**138. MONOKLONÁLNÍ GAMAPATIE A CHOROBNÉ STAVY SPOJENÉ S MG, AMYLOIDÓZA**

 proliferace klonu plazmatických buněk, které produkují elektroforeticky a imunologicky homogenní (**monoklonální**) protein (M-komponenta, M-protein, **paraprotein**)

 každý M-protein se skládá ze 2 těžkých polypeptidových řetězců a dvou lehkých řetězců stejného typu

 těžké řetězce: γ (IgG), α (IgA), μ (IgM), δ (IgD), ε (IgE)

***Waldenströmova makroglobulinémie***

 lymfoproliferativní onemocnění vyššího věku

 podobá se zčásti plazmocytomu (produkce paraproteinu), zčásti CLL nebo lymfoplazmocytárnímu lymfomu (adenomegalie, splenomegalie, nález ve dřeni)

 *klinický obraz*

 necharakteristické subjektivní potíže (únava, slabost)

 povšechná mírná **adenomegalie**, mírná **hepatosplenomegalie**

 ostatní příznaky vznikají v závislosti na produkci a koncentraci paraproteinu IgM (**makroglobulin**)

 makroglobulin působí **hyperviskózní sy**: porucha zraku při dilataci retinálních cév

 neuropatie – neurotoxicita IgM – působení proti proteinům nervových pochev

poruchy sluchu

 asi 10% makroglobulinu tvoří kryoglobuliny (→ Raynaudův fenomén)

 *diagnostika*

 opírá se o laboratorní nálezy

 vysoká FW

 v periferní krvi mírná anémie

 v kostní dřeni lymfocytární infiltrace s častějším výskytem přechodných tvarů (lymfoplazmocytů)

 imunoelektroforéza prokáže přítomnost paraproteinu IgM

 *terapie*

 lékem volby je chlorambucil

 účinný je také cyklofosfamid

 při známkách hyperviskozity plazmaferéza

 u rezistentních forem kombinovaná chemoterapie (fludarabin + mitoxantron + dexametazon) nebo léčba chimérickou monoklonální protilátkou (rituximab)

***monoklonální gamapatie neurčeného významu***

= stav, kdy je v krvi nacházen paraprotein v hladině do 30g/l, v kostní dřeni není více než 10% plazmatických buněk a u nemocného nejsou nalezený ŽÁDNÉ příznaky orgánového poškození definovaného jako CRAB ( C- hyperkalcemie, R – renální insuficience, A – anémie, B – kostní léze) a zároveň nejsou nalezeny žádné známky lymfoproliferativního nebo jiného onemocnění spojeného s produkcí paraproteinu (plazmocytom, makroglobulinémie nebo amyloidóza)

 muži postiženi častěji

 u 1-3% obyvatel > 50 let a u 3-5% nemocných > 70 let

 nález může být po mnoho let stacionární – označoval se jako benigní monoklonální gamapatie

 terapie po uzavření dg 🡪 sledování (nejméně u ¼ dochází k maligní transformaci se vznikem mnohočetného myelomu, makroglobulinémie nebo amyloidózy)

***amyloidóza***

způsobena plazmatickými buňkami, které secernují intaktní fragmenty lehkých řetězců abnormálních Ig

 primární amyloidóza: AL, sekundární amyloidóza: AA

 lehké řetězce se ukládají jako depozita do různých tkání = AL amyloidóza

 AL amyloidóza často **provází plazmocytom**

fibrilární složka AL amyloidu – lehké řetězce Ig

*etiologie a patogeneze amyloidózy AL*

 etiologie není známá

 patogeneze tvorby amyloidu není zcela objasněna

 porucha degradace proteinů s jejich systémovým nebo lokálním ukládáním ve stěnách malých cév a v extracelulárním prostoru různých orgánů

 tvorba amyloidových depozit – konečný děj podmíněný zvýšenou produkcí modifikovaných lehkých řetězců Ig (zejména λ) patologickým klonem plazmatických buněk v kostní dřeni

 nadbytek vznikajících lehkých řetězců vyčerpá kapacitu makrofágů – ztrácejí možnost amyloid destruovat

 amyloid se hromadí hlavně ve svalstvu kardiovaskulárního ústrojí, v jazyku, v plicích a v kůži

