

Léčba monoklonální gamapatie renálního významu s projevy choroby z ukládání lehkých řetězců (Light Chain Deposition Disease – LCDD) v transplantované ledvině. Popis případu a přehled literatury

Tomáš Rohál¹, Martin Kment², Luděk Voska³, Zdeněk Adam³, Marek Borský⁴, Lenka Zdražilová-Dubská⁵, Marta Krejčí¹, Zdeněk Král¹, Luděk Pour¹

¹Klinika nefrologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

²Pracoviště klinické a transplantační patologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

³Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

⁴Centrum molekulární biologie a genetiky, Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

⁵Ústav laboratorní medicíny FN Brno a Katedra laboratorních metod LF MU Brno

Postižení ledvin v rámci Light Chain Depositon Disease (LCDD) je velmi vzácně diagnostikovanou jednotkou. Popisujeme případ, kdy tato diagnóza byla morfologicky stanovena až v biopsii transplantované ledviny a retrospektivně byla dohledána i v předchozí biopsii ledvin, kde však změny nebyly správně klasifikovány. Biopsie transplantované ledviny byla provedena pro postupně se horšící funkce štěpu. Následné vyšetření, cílené na monoklonální gamapatii, prokázalo zvýšenou sérovou koncentraci volných lehkých řetězců kappa (free light chain – FLC) s maximální hodnotou FLC kappa 226 mg/l a FLC lambda jen 6 mg/l. Poměr FLC kappa / FLC lambda byl jasně patologický, 37 (normální rozmezí 0,26–1,65). Imunofixační elektroforéza séra a moče byla opakovaně negativní. Cytologické vyšetření kostní dřeně popsalo 8 % patologických plazmatických buněk. Flow-cytometrické vyšetření kostní dřeně prokázalo 0,7 % plazmocytů ze všech jaderných buněk kostní dřeně. Tyto plazmocyty byly ve 100 % klonální, abnormálního fenotypu kappa+. Diagnóza byla uzavřena jako nemaligní gamapatie typu „monoklonální gamapatie renálního významu“ s poškozením ledvin v morfologické formě odpovídající LCDD. Pro léčbu byla zvolena kombinace daratumumabu, bortezomibu, cyklofosfamidu a dexametazonu. Současně pacientka dostávala imunosupresivní léčbu nutnou k zachování funkce transplantované ledviny. Sérová hladina volných lehkých řetězců kappa v průběhu prvních dvou měsíců léčby poklesla pod dolní hranici normy.

LCDD je jednou z mnoha forem poškození ledvin, k němuž může dojít při nemaligních gamapatiích. Proto by vyšetření FLC mělo být provedeno vždy v rámci diferenciální diagnostiky každého renálního selhání. Pro poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem byla akceptována klasifikace vytvořená mezinárodní skupinou The International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Morfology, hodnotící biopsie ledvin, je vhodné informovat o případné přítomnosti patologické koncentrace FLC anebo M-Ig, aby mohli tímto směrem zaměřit diagnostiku, jinak tyto vzácné formy poškození ledvin mohou zůstat nerozpoznané.

Klíčová slova: Light Chain Deposition Disease – LCDD, volné lehké řetězce, renální selhání, daratumumab, transplantace ledviny.

Treatment of monoclonal gammopathy of renal significance with manifestations of Light Chain Deposition Disease (LCDD) in the transplanted kidney

Light Chain Deposition Disease (LCDD) is a very rarely diagnosed condition affecting the kidneys. We describe a case where this diagnosis was morphologically confirmed in a biopsy of a transplanted kidney, and retrospectively identified in a previous kidney biopsy where the changes were not correctly classified. The biopsy of the transplanted kidney was performed due to worsening graft function. Subsequent testing focused on monoclonal gammopathy, revealing elevated serum concentrations of free kappa light chains (FLC) with a maximum FLC kappa value of 226 mg/l and FLC lambda at only 6 mg/l. The FLC kappa / FLC lambda ratio was clearly pathological at 37 (normal range 0.26-1.65). Serum and urine immunofixation electrophoresis were repeatedly negative. Bone marrow cytology described 8% pathological plasma cells, and flow cytometry demonstrated 0.7% plasma cells among all nuclear bone marrow cells. These plasma cells were 100% clonal, of the abnormal kappa + phenotype. The diagnosis was thus concluded as a non-malignant gammopathy of the type „monoclonal gammopathy of clinical significance“ with renal damage in a morphological form corresponding to LCDD. A combination of daratumumab, bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone was chosen for treatment LCDD. Free light kappa chains decreased below the lower limit of the norm during the first two months of anti-CD38 therapy.

LCDD is one of the many forms of kidney damage that can occur in non-malignant gammopathies. Therefore, FLC testing should always be performed as part of the differential diagnosis of renal failure. For kidney damage by monoclonal immunoglobulin, a classification created by The International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group was accepted. It is advisable to inform the evaluating morphologists of the possible presence of pathological concentrations of FLC and/or M-Ig so that they can focus the diagnosis in this direction, otherwise these rare forms of kidney injury may remain unrecognized.

Key words: Light Chain Deposition Disease – LCDD, free light chains, renal failure, daratumumab, kidney transplantation.

Úvod

Monoklonální imunoglobuliny (M-Ig) a zejména jejich lehké řetězce mají potenciál poškozovat ledviny. Do povědomí lékařské veřejnosti se dostalo poškození ledvin u mnohočetného myelomu ve formě odlitkové nefropatie (cast nephropathy), která vzniká při vysoké koncentraci volných lehkých řetězců v séru (řádově stovky až tisíce mg/l) a jejímž morfologickým projevem je přítomnost rastrovaných válců v renálních tubulech.

K poškození ledvin dochází však i vlivem nižší koncentrace patologických volných lehkých řetězců (řádově desítky až stovky mg/l), produkovaných benigním klonem plazmocytů či lymfoplazmocytů. Tyto formy poškození ledvin nemaligní gamapatií nejsou diagnostikovatelné bez biopsie ledviny a bez speciálního morfologického vyšetření cíleného na tento typ poškození. Proto jsou u nás jen vzácně zachycené a do povědomí lékařské komunity hůře pronikají.

Cílem textu je upozornit na tyto málo známé, ale v případech časně diagnostiky dobře léčitelné formy poškození ledvin. Léčbu cílící na benigní klon plazmocytů, který produkuje toxické lehké řetězce, je možné podat i pacientům po transplantaci ledviny s imunosupresivní léčbou.

Volné lehké řetězce, anebo kompletní molekula monoklonálního imunoglobulinu (M-Ig), se mohou ukládat kdekoli v těle. Pro tyto formy poškození organismu bylo přijato zastřešující pojmenování „Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease – MIDD, český ekvivalent je „nemoc z depozice monoklonálního imunoglobulinu“. Nejčastěji se ukládají volné lehké řetězce, méně často kompletní molekuly monoklonálního imunoglobulinu (1).

Nejčastější formou MIDD je bez sporu amyloidóza z lehkých řetězců (AL-amyloidóza), choroba, která poškozuje organismus ukládáním lehkých řetězců v organizované lineární struktuře amyloidu. Méně častá je nemoc, pro kterou se i v české odborné literatuře často ponechává

anglický termín Light Chain Deposition Disease – LCDD. Tato nemoc je způsobena depozicí lehkých řetězců imunoglobulinů (obvykle typu kappa) v neorganizované amorfní podobě.

Lehké řetězce (LC) jsou filtrovány v glomerulech a vstřebávány v tubulech, proto amorfní depozita LC pravidelně poškozují ledviny, ale ve vzácných případech mohou poškozovat i jiné orgány (2).

Toxické LC, které mají potenciál poškozovat organismus ve formě LCDD, jsou produkovány:

1. nejčastěji benigním klonem plazmocytů,
2. méně často maligním klonem myelomových buněk,
3. zcela výjimečně je mohou tvořit buňky níže agresivních lymfoproliferací.

