

Waldenströмова makroglobulinemie, monoklonální gamapatie a Dr. Kyle

V tomto čísle Klinické onkologie se čtenáři mohou seznámit s článkem *Waldenströмова makroglobulinemie – klinické projevy a přehled léčby včera, dnes a zítra*. Toto onemocnění je ve své podstatě lymfoplazmocytární lymfom s produkcí monoklonálního imunoglobulinu M (IgM). Ve více než 90 % případů se u něj vyskytuje L265P mutace genu *MYD88*. Jan Gösta Waldenström ve své původní práci popsal dva pacienty s krvácením z nosu a ústní dutiny, lymfadenopatií, anemií, trombocytopenií a zvýšenou sedimentací. Nemoc je třeba odlišit od raritního IgM myelomu. IgM myelom nevykazuje mutaci genu *MYD88*, naopak vykazuje lytické kostní léze a také plazmocytární diferenciaci nádorových buněk s vysokou expresí CD138, cytoplazmatickým imunoglobulinem a ztrátou exprese CD20 [1].

I tak velmi vzácná nemoc je pozoruhodná svými pestrými klinickými projevy, které se s ní váží a jsou zejména důsledkem účinků monoklonálního IgM. Zahrnují syndrom hyperviskozity, hypergamaglobulinemické purpury, kryoglobulinemii, neuropatii, nemoc chladových aglutininů a další autoimunitní projevy. Jako léčba nového standardu se nyní začala uplatňovat kombinace chemoterapie a cílené léčby kombinací bendamustinu a rituximabu, která je velmi účinná a méně toxická než varianty léčby používané dříve. Do léčebného schématu se také dostávají nové léky, jakými jsou například bortezomib, obinutuzumab nebo ibrutinib.

Waldenströмова makroglobulinemie je také onemocněním patřícím do skupiny monoklonálních gamapatií, které jsou charakterizovány patologickou produkcí paraproteinu (kompletní molekuly monoklonálního imunoglobulinu, volných lehkých řetězců nebo vzácně těžkých řetězců). Část monoklonálních gamapatií je primárně maligních: nejčastěji se vyskytujícím zástupcem je mnohočetný myelom se všemi jeho subtypy,

dále Waldenströмова makroglobulinemie, paraprotein ale mohou produkovat i maligní buňky chronické lymfatické leukemie a low grade non-hodgkinových lymfomů vycházejících z B-linie. Dále se mohou pojít s řadou závažných onemocnění, k nimž se dostaneme blíže v závěru tohoto editoria. Diferenciální diagnostika nemocí asociovaných s monoklonální gamapatií je široká, zahrnuje mimo jiné primární AL amyloidózu, syndrom POEMS, Castlemanovu nemoc, revmatoidní onemocnění, Schnitzlerův syndrom, získaný deficit C1q, senzomotorickou neuropatii nebo capillary leak syndrom.

A konečně zde máme skupinu onemocnění monoklonální gamapatie neurčeného významu (monoclonal gammopathy of undetermined significance – MGUS). Jejich koncept vytvořil před 45 lety Dr. Robert A. Kyle, profesor Mayo Clinic. Ty pak jsou potenciálně premaligním stavem definovaným přítomností monoklonálního imunoglobulinu, limitovanou infiltrací plazmocytů v kostní dřeni a nepřítomností orgánového postižení. Termín MGUS by se měl překládat spíše jako monoklonální gamapatie neurčeného významu než nejasného významu.

Dr. Kyle ve své práci z roku 2018 uvádí, že jeho skupina studovala 1 384 pacientů, kteří byli diagnostikováni s monoklonální gamapatií od roku 1960 do roku 1994. Sledovali progresi onemocnění do mnohočetného myelomu nebo jiného typu onemocnění plazmatických nebo lymfoidních buněk (lymfomu, AL amyloidózy, makroglobulinemie, chronické lymfocytární leukemie a plazmocytomu). MGUS progredovala celkem u 147 pacientů, riziko progresu bylo 10 % v 10 letech, 18 % ve 20 letech, 28 % ve 30 letech a 36 % ve 40 letech. MGUS se vyskytuje u 3,2 % osob starších 50 let a u 5,3 % osob starších 70 let. MGUS je definován přítomností sérového monoklonálního proteinu v koncentraci ≤ 30 g/l,

absencí CRAB (hypercalcemia, renal failure, anemia, and bone disease) a přítomností < 10 % klonálních plazmocytů v kostní dřeni. V současnosti rozdělujeme MGUS na dva hlavní subtypy, IgM a non-IgM. Zatímco IgM subtyp typicky vzniká z CD20⁺ lymfoplazmatických buněk, které neprodělaly imunoglobulinový switch, a progreduje do lymfomu nebo Waldenströmovy makroglobulinemie, non-IgM subtyp nejčastěji vzniká ze zralých plazmatických buněk, které již prodělaly switch, a progreduje do mnohočetného myelomu [2].

