

Změny hemostázy a další poruchy způsobené monoklonálním imunoglobulinem a/nebo volnými lehkými řetězci

Changes in hemostasis and other disorders caused by monoclonal immunoglobulin and/or free light chains

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: Monoklonální imunoglobulin a/nebo volné lehké řetězce způsobují pestré komplikace, které mohou postihnout snad všechny tkáně či orgány. **Cíl:** Monoklonální imunoglobulin může zasáhnout do hemostázy a způsobit jak hyperkoagulaci, tak hemoragickou diatézu. U pacientů s nemaligní gamapatií a zatím neléčeným mnohočetným myelomem jsou častější komplikace trombotické než hemoragické. Monoklonální imunoglobulin může výjimečně mít i vlastnost autoprotilátky, a způsobovat tak různorodé poškození orgánů. Z těch častějších forem je to nemoc chladových aglutininů, neuropatie, různé formy poškození oka. V textu jsou pak zmiňovány i méně časté poruchy. **Závěr:** Všechny komplikace popsané v textu mohou být způsobeny monoklonálním imunoglobulinem, ale mohou mít i jiné příčiny. Pokud se podaří prokázat etiopatogenetickou souvislost těchto problémů s monoklonálním imunoglobulinem, tak může cílená léčba potlačující jeho tvorbu vést k vymizení problému.

Klíčová slova

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

Summary

Background: Monoclonal immunoglobulin and/or free light chains cause diverse complications that can affect almost all tissues or organs. **Aim:** Monoclonal immunoglobulin can interfere with hemostasis and cause both hypercoagulation or hemorrhagic diathesis. In patients with non-malignant gammopathy and untreated multiple myeloma, thrombotic complications are more common than hemorrhagic complications. Exceptionally, monoclonal immunoglobulin can also exhibit the properties of an autoantibody and cause diverse organ damage. Among the more common forms, there is cold agglutinin disease, neuropathy, and various forms of eye damage. In the text, less common disorders are also mentioned. **Conclusion:** All the complications described in the text may be caused by monoclonal immunoglobulin, but they can also have other causes. If it is possible to establish an etiopathogenetic connection of these problems with monoclonal immunoglobulin, then targeted treatment that suppresses its production may lead to the disappearance of the problem.

Key words

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

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,
pour.ludek@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 20. 8. 2025

Přijato/Accepted: 10. 9. 2025

doi: 10.48095/ccko202631

Úvod

Tento text je pokračováním série článků, které popisují jednotlivé formy poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem a/nebo volnými lehkými řetězci. Multisystémovým chorobám způsobeným monoklonálním imunoglobulinem a/nebo volnými lehkými řetězci, které (mimo jiné) poškozuji ledviny, byl věnován samostatný článek. Druhý článek se zaměřil na multisystémové poruchy při monoklonálních gamapatiích, které (mimo jiné) poškozuji kůži.

Do tohoto třetího zařazujeme patologické stavy, které vznikají interferencí monoklonálního imunoglobulinu s hemostázou, a dále různé imunologicky mediované poruchy, s nimiž může ale i nemusí souviset monoklonální imunoglobulin. Zmiňujeme také možné poškození oka. U každé jednotky uvádíme, zda je její etiologie jednoznačně způsobena gamapatií, nebo zda má popisovaná jednotka více možných vyvolávajících příčin. V těchto třech článcích chceme stručnou formou upozornit na všechny vzácné nemoci řazené do skupiny monoklonálních gamapatií klinického významu (monoclonal gammopathy of clinical significance – MGCS).

Vliv monoklonálního imunoglobulinu a/nebo volných lehkých řetězců na hemostázu

Monoklonální gamapatie může zasahovat do procesu hemostázy a vychýlovat rovnováhu jak trombotickým, tak hemoragickým směrem. U pacientů s nemaligní gamapatií či zatím neléčeným mnohočetným myelomem je koagulace častěji vychýlována směrem k trombotické diatéze než k hemoragické.

Tromboembolické komplikace u monoklonálních gamapatií

V roce 2023 Dimopoulos et al. vydali publikaci Monoclonal Gammopathy of Thrombotic Significance, která shrnuje již dříve publikované epidemiologické studie, které prokázaly významně vyšší riziko vzniku tromboembolických komplikací u pacientů nejen s mnohočetným myelomem, ale také s monoklonální gamapatií nejistého významu (monoclonal gammopathy of undetermined

significance – MGUS). Autoři stručně shrnuli i v té době známé mechanismy hyperkoagulačních stavů u monoklonálních gamapatií [1,2].

Zde uvedeme jen výsledky studie zveřejněné v roce 2025. Sledováno bylo 3 668 pacientů s MGUS. Při mediánu sledování 3,7 roku zjistili 10,3 případů žilních trombóz a 21 případů arteriálních trombóz v přepočtu na 1 000 osob. Ve skupině osob bez MGUS to bylo 6,0 žilních a 13,8 arteriálních trombóz v přepočtu na 1 000 osob. Statisticky byl významně vyšší jen počet žilních trombóz ve skupině s MGUS ve srovnání s kontrolní skupinou [3].

Monoklonální imunoglobulin ovlivňuje koagulační kaskádu na více místech, často interferencí na úrovni systému aktivovaného proteinu C, což pak vyústí v trombotickou, případně i embolickou komplikaci [4–7].

Teprve nedávno rozpoznanou etiopatogenezi trombofilních stavů u gamapatií je aktivita monoklonálního imunoglobulinu namířená proti destičkovému faktoru 4 (platelet factor 4 – PF4). Protilátky proti tomuto faktoru hrají centrální roli v patofyziologii trombóz a trombocytopenií u heparinem indukované trombocytopenie a vakcínou indukované trombocytopenie. Popsány byly ovšem případy, kdy rekurentní trombózy při současné trombocytopenii byly způsobeny aktivitou monoklonálního imunoglobulinu proti PF4. Typické znaky této poruchy jsou opakované trombózy, perzistující trombocytopenie a pozitivita klasického testu na heparin indukovanou trombocytopenii. Na tuto spojitost autoři upozornili i v názvu článku – Monoclonal gammopathy of thrombotic/thrombocytopenic significance – v němž poukazují na možnou vazbu mezi trombózou, trombocytopenií a monoklonální gamapatií [8–10].

Tromboembolické komplikace se mohou manifestovat jako akutní plicní embolie anebo jako sukcesivní plicní embolizace způsobující pomalu narůstající dušnost a vedoucí k plicní hypertenzi. Obě tyto poruchy někdy bývají prvním příznakem mnohočetného myelomu. A proto specialisté hemokoagulačních ambulancí při vyšetřování příčiny trombotické diatézy vždy pro-

vádějí analýzu přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu a volných lehkých řetězců. A někdy tak odhalí dříve nepoznaný MGUS anebo mnohočetný myelom [3–7].

Krvácivé poruchy provázející monoklonální gamapatie

Krvácivé poruchy jsou u osob s nemaligní gamapatií či zatím neléčeným mnohočetným myelomem méně časté než poruchy trombotické. Vyjma krvácivých komplikací při získaném von Willebrandově syndromu může monoklonální imunoglobulin zasahovat do systému hemostázy na četných dalších místech a způsobovat hemoragickou diatézu. Je obtížné přesně pojmenovat a určit místo v koagulační kaskádě, kde nastala porucha. A tak se mnohdy konstatuje, že je to hemoragická diatéza související s monoklonální gamapatií bez další specifikace. Analýzy příčin krvácivých stavů vedly k rozpoznání následujících příčin:

- deficit faktoru X, který je vychytáván amyloidovými hmotami;
- deficit faktoru V;
- dysfibrinogenemie;
- získaná hemofilie;
- získaná trombocytopenie [4,5,11–14].