Diagnóza LCDD může být stanovena pouze morfologickým vyšetřením materiálu z biopsie ledviny. Ve světelném mikroskopu vytváří LCDD v pokročilém stadiu obraz nodulární glomerulosklerózy. V glomerulech je zřetelná PAS pozitivní nodulární expanze mezangia, ztlustění a zvrásnění glomerulární bazální membrány. V časném stadiu mohou být změny glomerulů charakterizovány pouze zvýšenou mezangiální buněčností bez tvorby nodulů. Změny postihují také glomerulární kapiláry a vytvářejí nepravidelná ztlustění. Imunofluorescenční vyšetření vzorku z biopsie ledviny je klíčem ke stanovení diagnózy LCDD. Imunofluorescenční mikroskopie může odhalit průkazem restrikce lehkých řetězců depozita složená většinou z LC kappa a jen zcela výjimečně z LC lambda. Průkazy imunoglobulinů IgG, IgA, IgM a C3 bývají negativní. V elektronové mikroskopii mají tato depozita vzhled tečkovitého poprašku v mezangiu, podél glomerulárních a tubulárních bazálních membrán. Není výjimkou, že tato depozita jsou přítomna v Bowmanském pouzdru, výjimečně i v intersticiu.

Elektronová mikroskopie má potenciál odhalit elektron denzní, (na rozdíl od amyloidu) nefibrilární amorfní depozita v glomerulární a tubulární membráně a ve stěnách glomerulárních kapilár. Charakteristiku LCDD v jednotlivých mikroskopických technikách sumarizuje tabulka 1. Klinicky se LCDD projeví postupným zhoršováním glomerulární filtrace, proteinurií a případně erytrocyturií. Od prvotních známek poškození ledvin do nutnosti chronické dialýzy v popsaném případě uplynulo 5 let. Proto doporučujeme u každého pacienta s nejasným selháním ledvin vždy vyšetřit volné lehké řetězce imunoglobulinů (Free Light Chain – FLC) a v případě patologického poměru FLC hledat souvislost.

Popis případu

Období před stanovením diagnózy LCDD

Pacientka (nar. 1959) pracovala jako učitelka, vyjma častějších infekcí dýchacích cest závažné nemoci neuvedla. Pro potíže typu dráždivého močového měchýře byla odeslána jak na urologickou, tak na nefrologickou ambulanci. První vyšetření v nefrologické ambulanci proběhlo v roce 2012, tehdy byla hodnota kreatininu jen mírně zvýšená, 110–115 $\mu\text{mol/l}$. Proto zůstala i nadále sledována nefrology. V průběhu následujících let se hodnota kreatininu začala postupně zvyšovat. Objevila se intermitentní erytrocyturie i leukocyturie a zvyšovala se hodnota proteinurie. Koncentrace bílkoviny v moči v roce 2016 dosáhla 5 g/l, hodnota fibrinogenu byla zvýšená na 4,78 g/l (normální hodnoty 1,8–4,2 g/l) a snížila se hodnota albuminu v séru na 33 g/l (normální hodnoty 35–52 g/l). Dříve její hodnota albuminu oscilovala kolem 40 g/l. Rozvíjel se nefrotický syndrom.

Proto v roce 2016 pacientka podstoupila biopsii ledvin. Vyšetřující patolog popsal celkem 9 glomerulů, většina z nich globálně zaniklých, imunofluorescenční vyšetření nepřineslo jasnou diagnózu. Patolog však uvedl: „LC kappa slabě pozitivní ve sklerotických nodulech, nutno opakovaně vyšetřovat paraproteiny“. Nefrologové celkem 3× (2015, 2016 a 2018) požadovali vyšetření monoklonálního imunoglobulinu metodou imunofixační elektroforézy jak v séru, tak v moči. Vyšetření volných lehkých řetězců imunoglobulinů v séru nebylo provedeno.

Výsledky imunofixační elektroforézy, provedené jak v moči, tak i v séru, byly vždy negativní a negativní zůstaly i později při stanovení

diagnózy LCDD jako následek „monoklonální gamapatie renálního významu“.

Pro progresi renálního onemocnění byla v srpnu 2017 zahájena chronická dialyzační léčba a postupně bylo provedeno vyšetření nutné pro transplantaci ledviny. Pacientka zůstala vedena pod diagnózou chronického onemocnění ledvin nejasné etiologie. S tímto závěrem se lze nezděka setkat v situacích, kdy je biopsie ledviny nedostatečně výtěžná, případně provedena v příliš pokročilé fázi renálního onemocnění, aby byla dostatečně diagnostická, či v případě, že se pro záchyt chronického renálního onemocnění v pokročilé fázi již biopsie neindikuje s předpokladem, že neovlivní terapeutický postup u daného pacienta, resp. z obav vyššího rizika komplikací při bioptování v terénu pokročilých změn. V dubnu 2020 pacientka podstoupila v Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM) transplantaci kadaverózní ledviny. Byla imunologicky klasifikována jako tzv. nízce riziková, dostala štěp ledviny s velmi dobrou genetickou shodou, a tedy dle stávajících protokolů indukční terapii basiliximabem (monoklonální protilátka proti receptoru pro interleukin 2). Nejčastější udržovací imunosupresivní terapie v posledních letech je kombinace takrolimu, mykofenolát mofetilu (příp. mykofenolátu sodného) a kortikoidů, což platilo i pro naši pacientku. Po transplantaci došlo k okamžitému rozvoji funkce štěpu ledviny, a i přes jisté časné komplikace byla pacientka 14. pooperační den propuštěna domů s renální funkcí na úrovni eGFR dle CKD-EPI 1 ml/s/1,73 m², tedy výbornou funkcí štěpu ledviny. V rámci dalšího ambulantního sledování se renální funkce ještě zlepšila a kolísala v rozmezí eGFR 1,2–1,3 ml/s/1,73 m².

Stanovení diagnózy LCDD

V únoru 2023 se v rámci pravidelného sledování opakovaně zachytil vzestup sérového kreatininu z chronických hodnot kolem 70–80 $\mu\text{mol/l}$ na hodnoty kolem 100 $\mu\text{mol/l}$ bez vysvětlující příčiny, což je obecně důvodem k provedení biopsie štěpu ledviny. Tato byla provedena počátkem března 2023. Patolog popsal mírnou glomerulitidu nejistého významu a prokázal restrikcí lehkých řetězců kappa s pozitivitou v tubulárních bazálních membránách a slabě i v glomerulech a v mezangiu, svědčící při negativním průkazu amyloidu pro LCDD. Pacientka již v předchozím období po transplantaci podstoupila 2 biopsie štěpu

Tab. 1. Charakteristické morfologické nálezy pro stanovení diagnózy LCDD u pacientů s patologickým poměrem volných lehkých řetězců v séru, obvykle s dominancí FLC kappa

Lokalizace	Světelná mikroskopie	Imunofluorescence	Elektronová mikroskopie
Glomerulární	Mírná až střední nodulární mezangiální expanze	Amorfní glomerulární depozita lehkých řetězců (častěji kappa než lambda) při negativě barvení na IgG, IgA, IgM a C3	Denzní depozita podél vnitřní glomerulární membrány nebo glomeruloskleróza s abundantními elektron-denzními depozity v expandovaném a kondenzovaném mezangiu
Tubulární	Ztlustění a zvrásnění tubulárních bazálních membrán	Imunofluorescenční průkaz depozit LC (většinou κ) na tubulárních bazálních membránách, negativní výsledek při imunofluorescenčním barvení IgG, IgA, IgM a C3	Lineární tečkovitá až práškovitá depozita podél tubulární bazální membrány
Malé arterioly	Fokální nepravidelné ztlustění stěn kapilár	Pozitivita imunofluorescenčního průkazu depozit LC (většinou kappa) v peritubulárních kapilárách. Negativní imunofluorescenční průkaz IgG, IgA, IgM a C3	Difúzní subendoteliální tečkovitá až práškovitá depozita na kapilárách většinou se zachovanými kapilárními stěnami

ledviny (6. pooperační den a cca 4,5 měsíce po transplantaci) a zpětně byla imunofluorescenčně v obou prokázána restrikce kappa řetězců v tubulárních bazálních membránách v postupně stoupajícím rozsahu.

Ošetřující nefrolog v IKEM pak zprostředkoval druhé čtení biop- tických vzorků z roku 2016. Z tohoto popisu vybíráme: Subkapsulární punkce ledviny zastihla 14–17 glomerulů, z toho 11–13 je skleroticky zaniklých. Zachovalé glomeruly jsou zvětšené, mají rozšířená mezangia s tvorbou nodulárních formací. Mezangiální i endokapilární buněčnost je normální. V intersticiu je rozsáhlá kulatobuněčná zánětlivá infiltrace vázaná na fibrózu. Provedené imunofluorescenční vyšetření proká- zalo LC kappa ++/+++, viz obrázky 1–3. Nález ve vzorku odebraném v roce 2016 byl zpětně uzavřen jako LCDD. Tento případ ukazuje, jaké překvapení může přinést selhání ledvin nejasné etiologie po následné transplantaci ledviny.

