

Obsah

Hlavní autoři a editoři	5
Kolektiv spoluautorů	5
Seznam použitých zkratk	15
Předmluva	19
1 Diferenciální diagnostika hypergamaglobulinemie a s ní spojené hyperproteinemie a zvýšené sedimentace erytrocytů	21
<i>(Zdeněk Adam, David Zeman, Luděk Pour, Zdeněk Fojtík, Andrea Křivanová, Martina Doubková, Zuzana Adamová, Zdeněk Řehák, Renata Koukalová, Marta Krejčí, Martin Krejčí, Martin Štork, Lúbia Harvanová, Zdeněk Král)</i>	
Úvod	21
1.1 Hyperviskozita – klinický projev hypergamaglobulinemie	23
1.2 Příčiny zvýšené koncentrace monoklonálních imunoglobulinů	23
1.3 Studie, které analyzují příčinu vysoké hodnoty polyklonálních imunoglobulinů	25
1.4 Systematický přehled chorob s polyklonální hypergamaglobulinemií	29
1.4.1 Choroby jater	29
1.4.2 Autoimunitní choroby a systémové nemoci pojiva	30
1.4.3 Granulomatózní choroby (sarkoidóza) a vaskulitidy	31
1.4.4 Infekce a infekční záněty	31
1.4.5 Krevní choroby maligní i nemaligní	32
1.4.6 Karcinomy a sarkomy	32
1.4.7 Vzácné choroby, v jejichž etiopatogenezi má zásadní roli získaná porucha imunity, které ale nemají charakter autoimunitní či autoinflamatorní choroby: Castlemanova choroba, s imunoglobulinem IgG4 asociované onemocnění, retroperitonální fibróza a Rosaiova-Dorfmanova choroba	33
1.4.8 Jiné vzácnější příčiny polyklonální hypergamaglobulinemie	33
1.5 Febrilie a subfebrilie nejasného původu	35
Závěr pro praxi	37
2 Laboratorní diagnostika (David Zeman)	43
Úvod	43
2.1 Stanovení koncentrace celkové bílkoviny – základní screeningový test ..	43
2.2 Elektroforéza bílkovin séra a imunofixace	44
2.3 Stanovení koncentrací imunoglobulinů	49
2.4 Stanovení koncentrací volných lehkých řetězců	50
2.5 Stanovení koncentrací IgGκ/IgGλ, IgMκ/IgMλ a IgAκ/IgAλ (testy Hevylite™ firmy The Binding Site)	51

3	Lokalizovaná (unicentrická) forma Castlemanovy nemoci	55
	<i>(Zdeněk Adam, Zdeněk Řehák, David Zeman, Zuzana Adamová, Renata Koukalová, Luděk Pour, Marta Krejčí, Ivanna Boichuk, Martin Krejčí, Martin Štork, Sabina Ševčíková, Ľubica Harvanová, Zdeněk Král)</i>	
	Úvod	55
	3.1 Vývoj poznání Castlemanovy nemoci a její etiologie	55
	3.2 Příznaky a diagnostika	57
	3.3 Léčba unicentrické Castlemanovy nemoci (UCD)	59
	3.3.1 Resekovatelná UCD	60
	3.3.2 Neresekovatelná UCD	61
	3.3.3 Přetrvávajícími symptomy po chirurgickém odstranění UCD	62
	3.3.4 Intermediární forma CD	62
	3.4 Choroby, které jsou asociovány s UCD	63
	3.5 Sledování po léčbě	64
4	Multicentrická Castlemanova choroba	69
	<i>(Zdeněk Adam, Luděk Pour, David Zeman, Zdeněk Řehák, Zuzana Adamová, Renata Koukalová, Marta Krejčí, Viera Sandecká, Martin Krejčí, Ivanna Boichuk, Martin Štork, Ľubica Harvanová, Zdeněk Král)</i>	
	Úvod	69
	4.1 Etiologie nemoci a role viru Kaposiho sarkomu (HHV-8)	69
	4.2 Příznaky idiopatické multicentrické Castlemanovy nemoci	70
	4.2.1 Pravidelně se vyskytující příznaky a laboratorní nálezy	70
	4.2.2 Nepravidelně se vyskytující příznaky imunitní etiologie	71
	4.2.3 Nepravidelně se vyskytující příznaky nejasné etiologie	72
	4.2.4 Příznaky odpovídající POEMS syndromu	72
	4.3 Stanovení diagnózy dle mezinárodních kritérií Castlemanovy nemoci ...	73
	4.4 Průběh idiopatické multicentrické formy Castlemanovy nemoci	78
	4.5 Přehled léků používaných pro léčbu multicentrické formy Castlemanovy nemoci	79
	4.5.1 Glukokortikoidy	79
	4.5.2 Klasická chemoterapie	79
	4.5.3 Anti-CD20 protilátka (rituximab)	80
	4.5.4 IMiDs – imunomodulační léky	81
	4.5.5 Bortezomib	81
	4.5.6 Protilátka proti interleukinu 6 a jeho receptoru	82
	4.5.7 Anakinra	84
	4.5.8 Cyklosporin, sirolimus a takrolimus	85
	4.5.9 Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací krvinek	85
	4.6 Doporučení pro léčbu dle mezinárodního doporučení pro léčbu idiopatické multicentrické Castlemanovy nemoci 2018	85
	4.6.1 Léčba méně závažné formy (flu-like) idiopatické multicentrické formy Castlemanovy nemoci dle mezinárodního doporučení ...	85
	4.6.2 Léčba závažné formy (sepsis-like) idiopatické multicentrické formy Castlemanovy nemoci	86
	4.7 Prognóza	88