Proto je u pacientů s monoklonálními gamapatiemi vhodné anamnesticky zjišťovat případné předcházející známky hemoragické diatézy. V případě, že náš pacient s mnohočetným myelomem či jinou gamapatií jde na operaci, má koagulační část předoperačního vyšetření na starosti koagulační specialista, který obvykle volí rozsáhlejší spektrum vyšetření než u pacientů bez monoklonální gamapatie. Naopak při diferenciální diagnostice hemoragické diatézy nejasné etiologie je vhodné vždy vyšetřit monoklonální imunoglobulin a volné lehké řetězce [8–14].

Získaný von Willebrandův syndrom

Von Willebrandův syndrom je hemoragická porucha způsobovaná deficitem aktivity von Willebrandova faktoru (vWF). Podobně jako jiné koagulační poruchy se dělí na vrozenou a získanou. Vrozený deficit je genetickou abnormalitou. Získaný von Willebrandův syndrom může souviset s různými dalšími

chorobami, jejichž výčet je poměrně pestrý [15,16].

Analýza 211 případů získané formy von Willebrandova syndromu ukázala, že nejčastějším podkladem této poruchy byly lymfoproliferace (48 %), zatímco jiné myeloidní neoplazie byly zodpovědné za 15 % a solidní tumory za 5 % případů. Patofyziologie vzniku deficitu aktivity vWF je u jednotlivých onemocnění odlišná.

Protilátky zaměřené na domény vWF byly detekovány v případech získané von Willebrandovy choroby přidružené k plazmocelulárním dyskráziím anebo k autoimunitní chorobě. Tyto protilátky vytváří s vWF imunitní komplexy, které jsou pak odstraňovány retikuloendoteliálním systémem. Je zde jistě i možnost neutralizačních protilátek, ale ty byly popsány jen vzácně. Dalším možným patofyziologickým mechanismem vzniku von Willebrandova syndromu je snížení plazmatických koncentrací vWF díky selektivní adsorpci multimerů vWF na maligních buňkách. Tento mechanismus byl také pozorován u lymfoproliferací typu mnohočetného myelomu, Waldenströmovy makroglobulinemie, nehodgkinských lymfomů, vlasatobuněčné leukemie i u solidních tumorů. V některých případech MGUS byla popsána aberantní plazmatická exprese glykoproteinu Ib (hlavní destičkový receptor vWF) na klonálních plazmocyttech, což vedlo k vazbě vWF na tyto buňky a k akcelerované plazmatické clearance. Stejný mechanismus snížení plazmatické aktivity vWF byl popsán u myeloproliferativních chorob [15–19].

Recentní klinická studie analyzovala 137 pacientů. Byl hodnocen účinek 1-deamino-8-D-arginin vasopresinu, dále pak factor replacement therapy a nitrožilní imunoglobuliny (IVIG). První skupina měla klinicky dobrou léčebnou odpověď ve 43,8 %, druhá ve 33,3 % a třetí v 85,4 %. Autoři této studie došli k závěru, že IVIG mají nejlepší účinnost u získaného von Willebrandova syndromu, který provází MGUS [20]. V textech přinášejících přehled léčby získaného von Willebrandova syndromu je léčba vysokými dávkami IVIG uváděna vedle substituční léčby koncentrátem von Willebrandova faktoru [21,22]. V da-

tabázi PubMed jsme do léta 2025 našli jen dva případy popisující přínos clone oriented therapy [23,24], zatímco prací popisujících přínos léčby pomocí IVIG je hodně. Je to pochopitelné, protože krvácení je komplikace, která se musí řešit okamžitě, zatímco nástup efektu clone oriented therapy je pozvolný.

Nemoc chladových aglutininů

Autoimunitní hemolytické anemie je skupinové označení pro hemolýzu způsobenou vazbou imunoglobulinů na erythrocyty. Rozlišují se dva zásadní typy, relativně častá autoimunitní hemolytická anemie s tepelnými protilátkami (autoimmune hemolytic anemia – AIHA) a relativně vzácnější hemolytická anemie s chladovými protilátkami (cold agglutinin disease – CAD) [25–27].

Epidemiologická data z ČR nemáme, k dispozici je analýza pacientů s autoimunitními hemolytickými anemiemi z USA, která proběhla v letech 2016–2023.

Incidence AIHA se pohybovala 1,4–6,6 / 100 000 obyvatel v jednotlivých databázích. Incidence CAD byla 0,6–1,2 / 100 000 obyvatel. Prevalence AIHA činila 4,2–20,6 / 100 000 obyvatel a prevalence CAD byla 1,4–3,0 / 100 000 obyvatel [28].

Chladové protilátky mají v 90 % případů charakter IgM imunoglobulinu a pouze v 10 % byl prokázán jiný typ imunoglobulinu. Obvykle se podaří prokázat CD20 pozitivní lymfoproliferaci v kostní dřeni. V případě CAD vyvolává expozice chladu ischemické problémy prochlazených akraálních částí těla a indukuje extravaskulární, ale i intravaskulární hemolýzu vazbou monoklonálního IgM na autoantigeny erythrocytů. Vazba chladových aglutininů na erythrocyty vzniká z chladu. Tato vazba nastartuje komplementem mediovanou hemolýzu. Proto také vzestup koncentrace komplementu při infekcích zvýší intenzitu hemolýzy a prohloubí anemii. V teple se zruší vazba chladové protilátky na erythrocyt, ale komplement dokončí svůj úkol – hemolýzu [29]. Typické projevy, akrocyanózu, okamžitou aglutinaci při vystříknutí krve na misku a známky intravaskulární hemolýzy ve zkumavce ilustruje obr. 1.

Dle mezinárodního doporučení pro získané hemolytické anemie z roku

2020 Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: recommendations from the First International Consensus Meeting [29] se musí odlišit primární nemoc chladových aglutininů, u níž se v kostní dřeni nalézá jen menší klon B-lymfocytů, pro který bylo zvoleno označení primary CAD-associated lymphoproliferative disorder (LPD). Tento klon se může nepatrně odlišovat od lymfoplazmocytárního lymfomu nebo od lymfomu marginální zóny, které taktéž mohou produkovat chladové protilátky. Pokud histologické vyšetření prokáže v kostní dřeni lymfoplazmocytární lymfom nebo lymfom marginální zóny, tak mluvíme o nemoci chladových aglutininů provázející zjištěné maligní onemocnění [29].

Mutace MYD88 L265P je přítomna u všech případů lymfoplazmocytárního lymfomu, ale chybí u klonu CAD-associated LPD [29].

