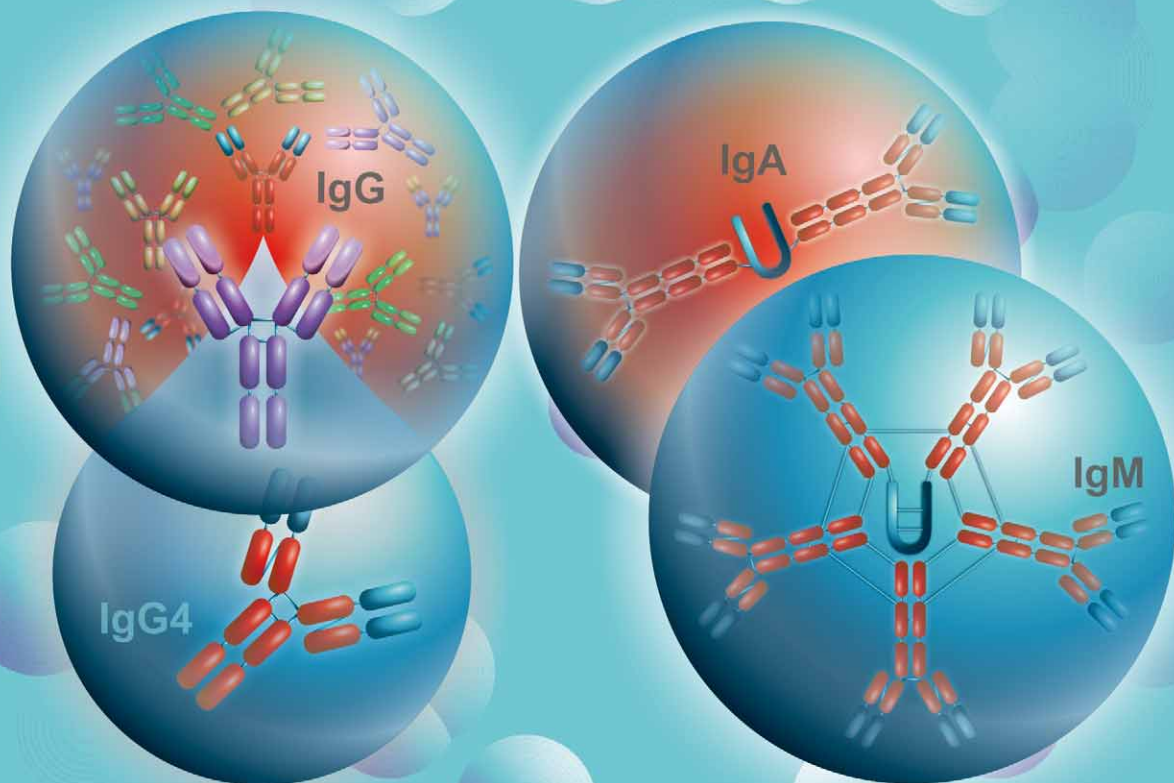


Zdeněk Adam, Luděk Pour, David Zeman a kolektiv

Vzácné choroby provázené hypergamaglobulinemií a zánětlivými projevy





Z recenzních posudků

Autoři se věnují skupině chorob, kde řada mechanismů není zcela objasněna a jejich projevy mohou být často necharakteristické. Ve vztahu k předchozí monografii zaměřené na vzácné choroby v hematologii tato monografie na ni plynule navazuje a doplňuje ji o další vzácné a obtížně rozpoznatelné choroby. V jednotlivých kapitolách se odrážejí velké osobní zkušenosti s diagnostikou a léčbou těchto vzácných stavů.

V úvodní kapitole je probrána diferenciální diagnostika vzácných chorob s hypergamaglobulinemií. Tu považují za hodnou přečtení všemi lékaři se specializací interní medicína. V následných pěti kapitolách je vyčerpávajícím způsobem popsáno pět chorob, z nichž především idiopatická retroperitoneální fibróza a syndrom Schnitzlerové jsou naprosto ojedinělé.

prof. MUDr. Pavel Žák, Ph.D.

