

Waldenströмова makroglobulinemie: klinické projevy a diferenciální diagnostika a prognóza nemoci

Z. Adam¹, J. Šmardová², V. Ščudla³

¹ Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

² Ústav patologie Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jirka Mačák, CSc.

³ III. interní klinika Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.

Souhrn: Waldenströмова makroglobulinemie je definována přítomností monoklonálního imunoglobulinu typu IgM a histologickým průkazem lymfoplazmocytárního lymfomu v kostní dřeni. Klinické příznaky této nemoci se odvíjejí od útlaku kostní dřene maligním klonem s následnou cytopenií, infiltrací extramedulárních struktur a toxických projevů monoklonálního imunoglobulinu. Typickou cytogenetickou abnormalitou je delece 6q a dále nepřítomnost translokace v oblasti genu pro těžký řetězec imunoglobulinů, která je jinak typická pro jiné lymfoproliferativní choroby. V textu jsou popsány příznaky nemoci a otázky její diferenciální diagnostiky.

Klíčová slova: Waldenströмова makroglobulinemie – mnohočetný myelom typu IgM – monoklonální gamapatie nejistého významu

Waldenström macroglobulinemia – clinical manifestations and differential diagnosis and prognosis of the disease

Summary: Waldenström macroglobulinemia is defined by the presence of IgM type monoclonal immunoglobulin and histological prove of lymphoplasmocytary lymphoma in the bone marrow. Clinical symptoms of the disease depend on the pressure on the bone marrow by the malignant clone with subsequent cytopenia, extramedullary infiltration and toxic manifestations of monoclonal immunoglobulin. 6q deletion and absence of translocation in the sphere of the heavy immunoglobulin chain gene, which is otherwise typical for other lymphoproliferative disorders, is the typical cytogenetic abnormality. The text describes the symptoms of the disease and the issues of its differential diagnosis.

Keywords: Waldenström macroglobulinemia – IgM type multiple myeloma

Úvod

Je tomu více než 60 let, co Jan Gosta Waldenström poprvé popsal případ 2 pacientů, trpících opakovaným krvácením z nosu a z úst, kteří měli lymfadenopatii, trombocytopenii, zvýšenou sedimentaci erytrocytů, zvýšenou viskozitu séra, zvýšený počet lymfoidních buněk v kostní dřeni a normální nález na snímcích kostí [1].

Waldenströмова makroglobulinemie zůstala vzhledem k malé incidenci po mnoho následujících let definována velmi volně, jako choroba s přítomností zvýšené koncentrace monoklonálního gamaglobulinu typu IgM, bez upřesnění histologického podkladu nemoci. Teprve WHO klasifikace definovala histopatologický základ této nozologické jednotky – lymfoplazmocytární lymfom infiltrující kostní dřeň, který produkuje monoklonální imunoglobulin

typu IgM. Tato definice jasně odlišila Waldenströmovu makroglobulinemii od jiných lymfoproliferativních jednotek, které také mohou produkovat monoklonální imunoglobulin typu IgM.

Epidemiologické údaje

Nemáme statistické údaje z ČR. Pro ilustraci uvedeme data z USA. Incidence této nemoci upravená na věk je 0,34/100 000 mužů a 0,17/100 000 žen. Incidence se zvyšuje s věkem. U mužů do 45 let je jen 0,01/100 000, zatímco u mužů nad 75 let již dosahuje 3,63/100 000. U žen ve věku do 45 let je incidence jen 0,01/100 000 a ve věku nad 75 let je již 1,64/100 000 [2]. V Anglii je uváděna vyšší incidence 1,03/100 000 [3,4]. Zvyšující se incidenci Waldenströmovy makroglobulinemie ve stáří lze interpretovat jako výsledek alterace imunity u starších osob [5].

Existuje zřejmě určitá familiární predispozice ke vzniku maligních lymfoproliferací. Při analýze 257 rodin, v nichž jeden příslušník měl Waldenströmovu makroglobulinemii, bylo v 18,7 % rodin nalezen alespoň jeden příbuzný prvního řádu s některou B-lymfoproliferací (Waldenströмова makroglobulinemie u 5,1 %, maligní ne Hodgkinův lymfom u 3,5 %, mnohočetný myelom u 3,1 %, chronická lymfatická leukemie u 2,7 % a monoklonální gamapatie nejistého významu u 1,9 %, akutní lymfatická leukemie u 1,2 % a Hodgkinova choroba u 1,2 %), což je více než činí výskyt v průměrné populaci [6].

Příznaky nemoci

Příznaky nemoci lze obecně dělit na:

- projevy cytopenie způsobené infiltrací kostní dřene,

Tab. 1. Příznaky Waldenströmovy makroglobulinemie.

Příznaky způsobené cytokiny, produkoványi nádorovými buňkami

cytopenie
febrilie a subfebrilie
noční pocení
úbytek hmotnosti
lymfadenopatie
organomegalie

Projevy způsobené monoklonálním imunoglobulinem IgM

hyperviskozita plazmy
kryoglobulinemie
chladové aglutininy
neuropatie
AL-amyloidóza

- patologické projevy způsobené monoklonálním imunoglobulinem,
- projevy extramedulární proliferace lymfoplazmocytárního lymfomu (lymfadenopatie, splenomegalie).

K nespecifickým příznakům patří únavový syndrom (patologická únava – fatigue, která nemizí ani po dostatečném odpočinku), pocit slabosti a nevykonnosti, úbytek hmotnosti, subfebrilie či febrilie. Příznaky shrnuje tab. 1.

Projevy způsobené monoklonálním imunoglobulinem IgM

Projevy hyperviskozity – spontánní krvácení, neurologické symptomy a retinopatie

Patofyziologie hyperviskózního syndromu

Molekuly imunoglobulinů se liší svojí distribucí v organismu. Molekuly typu IgG či IgA jsou přítomny jak v intravaskulárním, tak v extravaskulárním prostoru, zatímco molekuly typu IgM se nacházejí z 80 % intravaskulárně. Molekuly imunoglobulinu IgM díky své velikosti a asymetrii zvyšují viskozitu krve podstatně více než stejná koncentrace molekul ostatních imunoglobulinů. Závislost koncentrace imunoglobulinu typu IgM a viskozity plazmy i krve není lineární, ale spíše exponenciální. Strmější vzestup křivky závislosti viskozity na koncentraci imunoglobulinu IgM souvisí mimo jiné s intenzivnější agregací IgM molekul při vyšší koncentraci.

Vzestup koncentrace monoklonálního IgM z 20 na 30 g/l způsobuje nárůst viskozity o méně než 2 centipoise (cP), zatímco vzestup koncentrace

z 40 na 50 g/l zvýší viskozitu asi o 5 cP. Tento poznatek je důležitý pro léčebnou plazmaferézu, neboť výměna jednoho objemu plazmy sníží koncentraci monoklonálního IgM asi o 35 až 40 %, ale viskozitu sníží až o 60 % [3,4].

Udává se, že klinické projevy zvýšené viskozity (hyperviskózní syndrom) začínají při viskozitě plazmy dosahující zhruba 4násobku viskozity vody, což obvykle bývá při koncentracích monoklonálního IgM nad 30 g/l, dle jiných údajů až nad 50 g/l [7–9].

Klinické příznaky hyperviskózního syndromu

Zvýšená viskozita plazmy a dále snížená deformovatelnost stěn erytrocytů vlivem vyšší koncentrace monoklonálního imunoglobulinu IgM zhoršují dominantně mikrocirkulaci. Výsledkem je spontánní krvácení ze sliznic nosu a dásní.

Oční pozadí je jediné místo v organismu, kde lze pozorovat cévní změny, vyvolané hyperviskozitou (přeplněné kapiláry a mikrokrvácení), případně i trombózu vena centralis retinae. To vše je důvodem, proč nemocní udávají zhoršování zraku [10]. Hyperviskozita ale poškozuje nejen zrak, ale i sluchové ústrojí, ba dokonce byl popsán případ náhlé hluchoty.

Prvním příznakem hyperviskózního syndromu může být ale také chronická bolest hlavy, a to ještě v době, kdy na očním pozadí není patologický nále. Tato bolest se vysvětluje zvýšeným nitrolebním tlakem. Ten může být důsledkem zvětšení objemu plazmy vlivem vyšší koncentrace monoklonálního

imunoglobulinu typu IgM. Nitrolební změny mohou vést i ke změně povahy. Zhoršuje se výbavnost, paměť. Psychika se může v důsledku hyperviskozity postupně změnit až do obrazu demence. Starší literatura zde popisuje **coma paraproteinemicum**.

Hyperviskozita a zvýšený plazmatický objem může vést také k srdečnímu selhání, dušnosti a k městnavé srdeční slabosti [11].

Z vlastních zkušeností musíme říci, že hodnota viskozity, od níž nastupují příznaky, je velmi individuální a vždy je nutno řídit se subjektivními údaji pacienta a klinickým nálezem a nejen laboratorními údaji. Neexistuje fixní závislost mezi hodnotou viskozity a klinickým obrazem. Dopady hyperviskozity na organismus výrazně ovlivňuje stav cév a zřejmě i další vlivy.

