

# Popis TEMPI syndromu při Waldenströmově makroglobulinemii

## Description of TEMPI syndrome in Waldenström's macroglobulinemia

Adam Z.<sup>1</sup>, Leová L. N.<sup>2,3</sup>, Patočková M.<sup>4</sup>, Rajecká S.<sup>5</sup>, Nehyba S.<sup>6</sup>, Borský M.<sup>7</sup>, Kotašková J.<sup>7</sup>, Kubeš V.<sup>8</sup>, Kissová J.<sup>1,9</sup>, Vaniček J.<sup>10</sup>, Pazdičová Z.<sup>11</sup>, Řehák Z.<sup>12</sup>, Foukal J.<sup>11</sup>, Čermák A.<sup>13</sup>, Adamová Z.<sup>14</sup>, Zdražilová-Dubská L.<sup>15,16</sup>, Starý K.<sup>17</sup>, Boichuk I.<sup>1</sup>, Pour L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>2</sup> Radiodiagnostické oddělení, FTN Praha

<sup>3</sup> RadioMed spol. s r.o., Praha

<sup>4</sup> Oddělení následné péče, Nemocnice Tišnov

<sup>5</sup> Oddělení klinické hematologie, FN u sv. Anny v Brně

<sup>6</sup> Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>7</sup> Centrum molekulární biologie a genetiky, Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>8</sup> Ústav patologie LF MU a FN Brno

<sup>9</sup> Oddělení klinické hematologie, FN Brno

<sup>10</sup> Klinika zobrazovacích metod LF MU a FN u sv. Anny v Brně

<sup>11</sup> Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a Brno

<sup>12</sup> Oddělení nukleární medicíny, MOÚ Brno

<sup>13</sup> Urologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>14</sup> Chirurgické oddělení, Nemocnice Frýdek Místek

<sup>15</sup> Ústav laboratorní medicíny LF MU a FN Brno

<sup>16</sup> Katedra laboratorních metod LF MU Brno

<sup>17</sup> Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

### Souhrn

**Východiska:** TEMPI syndrom (teleangiektazie, erytrocytóza se zvýšeným erytropoetinem, monoklonální gamapatie, perinefritické kolekce tekutin a intrapulmonální zkraty) byl popsán Davidem Sykesem v roce 2011. Do konce března 2025 jsme v literatuře našli popisy 35 případů TEMPI syndromu. U 23 pacientů byla diagnostikována monoklonální gamapatie klinického významu non-IgM, u 10 nemocných mnohočetný myelom a jen ve 2 případech Waldenströmová makroglobulinemie. Medián intervalu od prvních příznaků do stanovení diagnózy stanovil Sykes na 10 let. Po mnoho let byli tito pacienti mylně léčeni s diagnózou sekundární erytrocytóza či primární polycytemie. **Pozorování:** V roce 2015 bylo u pacienta zjištěno zvýšení koncentrace hemoglobinu a hematokritu. Diagnóza byla uzavřena jako sekundární erytrocytóza při obstrukční nemoci bronchopulmonální. Pacient byl léčen venepunkcemi. Teleangiektazie, které se objevily brzy po zjištění erytrocytózy, byly mylně interpretovány jako projev hepatopatie. V roce 2024 se objevily příznaky pleurálního výpotku, ascitu, otoku perinea a genitálu (otok pánve). To bylo příčinou přijetí do nemocnice. **Výsledky:** CT zobrazení v roce 2024 odhalilo pleurální výpotek, velké perinefritické kolekce tekutiny a potvrdilo i klinicky zjevné prosáknutí perinea a genitálu (otok pánve). Vzniklo tak podezření na TEMPI syndrom. Výsledky morfologického, flow-cytometrického a molekulárně biologického vyšetření kostní dřeně a průkaz vysoké hodnoty celkového imunoglobulinu typu IgM (40,6 g/l) a monoklonálního imunoglobulinu typu IgM (23,6 g/l) s vlastnostmi kryoglobulinu odpovídaly Waldenströmově makroglobulinemii. Kontrastní echokardiografické vyšetření potvrdilo arteriovenózní spojky, které se dalšími metodami ale nepodařilo lokalizovat. Dalšími abnormalitami byly velmi nízké hladiny vitamínu B12 a kyseliny listové. Laboratorní vyšetření neprokázalo signifikantní endokrinopatii. Po terapeutické plazmaferéze byla v prosinci 2024 zahájena léčba rituximabem, bendamustinem a dexametazonem. **Závěr:** U každé diferenciální diagnostiky sekundární erytrocytózy je třeba vyšetřit i monoklonální imunoglobulin a vyloučit TEMPI anebo POEMS syndrom jako možnou příčinu. Velká perinefritická kolekce tekutiny je diagnostická jen pro dvě onemocnění, TEMPI syndrom anebo renální lymfangiomatózu, zatímco ostatní renální choroby mohou způsobit perirenální kolekci tekutiny menšího objemu.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.  
Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno  
Jihlavská 20  
625 00 Brno  
e-mail: adam.zdenek@fnbrno, ludek.pour@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 4. 2025

Přijato/Accepted: 14. 5. 2025

doi: 10.48095/ccko2025283

**Klíčová slova**

TEMPI syndrom – teleangiektazie – erytrocytóza – monoklonální gamapatie – perinefritická kolekce tekutiny – intrapulmonální arteriovenózní zkratky – Waldenströмова makroglobulinemie – monoklonální gamapatie klinického významu – žilní trombóza

**Summary**

**Background:** TEMPI syndrome (telangiectasia, erythrocytosis with increased erythropoietin, monoclonal gammopathy, perinephritic fluid collections, and intrapulmonary shunts) was described by David Sykes in 2011. By the end of March 2025, we have found descriptions of 35 cases of TEMPI syndrome in the literature. Non-IgM monoclonal gammopathy of clinical significance was diagnosed in 23 patients, multiple myeloma in 10 patients and Waldenström's macroglobulinemia in only 2 cases. Sykes estimated the median interval from the first symptoms to the diagnosis at 10 years. For many years, these patients were treated for a misdiagnosis of secondary erythrocytosis or primary polycythemia. **Observation:** In 2015, an increase in hemoglobin and hematocrit concentrations was found in the patient. The diagnosis was concluded as secondary erythrocytosis in obstructive bronchopulmonary disease. Telangiectasias, which appeared soon after the detection of erythrocytosis, were misinterpreted as a manifestation of hepatopathy. The patient was treated with therapeutic phlebotomy. In 2024, symptoms of pleural effusion, ascites, swelling of the perineum and genitals appeared. This was the reason for admission to the hospital. **Results:** CT scan in 2024 revealed pleural effusions, large perinephritic fluid collections and confirmed clinically evident swelling of the perineum and genitals (pelvic effusion). This gave rise to the suspicion of TEMPI syndrome. The results of morphological, flow-cytometric and molecular biological examination of the bone marrow and high concentrations of total immunoglobulin type IgM (40.6 g/L) and monoclonal immunoglobulin type IgM (23.6 g/L) with cryoglobulin properties corresponded to Waldenström's macroglobulinemia. Contrast echocardiography confirmed the existence of arteriovenous shunts, which could not be localized by other methods. Other abnormalities included very low levels of vitamin B12 and folic acid. Laboratory examination did not show significant endocrinopathy. After therapeutic plasmapheresis, treatment with rituximab, bendamustine and dexamethasone was started in December 2024. **Conclusion:** In each differential diagnosis of secondary erythrocytosis, it is necessary to examine monoclonal immunoglobulin to exclude its cause in TEMPI or POEMS syndrome. A large perinephritic fluid collection is diagnostic of only two diagnoses, TEMPI syndrome or renal lymphangiomatosis, while other renal diseases can cause a smaller volume of perirenal fluid collection.

**Key words**

TEMPI syndrome – telangiectasia – erythrocytosis – monoclonal gammopathy – perinephritic fluid collection – intrapulmonary arteriovenous shunts – Waldenström's macroglobulinemia – monoclonal gammopathy of clinical significance – venous thrombosis

**Úvod**

**Při diferenciální diagnóze erytrocytózy nutno vyšetřit i monoklonální imunoglobulin (M-Ig)**

Diferenciální diagnóza erytrocytózy není jednoduchá, protože možných příčin zvýšeného počtu erytrocytů a zvýšení koncentrace hemoglobinu a hematokritu je opravdu hodně. Cílem textu je upozornit na skutečnost, že příčinou erytrocytózy může být také monoklonální gamapatie. Etiopatogenetické dělení erytrocytózy na primární, sekundární a hereditární shrnuje tab. I. Podrobnosti k diferenciální diagnostice jsou v citovaných učebnicích [1,2] a publikacích v časopisech [3–7]. Málo známé je, že i syndrom spánkové apnoe může být provázen sekundární erytrocytózou [8]. Postupně také narůstá počet geneticky definovaných poruch, jejichž důsledkem je erytrocytóza [3,9,10].

Před lety olomoučtí autoři (Ščudla et al.) popsali erytrocytózu provázející POEMS syndrom, tedy erytrocytózu související s monoklonální gamapatií [11]. Dnes je erytrocytóza a/nebo trombocytóza uváděna jako malé kritérium recentní mezinárodní definice POEMS syndromu [12].

V databázi PubMed jsou evidovány četné popisy případů monoklonálních gamapatií provázených primární polycytemií, ale také popisy případů monoklonálních gamapatií provázených erytrocytózou, která nenaplněovala kritéria primární polycytemie [13].

V rámci diferenciální diagnostiky erytrocytózy (polyglobulie) je tedy třeba vyšetřit přítomnost monoklonálního imunoglobulinu metodou imunofixační elektroforézy v séru i v moči a volné lehké řetězce v séru.

**TEMPI syndrom: první popsany případ**

TEMPI syndrom je akronym složený z prvních písmen symptomů této nemoci:

- teleangiektazie (T);
- erytrocytóza se zvýšenou koncentrací erythropoietinu v plazmě (E);
- monoklonální gamapatie (M);
- perinefritická kolekce tekutiny (P);
- intrapulmonální arteriovenózní zkratky (shunt) (I).

První popis této klinické jednotky byl zveřejněn v roce 2011. Je to nejmladší diagnóza patřící do velké skupiny cho-

rob „monoklonální gamapatie klinického významu“.

Přenesme se v čase zpět, do roku 2008, kdy byl v Massachusetts Hospital v Bostonu vyšetřován muž, jehož onemocnění neodpovídalo žádné v té době známé nemoci. Popis jeho zdravotního stavu byl zveřejněn v rubrice Case Records of the Massachusetts General Hospital [14].

U popisovaného muže s genetickými kořeny ve východní Evropě, diabetika II. typu, kterému při přijetí do Bostonské nemocnice v roce 2008 bylo 49 let, vše začalo asi o 7 let dříve náhodným nálezem zvýšeného hematokritu a zvýšené koncentrace hemoglobinu. Při prvním vyšetření (v roce 2001) v rámci diferenciální diagnostiky erytrocytózy měl normální nález na sonografii břicha a později i na CT zobrazení břicha. První výsledek stanovení hladiny erythropoietinu v séru byl v normě. Později, při opakovaných vyšetřeních, byl detekován pozvolný nárůst hodnot erythropoietinu v séru. Diagnóza byla tehdy ošetřujícím lékařem na jihovýchodě USA uzavřena jako polycythemia vera a zvolenou léčebnou modalitou bylo snižování hematokritu pravidelnými venepunkcemi. Za-

Tab. 1. Diferenciální diagnostika erytrocytózy [1–12].

| Primární erytrocytóza<br>[1,2,5–7]                                                           | Sekundární erytrocytóza způsobená hypoxií<br>[1,2,4,8]                                                    | Sekundární erytrocytóza nesouvisející s hypoxií<br>[1,2,4]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Sekundární erytrocytóza při monoklonálních gamapatiích<br>[1,2,4,11,12] | Vrozené, geneticky definované erytrocytózy<br>[3,9,10]                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| polycytemia vera, zvýšení počtu erytrocytů může provázet i další myeloproliferativní choroby | chronické plicní nemoci, pravo-levé oběhové zkratky, chronická expozice CO, hypoventilace, spánková apnoe | <b>tumory:</b> hepatocelulární karcinom, renální karcinom, cerebelární hemangioblastomy, feochromocytom, některé uterinní leiomyomy, lymfangioma-tóza, tuberózní skleróza; <b>nemoci ledvin:</b> polycystické ledviny, unilaterální cystická degenerace ledvin, stenóza renální arterie a další nemoci ledvin; <b>intoxikace:</b> kobaltová intoxikace, doping androgeny či erythropoetinem | TEMPI syndrom<br>POEMS syndrom                                          | hemoglobin s vysokou afinitou ke kyslíku, poruchy metabolismu erytrocytů (defekty erytrocytárních enzymů), erythropoetinový receptor s vysokou afinitou k erythropoetinu, Chuvav polycytemie v rámci von Hippel-Lindau syndromu |

nedlouho po zjištění erytrocytózy začal pacient upozorňovat lékaře na četné pavoučkovité teleangiektazie na kůži a v orofaryngu [14].

Po 7 letech od zjištění erytrocytózy a zahájení její léčby pravidelnými venepunkcemi byl přestřet v Massachusetts General Hospital v Bostonu. Autoři popisu píší, že tento muž požádal v bostonské nemocnici o kontrolní vyšetření a získání druhého názoru (another medical opinion) na jeho neutěšený zdravotní stav [14].

V době přijetí do nemocnice jeho původně námaňová dušnost přešla v dušnost klidovou. CT angiografie, provedená v Bostonu pro podezření na plicní embolizaci, prokázala pleurální výpotek, ale bez známek plicní embolie. Pleurální tekutina měla charakter transudátu. Sonografie břicha v tomto stadiu vývoje nemoci již odhalila překvapivý nález větší perinefritické kolekce tekutiny, pro niž nebylo jasné vysvětlení.

V rámci kompletního vyšetření bylo provedeno molekulárně biologické vyšetření, které nepotvrdilo původní diagnózu polycytemia vera a nepotvrdilo ani jinou myeloproliferaci. Výsledky vyšetření mutací Janusovy kinázy (*JAK2*) a dalších markerů myeloproliferativních chorob byly všechny negativní.

V roce 2001 měl pacient normální hladinu erythropoetinu a v té době ještě nebyla známa mutace *JAK2* jako diagnostický marker primární polycytemie. Ten byl identifikován až v roce 2005, a proto byla v roce 2001 diferenciální diagnostika obtížnější než v roce 2008, kdy již bylo snadné u tohoto nemocného vyloučit primární polycytemii. V roce 2008 proti primární polycytemii svědčily i vysoké hodnoty erythropoetinu.

