

Monoklonální gamapatie klinického významu – nový skupinový název pro choroby způsobené monoklonálním imunoglobulinem a/nebo volnými lehkými řetězci. Změna přístupu k nemaligním gamapatiím

Monoclonal gammopathy of clinical significance – a group name for diseases caused by monoclonal immunoglobulin and/or free light chains. A change in the approach to non-malignant gammopathies

Adam Z.¹, Řehák Z.², Krejčí M.¹, Boichuk I.¹, Pour L.¹

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

² Oddělení nukleární medicíny, MOÚ Brno

Souhrn

Východiska: Do skupiny monoklonálních gamapatií se řadí jak maligní nemoci typu mnohočetného myelomu a Waldenströmovy makroglobulinemie, tak benigní proliferace plazmocytů či lymfoplazmocytů s tvorbou obvykle nevysoké koncentrace monoklonálního imunoglobulinu a/nebo volných lehkých řetězců. Pro stavy s nemaligní proliferací se používá termín monoklonální gamapatie nejistého významu (monoclonal gammopathy of undetermined significance – MGUS). **Cíl:** V posledních 25 letech se výrazně prohloubilo poznání různých forem nemocí, které jsou způsobeny produkty benigní lymfoplazmocytární či plazmocytární proliferace. Byly pro ně použity následující termíny: monoclonal gammopathy of renal significance, monoclonal gammopathy of cutaneous significance, monoclonal gammopathy of neurological significance. V letech 2018–2020 byl mezinárodní hematologickou komunitou akceptován skupinový název monoklonální gamapatie klinického významu (monoclonal gammopathy of clinical significance – MGCS) pro všechny stavy, u nichž poškození organismu etiopatogeneticky souvisí s produkty uvedených buněčných klonů. V textu uvádíme přehled všech klinických jednotek, které do této skupiny patří, a stručně etiopatogenezi a léčbu těchto chorob. **Závěr:** MGCS je nový termín, který si zasluhuje začlenění do nové Mezinárodní klasifikace nemocí, což by pomohlo zlepšit epidemiologické informace o těchto velmi vzácných chorobách. V léčbě MGCS se používají stejné postupy jako při léčbě maligních gamapatií. Pacienti s MGCS jsou diskriminováni, protože jejich diagnózy nejsou začleňovány do registračních studií nových léků. Proto lze cílenou léčbu použít pouze se schválením plátce zdravotní péče.

Klíčová slova

monoklonální gamapatie klinického významu – monoklonální gamapatie nejistého významu – monoklonální imunoglobulin – volné lehké řetězce

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.cz,
pour.ludek@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 20. 8. 2025

Přijato/Accepted: 10. 9. 2025

doi: 10.48095/ccko2025336

Summary

Background: The group of monoclonal gammopathies includes both malignant diseases, such as multiple myeloma and Waldenström's macroglobulinemia, and benign proliferations of plasma cells or lymphoplasmacytic cells with the formation of usually low concentrations of monoclonal immunoglobulin and/or free light chains. The term monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is used for conditions with non-malignant proliferation. **Aim:** In the last 25 years, understanding of the various forms of diseases caused by products of benign lymphoplasmacytic or plasma cell proliferation has significantly increased. The following terms have been used for them: monoclonal gammopathy of renal significance, monoclonal gammopathy of cutaneous significance, monoclonal gammopathy of neurological significance. In the years 2018–2020, the international hematology community accepted the group name monoclonal gammopathy of clinical significance for all conditions in which organ damage is etiopathogenetically related to the products (MGCS) of these cell clones. The text presents an overview of all clinical units that belong to this group and briefly discusses the etiopathogenesis and therapy of these diseases. **Conclusion:** MGCS is a new term that deserves to be incorporated into the new International Classification of Diseases, which would help improve epidemiological information about these very rare diseases. The same drugs used to treat malignant gammopathies are used in the treatment of MGCS. Patients with MGCS are discriminated, because their diagnoses are not included in the registration studies of new drugs. Therefore, targeted treatment can only be used with the approval of the healthcare payer.

Key words

monoclonal gammopathy of clinical significance – monoclonal gammopathy of undetermined significance – monoclonal immunoglobulin – free light chains

Úvod

Monoklonální gamapatie je termín, pod nějž jsou zahrnovány jak maligní choroby (mnohočetný myelom a Waldenströмова makroglobulinemie), tak i nemaligní stavy s tvorbou monoklonálního imunoglobulinu a/nebo volných lehkých řetězců.

Poznání maligních gamapatií, mnohočetného myelomu a Waldenströmovy makroglobulinemie je věnováno podstatně více pozornosti, a tedy i publikací než poznání skupiny nemocí, u nichž je monoklonální imunoglobulin a/nebo volné lehké řetězce tvořen malým buněčným klonem, který ještě nezískal vlastnosti maligní buněčné populace. Proto tímto klonem tvořené patologické bílkoviny mají obvykle nízkou koncentraci, která zůstává dlouhodobě stabilní.

Nemaligní gamapatie z pohledu Jana Waldenströma vypadala benigně, proto ji nazval benigní gamapatií. Robert Kyle však prokázal, že až tak benigní není, protože v průběhu života dochází u malé části nositelů této odchylky k transformaci do maligní choroby, a tak změnil název z benigní gamapatie na monoklonální gamapatii nejistého významu.

Z dnešního pohledu představují tyto nemaligní gamapatie prekancerózu s možnou transformací do maligní gamapatie, a proto je jejich nositelům nabízeno sledování, jehož cílem je včasná detekce transformace do maligní choroby a včasné zahájení léčby – dříve než

dojde k nevratnému poškození nemocného maligní chorobou.

V roce 2025 se tyto nemaligní gamapatie již dělí na jednu velkou skupinu, monoklonální gamapatii nejistého významu (monoclonal gammopathy of undetermined significance – MGUS), a jednu početně malou, ale neskonale pestrou skupinku chorob se zastřešujícím názvem monoklonální gamapatie klinického významu (monoclonal gammopathy of clinical significance – MGCS).