Léčba LCDD

Koncem června 2023 byla nemocná předána na Interní hematolo- gickou a onkologickou kliniku k léčbě. Výsledky vstupního laborator- ního vyšetření, z něhož vyplynula diagnóza „monoklonální gamapatie klinického významu s poškozením ledvin“, neboli též „monoklonální gamapatie renálního významu“, uvádíme v tabulce 2.

Vzhledem k tomu, že LCDD je onemocnění podstatně vzácnější, než je AL-amyloidóza, nebyla pro léčbu LCDD publikována žádná léčebná doporučení. Nicméně etiopatogeneze LCDD je podobná AL-amyloidóze. U obou chorob je organismus poškozován depozity lehkých řetězců, které jsou tvořené benigním (nemaligním) klonem plazmocytů. Pro AL-amyloidózu je dnes doporučována léčba, které se osvědčila ve studii Andromeda: kombinace monoklonální protilátky antiCD38 – daratumumabu, bortezomibu, cyklofosfamidu a dexam-

tazonu. A proto jsme požádali plátce zdravotní péče o schválení léčby obsahující tyto léky. Plán byl podávat uvedenou kombinaci po dobu 8 měsíců a pak ještě pokračovat podáváním daratumumabu v 28den- ních intervalech po dobu 24 měsíců.

První cyklus léčby byl podán v červenci 2024. Pro progresi neuro- patie byla od třetího cyklu snížena dávka bortezomibu ze čtyř podání měsíčně na dvě podání měsíčně. Po šestém cyklu bylo ukončeno jak podávání bortezomibu, tak i cyklofosfamidu pro dyspeptické potíže, takže od sedmého cyklu má nemocná jen monoterapii antiCD38 monoklonální protilátkou daratumumab. V říjnu 2024 byl podán 15. cyklus této léčby. V plánu bylo maximálně 24 měsíců léčby shodně s protokolem studie Andromeda. Pacientka léčbu daratumumabem snáší bez komplikací. Zatím jsme nepozorovali zvýšený počet infekcí, ačkoliv tato léčba tlumí dominantně B-buněčnou imunitu. Koncentrace volných lehkých řetězců poklesla na normální úroveň po prvních dvou měsících léčby.

V listopadu 2024 bylo provedeno kontrolní vyšetření kostní dřeně. Cytologické hodnocení kostní dřeně již nepopisuje žádné patologické plazmocyty a hodnotící hematolog svůj nález uzavřel slovy: „plazmo- cyty nezmnoženy“. Vyšetření kostní dřeně metodou flowcytometrie prokázalo 0,01 % plazmocytů, přičemž 20 % z nich je klonálních. Byla tedy prokázána minimální reziduální choroba.

Rozpoznání poškození transplantované ledviny v IKEM bylo velmi časně, v době, kdy ještě hodnoty albuminu v séru byly normální a pohybovaly se mezi 40–45 g/l, poslední hodnota albuminu z ledna 2025 byla 43 g/l. Pacientka se tedy po provedení transplantace ledviny nedostala do hypo- albuminemie vlivem nemoci tak, jak tomu bylo před transplantací ledviny.

Paralelně s touto léčbou probíhá imusupresivní léčba po transplantaci ledviny. Obecně se v případech výskytu malignity, resp.

Tab. 2. Vstupní vyšetření korespondující s dg. nemaligní gamapatie s nízkou koncentrací FLC kappa

	Naměřená hodnota	Fyziologické rozmezí
Kvantitativní stanovení imunoglobulinů	IgG 4,43	7,0–6,0 g/l
	IgM 0,15	0,4–2,3 g/l
	IgA 0,26	0,7–4,0 g/l
Imunofixační elektroforéza v séru	Monoklonalita neprokázána	Negativní za fyziol. okolností
Imunofixační elektroforéza v moči	Monoklonalita neprokázána	Negativní za fyziol. okolností
Bílkovina v moči	0,05 g/l	0,0–0,15
Volné lehké řetězce kappa (FLC kappa) v séru	228 mg/l	3,3–19,4 mg/l při norm. funkci ledvin
Volné lehké řetězce lambda (FLC lambda) v sé- ru	6,03 mg/l	5,71–26,3 mg/l při norm. funkci ledvin
Poměr FLC kappa / FLC lambda	37,82	0,26–1,65
Urea	7,0 mmol/l	2,8–8,1 mmol/l
Kreatinin	109 µmol/l	44–80 µmol/l
Krevní obraz	Hemoglobin 115 g/l (norma 120–160), počet leukocytů a trombocytů v normě	
Myelogram	Zmnožení plazmocytů s cytoplazmatickými i jadernými inkluzemi, dvojjaderné formy plazmocytů i proplazmocyty = zmnožení abnormálních plazmocytů v kostní dřeni na 8,6 % (norma 0–3 %)	
Flow – cytometrické vyšetření kostní dřeně	Ze všech jaderných buněk bylo 0,7 % plazmocytů, a tyto plazmocyty jsou ve 100 % klonální abnormálního fenotypu kappa+, a 90 % plazmocytů slabě exprimuje CD20.	
Flow – cytometrické vyšetření periferní krve	Ze všech leukocytů bylo 0,045 % klonálních plazmocytů, absolutní počet cirkulujících plazmocytů 2,9/mikrolitr.	
Stanovená diagnóza	Cytologicky počet plazmocytů zvýšen nad normu, ale pod 10 % s přítomností patologické koncentrace FLC kappa a prokázaným poškozením ledvin kappa řetězci odpovídá klinické diagnóze monoklonální gamapatie klinického významu, v tomto případě s poškozením ledvin. V případě absence poškození ledvin by nemaligní proliferace plazmocytů byla klasifikována jako monoklonální gamapatie nejistého významu MGUS	

onkologické léčby udržovací imunosupresivní terapie redukuje – pacient je v různé míře imunosuprimován samotnou cílenou terapií, rozhodnutí je potřeba individualizovat ve spolupráci s ošetřujícími transplantology. U naší pacientky byla po dobu podávání kompletní hematologické léčby udržovací imunosuprese zcela pozastavena a byla frekventně monitorována jak renální funkce, tak močový nález včetně albuminurie. V říjnu 2023, když došlo ke snížení frekvence podávání bortezomibu a daratumumabu, byl z původní udržovací trojkombinace imunosuprese navrácen takrolimus a v lednu 2024 při redukci hematologické léčby na daratumumab byla vrácena původní trojkombinace takrolimus, mykofenolát mofetil a prednison, na které je pacientka dosud. Renální funkce je stabilní na úrovni eGFR 0,8–0,9 ml/s/1,73 m² a albuminurie je zcela negativní.

Vývoj koncentrace FLC při léčbě, ale také dohledané hodnoty kreatininu před léčbou, charakterizující postupný úbytek ledvinových funkcí vlivem LCDD, uvádí tabulka 3.

Diskuze

Při pohledu do databáze české a slovenské odborné literatury medvik.cz jsme napočítali v posledních 20 letech 105 publikací na téma AL-amyloidóza, ale jen 6 publikací na téma LCDD (3–7). Jde tedy o nemoc u nás diagnostikovanou vzácně.

Volné lehké řetězce v séru za fyziologických stavů

V plazmocytech jsou tvořeny molekuly lehkých a těžkých řetězců. Ty jsou pak pospojovány a vzniknou tak kompletní molekuly imunoglobulinů. Lehké řetězce (LC) jsou tvořeny v mírném nadbytku, a tento nadbytek LC se dostává do oběhu ve formě FLC. Proto zdravý člověk má v séru mimo fyziologické koncentrace polyklonálních imunoglobulinů také měřitelnou fyziologickou hladinu volných lehkých řetězců. Jejich hodnoty při normální funkci ledvin nepřevyšují 30 mg/l.

