

PROBLÉM DIFERENCIÁLNEJ DIAGNÓZY A LIEČBY WALDENSTRÖMOVEJ MAKROGLOBULINÉMIE

THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND TREATMENT OF WALDENSTRÖM MACROGLOBULINAEMY

¹SAKALOVÁ, A., ²ŠKULTÉTY, J., ³ŠKULTÉTYOVÁ, D., ⁴MISTRÍK, M., ⁴GAŽOVÁ, S., ⁴CHABROŇOVÁ, I.

¹SLOVENSKÁ POSTGRADUÁLNA AKADEMIA MEDICÍNY, BRATISLAVA

²I. CHIRURGICKÁ KLINIKA FN, BRATISLAVA

³SLOVENSKÝ ÚSTAV SRDČOVO-CIEVNÝCH CHORÔB, BRATISLAVA

⁴KLINIKA HEMATOLOGIE A TRANSFUZIOLOGIE FN, BRATISLAVA

Súhrn: Podáva sa prehľad súčasných poznatkov o Waldenströmovej makroglobulinémii ako zriedkavej podskupiny difúzných nehodgkinových lymfómov (imunocytómov). Tento proces sa klinicky prejavuje IgM paraproteínémiou, refrakternou anémiou, slizničnými krvácami, lymfadenopatiou, vaskulitídou a hyperviskóznym syndrómom. Podmieňuje ho zhubná proliferácia B lymfocytov intermediárnej zrelosti a lymfoplazmatických buniek so zablokovaním ich apoptózy. Na základe dlhodobého sledovania súboru 44 chorých autori zdôrazňujú, že má v porovnaní s inými lymfómami s nízkym rizikom kratší medián prežitia (55-59 mesiacov) a vysoký výskyt karcinómu. Upozorňujú na správnu diferenciálnu diagnózu (maligné reaktívne IgM paraproteínémie pri karcinómoch, benigné - idiopatické, autoimúne). V uvedenom súbore sa karcinóm zistil v 15,9% (najmä karcinóm pľúc, žalúdka, čreva).

Kľúčové slová: Waldenströмова makroglobulinémia, lymfoprolifera tívny syndróm, IgM paraproteínémie, imunocytóm

Summary: Waldenström macroglobulinaemy is a rare subgroup of diffuse non-Hodgkin lymphomas (immunocytomas). This process clinically demonstrates IgM paraproteinaemy, refractory anemia, mucosal bleedings, lymphadenopathy, vasculitis and hyperviscosity syndrome. It is caused by malignant proliferation of intermediary mature B-lymphocytes and of lymphoplasmatic cells with apoptosis block. According to the long-term follow-up of 44 patients, a shorter survival median in comparison (55-59 months) with other lymphomas and higher incidence of cancer are stressed. The authors emphasize the correct differential diagnosis /malignant reactive IgM paraproteinaemias in cancer (benign - idiopathic, autoimmune). In this group of patients, cancer was found in 15.9% (mostly lung, stomach and gut cancer)

Keywords: Waldenström macroglobulinaemy, lymphoproliferative syndrome, IgM paraproteinaemy, immunocytoma

V r. 1944 Waldenström ako prvý opísal klinický obraz makroglobulinémie (WM). Tento zriedkavý proces sa vyskytuje približne v 2% hematologických zhubných procesov a podmieňuje ho zhubná monoklonová transformácia B lymfocytov. Klinicky sa prejavuje anémiou, paraproteínémiou IgM, lymfadenopatiou, splenomegaliou. Strata na váhe, slabosť, časté krvácania do slizníc a kože, periférna neuropatia, vaskulitída a syndróm zvýšenej viskozity sa pridružujú v priebehu niekoľkých mesiacov (aj rokov) a zapríčiňujú orgánové komplikácie (tab.1). WM sa zaraďuje do skupiny imunocytómov - difúzných podtypov Nehodgkinových lymfómov (NHL). V dreni sú zmmnožené lymfoplazmacytoidné bunky a plazmatické bunky, ktoré spolu produkujú IgM paraproteín (asi v 95 %). WM možno považovať z cytologického obrazu za hybrid lymfómového procesu s myelómovým ale je samostatnou nosologickou jednotkou NHL s klinickými znakmi hemoblastózy, pripomínajúcej niekedy CLL alebo začínajúci mnohopočetný myelóm (MM). (1,2)

Pri historickom sledovaní vývoja poznatkov o NHL je potrebné zdôrazniť, že ich počet v súčasnosti narastá a súvisí s patologickou imunitnou odpoveďou organizmu na faktory vonkajšieho prostredia, pričom nemožno vylúčiť aj genetickú predispozíciu. Morfológické klasifikácie lymfómov v sedemdesiatych rokoch vystriedali imunologické klasifikácie (Kiel-ska a najnovšia REAL - Revised European - American Classification of Lymphoid Neoplasms). Ich základom je

imunofenotypizácia membránových receptorov na dreňových a cirkulujúcich lymfocytoch prietokovou cytometriou s použitím monoklonových protilátok.