Kryoglobulinemie

Kryoglobulinemie je termín pro přítomnost bílkovin, které v cévním řečišti při poklesu teploty pod fyziologické rozmezí kryoprecipitují.

Kryoglobulinemie se klasifikuje dle komponenty, která precipituje. Klinické příznaky závisí na teplotě, při níž kryoprotein gelifikuje.

Klasifikace a patofyziologie kryoglobulinemie

Kryoglobulin I. typu je tvořen monoklonálním imunoglobulinem IgM, nebo případně jiným typem monoklonálního imunoglobulinu, který samostatně precipituje při ochlazení, aniž by se specificky vázal na jiné bílkoviny. Patofyziologickým podkladem klinických příznaků je intravaskulární precipitace kryoglobulinu a narušení cirkulace vlivem gelifikace. Kryoglobulinemie I. typu může mít těžké projevy, ale může být také pouhým laboratorním fenoménem bez klinických projevů. Závisí to na teplotě, při níž nastává kryoprecipitace. V případě makroglobulinemie se vyskytuje nejčastěji právě tento typ.

Kryoglobulin II. typu je definován jako monoklonální imunoglobulin

Tab. 2. Příznaky kryoglobulinémie II. typu [17].

symptom	typ II bez komorbidit (n = 10)	HCV (n = 40)	LPD (n = 16)	revmatické nemoci (n = 8)	všichni s typem II kryoglobulinémie
purpura	5 (50 %)	20 (50 %)	9 (56 %)	5 (63 %)	36 (55 %)
livedo reticularis	4 (40 %)	3 (8 %)	4 (25 %)	2 (25 %)	10 (15 %)
neuropatie	0	3 (8 %)	2 (13 %)	3 (38 %)	12 (18 %)
edémy	3 (30 %)	9 (23 %)	2 (13 %)	3 (38 %)	13 (24 %)
artralgie	1 (10 %)	9 (23 %)	3 (19 %)	3 (38 %)	14 (21 %)
kožní ulcerace	1 (10 %)	2 (5 %)	5 (31 %)	1 (13 %)	8 (12 %)
Raynaudův fenomén	1 (10 %)	1 (3 %)	4 (25 %)	4 (50 %)	6 (9 %)
infarkty v prstech	1 (10 %)	2 (5 %)	0	0	3 (5 %)
nefropatie	2 (20 %)	10 (25 %)	7 (44 %)	2 (25 %)	17 (26 %)

HCV – hepatitida typu C, LPD – lymphoproliferative disease, lymphoproliferativní choroby

vázající se v chladu na Fc fragmenty polyklonálních imunoglobulinů jiných tříd. Typicky je to monoklonální imunoglobulin typu IgM, vázající se na Fc fragmenty polyklonálních imunoglobulinů typu IgG. Monoklonální IgM má v tomto případě charakter revmatoidního faktoru. Tato nemoc je nazývána smíšená kryoglobulinémie (mixed cryoglobulinaemia).

Kryoglobulin III. typu (synonymem polyklonální kryoglobulin) je tvořen pouze polyklonálními imunoglobuliny s tepelnou charakteristikou kryoglobulinů. Je pozorována nejčastěji v souvislosti s hepatitidou C [12].

Klinické příznaky

Typickými příznaky kryoglobulinémie I. typu je zblednutí akraálních částí končetin nebo lividní zbarvení těchto okrsků pro prochlazení. V některých případech způsobuje chladovou urtikou, a také purpuru. Porucha prokrvení tkání na pokladě kryoglobulinu může vést i k trvalému poškození, nejtěžšími projevy jsou kožní ulcerace a nekrózy a případně poškození ledvin [13,14].

Kryoglobulinémie II. typu je imuno-komplexová choroba. Způsobuje vaskulitidy dominantně malých cév kůže, ledvin, jater a periferních nervů. Typickými klinickými projevy je purpura [15,16]. Frekvenci jednotlivých příznaků kryoglobulinémie II. typu uvádí tab. 2 [12,17,18].

Kryoglobulinémie III. typu je způsobena polyklonálními imunoglobuli-

ny s charakterem kryoglobulinu. Často bývá asociovaná s chronickou hepatitidou C, která vyvolává lymphoproliferativní odezva. Ta se může transformovat do maligní lymphoproliferace, frekvence přechodu dosahuje až 10 % [19]. Typické projevy této formy jsou artralgie a kožní purpura, podobně jako u II. typu kryoglobulinémie.

U Waldenströmovy makroglobulinémie se frekvence výskytu kryoglobulinémie pohybuje kolem 10 % [11]. Dimopoulos [16] popisuje nález monoklonálního kryoglobulinu u 20 %, ale klinicky významné příznaky kryoglobulinémie pouze u 5 %.

Koagulopatie s krvácivými projevy

Monoklonální imunoglobulin může interferovat s jednotlivými fázemi hemostázy. Makroglobulin může také vazbou na trombocyty narušit jejich adhezi a agregaci.

Stalnikiewicz popisuje 3% výskyt závažnějších koagulačních poruch. V hodnoceném souboru diagnostikovali 2 případy získané von Willebrandovy nemoci a 1 případ Glanzmannovy trombastenii, 1 případ trombocytopenie autoimunitního původu a 1 případ koagulopatie s cirkulujícím antikoagulans [11].

Projevy způsobené depozity monoklonálního IgM

Také monoklonální imunoglobulin typu IgM se může ukládat v různých orgánech a poškozovat je.

Nejen lehké řetězce, ale také kompletní molekula monoklonálního IgM může poškozovat ledviny. V případě s klinicky zjevnou nefropatií se vychytává a precipituje monoklonální imunoglobulin typu IgM v glomerulárních kličkách, kde tvoří subendoteliální depozita, poškozující glomeruly. Tento typ poškození glomerulů může zapříčinit neselektivní proteinurii, dehydrataci a selhání ledvin. K těmto pochodům přispívá hyperviskozita a naopak plazmaferéza vede k rychlému zlepšení renálních funkcí.

U některých osob s Waldenströmovou makroglobulinémií se v průběhu nemoci objevují uzly (noduly) a papuly na kůži. Histologické a histochemické vyšetření těchto morf prokázalo depozita monoklonálního imunoglobulinu typu IgM ve formě amorfní hmoty bez současné maligní infiltrace okolí [15,20].

Monoklonálního imunoglobulin IgM se ukládá a tvoří depozita výjimečně i v jiných orgánech. V ojedinělých případech se v průběhu nemoci objevily průjmy, malabsorpce a případně gastrointestinální krvácení. Biopsie střeva v těchto případech prokázala depozita imunoglobulinu IgM v lamina propria či submukóze [21].

AL-amyloidóza může být primární, tedy bez průkazu maligního klonu, tak také sekundární, provázející mnohočetný myelom anebo Waldenströmovu makroglobulinémii. Amyloid byl detekován u 2 % osob s monoklonálním

imunoglobulinem typu IgM. Analýza případů AL-amyloidózy provázející Waldenströmovu makroglobulinemii uvádí následující frekvenci tkáňového poškození: srdce 44 %, periferní nervy 38 %, ledviny 32 %, měkké tkáně 18 %, játra 14 %, plíce 10 %. Incidence kardiopulmonální amyloidózy byla vyšší než u AL-amyloidózy, provázející jiné choroby. Přítomnost amyloidových depozit výrazně zkracuje přežití pacientů s Waldenströmovou makroglobulinemií, medián jejich přežití byl jen 25 měsíců [22–28].

Bostonský registr amyloidóz obsahoval 812 nově diagnostikovaných nemocných s AL-amyloidózou. Z nich jen 16 osob mělo jiný podklad nemoci než MGUS či mnohočetný myelom, u 12 osob to byla Waldenströмова makroglobulinemie [29]. Těmito čísly ilustrujeme skutečnosti, že AL-amyloidóza jako komplikace Waldenströmovy makroglobulinemie je extrémně vzácná.

Neuropatie způsobená monoklonálním imunoglobulinem IgM s protilátkovou aktivitou namířenou proti antigenům nervových vláken

Neuropatie je prokazatelná asi u 20 % nemocných s Waldenströmovou makroglobulinemií.

Neuropatie má nejčastěji charakter distální senzorické demyelinizační neuropatie. Častá je ataxie, případně třes. Slabost jako dominující projev neuropatie u IgM gamapatie je spíše výjimečná, provází spíše neuropatie při gamapatii typu IgA nebo IgG. Motorické nervy bývají u IgM gamapatie postiženy jen zcela výjimečně [30].

Patofyziologickým podkladem je monoklonální protilátka typu IgM, zaměřená proti některému antigenu nervových vláken. Nejčastěji (v 50 %) je prokazována anti-MAG protilátka (anti-myelin associated glykoprotein). Je však známo nejméně 5 různých antigenů nervových struktur, na něž se váže monoklonální imunoglobulin typu IgM [19,31–33].

