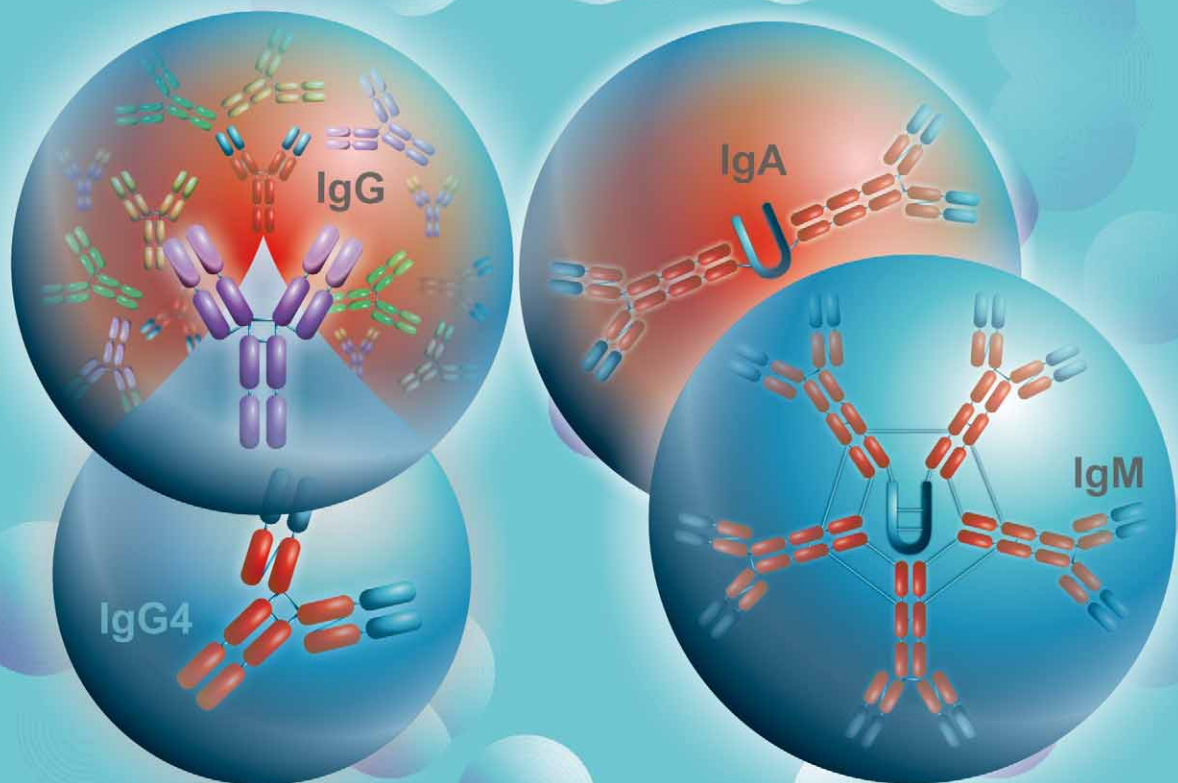


Zdeněk Adam, Luděk Pour, David Zeman a kolektiv

# Vzácné choroby provázené hypergamaglobulinemií a zánětlivými projevy

---





janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES

OF *Johnson & Johnson*

## Z recenzních posudků

Autoři se věnují skupině chorob, kde řada mechanismů není zcela objasněna a jejich projevy mohou být často necharakteristické. Ve vztahu k předchozí monografii zaměřené na vzácné choroby v hematologii tato monografie na ni plynule navazuje a doplňuje ji o další vzácné a obtížně rozpoznatelné choroby. V jednotlivých kapitolách se odrážejí velké osobní zkušenosti s diagnostikou a léčbou těchto vzácných stavů.

V úvodní kapitole je probírána diferenciální diagnostika vzácných chorob s hypergamaglobulinemií. Tu považují za hodnou přečtení všemi lékaři se specializací interní medicína. V následných pěti kapitolách je vyčerpávajícím způsobem popsáno pět chorob, z nichž především idiopatická retroperitoneální fibróza a syndrom Schnitzlerové jsou naprosto ojedinělé.

*prof. MUDr. Pavel Žák, Ph.D.*

*přednosta IV. interní kliniky LF UK, Hradec Králové*

Mladí i skúsení hematológovia iste ocenia veľmi praktickú publikáciu, ktorá výstižne predkladá súhrn aktuálnych poznatkov a výdatne pomáha pri riešení problémových chorých nasmerovaných na hematológiu v súvislosti s laboratórnym nálezom hyperproteínémie. Z veľkého počtu chorôb spojených s polyklonálnou hypergamaglobulinémiou sa autori zamerali na podskupinu piatich ochorení – Castlemanova choroba, choroba asociovaná s IgG4, idiopatická retroperitoneálna fibróza, Rosaiova-Dorfmanova choroba a syndróm Schnitzlerovej, ktoré môžu imitovať malígnitu, takže ich rozpoznanie je extrémne dôležité, ale aj veľmi ťažké. Vyskytujú sa totiž relatívne zriedkavo, takže lekári, ktorí riešia týchto zložitých pacientov, veľmi potrebujú informácie o tom, ako sa tieto choroby prejavujú a ako sa liečia. Autori, ktorí majú za sebou rad vynikajúcich publikácií a sú veľmi obľúbení nielen medzi špecialistami v hematológii a onkológii, poskytujú vyčerpávajúci prehľad informácií a návod na manažment vybraných stavov spojených s polyklonálnou hypergamaglobulinémiou. Ostáva mi autorom pogratulovať a poďakovať za ďalší „kamenok“ do širokej mozaiky hematológie.