4.8	Léčba žen, které mohou potenciálně otěhotnět	88
	Závěry pro praxi	88
5	Onemocnění asociované s imunoglobulinem IgG4: klinické příznaky, diferenciální diagnostika a recentní mezinárodní diagnostická kritéria	95
	(Zdeněk Adam, Luděk Pour, David Zeman, Milan Dastych, Aleš Čermák, Martina Doubková, Šárka Skorkovská, Zuzana Adamová, Zdeněk Řehák, Renata Koukalová, Luděk Pour, Martin Štork, Marta Krejčí, Ivanna Boichuk, Lubica Harvanová Zdeněk Král)	
	Úvod	95
5.1	Historie poznání IgG-RD	96
5.2	Epidemiologie IgG4-RD	98
5.3	Patofyziologie	98
5.4	Klinické projevy	99
5.4.1	Pankreas	101
5.4.2	Žlučové cesty, žlučník a játra	102
5.4.3	Štítná žláza	102
5.4.4	Slinné žlázy	103
5.4.5	Orbity a orbitální adnexa	103
5.4.6	Retroperitoneální fibróza a postižení velkých cév	103
5.4.7	Ledviny	104
5.4.8	Pulmonální, mediastinální a pleurální projevy IgG4-RD	105
5.4.9	Lymfatické uzliny	105
5.4.10	Další orgány	105
5.5	Klinické fenotypy IgG4-RD	106
5.6	Typické laboratorní nálezy	107
5.6.1	Eosinofilie	107
5.6.2	Polyklonální hypergamaglobulinemie a další laboratorní nálezy	107
5.7	Diferenciální diagnóza	108
5.7.1	Rozlišení IgG4-RD a idiopatické multicentrické Castlemanovy choroby (iMCD)	108
5.7.2	Rozlišení IgG4-RD a histiocytárních chorob	109
5.8	Stanovení diagnózy	111
5.8.1	Vyšetření podtřídy imunoglobulinů typu IgG (IgG1–IgG4)	112
5.8.2	Plazmablasty v periferní krvi, marker aktivity nemoci	113
5.8.3	Histopatologie	113
5.8.4	Diagnostická kritéria	114
	Závěr	117
6	Onemocnění asociované s imunoglobulinem IgG4 (IgG4-RD): iniciální a udržovací léčba	127
	(Zdeněk Adam, Milan Dastych, Aleš Čermák, Martina Doubková, Šárka Skorkovská, Zdeněk Řehák, Renata Koukalová, Luděk Pour, Martin Štork, Marta Krejčí, Ivanna Boichuk, Lubica Harvanová, Zdeněk Král)	
	Úvod	127
6.1	Přehled léčby	128