Neuropatie, provázející gamapatii typu IgM, má elektrofyziologický (EMG) korelát, odpovídající chronické zánettivé demyelinizační polyneuropatii. Závažná neuropatie sama o sobě může být invalidizující a tedy i indikací k léčbě.

Nemoc chladových aglutininů (cold agglutinin disease)

Chladové aglutininy jsou lidské auto-protilátky, které se váží na antigeny erytrocytů. Monoklonální chladová protilátka typu IgM se naváže na erytrocytární antigeny při teplotě pod 37 °C. Erytrocyty s navázanými protilátkami jsou pak hemolyzovány dominantně v buňkách monocyto-makrofágového systému, takže hemolýza je v těchto případech extravaskulární a zhoršuje se po prochlazení.

Dočasné polyklonální chladové aglutininy způsobující mírnou hemolytickou anémii mohou vzniknout po mykoplazmové infekci. Pacienti s nemocí chladových aglutininů mají většinou MGUS, ale někteří mohou mít i Waldenströmovu makroglobulinemii [19].

Poškození jiných orgánů vazbou monoklonálního imunoglobulinu na jejich antigeny

Ve výjimečných případech měl monoklonální imunoglobulin IgM charakter protilátky proti bazální membráně glomerulů, proti strukturám kůže či retiny. Důsledkem byla glomerulonefritida, paraneoplastický pemphigus či retinitida [34]. Výjimečný je popis Fanconioho syndromu (porucha proximálního tubulu s výraznými ztrátami fosfátů, kyseliny močové, glukózy, aminokyselin, nízkomolekulárních bílkovin typu β -2-mikroglobulinu a prealbuminu. Fanco-nioho syndrom byl v těchto případech často spojený s proximálním typem renální acidózy a osteomalacií [35].

Příznaky způsobené

maligní infiltrací

Lymfadenopatie, případně extralymfatické infiltráty

Lymfadenopatii popisuje Stalnikiewicz [11] jenom u 7 % nemocných.

Dimopoulos [16] uvádí, že pouze 1/3 nemocných má zřetelnou lymfadenopatii, splenomegalii či hepatomegalii.

Příznaky z extralymfatické infiltrace jsou vzácné, jsou však možné a mohou postihnout kterýkoliv orgán či kůži [36].

Mezi vzácné komplikace patří kožní projevy, makuly, papuly, v nichž lze histologicky prokázat lymfoplazmocytární infiltráty [37].

U 3–5 % nemocných jsou detekovány infiltrace v plicích (noduly či difúzní infiltráty) nebo plicní výpotky [38,39].

Ojedinele se vyskytuje difúzní infiltrace CNS. Předpokládá se, že dlouhotrvající hyperviskozita poškodí vasikulární permeabilitu v mozku a umožní perivaskulární infiltraci lymfoplazmocytoidními buňkami, což může vést ke zmatenosti, ztrátě paměti, dezorientaci, poruchám motoriky a rozvoji komatózního stavu [40–43].

Anémie, trombocytopenie a vícečetná cytopenie (cytopenie postihující 2 a více linií)

Stalnikiewicz [11] definuje ve své studii multilineární cytopenii poklesem koncentrace hemoglobinu pod 120 g/l, poklesem počtu trombocytů pod $150 \times 10^9/l$ a poklesem počtu bílých krvinek pod normu. Celkem 16 % pacientů splnilo tato kritéria. Výjimečně může být vstupním příznakem vysoce závažná multilineární cytopenie, kdy pacient přichází s hodnotami odpovídajícími závažnému útlumu krvetvorby.

Cytopenie, postihující více linií, může být primárním projevem nemoci v době stanovení diagnózy, ale většinou se vyvíjí později, v průběhu nemoci.

Osteolýza

Osteolytické defekty, které jsou typické pro mnohočetný myelom, výjimečně provázejí i jiné lymfoproliferativní onemocnění a tedy i Waldenströmovu makroglobulinemii [44–46].

Komplikace v průběhu nemoci

V průběhu této nemoci je popisován zvýšený výskyt sekundárních maligních

Tab. 3. Diagnostická kritéria Waldenströmovy makroglobulinemie [54].

Monoklonální IgM jakékoliv koncentrace
Infiltrace kostní dřeně malými lymfocyty s plazmocytoidní/plazmocytoideální diferenciací
Intertrabekulární typ infiltrace kostní dřeně
Povrchový imunoglobulin IgM+
Imunofenotyp CD5- (výjimečně+), CD10- (výjimečně+), CD19+ CD20+, CD22+, CD23-, CD25+ CD27+ FMC7+, CD103- CD138-
Variace tohoto imunofenotypu se mohou objevit, vždy je nutno pečlivě vyloučit jiné typy lymfoproliferativních chorob. To platí hlavně pro případy CD5+, které vyžadují pečlivé vyloučení B-CLL a mantle cell lymphomu plášťové zóny před stanovením diagnózy Waldenströmovy makroglobulinemie.

chorob, Stalnikiewicz udává 11 % [11]. Garcia-Sanz [56] zaznamenal v průběhu choroby další maligní onemocnění u 7,8 % léčených a 5,3 % zatím neléčených osob.

Nemoc samotná způsobuje defekt imunity a ten je dále prohlubován léčbou, takže jsou možné nejen běžné, ale i oportunní infekce, a dokonce byla popsána progresivní multifokální leukoencefalopatie, způsobené JC polyomavirem [47].

Definice Waldenströmovy makroglobulinemie a stanovení diagnózy

Definice nemoci

Waldenströмова makroglobulinemie je dnes přesně pojmenovanou histopatologickou jednotkou, definovanou přítomností lymfoplazmocytárního lymfomu a monoklonálního IgM gamapatie. Na rozdíl od mnohočetného myelomu není v definici Waldenströmovy makroglobulinemie uváděna koncentrace monoklonálního imunoglobulinu typu IgM (tab. 3). Ta totiž neodráží masu maligních buněk, neboť ty jej zřejmě někdy produkují více a jindy méně. Proto i závěry několika větších klinických studií ukázaly, že koncentrace monoklonálního imunoglobulinu má malý nebo žádný prognostický význam [48–56]. Dříve tradovaná diskriminační hranice 30 g/l monoklonálního IgM ztratila s přibývajícím poznáním svůj význam. Je sice zřejmé, že u pacientů s MGUS nebo jinými lymfoproliferativními chorobami nepřekračuje koncentrace monoklonálního IgM obvykle 30 g/l, nic-

méně mnozí pacienti s koncentrací monoklonálního IgM pod 30 g/l mohou mít symptomatickou formu Waldenströmovy nemoci [4].

Histologický průkaz infiltrace kostní dřeně je zásadní pro stanovení této diagnózy, neboť je přítomna ve všech případech. Je tvořena malými lymfocyty se zřetelnou diferenciací směrem k plazmocytoidním buňkám a plazmocytům. Ve většině případů jde o intertrabekulární typ infiltrace. Pokud je infiltrace pouze paratrabekulární, je to neobvyklé a v těchto případech je nutno diferenciálně diagnosticky odlišit folikulární lymfom, zvláště pokud je přítomna lymfadenopatie. Kombinace cytomorfolgie, typu infiltrace a imunofenotypu umožňuje dobře definovat tuto jednotku.

Biopsie kostní dřeně je proto obligátním vyšetřením pro stanovení této diagnózy, zatímco exstirpace lymfatické uzliny je doporučena pouze v těch případech, kdy je lymfadenopatie patrná a dobře dostupná. Lymfadenopatie bez infiltrace kostní dřeně činí diagnózu této nemoci málo pravděpodobnou.

Biopsie kostní dřeně je proto doporučována u všech nemocných s monoklonálním imunoglobulinem typu IgM, u nichž klinické nebo laboratorní parametry odpovídají přítomnosti lymfoproliferativního onemocnění, nebo u těch pacientů, kteří mají přítomno poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem, zvláště je-li zvažována cytoredukční léčba. Přínos případného provedení trepanobiopsie u zcela asymptomatického člověka je méně jasný [57].

Morfologický nález v kostní dřeni a imunofenotyp patologických buněk

Infiltrace dřeně lymfoplazmocytárním lymfomem může nabývat difúzní nebo intersticiální formu. Pouze paratrabekulární infiltrace je podezřelá z folikulárního lymfomu.

Infiltráty se skládají ze směsi malých lymfocytů, lymfoplazmocytoidních buněk a zralých plazmatických buněk. Autoři histopatologických studií uvádějí, že ve 39 % vzorků bylo rovnoměrně zastoupeno celé spektrum, od malých lymfocytů přes plazmocytoidní buňky po plazmatické buňky, v dalších 39 % byla predominance malých lymfocytů s malým počtem plazmocytů a plazmocytoidních buněk a ve 22 % případech se jednalo o směs malých lymfocytů a plazmocytů s malým počtem plazmocytoidních buněk. Počet mastocytů byl zvýšen u 26 % vyšetřených vzorků [58]. Dle současných poznatků mastocyty podporují lymfoplazmocytární proliferaci. Aktivita angiogeneze v kostní dřeni byla u nemocných s aktivní nemocí zvýšená [59].