MGUS vyjma rizika transformace do maligní choroby svému nositeli nijak závažněji neubližuje (osoby jsou asymptomatické), a proto nevyžaduje léčbu, jen sledování s cílem včasné detekce případné transformace a včasné zahájení léčby.

Buňky, které jsou podkladem MGCS, mají biologicky podobný nemaligní charakter jako buňky MGUS, ale jimi tvořený monoklonální imunoglobulin a/nebo volné lehké řetězce způsobuje patologické změny organismu, které mohou způsobit i smrt. Proto tyto choroby, ačkoliv jsou z pohledu proliferace benigní, vyžadují cílenou léčbu potlačující tento patologický klon. Současné dělení nemaligních gamapatií ilustruje schéma 1.

Buňky, které jsou podkladem MGCS, mají biologicky podobný nemaligní charakter jako buňky MGUS, ale jimi tvořený monoklonální imunoglobulin a/nebo volné lehké řetězce způsobuje patologické změny organismu, které mohou způsobit i smrt. Proto tyto choroby, ačkoliv jsou z pohledu proliferace benigní, vyžadují cílenou léčbu potlačující tento patologický klon. Současné dělení nemaligních gamapatií ilustruje schéma 1.

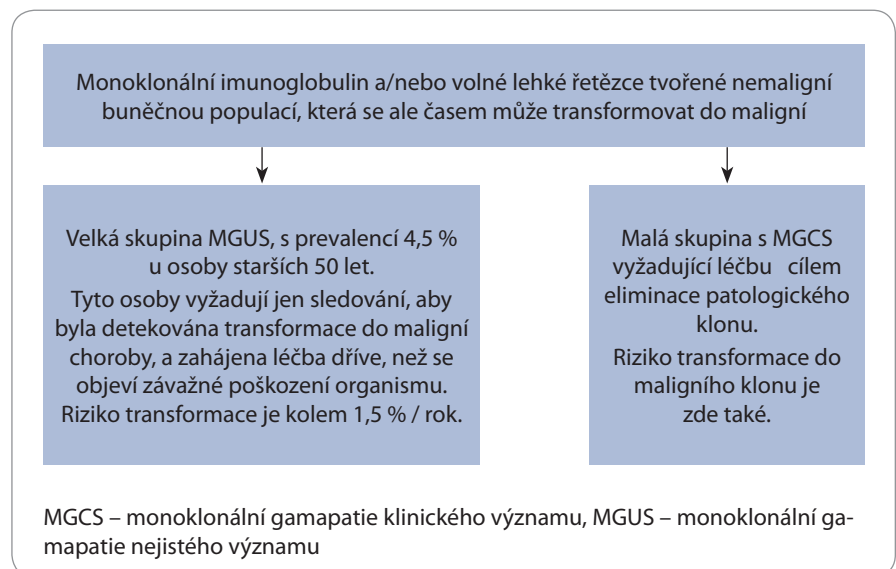


Schéma 1. MGUS versus MGCS.

To je zásadní změna úhlu pohledu na nemaligní gamapatie.

Vývoj poznání nemaligních monoklonálních gamapatií

Termín monoklonální gamapatie se používá pro klinické stavy, u nichž lze laboratorně prokázat přítomnost monoklonálního imunoglobulinu a/nebo klonální expanzi volných lehkých řetězců v séru a/nebo v moči.

Maligní choroby spojené s monoklonální gamapatií svým destruktivním vlivem na organismus na sebe upozornily již dávno, a tak se v medicínské literatuře objevil popis mnohočetného myelomu již v 19. století a popis Waldenströmovy makroglobulinemie počátkem 20. století.

Skutečnost, že monoklonální imunoglobulin může být přítomen také u osob bez projevů výše uvedených chorob, byla rozpoznána mnohem později než uvedené maligní nemoci.

V 60. letech minulého století začal používat Jan Waldenström termín benigní monoklonální gamapatie pro popis vyšetřovaných osob, u nichž laboratorně prokázal přítomnost monoklonálního imunoglobulinu při absenci klinických příznaků i morfologického průkazu maligní choroby typu mnohočetného myelomu, Waldenströmovy makroglobulinemie nebo jiné maligní lymfoproliferace. První publikace s tímto termínem jsme našli z roku 1964 [1].

V roce 1978 navrhl Robert Kyle změnu termínu benigní monoklonální gamapatie na nový termín monoklonální gamapatie nejistého významu (MGUS, viz výše). Ve své práci popsal sledování skupiny 241 osob s benigní monoklonální gamapatií, která se v mnohých případech transformovala v průběhu sledování v mnohočetný myelom (MM), v morbus Waldenström nebo v AL-amyloidózu. Frekvence transformací MGUS v maligní chorobu byla v tomto souboru 1,5 % za rok. Vzhledem k nejisté budoucnosti lidí s „benigní“ monoklonální gamapatií navrhl Kyle používat právě termín MGUS [2]. Tento je trvale používán a dnes již má i svůj kód v Mezinárodní klasifikaci nemocí (D-478).

Vývoj poznání na mezinárodní úrovni se odrazil s určitým zpožděním také

v domácích publikacích. První popis benigní monoklonální gamapatie se v české literatuře objevil v pohnutém roce 1968, a to s termínem benigní monoklonální hyperglobulinemie [3].

První přehledovou publikací o tom, že u monoklonálních gamapatií jsou poškozovány ledviny, vydali Špička et al. v roce 1995 [4] a v roce 1998 vychází popis ukládání lehkých řetězců v ledvinách ve formě amorfních hmot [5]. Tyto práce jsou u nás jedny z prvních, které poukazují na poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem a/nebo volnými lehkými řetězci.

V roce 2001 popsali Bradwell et al. ekonomicky přijatelnou metodu stanovení volných lehkých řetězců v séru [6].