přednosta IV. interní kliniky LF UK, Hradec Králové

Mladí i skúsení hematológovia iste ocenia veľmi praktickú publikáciu, ktorá výstižne predkladá súhrn aktuálnych poznatkov a výdatne pomáha pri riešení problémových chorých nasmerovaných na hematológiu v súvislosti s laboratórnym nálezom hyperproteínémie. Z veľkého počtu chorôb spojených s polyklonálnou hypergamaglobulinémiou sa autori zamerali na podskupinu piatich ochorení – Castlemanova choroba, choroba asociovaná s IgG4, idiopatická retroperitoneálna fibróza, Rosaïova-Dorfmanova choroba a syndróm Schnitzlerovej, ktoré môžu imitovať malígnitu, takže ich rozpoznanie je extrémne dôležité, ale aj veľmi ťažké. Vyskytujú sa totiž relatívne zriedkavo, takže lekári, ktorí riešia týchto zložitých pacientov, veľmi potrebujú informácie o tom, ako sa tieto choroby prejavujú a ako sa liečia. Autori, ktorí majú za sebou rad vynikajúcich publikácií a sú veľmi obľúbení nielen medzi špecialistami v hematológii a onkológii, poskytujú vyčerpávajúci prehľad informácií a návod na manažment vybraných stavov spojených s polyklonálnou hypergamaglobulinémiou. Ostáva mi autorom pogratulovať a poďakovať za ďalší „kamienok“ do širokej mozaiky hematológie.

doc. MUDr. Martin Mistrík, PhD.

Klinika hematológie a transfuziológie LF UK, SZU a UN Bratislava

Zdeněk Adam, Luděk Pour, David Zeman a kolektiv

Vzácné choroby provázené hypergamaglobulinemií a zánětlivými projevy

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

**Prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., prof. MUDr. Luděk Pour, Ph.D.,
MUDr. Ing. David Zeman, Ph.D., a kolektiv**

VZÁCNÉ CHOROBY PROVÁZENÉ HYPERGAMAGLOBULINEMIÍ A ZÁNĚTLIVÝMI PROJEVY

Recenzenti:

Doc. MUDr. Martin Mistrík, PhD.

Prof. MUDr. Pavel Žák, Ph.D.

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

© Grada Publishing, a.s., 2022

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2022

Obrázek na obálce namalovala Mgr. Jana Koptíková, Ph.D.

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 8666. publikaci

Odpovědná redaktorka MUDr. Ing. Eva Ondroušková

Sazba a zlom Jan Šístek

Obrázky dodali autoři.

Počet stran 336

1. vydání, Praha 2022

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod a.s.

**Publikace byla vytvořena na podporu aktivit MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705) a MOÚ:
MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).**

Autoři a nakladatelství děkují společností

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.,

EUSA Pharma UK Ltd.,

Janssen-Cilag s.r.o. a Takeda Pharmaceuticals Czech

Republic s.r.o. za podporu, která umožnila vydání publikace.

Celgene |  Bristol Myers Squibb™
Company

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-6661-9 (ePub)

ISBN 978-80-271-6660-2 (pdf)

ISBN 978-80-271-3709-1 (print)

Hlavní autoři a editoři:

Prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Prof. MUDr. Luděk Pour, Ph.D.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

MUDr. Ing. David Zeman, Ph.D.

Ústav laboratorní medicíny, Oddělení klinické biochemie FN Brno a Katedra laboratorních metod LF MU, Brno

Kolektiv spoluautorů:

MUDr. Zuzana Adamová, Ph.D.

Chirurgické oddělení Nemocnice ve Frýdku-Místku a chirurgické oddělení Vsetínské nemocnice

MUDr. Ivanna Boichuk

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

MUDr. Aleš Čermák, Ph.D.

Urologická klinika LF MU a FN Brno

MUDr. Milan Dastych

Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

Doc. MUDr. Martina Doubková, Ph.D.

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

MUDr. Zdeněk Fojtík, CSc.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Doc. MUDr. Ľubica Harvanová, PhD., rodená Roziaková

Klinika hematológie a transfúziológie LF UK, SZU v Bratislave a UNB

Doc. MUDr. Theodor Horváth, CSc.

Chirurgická klinika LF MU a FN Brno

Mgr. Jana Koptíková, Ph.D.

Institut bioanalýzy LF MU Brno

MUDr. Renata Koukalová

Oddělení nukleární medicíny, Masarykův onkologický ústav, Brno

MUDr. Zdeněk Král, Ph.D.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Prof. MUDr. Marta Krejčí, Ph.D.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

MUDr. Martin Krejčí

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Doc. MUDr. Milan Krtička, Ph.D.

Klinika úrazové chirurgie LF MU a FN Brno

MUDr. Andrea Křivanová, Ph.D.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

MUDr. Hana Petrášová, Ph.D.

Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno

Doc. MUDr. Zdeněk Řehák, Ph.D.

Oddělení nukleární medicíny, Masarykův onkologický ústav, Brno

MUDr. Viera Sandecká, Ph.D.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Doc. MUDr. Šárka Skorkovská, CSc.