Imunofenotyp

Ve většině případů lymfocyty vykazují silnou expresi povrchového imunoglobulinu IgM, dále exprimují pan-B znaky: CD19, CD20, CD22 a CD79. Plazmocytární komponenta exprimuje znak CD38. Patologické lymfocyty obvykle neexprimují CD5, CD10, CD23 nebo IgD [54], nicméně v literatuře lze nalézt popisy odchylek s přítomností CD10, CD23, CD79b, CD11c, CD25. Přítomnost znaku CD5, případně

CD10 a CD23 je velmi neobvyklá, nevyklučuje však tuto jednotku, nicméně v těchto případech je nutno velmi pečlivě odlišit chronickou lymfatickou leukemii a lymfom plášťové zóny [60, 61]. Dalšími často se vyskytujícími znaky je CD25+, CD27+, FMC7+, BCL-2+ a CD52, zatímco znaky CD103 a CD138 jsou velmi, velmi vzácné [62]. Britské guidelines uvádí typický imunofenotyp následovně: CD5–, CD10–, CD19+, CD20+, CD22+, CD23–, CD25+, CD27+, CD75–, CD79+, CD103–, CD138–, FMC7+, BCL-1+, BCL-6–, PAX-5+ [3,4].

Míra plazmocelulární diferenciace může velmi kolísat, v některých případech může být počet plazmocytů velmi vysoký. V těchto případech je důležité prokázat povrchový imunoglobulin a/nebo B-buněčné antigeny. Pokud je infiltrát tvořen pouze plazmatických buňkami (cytoplazmatický IgM+, CD20–, CD138+), tak se nemůže jednat o lymfoplazmocytární lymfom a zřejmě se jedná o plazmocytom či mnohočetný myelom.

K diferenciální diagnostice myelomu a lymfomu pomůže cytogenetické vyšetření.

Vzhledem k tomu, že je sice definován typický imunofenotyp lymfoplazmocytárního lymfomu, ale zároveň byly v literatuře publikovány četné odchylky od tohoto typického genotypu, je morfologie základem pro stanovení diagnózy.

Imunofenotyp buněk odpovídá nejvíce postgerminálním paměťovým B-buňkám. Tato hypotéza je podporována analýzou genu pro těžký řetězec imunoglobulinu, který sice vykazuje somatickou hypermutaci, ale nevykazuje u většiny vyšetřených případů intraklonální diverzitu [3,4,63–66].

Cytogenetika

Při cytogenetickém vyšetření byly popsány poměrně četné numerické a strukturální abnormality, ale zatím nebyla popsána změna, která by jednoznačně definovala tuto chorobu.

Klasické cytogenetické studie jsou málo výtěžné pro nízký mitotický index nádorových buněk. Takže do roku 2006 bylo publikováno jen 5 studií analyzujících karyotyp, v rámci nichž bylo vyšetřeno 165 osob [67–73]. Frekvence cytogenetických abnormalit v těchto studiích byla malá, v průměru 35 % (17–37 %) a nejčastější byla delece 6q s výskytem v 6–16 %. Další nalezené abnormality byly delece 13q, častěji detekované u osob s pokročilou chorobou, výskyt trizomie chromozomu 5 a 8 byl < 10 % [71].

Konvenční cytogenetické vyšetření má u pacientů s IgM gamapatií malý či žádný význam, neboť většina nemá touto metodou detekován patologický karyotyp pro nízký proliferativní index klonálních B-buněk.

Delece 6q

Pro nízký mitotický index byla použita v dalších studiích fluorescenční in situ hybridizace (FISH) [71–77]. Delece dlouhého raménka chromozomu 6 byla pozorována až u 63 % jako nejčastější strukturální abnormalita [71]. I v dalších studiích byla prokázána nejméně u poloviny nemocných.

Prognostický význam delece 6q je uváděn některými autory jako nejasný [71], zatímco jiní je hodnotí jako nepříznivý prognostický faktor. Ocio et al [78] tuto abnormalitu detekoval v 7 % s pomocí klasické cytogenetiky, v 34 % při použití FISH a v 54 % při použití FISH s barvením cytoplazmatického imunoglobulinu. V jeho souboru 102 nemocných měla delece 6q nepříznivý prognostický význam. Pacienti s bezpříznakovou formou makroglobulinémie, mající delecí 6q, měli rychlejší přechod do symptomatické formy nemoci [78]. V další práci bylo prokázáno, že delece 6q nebyla přítomna u MGUS typu IgM, zatímco byla přítomna u 55 % pacientů s Waldenströmovou gamapatií. Přítomnost delece 6q tedy může tak odlišit Waldenströmovou makroglobulinemii od IgM MGUS. U nodální formy lymfoplazmo-

cytárního lymfomu však tato delece nebyla nalezena.

Další typická aberace pro B-buněčné neoplazie, jako je ztráta RB1 nebo přestavba genu pro těžký řetězec (IgH přestavba), byly nalézány jen vzácně.

Nepřítomnost translokace zasahující IgH lokus

Pomocí fluorescenční interfázové in situ hybridizace (FISH) bylo zjištěno, že pro Waldenströmovu makroglobulinemii je charakterická nepřítomnost translokací, zasahujících lokus 14q32, obsahující genetickou informaci pro těžký řetězec imunoglobulinu.

Shop [70] vyšetřoval u 48 osob s Waldenströmovou makroglobulinemií přítomnost translokace t(9;14), tedy translokaci v oblasti genu pro těžký řetězec imunoglobulinu (14q32), která je přítomna u většiny B-lymfoproliferací. Žádná z těchto vyšetřovaných osob neměla translokaci t(9;14), v žádném vzorku nebyl přítomen další signál z oblasti lokusu 14q32 [72].

Pomocí fluorescenční in situ hybridizace (FISH) bylo prokázáno, že translokace postihující IgH lokus 14q32, kde se nachází gen pro těžký imunoglobulinový řetězec IgH, nebývají u Waldenströmovy makroglobulinémie přítomné.

Proto je možné použít vyšetření prokazující t(14;18) a t(11;14) v diagnosticky obtížných případech k odlišení vzácného případu IgM myelomu od Waldenströmovy makroglobulinémie. U IgM myelomu jsou naopak translokace postihující lokus 14q32 časté, konkrétně t(11;14)(q13;q32) byly prokázány u 7 z 8 případů a stejné zjištění je uvedeno v dalších pracích [79–87].

Analýzy genové exprese

První zprávy o analýzách genové exprese (gene-expression profilig) prokázaly poměrně homogenní genovou expresi nezávislou na přítomnosti či nepřítomnosti delece 6q a blíží se spíše genové expresi B-CLL anebo normálním

Tab. 4. Lymfoidní neoplazie asociované s IgM monoklonálním imunoglobulinem (Lin i Owen analyzovali soubory nemocných s maligní lymfoproliferací a monoklonálním imunoglobulinem typu IgM, naproti tomu Kyle měl v souboru také osoby bez prokázané maligní choroby s monoklonálním IgM, tedy osoby s MGUS)

	382 nemocných jen s maligní lymfoidní neoplazií a IgM gamapatií (46)	430 osob s benigní i maligní lymfoidní neoplazií a IgM gamapatií (18)	106 osob s maligní lymfoidní neoplazií (53)	130 pacientů (111)
MGUS	nezahrnutý	242 (56,3 %)		5
Waldenströмова makroglobulinemie	225 (58,9 %)	71 (16,5 %)	82	84
chronická B-lymfatická leukemie	77 (20,2 %)	21 (4,9 %)	10	9
lymfocytární lymfom				5
lymfom marginální zóny (MZL) nodální a extranodální	16 (4,2 %)	28 (6,5 %) maligní lymfom	3	viz níže
folikulární lymfom	18 (4,7 %)		2	2
lymfom plášťové zóny	11 (2,9 %)	62 (14,4 %)	3	5
DLBCL	7 (1,8 %)	jiné	5	2
DLBCL transformovaný z low grade lymfomu	5 (1,3 %)	lymfoproliferace		
angioimunoblastický T-lymfom	4 (1,0 %)			
neklasifikovaný CD5+ CD23– low grade lymfom	8 (2,1 %)			2
MZ – MALT lymfom				3
MZ – Bronchus associated lymphatic tissue lymphoma (BALT lymfom)				1
MZL nodální forma				2
MZL splenická forma	11 (2,9 %)			8
primární AL-amyloidóza		6 (1,4 %)		
kryoglobulinémie				2

DLBCL – *diffuse large B-cell lymphoma* – difúzní velkobuněčný B lymfom, MZL – *marginal zone lymphoma* – lymfom marginální zóny

buňkám. Pouze expresí několika genů se liší. Zvýšená exprese byla nalezena u genu pro IL-6, který je důležitou součástí MAPK signální dráhy [75,76].

