MGUS nepředstavuje riziko pro provedení orgánové transplantace [87–89].

Nicméně je třeba intenzivním vyšetřením potvrdit, že se jedná o MGUS, a nikoliv o mnohočetný myelom.

Zvýšený výskyt neuropatií u osob s MGUS

U 10 % pacientů s prokázanou neuropatií se podaří prokázat přítomnost monoklonálního imunoglobulinu, což je podstatně vyšší frekvence, než v běžné populaci. A vyšší výskyt neuropatií mezi osobami s MGUS byl prokázán i v populační studii [75].

Polyneuropatie je nejčastěji (v 60 %) asociována s monoklonálním imunoglobulinem typu IgM, ve 30 % s monoklonálním imunoglobulinem typu IgG a jen v 10 % s monoklonálním imunoglobulinem typu IgA.

U pacientů s neuropatií a monoklonálním imunoglobulinem typu IgM byl prokázán protilátka proti glykoproteinům myelinu. Tuto protilátkovou aktivitu se však nedaří prokazovat u neuropatií při monoklonálním imunoglobulinu typu IgG anebo IgA. Léčba neuropatie při monoklonální gamapatii je zatím málo uspokojivá, i když se postupuje dle publikovaných doporučení [90].

Tab. 5 Základní vyšetření pro všechny nemocné s MGUS a doplňující vyšetření pro nemocné se zvýšeným rizikem transformace.

U koho vyšetřit přítomnost monoklonálního imunoglobulinu?	– věku neodpovídající osteoporóza – masivní proteinurie nebo renální selhání nejasné etiologie – zvýšená hladina celkové bílkoviny – nejasná periferní neuropatie – bolesti kostí nejasné příčiny – velmi časté infekce – srdeční slabost nejasné příčiny – hepatomegalie nejasné příčiny – koagulopatie nejasné příčiny – cyanóza aker v chladu
Které laboratorní testy použít pro vstupní vyšetření?	– imunofixační elektroforéza prokazující přítomnost monoklonálního imunoglobulinu v séru i v moči a densitometrické stanovení jeho koncentrace – vyšetření volných lehkých řetězců κ a λ v séru – krevní obraz. – základní biochemické vyšetření včetně kalcia, případně ionizovaného kalcia, urea, kreatinin a stanovení koncentrace polyklonálních imunoglobulinů
Jak často laboratorně kontrolovat MGUS?	zpočátku ve 3–6 měsíčních intervalech a dále se interval upřesní dle rizikových faktorů
Kdy a jaké zobrazení?	– doporučení European myeloma network z roku 2014 [94] uvádí, že vyšetření skeletu nemusí být rutinně provedeno u osob s non-IgM-MGUS s nízkým rizikem, tedy v případě koncentrace monoklonálního imunoglobulinu typu IgG 15 g a méně a typu IgA 10 g/l a méně, pokud nejsou bolesti kostí a páteře – u osob s non-IgM-MGUS a vyšší koncentrací imunoglobulinů se doporučují vždy provést vyšetření skeletu – základem jsou snímky celého skeletu vyjma bérců a předloktí – další alternativa je low-dose whole body CT či PET-CT vyšetření a případně celotělovém MR vyšetření – v případě IgM-MGUS je třeba pátrat po projevech lymfomu či Waldenströmovy makroglobulinemie a pacienty směřovat k CT vyšetření mediastina a břicha nebo k PET-CT vyšetření
Kdy provést vstupní vyšetření kostní dřeně?	– u osob se středním a vyšším rizikem se provádí odběr kostní dřeně k cytologickému, flowcytometrickému a histologickému vyšetření. Názory zda provádět toto vyšetření u osob s nízkým rizikem nejsou jednotné – dle doporučení IMWG z roku 2010 [29] a dle doporučení European myeloma network z roku 2014 [94] se nepovažuje za nezbytné provádět vyšetření kostní dřeně jedinců s MGUS typu IgG s koncentrací 15 g/l a nižší, tedy u MGUS s nízkým rizikem, zatímco u MGUS středního a vyššího rizika (každý IgA a IgM MGUS a IgG MGUS s koncentrací nad 15 g/l) doporučují vyšetřit kostní dřeň – European myeloma net 2014 doporučuje u osob s light chain MGUS provádět vyšetření kostní dřeně a zobrazovací vyšetření jen v případě vyšších koncentrací volných lehkých řetězců, tedy, když je poměr FLC $\kappa/\lambda > 10$ nebo $< 0,10$
Co je nutné, když se vyloučí myelom a prokáže MGUS?	– stanovení kostní denzity u všech jedinců s MGUS – opakované vyšetření v případě osteoporózy ve 2letých intervalech při odpovídající léčbě, anebo v 5letých intervalech, pokud se osteoporóza neprokázala

Vliv MGUS na celkové přežití

Ve studii z Mayo Clinic (USA) měli osoby s prokázaným MGUS průměrné přežití 8,1 roku, zatímco odpovídající populace bez MGUS měla přežití 11,8 roku. Nedlouhé přežití obou skupin souvisí s vyšším věkem osob při stanovení diagnózy MGUS, neboť jak známo, čím vyšší věková kategorie, tím vyšší incidence MGUS. Příčinou zvýšené mortality není jenom transformace v mnohočetný myelom a další maligní lymfoproliferativní nemoci, ale také zvýšený počet úmrtí na myeloidní malignity, solidní tumory, bakteriální infekce, nemoci srdce, jater a také nádory a záněty ledvin [12].

Vyšetření u jedinců se zjištěným MGUS Rozsah vstupního vyšetření v závislosti na rizikových faktorech

MUGS může být zjištěn buď v rámci preventivního vyšetření u zcela zdravých osob, nebo při cíleném vyšetření u zdravé osoby se zvýšenou sedimentací erytrocytů či z dalších klinických důvodů. Pokud se prokáže přítomnost monoklonálního imunoglobulinu, je vhodné doplnit celé spektrum laboratorních vyšetření proveditelných z periferní krve a vlastně stanovit tak míru rizikovosti MGUS. Vhodný rozsah vstupních laboratorních vyšetření je uveden v tab. 5.

Rozhodnutí, zda provádět vyšetření kostní dřeně, se pak odvíjí od míry rizikovosti nemocného, u osob s nejnižším rizikem není nezbytné, u jedinců se středním a vyšším rizikem je vyšetření kostní dřeně obligátní.

Riziko průkazu více než 10 % plazmocytů v kostní dřeni a riziko nálezu osteolýzy při nízkých koncentracích monoklonálního imunoglobulinu (do 5 g/l, do 10 g/l a do 15 g/l) zobrazuje tab. 6.