Hladina železa a feritinu byly sniženy následkem opakovaných venepunkcí. Tomu odpovídala i mikrocytóza. Imunofixační elektroforéza odhalila monoklonální imunoglobulin typu IgG kappa. V kostní dřeni bylo cytologicky nalezeno 5 % klonálních plazmocytů. CT vyšetření zpočátku zobrazilo jak perinefritické kolekce tekutiny, tak i malý ascites. Když však posléze bylo CT dutiny břišní zopakováno pro tlakové bolesti v bederní krajině, odhalilo výrazné zvětšení objemu perinefritické kolekce tekutiny. V letech 2008 a 2009, kdy byl léčen v Massachusettské nemocnici, představovaly bolesti bederní krajiny při rychlém doplňování perinefritické tekutiny hlavní pacientův problém. Autoři označili za příčinu perinefritických kolekcí tekutin renální lyfagiektazie s disekcí kortikálního

intersticia a kapsuly. Provedli spojení retroperitonálního a peritonálního prostoru, aby umožnili vstřebávání perinefritické tekutiny peritoneem. To přineslo ústup tlakových bolestí a zmenšení perinefritických tekutinových kolekcí. Proč dochází k tvorbě kolekcí tekutiny právě kolem ledvin, nebylo a stále není jasné.

V popisu případu, který vyšel v červnu 2010 v časopise *The New England Journal of Medicine* v rubrice Case Records of the Massachusetts General Hospital, autoři v závěru napsali: „We request that any reader with thoughts about the diagnosis, further evaluation, or treatment contact David Sykes (dbsykes@partners.org),“ tj. vyzvali čtenáře časopisu, aby autory informovali o případném dalším podobném případě [14]. Tato výzva měla úspěch a za dva týdny od zveřejnění popisu případu byly podobné projevy rozpoznány u dalších dvou pacientů, takže David Sykes získal vlastní zkušenosti s třemi žijícími pacienty a další tři identifikoval z popisů případů. V roce 2011 byla tato nemoc poprvé představena širší lékařské veřejnosti v časopise *The New England Journal of Medicine* pod názvem TEMPI syndrom – a novel multisystem disease [15].

Tab. 2. Hodnoty erytropoetinu a korespondující krevní obraz.

| Datum                                                                                                                                                                                                                                              | EPO<br>(fyziol.<br>rozmezí<br>4,3–29 U/l)            | Beta2<br>mikro<br>(fyziol.<br>rozmezí<br>0,61–2,37<br>mg/l) | Hemogl<br>(fyziol.<br>rozmezí<br>120–160 g/l) | Ery<br>(fyziol.<br>rozmezí<br>(4–5,8<br>× 10 <sup>9</sup> /l) | Leuko<br>(fyziol.<br>rozmezí<br>4–10<br>× 10 <sup>9</sup> /l) | Trombo<br>(fyziol.<br>rozmezí<br>(140–400<br>× 10 <sup>9</sup> /l) | Erytro<br>střední<br>objem<br>(fyziol.<br>rozmezí<br>84–96 fl) | M-IgM | Celkový<br>IgM<br>(0,4–2,3 g/l) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------|
| 10.5.2016                                                                                                                                                                                                                                          | 11,9                                                 |                                                             | 194                                           | 5,88                                                          | 8,1                                                           | 211                                                                | N                                                              |       |                                 |
| 12.10.2017                                                                                                                                                                                                                                         | 26,5                                                 |                                                             |                                               |                                                               |                                                               |                                                                    | N                                                              |       |                                 |
| 16.2.2018                                                                                                                                                                                                                                          | 94                                                   |                                                             | 157                                           | 6,68                                                          | 9,2                                                           | 335                                                                | N                                                              |       |                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                    | EPO (nové<br>fyziol.<br>rozmezí<br>(3,6–18,5<br>U/l) |                                                             |                                               |                                                               |                                                               |                                                                    | N                                                              |       |                                 |
| 17.10.2024                                                                                                                                                                                                                                         | 431                                                  | 6,31                                                        | 123                                           | 3,75                                                          | 8,4                                                           | 142                                                                | 101,3                                                          | 13,8  | 28,3                            |
| 5.12.2024                                                                                                                                                                                                                                          | 102                                                  | 9,87                                                        | 158                                           | 4,1                                                           | 5,18                                                          | 53                                                                 | 108                                                            | 23,6  | 40,6                            |
| Dne 19. 12. 2024 zahájena léčba kombinací rituximab, cyklofosfamid a dexametazon. Po schválení plátcem zdravotní péče cyklofosfamid nahrazen bendamustinem.                                                                                        |                                                      |                                                             |                                               |                                                               |                                                               |                                                                    |                                                                |       |                                 |
| 16.1.2025                                                                                                                                                                                                                                          | 97                                                   | 9,14                                                        | 158                                           | 4,1                                                           | 6,5                                                           | 63                                                                 | 113                                                            | 12,3  | 25,3                            |
| 6.2.2025                                                                                                                                                                                                                                           | 90                                                   | 7,68                                                        | 160                                           | 4,33                                                          | 6,5                                                           | 94                                                                 | 110                                                            | 13,6  | 25,7                            |
| 20.2.2025                                                                                                                                                                                                                                          | 73                                                   | 6,28                                                        | 159                                           | 4,19                                                          | 5,8                                                           | 74                                                                 | 113                                                            | 10,9  | 23,7                            |
| Vyšetření základních stavebních kamenů krve v lednu 2025                                                                                                                                                                                           |                                                      |                                                             |                                               |                                                               |                                                               |                                                                    |                                                                |       |                                 |
| folát<br>(8,8– 60,8<br>nmol/l)                                                                                                                                                                                                                     | B12<br>(145–569<br>pmol/l)                           |                                                             | Fe<br>(5,8–34,5<br>μmol/l)                    | feritin<br>(30–400<br>μg/l)                                   |                                                               |                                                                    |                                                                |       |                                 |
| 2,4                                                                                                                                                                                                                                                | 90                                                   |                                                             | 8,8                                           | 56                                                            |                                                               |                                                                    |                                                                |       |                                 |
| Příčinu nízkých hodnot folátu a B <sub>12</sub> neznáme, ale zřejmě souvisí s makrocytózou. Pokles hodnoty erytropoetinu před léčbou snad souvisel s covidovou infekcí, kterou pacient prodělal několik týdnů před první návštěvou naší ambulance. |                                                      |                                                             |                                               |                                                               |                                                               |                                                                    |                                                                |       |                                 |
| Beta 2 mikro – beta-2-mikroglobulin, EPO – erytropoetin, u něhož se v průběhu času měnily normální hodnoty, Hemogl – hemoglobin, Ery – erytrocyty, Leuko – leukocyty, M-IgM – monoklonální IgM, N – nestanoveny, Trombo – trombocyty               |                                                      |                                                             |                                               |                                                               |                                                               |                                                                    |                                                                |       |                                 |

Lékaři, kteří si tento článek přečetli, začali požadovat provedení imunofixační elektroforézy, nejcitlivější metody průkazu monoklonálního imunoglobulinu, u všech osob s nejasnou erytrocytózou. Proto od roku 2011 postupně narůstá v databázi PubMed počet popisů jednotlivých případů či malých sérií pacientů. Práce z roku 2015 již shrnovala 11 případů TEMPI syndromu. U všech nemocných byly prokázány výrazně zvýšené hodnoty erytropoetinu. Monoklonální imunoglobulin u těchto prvních 11 případů byl typu IgG kappa a pátrání po přítomnosti mutace Janusovy kinázy

JAK2 V617F mělo vždy negativní výsledek. Pouze v jednom případě byl vyšší počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni (18 %). U ostatních 10 případů byl počet klonálních plazmocytů < 5 %. Ve všech případech prokázala biopsie kostní dřene mimo již zmíněnou klonální plazmocytózu také erytroidní hyperplazii a jen mírné nespecifické megakaryocytární a erytroidní atypie. V jednom případě byla výraznější vakuolizace plazmatických buněk a reaktivní lymfoidní agregáty. Při úspěšné léčbě monoklonální gamapatie klesala i hodnota erytropoetinu [16].

#### Zařazení TEMPI syndromu do klasifikace monoklonálních gamapatií

Velmi četné pavoučkovité teleangiectazie vedly k zařazení TEMPI syndromu do kategorie monoclonal gammopathy of cutaneous significance [17], která patří do skupiny monoclonal gammopathy of clinical significance (MGCS). První návrh kategorie MGCS pro monoklonální gamapatie, které sice jsou tvořeny nemaligním klonem, ale monoklonální imunoglobulin či volné lehké řetězce, příp. další látky tvořené tímto klonem svým toxickým působením způsobují závaž-



nou morbiditu a mortalitu, byl zveřejněn v časopise *Blood* v roce 2006, téměř před 20 lety [18]. Podrobný výčet chorob, které náleží do skupiny MGCS, byl v roce 2018 opět zveřejněn v časopise *Blood* skupinou odborníků z USA i Evropy [19] a v roce 2020 v edukační knize Americké hematologické společnosti [20]. Všechny jednotky patřící do této skupiny chorob se léčí stejnými léky jako maligní plazmocytární nebo lymfoplazmocytární proliferace [19,20]. V doporučení České myelomové skupiny z roku 2023 je jednotka monoklonální gamapatie klinického významu jen stručně zmíněna [21], protože podrobný přehled všech chorob patřících pod toto skupinové označení vydala redakce Grada v roce 2023 [22].

TEMPI syndrom byl přijat do páté verze WHO klasifikace krevních chorob a je zařazený do skupiny Plasma cell neoplasms [23]. Přináší tak vysvětlení pro dříve nejasné případy s velkou kolekcí perinefritické tekutiny [24–26].

V následujícím popisu případu představíme zřejmě první případ diagnostikovaný v naší zemi.

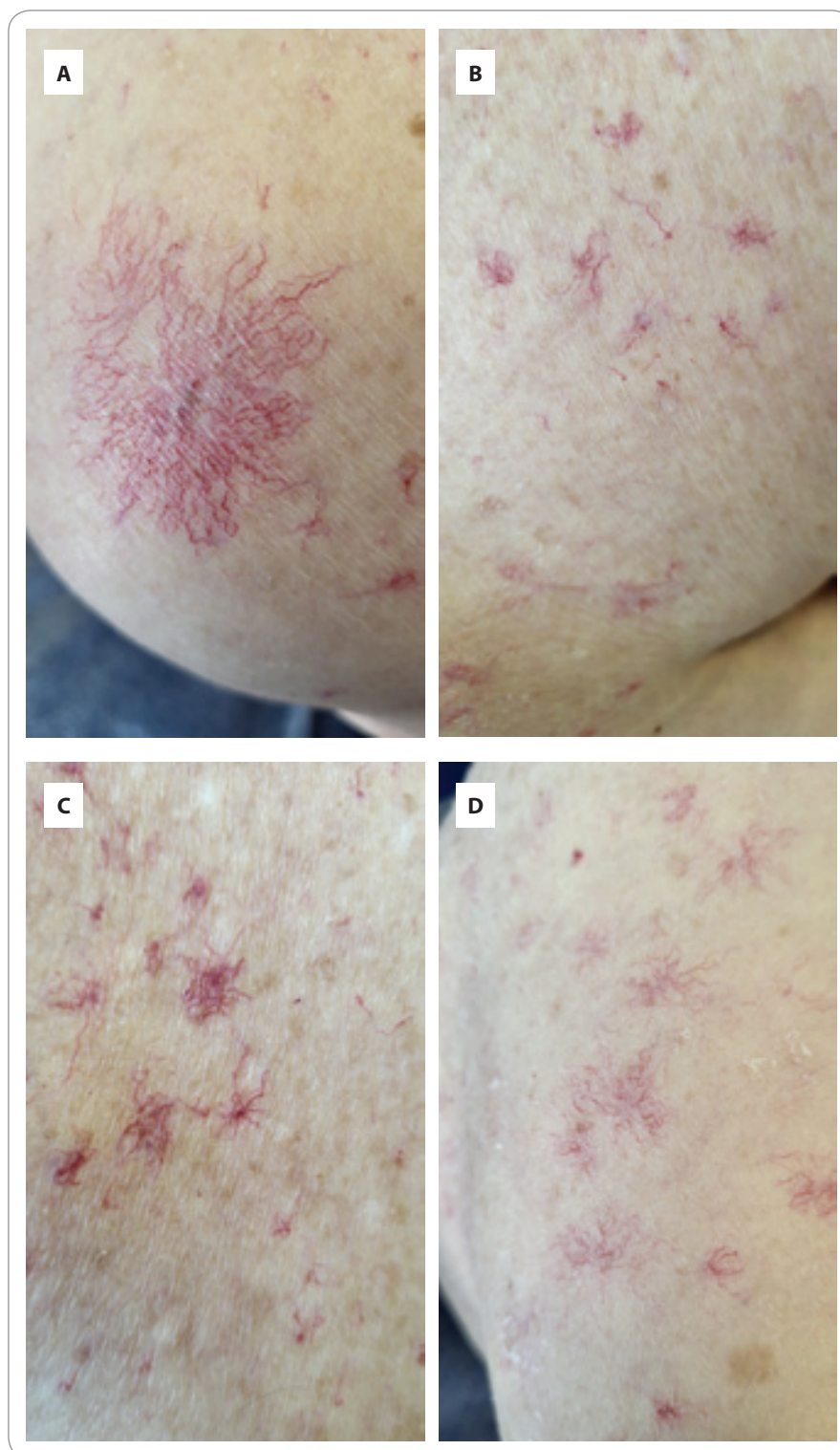
Pacient podepsal standardní informovaný souhlas v souladu s poslední Helsinskou deklarací, který byl vytvořen pro registr České myelomové skupiny.

### Popis našeho případu

#### Průběh nemoci v letech 2015–2024

Pacientovi, narozenému v roce 1957, byla v roce 2024 (v 68 letech) potvrzena diagnóza TEMPI syndrom po 9 letech sledování pro sekundární erytrocytózu. Nemocný má v dokumentaci z předchozích vyšetření uvedeny následující choroby: chronická obstrukční nemoc bronchopulmonální, hypertenzní nemoc, diabetes mellitus II. typu s polyneuropatií a obezitou (120 kg) na inzulinoterapii, ischemická nemoc srdeční s poruchami rytmu. Pacient v posledních 15–20 letech navštěvoval více specializovaných ambulancí. Zvýšeného počtu erytrocytů si všiml jeho diabetolog a předal jej k hematologickému vyšetření.