Základní vyšetření vhodná při podezření na Waldenströmovu makroglobulinemii

Vstupním základním vyšetřením je průkaz monoklonálního imunoglobulinu typu IgM v séru a případných volných lehkých řetězců v moči a jeho kvantitativního stanovení a sledování jeho kvantitativního vývoje. Je nutné, aby sledování kvantitativních změn probíhalo v jedné laboratoři, neboť na rozdíl od většiny biochemických hodnot, které jsou dnes standardizované, kvantitativní stanovení monoklonálního imunoglobulinu v sobě zahrnuje i subjektivní prvek, a proto se kvantitativní stanovení monoklonálního imunoglobulinu, stanovené v různých laboratořích, obvykle neshodují. Obvykle se

stanovuje nejen monoklonální imunoglobulin, ale i polyklonální imunoglobuliny typu IgM IgG a IgA a CRP [88–95].

Další doporučená vyšetření:

- trepanobiopsie lopaty kosti kyčelní,
- jaterní enzymy, bilirubin, urea, kreatinin,
- vyšetření protilátek proti erytrocytům a při jejich pozitivitě doplnit vyšetření chladových aglutininů,
- vyšetření přítomnosti kryoglobulinu,
- β-2-mikroglobulin,
- CT vyšetření je vhodné u symptomatických nemocných před léčbou, ale není zcela nezbytné u asymptomatických nemocných,
- u pacientů s neuropatií EMG vyšetření. Pouze v případě dostupnosti se vyšetřují protilátky proti glykoproteinu asociovanému s myelinem, anti-MAG protilátky (anti-myelin associated glykoprotein antibo-

dies), případně proti dalším antigenům. Tato vyšetření získávají na důležitosti, pokud jsou prováděna před případnou cytoreduktivní léčbou indikovanou pro neuropatii.

Diferenciální diagnóza monoklonální IgM gamapatie

Monoklonální imunoglobulin typu IgM může provázet většinu lymfoproliferací, obvykle však ze skupiny níže agresivních chorob (chronická B-lymfatická leukemie, vlasatobuněčná leukemie, splenický lymfom z vlasatých lymfocytů, mnohočetný myelom). Ve všech těchto případech však obvykle nepřesahuje koncentrace monoklonálního IgM 30 g/l. IgM koncentrace nad 30 g/l byla výlučně u pacientů s Waldenströmovou makroglobulinemií, ale většina nemocných s Waldenströmovou makroglobulinemií měla IgM pod 30 g/l. Přehled zastoupení jednotlivých

Tab. 5. Klasifikace Waldenströmovy makroglobulinemie (WM) a příbuzných poruch.

	symptomatická WM	asymptomatická WM	monoklonálním Ig způsobená choroba	MGUS
monoklonální imunoglobulin typu IgM	+	+	+	+
infiltrace kostní dřeně	+	+	–	–
symptomy způsobené M-IgM	+	–	+	–
symptomy způsobené maligní tkání	+	–	–	–

M-IgM – monoklonální imunoglobulin typu IgM

stavů s průkazem monoklonálního IgM uvádí tab. 4 [96].

Monoklonální gamapatie nejistého významu typu IgM

Pokud je přítomen monoklonální imunoglobulin typu IgM a není prokázána žádná maligní choroba (negativní nálezy v biopsii kostní dřeně a nepřítomna lymfadenopatie) a nejsou příznaky poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem, tak v těchto případech mluvíme o monoklonální gamapatii nejistého významu typu IgM. Tyto odchylky od normy jsou náhodným nálezem při vyšetření prováděném z jiných příčin [88–92,95].

Nemoci způsobené monoklonálním imunoglobulinem

Pokud není prokazatelná maligní lymfoproliferační histologickým vyšetřením kostní dřeně (případně lymfadenopatie či jiné infiltrace), je přítomen monoklonální imunoglobulin a je diagnostikována kryoglobulinemie, nemoc chladových aglutininů, neuropatie nebo amyloidóza, řadíme tyto případy do skupiny nazvané nemoci způsobené monoklonálním imunoglobulinem (Monoclonal IgM related disorders). Monoklonální imunoglobulin je v těchto případech produkován malým množstvím klonálních buněk, které nejsou ještě detekovatelné morfoloicky.

Asymptomatická forma Waldenströmovy makroglobulinemie

Pokud je histologicky potvrzena infiltrace kostní dřeně lymfoplazmocy-

tárním lymfomem, jde o Waldenströmovu makroglobulinemii, nehledě na vyšší koncentrace monoklonálního imunoglobulinu. Pokud nejsou přítomny žádné známky nemoci vyjma infiltrace kostní dřeně a přítomnosti monoklonálního IgM, hovoříme o asymptomatické formě Waldenströmovy makroglobulinemie. Rozlišení od MGUS je možné pouze pomocí trepanobiopsie a histologického hodnocení kostní dřeně.

Symptomatická forma Waldenströmovy makroglobulinemie

Je přítomen typický nálezy v kostní dřeně a jsou projevy, způsobené infiltrací kostní dřeně (cytopenie a organomegalie) a/nebo poškozováním organismu monoklonálním imunoglobulinem (hyperviskozita, kryoglobulinemie, amyloidóza) a/nebo autoimunitní fenomény (periferní neuropatie, nemoc chladových gamaglobulinů). Vše shrnuje tab. 5.

Diferenciální diagnostika Waldenströmovy makroglobulinemie a mnohočetného myelomu

Klasická morfoloická diferenciální diagnostika se nemusí vždy zdařit. Pacienti s mnohočetným myelomem typu IgM mívají méně intenzivní osteolýzu, takže ani absence osteolytických změn nelze brát jako jednoznačný argument pro Waldenströmovu makroglobulinemii. Průkaznější jsou zřejmě některé genetické znaky, jako je translokace zahrnující gen pro těžký řetězec imunoglobulinu v oblasti 14q32,

jak je výše zmíněno v části o cytogenetice. V případech IgM myelomu je nejčastěji gen IgH translokován do oblasti 11q13 a vzniká tak translokace t(11;14)(q13;q32), která je jinak častá u lymfomů plášťové zóny (mantle cell lymphoma).

Prognóza symptomatické formy Waldenströmovy makroglobulinemie

Průměrné přežití pacientů s touto nemocí je 5 let, ale alespoň 20 % nemocných žije déle než 20 let a 10 až 20 % nemocných s touto nemocí umírá z jiné příčiny. Ve vzácných případech, kdy monoklonální IgM gamapatie je komplikována současně probíhající AL-amyloidózou, je průměrné přežití jen 11,1 měsíce. V průběhu nemoci může dojít ke zvratu v lymfoproliferativní onemocnění vyššího stupně malignity [48,56,97–100].

Poslední publikovanou analýzou prognostických faktorů je studie Mayo clinic. V letech 1960 a 2001 registrovali 337 pacientů. Medián přežití od stanovení diagnózy byl 6,4 roku. Medián „disease specific survival“ byl ale 11,2 roky. Univariátní analýza identifikovala následující nepříznivé faktory:

- věk nad 65 let,
- organomegalie (hepatomegalie, splenomegalie, ale ne lymfadenopatie),
- zvýšený β -2-mikroglobulin,
- anémie pod 100 g/l , leukopenie pod $4,0 \times 10^9/\text{l}$, trombocytopenie pod $150 \times 10^9/\text{l}$, snížený albumin pod 40 g/l ,

Tab. 6. Nepříznivé prognostické znaky Waldenströmovy makroglobulinemie.

studie	nepříznivé prognostické faktory	počet nepříznivých prognostických faktorů – stratifikace	délka přežití
Gobi, 1994 [49]	Hb < 90 g/l věk nad 70 let úbytek hmotnosti kryoglobulinemie	0–1 faktor 2–4 faktory	medián 80 měsíců medián 48 měsíců
Morel, 2000 [51]	věk > 65 let albumin < 40 g/l 1 cytopenie = 1 bod > 1 cytopenie = 2 body cytopenie, Hb < 120 g/l, trombocyty < $150 \times 10^9/l$, leukocyty < $4 \times 10^9/l$	0–1 2 3–4	5leté 87 % 5leté 62 % 5leté 25 %
Dhodapkar, 2001 [107]	β -2-mikroglobulin > 3 mg/l Hb < 120 g/l IgM < 40 g/l	β -2-mikroglobulin < 3 a Hb > 120 g/l β -2-mikroglobulin < 3 a Hb > 120 g/l β -2-mikroglobulin < 3 a Hb < 120 g/l β -2-mikroglobulin > 3 a IgM > 40 β -2-mikroglobulin > 3 a IgM < 40	5leté 87 % 5leté 87 % 5leté 63 % 5leté 53 % 5leté 21 %
Merlini, 2003 [109]	věk 60 a více hemoglobin < 100 g/l	věk do 60, Hb nad 100 g/l, albumin nad 35 g/l věk nad 60, Hb pod 100 g/l, albumin pod 35 g/l	medián 178 měsíců medián 33
Morel, 2006 [51]	věk > 65 let β -2-mikroglobulin > 3 M-IgM > 70 g/l Hb < 115 g/l, trombocyty < $100 \times 10^9/l$, albumin < 35 g/l	nízké riziko 0–1 střední riziko 2 vysoké riziko 3 a více	87 % 5leté přežití 68 % 5leté přežití 36 % 5leté přežití medián přežití všech nemocných 84 měsíců

Hb – hemoglobin

- koncentrace monoklonálního M-IgM vyšší než 40 g/l byla v této studii prognostickým faktorem, i když v jiných koncentrace monoklonálního Ig neměla prognostický význam.