Tab. 1: Klinické príznaky a orgánové zmeny u chorých s Waldenströmovou makroglobulinémiou

anémia	90 %
trombocytopénia	50 %
slabosť	41 %
krvácania	31 %
strata na váhe	18 %
periférna neuropatia	12 %
hyperviskóznny sy	10 %
infekcie	8 %
bolesti v kostiach	4 %
Raynaudov sy	3 %
asymptomatický priebeh	9 %
IgM paraproteín >10g/l	70 %
hepatomegalia	41 %
splenomegalia	40 %
infiltrácia kostnej drene	90 %
hypoplázia kostnej drene	10 %
uzlinový sy	36 %
retinopatia	29 %
vaskulitída a kožná purpura	13 %
polyradiculoneuritis	18 %
kryoglobulinémia	5 %

Paladini et al. 1986, (13)

Sakalová et al. 1994 (6)

Tab. 2: „Working“ klasifikácia non-Hodgkinových lymfómov

	B-NHL
Nízke riziko I	CLL/ML z malých Ly lymfoplazmocytový lymfóm (Waldenströмова makroglobulinémia) leukémia „hairy-cell“ splenický malobunkový lymfóm lymfóm z marginálnej zóny z folikulového centra extranodálny lymfóm typu MALT (mucosa associated lymphatic tissue)
Stredné riziko II	prolymfocytová leukémia plazmocytóm (MM) veľkobunkový a zmiešaný lymfóm (z marginálnej zóny a folikulový)
Vysoké riziko III	imunoblastový (difúzny) lymfóm tymóm „Burkitt-like“ lymfóm lymfoblastový lymfóm Burkittov lymfóm plazmocefalárna leukémia

(Internat. Lymphoma Study
Group, Blood 87, 1997, 3909)

Klasifikácie v rukách skúseného patológa a klinika umožňujú triedenie NHL na kategóriu s dobrou prognózou (indolentných), intermediárnych (agresívnych) a vysoko agresívnych lymfómov. (tab.2) Z prognostického hľadiska sú dôležité aj ďalšie faktory (vek, hodnoty IgM, infekcie, orgánové poruchy) určujúce vyhladky na vyliečenie resp. na dĺžku remisie. Imunohistochemické štúdie Bartla a Burkhardta (1984) a ďalších (4,5) delia imunocyty podľa cytologického typu v kostnej dreni na skupinu s proliferáciou lymfoidnou, lymfoplazmocytoidnou ale najčastejšie je lymfoplazmocytový. Polymorfny a imunoblastový variant môžu mať charakter agresívneho lymfómu s postihnutím lymfatických uzlín a extranodálnym šírením najmä v oblasti orbitálnej, bukalnej, slinných žliaz, kože a gastrointestinálnych orgánov.

Diagnostika

Popri základných hematologických a biochemických vyšetreniach je základom cytologická a histologická diagnostika kostnej drene event. lymfatickej uzliny. Infiltráty môžu mať charakter lymfocytový, lymfoplazmocytový alebo lymfoplazmocytoidný. Môže sa však zistiť v niektorých prípadoch iba tzv. suchý náter, pretože nádorové bunky v dreni vzájomne adherujú a tvoria ložiskovité infiltráty.

Lymfoplazmocytoidné bunky sa podobajú lymfocytom ale majú nepravidelný tvar a bohatšiu bazofilnú cytoplazmu. Pri WM sa častejšie vyskytujú mikroplazmocity s okrúhlym kondenzovaným jadrom, chromatinom a chudobnejšou bazofilnou cytoplazmou ale môžu mať aj asynchróniu dozrievania podobne ako pri MM. (obr.1) Zvýšená intracytoplazmatická tvorba IgM sa môže dokázať imunoperoxidázovou reakciou ale najčastejšie sa používa imunofluorescenčný dôkaz. Imunologickou fenotypizáciou sa na membránach dokáže prítomnosť receptorov pre B ly (pozitívna väzba s monoklónovou protilátkou CD19,20,21,23,24, resp. pre plazmatické bunky (CD38 a CD138).