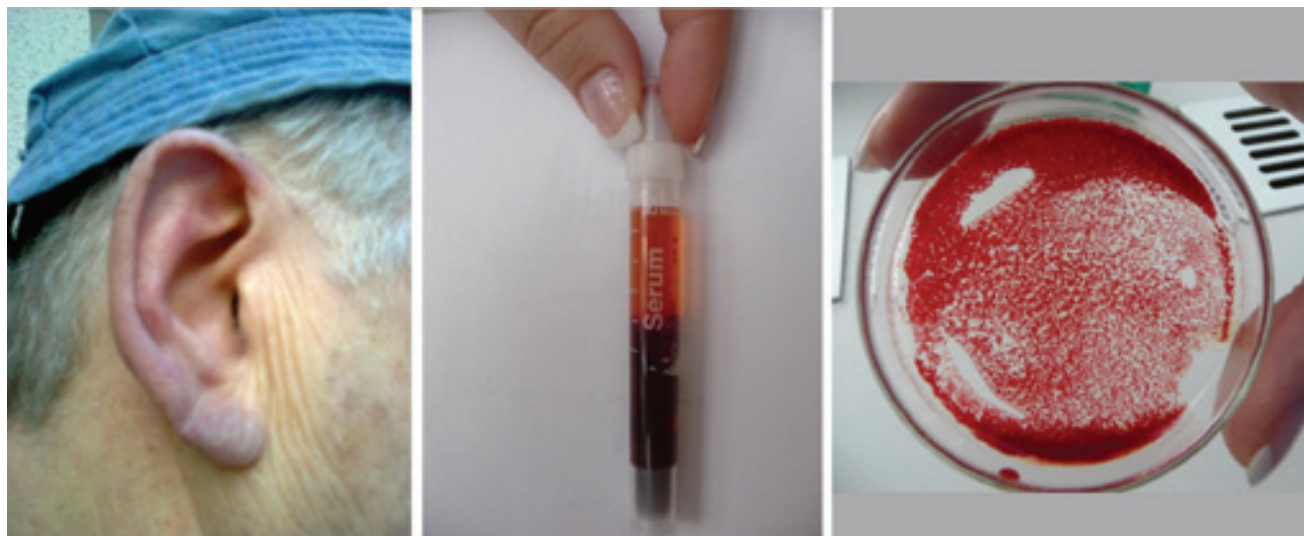
Hemolýzu lze zastavit podáním léčebné protilátky proti C5 složce komplementu neboli anti-C5 protilátky zvané ekulizumab. Tato protilátka má potenciál rychle zastavit hemolýzu způsobenou chladovými aglutininy. Pokud nejde o kritický stav, tak se obvykle podává kombinace rituximabu, dexametazonu a bendamustinu s cílem potlačit tvorbu monoklonálního IgM, který má vlastnost chladového aglutininu, jak popsal ve velké studii Berentsen [30].

V publikacích z roku 2024 a 2025 uvádí Berentsen také přínos kombinací zahrnujících bortezomib [31,32], obvykle v kombinaci s anti-CD20 monoklonální protilátkou (rituximab, obinutuzumab) [33]. Výjimečně lze použít i plazmaferézu [34].

Asociace monoklonálního imunoglobulinu s autoimunitními chorobami

Monoklonální imunoglobulin je častěji detekován u autoimunitních chorob než v průměrné populaci. Zde je pak problém rozpoznat, co je způsobeno monoklonálním imunoglobulinem a co samostatnou autoimunitní chorobou [35].

A někdy se popisuje souběh monoklonální gamapatie a autoimunitní nemoci, např. poškození oka při souběhu nemoci asociované s imunoglobulinem



Obr. 1. Znaky anemie s chladovými aglutininy. Charakteristické znaky chladových aglutininů: akrocyanóza na prochlazených místech těla. Po oddělení krve od séra vidíme červené zbarvení séra místo obvyklého žlutého (intravaskulární hemolýza). Po vystříknutí čerstvě odebrané krve na Petriho misku při pokojové teplotě ihned došlo k aglutinaci. Paradoxním problémem pacientů s chladovými aglutininy je, že infekce (horečka) zvýší koncentraci komplementu a výrazně zvýší intenzitu hemolýzy!

IgG4 (IgG4-related disease) a mnohočetným myelomem nebo autoimunitní encefalitidou u pacienta s myelomem [36–40]. Zatím výjimečně popisovaná komplikace asociovaná s monoklonálním imunoglobulinem je inzulinový autoimunitní syndrom, který spontánními epizodami hyperinzulinové hypoglykémie způsobené autoprotiilátkami proti inzulinu, které mohou mít také charakter monoklonálního imunoglobulinu. Příznaky tedy podobné jako způsobuje inzulinom [41,42]. Na našem pracovišti jsme se setkali s pacientkou se symptomatickou Waldenströmovou makroglobulinémií, která měla bolesti svalů a zvýšenou hladinu myoglobulinu a kreatinkinázy, což vypovídalo o poškození svalů. Po léčbě rituximabem a bendamustinem se dostala do kompletní remise a tyto potíže vymizely [43]. Usuzujeme tedy, že její potíže byly způsobeny monoklonálním IgM. V domácí literatuře byl popsán podobný případ [44].

Monoklonální imunoglobulin může tedy ojediněle způsobovat velmi pestré poškození vazbou na antigeny vlastních tkání a orgánů, ale prokázat to je problém. Nepřímo lze na souvislost usuzovat zpětně, pokud potlačení tvorby monoklonálního imunoglobulinu utlumí jím vyvolané problémy.

Neuropatie

Neuropatie a monoklonální gamapatie mohou mít souvislost. Monoklonální gamapatie je popisována u 10 % osob s periferní neuropatií. V případech, kdy je monoklonální gamapatie příčinou neuropatie, popisují jak domácí, tak i zahraniční autoři ústup neuropatie při léčbě potlačující tvorbu monoklonálního imunoglobulinu [45,46].

Monoklonální imunoglobulin může nervová vlákna poškozovat více mechanizmy, nejen svojí protilátkovou aktivitou, ale také depozicí amyloidu z lehkých řetězců, anebo k poškození nervů může docházet vlivem zvýšené hladiny vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), která provází POEMS syndrom.

U pacientů s abnormální hladinou VEGF a patologickým poměrem volných lehkých řetězců při senzorycké a autonomní neuropatii bychom měli myslet na možnost AL-amyloidózy.

V případně monoklonální gamapatie typu lambda a klinickým fenotypem chronické inflamatorní demyelinizační neuropatie (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy – CIDP) by se měla zvážit možnost diagnózy POEMS syndromu.

Monoklonální imunoglobuliny typu IgM mají vyšší asociaci s neuropatiemi

než ostatní typy gamapatií. Pacienti s monoklonálním imunoglobulinem typu IgM mohou mít distální demyelinizační senzomotorické onemocnění (distal acquired demyelinating symmetric polyneuropathy – DADS).

Monoklonální imunoglobulin typu IgM může mít vlastnosti autoprotiilátky proti glykoproteinu asociovanému s myelinem (antibodies against myelin-associated glycoprotein – anti-MAG). Pokud tomu tak je, může být monoklonální imunoglobulin příčinou poškození nervových vláken. S autoprotiilátkami může být také asociováno neurologické onemocnění zvané CANOMAD syndrom, což je akronym vytvořený z počátečních písmen popisného názvu chronické ataxické neuropatie, ophthalmoplegie, monoclonal immunoglobulin IgM, cold agglutinins, and disialosyl antibodies. Pacienti s touto nemocí také mají prospěch z cílené léčby [45–50].

