**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