

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA MONOKLONÁLNÍCH GAMAPATIÍ

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.

Interní hematologická klinika, FN Brno

Na otázku diferenciální diagnózy monoklonálních gamapatií můžeme pohlížet ze dvou stran

1. Co s pacientem, který k nám přijde s prokázaným monoklonálním imunoglobulinem?
2. Kdy indikovat vyšetření, které zatím nejcitlivěji prokazuje monoklonální imunoglobulin a v případě pozitivního výsledku pak požádat o denzitometrické stanovení jeho kvantity?

1. Diferenciálně diagnostický postup u pacienta s prokázaným monoklonálním imunoglobulinem

Tabulka 1. ukazuje frekvence jednotlivých diagnóz provázených monoklonálním gamaglobulinem, pokud se provádí plošné vyšetřování osob. Jde o údaje z Mayo clinic, kde všem přichozím udělají imunofixaci, tedy včetně osob přicházejících na preventivní prohlídku. Pokud jsou však vyšetřovány osoby pro určité zdravotní potíže, je jasné, že počet benigních gamapatií, zvaných nově monoklonální gamapatie nejasného významu, bude nižší.

Tabulka 1. Poměrné zastoupení jednotlivých monoklonálních gamapatií dle údajů Mayo Clinic (Kyle, R. A., 1996). Tabulka zobrazuje četnost jednotlivých diagnóz provázených přítomností monoklonálního imunoglobulinu.

Diagnóza	Relativní zastoupení	Absolutní počet
Monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS), dříve nazývaná benigní gamapatie	52 %	508
Mnohočetný myelom	19 %	180
AL amyloidóza	12 %	119
Doutňavý mnohočetný myelom	5 %	46
Jiné maligní lymfoproliferativní nemoci	3 %	25
Solitární nebo extramedulární plazmocytom	3 %	33
Makroglobulinémie	3 %	27
Jiné	3 %	33

1.1 Jak stanovit diagnózu monoklonální gamapatie

Některé diagnózy zcela a jednoznačně určuje patolog z odebrané tkáně. Jiné diagnózy nelze z jednoho typu vyšetření definitivně stanovit a pro tyto diagnózy byla vytvořena diagnostická kritéria. Stanovení diagnózy je pak vlastně skládačkou, kdy postupně získáváme jednotlivé informace, abychom je srovnali s tabulkou diagnostických kritérií a určili závěrečnou diagnózu. Mimo monoklonálních gamapatií lze uvést myeloproliferativní nemoci nebo četné autoimunitní nemoci pojiva.

Pro stanovení diagnózy monoklonální gamapatie je třeba mít dostačující informace o složení kostní dřeviny, o počtu plazmocytů, případně o jiných patologických změnách v kostní dřevině. Standardně se vyšetřuje aspirát kostní dřeviny rozetřený na skle (myelogram), skelet a kvantitativní monoklonálních a polyklonálních imunoglobulinů.

1.1.1 Vyšetření kostní dřeviny

V případě náteru na sklo je počet plazmocytů závislý na množství aspirované periferní krve, neboť rozpočet se počítá na všechny jaderné buňky. Mnohem přesnější informace o míře infiltrace kostní dřeviny přináší histologie válečku kostní dřeviny získaného biopsií. Histologické hodnocení umožňuje odhad počtu plazmocytů. Odchylna od normálního poměru plazmocytů exprimujících lambda nebo kappa řetězce pak mluví pro klonální proliferaci plazmocytů.

1.1.2 Vyšetření skeletu

Rentgenové vyšetření skeletu je standardem, který zachycuje pouze hrubší změny. Obvykle snímáme kalvu, Th, L páteř, femory, humery, v případě řádného odplynování i pánev s cílem najít osteolytická ložiska typická pro myelom. Klasická scintigrafie není u myelomu doporučována, protože ložiska jsou znázorňována jen asi v 50 %. Na to se často zapomíná. Nejpreciznějším radioizotopovým vyšetřením je pozitronová emisní tomografie (PET) a následně MIBI (Tc MIBI – Technecium metoxy isobutyl isonitrit). Obě vyšetření odhalují kostní i mimokostní defekty. Pro znázornění kostní infiltrace maligními buňkami je velmi přínosné vyšetření magnetickou rezonancí (MR), které postižení kostí prokáže mnohem dříve, než to začne být zřetelné na rtg vyšetření. Proto bolí-li nemocného s gamapatií nějaká kost a rtg nic neprokazuje, je nutno udělat MR vyšetření.