Oční klinika LF MU a Nemocnice u svaté Anny v Brně

Doc. RNDr. Sabina Ševčíková, Ph.D.

Ústav patologické fyziologie LF MU Brno

Prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.

Klinika radiační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

MUDr. Martin Štork, Ph.D.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

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, Lubica 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, retroperitoneální 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

(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)

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

(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)

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 krvetočivých buněk	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
	<i>(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)</i>	
	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): iniciační a udržovací léčba	127
	<i>(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)</i>	
	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
(Zdeněk Adam, Aleš Čermák, Hana Petrášová, Zdeněk Fojtík, Luděk Pour, Marta Krejčí, Martin Krejčí, Martin Štork, Zuzana Adamová, Ivanna Boichuk, Zdeněk Král)		
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
(Zdeněk Adam, Zuzana Adamová, Luděk Pour, Zdeněk Řehák, Renata Koukalová, Zdeněk Král)		
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 neoplazmiemi	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, Lubica 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

(Zdeněk Adam, David Zeman, Luděk Pour, Yvanna Boichuk)

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, Lubica 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	Plazmocelární malignity	295
	<i>(Zdeněk Adam, Luděk Pour, David Zeman, Lubica 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

Seznam použitých zkratk

AIH	autoimunitní hepatitida
AIHA	autoimunitní hemolytická anemie
ALP	alkalická fosfatáza
ALPS	autoimunitní lymfoproliferativní syndrom
AML	akutní myeloidní leukemie
ANA	antinukleární protilátky (antinuclear antibodies)
ANCA	protilátky proti cytoplazmě neutrofilů (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies)
ANF	antinukleární faktor
AOSD	Stillova choroba dospělých (adult-onset Still's disease)
BCNU	karmustin
BNP	mozkový natriuretický peptid (brain natriuretic peptide)
CANOMAD	chronická ataxie, neuropatie, oftalmoplegie při IgM-MGUS, chladových aglutininech a anti-disialosylových protilátkách
CAP	alternativní cesta komplementu (complement alternative pathway)
CAPS	periodický syndrom asociovaný s kryopyrinem (cryopyrin associated periodic syndrome)
CAR-T	T-lymfocyty s chimérickým antigenním receptorem (chimeric antigen receptor T-cells)
CB	celková bílkovina
CD	Castlemanova choroba (Castleman disease)
CINCA	chronický infantilní neurologický kožní a kloubní syndrom (chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome)
CK	kreatinkináza
CLL	chronická lymfatická leukemie
CMG	Česká myelomová skupina (Czech myeloma group)
CMV	cytomegalovirus
CNS	centrální nervový systém
CR	kompletní remise (complete response)
CRAB	hyperkalcemie, renální insuficience, anemie, postižení kostí
CRP	C-reaktivní protein
CT	výpočetní tomografie
dg.	diagnóza
DIRA	deficit antagonisty IL-1 receptoru (interleukin-1 receptor antagonist)
DLBCL	difúzní velkobuněčný lymfom (diffuse large B-cell lymphoma)
DMARDs	imunosupresivní léky (disease-modifying anti-rheumatic drugs)
EBV	virus Epsteina-Barrové
ECD	Erdheimova-Chesterova nemoc
ELISA	enzymová imunisorpční analýza (enzyme-linked immunosorbent assay)
ELP	elektroforéza (electrophoresis)
EMA	European Medicines Agency
EMN	European Myeloma Network
EMP	extramedulární plazmocytom
ENA	extrahovatelné nukleární antigeny
ERCP	endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie

FAPI	inhibitor fibroblastového aktivačního proteinu (fibroblast activation protein inhibitor)
FCAS	familiární chladový autoinflamatorní syndrom (familial cold autoinflammatory syndrome)
FCU	familiární chladová kopřivka (familial cold urticaria)
FDA	Food and Drug Administration
FDG	fluorodeoxyglukóza
FISH	fluorescenční <i>in situ</i> hybridizace
FLC	volné lehké řetězce (free light chain)
FMF	familiární středozevní horečka (familial mediterranean fever)
FUO	horečka nejasného původu (fever of unknown origin)
FW	sedimentace erytrocytů (Fahraeusova-Westergrenova metoda)
GIT	gastrointestinální trakt
HCDD	choroba z depozit těžkých řetězců (heavy-chain deposition disease)
HCV	hepatitida typu C
HD	vysoká dávka (high dose)
HHV	lidský herpesvirus
HIDS	hyper-IgD syndrom
HIV	lidský virus imunitní nedostatečnosti
HRCT	výpočetní tomografie s vysokým rozlišením (high-resolution computed tomography)
HUS	hemolyticko-uremický syndrom
IEF	izoelektrická fokusace
Ig	imunoglobulin
IgG4-RD	onemocnění asociované s IgG4 (IgG4-related disease)
IgG4-ROD	onemocnění oka asociované s IgG4 (IgG4-related ophthalmic disease)
IL	interleukin
iMCD	idiopatická multicentrická Castlemanova choroba
IMiDs	imunomodulační léky
IMWG	International Myeloma Working Group
ITP	imunitní trombocytopenická purpura
LANA	latentní nukleární antigen
LC	lehké řetězce (light chain)
LCDD	choroba z depozit lehkých řetězců (light-chain deposition disease)
LCH	histiocytóza z Langerhansových buněk (Langerhans cell histiocytosis)
LD	laktátdehydrogenáza
LHCDD	choroba z depozit lehkých a těžkých řetězců (light- and heavy-chain deposition disease)
LPD	lymfoproliferativní onemocnění (lymphoproliferative disease)
MAG	glykoprotein asociovaný s myelinem (myelin-associated glycoprotein)
MALT	slizniční lymfatická tkáň (mucosa-associated lymphoid tissue)
MCD	multicentrická Castlemanova choroba
MDS	myelodysplastický syndrom
MGCS	monoklonální gamapatie klinického významu (monoclonal gammopathy of clinical significance)
MGUS	monoklonální gamapatie nejistého významu (monoclonal gammopathy of undetermined significance)

MIDD	onemocnění způsobené depozity monoklonálního imunoglobulinu (monoclonal immunoglobulin deposition disease)
MIP	projekce s maximální intenzitou (maximum intensity projection)
MKN	mezinárodní klasifikace nemocí
MM	mnohočetný myelom
MMF	mykofenolát mofetil
MR	magnetická rezonance
MR	minimální léčebná odpověď (minimal response)
MW	Waldenströмова makroglobulinemie (morbus Waldenström)
MWS	Muckleův-Wellsův syndrom
NF	nukleární faktor
NT-proBNP	N-terminální prohormon natriuretického peptidu
NOMID	multisystémové zánětlivé onemocnění se začátkem v novorozeneckém věku (neonatal onset multisystem inflammatory disease)
ORL	otorhinolaryngologie
ORR	celková četnost léčebných odpovědí (overall response rate)
OS	celkové přežití (overall survival)
PCL	plazmocelulární leukemie
PCR	polymerázová řetězová reakce (polymerase chain reaction)
PD	progrese nemoci (progressive disease)
PDGF	růstový faktor z destiček (platelet derived growth factor)
PET/CT	vyšetření pozitronovou emisní tomografií v kombinaci s výpočetní tomografií
PET/MR	vyšetření pozitronovou emisní tomografií v kombinaci se zobrazením magnetickou rezonancí
PFS	přežití bez progrese (progression free survival)
PGNMID	proliferativní glomerulonefritida s depozity monoklonálního imunoglobulinu (proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits)
POEMS	polyneuropatie, organomegalie, endokrinopatie, monoklonální gamapatie, kožní změny
PR	parciální remise (partial response)
PTV	plánovací cílový objem (planning target volume)
RDD	Rosaiova-Dorfmanova-Destombova nemoc
RF	revmatoidní faktor
RPF	retroperitoneální fibróza
RR	četnost léčebných odpovědí (response rate)
RTG	rentgen
SBP	solitární kostní plazmocytom (solitary bone plasmocytoma)
SD	stabilizace nemoci (stable disease)
SI	sakroiliakální
SJIA	systémová juvenilní idiopatická artritida
SLE	systémový lupus erythematoses
SP	solitární plazmocytom
SS	Sjögrenův syndrom
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv

TAFRO	trombocytopenie, ascites, (myelo)fibróza, renální insuficience, organomegalie
TBC	tuberkulóza
TCR	T-buněčný receptor
TEMPI	teleangiektázie, erytrocytóza se zvýšenou koncentrací erytropoetinu, monoklonální gamapatie, perinefritická kolekce tekutiny, intrapulmonální zkratky
TGF	transformující růstový faktor (transforming growth factor)
TNF	faktor nádorové nekrózy (tumor necrosis factor), kachektin
TSH	tyreotropin
TTNT	interval do další léčby či smrti (time to next treatment or death)
TTP	trombotická trombocytopenická purpura
UCD	unicentrická Castlemanova choroba
UZ	ultrazvuk
VEGF	vaskulární endoteliální růstový faktor
VGPR	velmi dobrá parciální remise (very good partial response)
WHO	World Health Organization

Předmluva

Lidské tělo se brání svým nepřátelům pomocí buněčné imunity a tvorbou protilátek. Výraznější zvýšení protilátek se obvykle promítne i do zvýšené hodnoty celkové bílkoviny, proto by vyšetření celkové bílkoviny mělo být součástí každého laboratorního vyšetření pacienta s nejasnou příčinou jeho potíží.