6.1.1	Glukokortikoidy	128
6.1.2	Léky ze skupiny „disease-modifying anti-rheumatic drugs“ neboli imunosupresivní léky	128
6.1.3	Rituximab	129
6.1.4	Udržovací léčba onemocnění asociovaného s imunoglobulinem IgG4	131
6.1.5	Další používané léky	132
	Závěr	134
7	Retroperitoneální fibróza	141
	<i>(Zdeněk Adam, Aleš Čermák, Hana Petrášová, Zdeněk Fojtík, Luděk Pour, Marta Krejčí, Martin Krejčí, Martin Štork, Zuzana Adamová, Ivanna Boichuk, Zdeněk Král)</i>	
	Úvod	141
7.1	Definice nemoci a její incidence	141
7.2	Klinické příznaky a laboratorní nálezy	142
7.2.1	Systémové příznaky a bolesti	142
7.2.2	Urologické příznaky	142
7.2.3	Cévní příznaky a komplikace	143
7.2.4	Laboratorní nálezy	144
7.3	Patofyziologie nemoci	145
7.4	Stanovení diagnózy	146
7.4.1	Zobrazovací metody a biopsie	146
7.4.2	Diferenciální diagnóza	147
7.5	Léčba	148
7.5.1	Glukokortikoidy	148
7.5.2	Tamoxifen	149
7.5.3	Klasická imunosupresiva	149
7.5.4	Anti-CD20 monoklonální protilátka – rituximab	150
7.5.5	Tocilizumab a infliximab	151
7.6	Příklad pacienta s retroperitonální fibrózou	151
	Závěr	154
8	Nemoc Rosai-Dorfman-Destombes	161
	<i>(Zdeněk Adam, Zuzana Adamová, Luděk Pour, Zdeněk Řehák, Renata Koukalová, Zdeněk Král)</i>	
	Úvod	161
8.1	Historie	161
8.2	Epidemiologie	162
8.3	Etiopatogeneze	162
8.4	Nemoci asociované s RDD	163
8.4.1	Vrozené genetické poruchy s predispozicí ke vzniku RDD	163
8.4.2	RDD asociovaná se získanými autoimunitami	163
8.4.3	RDD asociovaná s neoplazii	163
8.4.4	RDD asociovaná s IgG4-related disease (IgG4-RD)	163
8.5	Morfologie	164
8.6	Klinické projevy	165

8.6.1	Nodální forma RDD	165
8.6.2	Kožní forma RDD	165
8.6.3	Neurologická forma (intrakraniální, spinální a oční RDD)	166
8.6.4	RDD v oblasti hlavy a krku	166
8.6.5	Intratorakální forma RDD	166
8.6.6	Retroperitoneální a urologická forma RDD	167
8.6.7	Postižení trávicího traktu RDD	167
8.6.8	Kostní manifestace	167
8.6.9	Hematologické projevy RDD	168
8.6.10	Rozložení postižení dle studie z Mayo Clinic (2021)	168
8.7	Základní vyšetření	169
8.7.1	Morfologické a molekulárně biologické vyšetření tkáně	169
8.8	Léčba	170
8.8.1	Sledování bez léčby	170
8.8.2	Operace	170
8.8.3	Glukokortikoidy	170
8.8.4	Cyklosporin a sirolimus	170
8.8.5	Chemoterapie	171
8.8.6	Kladribin	171
8.8.7	Imunomodulační léčba	172
8.8.8	Rituximab	173
8.8.9	Cílená léčba	174
8.8.10	Radioterapie	174
8.9	Léčba a průběh nemoci	174
	Závěr	175

9 Monoklonální gamapatie nejistého významu a monoklonální gamapatie klinického významu 185

(Zdeněk Adam, David Zeman, Luděk Pour, Lúbia Harvanová,
Marta Krejčí, Ivanna Boichuk, Martin Štork, Martin Krejčí)

	Úvod	185
9.1	Členění termínu MGCS	185
9.2	Monoklonální gamapatie nejistého významu (MGUS)	186
9.2.1	Historie vzniku termínu MGUS	186
9.2.2	Myelom vzniká transformací z MGUS	186
9.2.3	Prevalence MGUS	187
9.2.4	MGUS typu IgM a non-IgM	187
9.2.5	Monoklonální gamapatie tvořená pouze lehkými řetězci	188
9.2.6	Osoby se zvýšeným rizikem výskytu MGUS	189
9.2.7	Monoklonální gamapatie nejistého významu typu IgG, IgA a monoklonální gamapatie tvořená pouze lehkými řetězci: diagnostická kritéria	189
9.2.8	Jiné lymfoproliferace provázené přítomností monoklonálního imunoglobulinu	193
9.2.9	Častější přítomnost monoklonálního imunoglobulinu u některých chorob	193
9.2.10	Riziko transformace MGUS v mnohočetný myelom	193