1.1.3 Imunofixace, denzitometrické stanovení monoklonálního imunoglobulinu a polyklonálních imunoglobulinů

Imunofixace a denzitometrické stanovení monoklonálního imunoglobulinu není jednoduchou, automatickou metodou, vyžaduje zkušenosti od hodnotícího personálu. Proto je vhodné tato vyšetření centralizovat. Kvantita monoklonálního Ig a kvantita polyklonálního Ig je zohledňována ve starších kritériích. Jde o metodu specializovaných pracovišť.

1.2 Mnohočetný myelom

Pro diagnózu mnohočetného myelomu máme jak starší, stále však používaná kritéria Durieho a Salmona, tak kritéria novější. Pokud používáme kritéria Durieho a Salmona, je nutno vždy přihlídnout ke klinickému stadiu, neboť stadium I. a se vždy nemusí léčit a lze pacienta nějakou dobu jen sledovat, než se objeví symptomy nemoci, které jsou indikací k zahájení léčby, viz tabulky 2 a 3.

Tabulka 2. Kritéria mnohočetného myelomu dle Durieho a Salmona, 1975.

Velká kritéria	Malá kritéria
1) plazmocytom (histologie tkáně)	a) v kostní dřeni 10–30 % plazmocytů
2) počet plazmocytů v kostní dřeni > 30 %	b) koncentrace M-Ig nižší než v bodě 3
3) sérové koncentrace monoklonálního imunoglobulinu (M-Ig): M-IgG > 35 g/l, M-IgA > 20 g/l, nebo množství lehkých řetězců v moči za 24 hodin > 1 g	c) přítomna osteolytická ložiska d) snížení ostatních fyziologických imunoglobulinů IgM < 0,5 g/l IgA < 1,0 g/l IgG < 6,0 g/l

Diagnóza mnohočetného myelomu je jasná, je-li přítomno jedno velké a jedno malé kritérium, anebo jsou-li přítomna kritéria a+b a dále kritérium c nebo d.

Tabulka 2a. Stanovení klinického stadia mnohočetného myelomu dle Durieho a Salmona (1975) a z toho plynoucí indikace k zahájení léčby

I. stadium	Jsou splněny všechny níže uvedené podmínky: 1. koncentrace hemoglobinu > 100 g/l 2. koncentrace Ca séra do 3 mmol/l 3. normální kostní struktura anebo solitární kostní ložisko plazmocytomu 4. relativně nízká koncentrace M-Ig: a) M-IgG < 50 g/l, b) M-IgA < 30 g/l, c) exkrece lehkých řetězců v moči do 4 g/24 hodin.	ano - ne ano – ne ano – ne ano – ne
II. stadium	Nejsou splněny podmínky prvního ani třetího stadia.	ano – ne
III. stadium	Je splněna alespoň jedna z následujících podmínek: 1. koncentrace hemoglobinu < 85 g/l 2. zvýšená koncentrace Ca séra nad 3 mmol/l 3. více než 3 osteolytická ložiska 4. vysoké koncentrace M-Ig: a) M-IgG > 70 g/l, b) M-IgA > 50 g/l, c) vyloučení více než 12 g lehkých řetězců moči za 24 hodiny.	ano – ne ano – ne ano – ne ano – ne

Subklasifikace: A – kreatinin do 2 mg/ml ...176,8 μmol/l (2 mg/ml)
B – renální insuficience s retencí dusíkatých látek, kreatinin > 2 mg/ml = 176,8 μmol/l

Tabulka 2b. Indikace k léčbě v případě stadia I. A

Indikace k léčbě je ve II. a III. stadiu. V I. klin. stadiu je možno léčbu zvážit v přítomnosti 2 ze 3 níže uvedených negativních prognostických faktorů, nebo pokud je u pac. s MM sice jen jedno velké lytické ložisko, avšak dělá problémy, např. již způsobilo patologickou frakturu. Hodnotíme jako klin. stadium I. s patol. frakturou. Zahájení léčby je možné v klin. stadiu I. i při jiných zřejmých důvodech.

