

Monoklonální gamapatie – úvodní slovo k supplementu

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.

1 Kdo diagnostikuje monoklonální gamapatie?

Do skupiny maligních chorob, které jsou definovány přítomností monoklonálního imunoglobulinu, patří mnohočetný myelom, který je z této skupiny nejčastější chorobou. Další dvě nemoci – Waldenströmova makroglobulinemie a AL-amyloidóza jsou přibližně 10× vzácnější než mnohočetný myelom.

Jedná se tedy jen o tři jednotky, proto by včasná diagnóza neměla být problémem, ale přesto k nám přicházejí pacienti převážně s pokročilou nemocí a s intervalem od prvních příznaků a tedy od počátku bloudění po jednotlivých lékařích do stanovení diagnózy řádově v mnoha měsících, obvykle déle než půl roku. Proč je tomu tak? Vidíme dva důvody:

- První problém je v nízké incidenci a tedy absenci praxe s rozpoznáváním těchto chorob nespecializovanými lékaři. Vzhledem k tomu, že ročně je v ČR nově diagnostikováno kolem 600 případů mnohočetného myelomu a asi 10× méně případů AL-amyloidózy a Waldenströmovy makroglobulinemie, setká se praktický lékař s těmito chorobami v intervalech podstatně delších, než je jeden rok, zatímco diabetiky a hypertoniky má ve své ambulanci denně. Nemůže se proto spoléhat, že mu jeho praxe pomůže tyto nemoci rozpoznat, ale pouze jeho teoretické vědomosti o této skupině nemocí mu mohou pomoci včas tyto tři nemoci rozpoznat. A vědomosti se musí obnovovat, jinak se pomalu vytrácí, jako jiné informace, s nimiž nepracujeme.
- Druhým problémem, kterým si vysvětlujeme pozdní diagnostiku těchto chorob, je jejich vlastnost chameleona. Mnohočetný myelom i další nemoci se každému lékaři ukáží v jiné barvě neboli s jinými příznaky, jak rozvádíme v popisu těchto nemocí.

Mnohočetný myelom, Waldenströmova makroglobulinemie a AL-amyloidózy jsou choroby, které jsou diagnostikovány a léčeny hematologem. Ale k nim jsou tito pacienti posíláni s podezřením na tuto diagnózu, kterou vyslovil někdo jiný. Za kým přijdou pacienti s mnohočetným myelomem poprvé si postěžovat na problémy, které jim tato choroba způsobuje? MUDr. Jan Straub, Ph.D., z Všeobecné fakultní nemocnice v Praze inicioval a organizoval a organizuje aktivity s cílem zlepšit časně rozpoznávání této nemoci. U všech pacientů léčených na jeho pracovišti vyhodnotil, za kterým lékařem přišli tito pacienti postěžovat si na příznaky nemocí a který lékař jako první nastartoval diagnostický proces. Výsledky této analýzy shrnul ve svých publikacích a přednáškách, z nichž zde uvádíme graf 1.1, za nějž děkujeme Janu Straubovi. Z grafu je vidět, že to nejsou hematologové, za nimiž přicházejí pacienti se stížnostmi na projevy těchto nemocí, ale jsou to převážně praktičtí lékaři, na jejichž znalostech záleží, zda

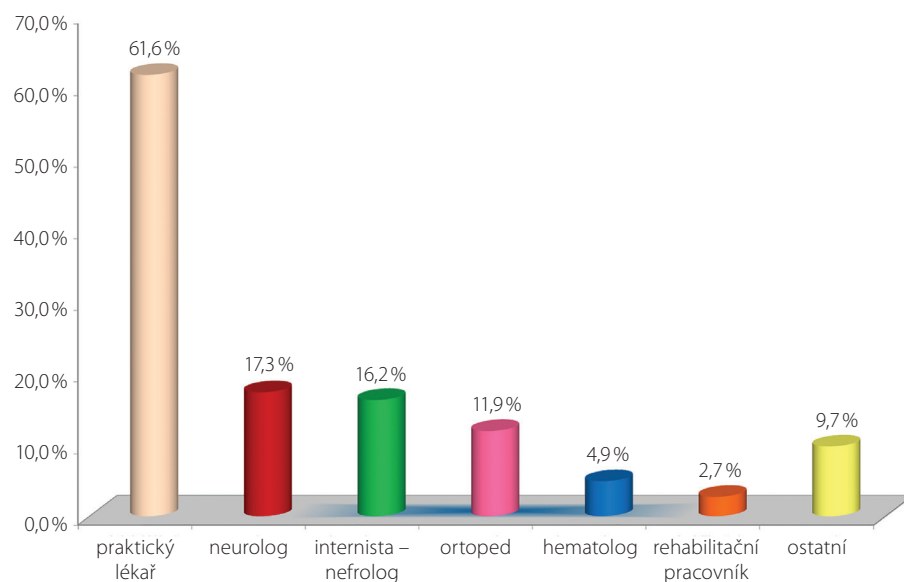
pojmu správné podezření a včas nastartují diagnostický proces (1–13).