Autoři z Padovy zveřejnili vlastní algoritmus vyšetření pacientů s neuropatií, u nichž se prokáže monoklonální imunoglobulin. Jejich postup ilustruje schéma 1 a 2 [48,51,52]. Zodpovězení otázky, zda při koexistenci monoklonální gamapatie a neuropatie je mezi těmito fenomény příčinná souvislost, je velmi obtížné. Elektrofyziologické neurologické

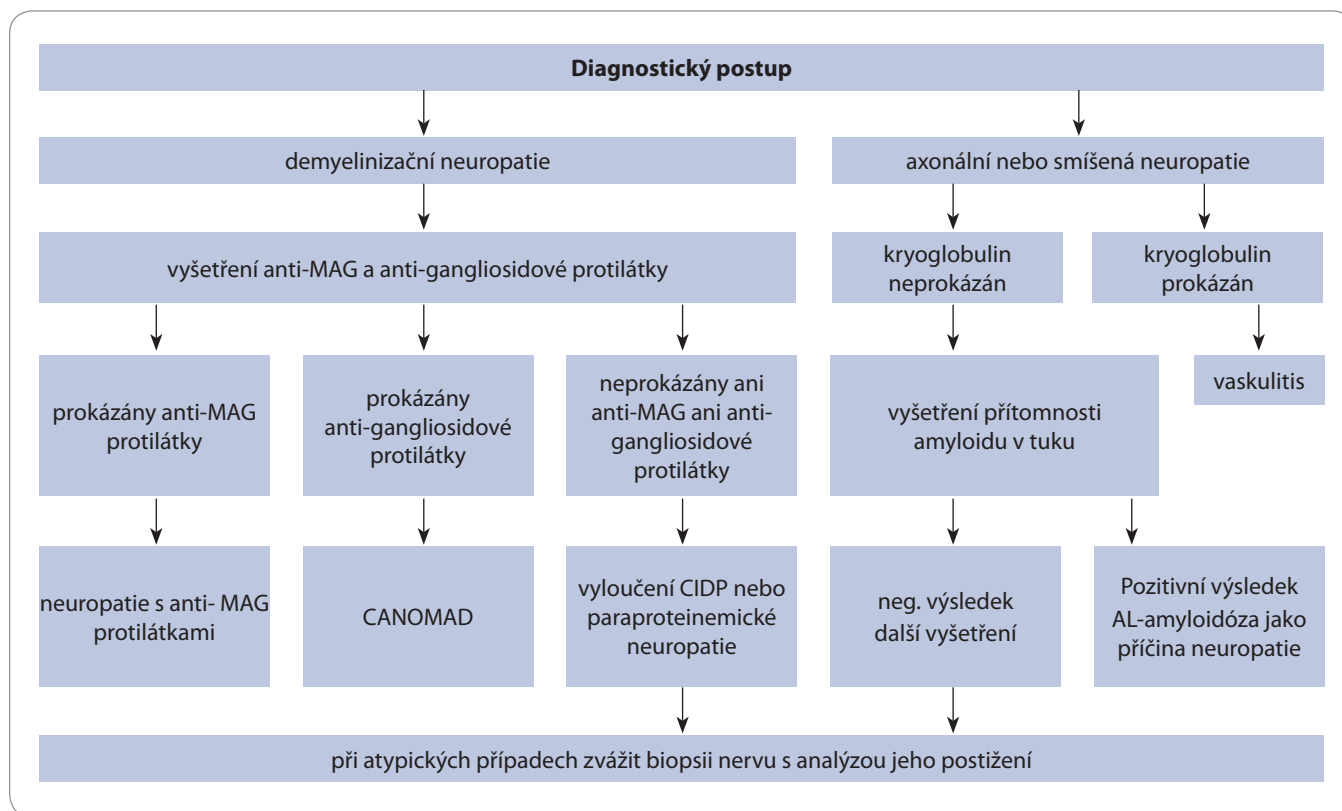


Schéma 1. Vyšetření prováděná u pacientů s monoklonální gamapatií typu IgM a neuropatií, potvrzenou neurofyzilogickými testy [51]. anti-MAG – autoprotiátka proti glykoproteinu asociovanému s myelinem, CIDP – chronická inflamatorní demyelinizační polyneuropatie

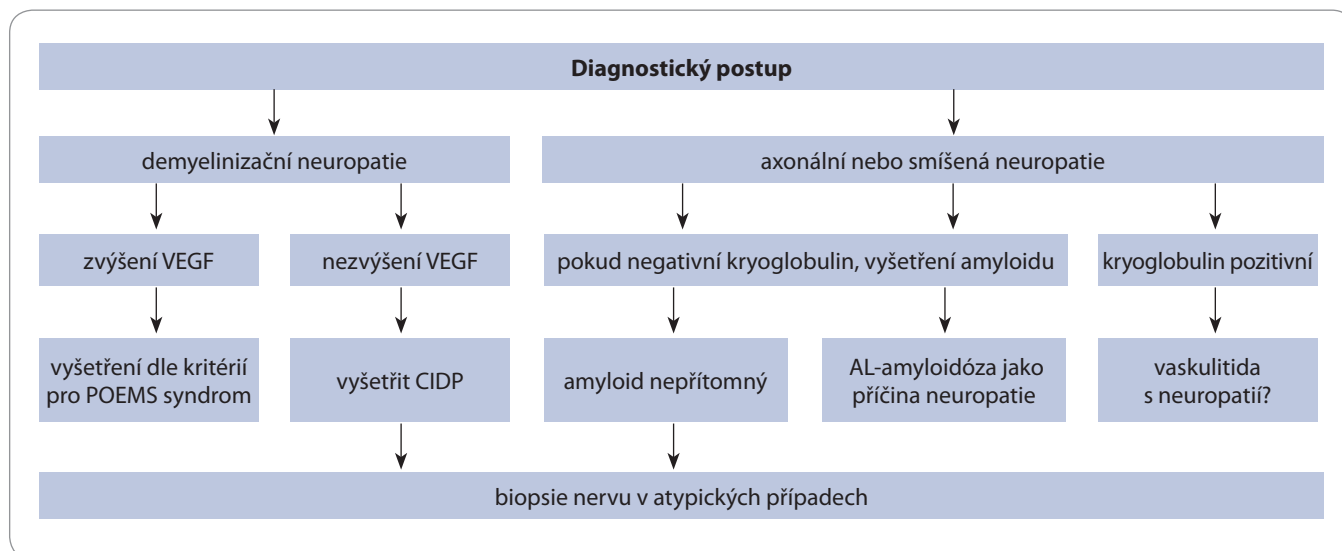


Schéma 2. Vyšetření prováděná u pacientů s monoklonální gamapatií typu IgG nebo IgA, potvrzenou neurofyzilogickými testy [51]. CIDP – chronická inflamatorní demyelinizační polyneuropatie, POEMS – polyneuropatie, organomegalie, endokrinopatie, monoklonální gamapatie, kožní změny, VEGF – vaskulární endoteliální faktor

vyšetření je základem, ale je k němu třeba i dalších laboratorních metod. V případech, kdy neurologové prokáží souvislost mezi monoklonálním imunoglobulinem a neuropatií, je indiko-

vána léčba, která v současnosti má nejvyšší potenciál dosáhnout dlouhodobé kompletní hematologické remise neboli dosáhnout vymizení monoklonálního

imunoglobulinu potvrzené negativním výsledkem imunofixační elektroforézy.

Poškození oka monoklonálním imunoglobulinem

Z očních manifestací monoklonální gamapatie je v lékařské veřejnosti znám nejvíce fundus paraproteinemicus. Ten jen však vázán spíše na maligní monoklonální gamapatii. Ostatní projevy jsou méně známé a snad právě proto byla v roce 2025 zveřejněna doposud největší analýza sumarizující téma gamapatie a oko [53]. Nejčastější je paraproteinemická keratopatie, na kterou by si měl oční lékař vzpomenout při nálezů oboustranných korneálních opacit, které může jinak chybně vyhodnotit jako korneální dystrofie či jizvy [53].

Frekvence očního poškození monoklonální gamapatií byla nedávno analyzována německými lékaři. Celkem 51 pacientů s monoklonální gamapatií (MGUS 19, mnohočetný myelom 32) podstoupilo podrobné oční vyšetření. U 19 pacientů byly nalezeny oboustranné korneální opacity [54].

I z dalších recentních publikací v oftalmologické literatuře vyplývá, že oční poškození monoklonálním imunoglobulinem nebude až tak raritní [55–60]. V domácí literatuře tuto problematiku popisují Skalická et al. [61].

Výjimečně mohou v oku vznikat depozita monoklonálního imunoglobulinu vázajícího měď [62]. A raritní je autoimunitní retinopatie asociovaná s monoklonální gamapatií [63,64].