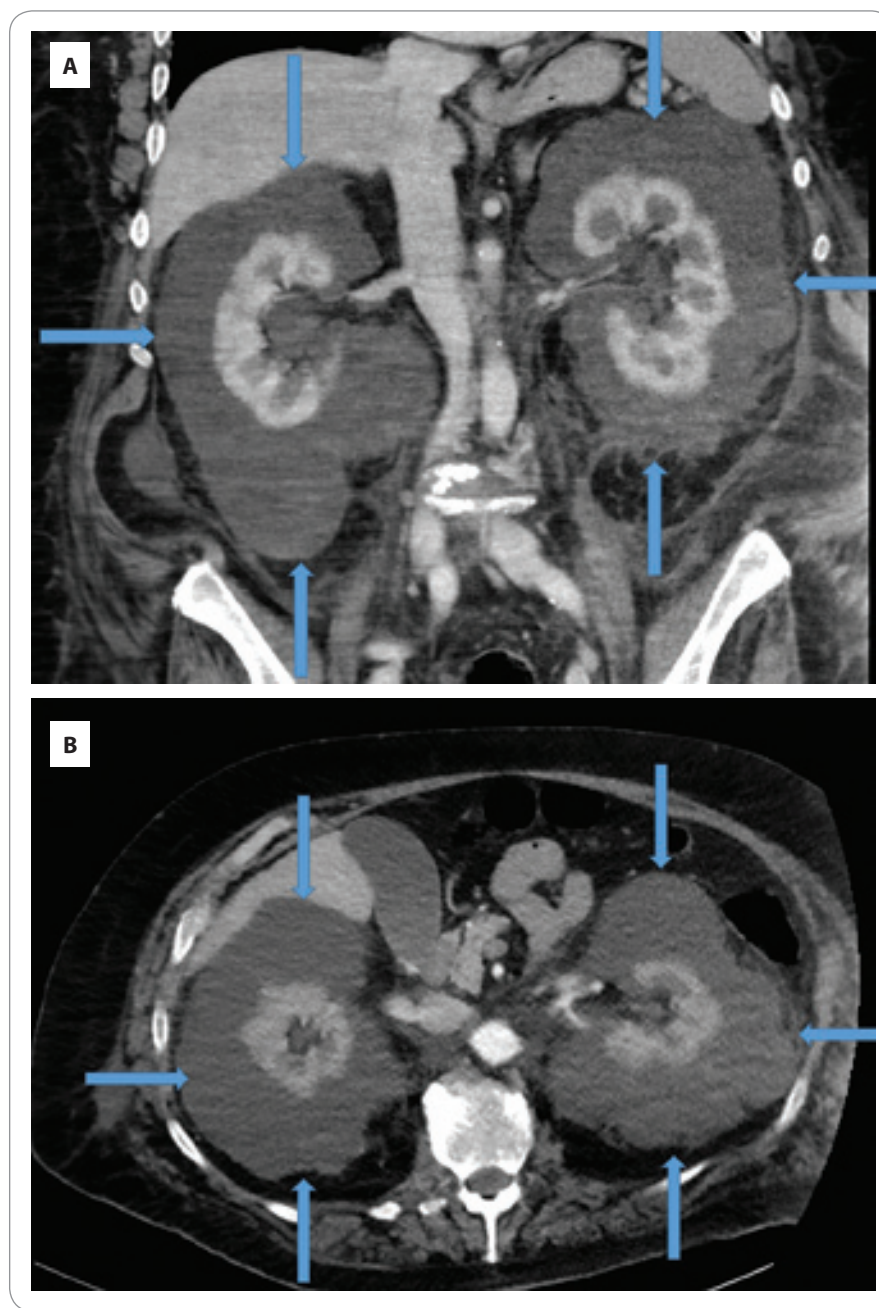
První vyšetření hematologem proběhlo v roce 2015. V rámci diferenciální diagnostiky erytrocytózy byly získány negativní výsledky vyšetření cílených na průkaz pravé polycytemie či jiného myeloproliferativního onemocnění (mutace



Obr. 1. A–D) Fotografie pavoučkovitých teleangiectázií na hrudníku a ramenou v prosinci 2024.

v genu Janusovy kinázy (*JAK2* V617F), mutace v genu pro kalretikulin (*CALR*) a průkaz fúzního genu *BCR-ABL*. V rámci komplexního vyšetření hematologem měl v roce 2016 sonografické vyšetření

břicha s nálezem jater hraniční velikosti, zvýšeně echogenních, pravděpodobně při steatóze, ale bez ložiskových změn. Slezina nebyla zvětšená a ledviny byly bez patologie. Vyšetření CT + high reso-



**Obr. 2. CT vyšetření břicha a retroperitonea, léto 2024.** V retroperitoneu jsou oboustranně patrné rozsáhlé cirkulární lemy tekutiny šíře až 72 mm v perirenálním prostoru, kontura je laločnatá, jsou septované. A) Axiální sken CT vyšetření břicha: šipky ukazují kolekci tekutiny kolem uvnitř uložených ledvin, které jsou normální velikosti i konfigurace po aplikaci kontrastní látky intravenózně; B) koronární multiplanární rekonstrukce téhož CT vyšetření.

lution CT (HRCT) plic zobrazila difúzně lehce zesílené stěny bronchů a oboustranně incipientní bronchiektazie. Na páteři byly zřetelné deformační změny, spondylóza kaudálních dvou třetin TH páteře, ale žádná maligní destrukce. Vyšetření tumormarkerů bylo negativní. Po všech vyšetřeních byla v roce 2016 ery-

trocytóza klasifikována jako sekundární, při středně těžké chronické obstrukční nemoci bronchopulmonální (CHOPN). Saturaci arteriální krve kyslíkem z uvedeného období jsme nedohledali.

V roce 2016 měl provedenu první venepunkci pro následující hodnoty: počet erytrocytů  $5,88 \times 10^9/l$ , koncentrace he-

moglobinu 194 g/l a hematokrit 0,545. Pacient si vzpomíná asi na 3–4 venepunkce, které byly indikovány vždy dle aktuálního počtu erytrocytů, hemoglobinu a hematokritu.

Z dokumentace z předchozího vyšetřování jsme zjistili několik hodnot erytropoetinu, které uvedeme v tab. 2 i s hodnotami hemoglobinu ze stejného data. Koncentrace erytropoetinu se v průběhu času zvyšovaly, což je pro TEMPI syndrom typické.

Zmínku o pavoučkovitých teleangiektaziích jsme našli v dokumentaci z roku 2021. Pacient říká, že jejich vznik pozoruje od doby, co mu zjistili erytrocytózu, tedy již před rokem 2020. Teleangiektazie z roku 2024 jsou na obr. 1A–D.

Vzhledem k laboratorním známkám hepatopatie byly pavoučkovité teleangiektazie přisuzovány rozvíjející se cirhóze. Musíme připomenout, že dočasně byla dostupnost zdravotní péče negativně ovlivněna pandemií COVID-19. V roce 2020 měl také první hlubokou žilní trombózu DK, léčenou pomocí preparátu Pradaxa.

Po roce 2022 již hodnoty erytrocytů nedosahovaly tak vysokých hodnot, aby byly prováděny venepunkce.

V létě 2024 se rozvíjely symptomy pleurálního výpotku a otoku perinea a genitálu. V oblasti pánve se rozvinula dokonce gangréna, kterou CT potvrdilo. To zhoršilo pacientovu hybnost, a tak se objevily i dekubity v křížové oblasti. Bylo provedeno CT vyšetření břicha ve FN u sv. Anny v Brně, které v retroperitoneu zobrazilo rozsáhlé perirenální kolekce tekutiny šíře až 72 mm s laločnatými septy. Na ledvinách nebyla shledána zásadní patologie. Lemy tekutiny byly i v levém subfreniu. Oblast genitálu a perinea vykazovala difúzní prosáknutí, ale bez ložiskového procesu. Byly však popsány bubliny vzduchu, které jsou charakteristické pro gangrénu. Tekutina byla také v pleurální dutině. Nález z léta 2024 ukazují obr. 2A, B. Je to první CT vyšetření břicha, které prokázalo masivní perinefritické kolekce tekutiny. A je možné, že tato kolekce v retroperitoneu vedla i k otoku genitálu. Pacient byl špatně pohyblivý, a tak byl nakonec předsán do Nemocnice Tišnov.

Za pobytu v této nemocnici byl odeslán ke kontrolnímu CT vyšetření bři-

**Tab. 3. Vstupní laboratorní vyšetření v prosinci 2024.** Korespondující monoklonální gamapatie typu IgM při infiltraci kostní dřeně lymfoplazmocytárním lymfomem.

| Naměřené hodnoty                                                                           |                                                                         |                                                             | Fyziologické rozmezí                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
|                                                                                            | Transport krve na bio-<br>chemii při pokojové teplotě<br>17.10.2025     | Transport krve na bio-<br>chemii v lázni 37 °C<br>5.12.2025 |                                        |
| Vyšetření monoklonálního imunoglobulinu a FLC                                              |                                                                         |                                                             |                                        |
| imunofixační elektroforéza<br>v séru                                                       | prokázán monoklonální IgM kappa                                         |                                                             | negativní za fyziol. okolností         |
| imunofixační elektroforéza<br>v moči                                                       | negativní                                                               |                                                             | negativní za fyziol. okolností         |
| kvantitativní stanovení<br>monoklonálního IgM v séru                                       | 13,8 g/l                                                                | 23,6 g/l                                                    | negativní za fyziol. okolností         |
| FLC kappa v séru                                                                           | 536 mg/l                                                                | 342,7 mg/l                                                  | 3,3–19,4 mg/l při norm. funkci ledvin  |
| FLC lambda v séru                                                                          | 86,8 mg/l                                                               | 57,4 mg/l                                                   | 5,71–26,3 mg/l při norm. funkci ledvin |
| FLC kappa / FLC lambda                                                                     | 6,19                                                                    | 5,97                                                        | 0,26–1,65                              |
| Kvantitativní stanovení imunoglobulinů v séru                                              |                                                                         |                                                             |                                        |
| IgG                                                                                        | 13,98 g/l                                                               | 14,19 g/l                                                   | 7,0–16 g/l                             |
| IgM                                                                                        | 25,25 g/l                                                               | 40,59 g/l                                                   | 0,4–2,3 g/l                            |
| IgA                                                                                        | 2,18 g/l                                                                | 1,73 g/l                                                    | 0,7–4,0 g/l                            |
| Další, pro diagnózu důležité, biochemické výsledky v séru                                  |                                                                         |                                                             |                                        |
| kryoglobulin                                                                               | hraniční                                                                |                                                             | normálně je nepřítomný                 |
| urea                                                                                       | 5,1 mmol/l                                                              | 6,4 mmol/l                                                  | 2,8–8,1 mmol/l                         |
| kreatinin                                                                                  | 98 µmol/l                                                               | 107 µmol/l                                                  | 44–80 µmol/l                           |
| beta-2-mikroglobulin                                                                       | 6,31 mg/l                                                               | 9,8 mg/l                                                    | 0,61–2,37 mg/l                         |
| laktátdehydrogenáza                                                                        | 4,15 µkat/l                                                             | 4,7 µkat/l                                                  | 2,25–3,75 µkat/l                       |
| celková bílkovina                                                                          | 71 g/l                                                                  | 86 g/l                                                      | 64–83 g/l                              |
| albumin                                                                                    | 21 g/l                                                                  | 25 g/l                                                      | 35–52 g/l                              |
| marker srdečního selhání<br>NTproBNP                                                       | 17.10.2024: 1 107 ng/l<br>16.01.2025: 320 ng/l,<br>06.02.2025: 625 ng/l |                                                             | 0–125 ng/l                             |
| vitamin D                                                                                  | 17.10.2024: < 8,0 nmol/l<br>06.02.2025: 35,0 nmol/l                     |                                                             | 75–200 nmol/l                          |
| Krevní obraz před léčbou 17. 10. a 5. 12. 2024                                             |                                                                         |                                                             |                                        |
| hemoglobin                                                                                 | 123                                                                     | 158                                                         | 120–160 g/l                            |
| trombocyty                                                                                 | 142                                                                     | 53                                                          | 140–400 × 10 <sup>9</sup> /l           |
| leukocyty                                                                                  | 8,4                                                                     | 8,15                                                        | 4–10 × 10 <sup>9</sup> /l              |
| vyšetření skeletu                                                                          | bez známek osteolýzy,<br>koxartróza I–II                                |                                                             |                                        |
| FLC – volné lehké řetězce, NTproBNP – N-terminální fragment natriuretického peptidu typu B |                                                                         |                                                             |                                        |



**Tab. 4. Vstupní vyšetření kostní dřeně korespondující s diagnózou Waldenströмова makroglobulinemie.** V tabulce uvádíme, jakou informaci získáme z flow-cytometrického vyšetření kostní dřeně bez a po upřesnění typu gamapatie. Flow-cytometrické vyšetření kostní dřeně prováděné u diagnózy „blíže nespecifikovaný MGUS či mnohočetný myelom“ se zaměří na plazmocytární populaci, zatímco při upřesnění typu MGUS typu IgM, anebo morbus Waldenström se flow-cytometrické vyšetření zaměří na B-lymfocytární populaci. Uvádíme oba výsledky, abychom zdůraznili pozornost, kterou je nutno věnovat vyplňování žádanek.

#### Wyšetření kostní dřeně

|                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| myelogram (cytologické hodnocení)                                                                                                                                      | V kostní dřeni je přítomno zmnožení buněk lymfocytární řady, některé vzhledu elementů lymfoplazmocytárních, plazmatické buňky nezmnoženy. Ostatní krvetvorné řady s redukcí.                                                            |
| histologické hodnocení koagula kostní dřeně                                                                                                                            | Obraz připouští infiltraci zralou B neoplazií, nejspíše typu lymfoplazmocytárního lymfomu.                                                                                                                                              |
| 18.10.2024<br>flow-cytometrické vyšetření kostní dřeně;<br>blíže nespecifikovaný požadavek: MGUS                                                                       | Nalezeno 1,6 % plazmocytů, z nichž 20 % je klonálních abnormálního fenotypu kappa+. Současně prokázána klonální populace B-lymfocytů IgM+, kappa +.                                                                                     |
| 5.12.2024<br>flow-cytometrické vyšetření kostní dřeně;<br>již specifikovaný požadavek:<br>MGUS typu IgM / Waldenströмова makroglobulinemie / lymfoplazmocytární lymfom | V kostní dřeni klonální populace B-lymfocytů slgM+ ckappa+ a klonálních plazmocytů CD19+56-ckappa+, fenotyp podporuje diagnózu Waldenströмова makroglobulinemie. A stejná populace klonálních B-lymfocytů prokázána i v periferní krvi. |
| molekulárně biologické vyšetření kostní dřeně- mutace v genu MYD88 a v genu CXCR4                                                                                      | Nalezena varianta v genu MYD88 s prokázaným klinickým významem, která je známa pod označením L265P. A také nalezena varianta v genu CXCR4 s potenciálním klinickým významem.                                                            |

MGUS – monoklonální gamapatie nejasného významu

cha do Blanska. Objemy perinefritické tekutiny se mírně zmenšily ve srovnání s prvním CT vyšetřením z léta 2024. Lékařka Lan Ngoc Leová, která popisovala toto vyšetření, poprvé zmínila možnost diagnózy TEMPI syndromu. Proto byl nemocný odeslán na ambulanci pro monoklonální gamapatie při Interní hematologické a onkologické klinice (IHOK) v Brně. V té době byl pacient po těžkém průběhu infekce COVID-19, která u něj propukla na podzim roku 2024.