*doc. MUDr. Martin Mistrík, Ph.D.*

*Klinika hematológie a transfúziológie LF UK, SZU a UN Bratislava*

Zdeněk Adam, Luděk Pour, David Zeman a kolektiv

---

# Vzácné choroby provázené hypergamaglobulinemií a zánětlivými projevy

---

**Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy**

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

**Prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., prof. MUDr. Luděk Pour, Ph.D.,  
MUDr. Ing. David Zeman, Ph.D., a kolektiv**

## **VZÁCNÉ CHOROBY PROVÁZENÉ HYPERGAMAGLOBULINEMIÍ A ZÁNĚTLIVÝMI PROJEVY**

### **Recenzenti:**

Doc. MUDr. Martin Mistrík, PhD.

Prof. MUDr. Pavel Žák, Ph.D.

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

© Grada Publishing, a.s., 2022

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2022

Obrázek na obálce namalovala Mgr. Jana Koptíková, Ph.D.

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 8666. publikaci

Odpovědná redaktorka MUDr. Ing. Eva Ondroušková

Sazba a zlom Jan Šístek

Obrázky dodali autoři.

Počet stran 336

1. vydání, Praha 2022

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod a.s.

**Publikace byla vytvořena na podporu aktivit MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705) a MOÚ:  
MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).**

**Autoři a nakladatelství děkují společností**

**Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.,**

**EUSA Pharma UK Ltd.,**

**Janssen-Cilag s.r.o. a Takeda Pharmaceuticals Czech**

**Republic s.r.o. za podporu, která umožnila vydání publikace.**

Celgene |  Bristol Myers Squibb™  
Company

*Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.*

*Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.*

ISBN 978-80-271-6661-9 (ePub)

ISBN 978-80-271-6660-2 (pdf)

ISBN 978-80-271-3709-1 (print)

## Hlavní autoři a editoři:

**Prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.**

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

**Prof. MUDr. Luděk Pour, Ph.D.**

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

**MUDr. Ing. David Zeman, Ph.D.**

Ústav laboratorní medicíny, Oddělení klinické biochemie FN Brno a Katedra laboratorních metod LF MU, Brno

## Kolektiv spoluautorů:

**MUDr. Zuzana Adamová, Ph.D.**

Chirurgické oddělení Nemocnice ve Frýdku-Místku a chirurgické oddělení Vsetínské nemocnice