1.	Koncentrace hemoglobinu pod 120 g/l	ano – ne
2.	Koncentrace M-IgG > 30 g/l anebo koncentrace M-IgA > 25 g/l	ano – ne
3.	Počet plazmocytů v kostní dřeni > 25 %	ano – ne

Případný pozitivní nález na NMR páteře při negativním rtg skeletu posunuje pacienta do vyššího stadia, které označujeme jako II. (MR) nebo III. (MR)

Klinické stadium:

Novější kritéria pro mnohočetný myelom byla vypracována tak, že již zachycují pouze symptomatickou formu této nemoci, kdy je indikována léčba, viz tabulka 3.

Tabulka 3. Diagnostická kritéria mnohočetného myelomu dle International Myeloma Working Group, 2003

Pro diagnózu mnohočetného myelomu je nutno splnit všechna tři kritéria:

- Počet monoklonálních plazmatických buněk v kostní dřeni je > 10 % a (nebo) biopsie kostní dřeni prokázala plazmocytom.
- Je přítomen monoklonální imunoglobulin v krvi a (nebo) v moči.
- Je přítomná nejméně jedna dysfunkce či poškození orgánu způsobené mnohočetným myelomem:
 - (C – calcium) zvýšená kalcemie nad 2,8 mmol/l či nad horní limit
 - (R – renal) renální insuficience s kreatininem nad 176,8 μmol/l (2 mg/ml)
 - (A – anemia) anémie, hemoglobin pod 100 g/l nebo 20 g/l pod dolní limit normy
 - (B – bone) osteolytické kostní destrukce nebo osteoporóza

Poznámka: tato kritéria identifikují stadium I. B, II. a III. A i B dle Durieho a Salomona. Stadium I. A je těmito kritérii řazeno do doutnajícího či indolentního myelomu.

Četné jiné typy orgánového poškození se výjimečně mohou objevit a představovat tak indikaci k léčbě. V případě, že je prokázána souvislost s mnohočetným myelomem (gamapatií), vedou také ke stanovení diagnózy mnohočetného myelomu.

Pro praktický postup při stanovení diagnózy se nám osvědčila tabulka 4, kterou lze oxeroxovat a založit do dokumentace. Tabulka navrhuje lékaře na vyšetření, která by měl postupně u pacienta s monoklonální gamapatií provést.

Tabulka 4. Výsledky zásadní pro stanovení diagnózy mnohočetného myelomu a diferenciální diagnostika dalších gamapatií

Datum	Typ vyšetření	Výsledek vyšetření	Splněná kritéria		
			velké	malé	žádné
	Sternální punkce, počet plazmocytů				
	Histol. z ložiska ve tkáni				
	Histologie kostní dřeně (trepanobiopsie)				
	M imunoglobulin typu:				
	Kvantita M-Ig v séru				
	Kvantita M-Ig v moči				
	Koncentrace polyklonálního Ig (kvant. vyš. imunoglobulinů)	IgG.....IgM.....IgA.....			
	RTG vyšetření (0 = žádné ložisko, 1 = jedno ložisko, 2 = dvě ložiska, 3 = tři ložložíška, 4 = více než 3 ložiska) nebo osteoporóza	lebka			
		C+Th L			
		humery femory			
		jiné			
Součet malých a velkých kritérií					
1) Pomocná vyš. MR Th L páteře či MR. (CT, PET, MIBI) bolestivé kosti:					
2) Pomocné vyš. kostní denzitometrie:					
Pokud je stanovena dg. MM nebo solitárního plazmocytomu, pokračuje vyš. s cílem stanovit klinické stadium nemoci. Pokud není splněna dg. mnohočetného myelomu, pokračují vyš. s cílem potvrdit či vyloučit jinou maligní lymfoproliferaci, po jejím vyloučení lze zvažovat dg. monoklon. gamapatie nejasného významu, viz její kritéria.					
	Flowcytometrie (imunofenotypizace) krve a kostní dřeně				
	Sonografie periferních uzlin				
	CT mediastinálních a břišních uzlin				
	histologie zvětšené uzliny				
	vyš. amyloidu či depozit M-Ig v poškozeném orgánu				
Při negativitě těchto vyšetření zkonfrontovat nálezy s kritérii pro benigní monoklonální gamapatii, případně zvážit přítomnost jiné nemoci asociované s monoklonální gamapatií,					
Diagnóza a datum stanovení:					
Možné diagnózy: sekreční MM typu..., solitární kostní či mimokostní plazmocytom, nesekreční MM, doutnající MM, MGUS – monoclonal gammopathy of undetermined significance, jiná maligní B lymfoproliferace (či zcela jiná choroba)					
Prognózu nemoci lze odhadnout dle tabulky 5					