#### Wyšetření na přelomu roku 2024/2025

Při prvním vyšetření pacienta v listopadu 2024 na IHOK v Brně byl jeho celkový stav natolik závažný, že jsme nepřipustili možnost léčby prokázané Waldenströmovy makroglobulinemie s projevy TEMPI syndromu, protože léčba by způsobila více komplikací než užítu. Pacient nebyl schopen chůze, měl nezhojený dekubitus v sakrální oblasti, byl slabý a klidově dušný. S lékaři Nemocnice Tišnov jsme se domluvili na intenzivní podpůrné léčbě, a tak na další ambulantní kontrolu přijel počátkem

prosince 2024, a to již ve výrazně zlepšeném stavu, bez známek infekce.

To jsme již věděli, že pacient má monoklonální imunoglobulin typu IgM, což pro nás při prvním setkání s pacientem vždy znamená domluvit transport krve do laboratoře v lázni s teplotou 37 °C. Vyšetření kryoglobulinu bylo zhodnoceno jako hraniční, a proto nadále posíláme krev na biochemické vyšetření vždy v lázni o teplotě 37 °C. U pacienta jsme provedli vyšetření obvyklá u monoklonálních gamapatií typu IgM (M-IgM) (tab. 3, 4).

Morfologické vyšetření kostní dřeně bylo kompatibilní s diagnózou lymfoplazmocytárního lymfomu (obr. 3A–F).

Ke stejnému závěru dospělo flow-cytometrické hodnocení kostní dřeně, jak je uvedeno v tabulce. Diagnózu lymfoplazmocytárního lymfomu podpořil průkaz mutací v genech MYD88 a CXCR4 (tab. 4).

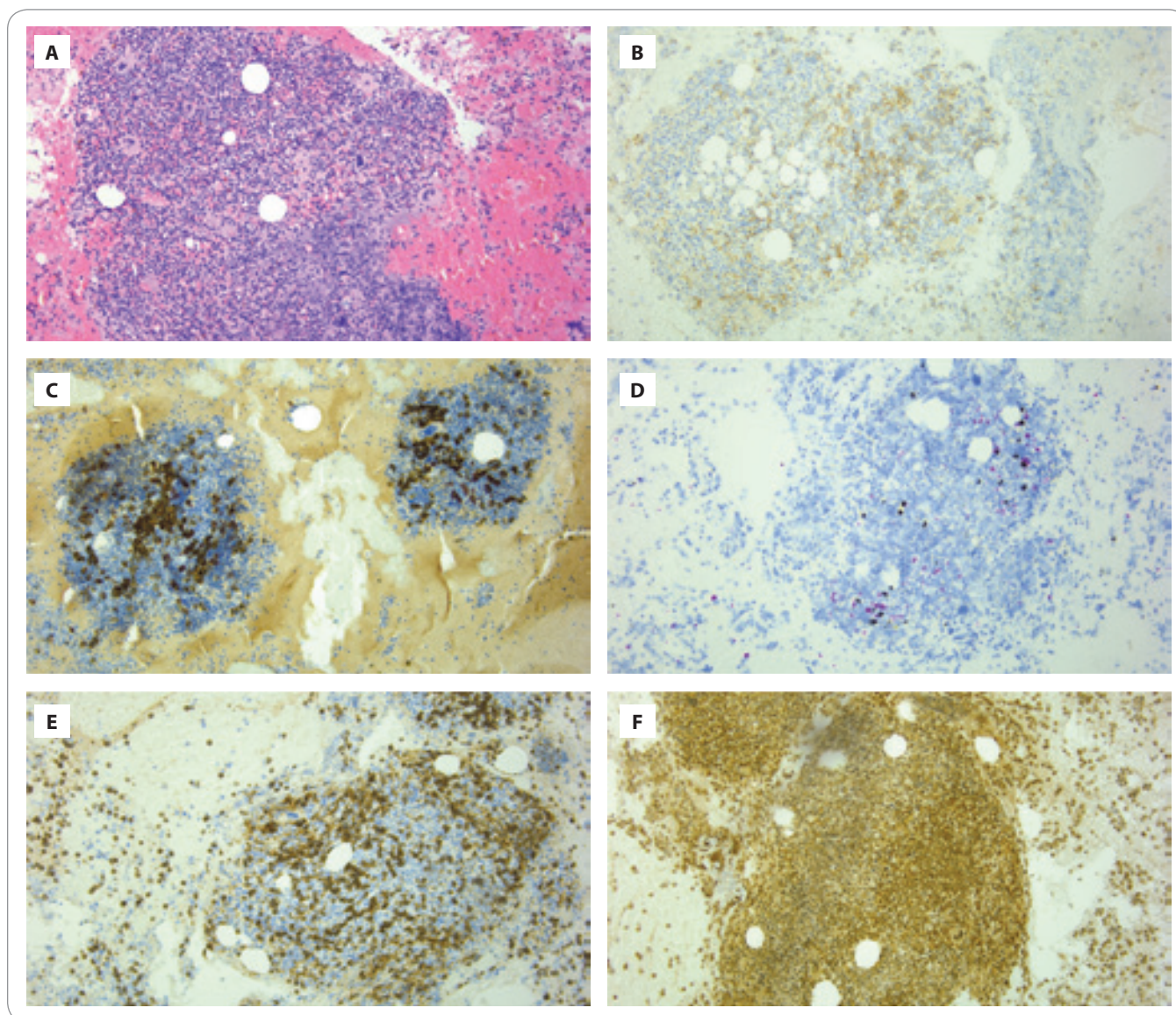
V rámci vyšetření rozsahu Waldenströmovy makroglobulinemie bylo v Masarykově onkologickém ústavu provedeno PET/CT vyšetření s použitím radiofarmaka fluorodeoxyglukózy (FDG). Na ce-

lotělovém FDG-PET/CT zobrazení dominovala výrazná subkapsulární kolekce tekutiny kolem ledvin, při srovnání s CT zobrazením z 2. 10. 2024 byla v parciální velikostní regresí. V dolním pólu pravé ledviny byla oblast vysoké akumulace FDG. Dále popsána difúzně vyšší akumulace FDG v kostní dřeni až ložiskového charakteru v hlavici levého femuru. Slezina byla nezvětšená, bez ložisek hyperakumulace FDG. Nadbráničně i podbráničně bez FDG – avidní lymfadenopatie. Zvýšená akumulace FDG v kostní dřeni odpovídala infiltraci kostní dřeně lymfoplazmocytárním lymfomem (obr. 4).

Pro nejasný nález na ledvině následovalo sonografické vyšetření pravé ledviny 20. 12. 2024. Vyšetření bylo cílené na objasnění vysoké akumulace FDG v dolním pólu pravé ledviny, ale neprokázalo nález typický pro absces či tumor, potvrdilo jen perirenální kolekci tekutiny (obr. 5), ale v menším rozsahu než při CT vyšetření z léta 2024.

Na rentgenovém snímku hrudní a bederní páteře, pánve a femurů nebyla prokázána osteolytická ložiska, ale jen deformativní změny bederní páteře a koxartróza





**Obr. 3. Histologie koagula.** A) Základní barvení hematoxylin-eozin, kde můžeme v daném vzorku pozorovat tzv. kapsu, což je nahromadění hematopoetické tkáně. V ní vidíme drobné akumuláty tmavších buněk, které řadíme mezi prekurzory erytropoézy. Dále větší buňky disperzně rozmístěné, což jsou megakaryocyty a středně velké buňky což jsou prekurzory granulopoézy. B) Barvení E-kadherinu nám ve své pozitivitě (hnědá koncovka) ukazuje prekurzory erytropoézy, které jsou v tomto případě zmnožené a objemově větší, tudíž se zde jedná o megaloblastoidii. C) Barvení CD138 nám značí pozitivitu plazmatických buněk, která je v tomto případě hraniční až mírně vyšší (až 20 %). D) Vyšetření na řetězce kappa/lambda, v tomto případě metodikou in situ hybridizace, nám ukazuje polyklonální charakter plazmatických buněk. Barvou magenta se nám značí řetězce kappa, černou barvou potom řetězce lambda. Můžeme zde vidět zachování obvyklého poměru kappa/lambda. E) Barvení na CD20 nám prokazuje množství B lymfocytů, které je v daném vzorku nadlimitní, jedná se tudíž i infiltraci B lymfomem, vzhledem k morfologii buněk spíše indolentním (hnědá). F) Specifické barvení na MYD88 nám v tomto případě ukazuje pozitivitu (hnědá koncovka) infiltrovaných CD20+ buněk. Daný preparát je technicky suboptimálně nabarven, proto za pravou pozitivu považujeme pouze ty nejtmaší okrsky pozitivních buněk.

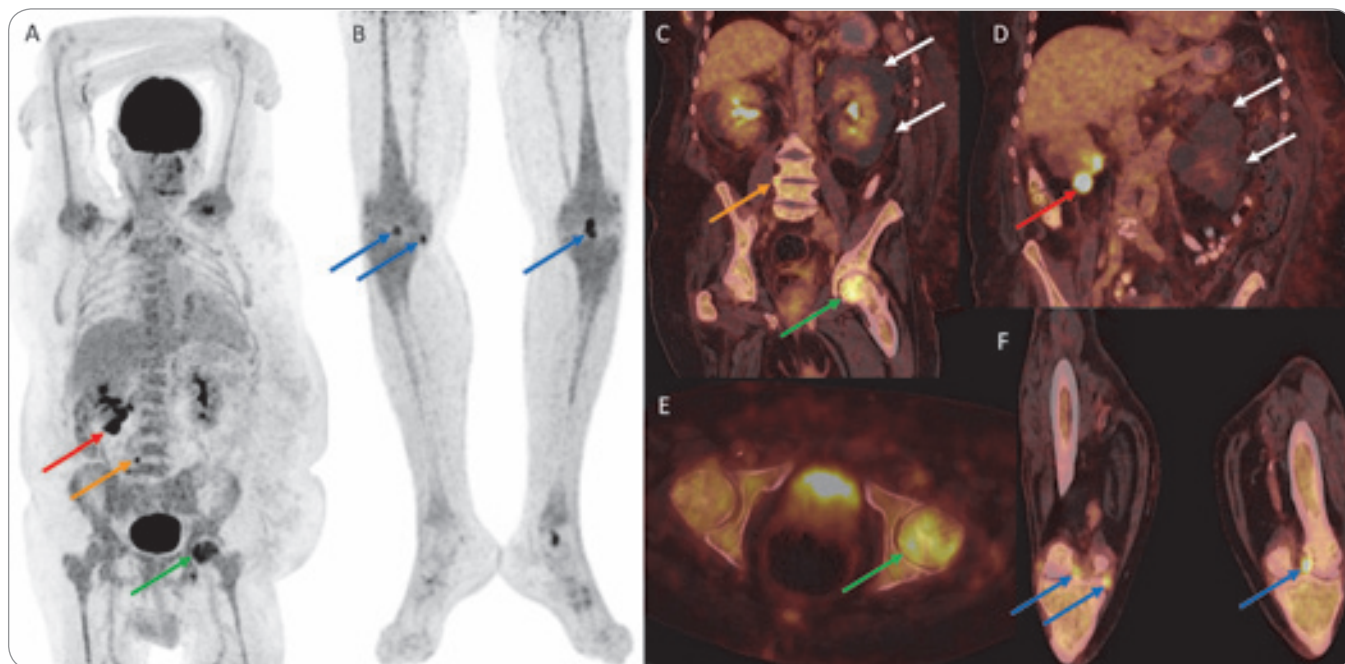
I.–II. stupně, která asi je příčinou vysoké akumulace FDG v hlavici levého femuru.

Další vyšetření se pak zaměřilo na existenci arteriovenózních spojek. Kontrastní echokardiografické zobrazení srdce popsalo nezvětšenou levou komoru s dobrou systolickou funkcí, ejekční frakce 64 %, s poruchou diasto-

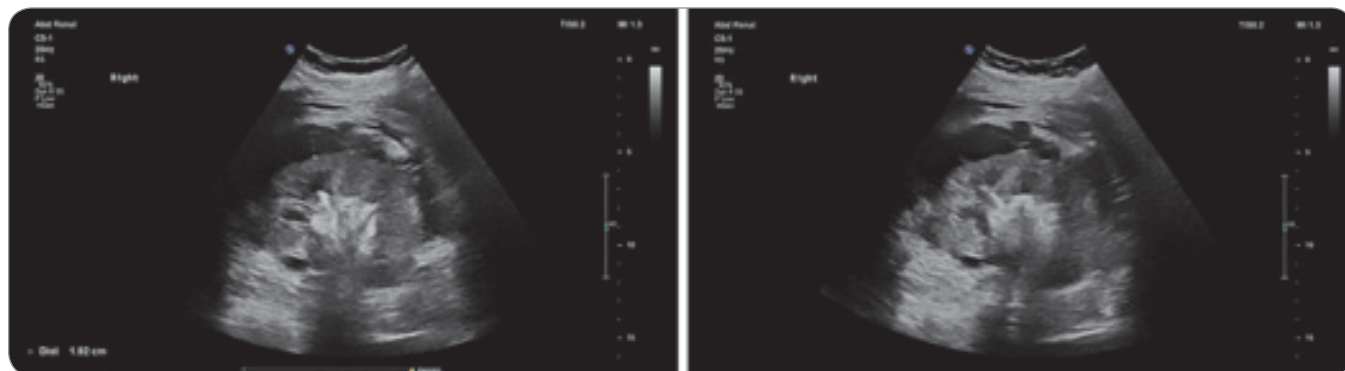
lického plnění typu relaxace a zvětšenou levou síní. Po aplikaci kontrastu byla prokázána přítomnost echoktrastu v levé síni s časovým zpožděním šesti stahů. To svědčí pro přítomnost pravolevého zkratu mimo srdce.