Multivariantní analýza prokázala dva signifikantní negativní prognostické znaky: věk nad 65 let a organomegalie. Pacienti, kteří neměli ani jeden z nich, měli medián přežití 10,6 roku, pacienti s jedním 4,6 a pacienti se dvěma 3,1 let. Pokud byl β -2-mikroglobulin nad 4,0 mg/l, zvýšila se pravděpodobnost smrti 3krát [100].

Velmi zajímavým zjištěním z Mayo clinic je, že ač medián celkového přežití byl 6,4 roku, tak medián disease specific survival byl 11,2 roky. To znamená, že přežití těchto nemocných je podstatně delší než popisovaly starší

studie. Úmrtí na Waldenströmovu makroglobulinemii pozorovali u 125 ze 237 pacientů (53 %). Myelodysplazie a leukemie postihly 7 % z 237 nemocných, tyto nemoci mohou být důsledkem léčby alkylačními cytostatiky.

Prognostické faktory byly analyzovány také v mnoha předchozích studiích, neboť analýza prognostických faktorů je poměrně vděčné téma vědeckých prací. Také další studie potvrdily, že mezi nepříznivé prognostické faktory patří vyšší věk, anémie a cytopenie, snížená koncentrace albuminu, zvýšená koncentrace β -2-mikroglobulinu. Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu má malý či žádný prognostický význam [48,49,52,98]. Prognostické indexy vytvořené z těchto ukazatelů uvádí tab. 6.

Bezpríznakové a celkové přežití excelentně koreluje s výší β -2-mikroglobulinu v době stanovení diagnózy, zatímco samotné dosažení léčebné odpovědi (alespoň PR) nebo časový interval do dosažení léčebné odpovědi nekoreloval s dobou bezpríznakového a celkového přežití [6]. Podobně v britské analýze nekorelovalo dosažení léčebné odpovědi na chlorambucil s délkou přežití [13], zatímco jiní autoři tuto souvislost popisují.

Internacionální prognostický index platný pro mnohočetný myelom má dle Dimopouluse [108] také platnost pro pacienty s myelomem. Medián přežití v době publikace nebyl dosažen pro I. stadium, u nemocných II. stadia byl 116 měsíců, u III. klinického stadia jen 54 měsíců.

Tab. 7. Prognostické skóre pro symptomatickou formu Waldenströmovy makroglobulinemie.

	rizikové skóre			
hodnoty	0	1	2	3
koncentrace M-IgM	do 7 g/l	7,1–13,9	14–20	nad 20
koncentrace hemoglobinu	nad 150	130–149	110–129	pod 110
pohlaví	žena			muž
skóre	nízké 0–2, střední 3–5, vysoké 6–9			

Prognóza asymptomatické formy Waldenströmovy makroglobulinemie a IgM monoklonální gamapatie nejistého významu

Doba, po kterou může pacient zůstat bez symptomů nemoci, je delší než např. u asymptomatického myelomu [101] a udává medián do progresu 6,9 roku a popisuje 3 nepříznivé faktory související s rychlostí přechodu asymptomatické do symptomatické formy Waldenströmovy makroglobulinemie (koncentrace hemoglobinu pod 115 g/l, β -2-mikroglobulin 3 mg/l a více, koncentraci IgM nad 30,0 g/l). Pokud nebyl přítomen žádný z nepříznivých faktorů, byl interval do progresu 10 let, přítomnost jednoho rizikového faktoru zkrátila medián do progresu na 2 roky, přítomnost 2 již na půl roku [101]. V další analýze medián intervalu od stanovení asymptomatické formy Waldenströmovy makroglobulinemie do vzniku symptomů byl 7,8 roku [102].

Mora popsal následující nepříznivé faktory v univariální analýze pro transformaci asymptomatické formy monoklonální IgM gamapatie, ale i IgM MGUS:

- zvyšující se míra infiltrace kostní dřeně lymfoplazmocytárními buňkami (nad 10 %),
- vysoká sedimentace (nad 40/hod),
- snižující se koncentrace hemoglobinu (pod 120 g/l),
- zvyšují se koncentrace monoklonálního IgM,
- lymfocytóza periferní krve nad $4 \times 10^4/l$,
- detekovatelná Benceova-Jonesova bílkovina v moči.

V multivariální analýze pak vyšší koncentrace IgM a lymfocytóza v periferní krvi [103,104].

Společný prognostický index pro pacienty s MGUS a symptomatickou formou Waldenströmovy makroglobulinemie popsal Baldini [106] (tab. 7).

Závěr

Waldenströмова makroglobulinemie se vyznačuje velmi pestrým spektrem projevů a variabilitou průběhu. Považovali jsme za vhodné přinést přehled těchto klinických projevů a dále probrat otázky diferenciálně diagnostického odlišení této nozologické jednotky od dalších nemocí ze skupiny nízké maligních B-lymfoproliferací a mnohočetného myelomu typu IgM. Popsané imunohistochemické znaky této nemoci a výsledky cytogenetického případně molekulárně biologického vyšetření této nemoci umožní odlišit tuto nemoc od podobných jednotek s monoklonálním IgM imunoglobulinem.

Podporováno grantem LC06027 Masarykovy univerzity, Česká republika.

Literatura

1. Waldenström J. Incipient myelomatosis or essential hyperglobulinemia with fibrinogenopenia. A new syndrome? *Acta Med Scand* 1944; 117: 217–247.
2. Desikan KR, Li Z, Jaganath S. Waldenströms makroglobulinemia: current therapy and future approaches. *Bio Drugs* 2002; 16: 201–207.
3. Johnson SA, Birchall J, Luckie C et al. Guidelines on management of Waldenström's makroglobulinemia. *Brit J Haematol* 2006; 132: 687–697.
4. Johnson SA. Advances in the treatment of Waldenström's makroglobulinemia.

Exp Rev Anticancer Treatment 2006; 6: 329–334.

5. Klán J, Doležalová I, Pelíšková D et al. Waldenströмова makroglobulinemie jako model imunopatologie ve stáří. *Geriatrics* 2004; 10: 18–27.

6. Treon SP, Hunter ZR, Aggarwal A et al. Characterization of familial Waldenström's makroglobulinemia. *Ann Oncol* 2006; 17: 488–494.

7. Tichý M, Urban P, Matěja P et al. Laboratorní analýza souboru 3 049 monoklonálních imunoglobulinů. *Klin Biochem Metabol* 2002; 10: 257–261.

8. Tichý M. Viscosity of paraproteinemic sera. *Acta Med* 1996; 39: 41–43.

9. Tichý M. Laboratorní analýza monoklonálních imunoglobulinů (paraproteinů). Český Těšín: Finidr 1997.

10. Rencová E, Malý J, Bláha M et al. Dynamika sítnicových změn v závislosti na léčbě Waldenströmovy choroby. *Čs Oftal* 1993; 49: 3–7.

11. Stalnikiewicz L, Carrote-Lefebvre I, Detournignies L et al. Prognostic factors in Waldenström's makroglobulinemia. Description of the complication during the evolution – preliminary results on 101 patients. *Semin Oncol* 2003; 30: 216–219.

12. Shihabi ZK Cryoglobulins: An important but neglected clinical test. *Ann Clin Lab Science* 2006; 36: 395–408.

13. Tichý M, Hrnčíř Z, Urban P et al. Monoklonální imunoglobuliny. *Klin Biochem Metabol* 2004; 12: 84–87.

14. Tichý M. Monoklonální gamapatie. *Labor Aktuell CS* 2000; 7–10.

15. Daoud MS, Lust JA, Kyle RA. Monoclonal gammopathies and associated skin disorders. *J Amer Acad Dermatol* 1999; 40: 507–535.

16. Dimopoulos MA, Kyle RA, Anagnostopoulos A et al. Diagnosis and management of Waldenström's makroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1564–1577.

17. Bryce AH, Kyle RA, Dispenzieri A et al. Natural history of therapy of 66 patients with mixed cryoglobulinemia. *Amer J Hematol* 2006; 81: 511–518.

18. Kyle RA, Gahrton JP. The spectrum of IgM monoclonal gammopathy in 430 cases. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 719–731.

19. Stone MJ, Merlini G, Pascal V. Autoantibody activity in Waldenström's makroglobulinemia. *Clin Lymphoma* 2005; 5: 225–229.