Tabulka 5. Nepříznivé prognostické faktory dle dle International Myeloma Working Group, 2003

Klinické	Rutiní laboratorní testy	Speciální testy
- vyšší věk - horší performance status	- vyšší beta-2 mikroglobulin - nízký albumin - vyšší kreatinin - vyšší LD (laktikodehydrogenáza) - vyšší CRP - nižší konc. hemoglobin - nižší počet trombocytů	- vyšší labeling* index - nepříznivá morfologie plazmocytů - cytogenetické abnormality (klasická cytogenetika + FISH + microarray) - extramedulární propagace (PET a jiné metody dokumentace) *pzn: labeling = metoda informující o relativním zastoupení proliferujících buněk

1.3 Monoklonální gamapatie nejistého významu (dřívější terminologií benigní gamapatie)

Takto lze diagnózu uzavřít, pokud pacient splní následující kritéria v tabulce 6 nebo 7.

Tabulka 6. Kritéria monoklonální gamapatie nejistého významu (Malpas, Bersagel, Kyle 1995)

1. Koncentrace M-IgG v séru < 35 g/l M-IgA v séru < 20 g/l
2. Exkrece lehkých řetězců moči za 24 hodin < 1 g
3. Počet plazmocytů v kostní dřeni < 10 %
Pro stanovení jasné diagnózy monoklonální gamapatie nejasného významu musí být splněny výše uvedené tři podmínky a dále nesmí být přítomny kostní projevy (osteolytická ložiska), jakékoliv další symptomy maligní lymfoproliferace, nesmí dojít k poškození ledvin lehkými řetězci a musí být normokalcemie.

Tabulka 7. Diagnostická kritéria monoklonální gamapatie nejistého významu (Monoclonal gammopathy of undetermined significance) dle International Myeloma Working Group, 2003

Je nutno splnit všechna následující kritéria:

1. Koncentrace monoklonálního Ig typu IgG je pod 35 g/l, IgA pod 20 g/l a (nebo) je přítomný monoklonální imunoglobulin v moči < 1g/l.
2. Počet monoklonálních plazmatických buněk je do 10 %.
3. Je normální plazmatické kalcium, hemoglobin a kreatinin.
4. Nejsou patrná lytická ložiska při rentgenovém zobrazení celého skeletu a (nebo) jiných zobrazovacích vyšetření, pokud jsou použita.
5. Nejsou přítomny známky amyloidózy nebo light chain deposition disease.

Pokud použijeme kritéria z roku 2003, tak mezi klinicky symptomatickým myelomem a monoklonální gamapatií zůstává přechodný stav, který se nazývá doutnající myelom. Ten lze sledovat, nemusí vždy okamžitě vyžadovat léčbu.

Tabulka 8. Kritéria doutnajícího a indolentního myelomu dle International Myeloma Working Group, 2003

1. Monoklonální imunoglobulin v krvi a (nebo) v moči.
2. Monoklonální plazmatické buňky v aspirátu nebo biopsii kostní dřeně.
3. Nejsou splněna kritéria mnohočetného myelomu, MGUS nebo solitárního plazmocytomu.
4. Poznámka: tato kritéria se shodují se stadiem I. A dle klasického Durieho a Salomona klasifikačního systému.

1.4 Solitární plazmocytom

Tato diagnóza je mnohem vzácnější než mnohočetný myelom či plazmocytom. Zde obvykle stačí ortopedická léčba či radioterapie. Uvádíme kritéria těchto jednotek.