Dále bylo provedeno CT hrudníku s aplikací kontrastní látky Iomeron

350 mg ve dvou fázích. Plíce byly bez patologických denzit či infiltrace, mediastinum nerozšířeno, bez výpotků v pleurálním prostoru. Plicní A-V spojky anebo plicní embolizace nebyly metodou angiografie prokázány. Na zobrazení břicha byla zřetelná vícečetná cholecystolitiáza, nezvětšená slezina a normální



**Obr. 4. FDG-PET/CT.** A) MIP hlavy a trupu; B) MIP dolních končetin; C,D) fúzované řezy břicha a pánve v koronální rovině; E) fúzované řezy kyčlí v axiální rovině; F) fúzované řezy kolenou v koronální rovině. Výrazné tekutinové vs. subkapsulární tekutinové kolekce ledvin bez akumulace FDG (bílé šipky), metabolicky vysoce aktivní perirenální cípate adheze při dolním pólu pravé ledviny vs. zánětlivé etio (červené šipky), jedno z ložisek až v těsném vztahu k duodenu. Dále povšechně vyšší akumulace FDG v kostní dřeni celého skeletu, izolovaně vysoká aktivita v hlavici levého femuru (zelené šipky). Spíše vedlejším nálezem metabolicky aktivní ramenní, sternoklavikulární klouby, spondylofyt L4/5 vpravo (oranžové šipky), úpony při sedacím hrbolu vlevo, oba kolenní klouby (modré šipky). Slezina není zvětšena/bez zvýšené akumulace FDG, lymfatické uzliny nejsou zvětšeny, bez zvýšené akumulace FDG. FDG – fluorodeoxyglukóza, MIP – projekce maximální intenzity



**Obr. 5. Sonografie.** Perirenální kolem ledviny patrný nepravidelný lem septované tekutinové kolekce šíře kolem 26 mm, místy s nápadnějším lobulárním oválnými porcemi v dolním segmentu do velikosti 35 × 26 mm. V tomto terénu bez výraznější porce s podílem zahuštěného obsahu či nápadnějšího zesílení sept. Ve srovnání s CT z 10/2024 kolekce tekutiny kolem ledviny parciálně zregredovala. Parenchym ledviny lehce hypoechogenní, bez dilatace dutého systému. Menší lem s jemnými septy i subhepatálně. Šíře lemu kolem 18 mm.

nález na slinivce. Ledviny v zachyceném úseku bez měkkotkáňových ložisek, ale stále byly obklopeny splývajícími tekutinovými kolekcemi laločnatých kontur, vpravo šíře 23 mm, vlevo až 50 mm (obr. 6).

Následovala scintigrafie plic a plánní vyšetření trupu s cílem detekce

pravolevého zkratu radioaktivně značenými agregáty albuminu. Ta ale neprokázala abnormální aktivity v oblasti mozku a ledvin svědčící pro pravolevý zkrat. Poměr mimoplicní/plicní aktivity byl 0,5 %, norma je do 5 %.

Vzhledem k tomu, že u POEMS syndromu je jedním z kritérií endokrinopa-

tie, bylo u našeho pacienta provedeno také endokrinologické vyšetření (tab. 5). Byly zjištěny jen drobné odchylky, mírná hyperparatyreóza při hypokalcemii, na níž se asi podílela snížená koncentrace vitamínu D.

Pacient tedy naplnil všechna kritéria TEMPI syndromu, který v tomto případě



provází lymfoproliferaci typu Waldenströmovy makroglobulinemie. Vzhledem k vyšší celkové koncentraci imunoglobulinu IgM (40,59 g/l) byla před prvním podáním rituximabu provedena plazmaferéza a následně byla 19. prosince 2024 zahájena léčba kombinací rituximabu, bendamustinu a dexametazonu dle doporučení České myelomové skupiny. Tato léčba je v roce 2025 považována za nejlepší dostupnou léčbu pro Waldenströmovu makroglobulinemii.

### Diskuze

V roce 2011 zveřejnil David Sykes popis šesti pacientů se shodnými příznaky TEMPI syndromu [15]. Lékaři, kteří se seznámili s prací Davida Sykese, vyšetřovali a vyšetřují v rámci diferenciální diagnózy erytrocytózy také přítomnost monoklonálního imunoglobulinu. To vedlo a vede k postupnému odhalování dalších osob s TEMPI syndromem. Od zveřejnění popisu prvního případu, diagnostikovaného v Massachusetts Hospital, jsme do března roku 2025 v databázi lékařské literatury PubMed našli popisy 35 pacientů. Jejich hlavní charakteristiky a zajímavosti jsme vtěsnali do tab. 6 [15,24–52].

### Základní znaky TEMPI syndromu

TEMPI syndrom se manifestuje u osob starších 40 let. Počátečními znaky nemoci jsou: erytrocytóza se zvýšenou hladinou erytropoetinu, monoklonální gamapatie a pavoučkovité teleangiectazie. Pozdními příznaky jsou perinefrické kolekce tekutin a novotvorba arteriovenózních spojek. K dalším projevům TEMPI syndromu, které nejsou začleněny do akronymu, patří žilní tromboembolismus, spontánní intrakraniální krvácení a výpotky v serózních dutinách [15,24–52].

### Etiopatogeneze

Etiopatogeneze syndromu zatím není zcela objasněna. V případě blízkého POEMS syndromu má v etiopatogenezi zásadní roli vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), který je i malým kritériem této choroby [12]. U TEMPI syndromu existuje pouze jedna zpráva o zvýšené hodnotě VEGF [46]. U ostatních pacientů nebyl VEGF analyzován.



**Obr. 6.** Perirenální kolekce tekutiny zachycená při CT angiografii plic v prosinci 2024. Kolekce je již menších rozměrů než na prvním CT vyšetření z léta 2024.

**Tab. 5.** Výsledky endokrinologického vyšetření.

| Hormon       | Hodnota 6.2.2025    | Fyziologické rozmezí |
|--------------|---------------------|----------------------|
| Ca           | 2,18 mmol/l         | 2,2–2,55 mmol/l      |
| P            | 1,35 mmol/l         | 0,81–1,45 mmol/l     |
| vitamin D    | 35 nmol/l           | 75–200 nmol/l        |
| TSH          | 1,27 mU/l           | 0,27–4,2 mU/l        |
| FT4          | 15,7 pmol/l         | 12–22 pmol/l         |
| anti-Tg      | 15,8 kU/l           | 0–115 kU/l           |
| anti-TPO     | < 9,0               | 0–34 kU/l            |
| TRAK         | < 0,8               | 0,0–1,53 U/l         |
| kortizol     | 277,0 nmol/l        | 101,2–535,7 nmol/l   |
| IGF1         | 41 µg/l (snížen)    | 54–193               |
| STH          | 0,20 µg/l           | 0,03–2,47 µg/l       |
| PTH          | 7,2 pmol/l (zvýšen) | 1,6–6,0 pmol/l       |
| FSH          | 19,30 U/l (zvýšen)  | 0,95–11,95 U/l       |
| LH           | 5,31 U/l            | 0,57–12,07 U/l       |
| chromogranin | 39,4 µg/l           | 0,0–101,9 µg/l       |

anti-TPO – protilátky proti tyreoidální peroxidáze, anti-Tg – protilátka proti tyreoglobulinu, FSH – folikuly stimulující hormon, FT4 – volný tyroxin, IGF1 – insulin-like growth factor 1 (somatomedin C), LH – luteinizační hormon, PTH – parathormon, STH – somatotropin, TRAK – protilátky proti TSH receptoru, TSH – tyreostimulační hormon

VEGF je růstový faktor s proangiogenní aktivitou, stimuluje mitózy endoteliálních buněk, má antiapoptotický efekt a zvyšuje

vaskulární permeabilitu. Reguluje tedy jak normální, tak patologickou angiogenezi. U lidí je rodina VEGF zastoupena VEGF-

**Tab. 6. Charakteristika 35 popisů případů TEMPI syndromu, které byly publikovány do března. Z těchto 35 případů se ve dvou případech jednalo o Waldenströmovu makroglobulinemii s počtem klonálních buněk nad 10 % a v 10 případech z 35 monoklonální gamapatie naplnila kritéria mnohočetného myelomu přítomností více než 10 % klonálních plazmocytů v kostní dřeni. Z tabulky je zřejmé, že většina případů TEMPI syndromu byla provázena gamapatií non-IgM, která nenaplnila kritéria mnohočetného myelomu.**

#### Základní charakteristiky prvních 33 případů TEMPI syndromu

|    | Autor                                    | Muž/<br>žena | Věk | T | E | M-Ig                  | P | I | Dřeň    | Další                                                                   |
|----|------------------------------------------|--------------|-----|---|---|-----------------------|---|---|---------|-------------------------------------------------------------------------|
| 1  | Sykes et al. [15]                        | M            | 42  | + | + | IgG kappa<br>7 g/l    | + | + | < 10 %  | trombózy, ascites, pleurální výpotek,<br>hemangiomy v játrech           |
| 2  |                                          | Ž            | 36  | + | + | IgG kappa<br>7 g/l    | + | + | < 10 %  | žilní trombóza, spontánní krvácení<br>do CNS                            |
| 3  |                                          | Ž            | 39  | + | + | IgG kappa<br>7 g/l    | + | + | < 10 %  | žilní trombóza, spontánní krvácení<br>do CNS                            |
| 4  |                                          | M            | 35  | N | N | N                     | + | N | N       | hypertenze, iatrogenní deficit Fe<br>a feritinu, anémie                 |
| 5  |                                          | M            | 56  | N | + | IgG (N)               | N | + | N       | hemangiomy jater, iatrogenní deficit<br>Fe a feritinu, anémie           |
| 6  |                                          | M            | 36  | N | + | IgG (N)               | + | N | N       | ascites                                                                 |
| 7  | Schroyens et al. [24]                    | Ž            | 49  | + | + | IgG (N)               | N | + | N       | N                                                                       |
| 8  | Mohamed et al. [25]<br>Jasim et al. [26] | Ž            | 58  | + | + | IgA lambda<br>14 g/l  | N | N | 10%     | hepatické hemangiomy,<br>hypotyreoidismus, hypertenze, průjmy           |
| 9  | Kwok et al. [27]                         | Ž            | 56  | + | + | IgA lambda<br>36 g/l  | + | N | 10–15 % | bolesti kostí                                                           |
| 10 | Viglietti et al. [28]                    | M            | 49  | + | + | IgA lambda<br>2 g/l   | + | N | N       | ascites, pleurální výpotek                                              |
| 11 | Ryden et al. [29]                        | M            | 50  | + | + | IgG kappa<br>N        | + | + | < 10 %  | glomeruloskleróza                                                       |
| 12 | Rosado et al. [16]                       | M            | 49  | N | + | IgG kappa<br>8,9 g/l  | + | + | 7–18 %  | iatrogenní anémie s deficitem Fe<br>a feritinu, trombózy                |
| 13 | Kenderiam et al. [30]                    | Ž            | 49  | + | + | IgG kappa<br>18 g/l   | + | + | 5–10 %  | iatrogenní anémie s deficitem Fe                                        |
| 14 | Belizaira et al. [31]                    | Ž            | 54  | + | + | IgG kappa<br>8 g/l    | + | + | N       | iatrogenní anémie s deficitem Fe,<br>ascites a pleurální výpotky        |
| 15 | Pascard et al. [32]                      | Ž            | 65  | + | + | IgG kappa<br>23 g/l   | - | + | 10,50%  | revmatoidní artritida                                                   |
| 16 | Debbaneh et al. [33]                     | N            | 67  | + | + | N                     | + | + | N       | N                                                                       |
| 17 | Liang et al. [34]                        | M            | 46  | N | + | IgA kappa<br>12,3 g/l | + |   | 40%     | N                                                                       |
| 18 | Shizuku et al. [35]                      | M            | 47  | + | + | IgG kappa<br>n        | + | N | 3,1     | ascites                                                                 |
| 19 | Manek et al. [36]                        | Ž            | 65  | + | + | n                     | + | + | N       | tachykardie                                                             |
| 20 | Diral et al. [37]                        | Ž            | 56  | + |   | IgG kappa<br>9,8 g/l  | + | + | 20%     | pleurální výpotek, retroperitoneální<br>fibróza,<br>teleangiektázie GIT |
| 21 | Lor et al. [38]                          | M            | 50  | + | + | IgG kappa<br>9,1 g/l  | + | + | N       | N                                                                       |

E – erytrocytóza, I – intrapulmonální shunt, M-Ig – monoklonální imunoglobulin, N – nestanoveno či neuvedeno, P – perinefrická kolekce tekutiny, T – teleangiektázie



**Tab. 6 – pokračování. Charakteristika 35 popisů případů TEMPI syndromu, které byly publikovány do března. Z těchto 35 případů se ve dvou případech jednalo o Waldenströmovu makroglobulinemii s počtem klonálních buněk nad 10 % a v 10 případech z 35 monoklonální gamapatie naplnila kritéria mnohočetného myelomu přítomností více než 10 % klonálních plazmocytů v kostní dřeni. Z tabulky je zřejmé, že většina případů TEMPI syndromu byla provázena gamapatií non-IgM, která nenaplnovala kritéria mnohočetného myelomu.**