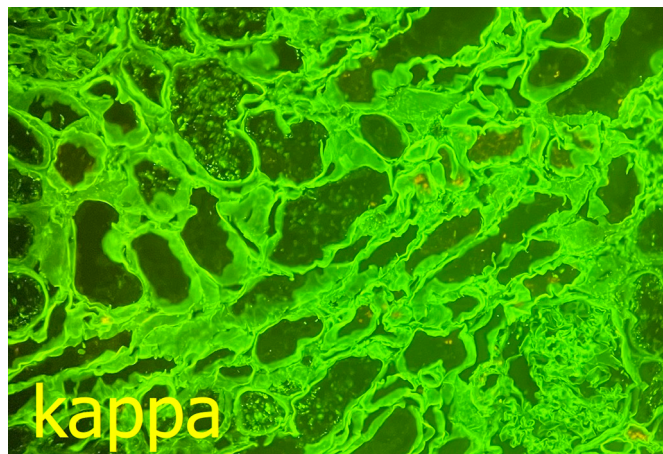
Molekuly FLC jsou velmi malé, a tak volně procházejí glomerulární membránou do proximálního tubulu, kde jsou kompletně resorbovány. Za fyziologických okolností se do moči nedostávají FLC, které by byly stanovitelné metodou imunofixační elektroforézy. Poločas FLC v séru je při normální funkci ledvin velmi krátký, jen 6–8 hodin. V případě snížené glomerulární filtrace se zpomaluje vylučování FLC a jejich koncentrace v séru se zvyšuje, ale zůstává zachován fyziologický poměr FLC kappa / FLC lambda. Klonální expanze jednoho typu řetězců však tento poměr naruší. V případě renální insuficience nás informuje poměr FLC o fyziologické či patologické koncentraci jednoho z nich (1, 8).

Volné lehké řetězce v séru při monoklonální gamapatii

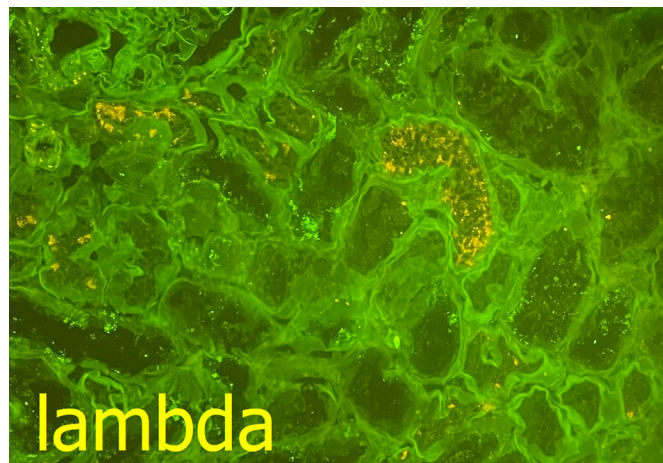
Tvorba kompletní molekuly monoklonálního imunoglobulinu (M-Ig) v plazmocytech je provázena tvorbou mírného nadbytku stejného typu lehkého řetězce. Proto lze v séru detekovat M-Ig a zároveň zvýšenou koncentraci FLC stejného typu LC, jakou obsahuje kompletní molekula M-Ig.

V moči lze lehké řetězce detekovat metodou elektroforézy a imunofixace jen při dostatečně vysoké plazmatické koncentraci FLC a zachovalé filtraci. Vysoká koncentrace FLC v séru, a tedy i velké množství profiltrovaných FLC, překročí možnosti tubulární resorpce a FLC se

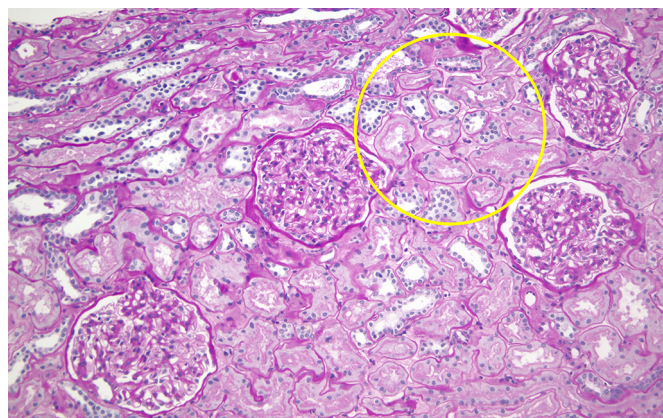
Biopsie transplantované ledviny s nálezem rekurence LCDD. Všechny obrázky jsou ve zvětšení 400×; Obr. 1. Imunofluorescenční vyšetření biopsie transplantované ledviny s nálezem rekurence LCDD: Pozitivní kappa v tubulárních bazálních membránách; zvětšení 400×



Obr. 2. Imunofluorescenční vyšetření biopsie transplantované ledviny, barvení na lehké řetězce lambda je negativní, zvětšení 400×



Obr. 3. Barvení PAS, v kroužku je vidět zesílení tubulární bazální membrány; zvětšení 400×



dostávají do moče, kde jsou pak stanovitelné metodou imunofixační elektroforézy.

Při nižších, ale již patologických koncentracích FLC v séru, je profiltrované množství vstřebáno v tubulu, a proto v těchto případech nejsou v moči LC prokazatelné elektroforeticky. Jejich přítomnost lze prokázat jedině vyšetřením FLC v séru (3–8).

Tab. 3. Hodnoty kreatininu před léčbou dokumentující postupné pomalé zhoršování funkce ledvin v letech 2012–2017 jako následek rozvíjející se LCDD. Zásadní je vývoj koncentrace nefrotoxických lehkých řetězců kappa (FLC kappa), které indukují popsáný typ poškození ledvin, a ty před stanovením diagnózy nebyly vyšetřeny. Jejich koncentrace je dokumentována až po stanovení diagnózy LCDD v IKEM. Uvedené hodnoty FLC kappa ukazují, že k poškození ledvin dochází i při nevelkém zvýšení jejich koncentrace a nevelké odchylce poměru lehkých řetězců kappa/lambda od jejich fyziologického poměru

Datum	FLC kappa v séru (3,3–19,4 mg/l)	FLC lambda v séru (5,71–26,3) mg/l	Poměr FLC kappa/lambda (0,26–1,65)	Kreatinin (44–80) μmol/l	Hemoglobin (120–160 g/l)
2009				92	115
29. 07. 2012				101	130
18. 02. 2013				117	131
19. 08. 2013				124	131
03. 03. 2014				124	129
18. 11. 2014				118	128
16. 03. 2015				122	121
16. 11. 2015				146	123
15. 03. 2016	0			169	116
17. 10. 2016				222	100
21. 03. 2017				417	90
01. 08. 2017				492	91
02. 08. 2017	Zahájení dialýzy				
2020	Provedení transplantace ledviny v IKEM Praha				
2023	Průkaz LCDD jak v transplantované ledvině, tak v předchozí biopsii ledviny z roku 2016				
16. 06. 2023	209	7,4	28	109	113
27. 07. 2023	Zahájení léčby daratumumabem, bortezomibem, cyklofosfamidem a dexametazonem dle protokolu klinické studie Andromeda				
27. 07. 2023	228	6,3	37	103	110
03. 08. 2023	105	6,8	17	102	104
17. 08. 2023	15,4	6,6	2,5	102	97
23. 08. 2023	12,9	6,8	2,04	92	102
07. 09. 2023	10,0	6,2	1,6	99	111
05. 10. 2023	9,2	6,9	1,34	90	112
02. 11. 2023	7,6	5,5	1,37	83	101
30. 11. 2023	9,4	6,1	1,43	104	94
11. 01. 2024	9,2	5,5	1,69	94	107
29. 02. 2024	6,4	3,4	1,7	110	115
04. 04. 2024	6,0	3,4	1,76	110	112
09. 05. 2024	4,3	2,9	1,43	101	117
06. 06. 2024	4,8	3,0	1,6	101	113
07. 07. 2024	9,18	3,6	2,5	95	117
08. 08. 2024	5,19	3,4	1,54	95	113
07. 09. 2024	4,0	2,7	1,44	89	117
10. 10. 2024	4,5	3,2	1,4	96	121
02. 01. 2025	5,6	3,2	1,7	96	116

U naší pacientky byly před léčbou hodnoty FLC kappa zvýšené na 228 μmol/l, zatímco lambda byly jen 6,3, takže jejich poměr byl patologický: 37. Do moče se však tyto lehké řetězce nedostávaly v detekovatelném množství, a proto imunofixační elektroforéza neprokázala v séru ani v moči kompletní molekulu monoklonálního imunoglobulinu. Ale již tato nízká koncentrace toxického lehkého řetězce vedla k poškození funkce transplantované ledviny.

