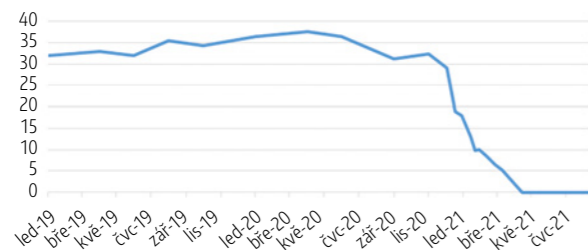
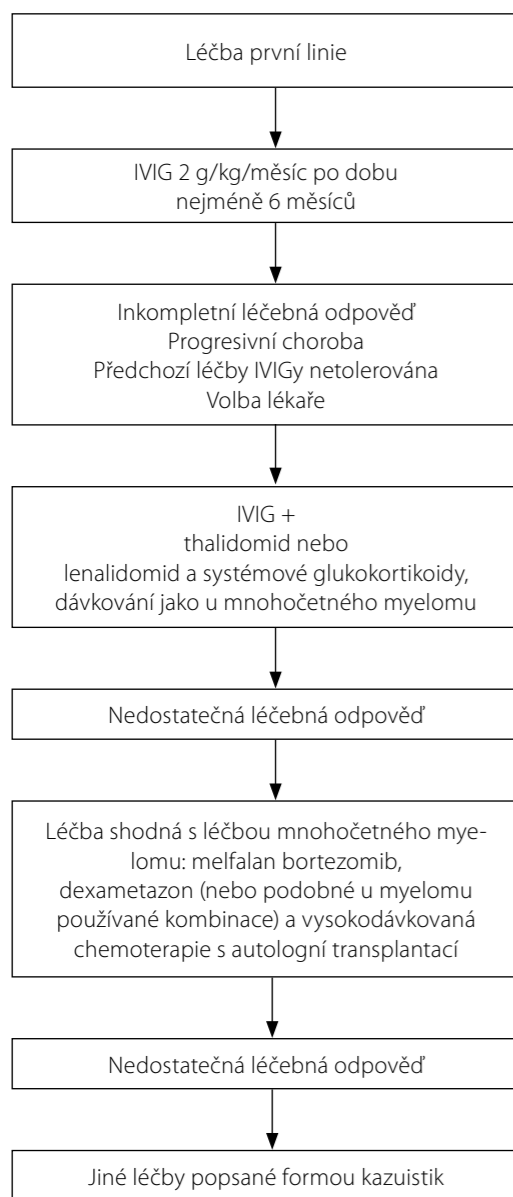


**Graf 1.** Vývoj koncentrace monoklonálního imunoglobulinu; koncem listopadu 2020 zahájena léčba, které vedla k rychlému poklesu jeho koncentrace



**Graf 2.** Léčebné schéma, které v roce 2020 publikoval Haber (28) na základě systematického přehledu literatury pro léčbu skleromyxedému je vlastně použitelné i pro léčbu NXG, protože v obou případech jsou změny způsobené reakcí monoklonálního imunoglobulinu s tělu vlastními autoantigeny, v jednom případně to způsobí skleromyxedém a v druhém nekrobiotický xantogranulom



a další ložiska na dolních končetinách. Tedy oproti květnu se zvětšila četnost kožních a podkožních ložisek a zvýšila se akumulace FDG v nich. Tato zřetelná progresi si vyžádala zahájení léčby. Překvapivě, i když byl

patologický nálezn na FDG-PET/CT v játrech, bilirubin i jaterní enzymy byly v mezích normy. A taktéž cholesterol a triglyceridy byly v normě.

Vzhledem k etiologické vazbě mezi NXG a monoklonální gamapatií byla koncem listopadu 2020 zahájena léčba kombinací lenalidomidu, bortezomibu a dexametazonu. Bortezomib a dexametazon dostával klasicky 1x týdně a lenalidomid 25 mg vždy 21 dní s následující týdenní pauzou.

Čtvrtý cyklus byl ukončen v březnu 2021. Pátý cyklus měl být zahájen koncem března 2021, jenže i přes všechna preventivní opatření ochrání onemocněním covid-19 způsobeným virem SARS-CoV-2, který se do ČR dostal v rámci globální pandemie z Číny. Na kovidovém oddělení nemocnice Jihlava dostal remdesivir a rekonvalescentní plazmu. Po této léčbě se zlepšil, byl propuštěn a pokračoval v započaté léčbě. Vzhledem k dosažení kompletní remise mnohočetného myelomu byla po sedmi cyklech ukončena léčba bortezomibem a dále pokračuje jen dlouhodobá perorální léčba lenalidomidem a dexametazonem. Vývoj monoklonálního imunoglobulinu ilustruje graf 1.

Kontrolní FDG-PET/CT bylo provedeno v únoru počátkem čtvrtého cyklu (měsíce) léčby. Při srovnání s vyšetřením z listopadu 2020 je vidět parciální regrese ložiska v játrech, prakticky úplná morfometabolická regrese minule aktivní jugulární uzliny a úplná morfometabolická regrese všech patologických infiltrátů kůže a podkoží. Tedy velmi rychlá léčebná odpověď, podobně jak rychlý byl pokles monoklonálního imunoglobulinu, jehož vývoj uvádí graf 1.