Graf ukazuje lékařské odbornosti, na něž se pacient obrátil se svými zdravotními problémy, jejichž příčina byla v mnohočetném myelomu.

Z historie monoklonálních gamapatií

V roce 1961 popsal Jan Costa Waldenström přítomnost monoklonálního imunoglobulinu u osob bez jakékoliv krevní nemoci a tuto situaci, která se jevila jako neškodná benigní odchylka, pojmenoval „*benign monoclonal gammopathy*“, česky benigní monoklonální gamapatie. V roce 1975 vyšel přeložený Waldenströmův článek v českém časopise (14–17). Z oněch průkopnických dob nelze nezpomenout práci dvou českých hematologů – Jiřího Rádlu a Jiřího Masopusta, kteří použili termínu „idiopatická paraproteinemie“ pro pacienty s průkazem monoklonálního imunoglobulinu a absencí krevní nemoci. Tento termín byl znám tedy již v šedesátých

Graf 1.1 Lékařská odbornost, na níž se pacient obrátil se stížnostmi na své příznaky mnohočetného myelomu



letech minulého stolení v Československé republice (18).

Analýze monoklonálních imunoglobulinů a monoklonální gamapatií se historicky nejvíce věnuje pracoviště Mayo Clinic v USA a nestorem této oblasti medicínského pozvání se stal Robert Kyle (19, 20). Po 12 letech od citovaného popisu benigní gamapatie Janem Waldenströmem zveřejnil v roce 1978 Robert Kyle své zkušenosti se sledováním souboru 241 pacientů s touto benigní gamapatií. V průběhu sledování zjistil, že u části nemocných dochází postupně k transformaci do uvedených maligních chorob. A tak Robert Kyle navrhl změnu termínu z „*benign monoclonal gammopathy*“ na termín „*monoclonal gammopathy of undetermined significance*“ – MGUS, do češtiny překládáme jako monoklonální gamapatie nejistého významu. Slovním spojením „nejistého významu“ Robert Kyle řekl, že zpočátku není jasné, zda tato odchylka zůstane benigní až do smrti pacienta z jiného důvodu, či zda se tato odchylka transformuje do maligní krevní nemoci, která bude i příčinou smrti. Robert Kyle zjistil, že ročně u 1 % pacientů s MGUS dochází k transformaci v maligní onemocnění typu mnohočetný myelom, morbus Waldenström či AL-amyloidóza (21). Termín monoklonální gamapatie nejistého významu byl přijat i do Mezinárodní klasifikace nemocí v její desáté verzi (MKN-10), kde má MGUS kód D472.

Mnohočetný myelom i Waldenströмова makroglobulinemie vznikají transformací z monoklonální gamapatie nejistého významu

Do počátku tohoto tisíciletí se připouštělo, že mnohočetný myelom může vzniknout transformací z monoklonální gamapatie, anebo vznikne de novo v krátké době bez přechodné přítomnosti MGUS. Rozvoj mrazících boxů a uschování vzorku krve od pacientů pro pozdější analýzy však umožnil poznání, že není mnohočetného myelomu či Waldenströmovy makroglobulinemie, kterou by nepředcházela roky před klinickou manifestací přítomnost monoklonálního imunoglobulinu v séru, čili MGUS. Mnohočetný myelom, Waldenströмова makroglobulinemie a AL-amyloidóza nevzniknou v člověku ze dne na den, ale postupně se

vyvíjejí z předstupně, neboli prekancerózy, kterou je takzvaná monoklonální gamapatie nejistého významu. Postupnou evoluci klonálních buněk v buňky maligního hematologického onemocnění popsal podrobně vídeňský hematolog Petr Valent (22).