V některých případech dediferenciace klonálních plazmocytů nabude té úrovně, že jsou produkovány jenom klonální volné lehké řetězce bez tvorby kompletní molekuly M-Ig, jak tomu bylo v tomto případě. Pokud struktura LC má potenciál vázat se na strukturu nějaké tkáně, může i nízká koncentrace klonálního FLC vést k orgánovému poškození (9–11), což tento případ demonstruje. Vysoké koncentrace FLC, řádově stovky až tisíce mg/l, jak vidáme u myelomu, pak mají potenciál vytvořit odlitkovou nefropatii, viz schéma 1.

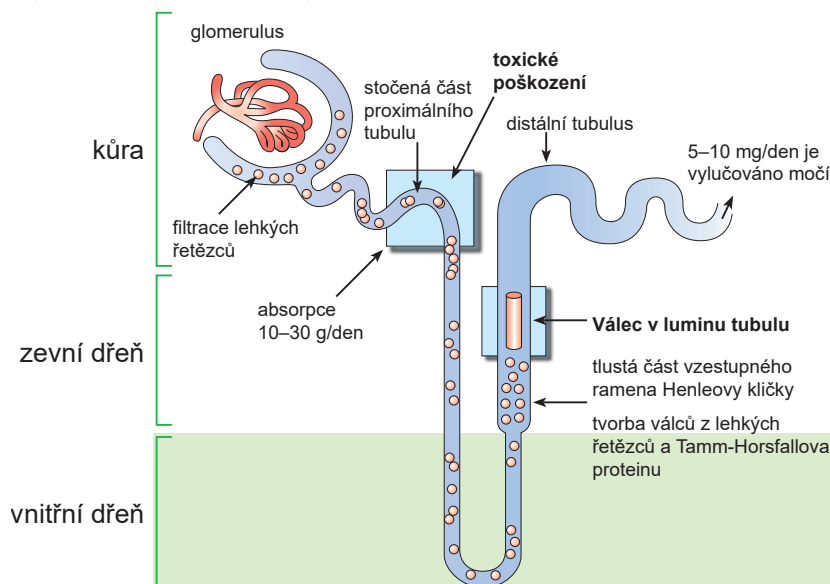
Poškození ledvin depozity klonálních LC

Vzhledem k tomu, že FLC jsou filtrovány v glomerulech a vstřebávány v proximálním tubulu, je poškození ledvin depozity LC častější než poškození jiných tkání.

Dle patofyziologických vlastností LC je lze klasifikovat na tubulopatické, pokud poškozuje proximální tubulus, anebo na glomerulopatické, pokud LC reaguje se strukturami glomerulu a s mezangijními buňkami. Tubulopatické FLC způsobují různé formy poruch tubulů, glomerulopatické pak poruchy glomerulů. Glomerulopatické LC mohou být podkladem jak AL-amyloidózy, tak i LCDD (11).

Poškození ledvin v rámci LCDD

To, zda LC tvořené patologickým klonem plazmocytů či lymfoplazmocytů vytvoří agregáty v ledvině či jiné tkáni, odvisí od toho, zda

Schéma 1. Metabolismus lehkých řetězců a cast nephropathy

Poločas volných lehkých řetězců v séru je 2–6 hodin a jsou natolik malé, že volně procházejí bazální membránou a póry glomerulárních kapilár do ultrafiltrátu. Profiltrované volné lehké řetězce jsou reabsorbovány a katabolizovány v buňkách proximálního tubulu. V proximálním tubulu může být denně reabsorbováno a následně katabolizováno 10–30 g těchto malých, volně prostupných bílkovin. Při překročení resorbční kapacity tubulárních buněk pro volné lehké řetězce nebo v rámci toxického poškození tubulárních buněk volné lehké řetězce procházejí nefronem až do Henleovy kličky. V Henleově kličce volné lehké řetězce gelifikují a konstituují nerozpustné válce. Matrix těchto válců tvoří Tamm-Horsfallův protein, který je produkován v tlustém raménku Henleovy kličky. Selhání ledvin je častou komplikací mnohočetného myelomu a jeho nejčastější formou je „myelomová ledvina“ (cast nephropathy), charakterizována nálezem válců v distálním tubulu a ve sběrných kanálcích.

klonální evoluce v plazmocyty vedla k vytvoření struktury LC s afinitou k bílkovinám glomerulů a mezangia či jiných orgánů.

V případech LCDD mají klonální LC tendenci vázat se na struktury glomerulárních a tubulárních bazálních membrán a SORL1 (sortilin-related) receptor mezangiálních buněk, s následnou transformací mezangiální buňky směrem k myofibroblastu. Vazba na glomerulární kapiláry je poškozena a výsledkem je proteinurie a případně erytrocyturie. Zásadní patofyziologický mechanismus LCDD je vazba LC kappa na struktury mezangia. Tato vazba indukuje expanzi mezangia s tvorbou extracelulární hmoty abnormální kompozice, s nodularitami. Tyto novotvořené hmoty, indukované depozity LC kappa, nahrazují fyziologickou matrix tvořenou hlavně kolagenem IV. Vytvořené mezangiální změny jsou ireverzibilní.

Změna struktury mezangia je ve světelné mikroskopii patrná jako nodulární glomeruloskleróza, která velmi věrně imituje změny při diabetu. Zpočátku postihuje jen část glomerulu, ale jakmile je postižena více než polovina glomerulu, vede to k nevratnému zániku glomerulu. Jakmile tedy již jednou vznikne závažné poškození ledvin, nevede potlačení tvorby toxických LC již k úpravě funkce ledvin. Proto je tak důležitá včasná diagnóza a vyšetřování FLC u všech nejasných forem renálního selhání (12, 13).

Biologický charakter buněk produkujících toxické LC

V případě LCDD přibližně 15–20 % případů souvisí s mnohočetným myelomem a zbývající, tedy 80–85 %, souvisí s nemaligní klonální proliferací plazmocytů.

V případě AL-amyloidózy jsou lehké řetězce produkovány myelomovými buňkami u 8–12 % osob s AL-amyloidózou. Ve zbývajících případech (88–92 %) jsou produkovány nemaligní populací, odpoví

ovídající monoklonální gamapati klinického významu (Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance – MGCS) (12, 13).

Morfologická klasifikace poškození ledvin u monoklonálních gamapatií

Poškození ledvin nemá jen zmiňované formy odliškové nefropatie u myelomu a depozit lehkých řetězců v amyloidové či amorfni podobě. Existuje mnohem více forem poškození ledvin způsobené LC anebo M-Ig. Klasifikaci těchto forem poškození opakovaně publikovala mezinárodní pracovní skupina The International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group (12, 13), kterou stručně shrnuje tabulka 4. Ve stručnosti je tato klasifikace shrnuta v knize Monoklonální gamapatie klinického významu a jiné nemoci (1). Dle této mezinárodní klasifikace by měly být hodnoceny ledvinné biopsie.

Monoklonální gamapatie klinického významu

V databázi PubMed lze nalézt zastřešující pojmenování pro jednotlivé typy poškození organismu volnými lehkými řetězci či kompletní molekulou M-Ig:

- monoklonální gamapatie renálního významu,
- monoklonální gamapatie neurologického významu,
- monoklonální gamapatie dermatologického významu atd.

V roce 2020 byl přijat zastřešující termín Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance (MGCS) neboli monoklonální gamapatie klinického významu. Je definována jako nemaligní proliferace plazmocytů či lymfoplazmocytů s produkcí toxických molekul FLC anebo kompletních molekul M-Ig, které poškozuji organismus, viz tabulka 5. Tedy situace, kdy je třeba podat nejúčinnější léčbu potlačující klon

Tab. 4. Klasifikace poškození ledvin volnými lehkými řetězci (FLC) a/nebo monoklonálním imunoglobulinem (M-Ig) dle: Leung N, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Nat Rev Nephrol. 2019 Jan;15(1):45-59. Termíny ponechány v původní anglické formě (12, 13)