**MUDr. Ivanna Boichuk**

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

**MUDr. Aleš Čermák, Ph.D.**

Urologická klinika LF MU a FN Brno

**MUDr. Milan Dastych**

Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

**Doc. MUDr. Martina Doubková, Ph.D.**

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

**MUDr. Zdeněk Fojtík, CSc.**

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

**Doc. MUDr. Ľubica Harvanová, Ph.D., rodená Roziaková**

Klinika hematologie a transfuziologie LF UK, SZU v Bratislave a UNB

**Doc. MUDr. Theodor Horváth, CSc.**

Chirurgická klinika LF MU a FN Brno

**Mgr. Jana Koptíková, Ph.D.**

Institut bioanalýzy LF MU Brno

**MUDr. Renata Koukalová**

Oddělení nukleární medicíny, Masarykův onkologický ústav, Brno

**MUDr. Zdeněk Král, Ph.D.**

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

**Prof. MUDr. Marta Krejčí, Ph.D.**

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

**MUDr. Martin Krejčí**

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

**Doc. MUDr. Milan Krtička, Ph.D.**

Klinika úrazové chirurgie LF MU a FN Brno

**MUDr. Andrea Křivanová, Ph.D.**

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

**MUDr. Hana Petrášová, Ph.D.**

Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno

**Doc. MUDr. Zdeněk Řehák, Ph.D.**

Oddělení nukleární medicíny, Masarykův onkologický ústav, Brno

**MUDr. Viera Sandecká, Ph.D.**

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

**Doc. MUDr. Šárka Skorkovská, CSc.**

Oční klinika LF MU a Nemocnice u svaté Anny v Brně

**Doc. RNDr. Sabina Ševčíková, Ph.D.**

Ústav patologické fyziologie LF MU Brno

**Prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.**

Klinika radiační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

**MUDr. Martin Štork, Ph.D.**

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

# Obsah

<b>Hlavní autoři a editoři</b> .....	<b>5</b>
<b>Kolektiv spoluautorů</b> .....	<b>5</b>
<b>Seznam použitých zkratk</b> .....	<b>15</b>
<b>Předmluva</b> .....	<b>19</b>
<b>1 Diferenciální diagnostika hypergamaglobulinemie a s ní spojené hyperproteinemie a zvýšené sedimentace erytrocytů</b> .....	<b>21</b>
<i>(Zdeněk Adam, David Zeman, Luděk Pour, Zdeněk Fojtík, Andrea Křivanová, Martina Doubková, Zuzana Adamová, Zdeněk Řehák, Renata Koukalová, Marta Krejčí, Martin Krejčí, Martin Štork, Lubica Harvanová, Zdeněk Král)</i>	
Úvod .....	21
1.1 Hyperviskozita – klinický projev hypergamaglobulinemie .....	23
1.2 Příčiny zvýšené koncentrace monoklonálních imunoglobulinů .....	23
1.3 Studie, které analyzují příčinu vysoké hodnoty polyklonálních imunoglobulinů .....	25
1.4 Systematický přehled chorob s polyklonální hypergamaglobulinemií . . . .	29
1.4.1 Choroby jater .....	29
1.4.2 Autoimunitní choroby a systémové nemoci pojiva .....	30
1.4.3 Granulomatózní choroby (sarkoidóza) a vaskulitidy .....	31
1.4.4 Infekce a infekční záněty .....	31
1.4.5 Krevní choroby maligní i nemaligní .....	32
1.4.6 Karcinomy a sarkomy .....	32
1.4.7 Vzácné choroby, v jejichž etiopatogenezi má zásadní roli získaná porucha imunity, které ale nemají charakter autoimunitní či autoinflamatorní choroby: Castlemanova choroba, s imunoglobulinem IgG4 asociované onemocnění, retroperitonální fibróza a Rosaiova-Dorfmanova choroba .....	33
1.4.8 Jiné vzácnější příčiny polyklonální hypergamaglobulinemie . . . .	33
1.5 Febrilie a subfebrilie nejasného původu .....	35
Závěr pro praxi .....	37
<b>2 Laboratorní diagnostika</b> ( <i>David Zeman</i> ) .....	<b>43</b>
Úvod .....	43
2.1 Stanovení koncentrace celkové bílkoviny – základní screeningový test . .	43
2.2 Elektroforéza bílkovin séra a imunofixace .....	44
2.3 Stanovení koncentrací imunoglobulinů .....	49
2.4 Stanovení koncentrací volných lehkých řetězců .....	50
2.5 Stanovení koncentrací IgGκ/IgGλ, IgMκ/IgMλ a IgAκ/IgAλ (testy Hevylite™ firmy The Binding Site) .....	51



**3 Lokalizovaná (unicentrická) forma Castlemanovy nemoci ..... 55**

(Zdeněk Adam, Zdeněk Řehák, David Zeman, Zuzana Adamová,  
Renata Koukalová, Luděk Pour, Marta Krejčí, Ivanna Boichuk, Martin Krejčí,  
Martin Štok, Sabina Ševčíková, Lubica Harvanová, Zdeněk Král)

Úvod .....	55
3.1 Vývoj poznání Castlemanovy nemoci a její etiologie .....	55
3.2 Příznaky a diagnostika .....	57
3.3 Léčba unicentrické Castlemanovy nemoci (UCD) .....	59
3.3.1 Resekovatelná UCD .....	60
3.3.2 Neresekovatelná UCD .....	61
3.3.3 Přetrvávajícími symptomy po chirurgickém odstranění UCD ....	62
3.3.4 Intermediární forma CD .....	62
3.4 Choroby, které jsou asociovány s UCD .....	63
3.5 Sledování po léčbě .....	64

**4 Multicentrická Castlemanova choroba ..... 69**

(Zdeněk Adam, Luděk Pour, David Zeman, Zdeněk Řehák, Zuzana Adamová,  
Renata Koukalová, Marta Krejčí, Viera Sandecká, Martin Krejčí, Ivanna Boichuk,  
Martin Štok, Lubica Harvanová Zdeněk Král)

Úvod .....	69
4.1 Etiologie nemoci a role viru Kaposiho sarkomu (HHV-8) .....	69
4.2 Příznaky idiopatické multicentrické Castlemanovy nemoci .....	70
4.2.1 Pravidelně se vyskytující příznaky a laboratorní nálezy .....	70
4.2.2 Nепravidelně se vyskytující příznaky imunitní etiologie .....	71
4.2.3 Nепravidelně se vyskytující příznaky nejasné etiologie .....	72
4.2.4 Příznaky odpovídající POEMS syndromu .....	72
4.3 Stanovení diagnózy dle mezinárodních kritérií Castlemanovy nemoci ...	73
4.4 Průběh idiopatické multicentrické formy Castlemanovy nemoci .....	78
4.5 Přehled léků používaných pro léčbu multicentrické formy Castlemanovy nemoci .....	79
4.5.1 Glukokortikoidy .....	79
4.5.2 Klasická chemoterapie .....	79
4.5.3 Anti-CD20 protilátka (rituximab) .....	80
4.5.4 IMiDs – imunomodulační léky .....	81
4.5.5 Bortezomib .....	81
4.5.6 Protilátka proti interleukinu 6 a jeho receptoru .....	82
4.5.7 Anakinra .....	84
4.5.8 Cyklosporin, sirolimus a takrolimus .....	85
4.5.9 Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací krvetočivých buněk .....	85
4.6 Doporučení pro léčbu dle mezinárodního doporučení pro léčbu idiopatické multicentrické Castlemanovy nemoci 2018 .....	85
4.6.1 Léčba méně závažné formy (flu-like) idiopatické multicentrické formy Castlemanovy nemoci dle mezinárodního doporučení ....	85
4.6.2 Léčba závažné formy (sepsis-like) idiopatické multicentrické formy Castlemanovy nemoci .....	86
4.7 Prognóza .....	88