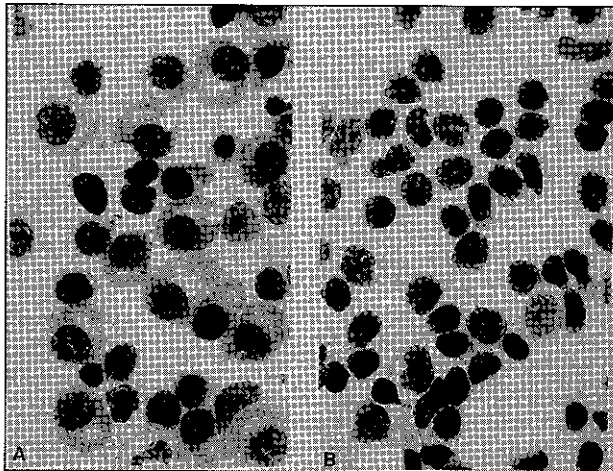
Okrem cytologickej a imunohistochemickej diagnostiky sa v diagnostike využívajú cytogenetické vyšetrenia, PCR metódy a neinvazívne metódy pre posúdenie orgánového postihnutia. (6,7)

Problém variability WM súvisí so skutočnosťou, že tieto nádory vznikajú z nádorovej transformácie B buniek zodpovedajúcich za humorálnu odpoveď organizmu, počnúc od sekrécie cytokínov, od adhezívnych kontaktov T a B lymfocytov s glykoproteínovými receptormi stromálnych buniek a iných tkanív. Práve imunocyty sú takouto „medzistanicou“ infor-

Obr. 1: Histologické podtypy pri Waldenströmovej makroglobulinémii

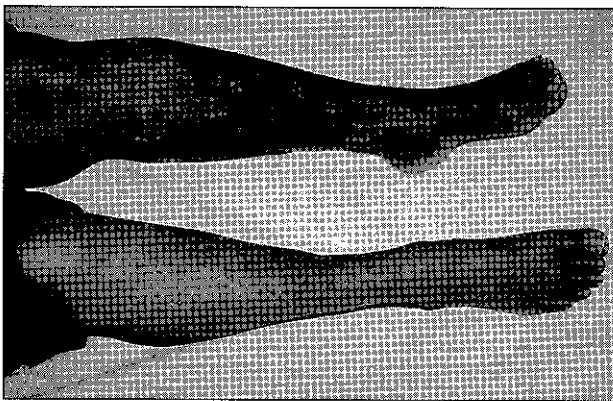
A Typ lymfoplazmocytový
Zmnožené plazmocity (niekedy so znakmi asynchrónie dozrievania) vyžadujú dif. dg. vylúčenie mnohopočetného myelómu.

B Typ lymfoplazmocytoidný
Popri lymfocytoch sú zmnožené bunky lymfoplazmocytoidné (veľkosťou podobné lymfocytom, majú nepravidelný tvar a bazofilný lem cytoplazmy).



Obr. 2: Obráz vaskulitídy a posttrombotického syndrómu u 56ročnej pacientky s IgM paraproteínémiou a kryoglobulinémiou.

Dlhodobé zlepšenie sa dosiahlo po enzymoterapii (Wobenzym).



mácií pre špecifickú humorálnu odpoveď na antigén. Opakované antigénové stimulácie určitého klonu lymfocytov (vírusové, bakteriálne, chemické, fyzikálne) môžu viesť ku monoklónej transformácii B lymfocytov a vzniku CLL, NHL, MM, autoimúneho procesu resp. reaktívnemu lymfoproliferatívnemu syndrómu s paraproteínémiou.