Proto je nutné v případě, že posíláme pacienta s monoklonální gamapatií na oční vyšetření, upozornit na tuto možnost očního specialistu, protože monoklonální imunoglobulin může způsobit více typů poškození oka. Z tohoto důvodu se v americkém oftalmologickém časopise objevil termín monoclonal gammopathy of ocular significance [60].

Choroby s nejasnou rolí monoklonálního imunoglobulinu

U dvou chorob, jejichž diagnostika spadá do kompetence imunologických laboratoří, je často přítomný monoklonální imunoglobulin, ale příčinná souvislost zde není jasná, protože existují i další možné příčiny. Tyto choroby se projevují formou jednotlivých atak, takže zde budou ještě další faktory, které se podílejí na jejich manifestaci, nejen monoklonální imunoglobulin.

Capillary leak syndrome

Capillary leak syndrome neboli Clarkson syndrom (pojmenováno po autorovi prvního popisu syndromu z roku 1960) je choroba charakterizovaná epizodami zvýšené vaskulární permeability, zvýšené propustnosti pro ionty, vodu a bílkoviny, ne však po krvinky. To způsobuje závažnou hemokoncentraci a současně hypotenzi, hypovolemii a šok [65].

Capillary leak syndrome se manifestuje v jednotlivých atakách, mezi nimiž jsou období klidu.

Ke komplikacím tohoto syndromu patří plicní edém, akutní selhání ledvin, výpotky v perikardiální či pohrudniční dutině a také kompartmentové syndromy.

Nedávno byla popsána i chronická forma, které se projevuje refrakterním edémem, výpotky v serózních dutinách a závažnou hypoalbuminemií. Capillary leak syndrome lze charakterizovat třemi kritérii:

- hypotenzí se systolickým tlakem < 90 mm Hg;
- hemokoncentrací (hematokrit > 49–50 % u mužů a > 43–45 % u žen);
- hypoalbuminemií (albumin < 30 g/l).

Lékaři by si měli tuto diagnózu vždy vybavit u pacientů s nejasnými edémy, zvýšeným hematokritem, hypoalbuminemií a hypotenzí, případně s šokovým stavem nejasného původu [66].

Zvýšená hodnota hematokritu může vést k mylné diagnóze polyglobulie či polycytemie, jak popsali Doubek et al. [67]. Systémový capillary leak syndrome je třeba odlišit od podobné diagnózy, kterou je získaný angioedém, u něhož sice vznikají lokalizované edémy, ale nedochází k vzestupu hematokritu.

U osob splňujících kritéria capillary leak syndrome byl v 68–85 % případů prokázán monoklonální imunoglobulin, obvykle IgG nebo IgA kappa. Vysoká četnost monoklonální gamapatie u této jednotky znamená, že monoklonální imunoglobulin se nějakým způsobem podílí na etiopatogenezi. Jde ale o atakovité onemocnění, takže u něj jistě bude ještě další vyvolávající moment při monoklonální gamapatii, který celý patologický proces spustí. Existují také

četné popisy případů, kdy je capillary leak syndrome dáván do souvislosti s očkováním, některými novými léky používanými pro léčbu maligních chorob nebo s virovými infekcemi.

Léčba akutního stavu je symptomatická – náhrada tekutin, stresová dávka kortikoidů, noradrenalin a literatura občas také zmiňuje terbutalin. Pro profylaxi recidiv je považováno za nejúčinnější podávání IVIG. Při potvrzení diagnózy se v jejich podávání pokračuje i mezi atakami jako prevence recidiv [68].

Francouzská skupina EurêClark hodnotila 59 pacientů. Léčebné podávání IVIG mělo alespoň jeden výpadek u 31 % pacientů a pravidelně dostávalo IVIG 69 % pacientů. Pravděpodobnost 10letého přežití byla ve skupině s pravidelným podáváním 83 %, zatímco ve skupině, v níž alespoň jednou došlo k přerušení podávání IVIG, jen 50 %. Nedodržování pravidelné aplikace IVIG bylo spojeno s vyšší rekurencí tohoto syndromu a vyšší mortalitou. Autoři uvádějí, že přerušení pravidelné aplikace IVIG je možné jen u dlouhodobě stabilních pacientů [69]. Zásadní přínos imunoglobulinů zde potvrdila i starší studie této skupiny, která hodnotila celkem 69 pacientů [70].

V literární databázi PubMed jsme k datu srpen 2025 našli jen dvě zprávy o přínosu léčby potlačující buněčný klon clone-oriented therapy, který produkuje monoklonální imunoglobulin [71,72]. Takže k získání jasného názoru, zda cílená léčba bude přínosem i pro tuto jednotku, bude zapotřebí více zkušeností.

Získaný angioedém

Angioedém neboli též angioneurotický edém je lokalizovaný otok vznikající na různých místech těla, nejčastěji však v oblasti kůže (hlavně obličej nebo končetiny), na sliznici dýchacího a trávicího ústrojí. Potíže, na které si nemocný stěžuje a které jej případně ohrožují, se liší podle postiženého místa. Angioedém může vyvolat život ohrožující komplikaci, pokud postihne hrtan, může dojít k udušení.

Případné postižení střeva s možnou edematózní střevní obstrukcí se může projevit atakami bolestí břicha závažnosti až náhlé příhody břišní. Tento typ

ataky angioedému může být provázen případnou hypotenzí [73].

Typickou, a tedy diagnostickou vlastností angioedému je dobrá ohraničenost a postižení nejen kůže, ale i hlubších vrstev podkoží. Na rozdíl od kopřivky kůže nečervená a nesvědí. Ataky angioedému jsou náhlé a trvají několik dní. Lokální angioedém při nepřítomnosti kopřivky je vždy spojen s podezřením na proces vázaný na bradykinin.

Klíčovou patofyziologickou roli v rozvoji angioedému má deficit C1 inhibitoru (C1 INH). Následkem je zvýšená produkce především bradykininu. Ve valné většině případů je deficit vrozený, existuje ale i získaná forma. Získaný deficit C1 INH může souviset s autoimunitním onemocněním nebo lymfoproliferativní nemocí či monoklonální gamapatií [74–76].

Všechny osoby s podezřením na angioedém je nutno odeslat do specializovaných center, laboratorně se diagnóza stanoví na podkladě sníženého množství a poruchy funkce C1 INH. Výborným a široce dostupným screeningovým testem je velmi nízká hladina sérové C4 složky komplementu. U získaného angioedému lze často nalézt snížení hladiny C1q složky komplementu.

Pokud se získaný angioedém prokáže, je lékem volby u atak blokátor bradykininového receptoru icatibant. V profylaxi, případně i léčbě atak je možné použít C1 INH, nejčastěji získaný z plazmy dárce, případně i rekombinantně připravený [74–76]. V současné době probíhá intenzivní výzkum dalších léků použitelných pro vrozenou a zřejmě i získanou formu angioedému.

V roce 2021 vyšla práce analyzující pacienty se získaným angioedémem v ČR. Imunologická pracoviště v ČR v té době léčila 14 pacientů, kteří splňovali kritéria získaného angioedému. Medián věku těchto pacientů byl 59 let. Medián intervalu mezi prvními příznaky angioedému a stanovením diagnózy získaného angioedému byl 1 rok. Faciální edém měli všichni sledovaní pacienti. Otoky horních cest dýchacích trpělo 85,7 % pacientů. Všichni pacienti měli léčebnou odpověď na icatibant nebo na C1 inhibitor, ať již připravený z plazmy, nebo rekombinantní technologií. Lymfoidní ma-

lignity byly potvrzeny u devíti pacientů (64 %), bez upřesnění, zda byl, či nebyl přítomen monoklonální imunoglobulin. Monoklonální gamapatie byla známa u tří pacientů (21 %). Pouze jeden pacient měl autoimunitní chorobu, která byla provázena angioedémem. Pouze u jednoho pacienta ze 14 nebyla nalezena žádná nemoc, s níž by získaná forma angioedému souvisela [77,78].

