

přechod MGUS přes asymptomatický MM do symptomatického MM (37).

2.11 Další rizika provázející jedince s MGUS

2.11.1 Zvýšené riziko vzniku osteoporózy a patologických kostních fraktur

Osoby s MGUS mají sníženou kostní hustotu ve srovnání se stejně starou populací. To vysvětluje zvýšené riziko fraktur u jedinců s MGUS. Melton uvádí 2,7× zvýšené riziko fraktury ve srovnání s průměrnou populací a podobně i další citované práce. Vysvětluje se to zvýšenou aktivitou osteoklastů a abnormálně vysokou intenzitou resorpce kostí. Populační studie potvrdily, že u osob s MGUS je vyšší výskyt fraktur obratlů, fraktur krčku femuru a vyšší výskyt osteoporózy (38–41).

2.11.2 Zvýšené riziko trombembolismu

Další studie popisují zvýšené riziko venózního trombembolismu u osob s MGUS (42).

2.11.3 Zvýšené riziko infekcí

Dle velké populační studie obsahující 5 326 osob s MGUS a 20 161 kontrolních osob bylo zjištěno, že riziko bakteriální infekce je u osob s MGUS 2× zvýšené. Příčinou je snížení tvorby funkčních imunoglobulinů a byl i prokázán snížený počet CD4+ a CD8+ T buněk ve srovnání s osobami bez MGUS (43).

2.11.4 MGUS a transplantace solidních orgánů

Považovat či nepovažovat MGUS za rizikový faktor při rozhodování o provedení transplantace některého z orgánů? Na toto téma je málo analýz. Největší z nich hodnotila 1 593 pacientů po transplantaci některého orgánu s následující imunosupresivní léčbou. Autoři svou analýzu uzavírají konstatováním, že přítomnost MGUS nepředstavuje kontraindikaci orgánové transplantace. I ostatní publikace se shodují na tom, že MGUS není kontraindikací k transplantaci.

Nicméně je třeba intenzivním vyšetřením potvrdit, že se jedná o MGUS a nikoliv o MM a je vhodné mít dokumentovanou stabilitu koncentrace M-Ig po delší dobu před provedením orgánové transplantace (44). Primární AL-amyloidóza není kontraindikací orgánové

transplantace, například srdce, zatímco MM s AL-amyloidózou již je kontraindikací. Proto musí být pacienti s MGUS pečlivě vyšetřeni, protože provedení orgánové transplantace s následnou imunosupresivní léčbou by mohlo vést k akceleraci již přítomné maligní choroby.

U primární AL-amyloidózy je možno provést transplantaci srdce od vhodného dárce při izolovaném těžkém poškození srdce s tím, že hematologická léčba bude pokračovat po zotavení z transplantace. A naopak v případě poškození ledvin AL-amyloidózou se transplantace ledviny od vhodného dárce provádí až po dosažení remise.

2.12 Sledování pacientů s MGUS

Pacientům s MGUS i když nemají maligní chorobu, navrhujeme sledování s cílem včas prokázat případnou transformaci v maligní nemoc a včas ji začít léčit. Vyšetřujeme vždy koncentraci M-Ig a FLC a také koncentrace celkových (polyklonálních a monoklonálních) imunoglobulinů typu IgG, IgM (IgA), základní biochemii se všemi ionty včetně kalcia, krevní obraz a případně kostní denzitometrii.

Pacienti s MGUS mají také zvýšené riziko vzniku jak hematologických, tak i nehematologických maligních chorob ve srovnání s průměrnou populací. To je také třeba mít na vědomí při kontrolách těchto pacientů. A proto také při nejasnostech neváháme použít pro upřesnění informací o pacientově stavu FDG-PET/CT či FDG-PET/MR zobrazení (45, 46). Toto vyšetření nejen že pomůže zachytit časnou transformaci do MM, ale také pomůže zachytit jiná, s MGUS nesouvisějící maligní onemocnění, jak jsme dokumentovali v našich analýzách (45, 46).

Při sledování může sice někdy dojít k poklesu a vymizení M-Ig (47), není to však časté. Podrobnosti o vývoji pacientů sledovaných v ČR s MGUS uvádí Sandecká (48).

Intervaly mezi prvními vyšetřeními jsou obvykle kratší, protože nevíme, jak se bude vyvíjet křivka koncentrace M-Ig. A pokud zjistíme, že nedochází k prudkému vzestupu koncentrace M-Ig, intervaly prodloužíme až na 6–12 měsíců.

Podrobnější návod pro stratifikaci a sledování těchto pacientů je uveden v posledním doporučení České myelomové skupiny (1) a dále v doporučení *European Myeloma*

Network z roku 2014 (49) a doporučení, které zaznělo v roce 2021 na sjezdu Americké hematologické společnosti (50), tč. volně dostupném na PubMed.

3 Monoklonální gamapatie klinického významu (MGCS)

3.1 Definice MGCS a klasifikace

- Při histologickém a cytologickém vyšetření kostní dřeně není nález odpovídající morfologickým kritériím MM či MW anebo jiné maligní lymfoproliferaci, počet klonálních plazmocytů je podobně jako u MGUS nižší než 10%.
- Je přítomna kompletní molekula M-Ig nebo alespoň klonální lehké řetězce.
- Vzniká poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem, na rozdíl od MGUS, kdy k poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem nedochází (2–5, 51).

Klonální plazmatické buňky, které jsou podkladem MGUS typu IgG nebo IgA či FLC-MGUS, nebo klonální lymfoplazmocytární buňky, které jsou podkladem MGUS typu IgM nebo MW, mohou v některých případech produkovat pro organismus toxický M-Ig, který může poškozovat člověka (2, 51). Jde tedy o *dangerous small B-cell clone* neboli o nebezpečný klon odvozený z B-linie, který člověku ubližuje a případně jej zabíjí, jak jej nazval v roce 2006 profesor Giuseppe Merlini z Itálie (52).

Jde o velmi vzácné případy a patofyziologický mechanismus není vždy zcela jasný. Poškození monoklonálním imunoglobulinem lze dělit z různých úhlů pohledu. V roce 2018 mezinárodní kolektiv autorů, zastoupený evropskými odborníky z Francie a Itálie, ale také odborníky z Mayo Clinic, Rochester (USA), vytvořil přehledový text, v němž jednotku MGCS rozčlenili dle předpokládaného patofyziologického mechanismu poškození organismu (2). Jejich dělení obsahuje tyto podskupiny:

- poškození organismu vzniklá vlivem depozit M-Ig, nebo jeho částí, ve formě amorfni, krystalické, mikrotubulární anebo ve fibrilární formě, viz tabulka 3.3,
- poškození organismu vzniká protilátkovou aktivitou M-Ig namířenou proti tkáňovým antigenům (autoantigenům) viz tabulka 3.4,