Ale i u pacienta s velmi nízkou koncentrací monoklonálního imunoglobulinu je nutné provést vyšetření kostní dřeně, pokud je přítomna nějaká nevysvětlená odchylka od normy, např. anémie, nebo zhoršená funkce ledvin, nebo hyperkalcemie, anebo osteolytické ložisko či osteoporóza.

Rozhodnutí o rozsahu zobrazovacích vyšetření se odvíjí od typu monoklonálního imunoglobulinu. V případě monoklonálního imunoglobulinu typu IgG, IgA a volných lehkých řetězců je zobrazení skeletu nezbytné jen v případech středního a vysokého rizika transformace v mnohočetný myelom anebo, když vyšetřovaná osoba má bolesti páteře či dlouhých kostí.

V případě monoklonálního imunoglobulinu typu IgM se zobrazovací metody zaměřují spíše na přítomnost lymfadenopatie a organomegalie než na hledání osteolytických ložisek, protože mnohem pravděpodobnější je transformace do Waldenströmovy makroglobulinemie či jiné lymfoproliferace než do mnohočetného myelomu typu IgM. Výjimečně ale mohou být osteolytická ložiska mohou být také u pacientů s Waldenströmovou makroglobulinemií. U všech lidí s MGUS by se měla vyšetřit kostní denzitometrie [91–93].

Monitorování

Cílem monitorování je včas odhalit transformaci v maligní chorobu, dříve než způsobí těžké poškození organismu a včas podat léčbu. Velmi důležité je zjištění, že u 10 % osob v průběhu sledování sice zůstává stabilní koncentrace kompletní molekuly monoklonálního imunoglobulinu v séru, ale jako první signál transformace do symptomatického myelomu se začne zvyšovat koncentrace volného lehkého řetězce λ či κ . Celkem

Tab. 6 Riziko histologického průkazu více než 10 % infiltrace kostní dřeně a riziko osteolýzy prokazatelné RTG snímky u asymptomatických osob s nízkou koncentrací monoklonálního imunoglobulinu typu IgG a IgA. Data jsou odvozena z retrospektivní studie 2 282 osob, sledovaných v letech 1974–2010. Proto zde nejsou zahrnuty volné lehké řetězce [111].

charakteristika souboru	počet pacientů s počtem plazmocytů v histologii kostní dřeně > 10 %	počet pacientů s prokázanými osteolytickými ložisky
koncentrace Mlg $\leq$ 15 g/l		
všichni (n = 480)	35 (7,3 %)	12 (2,5 %)
IgG typ (n = 420)	19 (4,7 %)	7 (1,7 %)
IgA typ (n = 78)	16 (20,5 %)	5 (6,4 %)
koncentrace Mlg $\leq$ 10 %		
všichni (n = 300)	15 (5,0 %)	5 (1,7 %)
IgG subtyp (n = 257)	9 (3,5 %)	5 (2,0 %)
IgA subtyp (n = 43)	6 (14 %)	0
koncentrace Mlg $\leq$ 5 g/l		
všichni (n = 141)	4 (2,8 %)	1 (0,7 %)
IgG (n = 125)	1 (0,8 %)	1 (0,8 %)
IgA (n = 16)	3 (18,8 %)	0

Mlg – monoklonální imunoglobulin

u 54 z 520 sledovaných osob došlo k transformaci v symptomatický mnohočetný myelom a tuto transformaci signalizovaly zvyšující se hladiny klonálního volného lehkého řetězce λ nebo κ v séru při stabilní koncentraci kompletní molekuly monoklonálního imunoglobulinu v séru. Tento fenomén nazvali FLC-escape [92]. Je to alternativa již dávno popsanému fenoménu „Bence Jones escape“, což bylo pojmenování pro progresi nemoci při sice stabilní koncentraci kompletní molekuly monoklonálního imunoglobulinu v séru, ale zvyšující se odpadů Bence-Jonesovy bílkoviny neboli volných lehkých řetězců, kdy se objevila nová lytická kostní ložiska, anémie, nebo renální insuficience při vzestupu produkce volných lehkých řetězců [93].

Proto je důležité sledovat nejen laboratorní testy, ale také si všimnout potíží nemocného a klinicky jej vždy vyšetřit. Frekvence kontrol v 1. roce bývá po 3–4 měsících. Teprve po roce sledování a vyhodnocení vývoje monoklonálního imunoglobulinu lze doporučit pro osoby s nejnižším rizikem (viz tab. 5) prodloužení intervalu kontrol až na 1–2 roky v případě absence jakýchkoliv zdravotních potíží [29,94]. Sledované jedince je však nutné poučit, aby v případě jakéhokoliv nového zdravotního problému ihned přišli k vyšetření, jehož cílem je najít odpověď na otázku, zda nový zdravotní problém má či nemá souvislost s monoklonální gamapatií.

Pokud je přímén monoklonální IgG ve vyšší koncentraci než 15 g/l, nebo jde o monoklonální imunoglobulin typu IgA či IgM, nebo pokud je abnormální poměr FLC, tak se doporučuje ponechat intervaly kontrol po 1. roce v 6měsíčních intervalech. Při delších intervalech je riziko pozdního rozpoznání transformace v symptomatický mnohočetný myelom. Názory na intervaly kontroly jistě kolísají, jako vhodnou orientaci považujeme doporučení pro sledování zveřejněné International Myeloma Working Group (IMWG) z roku 2010 a European myeloma network z roku 2014, uvedené v tab. 7 [29,94]. Vzhledem k četnější osteoporóze u všech lidí s MGUS se doporučuje při stanovení diagnózy i vyšetření kostní denzity a její opakování v závislosti na výsledku prvního vyšetření [91].

Kontrolní zobrazovací vyšetření

Kontrolní zobrazovací vyšetření se doporučuje provádět pouze v případech, když si sledovaný jedinec stěžuje na nové bolesti či uvádí jiné příznaky, jejichž původ by mohl být v postižení skeletu anebo v případech, v nichž je velmi nápadný vzestup koncentrace monoklonálního imunoglobulinu, který by mohl odpovídat transformaci. Při vzniku nových kostních bolestí, které by mohly odpovídat vzniku osteolytických ložisek, by se při negativním nálezu na snímcích skeletu měla provést i další senzitivnější vyšetření [95].