Konc. FLC ve stovkách až tisících mg/l a poměr involved / non-involved FLC obvykle >100	Koncentrace FLC v desítkách až stovkách mg/l a poměr involved/non-involved FLC může být < 100				
	Poškození ledvin depozity FLC a / nebo M-Ig				Poškození bez depozit FLC a/nebo M-Ig v ledvinách
	Organizovaná depozita FLC a/nebo M-Ig			Neorganizovaná depozita FLC a/nebo M-Ig v ledvinách	
Odlitková nefropatie (cast nephropathy)	Fibrilární depozita	Mikrotubulární depozita	Inkluzní či krystalická depozita	Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease (MIDD) Převažující Light chain deposition disease – (LCDD) (FLC kappa)	C3 Glomerulopathy with Monoclonal Gammopathy (C3)
	AL-amyloidosis synonymem (FLC lambda)	Immunotactoid Glomerulonephritis (M-IgG)	Light-Chain Proximal Tubulopathy (LCPT) (FLC kappa)		
	Monoclonal Fibrillary Glomerulonephritis (M-IgG1)	Cryoglobulinaemic Glomerulonephritis typ I a typ II kryoglobulinu (M-IgM)	Crystal Storing Histiocytosis (FLC kappa)	Proliferative Glomerulonephritis with Monoclonal Immunoglobulin Deposits (PGNMID) (IgG3)	Thrombotic Microangiopathy.
			(Cryo) crystalglobulin glomerulonephritis (FLC kappa)	Jiné	Jiné

Tab. 5. Kritéria monoklonální gamapatie klinického významu (16, 17)

■ V morfologickém vyšetření kostní dřeně není nález odpovídající kritériím MM či MW anebo jiné maligní lymfoproliferaci
■ Počet klonálních plazmocytů je, stejně jako u MGUS, nižší než 10 %
■ V séru, případně moči je přítomna kompletní molekula M-Ig nebo alespoň klonální lehké řetězce
■ V etiopatogenezi poškození organismu byla prokázána klíčová role monoklonálního imunoglobulinu
■ V případech potlačení jeho produkce reparační mechanismy vedou k ústupu patologických změn, anebo alespoň k zastavení progresu

Poznámka: U většiny forem MGCS potlačení patologického klonu vede k odstranění depozit a zlepšení stavu, u AL-amyloidózy se tomuto zlepšení říká orgánová léčebná odpověď, která se může dostavit až po 6 měsících od dosažení kompletní hematologické remise. V případě LCDD však k orgánové léčebné odpovědi nedochází, potlačení patologického klonu vede jen k zastavení progresu, ale nikoliv ke zlepšení funkce již poškozených ledvin.

MM – mnohočetný myelom; MW – morbus Waldenström.

benigních (nemaligních) plazmocytů, který tvoří toxické LC anebo M-Ig (16, 17).

LCDD může provázet jak maligní gamapatii, tedy mnohočetný myelom, častěji však vzniká při benigní gamapatii, kterou bychom měli nazývat monoklonální gamapatie klinického významu, protože tato benigní gamapatie produkuje toxické lehké řetězce (LC), které poškozují organismus.

Počet plazmocytů v případě MGCS je vždy nižší než 10 %, ale zkušený morfolog může odhalit cytologické změny těchto plazmocytů, které prozrazují jejich původ v abnormálním, byť v nevelkém klonu.

Flowcytometrické vyšetření kostní dřeně v tomto případě slouží ke stanovení procentuálního zastoupení plazmocytů ze všech jaderných buněk kostní dřeně a dále má potenciál zhodnotit, zda jsou to polyklonální plazmocyty či monoklonální plazmocyty a zda jejich imunofenotyp je atypický či nikoliv. V našem případě všechny plazmocyty byly atypické a klonální. Ale jejich celkové množství bylo jen kolem 1 % leukocytů. Takto nízké zastoupení je typické pro benigní gamapatie typu MGUS. Naproti tomu

u mnohočetného myelomu nacházíme v kostní dřeni > 10 % plazmocytů a podíl atypických klonálních plazmocytů je > 60 % ze všech plazmocytů.

Biochemické vyšetření prokázalo v séru patologickou koncentraci FLC kappa, tedy stejný typ lehkých řetězců, který byl detekován v amorfních depozitech v ledvinách. Imunofixační elektroforéza přitom byla v séru i v moči negativní.

Charakteristika LCDD dle největší prospektivní studie

Největší prospektivně sledovaný soubor pacientů je z Velké Británie. V centru zvaném „National Amyloidosis Centre“ registrovali v letech 1999–2018 celkem 77 pacientů s LCDD. Medián věku stanovení diagnózy byl 59 (26–81) let. Všech 77 pacientů mělo poškození funkce ledvin, 54 nemocných (70,1 %) mělo eGFR < 30 ml/min. 10 pacientů (13 %) mělo proteinurii < 0,5 g/24 h, 11 nemocných (14,3 %) mělo současně poškození i srdce a 10 (13 %) mělo mimo ledvin poškozená i játra. Osm pacientů (10,4 %) bylo při stanovení diagnózy dialyzováno. U žádného z popsaných pacientů se nejednalo o kombinaci LCDD a AL amyloidózy, šlo pouze o případy LCDD.

Medián koncentrace patologického FLC v době stanovení diagnózy byl 450,8 (2,4–25 690) mg/l. Medián počtu plazmocytů v kostní dřeni byl 8 % (1 %–70 %).

Celkem 12 ze 77 pacientů (15,5 %) naplnilo kritéria diagnózy mnohočetného myelomu, u ostatních (84,5 %) se jednalo o nemaligní gamapatii, která, nebýt poškozených ledvin, by odpovídala diagnóze MGUS. Pro poškození ledvin však byla zaklasifikována jako MGCS. Medián počtu léčebných linií byl 1 (1–5). Medián celkového přežití byl 134 měsíců. Pacienti, kteří dosáhli VGPR a lepší, měli delší přežití než pacienti s menší odpovědí. U 7 ze 77 sledovaných nemocných (9,1 %) byla provedena transplantace ledvin. Přežití štěpu bylo po prvním roce 86 %, po 5 letech 70 % a po 10 letech 70 %. Tato data z největší studie

z Velké Británie dokládají, že osud nemocných pozitivně ovlivní včasná diagnóza a dosažení kompletní hematologické remise účinnou léčbou, rychle potlačující tvorbu patologických FLC. Poškození ledvin v rámci „LCDD“ je heterogenní a klinicky se projeví pomalu progredujícím onemocněním ledvin při minimální proteinurii, 13 % nemocných mělo proteinurii < 0,5 g / 24 h. Transplantace ledviny je možným řešením pouze pro pacienta s hlubokou hematologickou léčebnou odpovědí (18).

V retrospektivní analýze bylo o něco více případů asociováno s mnohočetným myelomem, jinak obě práce mají podobné výsledky (19).

V případě provedení transplantace ledvin bez potlačení dochází k poškození transplantované ledviny (20–23).

Rychlost úbytku funkce ledvin závisí mimo jiné na kvantitě nefrotoxických lehkých řetězců kappa. V případech mnohočetného myelomu bývá jejich koncentrace vyšší než u MGRS, a tak i úbytek ledvinových funkcí bývá rychlejší. Mikrohematurie a hypertenze provází 75 % případů LCDD (20–23). Uvedené dva fenomény u AL-amyloidózy ledvin nebyvají. LCDD může mít několik mírně odlišných klinických obrazů LCDD:

- a)** Progresivně se zhoršující renální selhání se signifikantní proteinurií, která ale ne vždy naplňuje všechna kritéria nefrotického syndromu. Příčinou je pozvolně narůstající poškození glomerulů.
- b)** Progresivně se zhoršující renální selhání s nesignifikantní proteinurií (< 0,5 g/24 hodin). Tento klinický obraz nejčastěji uniká diagnóze. Amorfní depozita kappa řetězců v těchto případech způsobují vaskulární poškození a extenzivní intersticiální fibrózu.
- c)** LCDD kombinovaná s „myeloma cast nephropathy,“ neboli poškozením tvorbou odlitkových válců v ledvinových tubulech. U tohoto typu poškození prokáže biopsie ledviny jak pro LCDD typickou glomerulosklerózu, tak i poškození ledvin typu odlitkové nefropatie. Klinický obraz se v těchto případech podobá myelomové ledvině, ale je přítomna výrazná albuminurie, která u čisté formy odlitkové nefropatie nebývá. Pro správnou diagnostiku je důležité imunofluorescenční vyšetření (20–23).

Poškození dalších orgánů v rámci LCDD

LCDD vzácně může poškodit i další orgány. V plicním parenchymu se LCDD projevuje tvorbou tenkostěnných cyst (58 %) a tenkostěnných cystických bronchiektázií. Existují minimálně dvě hematologické choroby, které způsobí cystickou přeměnu plicního parenchymu, mimo LCDD je to histiocytóza z Langerhansových buněk. Tyto cysty lze zobrazit pomocí high resolution CT (HRCT) plic, etiopatologickou příčinou vzniku těchto cyst odhalí histologické vyšetření vzorku odebraného thorakoskopicky (24–27). LCDD může také způsobit hepatomegalii a jaterní selhání (28–30) anebo poškození srdce podobně jako u AL-amyloidózy (31, 32).