V roce 2010 byl definován termín monoklonální gamapatie nejistého významu tvořená pouze lehkými řetězci (light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance – LC-MGUS). Tato odchylka byla definována jako abnormální poměr volných lehkých řetězců v séru při absenci kompletní molekuly monoklonálního imunoglobulinu a zvýšení koncentrace postiženého volného řetězce (involved free light chain – FLC) nad horní limit normy [7]. Později bylo toto kritérium doplněno o odpad Bence-Jonesovy bílkoviny v moči: odpad do 0,5 g/24 hodin, čímž se LC-MGUS odlišuje od jednotky zvané idiopatická Bence-Jonesova proteinurie (Bence-Jonesova bílkovina $\geq$ 0,5 g/24 hodin), která je již spojena s podstatně vyšším rizikem transformace do MM [7].

V letech 2000–2020 se podstatně rozšířilo poznání velmi pestrých forem poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem. Četné popisy případů a malých sérií pacientů dokumentovaly skutečnost, že klonální plazmatické buňky či lymfoplazmocytární buňky mohou v některých případech produkovat pro organismus toxický monoklonální imunoglobulin (M-Ig), který může poškozovat člověka, i když počtem buněk a pomalou proliferací jde o malý nemaligní klon, který by pro svoji nepočetnost a nevelkou koncentraci monoklonálního imunoglobulinu nevyžadoval žádnou léčbu.

Již téměř před 20 lety, v roce 2006, vydal profesor Giuseppe Merlini v ča-

sopise Blood článek s názvem Dangerous small B-cell clone. V něm upozornil na někdy přehlíženou skutečnost, že nebezpečný malý nemaligní klon, odvozený z B-línie, produkuje pro člověka toxický monoklonální imunoglobulin a/nebo volné lehké řetězce, které mu ubližují a případně jej zabíjí [8]. Pro tyto případy již v roce 2006 doporučil léčbu vedoucí k potlačení těchto buněčných klonů, i když nevykazují známky maligní proliferace. Pro tuto léčbu použil termín clone oriented therapy.

V letech 2000–2025 byly popsány další nové formy (klinické jednotky) poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem či jeho částmi. Zjistilo se, že nejčastěji jsou monoklonálním imunoglobulinem poškozovány ledviny, kůže anebo nervový systém, a pro tyto nejčastější formy vznikla skupinová pojmenování, která se objevují v medicínské literatuře:

- monoclonal gammopathy of cutaneous significance [9–11];
- monoclonal gammopathy of renal significance [12–14];
- monoclonal gammopathy of neurological significance [15,16].

V roce 2018 kolektiv odborníků zaměřených na oblast monoklonálních gamapatií, mezi nimiž byl opět Robert Kyle z Mayo Clinic a další známé osobnosti z USA a Evropy, navrhl nový zastřešující termín monoklonální gamapatie klinického významu (monoclonal gammopathy of clinical significance – MGCS). Tento název vznikl jako mezinárodní konsenzus odborníků na monoklonální gamapatie [17].

Termín MGCS je skupinový název pro mnoho klinických jednotek a patologických stavů, v jejichž etiopatogenezi má zásadní roli monoklonální imunoglobulin nebo jeho části a u nichž se osvědčila léčba potlačující tvorbu toxického monoklonálního imunoglobulinu (clone oriented therapy).

Návrh nové klinické jednotky MGCS byl poprvé zveřejněn v roce 2018 v časopise Blood [17]. Edukační kniha vydávaná pravidelně u příležitosti sjezdů Americké hematologické společnosti obsahovala v roce 2020 kapitolu věnovanou této jednotce [18]. Je psána s typickou didaktickou důsledností její au-

torky Angely Dispenzieri. Termín MGCS byl tedy v roce 2020 akceptován Americkou hematologickou společností [18].

Poměrně velký počet publikací na téma MGCS, který se objevil po roce 2020, signalizuje přijetí tohoto skupinového označení mezinárodní odbornou veřejností.

V roce 2024 byl skupině nemocí řazených do kategorie MGCS věnován další článek v edukační knize Americké hematologické společnosti [19], protože tento termín je spojen se změnou léčebného přístupu k nemaligním gamapatiím.

Vývoj poznání nemaligních monoklonálních gamapatií shrnuje tab. 1.

Definici termínu MCS uvádí tab. 2.

Etiopatogeneze poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem a/nebo volnými lehkými řetězci

Ferland et al. v první publikaci z roku 2018 rozčlenili jednotku MGCS dle známého či předpokládaného etiopatogenetického mechanismu poškození organismu na tyto podskupiny:

- poškození organismu vzniká vlivem de-
pozit monoklonálního imunoglobulinu
nebo jeho částí ve formě amorfni, kry-
stallické, mikrotubulární nebo fibrilární;
- poškození organismu vzniká protilát-
kovou aktivitou monoklonálního imu-
noglobulinu namířenou proti tkáňo-
vým antigenům (autoantigenům);

- poškození organismu vzniká tvorbou
imunitních komplexů, jejichž součástí
je monoklonální imunoglobulin, s ná-
slednou aktivací komplementu;
- poškození organismu vzniká zvýše-
nou tvorbou cytokinů (interleukinů),
přičemž monoklonální imunoglobulin
s touto zvýšenou tvorbou nějak sou-
visí; podrobnější patofyziologie těchto
procesů není známa;
- etiopatogeneze poškození organismu
zatím vůbec není známa [17].

Dělení popsaných jednotek spadajících pod skupinové označení MGCS obsahuje tab. 3A a 3B. Druhé možné dělení MGCS je dle dominující orgánové či

Tab. 1. Vývoj poznání a terminologie pro přítomnost monoklonálního imunoglobulinu či klonálních volných lehkých řetězců bez přítomnosti maligního onemocnění.

