Alternativou pro případ nemožnosti provést trepanobiopsii, třeba pro závažnou koagulopatii, je flowcytometrické vyšetření kostní dřeně. Uvádí se i možnost transformace do mnohočetného myelomu typu IgM, ale tyto případy jsou podstatně vzácnější a odlišit tyto dvě jednotky není zcela jednoduché, jak popisuje Elba (18). Při průkazu M-IgM připadají v úvahu diagnózy uvedené v tabulce 5 (19).

Termín asymptomatická (doutnající) Waldenströmova makroglobulinemie se používá pro případy, kdy v kostní dřeni je jednoznačná infiltrace odpovídající lymfoplazmocytárnímu lymfomu a nejsou přítomny příznaky nemoci, které by zhoršovaly kvalitu života člověka. Termín symptomatická Waldenströmova makroglobulinemie znamená, že tato nemoc již snižuje kvalitu života člověka a je třeba ji léčit. V tabulce 6 uvádíme indikace pro léčbu z roku 2018 (20). Iniciální léčba je v roce 2021 založena stále na kombinaci monoklonální protilátky antiCD20 v kombinaci s alkylačním cytostatikem (cyklofosfamid) nebo s bendamustinem a dexametazonem (21). A tuto léčbu jsme použili u našeho pacienta a dosáhli téměř kompletní remise, viz graf 1. Tento pacient zjistil, že po ukončení léčby si již nepotřebuje aplikovat Kineret denně, ale stačí interval 48 hodin.

Jedna práce popisuje použití chemoterapie obsahující antiCD20 protilátku rituximab u pacienta se syndromem Schnitzlerové, jehož IgM gamapatie již měla charakter Waldenströmovy makroglobulinemie. Léčba, která dosáhla kompletní hematologické remise, vedla i k remisi syndromu Schnitzlerové (22). Nicméně ne ve všech případech vedl rituximab k léčebnému efektu, k vymizení příznaků syndromu Schnitzlerové, ale také nevedl k dosažení kompletní nebo téměř kompletní remise Waldenströmovy makroglobulinemie (23–26). Naše zkušenost však potvrzují publikovanou zkušenost (22), že účinná léčba Waldenströmovy makroglobulinemie, která dosáhne kompletní hematologické remise, nebo téměř kompletní remise, výrazně sníží intenzitu příznaků syndromu Schnitzlerové. Po ukončení této léčby již více než rok se příznaky syndromu Schnitzlerové nevrací při aplikace anakinry v intervalu 48 hodin, zatímco dříve se vracely již následující den, tedy za 24 hodin, pokud si ji pacient zapomněl píchnout. Z této zkušenosti plyne, že pokud původní MGUS, přítomný při stanovení diagnózy syndromu Schnitzlerové, se postupně transformuje do symptomatické Waldenströmovy makroglobulinemie, je vhodné použít kombinaci obsahující antiCD20 monoklonální protilátku (například rituximab) s nadějí, že při dosažení remise Waldenströmovy makroglobulinemie se zmírní příznaky syndromu Schnitzlerové (22, 24–26).

Role monoklonálního imunoglobulinu typu IgM zůstává nejasná. Zdá se, že jeho kvantita není v přímém vztahu se závažností nemoci (1, 2, 27, 28). V jednom případě se monoklonální imunoglobulin stal prokazatelným až 4 roky po prvních symptomech, takže samotný monoklonální imunoglobulin zřejmě není příčinou této nemoci (2, 27, 28). Z druhé strany jak naše, tak i popsané zkušenosti potvrzují, že léčba kombinací obsahující rituximab redukuje intenzitu choroby. Nevíme však, zda je to díky redukci patologické lymfoplazmocytární populace, nebo redukce fyziologických C20+ lymfocytů.

Je zde další publikace, potvrzující, že potlačení monoklonální gamapatie vedlo k ústupu symptomů nemoci, tentokráte k tomu byl použit ibrutinib (29).

Tab. 6. *Indikace pro zahájení léčby Waldenströmovy makroglobulinemie dle „European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias (20)"*

Klinické indikace pro léčbu
Horečka způsobená nemocí, noční pocení, úbytek hmotnosti, patologická únava neboli projevy systémové zánětlivé reakce
Lymfadenopatie, která je buď symptomatická, nebo takzvaně „bulky" (≥5 cm v maximálním rozměru)
Hyperviskozita
Symptomatická hepatomegalie a/nebo splenomegalie
Symptomatická organomegalie nebo infiltrace orgánu či tkáně
Periferní neuropatie způsobená Waldenströmovou makroglobulinémií
Laboratorní indikace pro léčbu
Symptomatická kryoglobulinemie
Anémie způsobená chladovými aglutininy
Imunitní hemolytické anémie a/nebo trombocytopenie
Amyloidóza z lehkých řetězců způsobená Waldenströmovou makroglobulinémií
Nefropatie způsobená Waldenströmovou makroglobulinemií
Anémie, hemoglobin ≤ 100 g/l
Trombocytopenie, počet trombocytů $< 100 \times 10^9$/l

Přehled léčebných možností syndromu Schnitzlerové

Anakinra

Anakinra je do roku 2007 lékem číslo jedna pro tyto pacienty Přípravek anakinra (Kineret) má ověřenou účinnost u revmatoidní artritidy. Dalšími indikacemi jsou: periodické horečky u dospělých, dospívajících, dětí a kojenců, kryopyrin-asociované periodické syndromy (CAPS). Anakinra je indikována k léčbě CAPS včetně multisystémového zánětlivého onemocnění se začátkem v novorozeneckém věku (NOMID), chronického infantilního neurologického kožního a kloubního syndromu (CINCA), Muckle–Wellsova syndromu (MWS), familiárního chladového autoinflamatorního syndromu (FCAS), familiární středozemní horečky (FMF). Další indikací je Stillova nemoc včetně systémové juvenilní idiopatické artritidy (SJIA) a Stillovy nemoci dospělých (Adult-Onset Still's Disease, AOSD). Syndrom Schnitzlerové je natolik vzácný, že by se firmě nevyplatilo organizovat registrační studii. Proto pro léčbu syndromu Schnitzlerové preparátem anakinra je nutno si vždy vyžádat schválení úhrady plátcem zdravotní péče a opakovaně o ně žádat každé 3 nebo 6 měsíců, dle domluvy se zdravotní pojišťovnou. Anakinra je léčbou volby syndromu Schnitzlerové. Pozitivní efekt v této indikaci byl potvrzen velmi četnými publikacemi, citujeme jen vybrané (1, 2, 30, 31, 32). První větší klinická studie je opět z Francie. Léčili celkem 29 pacientů, u všech pozorovali rychlý nástup účinku. Při mediánu sledování 36 (2–79) měsíců se účinnost neměnila. Výsledek léčby hodnotili u 24 (83 %) jako kompletní remisi a u 5 (17 %) jako parciální remisi. V průběh sledování se u dvou pacientů byla prokázána transformace do Waldenströmovy makroglobulinemie a v jednom se zjistila AA-amyloidóza (32). Další větší studie obsahovala 21 pacientů, anakinra dosáhla u 95 % kompletní dlouhodobé remise (33). Velmi dobrou účinnost potvrdila i další evropská studie popisující léčbu 11členného souboru pacientů s anakinrou (34). A není bez zajímavosti, že francouzští specialisté na autoinflamatorní choroby zveřejnili popis nové klinické jednotky, blízké syndromu Schnitzlerové: kombinaci monoklonál-