Nový zastřešující termín monoklonální gamapatie klinického významu

Vývoj jde stále kupředu a stále jsou rozpoznávány nemoci, pro něž před lety neexistoval název. A je to opět kolektiv autorů z Mayo Clinic s Robertem Kylem ve svém středu, kteří v roce 2018 navrhli další nový termín „*monoclonal gammopathy of clinical significance*“. Bylo to přesně 40 let od vydání publikace navrhuující termín MGUS (23). Termín „*monoclonal gammopathy of clinical significance*“ byl akceptován Americkou hematologickou společností jako nová užitečná jednotka, a proto se objevil v roce 2020 v edukační knize vydávané vždy u příležitosti sjezdu Americké hematologické společnosti. Tuto kapitolu sepsala Angela Dispenzieri, jejíž články vždy vynikají precizností a dobrým edukačním členěním. Lze tedy očekávat, že když je tento termín akceptován hematologickou veřejností v USA, tak jistě bude akceptován i Evropskou hematologickou komunitou (24). Choroby patřící do skupiny „monoklonální gamapatie klinického významu“ mají podobný nále v kostní dřeni, jak vidáme u pacientů s MGUS, tedy nevelkou populaci klonálních

plazmocytů, která nijak neexpanduje, neutlačuje fyziologickou krevtvorbu, takže vlastně tato malá populace v kostní dřeni by sama o sobě nebyla indikací k léčbě. Jenže na rozdíl od MGUS, kdy je sice malá populace klonálních plazmocytů v kostní dřeni, ale jinak je pacient zcela bez jakýchkoliv příznaků, které by MGUS způsoboval, tak pacienti řazení do skupiny „monoclonal gammopathy of clinical significance“ mají velmi různorodá poškození organismu a za toto poškození je zodpovědný monoklonální imunoglobulin produkovaný tímto nevelkým klonem (23, 24). Mnohé z těchto chorob, které autoři z Mayo Clinic řadí do této skupiny, byly rozpoznány teprve v posledním desetiletí. Dříve byly tyto choroby nazývány „nemoci asociované s monoklonálním imunoglobulinem“ a podobně. Nebyla zde jednotná klasifikace. V první publikaci, která vyšla z Mayo Clinic, jsou tyto choroby řazeny dle etiopatogeneze poškození. V dalším článku z Mayo Clinic, který pojednává sice o MGUS, ale uvádí i přehled chorob indikovaných monoklonálním imunoglobulinem dle orgánové lokalizace (25).

V červnu roku 2022 se objevila elektronická publikace s názvem **The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours**. V tomto článku, předbíhající vlastní knižní vydání 5. verze WHO klasifikace krevních chorob, jsou plazmocelulární nemoci řazeny do následujících položek. Ponecháme jejich oficiální anglické znění a dáme je do tabulky (26).

Tabulka 1.1 Oficiální názvy chorob patřících do skupiny *Plasma cell neoplasms and other diseases with paraproteins* dle 5. edice klasifikace krevních nemocí dle WHO, která v knižní formě by se měla objevit ještě v roce 2022

Monoclonal gammopathies
Cold agglutinin disease (nebylo v předchozí klasifikaci)
IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance
Non-IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance
Monoclonal gammopathy of renal significance (nebylo v přechozí klasifikaci)
Diseases with monoclonal immunoglobulin deposition
Immunoglobulin-related (AL) amyloidosis v přechozí klasifikaci jako primary amyloidosis
Monoclonal immunoglobulin deposition disease v přechozí jako light and heavy chain dep. dis.
Mu heavy chain disease
Gamma heavy chain disease
Alpha heavy chain disease
Plasma cell neoplasms
Plazmocytoma
Plasma cell myeloma
Plasma cell neoplasms with associated paraneoplastic syndrome
POEMS syndrom
Tempi syndrom
AESOP syndrom