## Diskuze

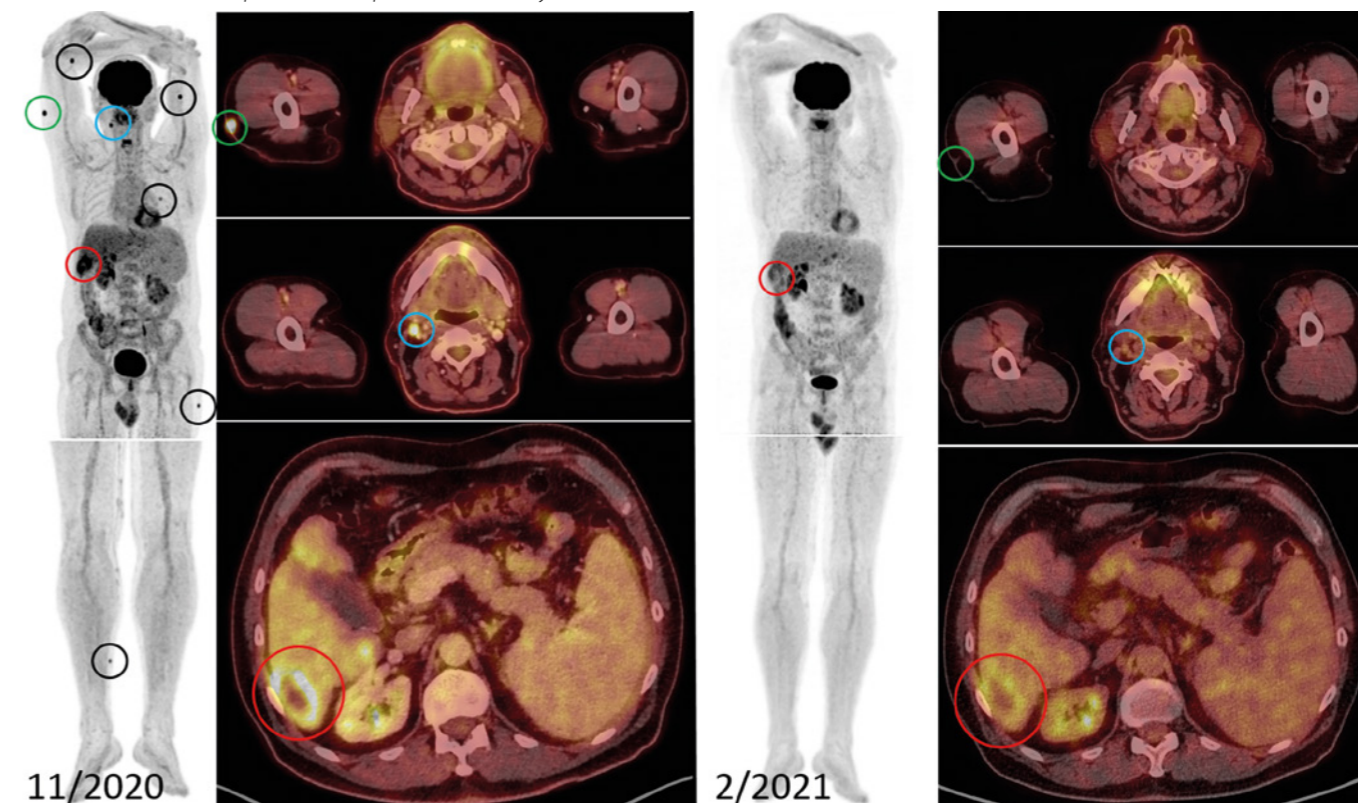
Předložený článek navazuje na předchozí publikace věnované této tematické (2–6). Jde o histiocytární onemocnění, které je ve většině případů diagnostikováno u pacientů s M-Ig, z čehož plyne, že M-Ig zde má něco společného s etiologií a patofyziologií vzniku NXG. Etiopatogenezi zkoumal Raphael Szalat a své výzkumy zveřejnil ve dvou publikacích. Dospěl k závěru, že příčinou je tvorba imunokomplexů a interakce mezi M-Ig a lipoproteiny. Ve svých publikacích uvádí jako důkaz etiopatogenetické souvislosti NXG a monoklonální gamapatie ústup NXG při potlačení tvorby M-Ig (7, 8).

Souvislost NXG a monoklonální gamapatií potvrzuje i naše pozorování, protože když M-Ig vymizel, tak vymizela současně i ložiska NXG. Podobný, poměrně rychlý ústup kožní patologie u pacienta po vymizení M-Ig po léčbě jsme pozorovali u jiné kožní patologie, související s M-Ig, u skleromyxedému. Vymizení M-Ig vedlo k vymizení skleromyxedému a recidiva gamapatie vedla k jeho obnově. A stejně tak u pacientky s IgA-pemphigem a mnohočetným myelomem typu IgA vymizely kožní morfy po dosažení kompletní remise po léčbě a vrátili se v době recidivy. M-Ig může zřejmě dle zaměření své antigenní determinanty indukovat různá kožní, případně i jiná onemocnění.