20. Bonnetblanc JM, Bedane CH, Fazol J et al. Tumoral makroglobulinosis of the

- skin in situ release of IgM. *Acta Dermatovenereol* 2006; 86: 63–64.
21. Dimopoulos MA, Panayiotis P, Moulapoulos LA et al. Waldenström's makroglobulinemia: Clinical features, complication and management. *J Clin Oncol* 2000; 18: 214–226.
 22. Gertz MA, Kyle RA. Amyloidosis with IgM gammopathies. *Semin Oncol* 2003; 30: 325–328.
 23. Gertz MA. Natural history and therapy of 66 patients with mixed cryoglobulinemia. *Amer J Hematol* 2006; 81: 511–518.
 24. Tichý M. Primární amyloidóza. *Lék zpr Lék Fak Univ Karlovy Hr Králové* 1999; 44: 99–107.
 25. Schimonová M, Zatloukal P, Havlíček F et al. Amyloidóza plic při Waldenströmově chorobě. *Stud Pneumol Phtiseol* 1998; 58: 72–74.
 26. Okuda M, Okuda Y, Obuta T et al. Primary lung involvement with amyloid deposition in Waldenström macroglobulinaemia. *Respirology* 2004; 9: 414–418.
 27. Gardyn J, Schwartz A, Gal R et al. Waldenström's macroglobulinaemia associated with AA amyloidosis. *Int J Hematol* 2001; 74: 76–78.
 28. Gisseroth O, Landais C, Cremades S et al. Amyloid arthropathy and Waldenström's macroglobulinemia. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 456–458.
 29. Sancherawala V, Blanchard E, Seldin DC et al. AL-amyloidosis associated with B cell lymphoproliferative disorders: frequency and treatment outcomes *Amer J Hematol* 2006; 81: 692–695.
 30. Cesana C, Barbarami L, Miqueleiz S et al. Clinical characteristics and outcome of imunoglobulin-M related disorders. *Clin Lymphoma* 2005; 5: 261–264.
 31. Levine T, Pestron A, Florence J et al. Peripheral neuropathies in Waldenström's macroglobulinemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 224–228.
 32. Pestronk A. Peripheral neuropathy in Waldenström's macroglobulinemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2006; 77: 224–228.
 33. Simovic D, Gorson, KC, Ropper AH. Comparison of IgM-MGUS and IgG MGUS polyneuropathy. *Acta Neurol Scand* 1998; 97: 194–200.
 34. Garcia-Pacheco H, Khan A, Venka KK. Rapidly progressive glomerulonephritis in a patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Nephrol* 2005; 64: 396–399.
 35. Bridoux F, Sirac Ch, Hugue V et al. Fanconi syndrome induced by monoclonal V κ 3 light chain in Waldenström's macroglobulinemia. *Amer J Kidney disease* 2005; 45: 749–757.
 36. Yokote T, Akioka T, Oka S et al. Cutaneous infiltration with Waldenström macroglobulinemia. *Leukemia Res* 2006; 30: 1207–1210.
 37. Autier J, Buffet M, Pinquier L et al. Cutaneous Waldenström's macroglobulinaemia with deck chair sign treated with cyclophosphamide. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 45–47.
 38. Cerna M, Risik K, Jakubikova N. Lymfolazmocytoïdní imunocytom – Waldenströmová choroba s postihnutím plic. *Stud Pneumol Phtiseol CS* 1989; 49: 198–202.
 39. Pozdechova A, Virsik K, Tichá M et al. Intrathorakalne prejavy Waldenströmovej makroglobulinémie. *Stud Pneumol Phtiseol CS* 1980; 40: 599–604.
 40. Kyrtsonis MC, Angelopoulou MK, Kontopidou FN et al. Primary lung involvement in Waldenström's macroglobulinemia. *Acta Hametol* 2001; 105: 92–96.
 41. Kyrtsonis MC, Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK et al. Waldenström's macroglobulinemia: clinical course and prognostic factors in 60 patients. *Ann Hematol* 2001; 80: 722–727.
 42. Malý J, Tichý M, Blaha M et al. A case of acute Waldenström macroglobulinemia. *Sbor Ved Praci Lék Fak Univ Karlovy Hrad Kr* 1983; 26: 165–173.
 43. Civit T, Coulbouis S, Baylac F et al. Waldenström macroglobulinaemia and cerebral lymphoplasmocytic proliferation. *Neurochirurgie* 1997; 43: 245–249.
 44. Jondeau K, Alterescu R, Franc B et al. Unusual evolution of Waldenström's macroglobulinemia into osteolytic myeloma. *Eur J. Haematol* 2006; 77: 74–79.
 45. Lin P, Buesco R, Wilson C et al. Waldenström macroglobulinaemia involving extramedullary sites. *Amer J Surg Patol* 2003; 27: 1104–1113.
 46. Lin P, Hao S, Handy BC et al. Lymphoid neoplasms associated with IgM paraprotein. *Am J Clin Pathol* 2005; 123: 200–205.
 47. Slavin ChM, Seymour J. Progressive multifocal leucoencefalopathy complicating Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia Lymphoma* 2003; 44: 1819–1821.
 48. Facon T, Brouillard M, Duhamel A et al. Prognostic factors in Waldenström's macroglobulinaemia: a report of 167 cases. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1553–1558.
 49. Gobi PG, Bettini R, Montecucco C et al. Study of prognosis in Waldenström's macroglobulinaemia. *Blood* 1994; 83: 1452–1459.
 50. Morel P, Monconduit M, Jacomy D et al. Prognostic factors in Waldenström's macroglobulinaemia. A report on 232 patients with the description of a new scoring system and its validation on 253 other patients. *Blood* 2000; 96: 852–858.
 51. Morel, P, Duhamel A, Gobbi P et al. International Prognostic Scoring system for Waldenström's Macroglobulinemia. *Blood* 2006; 108: 42a.
 52. Owen RG, Barrans SL, Richards SJ et al. Waldenström's macroglobulinemia: Developement of diagnostic criteria and identification of prognostic factors. *Am J Clin Pathol* 2001; 116: 420–428.
 53. Owen RG, Parapia LA, Higginson J et al. Clinicopathological correlates of IgM paraproteinemias. *Clin Lymphoma* 2000; 1: 39–43.
 54. Owen RG, Treon SP, AL-Katib A et al. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinaemia. Consensus panel recommendation from the Second International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003; 30: 567–584.
 55. Owen RG, Treon SP, AL-Katib A et al. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003; 30: 110–115.
 56. Garcia-Sanz R, Montoso S, Torrequebrada A et al. Waldenström's macroglobulinemia. Presenting features and outcome in a series of 217 patients. *Br J Haematol* 2001; 115: 575–582.
 57. Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of unknown significance, Waldenström's macroglobulinaemia, AL-amyloidosis and related plasma cell disorders. Diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 893–703.
 58. Remstein ED, Hanson CA, Kyle RA et al. Despite apparent morphologic and immunophenotypic heterogeneity Waldenström's macroglobulinemia is consistently composed of cell showing morphologic continuum of small lymphocytes, plasmacytoid lymphocytes and plasma cells. *Semin Oncol* 2003; 30: 182–186.
 59. Rajkumar V, Haman S, Greip FR. Angiogenesis in Waldenström's macroglobulinaemia. *Semin Oncol* 2003; 30: 262–264.
 60. Konoplev S, Madeiro J, Bueso-Ramos CE et al. Immunophenotypic profile of lymphoplasmocytic lymphoma/Walden-

ström's macroglobulinaemia. *Am J Clin Pathol* 2005; 124: 414–420.

61. Hunter ZR, Branagan AR, Mannin R et al. CD5, CD10 and CD23 expression in Waldenström's macroglobulinaemia. *Clin Lymphoma* 2004; 5: 246–249.

62. San Miguel JF, Vidriales MB, Ocio E et al. Immunophenotypic analysis of Waldenström's macroglobulinaemia. *Semin Oncol* 2003; 30: 187–195.

63. Sahota SS, Forconi F, Ottensmeier CH et al. Origins of the malignant clone in typical Waldenström's macroglobulinaemia. *Semin Oncol* 2003; 30: 136–141.

64. Kriangkum J, Taylor BJ, Strachan E et al. Impaired class switch recombination in Waldenström's macroglobulinemia despite apparently normal CSR machinery. *Blood* 2006; 107: 2920–2927.

65. Kriangkum J, Taylor BJ, Reimann T et al. Origins of Waldenström's macroglobulinemia: does it arise from a unusual B cell precursor? *Clinical Lymphoma* 2005; 5: 217–219.

66. Rollett RA, Wilkinson EJ, Gonzalez D et al. Immunoglobulin Heavy Chain sequence analysis in Waldenström's macroglobulinemia and immunoglobulin M monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 7: 70–72.

67. Calasanz MJ, Cigudosa JC, Odero MD et al. Cytogenetic analysis of 280 patients with multiple myeloma and related disorders. *Genes chromosomes Cancer* 1997; 18: 84–93.

68. Louviaux I, Michaux L, Hagemeier A et al. Cytogenetic abnormalities in Waldenström's disease. *Blood* 1998; 92 (Suppl 1): Abstr. 3776.

69. Mansoor A, Medeiros LHJ, Weber DM et al. Cytogenetic findings in lymphoplasmocytic lymphoma. Chromosomal abnormalities are associated with polymorphous subtype and an aggressive clinical course. *Amer J Clin Pathol* 2001; 116: 543–549.