Při pohledu na toto členění monoklonálních gamapatií dle WHO klasifikace (26) vidíme, že termín *Monoclonal gammopathy of clinical significance* se do WHO klasifikace nedostal a do této klasifikace se také nedostala plazmocelulární leukemie. Z pohledu 30 let práce s pacienty s monoklonálními gamapatiemi se jeví členění navržené autory z Mayo Clinic, které bylo akceptováno i v edukační knize ASH 2022 jako přehlednější, a proto se tohoto členění v dalším textu přidržíme. V této WHO klasifikaci není uvedeno hodně chorob, které s monoklonálním imunoglobulinem souvisí.

Cíle naší publikace

V této publikaci jsme se zaměřili na dva cíle. Prvním cílem byly pokroky v léčbě. Léčebně používané monoklonální protilátky zásadně zlepšují výsledky léčby snad všech nemocí, pro něž se používají. V případě mnohočetného myelomu jsme roky napjatě čekali, kdy také pro naše pacienty s mnohočetným myelomem budeme moci používat speciální léčebnou protilátku. Nyní je již tento dlouho očekávaný lék jménem daratumumab zde a my jej podáváme našim pacientům. V posledních dvou až třech letech však značně expandovalo poznání léčebného účinku daratumumabu

nejen pro mnohočetný myelom. Současné informace o tomto léku signalizují, že bude mít podobně široké spektrum využití, jaké má dnes antiCD20 monoklonální protilátka jménem rituximab. Daratumumab výrazně zlepšil výsledky léčby nejen mnohočetného myelomu, jak dokládají naše vlastní výsledky, tak i citované klinické studie, ale také zlepšil výsledky léčby AL amyloidózy a osvědčil se u mnoha chorob ze skupiny „*monoclonal gammopathy of clinical significance*“.

Ale nové léky máme i pro Waldenströmovu makroglobulinemii. Je to především ibrutinib, který je přínosem pro všechny naše pacienty s časným relapsem této nemoci, jak ilustrujeme popisem našich zkušeností a přehledem léčby této nemoci.

Druhým cílem bylo pokračovat v projektu CRAB a pokusit se pro nespécializované lékaře přehledně a pochopitelně popsat přehled jednotlivých nemocí a jejich diagnostiku včetně poruch patřících do kategorie monoklonální gamapatie klinického významu.

Aby náš text co nej přesněji odrážel realitu, přizvali jsme k jeho tvorbě specialisty z jednotlivých oborů, do jejichž kompetence ty či ony příznaky patří. Na textu věnovaném poškození funkce ledvin monoklonálním

imunoglobulinem se podílela specialistka z oboru nefrologie. Problémy diagnostiky bolestí zad a dalších neurologických projevů monoklonálních gamapatií jsme společně tvořili s neuroložkou. Na popisu kožních projevů monoklonálních gamapatií se podílel dermatolog a koagulační problémy osob s monoklonální gamapatií sepsala specialista na poruchy hemostázy, změny vznikající na očním pozadí popsala oční lékařka. A to, co dělat s patologickým frakturami, psal odborník na kostní chirurgii a traumatologii. V textu o Waldenströmově makroglobulinemii jsme s expertem na laboratorní analýzu imunoglobulinů řešili problémy projevů a diagnostiky kryoglobulinemie.

Každý odborník vidí symptomy monoklonálních gamapatií ze svého úhlu a našim cílem bylo sloučit pohledy jednotlivých specialistů do přehledného edukačního textu. Doufáme, že díky této multioborové spolupráci pomohou odstavce věnované jednotlivým projevům těchto chorob zlepšit diagnostiku a časnější záchyt těchto nemocí. Nakolik se nám tento cíl podařilo dosáhnout, necht' posoudí čtenáři.