9.2.11	Další rizika provázející jedince s MGUS	194
9.2.12	Sledování pacientů s MGUS	195
9.3	Monoklonální gamapatie klinického významu (MGCS)	196
9.3.1	Definice MGCS a klasifikace	196
9.3.2	MGCS způsobená depozity kompletní molekuly M-Ig nebo jejích částí	203
9.3.3	MGCS způsobená protilátkovou aktivitou M-Ig	204
9.3.4	MGCS způsobená alternativní cestou aktivace komplementu	206
9.3.5	MGCS způsobená zvýšenou tvorbou cytokinů	207
9.3.6	MGCS s nejasným patofyziologickým mechanismem	207
9.3.7	Monoklonální gamapatie laboratorního významu	209
9.3.8	Jak lze tyto případy rozpoznat a jak je léčit?	210
	Závěr	213
10	Syndrom Schnitzlerové	227
	<i>(Zdeněk Adam, David Zeman, Luděk Pour, Yvanna Boichuk)</i>	
	Úvod	227
10.1	Historie nemoci	227
10.2	Poddiagnostika syndromu Schnitzlerové	228
10.3	Patofyziologická podstata nemoci	229
10.3.1	Autoinflamatorní podstata nemoci	229
10.3.2	S monoklonálním imunoglobulinem asociované onemocnění	230
10.4	Klinické, zobrazovací a laboratorní projevy syndromu Schnitzlerové	230
10.4.1	Kožní projevy syndromu Schnitzlerové	230
10.4.2	Zánětlivé projevy syndromu Schnitzlerové	233
10.4.3	Bolesti kloubů a kostí při syndromu Schnitzlerové	233
10.4.4	Změny struktury skeletu provázející syndrom Schnitzlerové	233
10.4.5	Další příznaky syndromu Schnitzlerové	238
10.4.6	Laboratorní nálezy u syndromu Schnitzlerové	238
10.4.7	Syndrom Schnitzlerové i bez monoklonálního IgM	238
10.4.8	Doporučený rozsah laboratorního vyšetření při podezření na syndrom Schnitzlerové	239
10.4.9	Charakteristika nemoci z pracovišť v Evropě	239
10.4.10	Soubor pacientů	239
10.5	Stanovení diagnózy syndromu Schnitzlerové	243
10.5.1	U kterých pacientů vyslovit podezření na syndrom Schnitzlerové?	243
10.5.2	Diagnostická kritéria	243
10.5.3	Diferenciální diagnóza	245
10.5.4	Možnost transformace monoklonální gamapatie typu IgM do Waldenströmovy makroglobulinemie	247
10.6	Přehled léčebných možností syndromu Schnitzlerové	247
10.6.1	Anakinra	247
10.6.2	Canakinumab	249
10.6.3	Tocilizumab	249
10.6.4	Transplantace krvetvorné tkáně	250

10.7	Prognóza	250
	Závěr	251
11	Waldenströмова makroglobulinemie	261
	<i>(Zdeněk Adam, Luděk Pour, David Zeman, Ľubica Harvanová, Marta Krejčí, Martin Krejčí, Martin Štork, Ivana Boichuk, Viera Sandecká Zdeněk Král)</i>	
	Úvod	261
11.1	Epidemiologická data	261
11.2	Příznaky nemoci	262
11.2.1	Příznaky typické pro maligní lymfomy infiltrující kostní dřeň	262
11.2.2	Příznaky způsobené tvorbou monoklonálního imunoglobulinu IgM	263
11.2.3	Koagulopatie	265
11.2.4	Kryoglobulinemie	265
11.3	Stanovení diagnózy	268
11.4	Léčba	270
11.4.1	Léčba v letech minulých	271
11.4.2	Přínos anti-CD20 protilátek pro léčbu MW	272
11.4.3	Bendamustin	277
11.4.4	Použití léků u MW, které se standardně používají pro léčbu myelomu	280
11.4.5	Ibrutinib	281
11.4.6	Venetoclax	283
11.4.7	Transplantace	283
	Závěr	283
12	Plazmocelulární malignity	295
	<i>(Zdeněk Adam, Luděk Pour, David Zeman, Ľubica Harvanová, Marta Krejčí, Martin Krejčí, Martin Štork, Ivana Boichuk, Viera Sandecká)</i>	
	Úvod	295
12.1	Epidemiologie	296
12.2	Problémy s časnou diagnostikou a edukační aktivita České myelomové skupiny	296
12.3	Popis příznaků označených akronymem CRAB	297
12.3.1	C – hyperkalcemie	297
12.3.2	R – renal disease, poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem	298
12.3.3	A – anemie	300
12.3.4	B – bone disease, kostní poškození	300
12.4	Popis dalších příznaků mimo CRAB	301
12.4.1	Neurologické projevy MM	301
12.4.2	Hyperviskozita	302
12.4.3	Kryoglobulinemie	302
12.4.4	Imunodeficit	302
12.4.5	Mnohočetným myelomem indukovaná systémová zánětlivá reakce se zvýšenou hodnotou CRP	303

12.4.6	Koagulopatie, trombembolické a hemoragické komplikace	303
12.4.7	Kožní projevy	303
12.4.8	Ovlivnění laboratorních metod monoklonálním imunoglobulinem	303
12.4.9	Extramedulární myelom	303
12.5	Stanovení diagnózy	305
12.6	Léčba mnohočetného myelomu (MM)	308
12.6.1	Medikamentózní léčba MM	309
12.6.2	Radioterapie	310
12.6.3	Operační léčba	311
12.6.4	Podpůrná léčba	312
12.6.5	Psychické aspekty chronické nemoci	312
12.7	Prognóza	312
12.8	Solitární plazmocytom	313
12.9	Plazmocelulární leukemie	315
	Rejstřík	327
	Souhrn	335
	Summary	336