Francouzští autoři zveřejnili svou analýzu 41 pacientů s MGUS a získaným angioedémem. U 68 % prokázali protilátky proti C1 inhibitoru. Monoklonální imunoglobulin typu IgM prokázali u 24 pacientů, IgG u 11 a IgA u 6 pacientů [79]. Klinický průběh pacientů s přítomnou gamapatií se podobal průběhu skupiny bez gamapatie [80]. Přínos léčby potlačující tvorbu monoklonálního imunoglobulinu u této jednotky není zatím jasně prokázán [81]. Pokud jsou prokázány protilátky proti C1 inhibitoru, tak se jako u jiných autoimunitních chorob může použít rituximab, i když nebyla prokázána žádná B-buněčná lymfoproliferace [82].

Závěr

Cílem našeho textu je upozornit na novou jednotku MGCS, která zatím nemá přidělen kód v 10. verzi Mezinárodních klasifikací nemocí [83]. Proto tyto jednotky unikají zatím evidenci. Uvedením přehledu všech nemocí, které jsou v současnosti řazeny do skupiny MGCS, chceme přispět k lepší diagnostice, a tedy i léčbě těchto vzácných chorob, a podpořit začlenění této diagnózy do nové Mezinárodní klasifikace nemocí.

Protože těchto jednotek je velmi mnoho, tak závěrem uvedeme pravidlo, jehož dodržování by mohlo zvýšit frekvenci záchytu těchto chorob:

- U pacienta, jehož příznaky nejsou jednoduše vysvětlitelné a zdůvodnitelné, proveďte vyšetření přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu, polyklonálních imunoglobulinů a volných lehkých řetězců [84].
- Pokud jsou výsledky těchto vyšetření patologické, tak lze hledat souvislost v odborné literatuře a v databázi PubMed zadáním anglického termínu pro patologické nálezy a hesla „monoclo-

nal gammopathy“. Např. do vyhledávače PubMed napsat „pemphigus and monoclonal gammopathy“ a objeví se články s tímto tématem a je možné, že v nich naleznete problém vašeho pacienta, a podaří se vám tak pojmenovat onemocnění a vybrat vhodnou léčbu.

- Alternativou je poslat pacienta za hematologem, o němž víte, že hledání těchto souvislostí a diagnóz je pro něj zábavnější a přitažlivější než čtení detektivky.

Dedikace

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

Literatura

1. Gkalea V, Fotiou D, Dimopoulos MA et al. Monoclonal gammopathy of thrombotic significance. *Cancers (Basel)* 2023; 15(2): 480. doi: 10.3390/cancers15020480.
2. Gkalea V, Fotiou D, Kastritis E. More on monoclonal gammopathy of thrombotic significance. *N Engl J Med* 2024; 391(15): 1463–1464. doi: 10.1056/NEJMc2411324.
3. Rögnvaldsson S, Gasparini A, Thorsteinsdóttir S et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and the risk of thrombotic events: results from iStopMM, a prospective population-based screening study. *Br J Haematol* 2025; 206(3): 899–906. doi: 10.1111/bjh.19957.
4. Radocha J, Maisnar V. Tromboprofylaxe u monoklonálních gamapatií. *Cesk Geriatr Revue* 2007; 5(3): 129–133.
5. Dulíček P, Maisnar V. Možné klinické projevy přítomnosti M-Ig. Změny hemostázy vlivem přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu. Monoklonální imunoglobuliny – výskyt, význam a možnosti jejich průkazu. Praha: Nucleus HK 2012: 90–92.
6. Špička I, Cieslar P, Hrkál Z et al. Vliv paraproteinu na antitrombotické mechanismy – další typ interference paraproteinu s hemostázou. *Cas Lek Cesk* 1996; 135(4): 126–127.
7. Chen H, Zhang Y, Wang Z et al. Thrombotic events in patients with multiple myeloma and their impact on overall survival. *Hematology* 2025; 30(1): 2464316. doi: 10.1080/16078454.2025.2464316.
8. Kanack AJ, Schaefer JK, Sridharan M et al. Monoclonal gammopathy of thrombotic/thrombocytopenic significance. *Blood* 2023; 141(14): 1772–1776. doi: 10.1182/blood.2022018797.
9. Kanack AJ, Leung N, Padmanabhan A. Diagnostic complexity in monoclonal gammopathy of thrombotic significance. *N Engl J Med* 2024; 391(20): 1961–1963. doi: 10.1056/NEJMc2409428.
10. Mainville L, Coitoru D. Monoclonal gammopathy of thrombotic significance. *Br J Dermatol* 2025; 193(4): 807. doi: 10.1093/bjd/ljaf144.
11. Siddiq N, Bergstrom C, Anderson LD et al. Bleeding due to acquired dysfibrinogenemia as the initial presentation of multiple myeloma. *BMJ Case Rep* 2019; 12(7): e229312. doi: 10.1136/bcr-2019-229312.
12. Zhang S, Chen Z, Huang M et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) characterized by refractory lower gastrointestinal postoperative bleeding with coagulopathy. *Intractable Rare Dis Res* 2022; 11(4): 206–210. doi: 10.5582/irdr.2022.01120.
13. Ohara F, Suzuki A, Suzuki N et al. Newly diagnosed multiple myeloma with bleeding and coagulation abnor-