Waldenström, 1960 [1]	benigní monoklonální gamapatie
Kyle, 1978 [2]	monoklonální gamapatie nejistého významu – monoclonal gammopathy of undetermined significance – MGUS (dg. MKN-10: D-472)
Bradwell et al., 2001 [6]	nově zavedl stanovení volných lehkých řetězců imunoglobulinů (free light chain – FLC) v séru do klinické praxe
Dispenzieri et al., 2010 [7]	monoklonální gamapatie nejistého významu z lehkých řetězců – light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance – LC-MGUS (dg. MKN-10: D-472)
Lipsker, Claveau et al., Berk-Krauss et al., Leung et al., Amaador et al., Visentin et al., Mani et al., 2010–2020 [9–16]	prohloubilo se poznání různých forem poškození organismu monoklonálním imu- noglobulinem, získány zkušenosti s „clone oriented therapy“ a vznikla skupinová označení: • monoclonal gammopathy of renal significance, • monoclonal gammopathy of neurological significance, • monoclonal gammopathy of cutaneous significance
Ferland et al., 2018 [17]	skupina odborníků z Mayo Clinic a Evropy navrhla nový zastřešující termín: monoklo- nální gamapatie klinického významu – monoclonal gammopathy of clinical signifi- cance – MGSC) návrh charakterizovali jako nový koncept s terapeutickou implikací
Dispenzieri et al., 2020, Iberri et al., 2024 [18,19]	kapitoly v edukačních knihách Americké hematologické společnosti s názvem Mono- clonal Gammopathy of Clinical Significance – MGCS z let 2020 a 2024

Tab. 2. Definice monoklonální gamapatie klinického významu (MGCS) [17].

- V histologickém a cytologickém vyšetření kostní dřeně není nález odpovídající morfologickým kritériím MM či MW anebo jiné maligní lymfoproliferaci, počet klonálních plazmocytů je, stejně jako u MGUS, nižší než 10 %.
- Je přítomna kompletní molekula M-Ig nebo alespoň klonální lehké řetězce.
- V etiopatogenezi poškození organismu byla prokázána klíčová role monoklonálního imunoglobulinu. V případech potlačení jeho produkce reparační mechanismy vedou k ústupu patologických změn.

MGUS – monoklonální gamapatie nejistého významu, MM – mnohočetný myelom, MW – Waldenströмова makroglobulinemie

Tab. 3A. Monoklonální gamapatie klinického významu způsobená depozity kompletní molekuly monoklonálního imunoglobulinu anebo její části v organizované anebo neorganizované formě. Upraveno dle [17].**Organizovaná struktura depozit M-Ig**

klinická jednotka	ultrastruktura depozit	charakteristika vyvolávající monoklonální gamapatie	nejčastěji postižené orgány
systémová AL-amyloidóza	fibrilární	lambda LC 75 % kappa LC 25 % M-IgM < 10 %	srdce v 80 %, ledviny v 70 %
typ I kryoglobulinémie	mikrotubulární nebo krystalická	M-IgG nebo M-IgM	kůže, ledviny, periferní nervy
imunotaktoidní glomerulopatie	mikrotubulární	CLL – like klonální proliferace v 50 %	ledviny
získaný Fanconiho syndrom	krystalická	kappa FLC > 90 % část VK1	ledviny, proximální tubulopatie
histiocytóza s ukládáním krystalů	krystalická	kappa FLC	ledviny, kornea, klouby, lymfatická tkáň
krystalová keratopatie	krystalická	M-IgG	kornea

Neorganizovaná struktura depozit M-IgM

MIDD		LCDD: (pouze FLC, v 80 % kappa VK1 a VK4 HCDD: trun- cated HC obvykle gama 1 a gama 3 LHCD: FLC + trun- cated HC	ledviny v 100 % depozita v glomerulární a bazální membráně, játra v 30 %, srdce v 30 %
proliferativní glomerulonefri- tida s depozity monoklonálních IgG (PGNMID)	neorganizovaná depozita	obvykle M-IgG3	ledviny
macroglobulinosis		M-IgM	kůže (dermis)

CLL – chronická lymfatická leukemie, GOMMID – glomerulonefritida s organizovanými mikrotubulárními depozity M-IgM, HCDD – heavy chain deposition disease, LCDD – light chain deposition disease, LHCD – light and heavy chain deposition disease, MIDD – monoclonal immunoglobulin deposition disease

tkáňové lokalizace poškození, to je uvedeno v další publikaci z Mayo Clinic [20]. Překvapující pestrost klinických projevů ilustruje schéma 2.

Průkaz souvislosti poškození organizmu monoklonálním imunoglobulinem je v běžném klinickém provozu možný jen v některých případech. U chorob, které jsou tvořeny depozity monoklonálního imunoglobulinu, je vždy základem stanovení diagnózy odběr patologické tkáně, morfologické vyšetření a přesná typizace depozit. Zde pomůže stanovení izotypu lehkého řetězce a podtřídy monoklonálního imunoglobulinu jak v séru, tak v patologické depozici.

U chorob, které mají jiný patofyziologický mechanismus než vznik depozit,

je přesné stanovení diagnózy obtížnější. Pokud se předpokládá imunitní proces, kterého se účastní monoklonální imunoglobulin, používají některá zahraniční pracoviště purifikaci monoklonálního imunoglobulinu a stanovení jeho afinity k potenciálním autoantigenům. To ale není náplní práce našich standardních nemocničních laboratoří. V některých případech pomáhá stanovení celkové aktivity komplementu a jeho jednotlivých složek. CH50 je test na zjištění celkové aktivity komplementu. Aktivita je udávána jako množství séra potřebného k lýze 50 % buněk. Nízká hodnota CH50 a C4 složky komplementu signalizují aktivaci klasické dráhy pomocí imunitních komplexů. To je prokaza-

telné u kryoglobulinemie II., ale i I. typu a u normolipemické xantomatózy. V případech γ -HCDD (heavy chain deposition disease) dochází taktéž k aktivaci komplementu klasickou cestou.

Nízká koncentrace C3 složky komplementu je typická pro alternativní cestu aktivace komplementu a může být přítomna u trombotické mikroangiopatie asociované s monoklonálním imunoglobulinem (thrombotic microangiopathy associated with monoclonal gammopathy) [17].