Léčba

Léčba monoklonální gamapatie (MGCS), která je podkladem LCDD, má za cíl vždy potlačit kompletně tvorbu toxického FLC, a proto se používá léčba, která má největší potenciál tohoto účinku dosáhnout. V současnosti jsou to režimy obsahující antiCD38 monoklonální protilátky a bortezomib. Před lety, kdy nebyly k dispozici antiCD38 protilátky, to byly kombinace s bortezomibem (4). Plán léčby pro naši pacientku

jsme odvodili dle klinické studie Andromeda, která u podobné nemoci dosáhla vynikajících výsledků kombinací daratumumabu, bortezomibu, cyklofosfamidů a dexametazonu (33).

Pacientů s LCDD je podstatně méně než pacientů s AL-amyloidózou, a proto je dobrá účinnost daratumumabu u LCDD zachycena jen v popisech jednotlivých případů (34–39).

U nemocné jsme léčbou dosáhli kompletní remise, nikoliv však vymizení minimální reziduální nemoci. Proto léčba bude pokračovat do uvedeného plánu, poté bude nemocná pečlivě sledována, aby při recidivě nemoci byla léčba obnovena, neboť jak již bylo uvedeno, poškození ledvin v rámci LCDD jsou nevratná, a tak jediné včasné obnovení léčby při recidivě nemoci může zachránit funkci ledviny.

Transplantace ledvin u pacientů s mnohočetným myelomem byla dříve považována za kontraindikovanou. Zlepšující výsledky léčby mnohočetného myelomu vedly ke změně názoru. Nefrologové z IKEM uvádějí, že při dosažení hluboké léčebné odpovědi je možno zvážit zařazení pacienta do transplantčního programu a provést transplantaci ledviny (40).

Pro iniciální léčbu mnohočetného myelomu je v roce hrazena kombinace daratumumabu, lenalidomidu a dexametazonu. Tato kombinace by však pro naši pacientku byla nevhodná, protože lenalidomid stimuluje jak protinádorovou imunitu, tak imunitu proti transplantovaným orgánům. Proto lze najít četné popisy akcelerované rejekce alogenního transplantovaného orgánu při použití lenalidomidu pro léčbu monoklonální gamapatie (41–45).

Závěr

Mnohočetný myelom má obvykle rychle se zhoršující průběh se symptomy shrnutými v akronymu CRAB (Hyperkalcemie, Renální insuficience, Anémie a Bone disease, neboli kostní postižení). Závažnost příznaků se obvykle zhoršuje z týdne na týden, a tak je dříve či později stanovena diagnóza. Bohužel častější jsou pozdní diagnózy až v době závažného poškození chorobou, než diagnózy časné.

Nemaligní gamapatie, která poškozuje ledviny, nemusí mít žádné další příznaky mimo zmíněné poškození funkce ledvin. A tak je možné, že pro zhoršující se funkci ledvin se najdou jiná možná vysvětlení z řady diagnóz s vyšším výskytem. Domníváme se, že správně je diagnostikována jenom malá část poškození ledvin nefrotoxickými lehkými řetězci.

Pokud klinický lékař neprovede vyšetření volných lehkých řetězců a pokud neprovede biopsii ledvin a neupozorní patologa na patologický poměr FLC kappa/lambda, může diagnóza uniknout.

Přitom nemaligní gamapatie, tvořící pouze lehké řetězce, nejsou až tak vzácné. Epidemiologická studie z Mayo Clinic zahrnovala 21 463 osob starších 50 let. Prevalence LC-MGUS byla stanovena na 0,8 % obyvatel ≥ 50 let neboli 8 na tisíc osob ≥ 50 let. Prevalenci klasického MGUS + LC-MGUS stanovili na 4,2 % v populaci ≥ 50 let. Riziko přechodu do myelomu bylo u osob s LC-MGUS jen 0,3 % za rok. Překvapivým a zásadním zjištěním bylo, že 23 % pacientů s LC-MGUS mělo nějakou formu poškození ledvin, která souvisela s přítomnou plazmocelulární dyskrázií (46). Tuto práci zde citujeme, abychom demonstrovali, že při cíleném pátrání lze LC-MGUS prokázat u 0,8 % osob starších 50 let a poškození ledvin u 23 % z nich, což by bylo téměř 2/1000 osob uvedené věkové skupiny.

Další epidemiologická studie uvádí prevalenci poškození organismu benigní gamapatií, včetně monoklonální gamapatie renálního významu u 0,32 % osob starších 50 let a 0,53 % osob starších 70 let (47).

To by měl být důvod, proč by u každého člověka s nejasným poškozením ledvin měly být vyšetřeny volné lehké řetězce a při patologické hladině hledány souvislosti (48–50).

V současnosti dostupné laboratorní metody umožňují kvantitativně stanovit veškeré volné lehké řetězce kappa anebo lambda v séru.