**Základní charakteristika prvních 33 případů TEMPI syndromu**

|    | Autor                     | Muž /<br>žena | Věk | T | E | M-Ig                 | P | I | Dřeň   | Další                                                                    |
|----|---------------------------|---------------|-----|---|---|----------------------|---|---|--------|--------------------------------------------------------------------------|
| 22 | Guo et al. [39]           | Ž             | 70  | + | + | IgG kappa<br>9 g/l   | + | + | 2%     | hypertenze, perikardiální výpotek                                        |
| 23 | Ruan et al. [40]          | Ž             | 75  | + | + | IgA lambda<br>12 g/l | + | + | < 10 % | N                                                                        |
| 24 | Liu et al. [41]           | M             | 47  | + | + | IgG kappa<br>31 g/l  | + | N | 16%    | hypertenze                                                               |
| 25 | Sun et al. [42]           | Ž             | 52  | + | + | IgG kappa<br>7,1 g/l | + | + | 7%     | ascites, pleurální výpotek, cyanóza                                      |
| 26 |                           | M             | 60  | + | + | IgA kappa<br>7 g/l   | + | + | 3%     | pleurální výpotek, ascites, pánevní výpotek                              |
| 27 |                           | M             | 57  | + | + | IgG kapa<br>9 g/l    | + | + | 2,50%  | pleurální výpotek, ascites, retroperitoneální tekutina a pánevní výpotek |
| 28 | Strobl et al. [43]        | M             | 66  | + | + | IgG kappa<br>9,8 g/l | N | N | 10%    | kožní ulcerace, trombózy, polyneuropatie                                 |
| 29 | Kubik et al. [44]         | Ž             | 63  | + | + | IgM lambda<br>12 g/l | + | + | 15%    | N                                                                        |
| 30 | Asimakopoulou et al. [45] | Ž             | 67  | + | + | IgM kappa<br>6 g/l   | + | + | 30%    | N                                                                        |
| 30 | Kalomeris et al. [46]     | Ž             | 52  | + | + | IgA kappa<br>19 g/l  | + | + | > 10 % | zvýšený nejen EPO, ale i VEGF                                            |
| 31 | Fotiou et al. [47]        | M             | 73  | + | + | IgG kappa<br>N       | + | + | N      | renální selhání, souvislost s TEMPI nejasná                              |
| 32 | Undar et al. [48]         | Ž             | 52  | + | + | IgG lambda<br>14 g/l | + | + | > 10 % | léčba bortezomibem                                                       |
| 32 | Wu et al. [49]            | M             | 64  | + | + | N                    |   |   | < 10 % | retinální ischemie, makulární edém                                       |
| 33 | Kawamura et al. [50]      | M             | 66  | + | + | IgG lambda<br>12 g/l | + | + | < 10 % | léčba pomalidomidem, dexametazonem a autologní transplantace             |
| 34 | Sansen et al. [51]        | M             | 50  | + | + | IgA kappa<br>18 g/l  | + |   | < 10 % | léčba daratumumabem, lenalidomidem, dexametazonem                        |
| 35 | Sykes et al. [52]         | M             | N   | + | + | IgG lambda<br>18 g/l | + | + | > 10 % | léčba teklistamabem                                                      |

E – erytrocytóza, EPO – erytropoetin, I – intrapulmonální shunty, M-Ig – monoklonální imunoglobulin, N – nestanoveneno či neuvedeno, P – perinefritická kolecká tekutiny, T – teleangiektazie, VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor

-A (s několika izoformami), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F, placentárním růstovým faktorem (PlGF) a nedávno byl přidán VEGF endokrinních žláz (endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor (EG-VEGF)). S lymfangiogenezi je asociován VEGF-D, a to jak s fyzi-

logickou, tak s patologickou (např. lymfagiroleiomyomatózou). V krvi zdravého člověka dominuje VEGF-A, ostatní izoformy jsou v daleko nižších koncentracích a jejich stanovení není rutinně dostupné, a proto zřejmě chybí více informací o roli VEGF u TEMPI syndromu [53,54].

Autoři jedné práce zjistili, že u pacienta s TEMPI syndromem došlo v klonálních plazmocyttech nejen k tvorbě monoklonálního imunoglobulinu, ale také ke zvýšené tvorbě cytokinu macrophage migration inhibitory factor (MIF). Dle této pracovní hypotézy může MIF

**Tab. 7. Monoklonální gamapatie klinického významu, u nichž byla prokázána (anebo se předpokládá) asociace tvorby monoklonálního imunoglobulinu s tvorbou cytokinů. Aby se shodovala písmena akronymu s příznaky, ponecháme anglické termíny [12,22,60,61]. Vzácnost těchto nemocí ilustruje počet publikací v databázi PubMed od roku 2000 se srovnán s počtem publikací o mnohočetném myelomu.**

| Akronym jako název klinické jednotky ze skupiny monoklonálních gamapatií klinického významu             | Typické znaky, z nichž je vytvořen akronym                                                                                                                                     | Známé faktory z etiopatogeneze              | Počet publikací v databázi PubMed od roku 2000 do března 2025 odráží výskyt. |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| POEMS                                                                                                   | Polyneuropathy, <b>O</b> rganomegaly, <b>E</b> ndocrinopathy, <b>M</b> onoclonal gammopathy, and <b>S</b> kin changes                                                          | VEGF, je uveden v kritériích POEMS syndromu | 1 660                                                                        |
| AESEOP                                                                                                  | <b>A</b> denopathy and <b>E</b> xtensive <b>S</b> kin patch <b>O</b> verlying a <b>P</b> lasma cytoma                                                                          | VEGF<br>velmi suspektní                     | 16                                                                           |
| TEMPI syndrom                                                                                           | (Telangiectasias, <b>E</b> rythrocytosis and elevated erythropoietin level, <b>M</b> onoclonal gammopathy, <b>P</b> erinephric fluid collections, and Intrapulmonary shunting) | podezření na zvýšenou hladinu MIF           | 35 a námi popsáný případ je 36                                               |
| TAFRO syndrom (podskupina Castlemanovy nemoci, zde není gamapatie, ale anasarka podobná TEMPI syndromu) | <b>T</b> hrombocytopenia, <b>A</b> nasarca, <b>F</b> ever, <b>R</b> eticulin fibrosis, <b>O</b> rganomegaly                                                                    | etiologie nejasná                           | 281                                                                          |
| syndrom Schnitzlerové                                                                                   | charakteristická je urtika, závažná reakce, kombinace osteosklerotických a osteolytických kostních změn                                                                        | IL-1                                        | 407                                                                          |
| mnohočetný myelom                                                                                       |                                                                                                                                                                                |                                             | 43 483                                                                       |

IL-1 – interleukin 1, MIF – macrophage migration inhibitory factor, VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor

způsobovat všechny projevy TEMPI syndromu. Pátrání po etiopatogenezi této nemoci je zatím v začátcích [42,55,56].

#### Pavoučkovité teleangiektazie

Teleangiektazie jsou esenciálním projevem nemoci. Při prohlížení teleangiektazií dermatoskopem jsou zřetelné dilatované cévy. Histopatologické vyšetření těchto teleangiektazií nepřineslo nic atypického. Obvykle jsou lokalizovány na obličeji, hrudníku a proximálních částech horních končetin. V ojedinělých případech byly teleangiektazie popsány i jinde, na rukou, rtech, dolních končetinách, v orofaryngu, v tlustém střevě a v kostech. U jednoho z popsaných pacientů se rozvinulo gastrointestinální krvácení při progredujícím onemocnění a u dvou pacientů bylo popsáno spon-tánní intrakraniální krvácení [14,15,57].

TEMPI syndrom tedy může způsobit podobné komplikace jako hereditární hemoragická teleangiektazie [46,58,59].

Kožní změny provázejí vícero jednotek ze skupiny chorob řazených pod zastřešující název monoklonální gamapatie klinického významu [12,22,60,61] (tab. 7).

#### Erytrocytóza se zvýšenou hodnotou erytropoetinu

Ve všech případech byla přítomna erytrocytóza. U mnoha pacientů s TEMPI syndromem bylo zpočátku mylně usuzováno na primární polycytemii (v popsaných případech bez průkazu odpovídajících mutací) a tito nemocní byli léčeni opakovanými terapeutickými venepunkcemi, příp. jim byla podávána hydroxyurea. Opakované snižování počtu erytrocytů venepunkcemi způsobilo mikrocytózu a nedostatek železa [31].

V rámci diferenciální diagnostiky erytrocytózy byly prováděny testy afinity hemoglobinu ke kyslíku a také elektroforéza hemoglobinu, vždy s normálním výsledkem [15].

Ve všech popsaných případech TEMPI syndromu byly došetřovány mutace Janusovy kinázy a další mutace typické pro myeloproliferace, ale vždy s negativním výsledkem [15,24–52].

Kostní dřeň v popsaných případech nevykazovala žádné známky myeloproliferativních chorob, byla však přítomna erytroidní hyperplazie a byla prokázána klonální plazmocytóza [27–43].

V našem případě jsme při stanovení diagnózy zjistili velmi nízké hodnoty vitamínu B12, folátu a vitamínu D (tab. 2). Hodnota vitamínu B12 byla 90 pmol/l (fyziol. rozmezí je 145–569 pmol/l) a folátu 2,4 nmol/l (fyziol. rozmezí

8,8–60,8 nmol/l). V prostudovaných případech jsme informace o těchto hodnotách nenašli, takže nevíme, zda patří do běžného obrazu TEMPI syndromu. Nízká hladina vitamínu B12 je popisována u POEMS syndromu [12].

Zvýšená plazmatická hodnota erytropoetinu provázela všechny pacienty s tímto syndromem a s progresí nemoci měla tendenci ke zvyšování. Při úspěšné léčbě naopak hodnota erytropoetinu klesala, což jsme po zahájení léčby pozorovali také (tab. 2). Při obnově aktivity nemoci došlo nejdříve k vzestupu hodnoty erytropoetinu, následně monoklonálního imunoglobulinu a později se začaly objevovat nové teleangiektazie. Proto je hladina erytropoetinu považována za specifický marker aktivity TEMPI syndromu [32–50].

Zatím není jasné, zda zvýšení erytropoetinu předchází erytrocytóze. U více pacientů byla při prvním zjištění erytrocytózy ještě hladina erytropoetinu ve fyziologickém rozmezí a k jeho elevaci nad toto rozmezí došlo až později, v průběhu nemoci. To však nevylučuje pozvolný nárůst ještě ve fyziologickém rozmezí. Erytropoetin mimo jiné podporuje angiogenezi, což může přispět k tvorbě arteriovenózních spojek (A-V spojek) [62]. A naopak hypoxemie díky A-V spojkám může stimulovat tvorbu erytropoetinu [62].

Při pravé polycytemii měla převážná většina pacientů (87 % neboli 101 ze 116) hladinu erytropoetinu pod fyziologickým rozmezím. Takže nízká hladina erytropoetinu při absolutní erytrocytóze má 97 % specificitu a 97,8 % pozitivní prediktivní hodnoty pro stanovení diagnózy polycytemia vera [63]. V současnosti se ale diagnóza polycytemie opírá o průkaz JAK2 mutace a hodnotu hemoglobinu, respektive hematokritu [1,2,6,7].

### Monoklonální gamapatie

Monoklonální gamapatie je klíčovým znakem této diagnózy. V doposud popsaných případech dominoval typ IgG kappa. Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu byla ve většině případů nízká < 30 g/l. Hodnoty volných lehkých řetězců (free light chain – FLC) a poměr FLC byl obvykle v mezích normy či bez

větších odchylek od normy. Tomu odpovídá ve většině případů nízký počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni, a sice do 10 %.

Z tab. 6 je zřetelné, že z 35 případů TEMPI syndromu bylo 33 případů non-IgM gamapatie. U 22 pacientů se jednalo o monoklonální imunoglobulin typu kappa, u 8 pacientů typu lambda a u 5 pacientů jsme typ volného řetězce nenašli v popisu případu.

Těžký řetězec byl jen ve 2 případech typu IgM, u 8 případů typu IgA, u 21 případů typu IgG a ve 4 případech nebyl typ uveden.

Monoklonální imunoglobulin typu IgM byl zatím popsán jen u dvou případů TEMPI syndromu, v prvním to byl IgM lambda a ve druhém IgM kappa [44, 45]. Námi popsaný případ s monoklonálním imunoglobulinem IgM kappa je třetím doposud identifikovaným případem. Z 33 případů jen 10 naplnilo nálezením ve dřeni kritérium mnohočetného myelomu (počet plazmocytů  $\geq 10$  %) a 23 případů TEMPI syndromu mělo počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni < 10 %, což odpovídalo monoklonální gamapatii klinického významu. Proto by u pacientů s nízkou koncentrací monoklonálního imunoglobulinu a nízkým procentuálním zastoupením plazmocytů v kostní dřeni mělo být vždy provedeno flow-cytometrické vyšetření kostní dřene, které má neskonale vyšší senzitivitu průkazu klonálních plazmocytů, příp. klonální lymfoplazmocytární populace v kostní dřeni [64].

### Perinefritická kolekce tekutiny

Perinefritická kolekce tekutiny se popisuje jako pozdní příznak nemoci. Při dostatečném objemu způsobuje bolesti v bederní krajině a hypertenzi. Vzorky odebrané perinefritické tekutiny měly obdobné složení jako sérum (malé množství buněk a malé množství bílkovin, cholesterolu, triglyceridů a chylomikron) [14–16].

Všechny možné příčiny kumulace tekutiny v okolí ledvin se přehledně zobrazí při zadání hesla „perinephric fluid collection“ do databáze medicínské literatury Medline PubMed. Může se jednat o hematoma, lymfatickou tekutinu, serom, absces či urinom. Menší množ-

ství perinefritické tekutiny je nalézáno u pacientů se zánětlivým onemocněním ledvin, renální kolikou a ureterolitiazou, zvláště když tento stav vyústí v hydronefrózu. Ale i další onemocnění ledvin mohou vést ke vzniku nevelké perinefritické kolekce tekutiny. Z citovaných publikací vyplývá, že malé perinefritické kolekce tekutiny mohou souviset s chorobami ledvin, nejčastější jsou při hydronefróze [65–69].

Velké množství perinefritické tekutiny bylo popsáno u bilaterální renální lymfangiomatózy. Svoji velikostí a tvorbou sept se perinefritické kolekce tekutiny u lymfangiomatózy podobají kolekci u TEMPI syndromu [70–72].

Před definicí TEMPI syndromu bylo popsáno několik případů s větším množstvím perinefritické tekutiny, ale bez vyšetření monoklonálního imunoglobulinu, takže zde můžeme jen spekulovat, že šlo o nediagnostikované případy TEMPI syndromu [66]. Souvislost kolekce perinefritické tekutiny s monoklonální gamapatií potvrdil Viglietti v roce 2012 [28]. V nedávno publikovaném případě byla perinefritická kolekce tekutiny popsána u osoby s POEMS syndromem [73].

Velké perinefritické kolekce tekutiny jako v tomto případě jsou velmi vzácné a provázejí buď TEMPI syndrom, nebo renální (perinefritickou) lymfangiomatózu (renal lymphangiomatosis) [70–72].

### Intrapulmonální arteriovenózní spojky

Intrapulmonální spojky se vytvářejí až později v průběhu nemoci a mohou vést k hypoxemii. Za nejlepší metodu k jejich průkazu se považuje perfuzní scintigrafie plic  $^{99m}\text{Tc}$ -makroagregáty albuminu. Tyto makroagregáty projdou ze žilního systému do velkého oběhu a zachytí se v kapilárách nejprokrvenějších orgánů [74].

V popsaném případě CT angiografie a scintigrafie makroagregáty albuminu tyto spojky neprokázala. Přítomnost A-V spojek prokázala kontrastní echokardiografie.