Jestliže se prokáže zvýšení celkové bílkoviny, je nutno vyšetřit koncentrace imunoglobulinů IgG, IgM a IgA, protože zvýšení některého z nich může být příčinou nárůstu hodnoty celkové bílkoviny.

Pokud je zjištěna zvýšená hodnota kteréhokoliv imunoglobulinu, musí další vyšetření zodpovědět otázku, zda se jedná o monoklonální imunoglobulin, nebo polyklonální imunoglobulin. Diferenciální diagnostice zvýšené hodnoty monoklonálního imunoglobulinu se věnuje poměrně hodně publikací, namátkou zmíníme jen doporučení České myelomové skupiny pro jednotlivé choroby spojené s monoklonální gamapatií.

Příčin polyklonálního zvýšení imunoglobulinů je podstatně více než v případech monoklonálního imunoglobulinu; lze je rozdělit do následujících kategorií:

- choroby jater,
- autoimunitní choroby a systémové nemoci pojiva,
- granulomatózní choroby (sarkoidóza) a vaskulitidy,
- infekce a infekční záněty,
- krevní choroby maligní i nemaligní,
- karcinomy a sarkomy,
- vzácné choroby, v jejichž etiopatogenezi má zásadní roli získaná porucha imunity, které ale nemají charakter autoimunitní či autoinflamatorní choroby; jedná se o následující čtyři nemoci: Castlemanova choroba, s imunoglobulinem IgG4 asociované onemocnění, idiopatická retroperitoneální fibróza a Rosaiova-Dorfmanova choroba,
- jiné vzácnější příčiny polyklonální hypergamaglobulinemie.

Tato knížka se zaměřila právě na sedmou z výše uvedených skupin chorob provázených polyklonální hypergamaglobulinemií a dále na choroby s monoklonální gamapatií.

Vedly nás k tomu následující důvody:

- S imunoglobulinem IgG4 asociované onemocnění (IgG4-related disease, IgG4-RD) bylo rozpoznáno teprve počátkem tohoto tisíciletí, první mezinárodně dohodnutá terminologie pro tuto chorobu byla zveřejněna v roce 2012 a doporučení pro léčbu až v posledních letech.
- Morfologické znaky: Přítomnost plazmocytů exprimujících podtřídu (angl. subclass) imunoglobulinu IgG4 je typická pro IgG4-RD, ale záhy bylo zjištěno, že plazmocyty s tímto znakem jsou exprimovány také u Castlemanovy choroby a Rosaiovy-Dorfmanovy choroby, což ztížilo diferenciální diagnostiku těchto tří chorob.
- Přesná diferenciální diagnostika je důležitá, protože pro každou z těchto tří chorob máme dnes specifický lék. Pro Castlemanovu chorobu je to nově siltuximab, který má pro léčbu této choroby oficiální registraci, pro Rosaiovu-Dorfmanovu chorobu je to kladribin. Existují však také některé léky, které jsou účinné u všech tří chorob. Jedná se o rituximab, imunosupresivně působící léky a zřejmě i imunomodulační léky. U všech chorob tvoří dominující laboratorní i klinickou charakteristiku systémové zánětlivé projevy, takže na tyto tři nemoci je nutné pomyšlet u každého

pacienta, který splňuje diagnózu „horečky nejasného původu“ neboli fever of unknown origin (FUO).

- K těmto chorobám s dominující polyklonální hypergamaglobulinemií jsme přidali informace o monoklonální gamapatii nejasného významu (MGUS) a poměrně nové jednotce, monoklonální gamapatii klinického významu (MGCS). Z této skupiny nemocí (MGCS) jsme vybrali jednu chorobu, syndrom Schnitzlerové. Domníváme se totiž, že mezi obyvateli ČR je více pacientů s tímto syndromem, než je diagnostikováno. Patří do stejné skupiny nemocí jako Stillova choroba dospělých, kterou učebnice interny často zmiňují na rozdíl od syndromu Schnitzlerové, a proto jsme jej také přidali do této publikace.
- Syndrom Schnitzlerové se může transformovat do symptomatické Waldenströmovy makroglobulinemie, a tak i této nemoci je věnována samostatná kapitola stejně jako mnohočetnému myelomu.