Ukázalo se však, že u řady pacientů má přítomnost paraproteinu klinické konsekvence. Velmi často pak dochází k poškození ledvin a tento stav se začal označovat jako monoklonální gamapatie renálního významu (monoclonal gammopathy of renal significance – MGRS). Tento termín byl navržen mezinárodní skupinou International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group v roce 2012. Tato jednotka sdružuje sekundární renální onemocnění z důvodu produkce monoklonálního imunoglobulinu secernovaného klonem B buněk nebo plazmatických buněk, aniž pacient splňuje kritéria mnohočetného myelomu. Cílem léčby MGRS je pak zastavit přirozenou progresi onemocnění ledvin. Existují doporučení zejména pro použití léků a metod osvědčených u léčby mnohočetného myelomu, např. kombinace cyklofosfamidů, dexametazonu a bortezomibu se zakončením léčby autologní transplantací periferních hematopoetických kmenových buněk [3].

MGUS často vede k rozvoji malého nebo tichého klonu B buněk, který je kompletně asymptomatický. Někdy je však klon asociován s potenciálně závažným poškozením některého orgánu kvůli toxicitě monoklonálního imunoglobulinu nebo jiným mechanismem. Tato situace bývá pozorována, avšak mnohdy špatně rozlišena, poddiagnostikována

a podléčena. Proto byl navržen koncept monoklonálních gamapatií klinického významu (monoclonal gammopathy of clinical significance – MGCS). Účinná kontrola patologického B-buněčného klonu zpravidla vede ke zlepšení funkce postiženého orgánu. Léze bývá způsobena buď z depozice monoklonálního imunoglobulinu, nebo autoprotilátkové odpovědi, formace imunitních komplexů či aktivace komplementu [4].

Termín MGCS tedy označuje monoklonální gamapatie způsobující významnou nemoc. Často se dají rozlišit symptomy převážně neurologické, renální a kožní. Onemocnění projevující se neuropatií nejčastěji zahrnují AL amyloidózu, syndrom POEMS, kryoglobulinemii, CANOMAD (chronická ataktická neuropatie, oftalmoplegie, IgM paraprotein, chladové aglutininy a disialosylové protilátky) a DADS-M (distální získaná demyelinizující symetrická neuropatie s M proteinem). MGRS jsou onemocnění, kde monoklonální imunoglobulin způsobuje poškození ledvin. MGRS lze rozdělit na neorganizovanou a organizovanou depozita monoklonálního imunoglobulinu. Neorganizovaná depozita zahr-

nují nemoc z depozice mlg a proliferativní glomerulonefritidu s mlg depozicí. Organizovaná depozita jsou kategorizována jako fibrilární (AL amyloidóza a monoklonální fibrilární glomerulonefritida), mikrotubulární (imunotaktoidní glomerulonefritida a inkluze nebo krystalová depozita (proximální tubulopatie z lehkých řetězců, krystaly střádající histiocytóza a kryokrystaloglobulinová glomerulonefritida). Kožní formy zahrnují Schnitzlerův syndrom, skleromyxedém, nekrobiotický xanthogranulom, syndrom TEMPI (teleangiectazie, elevovaný erythropoetin, monoklonální gamapatie, perinefrická tekutina, intrapulmonální shunting), kryoglobulinemie, systémový capillary leak syndrom (Clarksonova nemoc) a syndrom POEMS [5].

Léčba těchto malých, ale nebezpečných B klonů spočívá v použití cílených látek proti B buňkám a plazmatickým buňkám. Například pokud klon secernuje IgG, IgA nebo lehké řetězce, lze použít léky pro mnohočetný myelom. Tyto strategie zahrnují opakované cykly bortezomibu s alkylačním cytostatikem a dexametazonem. Protilátka anti-

-CD38 je další možností. Pokud klon koresponduje s B cell lymfomem, pak může být léčba založena na anti-CD20 protilátce. V případě asociace s IgM pak na principech léčby Waldenströmovy makroglobulinemie.

A nyní, po dočtení editorialem, se již jistě nemůžete dočkat, až se začnete do článku Dr. Kylea České republiky – prof. Zdeňka Adama – na téma, co je nového v léčbě Waldenströmovy makroglobulinemie.

prof. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D.

Literatura

1. Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2023 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2023; 98(2): 348–358. doi: 10.1002/ajh.26796
2. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM et al. Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2018; 378(3): 241–249. doi: 10.1056/NEJMoa1709974.
3. Alonso-Titos J, Martínez-Esteban MD, López V et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: early diagnosis is key. *Nefrologia (Engl Ed)* 2021; 41(5): 502–513. doi: 10.1016/j.nefro.2021.11.008.
4. Ferman J, Bridoux F, Dispenzieri A et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood* 2018; 132(14): 1478–1485. doi: 10.1182/blood-2018-04-839480.
5. Dispenzieri A. Monoclonal gammopathies of clinical significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2020(1): 380–388. doi: 10.1182/hematology.2020000122.