70. Schop RFJ, Jalal SM, Van Wier SA et al. Deletions of 17p13.1 and 13q14 are uncommon in Waldenström macroglobulinemia clonal cells and mostly seen at the time of disease progression. *Cancer Genetics Cytogenetics* 2002; 132: 55–60.

71. Schop RFJ, Krehl WM, Van Wier SA et al. Waldenström's macroglobulinemia: neoplastic cells lack IgH translocation but have frequent 6q deletions. *Blood* 2002; 100: 2996–3001.

72. Schop RFJ, Van Wier SA, Xu R et al. 6q deletion discriminates Waldenström's

macroglobulinemia from IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Cancer Genetics Cytogenetics* 2006; 169: 150–153.

73. Treon SR, Morton C, Braverman E et al. Deletion in 6q21-22 are commonly present in patients with familial and non-familial Waldenström's macroglobulinemia. And IgM monoclonal gammopathy of unknown significance. *Blood* 2003; 102: Abstr. 2526.

74. Shaw GR, Kronberg DL. P53 deletion but not trisomy 12 are adverse in B cell lymphoproliferative disorders. *Cancer Genetics Cytogenetics* 2000; 119: 146–154.

75. Chang H, Saymour S, Li D et al. Analysis of IgH translocation chromosome 13q14 and 17p13.1 (p33) deletions by fluorescent in situ hybridization in Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia* 2004; 18: 1160–1162.

76. Chang WJ, Schop RF, Price-Troska T et al. Gene expression profiling of Waldenström's macroglobulinemia reveals phenotype more similar to chronic lymphocytic leukemia than multiple myeloma. *Blood* 2006; 108: 2755–2763.

77. Wong KF. Waldenström's macroglobulinaemia with karyotypic aberrations involving both homologous 6q. *Cancer Genet Cytogenet* 2001; 124: 137–139.

78. Ocio EM, Hernández JH, Mateo G et al. Immunophenotypic and cytogenetic comparison of Waldenström's macroglobulinemia and splenic marginal zone lymphoma. *Clin Lymphoma* 2005; 5: 241–245.

79. Avet-Loiseau H, Garand R, Lodé L et al. 14q32 translocations discriminate IgM multiple myeloma from Waldenström's macroglobulinemia. *Semin Hematol* 2003; 30: 153–155.

80. Johnson SA. Waldenström macroglobulinaemia. *Rev Clin Exp Hematol* 2002; 6: 421–334.

81. Avet-Loiseau H, Facon T, Grosbois B et al. Oncogenesis in multiple myeloma: 14q32 and 13q chromosome abnormalities are non randomly distributed but correlate with natural history immunological features and clinical presentation. *Blood* 2002; 99: 2185–2191.

82. Konduri K, Sahota SS, Babbage G et al. Immunoglobulin M myeloma Evaluation of molecular features and cytokine expression. *Clin Lymphoma* 2005; 5: 285–289.

83. Pilarski L. Impaired recombination in Waldenström's macroglobulinemia. *Blood* 2006; 107: 2920–2927.

84. Ocio EM, Schop RFJ, Gonzales B et al. 6q deletion in Waldenström macroglobulinaemia is associated with features of adverse prognosis. *Brit J Haematol* 2006; 136: 80–86.

85. Owen RG. Immunoglobulin heavy chain sequences analysis in Waldenström's macroglobulinemia and immunoglobulin M monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 7: 70–72.

86. Ackroyd S, O'Connor SJM, Owen RG. Rarity of IgH translocations in Waldenström's macroglobulinaemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2005; 163: 77–80.

87. Cook JR, Aguilera NI, Reshmi S et al. Deletion of 6q is not a characteristic marker of nodal lymphoplasmocytic lymphoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2005; 162: 85–88.

88. Ščudla V. Význam sérových hladin volných lehkých řetězců imunoglobulinů v diagnostice a hodnocení aktivity mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2005; 51: 1249–1259.

89. Tichý M, Friedecký B, Vávrová J et al. Standardizace biochemických laboratorních vyšetření u mnohočetného myelomu. *Klin Biochem Metabol* 2006; 14: 8–13.

90. Tichý M, Gregor J, Holečková J et al. C-reaktivní protein. *Labor Aktuell CS* 2002; 8–12.

91. Tichý M, Hrnčír M, Mráček J. Simultaneous occurrence of IgM lambda wit pyroprecipitation properties and cryoglobulin in the serum of patient with Waldenström's macroglobulinemia. *Neoplasma* 1978; 25: 741–744.

92. Tichý M, Stulík M, Kovářová H et al. Použití dvojrozměrné chromatografie k analýze monoklonálních lehkých řetězců imunoglobulinů v moči. *Voj Zdrav Listy* 1994; 63: 79–83.

93. Tichý M. Paraproteinémie nejasného původu. *Klin Biochem Metabol* 1998; 6: 172–175.

94. Tichý M. Stanovení monoklonálních imunoglobulinů a jejich fragmentů u monoklonálních gamapatií. *Vnitř Lék* 2005; 51: 1225–1227.

95. Sakalová A, Mistrík M, Škultétyová D et al. Waldenströmová makroglobulinémie, aký je súčasný stav? *Hemat Transfuz* 1999; 9: 56–60.

96. Kyle RA, Rajkumar S, Therneau TM et al. Prognostic factors and prediction of outcome of immunoglobulin M monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Clin Lymphoma* 2005; 5: 257–260.

- 97.** Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal Gammopathies of undertermined significance. *Hematol Oncol Clin North Amer* 1999; 13: 1181–1201.
- 98.** Kyle RA, Treon SP, Alexanian R et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenström'smacroglobulinemia. Consensus panel recommendation from the second international Workshop on Waldenström'smacroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003; 30: 116–120.
- 99.** Klán J, Topinková E, Pelíšková D et al. Waldenströмова makroglobulinémie v geriatrické praxi. *Čes Geriat Rev* 2004; 2: 40–44.
- 100.** Ghobrial IR, Fonseca R, Gertz MA et al. Prognostic model for disease specific and overall mortality newly diagnosed symptomatic patients with Waldenström'smacroglobulinaemia. *Brit J Haematol* 2006; 133: 158–1654.
- 101.** Alexanian R, Weber D, Delasalle F et al. Asymptomatic Waldenström's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003; 30: 206–210.
- 102.** Cesana C, Miquelei S, Bernuzzi P et al. Smouldering Waldenstrom macroglobulinaemia: Factors predicting evolution to symptomatic disease. *Semin Oncol* 2003; 30: 206–210.
- 103.** Morra E, Cesana C, Klersy C et al. Predictive variables for malignant transformation on 452 patients with asymptomatic IgM monoclonal gammopathy. *Semin Oncol* 2003; 30: 172–177.
- 104.** Morra E, Cesana C, Klersy C et al. Prognostic factors for transformation in asymptomatic imunoglobulin IgM monoclonal gammopathies *Clinical Lymphoma* 2005; 5: 256–269.
- 105.** Baldini L, Goldaniga M, Guffanti A et al. Imunoglobulin M monoclonal gammopathy of undetermined significance and indolent Waldenström's macroglobulinaemia recognize the same determinants of evolution into symptomatic lymphoid disorders: A proposal for a common prognostic scoring system. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4662–4668.
- 106.** Baldini L, Goldaniga M, Guffanti A et al. Imunoglobulin M monoclonal gammopathy of undetermined significance and indolent Waldenström's macroglobulinaemia recognize the same determinants of evolution into symptomatic lymphoid disorders: A proposal for a common prognostic scoring system. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4662–4668.
- 107.** Dhodapkar MV, Jacobson JL, Gertz MA et al. Prognostic factors and response to fludarabine therapy in Waldenström's macroglobulinemia: an update of a US Intergroup trial. *Semin Oncol* 2003; 30: 220–225.
- 108.** Dimopoulos MA, Gika D, Zervas K et al. The international staging system for multiple myeloma is applicable in symptomatic Waldenström's macroglobulinaemia. *Leukemia Lymphoma* 2004; 45:1809–1813.
- 109.** Merlini G, Baldini L, Broglia C et al. Prognostic factors in symptomatic Waldenström's macroglobulinaemia. *Semin Oncol* 2003; 30: 211–215.
- 110.** Nagan S, Rohatiner AZS, Matthews J et al. Waldenström's macroglobulinaemia: A retrospective analysis of 40 patients from 1972–2001. *Semin Oncol* 2003; 30: 236–238.
- 111.** Pangalis GA, Kyrtonis MCh, Kontopidu FN et al. Differential diagnosis of Waldenström's macroglobulinemia and other B cell disorders. *Clin Lymphoma* 2005; 5: 235–240.
- 112.** Schnitzler L, Hurez D, Verret JL et al. Chronic urtica and hyperostosis in macroglobulinemia. *Ann Dermatol Venereol* 1989; 116: 547–550.
- 113.** Tichý M. Turbidimetrické stanovení lehkých řetězců imunoglobulinů. *Labor Aktuell CS* 1998; 6–10.

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.
www.fnbrno.cz
e-mail: z.adam@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 18. 7. 2007
Přijato po recenzi: 26. 9. 2007

www.csnn.eu