A tak vznikla tato monografie, obsahující celkem 12 kapitol, zaměřená na diagnostiku a léčbu právě těchto vybraných nemocí provázených polyklonální gamapatií a dále pak klinických jednotek s monoklonální gamapatií.

1 Diferenciální diagnostika hypergamaglobulinemie a s ní spojené hyperproteinemie a zvýšené sedimentace erytrocytů

Úvod

Bílkoviny jsou základními stavebními kameny lidského těla. Kolují v krvi, v níž můžeme změřit jejich celkovou koncentraci a vyjádřit ji jako hodnotu celkové bílkoviny (CB). Fyziologické rozmezí koncentrace CB je 67–83 g/l.

Odchylky koncentrace CB od fyziologického rozmezí mohou lékaře upozornit na počínající nebo již pokročilé choroby. Výrazné snížení CB obvykle provází poruchu ledvin – nefrotický syndrom.

Signifikantní zvýšení hodnoty CB může sice znamenat dehydrataci, tu však poznáme na člověku dle dalších známek. Hyperproteinemie signalizuje v naprosté většině případů zvýšení koncentrace imunoglobulinů, a to buď polyklonálních, nebo monoklonálních. Má-li pacient zvýšenou hodnotu celkové bílkoviny (CB), je to důvod pro provedení vyšetření sérové koncentrace alespoň nejvíce zastoupených imunoglobulinů, tedy IgG, IgM a IgA. Při zvýšené hodnotě celkové bílkoviny bude určitě nejméně jeden z imunoglobulinů převyšovat svoji horní fyziologickou hranici. Proto je vhodné současně s vyšetřením kvantity imunoglobulinů typu IgG, IgM a IgA požádat o elektroforézu bílkovin s imunofixací neboli o provedení vyšetření, které zodpoví otázku, zda jde o polyklonální, nebo monoklonální hypergamaglobulinemii (1) (schéma 1.1).

Zvýšené koncentrace imunoglobulinů obvykle zrychlují sedimentaci erytrocytů, a to i v případech, kdy hodnota CRP je v normě. Vzestup CRP a vzestup sedimentace erytrocytů se interpretují jako známky zánětu, tyto parametry však nemusí jít ruku v ruce. Někteří pacienti s monoklonální gamapatií při mnohočetném myelomu mají sedimentaci erytrocytů 100/h, a přitom CRP mají v normě, zatímco u jiných může zvýšená hodnota CRP signalizovat maligním procesem indukovanou zánětlivou reakci.

CRP tedy v žádném případě nenahrazuje vyšetření sedimentace erytrocytů. Vyšetření sedimentace erytrocytů a vyšetření CRP představují komplementární vyšetření; jedno nenahrazuje druhé. Co vše má vliv na sedimentaci erytrocytů, podrobně analyzoval Mayer (2).

Záhy po zjištění hyperproteinemie bychom měli mít jasno, zda je příčinou monoklonální expanze nějakého typu imunoglobulinu, nebo zda jde o polyklonální zmnožení imunoglobulinů. Od toho se odvíjí další diferenciální diagnostika.

Tento postup zde zdůrazňujeme, protože se opakovaně setkáváme s nemocnými, u nichž toto vyšetření nebylo provedeno. Může se například jednat o pacienta s postupným narůstáním intenzity bolesti v zádech, který byl při prvním kontaktu na nízkoprahovém příjmu poslán domů s léky tlumícími bolesti a diagnózou lumbago, aniž mu byla vyšetřena celková bílkovina. Její vysoká hodnota by na lékaře jistě vykřikla, že tento pacient má mnohočetný myelom, a léčba by tak mohla být zahájena časněji. Přitom časná zahájení léčby je vždy předpokladem úspěchu a naopak.

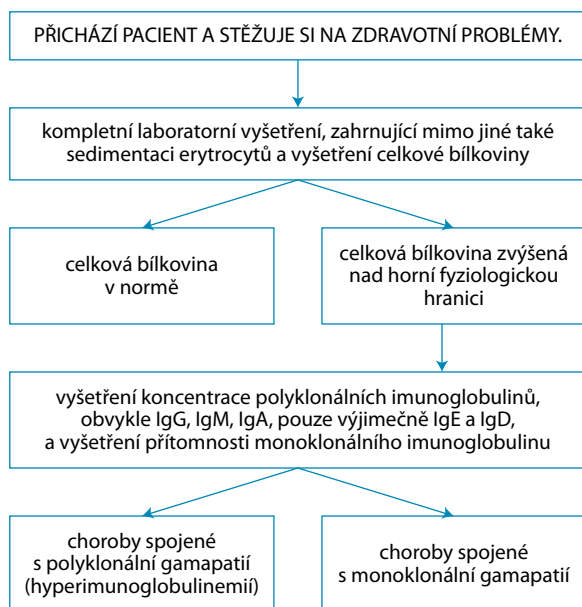


Schéma 1.1 Vyšetření k rozlišení polyklonální a monoklonální hypergamaglobulinemie