4.8	Léčba žen, které mohou potenciálně otěhotnět	88
	Závěry pro praxi	88
<b>5</b>	<b>Onemocnění asociované s imunoglobulinem IgG4: klinické příznaky, diferenciální diagnostika a recentní mezinárodní diagnostická kritéria</b>	<b>95</b>
	<i>(Zdeněk Adam, Luděk Pour, David Zeman, Milan Dastych, Aleš Čermák, Martina Doubková, Šárka Skorkovská, Zuzana Adamová, Zdeněk Řehák, Renata Koukalová, Luděk Pour, Martin Štork, Marta Krejčí, Ivanna Boichuk, Lubica Harvanová Zdeněk Král)</i>	
	Úvod	95
5.1	Historie poznání IgG-RD	96
5.2	Epidemiologie IgG4-RD	98
5.3	Patofyziologie	98
5.4	Klinické projevy	99
5.4.1	Pankreas	101
5.4.2	Žlučové cesty, žlučník a játra	102
5.4.3	Štítná žláza	102
5.4.4	Slinné žlázy	103
5.4.5	Orbity a orbitální adnexa	103
5.4.6	Retroperitoneální fibróza a postižení velkých cév	103
5.4.7	Ledviny	104
5.4.8	Pulmonální, mediastinální a pleurální projevy IgG4-RD	105
5.4.9	Lymfatické uzliny	105
5.4.10	Další orgány	105
5.5	Klinické fenotypy IgG4-RD	106
5.6	Typické laboratorní nálezy	107
5.6.1	Eosinofilie	107
5.6.2	Polyklonální hypergamaglobulinemie a další laboratorní nálezy	107
5.7	Diferenciální diagnóza	108
5.7.1	Rozlišení IgG4-RD a idiopatické multicentrické Castlemanovy choroby (iMCD)	108
5.7.2	Rozlišení IgG4-RD a histiocytárních chorob	109
5.8	Stanovení diagnózy	111
5.8.1	Vyšetření podtřídy imunoglobulinů typu IgG (IgG1–IgG4)	112
5.8.2	Plazmablasty v periferní krvi, marker aktivity nemoci	113
5.8.3	Histopatologie	113
5.8.4	Diagnostická kritéria	114
	Závěr	117
<b>6</b>	<b>Onemocnění asociované s imunoglobulinem IgG4 (IgG4-RD): iniciální a udržovací léčba</b>	<b>127</b>
	<i>(Zdeněk Adam, Milan Dastych, Aleš Čermák, Martina Doubková, Šárka Skorkovská, Zdeněk Řehák, Renata Koukalová, Luděk Pour, Martin Štork, Marta Krejčí, Ivanna Boichuk, Lubica Harvanová, Zdeněk Král)</i>	
	Úvod	127
6.1	Přehled léčby	128

6.1.1	Glukokortikoidy	128
6.1.2	Léky ze skupiny „disease-modifying anti-rheumatic drugs“ neboli imunosupresivní léky	128
6.1.3	Rituximab	129
6.1.4	Udržovací léčba onemocnění asociovaného s imunoglobulinem IgG4	131
6.1.5	Další používané léky	132
	Závěr	134
<b>7</b>	<b>Retroperitoneální fibróza</b>	<b>141</b>
	<i>(Zdeněk Adam, Aleš Čermák, Hana Petrášová, Zdeněk Fojtík, Luděk Pour, Marta Krejčí, Martin Krejčí, Martin Štork, Zuzana Adamová, Ivanna Boichuk, Zdeněk Král)</i>	
	Úvod	141
7.1	Definice nemoci a její incidence	141
7.2	Klinické příznaky a laboratorní nálezy	142
7.2.1	Systémové příznaky a bolesti	142
7.2.2	Urologické příznaky	142
7.2.3	Cévní příznaky a komplikace	143
7.2.4	Laboratorní nálezy	144
7.3	Patofyziologie nemoci	145
7.4	Stanovení diagnózy	146
7.4.1	Zobrazovací metody a biopsie	146
7.4.2	Diferenciální diagnóza	147
7.5	Léčba	148
7.5.1	Glukokortikoidy	148
7.5.2	Tamoxifen	149
7.5.3	Klasická imunosupresiva	149
7.5.4	Anti-CD20 monoklonální protilátka – rituximab	150
7.5.5	Tocilizumab a infliximab	151
7.6	Příklad pacienta s retroperitoneální fibrózou	151
	Závěr	154
<b>8</b>	<b>Nemoc Rosai-Dorfman-Destombes</b>	<b>161</b>
	<i>(Zdeněk Adam, Zuzana Adamová, Luděk Pour, Zdeněk Řehák, Renata Koukalová, Zdeněk Král)</i>	
	Úvod	161
8.1	Historie	161
8.2	Epidemiologie	162
8.3	Etiopatogeneze	162
8.4	Nemoci asociované s RDD	163
8.4.1	Vrozené genetické poruchy s predispozicí ke vzniku RDD	163
8.4.2	RDD asociovaná se získanými autoimunitami	163
8.4.3	RDD asociovaná s neoplazmiemi	163
8.4.4	RDD asociovaná s IgG4-related disease (IgG4-RD)	163
8.5	Morfologie	164
8.6	Klinické projevy	165