Tabulka 9. Kritéria solitárního plazmocytomu kosti (Ganjo RK, Malpas JS, 1995)

a) Před provedením léčby	b) Po léčbě, retrospektivní kritéria
na rentgenovém snímku celého skeletu patrné jen jedno ložisko	vymizení monoklonálního imunoglobulinu po lokální léčbě (exstirpaci a ozáření)
histologicky prokázaný plazmocytom z osteolytického ložiska	
normální myelogram, plazmocytů < 5 %	
nepřítomná anémie a hyperkalcémie a nepoškozené funkce ledvin	normální anebo jen nepatrně snížené koncentrace polyklonálních imunoglobulinů před operací a ozářením a jejich následná normalizace
nepřítomnost monoklonálního imunoglobulinu anebo koncentrace monoklonálního imunoglobulinu IgG do 35 g/l, IgA do 20 g/l a vylučování Bence-Jonesovy bílkoviny menší než 1 g za 24 hodin.	

Tabulka 10. Diagnostická kritéria solitárního plazmocytomu kosti dle International Myeloma Working Group, 2003

1. Biopsicky prokázán solitární monoklonální plazmocytom kosti. Rentgen skeletu, MR, a (nebo) PET nesmí prokazovat další ložiska. Primární solitární ložisko může být asociované s přítomností monoklonálního imunoglobulinu v séru nebo v krvi.
2. Kostní dřeň obsahuje méně než 10 % monoklonálních plazmatických buněk.
3. Není přítomna dysfunkce orgánů či tkáně způsobená myelomem.

1.5 IgM gamapatie

Monoklonální IgM gamapatie může být projevem myelomu, v tom případě ve dřeni musí být zmnožené plazmocyty, ale také projev jiných nemocí, z nichž uvedeme jen Waldenströmovu gamapatii. Diferenciální dg uvádí tabulka č. 11 a další jednotky připadající v úvahu pak tabulka č. 11.

Tabulka 11. Diferenciální diagnóza Waldenströmovy makroglobulinémie a monoklonální gamapatie IgM nejasného významu (MGNV), dříve zvané též esenciální nebo benigní makroglobulinémie.

	Monoklonální gamapatie IgM nejasného významu (MGNV)	Waldenströмова makroglobulinémie
Příznaky nemoci	Žádné nebo jen periferní neuropatie, případně nesnášenlivost chladu.	Únava, hubnutí, bolesti hlavy, epistaxe, neurologické příznaky, hypersenzitivita na chlad.
Klinický nále	Žádný klinický nále.	Hepatosplenomegalie, lymfadenopatie, Raynaudův syndrom, neurologické symptomy, retinopatie.
Laboratorní nále	Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu IgM do 20 (30) g/l, koncentrace hemoglobinu v normě, viskozita séra zvýšená jen nepatrně.	Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu IgM 30 g/l a více, vzestupný trend, koncentrace hemoglobinu pod 120 g/l, zvýšená viskozita séra. V kostní dřeni nále infiltrace lymfoplazmotickým lymfomem.

Tabulka 12. Poměrné zastoupení jednotlivých klinických jednotek doprovázených monoklonální IgM-gamapatií.

Původ IgM-gamapatie	Kyle, 1987	Kipps, 1995
IgM-MGUS	56 %	28 %
Waldenströмова makroglobulinémie	17 %	26 %
Jiné lymfoproliferativní choroby	14 %	–
Maligní ne Hodgkinské lymfomy	7 %	31 %
B-CLL (chronická B-lymfocytární leukemie)	5 %	8 %

Primární amyloidóza	1 %	-
Syndrom chladových aglutininů	-	2 %
Extramedulární plasmocytom	-	3 %
IgM myelom	-	2 %
Celkem	100 %	100 %

Klinickými příznaky se IgM gamapatie mírně liší od ostatních gamapatií, což shrnuje tabulka č. 13.