RTG snímky

Klasickým vyšetřením je předozadní a boční snímek lebky, snímek krční, hrudní a bederní páteře, snímky femorů a humerů, snímek hrudníku zaměřený na žebra a lopatky a snímek pánve. Fakt je, že osteolytické ložisko se stane zřetelným až po vymizení nejméně 30 % kostní substance v objemu ložiska [95].

Zobrazení magnetickou rezonancí

Zobrazení magnetickou rezonancí (MRI) je metoda, která zobrazuje změny v kostní dřeni. Ložiska myelomových buněk v kostní dřeni lze excelentně zobrazit pomocí magnetické rezonance, nicméně podobný MR obraz mohou vyvolat i jiné změny v kostní dřeni, takže změny signálu v oblasti kostní dřene nemají vždy jednoduchou interpretaci [95]. Změny signálu při MRI vyšetření způsobují třeba i hemangiomy ve skeletu. Patologický signál v oblasti kostní dřene detekuje infiltraci kostní dřene mnohočetným myelomem, ale nevypovídá o tom, zda v ložisku s patologickým signálem již vznikla či nevznikla osteolýza [95].

Jedinci s asymptomatickým myelomem a abnormálním nálezem na MRI skeletu měli medián intervalu do přechodu v symptomatický myelom 16 měsíců, zatímco jedinci s asymptomatickým myelomem a normálním MR zobrazením měli medián intervalu do přechodu v symptomatický myelom 43 měsíců [96]. Mariette prokázal, že ze 17 osob s asymptomatickým myelomem a s abnormálním MR obrazem progredovalo do symp-

Tab. 7 International Myeloma Working Group doporučení pro sledování osob s MGUS a symptomatickým myelomem [29,94].

typ monoklonální gamapatie	intervaly kontrol v 1. roce po stanovení diagnózy MGUS	intervaly kontrol v dalších letech v případě stability koncentrace monoklonálního Ig a absence symptomů Jedinec s MGUS je instruován o příznacích označených jako CRAB (viz tab. 2.1) a o nutnosti okamžitého vyšetření při novém zdravotním problému
asymptomatický myelom	první kontrola za 2–3 měsíce další kontrola za 4–6 měsíců. (Vstupní vyšetření má obsahovat alespoň i MR zobrazení celé páteře)	kontroly po 6–12 měsících
MGUS středního a vyššího rizika	3–4 měsíce	kontroly po 6–12 měsících
nízce rizikový MGUS	po 6 měsících	interval kontrol možno prodloužit až na 1–2 roky
V případě, že zjistíme vzestup koncentrace monoklonálního imunoglobulinu o více než 0,25 % (minimální absolutní vzestup o 5 g/l), nebo pokud se objeví symptomy či neobjasnění anémie či jiná cytopenie, tak se doporučuje intervaly zkrátit a rozšířit i rozsah vyšetření.		

tomatického myelomu 8 z nich při mediánu sledování 25 měsíců [97].

Podobně Hillengass publikovat zkušenosti s celotělovým MR skeletu u jedinců s MGUS. Medián sledování byl 4,8 roku. Prokázal, že patologický obraz kostní dřeně je negativním prognostickým faktorem [98]. Výše uvedenými fakty chceme ilustrovat obtížnost interpretace MR nálezu a fakt, že drobná změny signálu v kostní

dřeni neznamená již osteolýzu, i když je možná. Informaci, zda v oblasti patologického signálu je již jasná osteolýza, poskytne CT cílené zobrazení, jak ilustrují publikované obrázky.

Prognóza nemocného se však zásadně negativně změní, pokud MR již prokáže extramedulární propagaci myelomu třeba intraspinálně či extraspinálně.

Zobrazení magnetickou rezonancí se považují za obligátní při předpokládané diagnóze solitárního plazmocytomu, pro vyhodnocení bolestivého místa skeletu k detekci mimokostního šíření plazmocelulárního infiltrátu, při podezření na míšní kompresi a případně k odlišení komprese obratle na základně prosté osteoporózy od komprese obratle při infiltraci myelomem.

CT zobrazení skeletu

CT zobrazení velmi přesně detekuje změny struktury hydroxyapatitové struktury kosti a ze všech vyšetření nejlépe odhaluje osteolýzu. Používá se tedy cíleně na suspektní části skeletu, kde klasický RTG snímek neprokázal osteolýzu [95].

Nízkodávkové celotělové CT

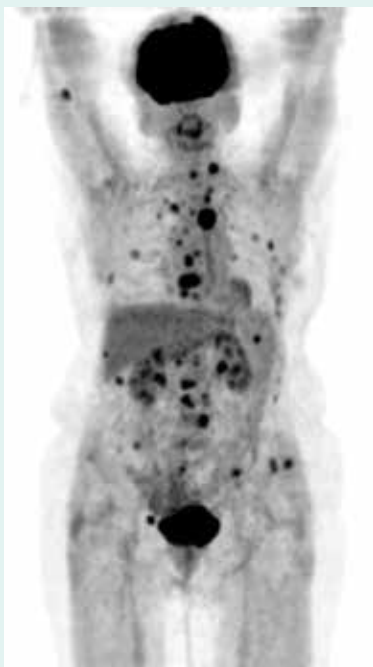
Nové CT přístroje umožňují celotělové CT zobrazení s nižší dávkou záření, takzvané low dose whole body CT. Toto vyšetření se zvažuje jako alternativa klasického snímkování skeletu. Tato metoda mnohem citlivěji odhaluje osteolytická ložiska ve skeletu ve srovnání s klasickými RTG snímky. Další výhodou je rychlost provedení a podstatně menší manipulace ve srovnání s klasickým RTG. Nevýhodou je přece jenom o něco větší celková dávka záření ve srovnání s klasickým snímkováním [99,100].

PET-CT vyšetření

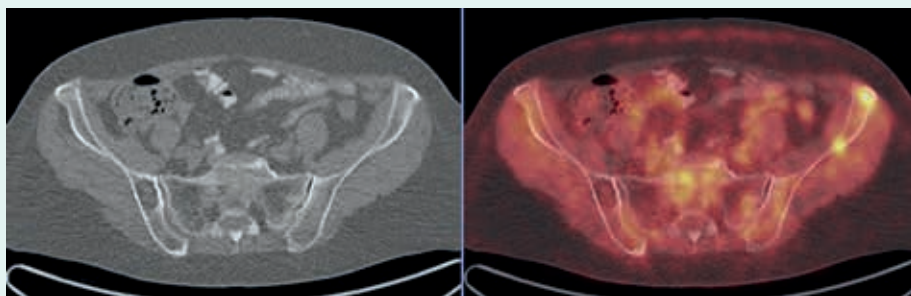
PET-CT zobrazení přináší informace jak o struktuře hydroxyapatitové části skeletu – tedy o rozvoji osteolytických ložisek díky low dose CT komponentě vyšetření, tak informuje o aktivitě patologických infiltrátů ve skeletu i mimo něj díky PET komponentě vyšetření. Někdy PET-CT detekuje další, zatím zkruté nádorové onemocnění [101,102].