V budoucnu bude zřejmě možné stanovit také množství klonálních lehkých řetězců v séru, jak popsala Kušnierová (48–51). Tato metoda stanovení klonálních FLC dále upřesní diagnostiku (51). Zásadní je šířit povědomí o těchto chorobách mezi lékaři různých specializací, aby v nejasných případech neváhali vyšetřit jak FLC, a pátrali rovněž po přítomnosti M-Ig elektroforézou s imunofixací. Při patologickém nálezů hledali souvislosti či podobnosti s některou jednotkou ze skupiny MGCS.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** Děkujeme paní doktorce Ivě Milkové, revizní lékařce Všeobecné zdravotní pojišťovny, a děkujeme také celému jejímu pracovnímu týmu VZP, kteří pacientce tuto léčbu včas umožnili. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Adam Z, Harvanová L, Pour L, et al. Monoklonální gamapatie klinického významu a další nemoci. Praha, Grada Publishing, a.s., 2023. 216 s.
- Sayed RH, Wechalekar AD, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome of light chain deposition disease. *Blood*. 2015;126:2805–2810. doi: 10.1182/blood-2015-07-658872.
- Ščudla, V, Minařík J, Pika T. Nemoc z ukládání lehkých řetězců imunoglobulinu (light chain deposition disease). *Vnitř Lék*. 2012;58(1):38–43.
- Minařík J, Tichý T, Pika T, et al. Léčba bortezomibem u pacientů s onemocněním z depozice lehkých řetězců imunoglobulinu. *Vnitř Lék*. 2014 60(10):821–826.
- Honsová E. Diagnóza nemoci z ukládání lehkých řetězců imunoglobulinů (LCDD) v bi-optické praxi – editorial. *Vnitř Lék*. 2012;58(1):7–10.
- Wohl P, Chadimová M, Engliš M, et al. Nemoc z ukládání lehkých řetězců jako příčina renálního selhání. *Časopis Lék Čes*. 1998;137(23):721–724.
- Merta M, Žabka J, Štejskalová A, et al. Postižení ledvin na podkladě nemoci z ukládání lehkých řetězců. *Sborník lékařský* (1910). 2002;103(3):397–403.
- Ryšavá R. Renální selhání u mnohočetného myelomu a jeho léčba. *Vnitř Lék*. 2020;66(7):425–431.
- Dvořáková JR, Bolková M, Fantová L, et al. Volné lehké řetězce imunoglobulinů u nemocných v renální insuficienci. *Klin Biochem a metab*. 2008;16 (2):106–110.
- Legg A, Harding S, Hughes RS, et al. Serum free light chain and Hevlyte analyses in the diagnosis, monitoring and prognosis of B cell disorders. *Klin Biochem a metab*. 2010;18/BCB 39(2):56–61.
- Jain A, Haynes R, Kothari J, et al. Pathophysiology and management of monoclonal gammopathy of renal significance. *Blood Adv*. 2019;3(15):2409–2423. doi: 10.1182/bloodadvances.2019031914.
- Wang Q, Jiang F, Xu G. The pathogenesis of renal injury and treatment in light chain deposition disease. *J Transl Med*. 2019;17(1):387. doi: 10.1186/s12967-019-02147-4.
- Herrera GA, Teng J, Turbat-Herrera EA, et al. Understanding Mesangial Pathobiology in AL-Amyloidosis and Monoclonal Ig Light Chain Deposition Disease. *Kidney Int Rep*. 2020 Jul 21;5(11):1870–1893. doi: 10.1016/j.ekir.2020. 07. 013.
- Leung N, Bridoux F, Batuman V, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(1):45–59. doi: 10.1038/s41581-018-0077-4.
- Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, et al., International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood* 2012;120(22):4292–4295.
- Fermand JP, Bridoux F, Dispenzieri A, et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood*. 2018;132(14):1478–1485.
- Dispenzieri A. Monoclonal gammopathies of clinical significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020(1): 380–388. doi: 10.1182/hematology.2020000122.
- Ravichandran S, Law S, Mahmood S, et al. Long-term outcomes in light chain deposition disease-analysis of a UK cohort. *Am J Hematol*. 2022;97(12):E444–E446. doi: 10.1002/ajh.26725.
- Joly F, Cohen C, Javaugue V, et al. Randall-type monoclonal immunoglobulin deposition disease: novel insights from a nationwide cohort study. *Blood*. 2019;133(6):576–587. doi: 10.1182/blood-2018-09-872028.
- Kobayashi A, Takeda A, Shinjo H, et al. Light Chain Deposition Disease Recurrence in Renal Allograft after Long-Term Remission. *Nephron*. 2023;147 Suppl. 1:96–100. doi: 10.1159/000529776.
- Yue J, Xu F, Zhang Y, et al. Diagnosis of light-chain deposition disease after renal transplantation: A case report and literature review. *Exp Ther Med*. 2024;28(3):339. doi: 10.3892/etm.2024.12628.
- Kuppachi S, Holanda D, Thomas CP. Light Chain Deposition Disease After Kidney Transplantation With Long Graft Survival: Case Report. *Transplant Proc*. 2016;48(1):255–8. doi: 10.1016/j.transproceed.2015. 12. 009.
- Aoudia R, Bacha MM, Ounissi M, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance with light-chain deposition disease in kidney transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2019;30(5):1161–1165. doi: 10.4103/1319-2442.270274.
- Wei P, Tao R, Liu Y, et al. Pulmonary light chain deposition disease: a case series and literature review. *Ann Transl Med*. 2020;8(9):588. doi: 10.21037/atm-20-2708. PMID: 32566615.
- Pornchai A, Moua T. Dyspnea and cough in a 68-year-old female with light chain deposition disease. *Respir Med Case Rep*. 2023;43:101839. doi:10.1016/j.rmcr.2023.101839.
- Baqir M, Moua T, White D, et al. Pulmonary nodular and cystic light chain deposition disease: A retrospective review of 10 cases. *Respir Med*. 2020;164:105896. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105896.
- Gonzalez TV, Roden AC, Bartholmai BJ, et al. Pulmonary light chain deposition disease: Case series and review of the literature. *Radiol Case Rep*. 2024;19(9):3763–3769. doi: 10.1016/j.radcr.2024. 05. 043.
- Gandhi M, Pasha SB, Reznicek E, et al. Case of Light Chain Deposition Disease Leading to Acute Liver Failure and Review of Literature. *Diseases*. 2023;11(1):24. doi: 10.3390/diseases11010024.
- Wei C, Wang M, Li J, et al. Light chain deposition disease presenting with gastrointestinal disorder as primary manifestation: report of two cases and literature review. *J Int Med Res*. 2024;52(3):3000605241233972. doi: 10.1177/03000605241233972.
- Tsushima T, Suzuki T, Terao T, et al. Light chain deposition disease involving kidney and liver in a patient with IgD myeloma. *BMC Nephrol*. 2021;22(1):40. doi: 10.1186/s12882-021-02246-9.
- Park BE, Jang SY, Park YJ, et al. Cardiomyopathy Without Amyloid Deposit in Systemic Light Chain Deposition Disease. *Korean Circ J*. 2024;54(4):221–222. doi: 10.4070/kcj.2024.0022.
- Nishioka R, Yoshida S, Takamatsu H, et al. Cardiac light-chain deposition disease and hints at diagnosing: a case report. *Eur Heart J Case Rep*. 2023;7(2):ytad049. doi: 10.1093/ehjcr/ytad049.
- Palladini G, Kastiris E, Maurer MS, et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. *Blood*. 2020;136(1):71–80. doi: 10.1182/blood.2019004460.
- Bnaya A, Ganzel C, Shavit L. Successful Treatment with Daratumumab of a Patient with Monoclonal Lambda Light Chain Disease Presenting as Nephrotic Syndrome and Crescentic Glomerulonephritis. *Acta Haematol*. 2024;147(5):598–603. doi: 10.1159/000536283.
- Milani P, Basset M, Curci P, et al. Daratumumab in light chain deposition disease: rapid and profound hematologic response preserves kidney function. *Blood Adv*. 2020;4(7):1321–1324. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001553.
- Kastiris E, Rousakis P, Kostopoulos IV, et al. Consolidation with a short course of daratumumab in patients with AL amyloidosis or light chain deposition disease. *Amyloid*. 2021;28(4):259–266. doi:10.1080/13506129.2021.1971192.
- Cassano Cassano R, Bonadio AG, Del Giudice ML, et al. Light chain deposition disease: pathogenesis, clinical characteristics and treatment strategies. *Ann Hematol*. 2024 Aug 28. doi: 10.1007/s00277-024-05911-9.
- Wang J, Lv JT, Xiao D, et al. Case report: A case of proliferative glomerulonephritis with monoclonal kappa-light chain deposits treated with daratumumab combination therapy. *Front Med (Lausanne)*. 2024; Oct 2;11:1462199. doi: 10.3389/fmed.2024.1462199.
- Švabová E, Zieg J, Suková M, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits in an adolescent successfully treated with daratumumab. *Pediatr Nephrol*. 2024;39(12):3455–3457. doi: 10.1007/s00467-024-06425-2.
- Rajnochová-Bloudíková S, Novotná A. Transplantace ledviny u pacientů s mnohočetným myelomem: současné možnosti. *Vnitř Lék*. 2024;70(8):517–521.
- Lum EL, Huang E, Bunnapradist S, et al. Allograft Rejection Precipitated by Lenalidomide Treatment for Multiple Myeloma. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(5):701–704. doi: 10.1053/j.ajkd.2016. 11. 024.

42. Qualls DA, Lewis GD, Sanchowala V, et al. Orthotopic heart transplant rejection in association with immunomodulatory therapy for AL amyloidosis: A case series and review of the literature. *Am J Transplant.* 2019;19(11):3185-3190. doi: 10.1111/ajt.15499.
43. Vaxman I, Eaton J, Lee HE, et al. Acute Liver Rejection in a Multiple Myeloma Patient Treated with Lenalidomide. *Case Rep Transplant.* 2020;2020:8894922. doi: 10.1155/2020/8894922. PMID: 33381347;
44. Walavalkar V, Adey DB, Laszik ZG, et al. Severe Renal Allograft Rejection Resulting from Lenalidomide Therapy for Multiple Myeloma: Case Report. *Transplant Proc.* 2018;50(3):873-876. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.01.014. PMID:
45. Xie L, Jozwik B, Weeks P, et al. Treatment of Multiple Myeloma in a Heart Transplant Recipient. *Prog Transplant.* 2017;27(1):65-68. doi: 10.1177/1526924816679842.
46. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet.* 2010;375:1721-1728.
47. Ciocchini M, Arbelbide J, Musso CG. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS): the characteristics and significance of a new meta-entity. *Int Urol Nephrol.* 2017;49(12):2171-2175.
48. Kušnierová P, Zeman D, Michnová O, et al. Poměr volných lehkých řetězců u pacientů s chronickým selháním ledvin *Klin Biochem a Metab.* 2020; 28 (4): 144-149
49. Kušnierová P. Laboratorní diagnostika monoklonálních gamapatií. Vydání první. Ostrava: Ostravská univerzita, 2022. 122 s.
50. Vávrový J, Kušnierová P, Maisnar V, et al. Doporučení České společnosti klinické biochemie a České myelomové skupiny k laboratorní diagnostice monoklonálních gamapatií. *Klin Biochem a Metabol.* 2020; 28 (1): 26-34.
51. Kušnierová P, Zeman D, Revendová K, et al. Detection of monoclonal free light chains by immunofixation electrophoresis and isoelectric focusing - comparison with the quantitative method of determination. *Scandinavian journal of clinical & laboratory investigation.* 2020; 80 (7): 556-561.