V případech, kdy patofyziologické mechanismy nejsou známy, se souvislost usuzuje z epidemiologických dat. Za průkaz souvislosti patologického procesu s monoklonální gamapatií se také

Tab. 3B. Monoklonální gamapatie klinického významu a její projevy způsobené vazbou M-Ig na autoantigeny a dalšími mechanismy. Upraveno dle [17].

Protilátkové aktivity			
	Mechanismus	Hlavní charakteristika monoklonální gamapatie	Nejčastěji postižené orgány
smíšená kryoglobulinemie typu II	monoklonální IgM se váže na polyklonální IgG	M-IgM	imunitními komplexy způsobená vaskulitida s poškozením kůže, ledvin periferních nervů
získaný angioedém, získaný deficit C1 inhibitoru	C1 inhibitor	M-IgM	angioedém
von Willebrandova choroba	protilátka proti vWF aj.	M-IgM	krvácení
bulózní kožní onemocnění	vazba M-IgA na dermoepidermální junkci	M-IgA,	kožní puchýře typu pemphigu
nemoc chladových aglutininů	vazba M-IgM na erytrocyty	M-IgM	chladem indukovaná intravaskulární hemolýza
IgM periferní neuropatie	vazba M-IgM na antigeny periferních nervů (MAG)	M-IgM	ataxická polyneuropatie
aktivace CAP	nejasný mechanismus, zřejmě M-Ig namířený proti regulačnímu proteinu	M-IgG	ledviny
Nejasná souvislost M-Ig s nadprodukcí cytokinů			
POEMS syndrom	VEGF	lambda LC téměř vždy, v 50 % M-IgA, osteosklerotická kostní ložiska	periferní nervy ve 100 %, ale i další manifestace
Zatím neobjasněné mechanismy			
capillary leak syndrome		M-IgG, vzácně M-IgA	systémové
TEMPI syndrom		M-IgG	systémové
neutrofilní dermatóza		M-IgA > 80 % vyjma Sweet syndromu; do této kategorie patří pyoderma gangrenosum, Sweet syndrom, subkorneální pustulózní dermatóza a erythema elevatum diutinum	kožní projevy různého typu
získané onemocnění cutis laxa		M-IgG často společně s gama HCDD	kožní, ale i další lokalizace, plíce a trávicí trakt
skleromyxedém		M-IgG	kůže a další lokalizace
skleredém		M-IgG	pouze kůže
syndrom Schnitzlerové	získaná autoinflamatorní choroba s deregulací IL-1	M-IgM	kůže, systémové příznaky + osteosklerotická ložiska
sporadic late onset nemaline myopathy		dominantně M-IgM	
	poškození kosterních svalů		

CANOMAD – chronická ataktická neuropatie, oftalmoplegie, monoklonální imunoglobulin (IgM), chladové aglutininy, disialosylové protilátky, CAP – complement alternative pathway, HCDD – heavy chain deposition disease, IL-1 – interleukin 1, MAG – glykoprotein asociovaný s myelinem, M-Ig(A/G/M) – monoklonální imunoglobulin, POEMS – polyneuropatie, organomegalie, endokrinopatie, monoklonální gamapatie, kožní změny, TEMPI – teleangiektáza, erytrocytóza, monoklonální gamapatie, perinefrické kolekce tekutin, intrapulmonární zkraty, VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor, vWF – von Willebrandův faktor

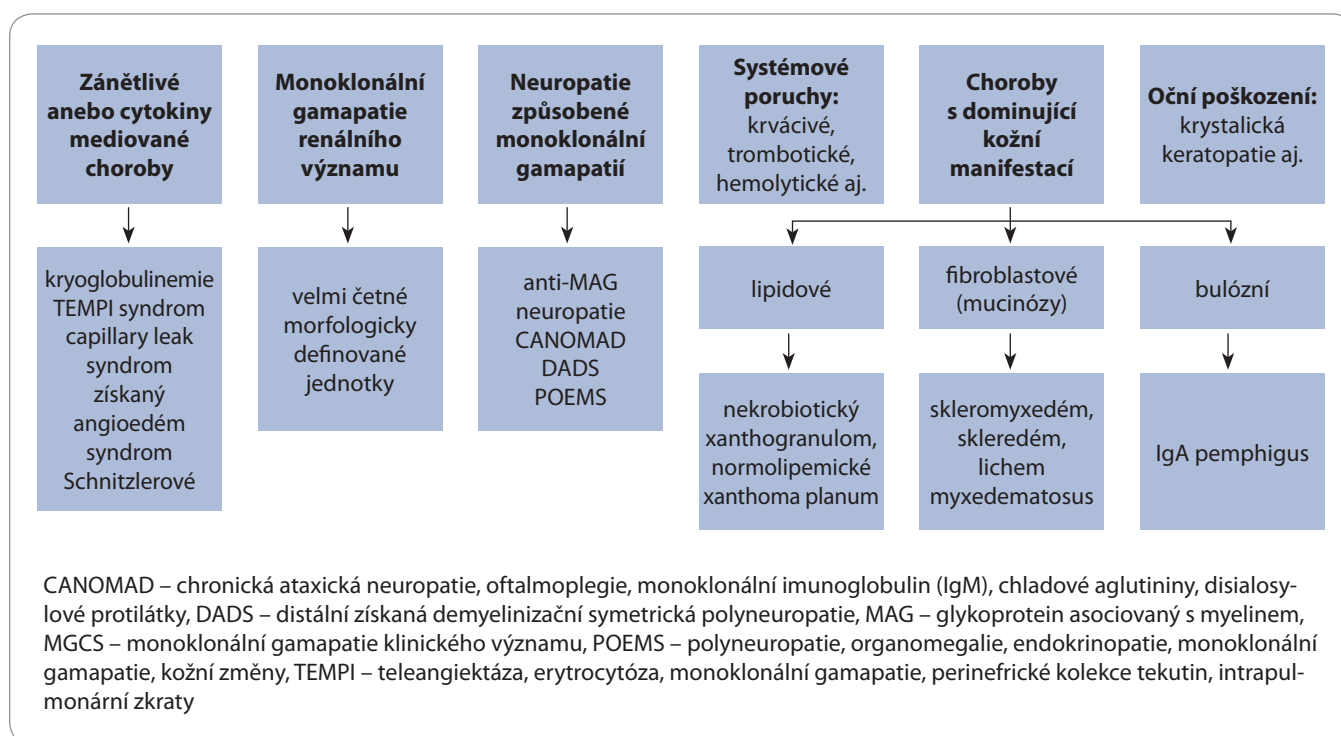


Schéma 2. Choroby řazené pod skupinové označení MGCS [17,18].