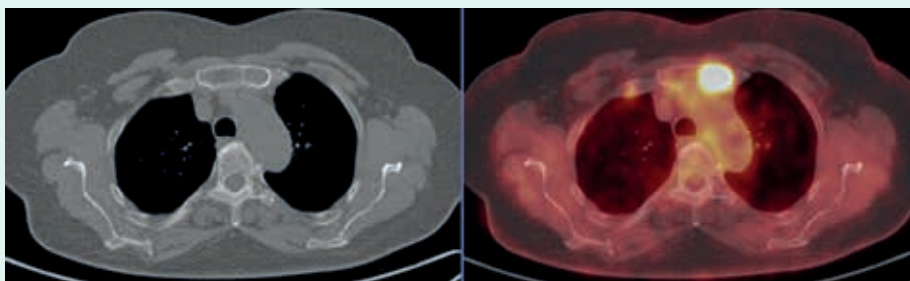
Přínos jednotlivých vyšetření ukazují obr. 1–4, jejich přednosti shrnuje tab. 8.

Obr. 1. PET CT zobrazení – forma MIP obraz (maximum intensity projections). Biodistribuce FDG ve snímané oblasti, mimo fyziologickou aktivitu (v mozkové kůře, patrových tonsilách, ledvinách a močovém měchýři) se zobrazují četná hypermetabolická ložiska ve skeletu od kalvy až po pánevní kosti

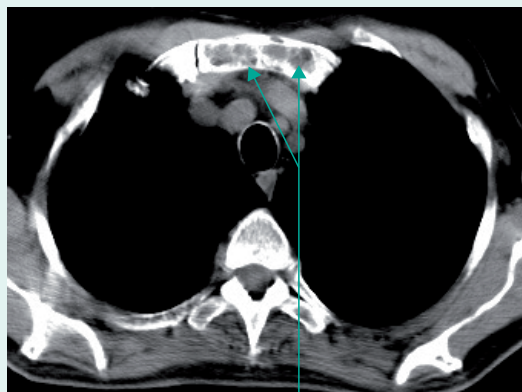


Obr. 2. V levé lopatě kyčelní v LD CT obrazu evidentní osteolytická léze bez metabolického korelátu v PET obrazu, v pravé lopatě kyčelní naopak 2 drobná ložiska akumulace FDG bez jednoznačného korelátu v LD CT obrazu

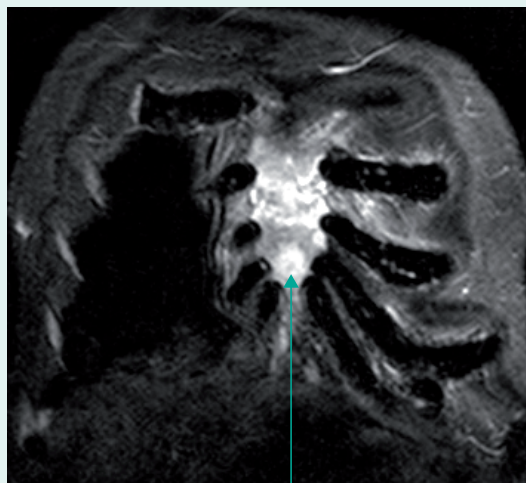


Obr. 3. Osteolytické ložisko v levé polovině sternu vykazuje pozitivitu v PET obrazu

Obr. 4 a 5. CT a MRI vyšetření u muže sledovaného pro MGUS. Pacient uváděl subjektivní údaj o nové bolesti ve sternu a v páteři. Klasické RTG snímky celého skeletu neprokázaly žádná osteolytická ložiska ve skeletu, zatímco CT vyšetření odhalilo již zřetelná osteolytická ložiska. MRI vyšetření potvrdilo v těch samých lokalizacích patologický signál, odpovídající myelomové infiltraci. Oba obrazy ilustrují, v čem se liší výpověď CT a MR zobrazení a co může odhalit CT a MRI vyšetření u člověka s bolestmi ve skeletu při normálním nálezů na rentgenových snímcích.



CT vyšetření: osteolytická ložiska sternu s okrajovou uzurací kortikalis



MRI vyšetření: patrná nádorová aktivita a infiltrace celého sternu

Tab. 8. Zobrazovací techniky. O struktuře hydroxypatitové struktury skeletu informují klasické snímky skeletu anebo CT vyšetření, o změnách v kostní dřeni informuje MRI vyšetření a PET vyšetření

zobrazení	radiační dávka (mSv)	zobrazení struktury kostí	zobrazení maligního infiltrátu	sledování efektu léčby	doba vyšetření (min)
RTG snímky	2–4	+	0	0	30–45
low dose CT	4–7,5	++	+	+	10
PET-CT	17–25	++	++	++	120
MRI	0	(+)	++	+	45

Kostní denzitometrie u osob s MGUS

Kostní denzitometrie se v případně průkazu osteoporózy doporučuje v 2letých intervalech, v případně neprokázání osteoporózy považují autoři za vhodné udělat kontrolní kostní denzitometrii po 5 letech [91].

Přínos sledování

Důkaz, že je opravdu sledování přínosem, byl zveřejněn teprve v roce 2013 na sjezdu Americké hematologické společnosti. V rámci švédské studie bylo sledováno 14 798 osob s mnohočetným myelomem diagnosti-

kovaným v letech 1976–2005. Z toho u 394 pacientů předcházela diagnóza MGUS. Medián celkového přežití byl delší u pacientů, u nichž předcházelo sledování pro MGUS. Pacienti dříve sledovaní pro MGUS měli po transformaci do myelomu přežití s mediánem 2,8 roku; (95% CI 2,6–3,3). Pacienti, u nichž byl myelom diagnostikován až při symptomech, bez toho, že by se dříve u nich vědělo o přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu, měli přežití kratší, medián byl jen 2,1 roku (95% CI 2,1–2,2). Zdůrazňujeme, že se jednalo o populační studii, do níž byli zařazeni naprosto všichni diagnostikovaní nemocní, tedy i nemocní velmi staří, což vysvětluje, proč jsou mediány přežití kratší, než je obvyklé z klinických studií, které reportují přežití skupin pacientů vybraných dle vstupních kritérií studie, takže selektované populace.