8.6.1	Nodální forma RDD	165
8.6.2	Kožní forma RDD	165
8.6.3	Neurologická forma (intrakraniální, spinální a oční RDD)	166
8.6.4	RDD v oblasti hlavy a krku	166
8.6.5	Intratorakální forma RDD	166
8.6.6	Retroperitoneální a urologická forma RDD	167
8.6.7	Postižení trávicího traktu RDD	167
8.6.8	Kostní manifestace	167
8.6.9	Hematologické projevy RDD	168
8.6.10	Rozložení postižení dle studie z Mayo Clinic (2021)	168
8.7	Základní vyšetření	169
8.7.1	Morfologické a molekulárně biologické vyšetření tkáně	169
8.8	Léčba	170
8.8.1	Sledování bez léčby	170
8.8.2	Operace	170
8.8.3	Glukokortikoidy	170
8.8.4	Cyklosporin a sirolimus	170
8.8.5	Chemoterapie	171
8.8.6	Kladribin	171
8.8.7	Imunomodulační léčba	172
8.8.8	Rituximab	173
8.8.9	Cílená léčba	174
8.8.10	Radioterapie	174
8.9	Léčba a průběh nemoci	174
	Závěr	175

## 9 Monoklonální gamapatie nejistého významu a monoklonální gamapatie klinického významu ..... 185

(Zdeněk Adam, David Zeman, Luděk Pour, Lubica Harvanová,  
Marta Krejčí, Ivanna Boichuk, Martin Štork, Martin Krejčí)

	Úvod	185
9.1	Členění termínu MGCS	185
9.2	Monoklonální gamapatie nejistého významu (MGUS)	186
9.2.1	Historie vzniku termínu MGUS	186
9.2.2	Myelom vzniká transformací z MGUS	186
9.2.3	Prevalence MGUS	187
9.2.4	MGUS typu IgM a non-IgM	187
9.2.5	Monoklonální gamapatie tvořená pouze lehkými řetězci	188
9.2.6	Osoby se zvýšeným rizikem výskytu MGUS	189
9.2.7	Monoklonální gamapatie nejistého významu typu IgG, IgA a monoklonální gamapatie tvořená pouze lehkými řetězci: diagnostická kritéria	189
9.2.8	Jiné lymfoproliferace provázené přítomností monoklonálního imunoglobulinu	193
9.2.9	Častější přítomnost monoklonálního imunoglobulinu u některých chorob	193
9.2.10	Riziko transformace MGUS v mnohočetný myelom	193

9.2.11	Další rizika provázející jedince s MGUS	194
9.2.12	Sledování pacientů s MGUS	195
9.3	Monoklonální gamapatie klinického významu (MGCS)	196
9.3.1	Definice MGCS a klasifikace	196
9.3.2	MGCS způsobená depozity kompletní molekuly M-Ig nebo jejích částí	203
9.3.3	MGCS způsobená protilátkovou aktivitou M-Ig	204
9.3.4	MGCS způsobená alternativní cestou aktivace komplementu	206
9.3.5	MGCS způsobená zvýšenou tvorbou cytokinů	207
9.3.6	MGCS s nejasným patofyziologickým mechanismem	207
9.3.7	Monoklonální gamapatie laboratorního významu	209
9.3.8	Jak lze tyto případy rozpoznat a jak je léčit?	210
Závěr		213

## 10 Syndrom Schnitzlerové ..... 227

(Zdeněk Adam, David Zeman, Luděk Pour, Yvanna Boichuk)

Úvod		227
10.1	Historie nemoci	227
10.2	Poddiagnostika syndromu Schnitzlerové	228
10.3	Patofyziologická podstata nemoci	229
10.3.1	Autoinflamatorní podstata nemoci	229
10.3.2	S monoklonálním imunoglobulinem asociované onemocnění	230
10.4	Klinické, zobrazovací a laboratorní projevy syndromu Schnitzlerové	230
10.4.1	Kožní projevy syndromu Schnitzlerové	230
10.4.2	Zánětlivé projevy syndromu Schnitzlerové	233
10.4.3	Bolesti kloubů a kostí při syndromu Schnitzlerové	233
10.4.4	Změny struktury skeletu provázející syndrom Schnitzlerové	233
10.4.5	Další příznaky syndromu Schnitzlerové	238
10.4.6	Laboratorní nálezy u syndromu Schnitzlerové	238
10.4.7	Syndrom Schnitzlerové i bez monoklonálního IgM	238
10.4.8	Doporučený rozsah laboratorního vyšetření při podezření na syndrom Schnitzlerové	239
10.4.9	Charakteristika nemoci z pracovišť v Evropě	239
10.4.10	Soubor pacientů	239
10.5	Stanovení diagnózy syndromu Schnitzlerové	243
10.5.1	U kterých pacientů vyslovit podezření na syndrom Schnitzlerové?	243
10.5.2	Diagnostická kritéria	243
10.5.3	Diferenciální diagnóza	245
10.5.4	Možnost transformace monoklonální gamapatie typu IgM do Waldenströmovy makroglobulinemie	247
10.6	Přehled léčebných možností syndromu Schnitzlerové	247
10.6.1	Anakinra	247
10.6.2	Canakinumab	249
10.6.3	Tocilizumab	249
10.6.4	Transplantace krvetvorné tkáně	250