Kolektiv autorů

LITERATURA

1. Straub J. Komentář ke článku MUDr. Otakara Ach-Hübnera Jak (ne)přehlédnout myelom. *Practicus*. 2008;7(3):28-29.
2. Straub J, Adam Z, Gregora E, et al. Mnohočetný myelom: projekt časně diagnostiky „CRAB“ *Medical Tribune*. 2007;3(28):A4.
3. Straub J, Adam Z, Gregora E, et al. Mnohočetný myelom – projekt časně diagnostiky CRAB. *Zdravotnické noviny*. 2007;56:4-5.
4. Straub J, Adam Z, Gregora E, et al. Mnohočetný myelom – časná diagnostika. *Med. praxi*. 2009;6(4):197-199.
5. Straub J, Adam Z, Gregora Z, et al. Projekt CRAB – včasnou diagnostikou mnohočetného myelomu za lepší kvalitu života. *Česká revmatologie*. 2009;17(2):110.
6. Straub J, Adam Z, Gregora E, et al. Projekt CRAB – včasnou diagnostikou mnohočetného myelomu za lepší kvalitu života. *Med. praxi*. 2008;5(10):Suppl. B):12-13.
7. Straub J, Adam Z, Gregora E, et al. Vyhodnocení projektu časně diagnostiky mnohočetného myelomu – projekt CRAB. Olomouc: Vydavatelství UP: Olomoucké hematologické dny; 2014.
8. Straub J. Mnohočetný myelom – diagnostika a léčba – kazuistika. *Acta medica*. 2020;9(15):80-82.
9. Straub J. Včasný záchyt mnohočetného myelomu – Projekt CRAB. *Practicus*. 2017;16(9):8-9.
10. Straub J. Záchyt mnohočetného myelomu může zvýšit obyčejná sedimentace. *Medical Tribune*. 2019;15(7):A4.
11. Straub J, Adam Z, Ščudla V, et al. Doporučení České myelomové skupiny (CMG) pro zajištění časně diagnostiky mnohočetného myelomu v podmínkách ambulantní klinické praxe. *Transfúze a hematologie dnes*. 2008;14(2):93-94.
12. Adam Z, Straub J, Pour L, et al. Časnou diagnózou mnohočetného myelomu k lepší kvalitě života nemocných. *Česká geriatrická revue*. 2007;5(4):180-201.
13. Adam Z, Straub J, Pour L, et al. Jak „neprošvihnout“ mnohočetný myelom. *Praktický lékař*. 2009;89(9):535.
14. Waldenström J. Studies on conditions associated with disturbed gamma globulin formation (gammopathies). *Harvey Lect*. 1961;56:211-220.
15. Waldenström J. Die benignen monoklonalen Gammopathien [Benign monoclonal gammopathies]. *Schweiz Rundsch Med Prax*. 1983;72(27):919-921.
16. Waldenström JG. Antibody activity of monoclonal immunoglobulins in myeloma, macroglobulinemia and benign gammopathy. *Med Oncol Tumor Pharmacother*. 1986;3(3-4):135-40. doi:10.1007/BF02934988.
17. Waldenström JG. Benign a maligní proliferace plazmatických buněk. Klinický obraz vyvolaný nádorovou plazmatickou bunkou [Plasma cell proliferation, benign and malignant. The clinical picture caused by the neoplastic plasma cell (author's transl)]. *Cas Lek Cesk*. 1975;114(34-35):1037-1040.
18. Rádl J, Masopust J. Idiopathische paraproteinämie. *Schweiz Med Wochenschr*. 1964;94:961-965.
19. Kyle RA, Bayrd ED. „Benign“ monoclonal gammopathy: a potentially malignant condition? *Am J Med*. 1966;40:426-428.
20. Kyle RA, Maldonado JE, Bayrd ED. Idiopathic Bence Jones proteinuria: a distinct entity? *Am J Med*. 1973;55:222-225.
21. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Natural history in 241 cases. *Am J Med*. 1978;64(5):814-826. doi:10.1016/0002-9343(78)90522-3. PMID: 645746.
22. Valent P, Akin C, Arock M, et al. Proposed Terminology and Classification of Pre-Malignant Neoplastic Conditions: A Consensus Proposal. *EBioMedicine*. 2017;26:17-24.
23. 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.
24. Dispenzieri A. Monoclonal gammopathies of clinical significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020(1):380-388.
25. Go RS, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2018;131(2):163-173. doi:10.1182/blood-2017-09-807560.
26. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos A, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36:1720-1748.