Tato švédská studie prokázala, že předchozí znalost přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu a pravidelné sledování vede i k lepším výsledkům léčby při transformaci v mnohočetný myelom. Švédští autoři proto navrhuji zvážit screening přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu u osob starších 50 let [103].

Podobně kolektiv autorů z Mayo Clinic analyzoval dopad optimálního sledování osob s MGUS na časnost zachytu a prognózu. Při rozdělení nemocných do skupiny optimálně sledované a neoptimálně sledované nenalezli žádný rozdíl v celkovém přežití [104].

Asymptomatický myelom Prognostický index pro asymptomatický myelom

Osoby s asymptomatickým myelomem nemají žádné potíže jako osoby s MGUS a do konce roku 2013 platilo, že mimo klinické studie není v této skupině indikována protimyelomová léčba. Pro pacienty s asymptomatickým myelomem platí vše, co bylo uvedeno o jedincích s MGUS, pouze jejich riziko přechodu v symptomatický mnohočetný myelom je vyšší.

Pro stanovení diagnózy asymptomatického (doutnajícího) myelomu je dostačující, pokud je koncentrace monoklonálního imunoglobulinu rovna 30 g/l a vyšší, anebo pokud v kostní dřeni je nalezeno 10 % plazmocytů a více. Riziko transformace v symptomatický myelom se dále navyšuje, pokud jsou splněny obě dvě podmínky a pokud jsou navíc přítomny mimo kompletní molekulu monoklonálního imunoglobulinu i volné lehké řetězce κ nebo λ . Z těchto 3 parametrů byl vytvořen jednoduchý prognostický index pro odhad rizika transformace v symptomatický mnohočetný myelom [105], tak jak jej uvádí **tab. 9**. Pro průkaz kostních ložisek se dnes upřednostňuje při podezření plynoucí z anamnézy provést i při normálním RTG nálezů cílené MRI, případně celotělové MRI, či low-dose CT skeletu a v případě, že tato vyšetření nestačí zodpovědět položenou otázku, tak PET-CT vyšetření.

Uvedený index však neumožní identifikovat ty nemocné, u nichž by byla vhodná léčba. Při zvýšení hranice počtu plazmatických buněk v kostní dřeni nad 60 % byla definována podskupina pacientů s doutna-

Tab. 9. Prognostický index pro nemocné s asymptomatickým myelomem získaný analýzou souboru 276 sledovaných osob [93].

rizikové faktory	
abnormální FLC poměr	
≥ 10 % a více plazmocytů v kostní dřeni	
≥ 30 g a více Mlg	
prognostický index	
zjištěný počet rizikových faktorů	prognóza přechod do symptomatického myelomu do 5 let
1 rizikový faktor	25 %
2 rizikové faktory	51 %
3 rizikové faktory	76 %

jícím myelomem, v níž u 95 % osob došlo k progresi do symptomatického myelomu do 2 let [106,107].

Jedním z jistých známek progresu asymptomatického myelomu do symptomatického je také klesající koncentrace hemoglobinu [108].

Vyčlenění vysoce rizikové skupiny vhodné k léčbě

Koncem roku 2013 byl na sjezdu Americké hematologické společnosti (ASH) zveřejněn a později publikován in extenso revoluční názor autorů z Mayo Clinic, který mění předchozí pohled na asymptomatický myelom a vyčleňuje z něj velmi malou podskupinu s vysokým rizikem transformace v průběhu 2 let, u níž doporučují zahájit standardní léčbu myelomu. A tento názor byl zveřejněn sjezdu Evropské hematologické společnosti v Miláně v roce 2014.

U pacientů s asymptomatickým (doutnajícím) myelomem, u nichž nejsou přítomny žádné klinické známky odpovídající těm, které jsou shrnuty v akronymu CRAB, a kteří mají jeden či více z níže uvedených rizikových faktorů, doporučují podat léčbu jako u klasického symptomatického myelomu:

- pacientům, kteří mají v kostní dřeni přítomno 60 % a více plazmocytů, kteří mají 90% riziko progresu do 2 let
- pacientům, u nichž je poměr volného lehkého řetězce κ/λ 100 a více, nebo 0,01 a méně. Zde je riziko 80% riziko progresu do 2 let
- pacientům, u nichž celotělové MRI vyšetření prokázalo více než 1 fokální ložisko v axiálním skeletu, přičemž autoři považují PET-CT vyšetření jako vhodnou alternativu celotělového MRI, zde je 70% riziko progresu do symptomatického myelomu do 2 let, a proto se autoři domnívají, že pro tyto nemocné je výhodnější léčbu podat, než je dále sledovat [109]

Ostatní pacienty, spadající do kategorie asymptomatického myelomu, doporučují zatím sledovat, případně zařadit do klinických studií testujících přínos léčby u těchto jinak zdravých osob.

Při sledování a hodnocení, zda se jedná o symptomatický či asymptomatický myelom, je však nutné nezaměřit se pouze na příznaky označené akronymem CRAB, ale i na případné vzácnější příznaky mnohočetného myelomu, které mohou být také indikací k zahájení léčby (příznaky spinální komprese, či komprese průběhu nervu případnou expanzí extramedulárního myelomu, hyperviskózní syndrom, AL-amyloidóza při mnohočetném myelomu, koagulační poruchy ať již ve formě krvácivé, tak ve formě tromboembolické, systémové příznaky jako horečka nejasné etiologie, úbytek hmotnosti, časté bakteriální infekce – více než 2 závažné bakteriální infekce v průběhu posledních 12 měsíců, symptomy kryoglobulinemie). Při sledování pacientů a rozhodování, zda splňuje kritéria symptomatického či asymptomatického myelomu, je třeba proto nesoústředit se pouze na splnění kritérií CRAB, ale vnímat, zda nejsou přítomny i jiné klinicky závažné symptomy mnohočetného myelomu [110].

Očekávaný vývoj

Víme, že pokročilý symptomatický myelom je stále řazen do skupiny převážně nevyléčitelných nemocí a ani nové léky s tím nic zásadního neudělaly, i když prodloužily průměrné přežití pacientů a zvýšily míru léčebné odezvy i jejich hloubku.

A tak je pochopitelné, že se výzkumné týmy se snaží zjistit, zda nebudou lepší výsledky, když se podá léčba ještě před rozvinutím symptomatické choroby s nevratným poškozením orgánů. Znamená to podat léčbu ještě v době asymptomatického myelomu, kdy se osoby s touto odchylkou cítí zcela zdravé a chtějí žít plnohodnotný život. Znamená to dát jim na jedné straně naději, že se choroba nikdy neprobudí a na straně druhé je zatížit nežádoucími účinky léčby v době, kdy nepociťují žádné zdravotní potíže.