Rozvoj plicních zkratů je spojen s poklesem saturace krve kyslíkem a může končit závislostí na oxygenoterapii. Plicní zkraty jsou obvykle mikrosko-



**Tab. 8. Kritéria TEMPI syndromu, které v roce 2020 zveřejnili Sykes et al. [78].****Velká kritéria a časná kritéria (obligátní)**

Teleangiektazie

Erytrocytóza a zvýšená plazmatická koncentrace erytropoetinu

Monoklonální gamapatie

**Malá kritéria a pozdní kritéria (fakultativní)**

Perinefritická kolekce tekutiny

Intrapulmonální arteriovenózní zkratky

**Další znaky**

žilní trombózy, serózní výpotky, komplikace z teleangiektazií mimo kůži

pické, takže při zobrazení plic metodou HRCT nejsou zachytitelné.

**Další projevy**

K dalším projevům patří cyanóza a žilní trombózy. V našem případě byla při stanovení diagnózy zjištěna velmi nízká koncentrace vitamínu B12, což je také popisováno u POEMS syndromu [12]. Taktéž přítomnost tekutiny v serózních dutinách je častým projevem, z 30 pacientů měla třetina výpotky v serózních dutinách, ale tento jev může provázet i POEMS syndrom [12]. U dvou pacientů byl popsán i otok hráze a genitálu neboli pánevní výpotek (pelvic effusion), což koresponduje s otokem hráze a genitálu jako u našeho nemocného. Jejich etiopatogeneze je zřejmě podobná a ústup výpotků po dosažení hematologické léčebné odpovědi potvrzuje příčinnou souvislost s monoklonální gamapatií u [75]. Všechny tyto změny, perinefritické kolekce tekutiny a tekutina v serózních dutinách, jsou dobře viditelné na celotělovém PET/CT zobrazení s radiofarmakem fluorodeoxyglukóza (FDG-PET/CT). Navíc akumulace FDG v kostní dřeni, lymfatických uzlinách, příp. jinde informuje o aktivitě monoklonální gamapatie [76].

Kožní ulcerace na dolních končetinách byly popsány u tří pacientů s překvapivě rychlým hojením po dosažení hematologické léčebné odpovědi, takže vzniklo podezření na etiopatogenetickou souvislost [43]. V uvedeném případě se však nepátralo po přítomnosti kryoglo-

bulinu v krvi pacienta, takže se mohlo jednat o TEMPI syndrom, jehož monoklonální imunoglobulin měl vlastnosti kryoglobulinu [77].

**Stanovení diagnózy a diferenciální diagnóza**

Na základě shodné charakteristiky ve všech popsáných případech David Sykes v roce 2020 navrhl diagnostická kritéria (tab. 8). Ta jsou rozdělena na velká a malá. Pro splnění diagnózy jsou obligátní velká kritéria, malá kritéria se uvádějí jako fakultativní, protože jsou naplňována až v průběhu nemoci. Kritéria by měla pomoci k časnějšímu stanovení diagnózy. Skutečnost, že nemoc zůstává dlouho nerozpoznána, ilustruje David Sykes mediánem intervalu od prvních symptomů do stanovení diagnózy, který v jeho analýze činil 10 let (od 2 do 41 let) [78]. Tedy o rok delším intervalem než v námi popsaném případě.

V diferenciální diagnóze nutno zmínit POEMS syndrom, který je znám podstatně delší dobu [12,73]. Kolik znaků mají TEMPI a POEMS syndrom společných, je vidět ze srovnání tab. 8 a 9.

**Léčba TEMPI syndromu asociovaného s non-IgM gamapatií**

Venepunkční a aferetickou léčbu erytrocytózy (polyglobulie) lze považovat za symptomatickou léčbu. Lze ji v případě nutnosti použít [79]. Hlavní modalitou léčby je však potlačení tvorby monoklonálního imunoglobulinu, jehož tvorba je asociovaná se vznikem TEMPI syndromu.

V případě průkazu klonální plazmocelulární proliferace v kostní dřeni jak nemaligní (při monoklonální gamapatii klinického významu), tak maligní (při mnohočetném myelomu) se používají ty nejúčinnější dostupné léky, které mají potenciál dosáhnout kompletní remise této klonální proliferace. Jistě nejlepším je, když se podaří dosáhnout negativity zbytkové nemoci.

V jednotlivých popsáných případech byly použity léky ze skupiny inhibitorů proteazomu (bortezomib), léky ze skupiny IMiDs (lenalidomid a pomalidomid), antiCD38 monoklonální protilátka (daratumumab) a vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací [25,27,28,30,34,37,50,51,78,80]. Za samostatnou zmínku stojí, že v roce 2024 byla popsána úspěšná léčba relapsu preparátem teklistamab [52].

V případech, kdy se podařilo dosáhnout kompletní hematologické léčebné odpovědi, je popsáno, že došlo posléze i k ústupu všech typických příznaků. Jak moc se to týká i arteriovenózních spojek, nebylo specifikováno. Citované práce popisují, že po dosažení hematologické léčebné odpovědi se postupně zmenšovaly teleangiektazie.

U pacientů, jejichž nemoc relabovala po iniciální léčbě, se jevila sérová hladina erytropoetinu jako velmi citlivý ukazatel, jehož vzestup byl prokazatelný ještě před zvyšováním koncentrace monoklonálního imunoglobulinu. Teprve později recidivovaly teleangiektazie [78,80].

**Léčba TEMPI syndromu asociovaného s IgM gamapatií**

První případ TEMPI syndromu při monoklonální gamapatii typu IgM byl popsán v roce 2022. Jednalo se o ženu ve věku 63 let, koncentrace monoklonálního IgM v době stanovení diagnózy byla 12,8 g/l. V kostní dřeni byla 20% infiltrace odpovídající lymfoplazmocytnímu lymfomu a tomu odpovídala mutace MYD88L265, vyšetření mutace CXCR4 nebylo provedeno. Léčba kombinací cyklofosamid, bortezomib a dexametazon (CyBorD) dosáhla 1,5 roku trvající remise [44].

Popis druhého případu, pacientky věku 67 let, s gamapatií typu IgM asociovanou s TEMPI syndromem, byl zveřejněn v roce 2024. V kostní dřeni byla

**Tab. 9. Kritéria POEMS syndromu dle publikace Dispenzieri [12].** Diagnóza POEMS syndromu je potvrzena, když jsou splněna obě obligatorní kritéria, jedno ze tří dalších hlavních kritérií a jedno ze šesti dalších malých kritérií. Existuje také POEMS varianta s Castlemanovou chorobou bez klonální plazmocelulární proliferace, kterou nutno zmiňovat odděleně. Vzhledem k vysoké četnosti diabetu mellitu a tyreopatií není možné brát přítomnost jejich izolované poruchy jako naplněné malé kritérium.

|                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Obligatorní hlavní kritéria (musí být obě splněna)          | 1. polyneuropatie (typicky demyelinizační)<br>2. monoklonální plazmocelulární proliferace (většinou typu $\lambda$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Fakultativní hlavní kritéria (splněno alespoň jedno z nich) | 3. Castlemanova choroba<br>4. sklerotická kostní ložiska<br>5. zvýšená hladina VEGF, toto vyšetření není u nás ale dostupné                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Malá kritéria (splněno alespoň jedno)                       | 6. organomegalie (splenomegalie, hepatomegalie, nebo lymfadenopatie)<br>7. zvýšený extravaskulární objem (edémy, pleurální výpotek nebo ascites)<br>8. endokrinopatie (nadledvinka, štítnice, hypofýza, gonadální, paratyreoidní, pankreatická)<br>9. kožní změny (hyperpigmentace, hypertrichóza, glomeruloidní hemangiomy, pletora, akrocyanóza, bílé nehty)<br>10. edém papily očního nervu.<br>11. trombocytóza/polycytemie |
| Další symptomy                                              | úbytek hmotnosti, noční pocení, plicní hypertenze nebo restriktivní plicní změny, trombotická diatéza, průjmy, snížená koncentrace vitamínu B12                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor

nalezena 30% infiltrace lymfoplazmocytárním lymfomem a tento nálezn byl potvrzen metodou flow cytometrie. S touto diagnózou korespondoval průkaz mutace *MYD88 L265P*, zatímco mutace *CXCR4* byla negativní. Pacientka byla léčena kombinací rituximabu, cyklofosfamid a dexametazonu s přidáním bortezomibu (D-RCD). Po šesti cyklech dosáhla velmi dobré parciální remise. Po nástupu hematologické léčebné odpovědi se dostavila i orgánová léčebná odpověď. Následovala pak udržovací léčba ve složení rituximab 1× za 8 týdnů a bortezomib ve 14denních intervalech a v průběhu této udržovací léčby dále klesala koncentrace monoklonálního IgM [45]. V literatuře je ještě jeden nejasný případ asociace Waldenströmovy makroglobulinemie a erytrocytózy, u níž nebyla potvrzena primární polycytemie molekulárně biologickým nálezem ani nálezem sekundární polycytemie [81].

V našem případě TEMPI syndromu provázejícího Waldenströmovu makroglobulinemii jsme pro léčbu zvolili kombinaci rituximabu, bendamustinu a dexametazonu, která je dnes považována za zlatý standard [82,83] a kterou používáme i při poškození depo-

zity monoklonálního imunoglobulinu typu IgM [84].

Účinnou alternativou pro léčbu Waldenströmovy makroglobulinemie je kombinace rituximabu s inhibitory proteazomu, s bortezomibem a v případě neuropatie s ixazomibem [85]. A zřejmě nejúčinnější kombinací pro léčbu Waldenströmovy makroglobulinemie je dle našich zkušeností i přehledu literatury obinutuzumab v kombinaci s bendamustinem a dexametazonem [86].

### Závěr

Základním poselstvím tohoto textu je doplnit schéma diferenciální diagnostiky sekundární erytrocytózy (polyglobulie) vyšetřením monoklonálního imunoglobulinu, a přispět tak k časnější diagnostice TEMPI syndromu.

Dalším poselstvím textu je upozornit na kontinuální nárůst klinických jednotek patřících do skupiny monoklonálních gamapatií klinického významu [18,19,22]. Jistě ještě nebyly popsány všechny.

Pracovní postup Davida Sykese, který vedl k rozpoznání TEMPI syndromu [14,15], může inspirovat lékaře k popsání dalších nových klinických jed-

notek. David Sykes popsal nezvyklou kombinaci příznaků při monoklonální gamapatii. V závěru svého článku požádal, aby jej kontaktovali lékaři či lékařky, kteří se s něčím podobným setkali. Tímto postupem do 2 let získal informace o šesti podobných případech, a to mu umožnilo definovat novou klinickou jednotku. Nesetkali jste se také s nějakými nezvyklými symptomy při monoklonální gamapatii, které by stálo za to popsat?

Publikace vznikla díky institucionální podpoře MZ ČR – RVO FNBr, 65269705 a MOÚ, 00209805 a díky podpoře pro NÚVR (EXCELES, LX22NPO5102) — financovaný Next Generation EU.

### Literatura

1. Faber E. Základy hematologické diagnostiky. Praha: Grada Publishing 2024.
2. Ščudla V, Horák P, Karásek D. Základy diferenciální diagnostiky ve vnitřním lékařství. Olomouc: Univerzita Palackého 2021.
3. Kučerová J, Horváthová M, Pospíšilová D et al. Vrozené polycytemie. Trans Hematol Dnes 2009; 15(4): 216–222.
4. Indrák K. Diferenciální diagnostika a léčba polyglobulii. Hematol Transfuz 1992; 2(3): 12–21.
5. Podstavková N, Weinbergerová B, Palová M et al. Ph negativní myeloproliferativní neoplázie na českých hematologických centrech – analýza dat MIND. Trans Hematol Dnes 2021; 27(3): 242–253. doi: 10.48095/cctahd2021242.
6. Bělohávková P, Hluší A, Ráčil Z et al. Ph-negativní myeloproliferativní choroby (esenciální trombocytémie, pravá

polycytémie, primární myelofibróza). Léčebné postupy v hematologii 2020. Praha: ČLS JEP 2020: 153–172.

7. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2023; 98(9): 1465–1487. doi: 10.1002/ajh.27002.
8. Song J, Sundar KM, Horvathova M et al. Increased blood reactive oxygen species and hepcidin in obstructive sleep apnea precludes expected erythrocytosis. *Am J Hematol* 2023; 98(8): 1265–1276. doi: 10.1002/ajh.2699.
9. Gašperšič J, Kristan A, Kunej T et al. Erythrocytosis: genes and pathways involved in disease development. *Blood Transfus* 2021; 19(6): 518–532. doi: 10.2450/2020.0197-20.
10. McMullin MF. Genetic background of congenital erythrocytosis. *Genes (Basel)* 2021; 12(8): 1151. doi: 10.3390/genes12081151.
11. Opichalová D, Ščudla V, Vomačka J et al. Multifokální osteosklerotický plazmocytom s polyneuropatií – POEMS syndrom. *Cesk Revmatol* 2001; 9(1): 31–34.
12. Dispenzieri A. POEMS syndrome: update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2023; 98(12): 1934–1950. doi: 10.1002/ajh.27081.
13. Chang H, Shih LY. Concurrence of multiple myeloma and idiopathic erythrocytosis. *Acta Clin Belg* 2009; 64(5): 434–435. doi: 10.1179/acb.2009.071.
14. Bazari H, Attar EC, Dahl DM et al. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 23-2010. A 49-year-old man with erythrocytosis, perinephric fluid collections, and renal failure. *N Engl J Med* 2010; 363(5): 463–475. doi: 10.1056/NEJMcp1004086.
15. Sykes DB, Schroyens W, O'Connell C. The TEMPI syndrome – a novel multisystem disease. *N Engl J Med* 2011; 365(5): 475–477. doi: 10.1056/NEJM1106670.
16. Rosado FG, Oliveira JL, Sohani AR et al. Bone marrow findings of the newly described TEMPI syndrome: when erythrocytosis and plasma cell dyscrasia coexist. *Mod Pathol* 2015; 28(3): 367–372. doi: 10.1038/modpathol.2014.117.
17. Lipsker D. Monoclonal gammopathy of cutaneous significance: review of a relevant concept. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31(1): 45–52. doi: 10.1111/jdv.13847.
18. Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood* 2006; 108(8): 2520–2530. doi: 10.1182/blood-2006-03-001164.
19. 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. doi: 10.1182/blood-2018-04-839480.
20. Dispenzieri A. Monoclonal gammopathies of clinical significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2020; 2020(1): 380–388. doi: 10.1182/hematology.2020000122.
21. Hájek R. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu: doporučení vypracované Českou myelomovou skupinou, Myelomovou sekci České hematologické společnosti a Slovenskou myelomovou společností pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu. *Trans Hematol Dnes* 2009; 15 (Suppl 2): 49–80.
22. Adam Z, Harvanová L, Pour L et al. Monoklonální gamapatie klinického významu a další nemoci. Praha: Grada 2023.
23. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36(7): 1720–1748. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2.
24. Schroyens W, O'Connell C, Sykes D. Complete and partial responses of the TEMPI syndrome to bortezomib. *N Engl J Med* 2012; 367(8): 778–780. doi: 10.1056/NEJM1205806.
25. Mohammadi F, Wolverson M, Bastani B. A new case of TEMPI syndrome. *Clin Kidney J* 2012; 5(6): 556–558. doi: 10.1093/cjk/sfs139.
26. Jasim S, Mahmud G, Bastani B et al. Subcutaneous bortezomib for treatment of TEMPI syndrome. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014; 14(6): e221–e223. doi: 10.1016/j.clml.2014.07.004.
27. Kwok M, Korde N, Landgren O. Bortezomib to treat the TEMPI syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366(19): 1843–1845. doi: 10.1056/NEJM1202649.
28. Viglietti D, Sverzut JM, Peraldi MN. Perirenal fluid collections and monoclonal gammopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(1): 448–449. doi: 10.1093/ndt/gfr433.
29. Ryden A, Wei K, Rodriguez R et al. Too much blood: a case of the newly described TEMPI syndrome. *Chest* 2013; 144(4): 2. doi: 10.1378/chest.1701121.
30. Kenderian S, Rosado F, Sykes D et al. Long-term complete clinical and hematological responses of the TEMPI syndrome after autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 2015; 29(12): 2414–2416. doi: 10.1038/leu.2015.298.
31. Belizaire R, Sykes D, Chen Y et al. Difficulties in hematopoietic progenitor cell collection from a patient with TEMPI syndrome and severe iatrogenic iron deficiency. *Transfusion* 2015; 55(9): 2142–2148. doi: 10.1111/trf.13125.
32. Pascart T, Herbaux C, Lemaire A et al. Coexistence of rheumatoid arthritis and TEMPI syndrome: new insight in microangiogenic-related diseases. *Joint Bone Spine* 2016; 83(5): 587–588. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.06.011.
33. Debbaneh M, Chong K. A case of atrophie blanche in a patient with TEMPI syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79(3): AB5–AB. doi: 10.1016/j.jaad.2018.05.065.
34. Liang S, Yeh S. Relapsed multiple myeloma as TEMPI syndrome with good response to salvage lenalidomide and dexamethasone. *Ann Hematol* 2019; 98(10): 2447–2450. doi: 10.1007/s00277-019-03761-4.
35. Shizuku T, Matsui K, Yagi S et al. The first case of TEMPI syndrome in Japan. *Intern Med* 2020; 59(14): 1741–1744. doi: 10.2169/internalmedicine.3547-19.
36. Manek G, Gupta M, Thomas VM et al. Hunting for the shunting: a rare case of intrapulmonary shunting due to TEMPI syndrome causing hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: A7234. doi: 10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1\_MeetingAbstracts.A7234.
37. Diral E, Parma M, Renzo R et al. A fatal case of TEMPI syndrome, refractory to proteasome inhibitors and autologous stem cell transplantation. *Leuk Res* 2020; 97: 106441. doi: 10.1016/j.leukres.2020.106441.
38. Lor M, Cheng M, Liang B et al. TEMPI syndrome with progressive telangiectasias associated with pulmonary deterioration. *JAMA Dermatol* 2020; 156(12): 1379–1380. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.2668.
39. Guo H, Chen Y, Wu Y et al. Case 528: skin pruritus-polycythemia-M proteinemia. *Natl Med J China* 2020; 100(46): 3727–3730. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20200409-01144.
40. Ruan Y, Zhao X, Pan M. Diffuse telangiectasia: a clue to the TEMPI syndrome. *JAAD Case Rep* 2021; 10: 99–101. doi: 10.1016/j.jidcr.2021.02.022.
41. Liu J, Li Z, Fan H et al. A case of TEMPI syndrome. *Natl Med J China* 2021; 101(13): 966–967. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20200817-02405.
42. Sun C, Xu J, Zhang B et al. Whole-genome sequencing suggests a role of MIF in the pathophysiology of TEMPI syndrome. *Blood Adv* 2021; 5(12): 2563–2568. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003783.
43. Strobl J, Sinz C, Heil PM et al. Cutaneous ulceration as primary presentation of TEMPI syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35(12): e891–e894. doi: 10.1111/jdv.17539.
44. Kubik T, Minoo P. TEMPI syndrome associated with IgM monoclonal gammopathy. *Blood* 2022; 39(8): 1254. doi: 10.1182/blood.2021014393.
45. Asimakopoulou S, Malandrakis P, Kamiliou A et al. A rare case of TEMPI syndrome (telangiectasias, erythrocytosis, monoclonal gammopathy and ascites) associated with IgM monoclonal gammopathy. *Leuk Lymphoma* 2024; 65(6): 857–859. doi: 10.1080/10428194.2024.2323084.
46. Kalomeris TA, Grossman ME, Tepler J et al. TEMPI syndrome: a clinical, light-microscopic and phenotypic evaluation with review of the literature. *J Cutan Pathol* 2024; 51(4): 299–305. doi: 10.1111/cup.14572.
47. Fotiou D, Solia E, Theodorakakou F et al. TEMPI syndrome: difficult to diagnose, „easy” to treat? *Ann Hematol* 2024; 103(9): 3787–3793. doi: 10.1007/s00277-024-05893-8.
48. Undar L, Atas U, Iltar U et al. Long-term complete clinical and hematological response with bortezomib: the report of a case with TEMPI syndrome and a review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2022; 22(9): 702–707. doi: 10.1016/j.clml.2022.04.018.
49. Wu JH, Viruni N, Chun J et al. Ocular involvement in TEMPI syndrome. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2022; 26: 101534. doi: 10.1016/j.ajoc.2022.101534.
50. Kawamura S, Tamaki M, Nakamura Y et al. Successful treatment of the TEMPI syndrome with pomalidomide plus dexamethasone followed by autologous stem cell transplantation. *Acta Haematol* 2022; 145(5): 553–559. doi: 10.1159/000525056.
51. Sansen PY, Montfort L, Nanquette A et al. Complete remission in a TEMPI syndrome treated with a daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone-based regimen: a case report. *Case Rep Oncol* 2024; 17(1): 175–179. doi: 10.1159/000535551.
52. Sykes DB, Schroyens W. Teclistamab as successful treatment of relapsed TEMPI syndrome. *N Engl J Med* 2024; 391(22): 2173–2175. doi: 10.1056/NEJMc2411016.
53. Melnicovic CS, Boşca AB, Şuşman S et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol* 2018; 59(2): 455–467.
54. Bokhari SMZ, Hamar P. Vascular Endothelial Growth Factor-D (VEGF-D): an angiogenesis bypass in malignant tumors. *Int J Mol Sci* 2023; 24(17): 13317. doi: 0.3390/ijms241713317.
55. Nunes Rosado FG, Lekovic D, Gagan J et al. Comprehensive next-generation sequencing testing in a patient with TEMPI syndrome. *Lab Med* 2023; 54(5): 546–549. doi: 10.1093/labmed/lmad003.
56. Zhao M, Liu J, Yu Q et al. IRF4-BLOC155: the first rearrangement gene identified in TEMPI syndrome. *Haematologica* 2024; 109(8): 2701–2705. doi: 10.3324/haematol.2023.284727.
57. Zhang X, Fang M. TEMPI syndrome: erythrocytosis in plasma cell dyscrasia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018; 18(11): 724–730. doi: 10.1016/j.clml.2018.07.284.
58. Kolařík L, Horáková D, Matoušková I. Deskriptivní epidemiologie vybraných hematologických onemocnění v České republice. *Trans Hematol Dnes* 2024; 30(1): 26–40. doi: 10.48095/cctahd2024prolekare.cz3.
59. Bradáčová M, Faber E, Minařík J et al. Hereditární hemoragická teleangiektázie (syndrom Rendu-Osler-Weber). *Trans Hematol Dnes* 2023; 29(3): 171–176. doi: 10.48095/cctahd2023prolekare.cz5.
60. Rongioletti F, Failla MC, Atzori L et al. Skin manifestations of POEMS and AESOP syndrome in the same patient revealing plasma cell dyscrasia. *J Cutan Pathol* 2016; 43(12): 1167–1171. doi: 10.1111/cup.12798.
61. Dagrosa AT, Cowdrey MCE, LeBlanc RE et al. Adenopathy and extensive skin patch overlying a plasmacytoma with unusual histologic findings in a patient with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein and skin changes syndrome and Castleman disease. *J Cutan Pathol* 2019; 46(10): 784–789. doi: 10.1111/cup.13514.
62. Annese T, Tamma R, Ruggieri S et al. Erythropoietin in tumor angiogenesis. *Exp Cell Res* 2019; 374(2): 266–273. doi: 10.1016/j.yexcr.2018.12.013.

63. Mossuz P, Girodon F, Donnard M et al. Diagnostic value of serum erythropoietin level in patients with absolute erythrocytosis. *Haematologica* 2004; 89(10): 1194–1198.
64. Stetler-Stevenson M, Paiva B, Stoolman L et al. Consensus guidelines for myeloma minimal residual disease sample staining and data acquisition. *Cytometry B Clin Cytom* 2016; 90(1): 26–30. doi: 10.1002/cyto.b.21249.
65. Tsao TF, Liang KW, Huang HH et al. Sonography of perinephric fluid collections: a pictorial essay. *J Clin Ultrasound* 2019; 47(3): 150–160. doi: 10.1002/jcu.22680.
66. Haddad MC, Medawar WA, Hawary MM et al. Perirenal fluid in renal parenchymal medical disease („floating kidney”): clinical significance and sonographic grading. *Clin Radiol* 2001; 56(12): 979–983. doi: 10.1053/crad.2001.0631.
67. Aliasgari M, Atabak S, Lashay A et al. Bilateral perirenal subcapsular fluid collection: a rare presentation of renal parenchymal disease. *Urol J* 2010; 7(1): 61–62.
68. Balci NC, Akun E, Erturk M et al. Renal-related perinephric fluid collections: MRI findings. *Magn Reson Imaging* 2005; 23(5): 679–684. doi: 10.1016/j.mri.2005.04.003.
69. Moretto S, Gradilone U, Costanzi Porrini G et al. Clinical significance of perinephric fluid collection in patients with renal colic and urolithiasis: a retrospective analysis. *J Clin Med* 2024; 13(20): 6118. doi: 10.3390/jcm13206118.
70. Hakeem A, Gojwari TA, Reyaz S et al. Computed tomography findings in bilateral perinephric lymphangiomas. *Urol Ann* 2010; 2(1): 26–28. doi: 10.4103/0974-7796.62922.
71. Abualrub AM, Malhes WM, Shehadeh MH et al. Bilateral renal lymphangiomas: a case report and literature review. *Cureus* 2024; 16(4): e58180. doi: 10.7759/cureus.58180.
72. Král Z, Krejčí J, Červinková I et al. Lymphangiomas – very rare disease of the lymphatic vessels. *Vnitr Lek* 2021; 67(E–4): 9–12.
73. Ma J, Chen Y, Qin X et al. POEMS syndrome: a rare cause of ascites and pelvic effusion. *Clin Case Rep* 2022; 10(11): e6603. doi: 10.1002/ccr3.6603.
74. Buncová M, Málek I. Pravolevý zkrat při perfuzní scintigrafii plic 99mTc-MAA. *Cesk Radiol* 2002; 56(5): 299–302.
75. Xu ZF, Ruan J, Chang L et al. Case report: TEMPI syndrome: report of three cases and treatment follow-up. *Front Oncol* 2022; 12: 949647. doi: 10.3389/fonc.2022.949647.
76. Pasquosoone H, Callaud A, Carsuzaa T et al. First use of 18F-FDG PET in TEMPI syndrome: can it be used for treatment assessment? A case report. *Front Nucl Med* 2023; 3: 1273967. doi: 10.3389/fnume.2023.1273967.
77. Adam Z, Zdražilová-Dubská L, Pour L et al. Kryoglobulinémie z úhlu pohledu jednotlivých medicínských odborností. *Trans Hematol Dnes* 2024; 30(4): 213–223. doi: 10.48095/cctahd2024prolekare.cz19.
78. Sykes DB, O’Connell C, Schroyens W. The TEMPI syndrome. *Blood* 2020; 135(15): 1199–1203. doi: 10.1182/blood.2019004216.
79. Bohoněk M, Hrabánek J, Kořánková M et al. Venepunkční a aferetická léčba polyglobulii. *Trans Hematol Dnes* 2013; 19(4): 216–222.
80. Sykes DB, Schroyens W. Complete responses in the TEMPI syndrome after treatment with daratumumab. *N Engl J Med* 2018; 378(23): 2240–2242. doi: 10.1056/NEJMc1804415.
81. Verma SP, Singh B, Kushwaha R et al. Polycythaemia following treatment of lymphoplasmacytic lymphoma. *BMJ Case Rep* 2020; 13(10): e235687. doi: 10.1136/bcr-2020-235687.
82. Adam Z, Pour L, Zeman D et al. Waldenström’s macroglobulinemia – clinical symptoms and review of therapy yesterday, today and tomorrow. *Klin Onkol* 2023; 36(3): 177–191. doi: 10.48095/ccko2023177.
83. Hájek R. Diagnostika a léčba Waldenströmovy makroglobulinémie: doporučení vypracovaná Českou myelomovou skupinou (CMG), myelomovou sekci České hematologické společnosti ČLS JEP a Kooperativní lymfomovou skupinou, lymfomovou sekci České hematologické společnosti ČLS JEP. *Trans Hematol Dnes* 2022; 28 (Suppl 1): 42–74.
84. Flodr P, Adam Z, Navrátilová M et al., Poškození způsobená depozity monoklonálního imunoglobulinu typu IgM a lehkými řetězci u Waldenströmovy makroglobulinémie – popis případu a přehled literatury. *Trans Hematol Dnes* 2024; 30(2): 99–111. doi: 10.48095/cctahd2024prolekare.cz8.
85. Adam Z, Krejčí M, Pour L et al. Successful treatment of relapsed Waldenström’s macroglobulinemia with proteasome inhibitors (bortezomib and subsequently ixazomib) in combination with rituximab and dexamethasone. A case report and review of the of proteasome inhibitors in Waldenström’s macroglobulinemia. *Klin Onkol* 2024; 37(6): 451–462. doi: 10.48095/ccko2024451.
86. Adam Z, Pour L, Krejčí M et al. The treatment combination of obinutuzumab, bendamustine and dexamethasone achieved a deeper response than the previous line of treatment in five patients with Waldenström’s macroglobulinemia. *Klin Onkol* 2024; 37(6): 427–432. doi: 10.48095/ccko2024427.