považuje ústup procesu či jeho vymizení po potlačení tvorby monoklonálního imunoglobulinu a/nebo volných lehkých řetězců účinnou léčbou.

V dalších textech jsou stručně charakterizovány jednotlivé formy poškození dle jejich orgánové či tkáňové lokalizace. MGCS a podobně i MGUS se mohou vyvíjet směrem k maligní proliferaci (schéma 3).

Epidemiologie

Pacienti s MGCS tvoří podstatně menší skupinu ve srovnání s osobami s MGUS. Vyjma AL-amyloidózy, jejich počet není zmapován epidemiologickými studiemi. Recentní publikace z roku 2023 popisuje incidenci AL-amyloidózy v jednotlivých zemích Evropy a v USA od 0,8 do 1,3/100 000 osob, bez většího rozdílu mezi USA a evropskými zeměmi [21]. Zbývající formy MGCS již patří do kategorie velmi vzácných nemocí. Ilustrovat četnost těchto velmi vzácných chorob lze následující analýzami.

Frekvence poškození ledvin mezi pacienty s MGUS

Epidemiologická studie z Mayo Clinic zahrnovala 21 463 osob starších 50 let.

Jejím cílem bylo získat informace o prevalenci LC-MGUS, která byla stanovena na 0,8 % obyvatel ve věku ≥ 50 let. Prevalenci klasického MGUS + LC-MGUS stanovili na 4,2 % v populaci ve věku ≥ 50 let. Překvapivým a zásadním zjištěním bylo, že 30 ze 129 pacientů (tj. 23 %) s LC-MGUS mělo diagnostikováno poškození ledvin. Příčina poškození ledvin a souvislost s LC-MGUS nebyla v této práci zkoumána [7]!

Autoři z Innsbrucku ve skupině 2 935 osob s diagnózou MGUS již cíleně analyzovali frekvenci výskytu poškození ledvin souvisejícího s FLC anebo s M-Ig. Poškození ledvin odpovídající monoklonální gamapatii renálního významu prokázali u 44 z 2 935 (1,5 %) osob kontrolovaných pro MGUS. Z těchto 44 pacientů bylo 20 (46 %) pacientů s IgG-MGUS, 11 (25 %) pacientů s IgM-MGUS, 3 (7 %) pacienti s IgA-MGUS, 1 (2 %) pacient s IgD MGUS a 9 (21 %) pacientů s LC-MGUS [22].

Frekvence syndromu Schnitzlerové mezi pacienty s monoklonální gamapatií typu IgM

Podobnou formu screenování určité formy poškození v souboru osob sledovaných pro MGUS má další studie z Mayo

Clinic. V letech 1972–2010 zde evidovali pouze 16 pacientů s diagnostikovaným syndromem Schnitzlerové. Ve sledování však měli 4 103 pacientů s MGUS typu IgM (MGUS-IgM). Když v tomto souboru osob s monoklonálním imunoglobulinem typu IgM provedli screening syndromu Schnitzlerové, tak odhalili dalších 46 nových případů, u nichž hematolog tento problém dříve přehlížel. Celkem tedy syndrom Schnitzlerové postihl 62 osob ze souboru 4 103 sledovaných pro monoklonální imunoglobulin typu IgM, tedy 1,5 % [23]!

V obou citovaných studiích byla stejná frekvence (prevalence) poškození monoklonálním imunoglobulinem u osob sledovaných pro MGUS, která činila 1,5 % [22,23].

Při cíleném pátrání bude frekvence poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem a/nebo volnými lehkými řetězci vyšší, než je praxe.

Diagnostika

Diagnostika těchto chorob ve většině případů vyžaduje biopsii poškozené tkáně. Je nutné, aby kliník upozornil patologa na tuto možnost a požádal jej, aby souvislost s gamapatií cíleně hledal [24].