- malities caused by a thrombin-inhibiting substance. *Int J Hematol* 2024; 120(6): 743–749. doi: 10.1007/s12185-024-03849-2.
14. Trabelsi B, Baccouche H, Eddhib J et al. Acquired factor XIII deficiency and its unprecedented association with multiple myeloma: case report and literature review. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2024; 35(5): 293–295. doi: 10.1097/MBC.0000000000001311.
15. Vengenechten I, Smejkal P, Zapletal O et al. Analysis of von Willebrand disease in the South Moravian population (Czech Republic): results from the BRNO-VWD study. *Thromb Haemost* 2019; 119(4): 594–605. doi: 10.1055/s-0039-1678528.
16. Penka M, Smejkal P, Matýšková M et al. K diagnostice von Willebrandovy choroby. *Laboratorní hematologie. Hradec Králové: HK Credit* 2006: 46–48.
17. Drenko P, Přenosilová P, Lavičková A et al. Acquired von Willebrand syndrome (AvWS). *Vnitř Lek* 2022; 68(4): E16–E19.
18. Nicol C, Pan-Petes B, Ianotto JC. Acquired von Willebrand syndrome and lymphoid neoplasms: a review of malignancy management, and propositions of practical recommendations. *Haemophilia* 2022; 28(6): 938–949. doi: 10.1111/hae.14648.
19. Galletta E, Galvanin F, Bertomoro A et al. Acquired von Willebrand syndrome in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance investigated using a mechanistic approach. *Blood Transfus* 2023; 21(1): 74–82. doi: 10.2450/2021.0121-21.
20. Abou-Ismaïl MY, Rodgers GM, Bray PF et al. Acquired von Willebrand syndrome in monoclonal gammopathy – a scoping review on hemostatic management. *Res Pract Thromb Haemost* 2021; 5(2): 356–365. doi: 10.1002/rth2.12481.
21. Ghariani I, Braham N, Veyradier A et al. Acquired von Willebrand syndrome: five cases report and literature review. *Thromb Res* 2022; 218: 145–150. doi: 10.1016/j.thromres.2022.08.025.
22. Langer AL, Connell NT. Acquired von Willebrand syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 2021; 35(6): 1103–1116. doi: 10.1016/j.hoc.2021.07.005.
23. Mathew Thomas V, Gilreath JA, Newton S et al. Daratumumab as a novel treatment for refractory acquired von Willebrand syndrome associated with monoclonal gammopathy. *Haemophilia* 2021; 27(4): e563–e566. doi: 10.1111/hae.14323.
24. Shah CP, Delaune J, Mandernach MW. Acquired von Willebrand syndrome in association with multiple myeloma: remission after stem cell transplant. *BMJ Case Rep* 2021; 14(1): e239053. doi: 10.1136/bcr-2020-239053.
25. Čermák J, Písačka M. Autoimmune hemolytic anemia. *Vnitř Lek* 2018; 64(5): 514–519.
26. Gumulec J, Brát R, Kolek M et al. Pre-operative care for cardiac surgery patients with cold antibody disorder, cryoglobulinaemia and cryofibrinogenemia. *Vnitř Lek* 2009; 55(3): 236–241.
27. Adam Z, Pejchalová A, Chlupová G et al. Cold agglutinin disease – no response to glucocorticoids and rituximab, what treatment is best for the 3rd line of therapy? Case report and review of the literature. *Vnitř Lek* 2013; 59(9): 828–840.
28. Bozzi S, Umarje S, Hawaldar K et al. Prevalence and incidence of primary autoimmune hemolytic anemia and cold agglutinin disease in the United States, 2016–2023. *PLoS One* 2025; 20(6): e0323843. doi: 10.1371/journal.pone.0323843.
29. Jäger U, Barcellini W, Broome CM et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev* 2020; 41: 100648. doi: 10.1016/j.blre.2019.100648.
30. Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S et al. Cold agglutinin disease revisited: a multinational observational study of 232 patients. *Blood* 2020; 136(4): 480–488. doi: 10.1182/blood.2020005674.
31. Berentsen S. Cold-antibody autoimmune hemolytic anemia: its association with neoplastic disease and impact on therapy. *Curr Oncol Rep* 2024; 26(9): 1085–1096. doi: 10.1007/s11912-024-01569-8.
32. Berentsen S. Treatment of autoimmune hemolytic anemia: novel and investigational approaches. *Minerva Med* 2025; 116(3): 249–264. doi: 10.23736/S0026-4806.25.09617-X.
33. Piatek C, Murakhovskaya I, Karaoui A et al. Real-world use of rituximab in the treatment of cold agglutinin disease in the United States: a retrospective study. *EJHaem* 2025; 6(4): e70082. doi: 10.1002/jha2.70082.
34. Shima T, Iwasaki H, Henzan T et al. Successful management of total plasma exchange for hemolytic cold agglutinin disease. *Intern Med* 2025; 64(1): 119–122. doi: 10.2169/internalmedicine.3606-24.
35. Quartuccio L, Manfrè V, Treppo E et al. Monoclonal gammopathy of Rheumatologic Significance (MGRhS): a systemic vision of clonal disorders with multiple organ involvement. *Autoimmun Rev* 2025; 24(11): 103895. doi: 10.1016/j.autrev.2025.103895.
36. Liang S, Xu W, Zhong P et al. Case report: IgG4-RD-related ophthalmopathy combined with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Front Immunol* 2025; 16: 1565388. doi: 10.3389/fimmu.2025.1565388.
37. Cheng Z, Song Y, Zhao S et al. Anti-GluK2 antibody-positive autoimmune encephalitis concurrent with multiple myeloma: a case report. *BMC Neurol* 2025; 25(1): 27. doi: 10.1186/s12883-025-04037-3.
38. Musilová L, Kryšťuková O. Monoklonální gamapatie u systémových onemocnění pojiva. *Rheumatologia (Bratislava)* 2002; 16(1): 31–36.
39. Jonsson V, Kierkegaard A, Salling S et al. Autoimmunity in Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia Lymphoma* 1999; 34(3–4): 373–379. doi: 10.3109/10428199909050962.
40. Sigurbergssdóttir ÁY, Love TJ, Kristinsson SY. Autoimmunity, infections, and the risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Front Immunol* 2022; 13: 876271. doi: 10.3389/fimmu.2022.876271.
41. Askeland FB, Frøen HM, Bolstad N et al. Monoclonal insulin autoimmune syndrome successfully treated with plasma cell directed therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2025; 25(3): e127–e130. doi: 10.1016/j.clml.2024.10.005.
42. Clifford L, Joseph F, Joshi T. A clinical case of insulin autoimmune syndrome with monoclonal gammopathy of uncertain significance; complexity in management. *Oxf Med Case Reports* 2024; 2024(6): omae054. doi: 10.1093/omcr/omae054.
43. Adam Z, Kissová J, Pour L et al. Myopathy in patients with Waldenström's macroglobulinemia. A case study and an overview of autoimmune expressions of type IgM monoclonal immunoglobulins. *Vnitř Lek* 2015; 61(9): 821–828.
44. Forgáč M, Uher T, Zámečník J. Nemalínová myopatie asociovaná s monoklonální gamapatií – kazuistika. *Cesk Slov Neurol N* 2014; 77/110(2): 247–250.
45. Pika T, Folprechtová P, Roubalová L et al. Úspěšná léčba anti MAG neuropatie asociované s monoklonální gamapatií nejistého významu kombinací rituximabu s dexametazonem – kazuistika. *Cesk Slov Neurol N* 2015; 78/111(4): 474–476. doi: 10.14735/amcsnn2015474.
46. Le Cann M, Bouhour F, Viala K et al. CANOMAD: a neurological monoclonal gammopathy of clinical significance that benefits from B-cell-targeted therapies. *Blood* 2020; 136(21): 2428–2436. doi: 10.1182/blood.2020007092.
47. Traub R, Qarni T, Cohen AD et al. Paraproteinemic neuropathies. *Muscle Nerve* 2024; 70(2): 173–179. doi: 10.1002/mus.28164.
48. Min YG, Visentin A, Briani C et al. Neuropathy with anti-myelin-associated glycoprotein antibodies: update on diagnosis, pathophysiology and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2025; 96(4): 340–349. doi: 10.1136/jnnp-2024-334678.
49. Klein CJ, Triplett JD, Murray DL et al. Optimizing anti-myelin-associated glycoprotein and IgM-gammopathy testing for neuropathy treatment evaluation. *Neurology* 2024; 103(11): e210000. doi: 10.1212/WNL.000000000000210000.
50. Perrain V, Molinier-Frenkel V, Dupuis J et al. Prevalence and spectrum of neuropathies in a cohort of 585 patients with immunoglobulin a monoclonal gammopathy. *Eur J Neurol* 2025; 32(2): e70087. doi: 10.1111/ene.70087.
51. 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.
52. Briani C, Visentin A, Cerri F et al. From pathogenesis to personalized treatments of neuropathies in hematological malignancies. *J Peripher Nerv Syst* 2020; 25(3): 212–221. doi: 10.1111/jns.12405.
53. Ripa M, Schipa C, Aceto P et al. Exploring the ocular involvement in multiple myeloma: a comprehensive review of 70-year clinical studies. *Int Ophthalmol* 2025; 45(1): 89. doi: 10.1007/s10792-025-03467-9.
54. Al Hariri M, Munder M, Lisch W et al. Prevalence of corneal findings and their interrelation with hematological findings in monoclonal gammopathy. *PLoS One* 2022; 17(10): e0276048. doi: 10.1371/journal.pone.0276048.
55. Nouira C, Ghazal W, Panthier C et al. Monoclonal gammopathy presenting with paraproteinemic keratopathy documented with anterior segment OCT: a case report. *BMC Ophthalmol* 2025; 25(1): 356. doi: 10.1186/s12886-025-04161-1.
56. Garderet L, Al Hariri M, Wasielica-Poslednik J et al. Monoclonal gammopathy of ocular significance (MGOS) – a short survey of corneal manifestations and treatment outcomes. *Leuk Lymphoma* 2022; 63(4): 984–990. doi: 10.1080/10428194.2021.2008385.
57. Kormányos K, Kovács K, Németh O et al. Ocular signs and ocular comorbidities in monoclonal gammopathy: analysis of 80 subjects. *J Ophthalmol* 2021; 2021: 9982875. doi: 10.1155/2021/9982875.
58. Singh RB, Singhal S, Sinha S et al. Ocular complications of plasma cell dyscrasias. *Eur J Ophthalmol* 2023; 33(5): 1786–1800. doi: 10.1177/11206721231155974.
59. Lindemann C, Enders P, Brinkkoetter PT et al. Crystal-line deposits in the cornea and various areas of the kidney as symptoms of an underlying monoclonal gammopathy: a case report. *BMC Nephrol* 2021; 22(1): 117. doi: 10.1186/s12882-021-02309-x.
60. Karakas S, Gottsch JD, Caturegli P et al. Monoclonal gammopathy of „ocular” significance. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2019; 15: 100471. doi: 10.1016/j.ajoc.2019.100471.
61. Skalická P, Dudáková L, Palos M et al. Paraproteinemic keratopathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS): clinical findings in twelve patients including recurrence after keratoplasty. *Acta Ophthalmol* 2019; 97(7): e987–e992. doi: 10.1111/aos.14123.
62. Del-Pozo-Lérida S, Llopart AS, Widmer-Pintos J et al. Bilateral corneal copper deposition in monoclonal gammopathy of undetermined significance: diagnostic insights and treatment with descemet membrane endothelial keratoplasty and descemet stripping only. *Cornea* 2025; 44(9): 1192–1196. doi: 10.1097/ICO.0000000000003880.
63. Thomson AC, Raviskanthan S, Mortensen PW et al. Paraneoplastic autoimmune retinopathy associated with non-IgM lymphoplasmacytic lymphoma. *J Neuroophthalmol* 2023; 43(4): e184–e187. doi: 10.1097/WNO.0000000000001450.
64. Bergman Z, Mohammed T, Schocket L et al. Autoimmune retinopathy in a patient with smoldering multiple myeloma: a case report. *Doc Ophthalmol* 2024; 148(3): 167–171. doi: 10.1007/s10633-024-09965-y.