Pri sledovaní literárnych údajov v porovnaní s inými NHL, CLL alebo MM je pomerne málo údajov o WM. Z dosiaľ najväčšieho súboru 1403 chorých s NHL, ktorý bol sledovaný v rámci multicentrického výskumu Medzinárodnej lymfómovej štúdie v 9 centrách (USA, Európa, 1997) sa LP imunocytóm zistil iba u 16 chorých (1,2 %) s mediánom prežitia 55 mesiacov. V ďalších súboroch sa hodnotia iba malé počty chorých s WM resp. sa poukazuje na závažné kazuistiky. (3)

V klinickej praxi môže nastať diagnostický omyl medzi WM a syndrómom monoklónej gamapatie nejasného významu (MGUS) z tých dôvodov, že začiatok WM je často asymptomatický. Na WM poukazuje vysoká FW, IgM paraproteín (najčastejšie kappa) v hodnotách nad 15 g/l (medián $29,3 \pm 10,5$), podkožné a slizničné krvácania, anémia, lymfadenopatia. Tieto sa zistia niekedy náhodne. Pri progresii ochorenia sa zvyšuje slabosť, strata na váhe, časté infekty (z deficitu polyklonálnych Ig), recidivujúce vaskulitídy, trombózy dolných končatín, senzomotorická neuropatia, Raynaudov syndróm, hepatosplenomegalia alebo príznaky z hyperviskózneho synd-

rómu. (obr.2) V klinickej praxi môže nastať omyl v tom, že IgM paraproteínemia sa jednoznačne posúdi ako WM bez vylúčenia reaktívnej IgM paraproteínémie pri nádorovom procese (paraneoplastická). (6,7)

Diferenciálna diagnóza

Pri súčasnom zvýšenom výskyte karcinómov a hemoblastóz je nutné každú monoklonovú gamapatiu ale najmä typ IgM kompletne vyšetriť a z dif. dg. hľadiska rozhodnúť medzi reaktívnou (karcinóm, autoimúnne procesy), benignou (MGUS) a malignou (NHL, imunocytóm, WM, MM). (tab.3,4) (10,15) Príčinou paraproteínemii pri maligných procesoch je patologická protilátková odpoveď B ly na nádorový antigén ale aj autokrinná aktivita nádorovej bunky, ktorá sekréciou tumor nekrotizujúceho faktora (TNF alfa), interleukínov (najmä IL 1,6) stimuluje ich zvýšenú proliferáciu a diferenciáciu lymfocytov na imunocyty. (8,9) V kaskáde cytokínov dôležitú úlohu zastáva transforming growth factor - beta (TGF beta), ktorý reguluje a antagonisticky pôsobí na rastové faktory, TNF alfa, IL 6 a podporuje fibrózu kostnej drene. TGF beta inhibuje normálnu imunitnú odpoveď, môže sa podieľať na progresii nádorov stimuláciou angiogenézy alebo tvorby stromálnych buniek. (16)

Pri diferenciálnej diagnóze WM prichádzajú do úvahy predovšetkým epitelové karcinómy pľúc, tráviaceho ústrojenstva, adenokarcinóm obličky, štítnej žľazy, prostaty. Výskyt IgM reaktívnych gamapatií sa odhaduje rôzne od 1-20%. Pri hľadaní príčiny je nutné upozorniť, že primárny nádor v začiatčom štádiu môže byť utajený avšak prejavy autokrinné a parakrinnej aktivity nádorových buniek (paraproteín, anémia, recidivujúce vaskulitidy, trombózy, vysoká FW, periférna neuropatia) vyžadujú kompletnú diagnostiku.

Ak sa vyskytuje MGUS vo veku pod 60 rokov (1-2 % populácie) sa pravidelne sleduje z hľadiska rizika solidných nádorov, maligného lymfómu, CLL alebo MM. MGUS vo veku nad 70 rokov sa pohybuje nad 5 % a môže súvisieť s poklesom imunitnej rovnováhy medzi T a B ly (invológia týmusu, pokles regulačných funkcií T ly). (8)

V skupine zhubných hematologických procesov sa paraproteín IgM pomerne často vyskytuje pri CLL, pri lymfómoch z malých lymfocytov (až 100x častejšie ako u zdravých). Pri Burkittovom lymfóme v skupine 25 chorých ho našli v 50 %, zriedka sa vyskytuje pri imunoblastovom lymfóme, pri Hodgkinovom lymfóme. Výskyt plazmocytómu IgM je zriedkavý (asi u 2 %) a od WM a MGUS sa líši najmä osteolytickými zmenami. (10)

Pri akútnych leukémiách alebo pri myeloproliferatívnom syndróme sa v rámci imunitných porúch môže tvoriť paraproteín IgM najmä po transplantácii kostnej drene.