 *etiologie a patogeneze amyloidózy AA*

 vzniká na podkladě jiného primárního onemocnění charakterizovaného vysokou koncentrací IL-1, TNF-α, IL-6

 vysoká koncentrace těchto látek provází hnisavé záněty (osteomyelitida, tbc), autoimunitní onemocnění (RA, SLE, Crohnova choroba)

 vytváří se prekurzorový protein SAA (serum amyloid-associated) v hepatocytech

 makromolekuly SAA jsou pohlcovány fagocyty a štěpí se v lyzosomech na menší složky, které odpovídají amyloidovým fibrilám

 AA amyloid se ukládá především v nadledvinách, ve slezině, v játrech, v ledvinách a ve střevě

 závažné funkční důsledky má amyloidóza ledvin a střeva

 v ledvině se amyloid ukládá v GBM → ztížení filtrace → proteinurie

 ukládání amyloidu v bazální membráně střevního epitelu → malabsorpce

 klinický obraz:

 nejčastěji postihuje ledviny, pak srdce, játra, periferní autonomní nervstvo

 nefrotický syndrom, srdeční selhání, malabsorpce, únava, průjmy, hypotenze, kolapsy, syndrom karpálního tunelu

 *primární amyloidóza (AL)*

 vzniká bez zjevné příčiny

 má progresivní ráz

 často provází plazmocytom (předchází mu)

 slabost, hmotnostní úbytek

 často parestezie, závratě, projevy kardiálního selhání (amyloidóza srdce)

 může být splenomegalie, hepatomegalie, adenomegalie, makroglosie, kožní purpura

 postižení GIT amyloidem: průjmy, malabsorpční sy

 hypotenze – většinou souvisí s progredujícím renálním postižením

 u 30 – 40% se rozvíjí nefrotický sy

 ve 20% je přítomen sy karpálního tunelu a neuropatie

 proteinurie s vysokou koncentrací Bence-Jonesovy bílkoviny

 v kostní dřeni lehce zvýšené procento plazmocytů nebo atypických lymfocytů

 dg: bioptické vyšetření kůže, jazyka, rektální nebo bukální sliznice, ledvin

 terapie – málo účinná

 používané kombinace: melfalan + prednison + kolchicin; vincristin + cyklofosfamid + melfalan + prednison; vincristin + adrimycin + dexametazon

 u refrakterních forem se zkouší thalidomid

 prognóza je závažná, onemocnění pomalu progreduje a vede k selhání postiženého orgánu

 průměrné přežití: 2 – 5 let

*sekundární amyloidóza (AA)*

 příznaky závisejí na tom, který orgán je amyloidní infiltrací nejvíce postižen

 renální příznaky: proteinurie, nefrotický sy

 kardiální příznaky: městnavá srdeční slabost

 GIT příznaky: malabsorpce, poruchy motility

 kožní příznaky: papulomatózní léze v axilární, ingvinální nebo rektální oblasti

 neurologické příznaky: periferní neuropatie

 hematologické příznaky: koagulopatie

 může být makroglosie, sy karpálního tunelu, hepatosplenomegalie

 terapie: účinná protizánětlivá léčba základního onemocnění

 zkouší se dlouhodobá imunosupresivní léčba azathioprinem, ciclosporinem nebo chlorambucilem

 stále větší uplatnění nachází biologická léčba, zejména inhibitory TNF-α (infliximab, etanercept)

 diagnostika:

 paraprotein v séru a v moči

 ECHO

 SONO

 CT

 MRI
 endoskopie

 definitivní průkaz = histologické vyšetření – biopsie

 amyloid se barví kongo červení

 diferenciální diagnóza:

 sekundární amyloidóza

léčba: transplantace – před transplantací se podává Malfalan