Tabulka 13. Klinické příznaky způsobené monoklonálním imunoglobulinem IgM

Patofyziologický proces	Jeho výsledek	Klinická manifestace
Zvyšování viskozity	Hyperviskózní syndrom	Slabost, bolesti hlavy, špatné vidění, časté krvácení ze sliznic, porušení mentálních funkcí až paraproteinemická kóma.
Precipitace při ochlazení	Kryoglobulinemie 1. typu	Raynaudův syndrom, akrocyanóza, nekrózy, ulcerace, purpura, chladová urtika.
Interakce s jinými proteiny	Odchyly v hemostáze	Hemoragická diatéza, tvorba modřin, purpura, krvácení ze sliznic, vzácně krvácení do mozku.
Reakce s antigeny: 1) nervů	Polyneuropatie	anti MAG: symetrická, distální senzomotorická neuropatie, ataxia, obrna n. peroneus IgM s jinou reakcí než anti-MAG: symetrická distální bolestivá senzorická neuropatie nebo čistě porucha motorického neuronu.
2) s IgG	Kryoglobulinemie II. typu	Slabost, purpura, artralgie, proteinurie, renální selhání, progresivní distální senzomotorická neuropatie kombinovaná s mononeuropatiemi (na ruce či noze).
3) erytrocytární antigeny	Hemolytická anemie způsobená chladovými aglutininy	Mírná chronická hemolytická anemie zhoršující se po vystavení chladu. Může být Raynaudův syndrom, akrocyanóza nebo livedo reticularis.
Sklon k ukládání IgM v tkáních (kůže, gastrointestinální trakt (GIT), ledviny)	Specifická orgánová porucha	Kůže: bulózní kožní změny s papulami na končetinách. GIT: průjem, malabsorpce, krvácení. Ledviny: mírná reverzibilní proteinurie, obvykle asymptomatická.
Tvorba amyloidu	akutní amyloidóza	Slabost, úbytek hmotnosti, periorbitální purpura, edémy, hepatomegalie, makroglosie, dysfunkce infiltrovaných orgánů (ledvin, srdce, jater), periferní senzorické a motorické neuropatie.

1.6 AL – amyloidóza (amyloidóza z lehkých řetězců neboli light chain amyloidosis)

AL amyloidóza je nejfrekventnější ze všech diagnóz. Od patologa lze však jen málokdy získat potvrzení, že jde o amyloid vytvořený z lehkých řetězců, protože imunochemická detekce protilátkami proti konstatním částem lehkých řetězců zde často selhávají, snad proto, že lehké řetězce před uložením v amyloidové hmoty procházejí určitou přeměnou a zřejmě je amyloid tvořen jen variabilní částí lehkého řetězce. Takže při stanovení diagnózy AL amyloidózy je možno otázku obrátit, vyloučit pravděpodobnost jiné etiologie amyloidu a pokud se to prokáže, uzavřít jako AL amyloidóza. Pro diagnózu amyloidózy svědčí přítomnost lehkých řetězců v moči, alespoň ve stopové koncentraci a případně mírně zvýšený počet plasmocytů v kostní dřeni. AL amyloidóza může mít jak formu generalizovaného postižení, tak formu postižení pouze jednoho orgánu.

2. Kdy vyšetřovat přítomnost monoklonálního imunoglobulinu

Na tuto otázku odpovídáme heslovitě

1. Při průkazu osteolytických ložisek ve skeletu či difúzní osteoporózy
2. Při proteinurii a renální insuficienci
3. Další indikace lze shrnout do lakonického konstatování: ve všech případech, kdy stojíme před příznakem nejasného původu. Monoklonální imunoglobulin může být totiž zaměřen proti různým antigenům a způsobovat četné patologické odchylky – svědění kůže, koagulopatie, capillary leak syndrome, neuropatie, kožní změny a mnohé další, které pro svoji vzácnost jsou z literatury známy jen z formy popisů případů, například POEMS syndromu. Jejich popis by se vymkl rozsahu textu. Informace o těchto jednotkách ale i doporučení pro léčbu infekcí u těchto imunokompromitovaných osob lze nalézt v druhém vydání knihy Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob.

Literatura

1. Adam Z, Gregora E, Hájek R, et al. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. Doporučení České myelomové skupiny a Myelomové sekce České hematologické společnosti. Transfúze a hematologie dnes. Roč. 9, 2003; (Supl 1): 3–33.
2. Adam Z, Vorlíček J, Vaníček J, a kol. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. Druhé aktualizované a doplněné vydání. Praha, Grada 2004: 806 s.