Pri autoimúnnych systémových procesoch napr. reumatoidnej artritíde, chronickej hepatitíde, aplastickej anémii, perniciózne anémii, autoimúnnej hemolytickej anémii sa častejšie vyskytuje paraproteín IgG. Výnimkou je chladový typ autoimúnnej hemolytickej anémie s prítomným IgM paraproteínom, ktorý upozorňuje na možnosť asociácie anémie s CLL alebo iným NHL. Na možnosť paraproteínémie IgM treba myslieť pri AIDS, pri recidivujúcich vírusových, bakteriálnych a parazitárnych procesoch. U chorých s periferálnou neuropatiou, mnohonásobnou sklerózou, myastheniou gravis, hereditárnou angioedémou sa odhaduje výskyt IgM paraproteínu asi v 5%. (tab.5) (8)

Vlastné pozorovania:

V rokoch 1979 - 1999 na Klinike hematológie a transfuziológie v Bratislave sa vytvoril súbor 44 chorých na WM, ktorý je v pomere na mnohopočetný myelóm 44 : 600 (7,3%). (tab.6) V klinickom obraze bola v dobe dg. normocytová anémia u 28 chorých (63,6%), zvýšený paraproteín IgM medzi 25 - 105 g/l u 19 chorých (43%) a medzi 5 - 25 g/l u 25 chorých (57%). Cytologický a histologický náález kostnej drene svedčiaci pre

Tab. 3: Diagnostické kritéria pre MGUS (Kyle, 1989)

paraproteín IgG < 30g/l, IgA < 20g/l
IgM < 10g/l
albumín v sére: v norme
počet zreých typov plazmatických buniek < 5 %
chýba anémia
chýba B.J. proteinúria
bez osteolytických ložísk

Tab. 4: Hodnoty paraproteínov pri tzv. benignej paraproteínemii a Waldenströmovej makroglobulinemii (Tichý, Hrnčír, 1981)

Dg	Typ	Počet	Koncentrácia
MGUS	IgG	167	13,1 ± 5,4
	IgM	27	11,0 ± 3,9
	IgA	32	11,3 ± 3,8
WM	IgM	40	29,3 ± 10,5

Tab. 5: Diferenciálna dg. paraproteínemii

1. Monoklonová gamapatia z neznámej príčiny (MGUS)
2. Maligná pri lymfoproliferatívnych procesoch
mnohopočetný myelóm a jeho varianty (nesekrečný, IgD, IgE, solitárny, extramedulárny, osteosklerotický)
Waldenströmová makroglobulinémia
maligné lymfómy (NHL, Hodgkinov lymfóm, chron. lymfocytová leukémia)
choroba z ťažkých Ig reťazcov
systémová a lokalizovaná amyloidóza
3. Sekundárna
pri nádorových procesoch (karcinóm žalúdka, čreva, pľúc, prostaty a pod.)
autoimúnnych systémových ochoreniach (hemolytická, aplastická a perniciózna anémia, reumatická artritída, vaskulitída, trombocytopenia, cirhóza pečene, Gaucherova choroba)
pri chronických vírusových a bakteriálnych infekciách z rôznych príčin (z imunodeficiencie, po transplantácii kostnej drene, mnohopočetná skleróza, myasthenia gravis, alergická dermatitída)

Tab. 6: Charakteristika súboru 44 chorých na Waldenströmovú makroglobulinemiu

Vek:	22 - 78
Pohlavie:	21 žien : 23 mužov
Anémia:	28 (63,6%)
IgM: (25 - 105 g/l)	19 (43 %)
(5 - 25 g/l)	25 (57 %)
Histologický podtyp:	
lymfoplazmocytový	31 (70,4 %)
lymfoidný	9 (20,4 %)
(lymfoplazmocytoidný)	
hypoplázia kostnej drene	4 (9,2 %)
uzlinový syndróm	4 (9,2 %)
hyperviskózný syndróm	6 (13,6 %)
výskyt karcinómu	7 (15,9 %)

počet zomrelých (1979-1999)	16/44 (36,3 %)
medián prežitia	59 mesiacov
celkové prežitie	1-15 rokov

Tab. 7: Epidemiológia a výskyt maligných lymfómov

populácia:	biela	čierna
NHL	35%	< 20%
MM	18,7%	> 33%
Hodgkinov lymfóm	13%	< 15%
Frekvencia výskytu		
Imunocytóm pomer		16,2%
WM : NHL		1 : 5
WM : MM		1 : 10

Anderson et al (14)

lymfoplazmocytový imunocytóm bol nájdený u 31 chorých (70,4%). V 4 prípadoch (9,2 %) bola nájdená hypoplastická hemopoéza a u 9 chorých (20,4 %) bola mierna lymfoidná infiltrácia.