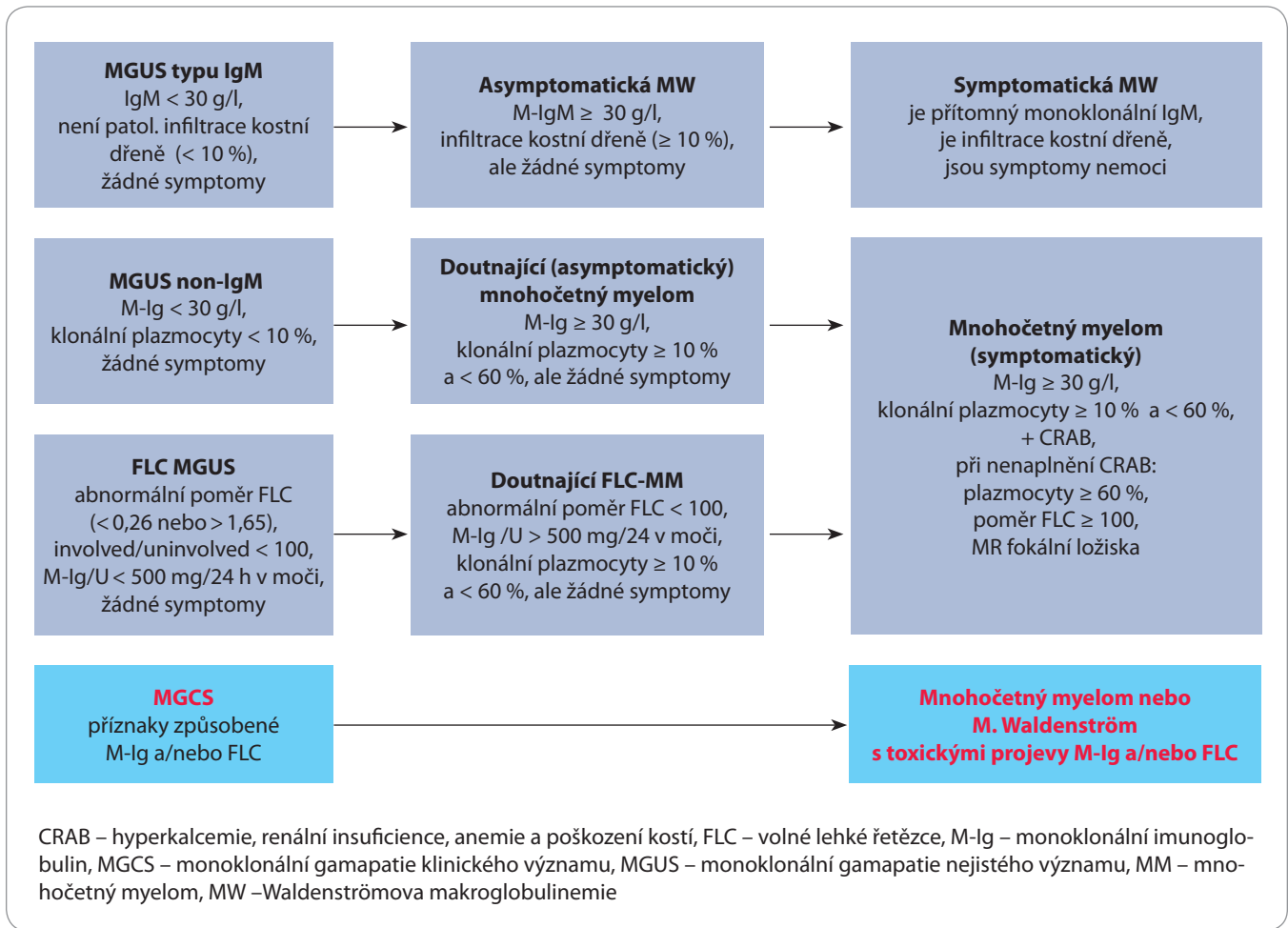


Schéma 3. Zprvu nemaligní gamapatie se mohou transformovat do maligní choroby.

V diagnostice MGCS mají velmi důležitou roli zobrazovací vyšetření, vč. PET/CT zobrazení s použitím fluorodeoxyglukózy FDG-PET/CT a také zobrazení pomocí NaF-PET/CT, které má potenciál odhalit ložiska akcelerované kostní novotvorby. Ta jsou typická třeba pro syndrom Schnitzlerové, POEMS syndrom a osteosklerotický myelom [25].

Léčba

Diagnóza MGCS má jasné terapeutické konsekvence. Patologické stavy, které jsou řazeny do této skupiny nemocí, by se měly léčit stejně jako maligní gamapatie – s cílem dosažení kompletní remise, vymizení tvorby toxického monoklonálního imunoglobulinu a/nebo volných lehkých řetězců [19].

Formou randomizované klinické studie to bylo prokázáno jenom pro AL-amyloidózu, protože tato nemoc je

z této skupiny nejčastější. V tomto případě přidání monoklonální protilátky daratumumabu ke klasické léčbě bortezomibem, cyklofosfamidem a dexametazonem výrazně zlepšilo léčebné výsledky. Ve skupině s daratumumabem dosáhlo kompletní hematologické remise 53,3 % léčných, zatímco ve skupině bez daratumumabu pouze 18,1 % nemocných [26]. Zásadní přínos daratumumabu pro tuto nemaligní gamapatii potvrdila i další studie [27]. Tyto závěry lze extrapolovat i pro léčbu dalších chorob ze skupiny MGCS, u nichž je nutné zastavení produkce toxického monoklonálního imunoglobulinu. Vždy je nutno použít tu nejúčinnější léčbu.

U chorob, u nichž monoklonální imunoglobulin poškozuje organismus imunitním mechanismem, je druhou možností pravidelná udržovací léčba imunomodulačními dávkami nitrožil-

ních imunoglobulinů (intravenózní imunoglobuliny – IVIG). Efekt léčby imunomodulačními dávkami IVIG se vysvětluje inhibicí autoprotilátkové aktivity monoklonálního imunoglobulinu, modifikací funkce komplementu a ovlivněním buněčné odpovědi.

Závěr

Klinická jednotka MGCS nemá svůj kód v Mezinárodní klasifikaci nemocí (MKN), zatímco monoklonální gamapatie nejistého významu jej má (D470). Vytvoření kódu pro MGCS v nové MKN považujeme za důležité, aby byla možná evidence těchto nemocí. Je to také důležité pro správné vykazování léčby plátcům zdravotní péče. Počet jednotek, které lze zařadit do kategorie MGCS ve srovnání s rokem 1993, kdy jsme vydali první přehlednou práci na toto téma, se velmi výrazně zvýšil [28,29].

Velkým problémem je diskriminace pacientů s MGCS. Klinické studie registrující nové léky se věnují chorobám s dostatečnou incidencí, aby se náklady na výzkum a registrační studie firmám vrátily. Žádné registrační studie nových léků se nezajímají o malé počty nemocných, kteří mají benigní plazmocelulární či lymfoplazmocytní proliferaci, která svými produkty poškozuje člověka a vyžaduje tzv. clone oriented therapy. Účinnou léčbu novými léky lze těmto pacientům podat, pouze pokud ji pro konkrétního pacienta schválí plátce zdravotní péče. Podkladem pro tyto žádosti jsou popisy případů či malých sérií pacientů, protože žádné randomizované studie s novými léky zde neexistují.