Kolektiv z Mayo Clinic již definoval podskupinu z jednotky zvané asymptomatický myelom, když již je indikováno zahájení léčby. Domníváme se, že je vhodné, aby kritéria vysoce rizikového asymptomatického myelomu byla ověřena i dalšími pracovními skupinami, než budou přijata jako standardní indikace k léčbě.

Četné klinické experimentální studie jdou ještě dále a nabízejí léčbu naprosto všem osobám s asymptomatickým myelomem. Zda tento postup bude přínosem, se ale dozvíme až za více let, protože argumentem pro podobný postup nemůže být jen délka trvání remise a míra léčebné odezvy, ale hlavním argumentem musí být srovnání celkového přežití u osob se zahájenou léčbou v době asymptomatického myelomu s celkovým přežitím při oddálení zahájení léčby až při symptomech nemoci. Tato otázka byla samozřejmě již řešena dříve v době, kdy byla k dispozici jen klasická cytostatika, a výsledkem bylo, že časně zahájení léčby neprodloužilo celkové přežití. Z toho bylo odvozeno současné pravidlo, zahajovat léčbu mnohočetného myelomu až jsou zřetelné symptomy nemoci [97].

Autoři současných studií testují, zda toto pravidlo z doby klasických cytostatik ztratilo svoji platnost v době nových velmi účinných léčiv.

Závěry pro praxi

- Vyšetření přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu a jeho koncentrace a vyšetření koncentrace volných lehkých řetězců κ a λ v séru je nutné u každé nejasné bolesti páteře a jiných kostí, při poškození funkce ledvin, při zvýšené celkové bílkovině nad normu a při jakýchkoliv zdravotních problémech, u nichž neznáme příčinu.
- Prokázaný monoklonální imunoglobulin je důvodem k došetření na odborném hematologickém pracovišti a obvykle i k dalšímu sledování vývoje jeho koncentrace s cílem odhalit včas transformaci v maligní onemocnění. Interval sledování se upřesní dle prognostických znaků.
- V případě, že se neprokáže maligní onemocnění, ale prokáže se poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem, je také indikována léčba podobně jako u mnohočetného myelomu.
- Při zjištění monoklonální gamapatie nejistého významu je doporučeno provést také vyšetření denzity kostí metodou DEXA a její sledování, protože osoby s MGUS mají zvýšené riziko vzniku osteoporózy.
- Do roku 2013 platilo pravidlo, že osoby s monoklonální gamapatií a osoby s asymptomatickým myelomem nedostávaly žádnou protimyelomovou léčbu. V roce 2014 byla ze skupiny osob s asymptomatickým myelomem vyčleněna podskupina s vysokou pravděpodobností transformace v mnohočetný myelom v průběhu dalších 2 let. Pokud se tato prognostická kritéria potvrdí i další pracovní skupiny, stanou se indikací k podání léčby.

Text byl vytvořen v souvislosti s následujícími granty: NT13190–3/2012, NT14310–3/2013, NT12215–4/2011 NT 12215–4/2011, NT12215, MZ ČR-RVO (FNBr, 65269705) a dále OP VaVpl – RECAMO, CZ.1.05/2.1.00/03.0101, MZ ČR -RVO (MOÚ 00209805), MUNI/A/0830/2013, NT12130 a NT 14575.

Literatura

1. Ščudla V, Pika T, Budíková M et al. The relationship between some soluble osteogenic markers, angiogenic cytokines/other biological parameters and the stages of multiple myeloma evaluated according to the Durie-Salmon and International Prognostic Indexstratification systems. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2009; 153(4): 275–282.
2. Ščudla V, Petrová P, Minařík J et al. Příspěvek k hodnocení sérových hladin vybraných biologických působků u monoklonální gamapatie nejistého významu a v jednotlivých klinických stádiích mnohočetného myelomu. Vnitř Lék 2010; 56(6): 591–601.
3. Ščudla V, Budíková M, Petrová P et al. Česká myelomová skupina. Analýza hladin vybraných sérových markerů u monoklonální gamapatie nejistého významu a u mnohočetného myelomu. Klin Onkol 2010; 23(3): 171–181.
4. Ščudla V, Budíková M, Pika T et al. Srovnání hladin vybraných biomarkerů u monoklonální gamapatie nejistého významu a u mnohočetného myelomu. Čas Lék Česk 2009; 148(7): 315–322.

5. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Natural history in 241 cases. *Am J Med* 1978; 64(5): 814–826.
6. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of uncertain significance; natural history in 241 cases. *Mayo Clinic Proceedings* 1978; 64(5): 814–826.
7. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer R et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 2009; 113(22): 5412–5417.
8. Weiss BM, Abadie J, Verma P et al. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood* 2009; 113(22): 5418–5422.
9. Axelsson U, Bachmann R, Hällén J. Frequency of pathological proteins (M-components) in 6,995 sera from an adult population. *Acta Med Scand* 1966; 179(2): 235–247.
10. Saleun JP, Vicariot M, Deroff P et al. Monoclonal gammopathies in the adult population of Finistère, France. *J Clin Pathol* 1982; 35(1): 63–68.
11. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006; 354(13): 1362–1369.
12. 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(8): 564–569.
13. 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.
14. Tichý M, Maisnar V. Laboratorní průkaz monoklonálního imunoglobulinu. *Vnitř Lék* 2006; 52(Suppl 2): S41–S45.
15. Študla V, Herman M, Minařík J et al. Přínos celotělové magnetické resonance pro diagnózu monoklonální gamapatie nejistého významu, mnohočetného myelomu a stanovení Durie-Salmon Plus. *Vnitř Lék* 2011; 57(1): 52–60.
16. Mysliveček M, Bačovský J, Študla V et al. 18F-FDG PET/CT a 99mTc-MIBI scintigrafie při hodnocení pacientů s mnohočetným myelomem a monoklonální gamapatií nejistého významu: srovnání metod. *Klin Onkol* 2010; 23(5): 325–331.
17. Mecl J, Benáková H, Nohejlová A et al. Detekce lehkých řetězců, nová metoda diagnostiky krevních chorob. *Čas Lék Česk* 2007; 146(2): 159–162.
18. Študla V, Budíková M, Pika T et al. Česká myelomová skupina. Srovnání sérových hladin vybraných biologických parametrů u monoklonální gamapatie nejistého významu a mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2006; 52(3): 232–240.
19. Tichý M, Reháček V, Maisnar V et al. Monoklonální gamapatie v sérii 1683 dárců plazmy. *Čas Lék Česk* 2004; 143(6): 401–404.
20. Maisnar V, Tusková M, Malý J et al. Význam vybraných laboratorních ukazatelů pro diferenciální diagnostiku a sledování aktivity mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2002; 48(4): 290–297.
21. 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.
22. Maisnar V, Tichý M, Stulík J et al. The problems of proteinuria measurement in urine with presence of Bence Jones protein. *Clin Biochem* 2011; 44(5–6): 403–405.
23. 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.
24. Landgren 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. *Blood* 2009; 114(4): 791–795.
25. 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.
26. Landgren O, Kyle RA, Hoppin JA et al. Pesticide exposure and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance in the Agricultural Health Study. *Blood* 2009; 113(25): 6386–6391.
27. 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.
28. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003; 121(5): 749–757.
29. 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.
30. Rajkumar SV, Kyle RA, Baudi FK. Advances in the diagnosis, classification, risk stratification, and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance: implications for recategorizing disease entities in the presence of evolving scientific evidence. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(10): 945–948.
31. 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.
32. Fernández de Larrea C, Kyle RA, Durie BG et al. International Myeloma Working Group. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 2013; 27(4): 780–791.
33. Študla V. Diagnostický význam a úskalí hodnocení roztěrového preparátu kostní dřeně u mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2006; 52(Suppl 2): S55–S65.
34. Banwait R, O'Regan K, Campigotto F et al. The role of 18F-FDG PET/CT imaging in Waldenström macroglobulinemia. *Am J Hematol* 2011; 86(7): 567–572.
35. Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2013; 88(8): 703–711.
36. Shaheen SP, Talwalkar SS, Lin P et al. Waldenström macroglobulinemia: a review of the entity and its differential diagnosis. *Adv Anat Pathol* 2012; 19(1): 11–27.
37. Owen RG, Pratt G, Auer RL et al. Guidelines on the diagnosis and management of Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 2014; 165(3): 316–333.
38. 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.
39. 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(2): 200–205.
40. Adam Z, Štěpánková S, Sirotková A et al. Selhání ledvin u pacientky s chronickou B-lymfocitární leukémií (B-CLL) 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.
41. Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood* 2006; 108(8): 2520–2530.
42. Hardiman KL, Horn S, Manoharan A et al. Rheumatic autoantibodies in the sera of patients with paraproteins. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12(4): 363–368.
43. Daoud MS, Lust JA, Kyle RA et al. Monoclonal gammopathies and associated skin disorders. *J Amer Acad Dermatol* 1999; 40(4): 507–535.
44. Idilman R, Colantoni A, De Maria N et al. Lymphoproliferative disorders in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2004; 11(4): 302–309.
45. Amara S, Dezube BJ, Cooley TP et al. HIV-associated monoclonal gammopathy: a retrospective analysis of 25 patients. *Clin Infect Dis* 2006; 43(9): 1198–1205.

46. Caforio AL, Gambino A, Belloni Fortina A et al. Monoclonal gammopathy in heart transplantation: risk factor analysis and relevance of immunosuppressive load. *Transplant Proc* 2001; 33(1–2): 1583–1584.
47. Kyle RA, Rajkumar SV et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Brit J Haematol* 2006; 134(6): 573–589.
48. 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(3): 812–817.
49. Kyle RA, Thernau 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(7): 859–866.
50. 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(6): 1625–1634.
51. Blade J, Lopez-Guillermo A, Rozman C et al. Malignant transformation and life expectancy in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Brit J Haematol* 1992; 81(3): 391–394.
52. 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(11): 1172–1179.
53. Rosiñol L, Cibeira MT, 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 size. *Mayo Clinic Proc* 2007; 82(4): 428–434.
54. Rajkumar SV, Mesa AM, Fonseca R et al. P.R. Bone marrow angiogenesis in 400 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance multiple myeloma and primary amyloidosis. *Clin Cancer Res* 2002; 8(7): 2210–2216.
55. 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(24): 5668–5674.
56. Pérez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood* 2007; 110(7): 2586–2592.
57. Rajkumar SV, Lacy MQ, Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Blood Rev* 2007; 21(5): 255–265.
58. Hillengass HJ, Weber MA, Kilk K et al. Prognostic significance or whole body MRI in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia* 2014; 28(1): 174–178.
59. 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(3): 812–817.
60. Baldini L, Guffanti A, Cesana BM et al. Role of different hematologic variables in defining the risk of malignant transformation in monoclonal gammopathy. *Blood* 1996; 87(3): 912–918.
61. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proc* 2003; 78(1): 21–33.
62. Pika T, Lochman P, Klencová M et al. Suprese alternativního páru imunoglobulinu koreluje s mírou rizikovosti MGUS výraznější nežli suprese hladin polyklonálních imunoglobulinů – dílčí výsledky vyšetření HevyLite u MGUS. *Klin Biochem Metab* 2012; 20(41): 63–71.
63. Katzman JA, Clark R, Kyle RA et al. Suppression of uninvolved immunoglobulin defined by haevy/light chain pair suppression is a risk factor for progression of MGUS. *Leukemia* 2013; 27(1): 208–212.
64. Espiño M, Medina S, Blanchard MJ et al. Involved/uninvolved immunoglobulin ratio identifies monoclonal gammopathy of undetermined significance patients at high risk of progression to multiple myeloma. *Br J Haematol* 2014; 164(5): 752–755.
65. Rosiñol L, Cibeira 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 size. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(4): 428–434.
66. Perez Persona E, Vidriales MG, et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood* 2007; 110(7): 2586–2592.
67. Bladé J, Dimopoulos M, Rosiñol L et al. Smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: current diagnostic criteria, new predictors of outcome, and follow-up recommendations. *J Clin Oncol* 2010; 28(4): 690–697.
68. 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(1): 57–60.
69. 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(5): 485–490.
70. Melton LJ, Rajkumar SV, Khosla S et al. Fracture risk in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Bone Miner Res* 2004; 19(1): 25–30.
71. Gregersen H, Jensen P, Gislum M et al. Fracture risk in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Brit J Haematol* 2006; 135(1): 62–67.
72. Pepe J, Petrucci MT, Mascia ML et al. The effects of alendronate treatment in osteoporotic patients affected by monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Calcif Tissue Int* 2008; 82(6): 418–426.
73. Jakob C, Zavrsky I, Heider U et al. Bone resorption parameters [carboxy-terminal telopeptide of type-I collagen (ICTP), amino-terminal collagen type-I telopeptide (NTx), and deoxypyridinoline (Dpd)] in MGUS and multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2002; 69(1): 37–42.
74. Politou M, Termos E, Anagnostopoulos A et al. Role of receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL), osteoprotegerin and macrophage protein 1-alpha (MIP-1a) in monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Brit J Haematol* 2004; 126(5): 686–689.
75. Bida JP, Kyle RA, Therneau TM et al. Disease association with monoclonal gammopathy of undetermined significance. A population based study of 17398 patients. *Mayo Clin Proc* 2009; 84(8): 685–693.
76. Farr JN, Zhang W, Kumar SK et al. Altered cortical microarchitecture in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2014; 123(5): 647–649.
77. 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.
78. Abrahamsen B, Andersen J, Christensen SS et al. Utility of testing for monoclonal bands in serum of patients with suspected osteoporosis. *Brit Med J* 2005; 330(7495): 818.
79. Golombic T, Diamond T et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance /myeloma in patients with age osteoporotic vertebral fracture. *Ann Hematol* 2008; 120(2): 87–90.
80. Srkalovic G, Cameron M, Rybicki L et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma are associated with an increased incidence of venothromboembolic disease. *Cancer* 2004; 101(3): 558–566.
81. Sallah S, Husain A, Wan J et al. The risk of venous thromboembolic disease in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Annals of Oncology* 2004; 15(10): 1490–1494.
82. Kristinsson SA, Fars TR, Grindley G et al. Deep vein thrombosis after monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Blood* 2008; 112(9): 3582–3586.
83. Gregersen H, Norgaard M, Severinsen MT et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of venous thrombembolism. *Eur J Haematol* 2011; 86(2): 129–134.
84. 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.
85. Roeker LE, Larson DR, Kyle RA et al. 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.