Z ďalších klinických ukazovateľov bol prítomný syndróm hyperviskozity s potrebou odbremeňujúcich plazmaferéz v 13,6%, výrazná lymfadenopatia v subklavikulárnej oblasti s potrebou rádioterapie v jednom prípade. Latentný priebeh bol zistený u 5 (11,3%) 39 (88,7%) chorých vyžadovalo kombinovanú chemoterapiu. Pri dlhodobej chemoterapii (protokol COP, MOCCA, WMCP) a podpornej liečbe (plazmaferézy, enzýmoterapia - Wobe Mugos alebo Wobenzym) bol rozptýlený priebeh od 1 roka - 15 rokov s mediánom 59 mesiacov. V etape takmer 20 rokov bol počet exitov 16/44 (36,3 %).

V súbore sa počas liečby zmenila diagnóza u 7 chorých (15,9 %) na syndróm IgM paraproteínémie pri nádoroch (2x karcinóm pľúc alebo žalúdka, 1x pečene, 1x tenkého alebo hrubého čreva).

U 1 cudzinca s AIDS a generalizovanou lymfadenopatiou bol príčinou IgM paraproteínémie sekundárny NHL.

U jednej pacientky s WM sa vyskytol ako duplicitná malignita karcinóm uteru a u ďalšej s chladovým typom hemolytickej anémie a IgM paraproteínémie bol príčinou exitu sekundárny karcinóm žalúdka po dlhodobej liečbe cyklofosfamidom. Boli to chorí, u ktorých sa v kostnej dreni nezistila výrazná proliferácia ale iné kritéria (refrakterná anémia, 5-10x zvýšený paraproteín IgM viedli k dg. WM). V dobe diagnózy sme nádorový proces vylúčili u každého pacienta.

Diskusia

Cieľom práce je upozorniť na variabilný priebeh imunocytómov, ktoré ako podskupiny NHL majú lymfómový charakter asi v 4/5 ale v 1/5 sa môžu javiť difúznou infiltráciou kostnej drene a obrazom WM. NHL s ročným prírastkom 13,7/100.000 obyvateľov sú v súčasnosti najčastejšou skupinou hematologických procesov v bielej rase, na druhom mieste je MM a na treťom Hodgkinov lymfóm. (tab.7) V čiernej rase sa vyskytuje na prvom mieste častosti MM. V porovnaní s vysokými číslami uvedených lymfómov je výskyt samotnej WM zriedkavý (1-5 % NHL). Je však problematickým procesom, ktorý

častejšie lieči hematológ (ak sa vôbec pacient s IgM paraproteínómom dispenzarizuje) než onkológ. (14)

V našom súbore v zhode s literárnymi údajmi skupina chorých na WM má medián 59 mesiacov oproti podobným podskupinám NHL v rovnakom štádiu s mediánom prežitia nad 5 rokov v 70 % a najmä veľkej skupine MM s mediánom prežitia 94 mesiacov. Je príčinou zlej prognózy iba vysoký vek alebo komplikácie, ktoré súvisia s neskorou diagnózou? Z našich skúseností sa na krátkom prežití podieľali najmä komplikácie z hyperviskózneho syndrómu a karcinóm. Aj keď najväčšiu pozornosť treba venovať vylúčeniu nádorového procesu, zvýšená FW, dokázaný paraproteín v sére ale aj latentná proteinúria (nad 250 mg/24 h) majú upozorniť na možnosť výskytu NHL, WM, MM.

Je ďalej potrebné vylúčiť syndróm tzv. benignej paraproteínémie. Ak sa vyskytne vo veku okolo 40 rokov je veľmi zriedkavý a niet bezpečných kritérií v odlíšení benignej od malignej paraproteínémie. V súbore 837 sledovaných pre MGUS na Mayo klinike (10) sa počas niekoľkých rokov až 30% transformovalo na maligný proces (MM s amyloidózou, NHL, WM). (11,12)