Z uvedeného důvodu vznikla tato kapitola, jejímž úkolem je vyjmenovat alespoň nejčastější příčiny hyperproteinemie s polyklonální, ale i monoklonální hypergamaglobulinemií. Pokud již známe typ imunoglobulinu, který je zvýšen, můžeme se orientovat podle [tabulky 1.1](#).

Tab. 1.1 Příčiny zvýšené hodnoty imunoglobulinů

Typ imunoglobulinu, který je zvýšen nad fyziologické rozmezí	
IgG (norma 7–16 g/l)	choroby jater, autoimunitní a autoinflamatorní choroby, vaskulitidy, infekce, krevní nemoci, nehematologické malignity, imunodeficity s polyklonálním množením imunoglobulinů, s imunoglobulinem IgG4 asociované onemocnění
IgM (norma 0,4–2,3 g/l)	porucha <i>class switching</i> , akutní infekce, hyper-IgM syndrom
IgA (norma 0,7–4,0 g/l)	choroby jater, alkoholické jaterní poškození, IgA vaskulitida (Henochova-Schönleinova purpura), infekce HIV, autoimunitní nemoci, celiakie, revmatické choroby, systémový lupus erythematos, IgA nefropatie
IgD (norma do 153 mg/l)	hyper-IgD syndrom způsobený mutací mevalonátkinázy, obvykle i vyšší IgA
IgE (norma do 430 µg/l)	alergie, atopie a hyper-IgE syndrom obvykle s mutací <i>STAT3</i>

Na zvýšení koncentrace celkové bílkoviny se podílí dominantně IgG, ale i IgA a IgM, ale již ne IgD a IgE, které mají řádově nižší koncentraci.

1.1 Hyperviskozita – klinický projev hypergamaglobulinemie

Polyklonální i monoklonální hypergamaglobulinemie se laboratorně obvykle projeví vysokou sedimentací, jinak mírně zvýšené hodnoty koncentrace imunoglobulinů většinou nemají žádné klinické dopady, jsou pouze laboratorním ukazatelem přítomnosti některé z dále uvedených chorob. Pokud se koncentrace imunoglobulinů zvýší natolik, že koncentrace celkové bílkoviny přesahuje 100 g/l, pak se kriticky zvýší viskozita krve, což může způsobit hypergamaglobulinemickou purpuru, epistaxi, krvácení z dásní a snadnou tvorbu hematomů, jak častěji vidáme u pacientů s Waldenströmovou makroglobulinemií. V případě Waldenströmovy makroglobulinemie je příčinou krvácivých projevů monoklonální hypergamaglobulinemie typu IgM.

Pacienti s hodnotou celkové bílkoviny přesahující 100 g/l a s polyklonální či monoklonální hypergamaglobulinemií by měli mít vyšetřeno oční pozadí, na němž lze vidět změny cév vlivem hyperviskozity (fundus paraproteemicus).

Viskozitu lze jistě i měřit, ale v praxi se měření viskozity nepoužívá, protože vznik klinických projevů hyperviskozity odvisí nejen od viskozity samotné, ale také od elasticity cévní stěny. Při snížené elasticitě cévní stěny vzniknou projevy hyperviskozity dříve než při optimálním stavu cév. Proto za indikaci k léčebné plazmaferéze, kterou se tato hyperviskozita řeší, považujeme průkaz klinických projevů hyperviskozity viditelných na očním pozadí, nikoliv viskozitu krve, kterou by jistě bylo možné viskozimetrem také změřit.

Při monoklonálních gamapatiích, obzvláště při gamapatii typu IgM, jsou projevy hyperviskozity častější než u polyklonálních gamapatií, ale i v těchto případech může uvedená komplikace nastat. V odborné literatuře byly klinické projevy hyperviskozity při polyklonální hypergamaglobulinemii opakovaně popsány (3–13). Hyperviskozita může vést i k okluzi retinální arterie, a tím poruše zraku (14). Někdy je problém určit, zda jde o kryoglobulinemickou, či hypergamaglobulinemickou purpuru, jak v přehledovém článku popisují italští autoři (15).