65. Clarkson B, Thompson D, Horwith M et al. Cyclical edema and shock due to increased capillary permeability. *Am J Med* 1960; 29: 193–216. doi: 10.1016/0002-9343(60)90018-8.
66. Ouncí-Essad, Bouchlarhem A, Lamzouri O et al. Consider systemic capillary leak syndrome in monoclonal gammopathy with shock. *Ann Med Surg (Lond)* 2021; 72: 103013. doi: 10.1016/j.amsu.2021.103013.
67. Doubek M, Brychtové Y, Tomiška M et al. Idiopathic systemic capillary leak syndrome misdiagnosed and treated as polycythemia vera. *Acta Haematol* 2005; 113(2): 150–151. doi: 10.1159/000083455.
68. Pecker MS, Hammudi M, Melchio R et al. Management of acute episodes of Clarkson disease (monoclonal gammopathy-associated systemic capillary leak syndrome) with intravenous immunoglobulins. *Ann Intern Med Clin Cases* 2022; 1(6). doi: 10.7326/aimcc.2022.0496.
69. Moyon Q, Pineton de Chambrun M, Gousseff M et al. Intravenous immunoglobulins tapering and withdrawal in systemic capillary leak syndrome (Clarkson disease). *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10(11): 2889–2895. doi: 10.1016/j.jaip.2022.07.006.
70. Pineton de Chambrun M, Gousseff M, Mauhin W et al. Intravenous immunoglobulins improve survival in monoclonal gammopathy-associated systemic capillary-leak syndrome. *Am J Med* 2017; 130(10): 1219.e19–1219.e27. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.05.023.
71. Hermida G, Alvarez-Nuño R, San Miguel-Izquierdo J et al. Long term remission of capillary leak syndrome associated with monoclonal gammopathy with progression to multiple myeloma after autologous stem cell transplantation: a case report and review of the literature. *Oncol Ther* 2024; 12(1): 183–188. doi: 10.1007/s40487-024-00263-w.
72. Bu Q, Zhou H, Gao W et al. Systemic capillary leak syndrome associated with smouldering multiple myeloma treated by bortezomib plus dexamethasone: a case report. *Br J Haematol* 2025. doi: 10.1111/bjh.20193.
73. Pinto AR, Carolino F. Acute abdominal pain as the initial presentation of an acquired C1 inhibitor deficiency. *GE Port J Gastroenterol* 2023; 31(4): 273–277. doi: 10.1159/000533179.
74. Šantavý O, Žák J. Angioedém na podkladě deficitu C1 inhibitoru. *Vnitr Lek* 2025; 71(1): 47–49.
75. Sobotková M. Současná doporučení v léčbě hereditárního angioedému. [online]. Dostupné z: <https://farmakoterapeutickarevue.cz/cs/soucasna-doporuceni-v-lecbe-hereditarniho-angioedemu>.
76. Sobotková M, Segethová J. Získaný angioedém s deficitem C1 inhibitoru u pacientky s B-lymfomem nízké malignity a efekt léčby základního onemocnění na projevy angioedému. *Trans Hematol Dnes* 2017; 23(3): 145–150.
77. Sobotková M, Zachová R, Hakl R et al. Acquired angioedema with C1 inhibitor deficiency: occurrence, clinical features, and management: a Nationwide retrospective study in the Czech Republic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2021; 182(7): 642–649. doi: 10.1159/000512933.
78. Sobotková M, Zachová R, Hakl R et al. Získaný angioedém s deficitem C1 inhibitoru – výsledky retrospektivní studie z České republiky. 2020 [online]. Dostupné z: <https://uia.fnplzen.cz/sites//users/uia2/Ziskany%20angioedem%20s%20deficitem%20C1%20inhibitoru-vysledky%20retrospektivni%20studie%20z%20%C4%8CR.pdf>.
79. Lahuna C, Defendi F, Bouillet L et al. Angioedema due to acquired C1-inhibitor deficiency associated with monoclonal gammopathies of undetermined significance characteristics of a French national cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024; 12(12): 3283–3291. doi: 10.1016/j.jaip.2024.09.016.
80. Stammer R, Defendi F, Aubineau M et al. Angioedema due to acquired C1-inhibitor deficiency without hematological condition: a multicenter French cohort study of 34 patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2025; 13(3): 542–550.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2024.12.027.
81. Petersen RS, Fijen LM, Franssen LE et al. Daratumumab-based treatment of monoclonal gammopathy-associated angioedema due to acquired C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Glob* 2024; 3(4): 100322. doi: 10.1016/j.jacig.2024.100322.
82. Kalmí G, Nguyen Y, Amarger S et al. Efficacy and safety of rituximab-based treatments in angioedema with acquired C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024; 12(1): 212–222. doi: 10.1016/j.jaip.2023.10.017.
83. Dispenzieri A. Monoclonal gammopathies of clinical significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2020; 2020(1): 380–388. doi: 10.1182/hematology.2020000122.
84. Kušnierová P. Laboratorní diagnostika monoklonálních gamapatií. Ostravská univerzita 2022.