Ziaľ aj v našom súbore sa vyskytli 7 chorí s IgM paraproteínémiou pri karcinómoch a krátkym prežitím 1 - 2 rokov napriek tomu, že sa tejto problematike špeciálne venujeme. Lymfocytóza, refrakterná anémia a lymfoidná infiltrácia v kostnej dreni v dobe diagnózy nebývajú dostatočne výrazné a môžu sa vyskytnúť aj pri karcinómoch. Je potrebné ďalej upozorniť, že aj časté periférne neuropatie, vaskulitídy a trombózy sa vyskytujú pri oboch procesoch. V nejasných cytologických a histologických nálezocho môže v diferenciálnej diagnóze medzi MGUS a WM prispieť cytogenetické vyšetrenie. Hyperdiploidia, numerické a štruktúrové chromozómové abnormality sú znakom maligného lymfoproliferatívneho procesu (WM resp. MM). (6,7,8)

V popredí možnosti odlíšenia nádorovej IgM paraproteínémie od WM zostáva predovšetkým kompletná onkologická diagnostika v dobe diagnózy a pravidelná dispenzarizácia nejasných paraproteínémií.

Chemoterapia a rádioterapia zvyšujú riziko sekundárnych zhubných procesov a preto sa vyžaduje dlhodobé monitorovanie chorých z hľadiska včasnej diagnostiky neskorej duplicitnej malignity.

Literatúra

- Andriko, J. W., Aguilera, Chu, W., Nandedkar, Cotelingam, J.: Waldenström's Macroglobulinemia. Cancer 80, 1997, č.10, s. 1926-1935.
- Ricci, C., Cascio, G., Anania, A., Marchi, L., Verney, M. M.: The clinical and cellular aspects of Waldenström's macroglobulinemia. Arch.Geschwulstforsch. 58, 1988, č. 4, s. 267-274.
- Non-Hodgkin's Lymphoma classification project: A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group: Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma. Blood 89, 1997, č.11, s. 3909-3918.
- Bartil, R., Frisch, B., Kettner, G., Hill, W., Hoffmann-Fezer, G., Sund, M., Burkhardt, R.: Histologic classification of lymphoproliferative disorders in the bone marrow. Bibliotheca haematologica, 50, 1984, č.1, s. 98-127.
- Burkhardt, R.: Bone marrow biopsy in malignant lymphoma. In: Lennert, K., Hübner, K.: Pathology of the Bone Marrow, G.Fischer Verl., Stuttgart, 1984, s. 313-338.
- Sakalová, A a kol.: Plazmocytóm a iné paraproteínémie. SAP, Bratislava. 1994, 9-186 s.
- Študla, V.: Diagnostika a klasifikácia monoklonálnych gamapatií. Hematológia a transfuziológia 2, 1992, č.3, s.39-50.
- Darnell, R.B.: The importance of defining the paraneoplastic neurological disorders. New Engl. J. 340, 1999, č.23, s. 1831-1832.
- Brass, N., Rácz, A., Bauer, Ch., Heckel, D., Sybrecht, G., Meese, E.: Role of amplification genes in the production of autoantibodies. Blood 93, 7, 1999, s. 2158-2166.
- Kyle, R., Lust, J.A.: Monoclonal gammopathies of undetermined significance. Semin.Hemat. 26, 1989, č.1, s. 176-200.
- Quaglino, D., Leonardo, Di., Pasqualoni, E., Furia, N., Simonelli, Di.: Therapeutic management of hematological malignancies in elderly patients. Biological nad clinical considerations. Aging Clin.Exp.Res., 10, 1998, č.1, s. 5-12.
- Fridrik, M. A., Jäger, G., Baldinger, C., Krieger, O., Chott, A., Bettelheim, P.: First-line treatment of Waldenström's disease with cladribine. Ann Hematol., 74, 1997, č.1, s. 7-10.
- Paladini, G.: Macroglobulinaemia. In Delamore I. Multiple myeloma and other paraproteinaemias. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne, New York 1986, 380 s.
- Anderson, K., Kyle, R.A., Berenson, J.: Multiple myeloma. 39. Ann. Meeting Am.Soc.Hemat., Dec. 1997, San Diego, (Abstr.), s. 177-180.
- Tichý, M., Hrnčíř, Z.: Atlas of monoclonal immunoglobulins. Avicenum, Praha 1981, 136 s.
- Urashima, M., Ogata, A., Chauhan, D., Hziyanni, M., Vidriales, M.B., Dederá, D.A., Schlossman, R.L., Anderson, K.: Transferring growth factor - B1: Differential effects on multiple myeloma versus normal B cells. Blood 87, 1996, s. 1928 - 1938.