Proto považujeme za důležité, aby tato skupina nemocí co nejdříve získala svůj kód v MKN nemocí, a stala se tak viditelnou ve statistikách.

V dalších textech velmi stručně charakterizujeme poškození ledvin, poškození kůže a další formy poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem [24,30].

Dedikace

Publikace byla vytvořena na podporu těchto aktivit: MZ ČR – RVO 65269705 a Institucionální aktivity MOÚ: MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

Literatura

1. Waldenström J. The occurrence of benign, essential monoclonal (M-typ) non makromolecular hyperglobulinemie and its differential diagnosis IV studies in the gammopathies. *Acta Med Scand* 1964; 176: 345–365.
2. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Natural history in 241 cases. *Am J Med* 1978; 64(5): 814–826. doi: 10.1016/0002-9343(78)90522-3.
3. Englišová M, Engliš M. Benign monoclonal hyperglobulinemia. *Cas Lek Cesk* 1968; 107(8): 239–240.
4. Špička I, Merta M, Cieslar P et al. Renal impairment in monoclonal gammopathies. Clinical study. *Cas Lek Cesk* 1995; 134(15): 478–481.
5. Wohl P, Chadimová M, Engliš M et al. Light chain deposition disease as a cause of renal failure. *Cas Lek Cesk* 1998; 137(23): 721–724.
6. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem* 2001; 47(4): 673–680.
7. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet* 2010; 375(9727): 1721–1728. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60482-5.
8. Merlini G, Stone J. Dangerous small B-cell clones. *Blood* 2006; 108(8): 2520–2530. doi: 10.1182/blood-2006-03-001164.
9. Lipsker D. Monoclonal gammopathy of cutaneous significance: review of a relevant concept. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2017; 31(1): 45–52. doi: 10.1111/jdv.13847.
10. Claveau JS, Wetter DA, Kumar S. Cutaneous manifestations of monoclonal gammopathy. *Blood Cancer J* 2022; 12(4): 58. doi: 10.1038/s41408-022-00661-1.
11. Berk-Krauss J, Rosenbach M. Monoclonal gammopathy of cutaneous significance. *J Am Acad Dermatol* 2025; 2025: S0190-9622(25)02221-2. doi: 10.1016/j.jaad.2025.05.1432.
12. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood* 2012; 120(22): 4292–4295. doi: 10.1182/blood-2012-07-445304.
13. Leung N, Bridoux F, Batuman V et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol* 2019; 15(1): 45–59. doi: 10.1038/s41581-018-0077-4.
14. Amaador K, Peeters H, Minnema MC et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) histopathologic classification, diagnostic workup, and therapeutic options. *Neth J Med* 2019; 77(7): 243–254.
15. Visentin A, Pravato S, Castellani F et al. From biology to treatment of monoclonal gammopathies of neurological significance. *Cancers (Basel)* 2022; 14(6): 1562. doi: 10.3390/cancers14061562.
16. Mani AM, Devasia AJ, Nair A et al. Monoclonal gammopathies of "neurological significance": paraproteinemic neuropathies. *Can J Neurol Sci* 2021; 48(5): 616–625. doi: 10.1017/cjn.2020.278.
17. 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.
18. Dispenzieri A. Monoclonal gammopathies of clinical significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2020; 2020(1): 380–388. doi: 10.1182/hematology.2020000122.
19. Iberri D, Liedtke M. MGCS: where do we stand today? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2024; 2024(1): 482–488. doi: 10.1182/hematology.2024000572.
20. Go RS, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2018; 131(2): 163–173. doi: 10.1182/blood-2017-09-807560.
21. Sabinot A, Ghetti G, Pradelli L et al. State-of-the-art review on AL amyloidosis in Western Countries: epidemiology, health economics, risk assessment and therapeutic management of a rare disease. *Blood Rev* 2023; 59: 101040. doi: 10.1016/j.blre.2023.101040.
22. Steiner N, Göbel G, Suchecki P et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) increases the risk for progression to multiple myeloma: an observational study of 2935 MGUS patients. *Oncotarget* 2017; 9(2): 2344–2356. doi: 10.18632/oncotarget.23412.
23. Jain T, Offord CP, Kyle RA et al. Schnitzler syndrome: an under-diagnosed clinical entity. *Haematologica* 2013; 98(10): 1581–1585. doi: 10.3324/haematol.2013.084830.
24. Adam Z, Kment M, Rohál T et al. Poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem a/nebo volnými lehkými řetězci. Klasifikace dle „International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group". *Trans Hematol Dnes* 2025. [In press]. doi: https://doi.org/10.48095/cctah-d2025prolekare.cz7.
25. El Sadaney AO, Dutta A, Cook J et al. Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance (MGCS) and related disorders: a review and the role of imaging. *Diagnostics (Basel)* 2024; 14(17): 1907. doi: 10.3390/diagnostics14171907.
26. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC et al. Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. *N Engl J Med* 2021; 385(1): 46–58. doi: 10.1056/NEJMoa2028631.
27. Yohannan B, Rees M, Gertz MA et al. Improved survival with daratumumab-CyBorD compared with CyBorD as frontline therapy for AL amyloidosis. *Blood Neoplasia* 2025; 2(2): 100092. doi: 10.1016/j.bneo.2025.100092.
28. Adam Z. Damage caused by monoclonal immunoglobulins and possibilities of therapy. 1. *Vnitr Lek* 1993; 39(8): 817–827.
29. Adam Z. Damage caused by monoclonal immunoglobulins and possibilities of therapy. 2. 1993; 39(10): 1013–1021.
30. Adam Z, Krejčí M, Pour L et al. Změny hemostázy a další poruchy způsobené monoklonálním imunoglobulinem a/nebo volnými lehkými řetězci. *Klin Onkol* 2025; [in press]. doi: 10.48095/ccko2026001.