Léčba NXG nemá vlastní pravidla charakteru léčebných doporučení, k dispozici je pouze několik přehledových prací, které vyšly v posledních pěti letech (1, 9–13). V poslední přehledové publikaci z roku 2020 je analyzováno celkem 235 pacientů s NXG z několika velkých nemocnic v USA (1).

Z těchto 235 pacientů mělo 193 (82,1 %) monoklonální imunoglobulin, nejčastější byl IgG-κ, a to u 117 z 235 pacientů (50,0%), ale i ostatní

**Obr. 1.** Rozsah nemoci před léčbou a po 4 měsících léčby



typy M-Ig byly pozorovány. Není jasné, zda u případů bez monoklonálního imunoglobulinu byla prováděna imunoelktroforéza, protože tyto případy byly publikovány dermatology, kteří s monoklonálními gamapatiemi a jejich diagnostickými metodami nemají praxi.

Z celého souboru 235 pacientů mělo 59 (25,1 %) maligní onemocnění typu mnohočetného myelomu. Solidní tumory byly vzácné a vždy byly provázeny přítomností M-Ig. U některých pacientů s NTX byl pozorován postupný vývoj MGUS do mnohočetného myelomu. Morfy nabývaly různých forem. Nejčastější byly NXG morfy periorbitálně (u 60 %), v další části obličeje (22,8 %), na trupu (53 %), na končetinách (56 %). Naopak mezi výjimečné lokalizace pak patřil mozek, gastrointestinální trakt, srdce, játra, plíce, svaly a průdušnice žláza (1).

V odborné literatuře za posledních 10 let jsme našli pouze 2 popisy lokalizace NTX v játrech (14, 15). Přehledová práce z roku 2020 cituje jen ty terapeutické postupy, které vedly k léčebné odpovědi alespoň u tří pacientů. Léčba pomocí intravenózních imunoglobulinů dosáhla léčebné odpovědi u 9 z 9 léčených osob, antimalarika u 4 z 5 pacientů (80 %), nitroložisková léčba triamcinolonem acetátem u 6 z 8 léčených (75 %), chirurgický zákrok u 3 ze 4 operovaných (75 %), chemoterapie u 8 z 12 léčených (67 %) a léky ze skupiny IMiDs lenalidomid a thalidomid u 5 z 8 léčených (63 %). V literatuře jsme našli ještě další publikace, popisující léčebný účinek léků ze skupiny IMiDs, a to jak léčbu starším thalidomidem, tak novějším lenalidomidem (16–20). Pomalidomid zatím čeká na otestování v této indikaci. O něco více případů bylo léčeno nitroložiskovými imunoglobuliny (21–27). Nelze ale říci, co je účinnější léčba. Domníváme se, že existuje analogie s léčbou skleromyxedému, neboť u obou těchto chorob (NXG a skleromyxedému) je možné léčbu cílit na klonální plazmatické buňky s nadějí, že při senzitivitě monoklonální gamapatie poklesne koncentrace M-Ig a tedy ustoupí projevy NXG

nebo skleromyxedému, které monoklonální imunoglobulin zřejmě vyvolává. Záleží ale na senzitivitě plazmocelulární dyskrázie k léčbě, zda je tato léčba účinná či není. V případě, kdy nelze cílenou léčbou odstranit tvorbu M-Ig, pomáhá léčba pomocí nitroložiskových imunoglobulinů (IVIgů). IVIGy narušují vazbu M-Ig na cílové struktury, které tuto nemoc spouští. V případě NXG tedy zřejmě vazbu M-Ig na lipoproteiny a tvorbu imunokomplexů (5–8). A proto i u nekrobiotického xantogranulomu lze léčbu cílit oběma směry. Schéma léčby, které publikoval Haber v roce 2020 pro skleromyxedému, je vlastně shodné s léčebným schématem nekrobiotického xantogranulomu, protože v obou případech je vyvolávajícím momentem reakce monoklonálního imunoglobulinu s některými tělu vlastními autoantigeny, viz graf 2 (28).

Náš případ dokumentuje, že léčba úspěšně potlačující tvorbu M-Ig je spojena s regresí morf NTX, jak dokumentuje FDG-PET/CT, které je vhodné pro sledování této nemoci (29–31).

## Závěr

Na etiopatogenezi nekrobiotického xantogranulomu se podílí M-Ig vazbou na lipoproteiny a tvorbou imunokomplexů, případně dalšími zatím neznámými mechanismy. Námí popsaný případ dokumentuje s pomocí FDG-PET/CT zobrazení, že vymizení monoklonálního imunoglobulinu vede k ústupu ložisek nekrobiotického xantogranulomu. Obáváme se však, že případná recidiva myelomu bude spojena s recidivou xantogranulomu. Proto jsou oprávněné léčebné postupy zaměřené na potlačení tvorby monoklonálního imunoglobulinu. Nepodaří-li se potlačit tvorbu M-Ig, přicházejí do úvahy další v textu zmíněné léčebné postupy.

Vypracováno v rámci Institucionální podpory MOÚ:  
MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).