86. Jimenez-Zepeda VH, Heilman RL, Engel RA et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance does not affect outcomes in patients undergoing solid organ transplants. *Transplantation* 2011; 92(5): 570–574.

87. Redfield RR, Naji A. Progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma in a solid organ transplant. *Transplantation* 2011; 92(12): e65–e66.

88. Rostaing L, Modesto A, Abbal M et al. Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance in transplant patients. *Am J Nephrol* 1994; 14(3): 187–191.

89. Chakalavski C, Lang P, Buisson C et al. Monoclonal immunoglobulins in patients with renal transplants: characterization, evolution and risk factors. *Transpl Int* 1992; 5(Suppl 1): S23–S25.

90. Hadden RD, Nobile-Orazio E, Sommer C et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of paraneoplastic demyelinating neuropathies: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 2006; 13(8): 809–818.

91. Berenson JR, Anderson KC, Aureol RA et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a consensus statement. *Brit J Haematol* 2010; 150(1): 28–38.

92. Brioli A, Giles H, Pawlyn C et al. Serum free immunoglobulin light chain evaluation as a marker of impact from intracranial heterogeneity on myeloma outcome. *Blood* 2014; 123(22): 3414–3419.

93. 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(7): 859–866.

94. van de Donk NW, Palumbo A, Johnsen HE et al. 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.

95. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL et al. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques and monitoring multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23(9): 1549–1556.

96. Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA, Smith TL et al. Prognostic significance of magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic myeloma. *J Clin Oncol* 1995; 13(1): 251–256.

97. Mariette X, Zagdanski AM, Guermazi A et al. Prognostic value of vertebral lesions detected by magnetic resonance imaging stage I multiple myeloma. *Br J Haematol* 1999; 104(4): 723–729.

98. Hillengass J, Weber MA, Kilk K et al. Prognostic significance of whole-body MRI in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia* 2014; 28(1): 174–178.

99. Minařík J, Hrbek J, Pika T et al. Srovnání přínosu konvenčního RTG, celotělové magnetické rezonance a celotělového nízkodávkového CT v diagnostice myelomové kostní nemoci. *Osteol Bulletin* 2013; 18(4): 143–147.

100. Minařík J, Hrbek J, Pika T et al. Pilotní hodnocení nízkodávkové výpočetní tomografie (LD CT) u nemocných s mnohočetným

myelomem, srovnání s konvenční radiografií a celotělovou magnetickou rezonancí. Olomoucké hematologické dny 2014. Sborník abstrakt. Dostupné z WWW: <http://www.olhemdny.cz/files/2014/abstrakta_2014.pdf>.

101. Caers J, Withofs N, Hillengass J et al. The role of positron emission tomography-computed tomography and magnetic resonance imaging in diagnosis and follow up of multiple myeloma. *Haematologica* 2014; 99(4): 629–637.

102. 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.

103. Sigurdardottir EE, Turesson I, Lund SH et al. Multiple Myeloma Patients With Prior Knowledge Of MGUS Have a Better Survival Compared To Multiple Myeloma Patients Without Prior Knowledge Of MGUS. *Blood* 2013; 122(21): 1984.

104. Bianchi G, Kyle RA, Colin L et al. Impact of optimal follow up of monoclonal gammopathy of undetermined significance, on early diagnosis and prevention of myeloma related complications. *Blood* 2010; 116(12): 2019–2025.

105. Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA et al. Immunoglobulin free light chain ratio is and independent risk factor for progression of smoldering myeloma (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood* 2008; 111(2): 758–789.

106. Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA et al. Diagnosis of smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011; 365(5): 474–475.

107. Rajkumar SV, Kyle RA. Haematological cancer: Treatment of smoldering multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10(10): 554–555.

108. Bladé J, Dimopoulos M, Rosinol L et al. Smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. Current diagnostic criteria new predictors of outcome and follow up recommendation. *J Clin Oncol* 2010; 28(4): 690–697.

109. Dispenzieri A, Stewart AK, Chanan-Khan A et al. Smoldering multiple myeloma requiring treatment: time for a new definition? *Blood* 2013; 122(26): 4172–4181.

110. Talamo G, Farroq U, Zangar M et al. Beyond the CRAB symptoms: a study of presenting clinical manifestations of multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010; 10(6): 464–468.

111. Mangiacavalli S, Cocito F, Pochintesta L et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a new proposal of work up. *Eur J Haematol* 2013; 91(4): 356–360.

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.

✉ z.adam@fnbrno.cz

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce 11. 3. 2014

Přijato po recenzi 30. 6. 2014