10.7	Prognóza .....	250
	Závěr .....	251
<b>11</b>	<b>Waldenströмова makroglobulinemie .....</b>	<b>261</b>
	<i>(Zdeněk Adam, Luděk Pour, David Zeman, Lubica Harvanová, Marta Krejčí, Martin Krejčí, Martin Štork, Ivana Boichuk, Viera Sandecká Zdeněk Král)</i>	
	Úvod .....	261
11.1	Epidemiologická data .....	261
11.2	Příznaky nemoci .....	262
11.2.1	Příznaky typické pro maligní lymfomy infiltrující kostní dřeň .....	262
11.2.2	Příznaky způsobené tvorbou monoklonálního imunoglobulinu IgM .....	263
11.2.3	Koagulopatie .....	265
11.2.4	Kryoglobulinemie .....	265
11.3	Stanovení diagnózy .....	268
11.4	Léčba .....	270
11.4.1	Léčba v letech minulých .....	271
11.4.2	Přínos anti-CD20 protilátek pro léčbu MW .....	272
11.4.3	Bendamustin .....	277
11.4.4	Použití léků u MW, které se standardně používají pro léčbu myelomu .....	280
11.4.5	Ibrutinib .....	281
11.4.6	Venetoclax .....	283
11.4.7	Transplantace .....	283
	Závěr .....	283
<b>12</b>	<b>Plazmocelulární malignity .....</b>	<b>295</b>
	<i>(Zdeněk Adam, Luděk Pour, David Zeman, Lubica Harvanová, Marta Krejčí, Martin Krejčí, Martin Štork, Ivana Boichuk, Viera Sandecká)</i>	
	Úvod .....	295
12.1	Epidemiologie .....	296
12.2	Problémy s časnou diagnostikou a edukační aktivita České myelomové skupiny .....	296
12.3	Popis příznaků označených akronymem CRAB .....	297
12.3.1	C – hyperkalcemie .....	297
12.3.2	R – renal disease, poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem .....	298
12.3.3	A – anemie .....	300
12.3.4	B – bone disease, kostní poškození .....	300
12.4	Popis dalších příznaků mimo CRAB .....	301
12.4.1	Neurologické projevy MM .....	301
12.4.2	Hyperviskozita .....	302
12.4.3	Kryoglobulinemie .....	302
12.4.4	Imunodeficit .....	302
12.4.5	Mnohočetným myelomem indukovaná systémová zánětlivá reakce se zvýšenou hodnotou CRP .....	303

12.4.6	Koagulopatie, trombembolické a hemoragické komplikace . . . . .	303
12.4.7	Kožní projevy . . . . .	303
12.4.8	Ovlivnění laboratorních metod monoklonálním imunoglobulinem . . . . .	303
12.4.9	Extramedulární myelom . . . . .	303
12.5	Stanovení diagnózy . . . . .	305
12.6	Léčba mnohočetného myelomu (MM) . . . . .	308
12.6.1	Medikamentózní léčba MM . . . . .	309
12.6.2	Radioterapie . . . . .	310
12.6.3	Operační léčba . . . . .	311
12.6.4	Podpůrná léčba . . . . .	312
12.6.5	Psychické aspekty chronické nemoci . . . . .	312
12.7	Prognóza . . . . .	312
12.8	Solitární plazmocytom . . . . .	313
12.9	Plazmocelulární leukemie . . . . .	315
<b>Rejstřík</b>	. . . . .	<b>327</b>
<b>Souhrn</b>	. . . . .	<b>335</b>
<b>Summary</b>	. . . . .	<b>336</b>

## Seznam použitých zkratk

AIH	autoimunitní hepatitida
AIHA	autoimunitní hemolytická anemie
ALP	alkalická fosfatáza
ALPS	autoimunitní lymfoproliferativní syndrom
AML	akutní myeloidní leukemie
ANA	antinukleární protilátky (antinuclear antibodies)
ANCA	protilátky proti cytoplazmě neutrofilů (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies)
ANF	antinukleární faktor
AOSD	Stillova choroba dospělých (adult-onset Still's disease)
BCNU	karmustin
BNP	mozkový natriuretický peptid (brain natriuretic peptide)
CANOMAD	chronická ataxie, neuropatie, oftalmoplegie při IgM-MGUS, chladových aglutininech a anti-disialosylových protilátkách
CAP	alternativní cesta komplementu (complement alternative pathway)
CAPS	periodický syndrom asociovaný s kryopyrinem (cryopyrin associated periodic syndrome)
CAR-T	T-lymfocyty s chimérickým antigenním receptorem (chimeric antigen receptor T-cells)
CB	celková bílkovina
CD	Castlemanova choroba (Castleman disease)
CINCA	chronický infantilní neurologický kožní a kloubní syndrom (chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome)
CK	kreatinínáza
CLL	chronická lymfatická leukemie
CMG	Česká myelomová skupina (Czech myeloma group)
CMV	cytomegalovirus
CNS	centrální nervový systém
CR	kompletní remise (complete response)
CRAB	hyperkalcemie, renální insuficience, anemie, postižení kostí
CRP	C-reaktivní protein
CT	výpočetní tomografie
dg.	diagnóza
DIRA	deficit antagonisty IL-1 receptoru (interleukin-1 receptor antagonist)
DLBCL	difuzní velkobuněčný lymfom (diffuse large B-cell lymphoma)
DMARDs	imunosupresivní léky (disease-modifying anti-rheumatic drugs)
EBV	virus Epstein-Barr
ECD	Erdheimova-Chesterova nemoc
ELISA	enzymová imunisorpční analýza (enzyme-linked immunosorbent assay)
ELP	elektroforéza (electrophoresis)
EMA	European Medicines Agency
EMN	European Myeloma Network
EMP	extramedulární plazmocytom
ENA	extrahovatelné nukleární antigeny
ERCP	endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie



FAPI	inhibitor fibroblastového aktivačního proteinu (fibroblast activation protein inhibitor)
FCAS	familiární chladový autoinflamatorní syndrom (familial cold autoinflammatory syndrome)
FCU	familiární chladová kopřivka (familial cold urticaria)
FDA	Food and Drug Administration
FDG	fluorodeoxyglukóza
FISH	fluorescenční <i>in situ</i> hybridizace
FLC	volné lehké řetězce (free light chain)
FMF	familiární středozevní horečka (familial mediterranean fever)
FUO	horečka nejasného původu (fever of unknown origin)
FW	sedimentace erytrocytů (Fahraeusova-Westergrenova metoda)
GIT	gastrointestinální trakt
HCDD	choroba z depozit těžkých řetězců (heavy-chain deposition disease)
HCV	hepatitida typu C
HD	vysoká dávka (high dose)
HHV	lidský herpesvirus
HIDS	hyper-IgD syndrom
HIV	lidský virus imunitní nedostatečnosti
HRCT	výpočetní tomografie s vysokým rozlišením (high-resolution computed tomography)
HUS	hemolyticko-uremický syndrom
IEF	izoelektrická fokusace
Ig	imunoglobulin
IgG4-RD	onemocnění asociované s IgG4 (IgG4-related disease)
IgG4-ROD	onemocnění oka asociované s IgG4 (IgG4-related ophthalmic disease)
IL	interleukin
iMCD	idiopatická multicentrická Castlemanova choroba
IMiDs	imunomodulační léky
IMWG	International Myeloma Working Group
ITP	imunitní trombocytopenická purpura
LANA	latentní nukleární antigen
LC	lehké řetězce (light chain)
LCDD	choroba z depozit lehkých řetězců (light-chain deposition disease)
LCH	histiocytóza z Langerhansových buněk (Langerhans cell histiocytosis)
LD	laktátdehydrogenáza
LHCDD	choroba z depozit lehkých a těžkých řetězců (light- and heavy-chain deposition disease)
LPD	lymfoproliferativní onemocnění (lymphoproliferative disease)
MAG	glykoprotein asociovaný s myelinem (myelin-associated glycoprotein)
MALT	slizniční lymfatická tkáň (mucosa-associated lymphoid tissue)
MCD	multicentrická Castlemanova choroba
MDS	myelodysplastický syndrom
MGCS	monoklonální gamapatie klinického významu (monoclonal gammopathy of clinical significance)
MGUS	monoklonální gamapatie nejistého významu (monoclonal gammopathy of undetermined significance)

MIDD	onemocnění způsobené depozity monoklonálního imunoglobulinu (monoclonal immunoglobulin deposition disease)
MIP	projekce s maximální intenzitou (maximum intensity projection)
MKN	mezinárodní klasifikace nemocí
MM	mnohočetný myelom
MMF	mykofenolát mofetil
MR	magnetická rezonance
MR	minimální léčebná odpověď (minimal response)
MW	Waldenströmova makroglobulinemie (morbus Waldenström)
MWS	Muckleův-Wellsův syndrom
NF	nukleární faktor
NT-proBNP	N-terminální prohormon natriuretického peptidu
NOMID	multisystémové zánětlivé onemocnění se začátkem v novorozeneckém věku (neonatal onset multisystem inflammatory disease)
ORL	otorhinolaryngologie
ORR	celková četnost léčebných odpovědí (overall response rate)
OS	celkové přežití (overall survival)
PCL	plazmocelulární leukemie
PCR	polymerázová řetězová reakce (polymerase chain reaction)
PD	progrese nemoci (progressive disease)
PDGF	růstový faktor z destiček (platelet derived growth factor)
PET/CT	vyšetření pozitronovou emisní tomografií v kombinaci s výpočetní tomografií
PET/MR	vyšetření pozitronovou emisní tomografií v kombinaci se zobrazením magnetickou rezonancí
PFS	přežití bez progrese (progression free survival)
PGNMID	proliferativní glomerulonefritida s depozity monoklonálního imunoglobulinu (proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits)
POEMS	polyneuropatie, organomegalie, endokrinopatie, monoklonální gamapatie, kožní změny
PR	parciální remise (partial response)
PTV	plánovací cílový objem (planning target volume)
RDD	Rosaiova-Dorfmanova-Destombova nemoc
RF	revmatoidní faktor
RPF	retroperitoneální fibróza
RR	četnost léčebných odpovědí (response rate)
RTG	rentgen
SBP	solitární kostní plazmocytom (solitary bone plasmocytoma)
SD	stabilizace nemoci (stable disease)
SI	sakroiliakální
SJIA	systémová juvenilní idiopatická artritida
SLE	systémový lupus erythematoses
SP	solitární plazmocytom
SS	Sjögrenův syndrom
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv

TAFRO	trombocytopenie, ascites, (myelo)fibróza, renální insuficience, organomegalie
TBC	tuberkulóza
TCR	T-buněčný receptor
TEMPI	teleangiektázie, erytrocytóza se zvýšenou koncentrací erythropoetinu, monoklonální gamapatie, perinefritická kolekce tekutiny, intrapulmonální zkratky
TGF	transformující růstový faktor (transforming growth factor)
TNF	faktor nádorové nekrózy (tumor necrosis factor), kachektin
TSH	tyreotropin
TTNT	interval do další léčby či smrti (time to next treatment or death)
TTP	trombotická trombocytopenická purpura
UCD	unicentrická Castlemanova choroba
UZ	ultrazvuk
VEGF	vaskulární endoteliální růstový faktor
VGPR	velmi dobrá parciální remise (very good partial response)
WHO	World Health Organization

## Předmluva

Lidské tělo se brání svým nepřítelům pomocí buněčné imunity a tvorbou protilátek. Výraznější zvýšení protilátek se obvykle promítne i do zvýšené hodnoty celkové bílkoviny, proto by vyšetření celkové bílkoviny mělo být součástí každého laboratorního vyšetření pacienta s nejasnou příčinou jeho potíží.

Jestliže se prokáže zvýšení celkové bílkoviny, je nutno vyšetřit koncentrace imunoglobulinů IgG, IgM a IgA, protože zvýšení některého z nich může být příčinou nárůstu hodnoty celkové bílkoviny.

Pokud je zjištěna zvýšená hodnota kteréhokoliv imunoglobulinu, musí další vyšetření zodpovědět otázku, zda se jedná o monoklonální imunoglobulin, nebo polyklonální imunoglobulin. Diferenciální diagnostice zvýšené hodnoty monoklonálního imunoglobulinu se věnuje poměrně hodně publikací, namátkou zmíníme jen doporučení České myelomové skupiny pro jednotlivé choroby spojené s monoklonální gamapatií.

Příčin polyklonálního zvýšení imunoglobulinů je podstatně více než v případě monoklonálního imunoglobulinu; lze je rozdělit do následujících kategorií:

- choroby jater,
- autoimunitní choroby a systémové nemoci pojiva,
- granulomatózní choroby (sarkoidóza) a vaskulitidy,
- infekce a infekční záněty,
- krevní choroby maligní i nemaligní,
- karcinomy a sarkomy,
- vzácné choroby, v jejichž etiopatogenezi má zásadní roli získaná porucha imunity, které ale nemají charakter autoimunitní či autoinflamatorní choroby; jedná se o následující čtyři nemoci: Castlemanova choroba, s imunoglobulinem IgG4 asociované onemocnění, idiopatická retroperitoneální fibróza a Rosaiova-Dorfmanova choroba,
- jiné vzácnější příčiny polyklonální hypergamaglobulinemie.

Tato knížka se zaměřila právě na sedmou z výše uvedených skupin chorob provázených polyklonální hypergamaglobulinemií a dále na choroby s monoklonální gamapatií.

Vedly nás k tomu následující důvody:

- S imunoglobulinem IgG4 asociované onemocnění (IgG4-related disease, IgG4-RD) bylo rozpoznáno teprve počátkem tohoto tisíciletí, první mezinárodně dohodnutá terminologie pro tuto chorobu byla zveřejněna v roce 2012 a doporučení pro léčbu až v posledních letech.
- Morfologické znaky: Přítomnost plazmocytů exprimujících podtřídu (angl. subclass) imunoglobulinu IgG4 je typická pro IgG4-RD, ale záhy bylo zjištěno, že plazmocyty s tímto znakem jsou exprimovány také u Castlemanovy choroby a Rosaiovy-Dorfmanovy choroby, což ztížilo diferenciální diagnostiku těchto tří chorob.
- Přesná diferenciální diagnostika je důležitá, protože pro každou z těchto tří chorob máme dnes specifický lék. Pro Castlemanovu chorobu je to nově siltuximab, který má pro léčbu této choroby oficiální registraci, pro Rosaiovu-Dorfmanovu chorobu je to kladribin. Existují však také některé léky, které jsou účinné u všech tří chorob. Jedná se o rituximab, imunosupresivně působící léky a zřejmě i imunomodulační léky. U všech chorob tvoří dominující laboratorní i klinickou charakteristiku systémové zánětlivé projevy, takže na tyto tři nemoci je nutné pomyslet u každého

pacienta, který splňuje diagnózu „horečky nejasného původu“ neboli fever of unknown origin (FUO).

- K těmto chorobám s dominující polyklonální hypergamaglobulinemií jsme přidali informace o monoklonální gamapatii nejasného významu (MGUS) a poměrně nové jednotce, monoklonální gamapatii klinického významu (MGCS). Z této skupiny nemocí (MGCS) jsme vybrali jednu chorobu, syndrom Schnitzlerové. Domníváme se totiž, že mezi obyvateli ČR je více pacientů s tímto syndromem, než je diagnostikováno. Patří do stejné skupiny nemocí jako Stillova choroba dospělých, kterou učebnice interny často zmiňují na rozdíl od syndromu Schnitzlerové, a proto jsme jej také přidali do této publikace.
- Syndrom Schnitzlerové se může transformovat do symptomatické Waldenströmovy makroglobulinemie, a tak i této nemoci je věnována samostatná kapitola stejně jako mnohočetnému myelomu.

A tak vznikla tato monografie, obsahující celkem 12 kapitol, zaměřená na diagnostiku a léčbu právě těchto vybraných nemocí provázených polyklonální gamapatií a dále pak klinických jednotek s monoklonální gamapatií.