1.2 Příčiny zvýšené koncentrace monoklonálních imunoglobulinů

Průkaz monoklonálního imunoglobulinu signalizuje přítomnost klonální expanze plazmocytů či lymfoplazmocytů. Diagnóza monoklonální gamapatie nejistého významu (monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS) je vyčleněna pro nález monoklonálního imunoglobulinu bez dalších projevů maligní nemoci. Jedná se o prekancerózu s možností transformace do maligní gamapatie. Riziko transformace činí zhruba 1 % za rok. Pokud je koncentrace monoklonálního imunoglobulinu roky stabilní, je to příznivé a pro tento typ užíváme termínu non-evolving. Případy, kdy se koncentrace monoklonálního imunoglobulinu postupně zvyšují, označujeme jako evolving; prognosticky jsou méně příznivé. MGUS má svá přesná, opakovaně publikovaná kritéria.

MGUS typu IgG a IgA, případně volných lehkých řetězců kappa či lambda má tendenci se vyvíjet do mnohočetného myelomu, zatímco MGUS typu IgM do Waldenströmovy makroglobulinemie, méně často do jiného low-grade B-lymfomu. Rozvoj MGUS typu IgM do mnohočetného myelomu typu IgM je extrémně vzácný. Vývoj MGUS ilustruje [schéma 1.2](#). Charakteristické projevy uvedených dvou hlavních

gamapatií shrnuje [tabulka 1.2](#). Podrobnosti o těchto chorobách jsou předmětem jiných publikací.

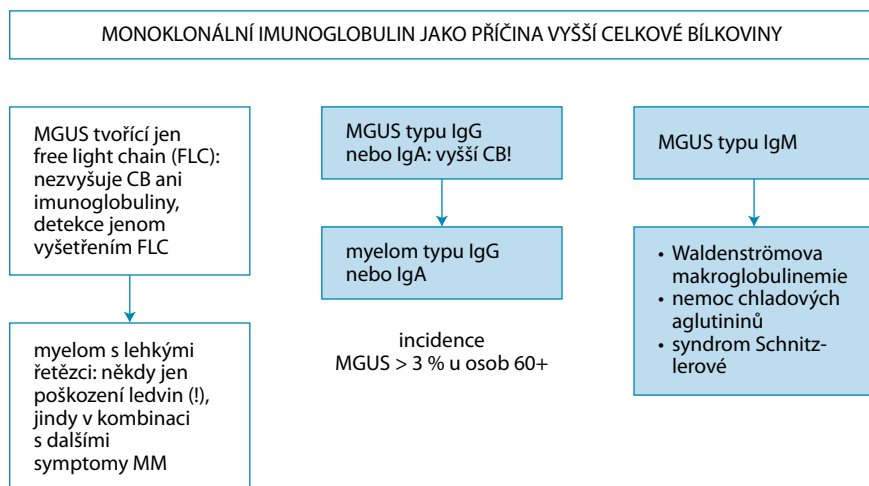


Schéma 1.2 Monoklonální imunoglobulin jako příčina vyšší celkové bílkoviny

Tab. 1.2 Obvyklé příznaky mnohočetného myelomu a Waldenströmovy makroglobulinemie

Mnohočetný myelom (MM) – způsobí jeden či více z uvedených symptomů:	Waldenströмова makroglobulinemie (MW) – způsobí jeden či více z uvedených symptomů:
Společné příznaky mnohočetného myelomu a Waldenströmovy makroglobulinemie	
• anemie, cytopenie	• anemie, cytopenie
• systémová zánětlivá reakce indukovaná MM; vysoký CRP (obvykle nízký prokalcitonin) = B-symptomy	• systémová zánětlivá reakce indukovaná MW; vysoký CRP (obvykle nízký prokalcitonin) = B-symptomy
• hyperviskozita	• hyperviskozita, krvácení z nosu a dásní při hyperviskozitě anebo získané von Willebrandově chorobě
• kryoglobulinemie	• kryoglobulinemie – nutnost odběru biochemie do předeřáté zkumavky (lázeň 37 °C)
• infekce při deficitu funkčních imunoglobulinů	• infekce při deficitu funkčních gamaglobulinů

Specifické příznaky mnohočetného myelomu, resp. Waldenströmovy makroglobulinemie	
postupně narůstající intenzita bolesti ve skeletu a přibývání dalších míst s bolestmi kostí (<i>syndrom zvyšujícího se utrpení při postupném utahování palečnic</i>) a následně patologické fraktury	symptomatická lymfadenopatie, případně splenomegalie
selhání ledvin s uremií	neuropatie
hyperkalcemie s typickou polyurií, dehydratací, renálním selháním a dalšími projevy hyperkalcemie	nemoc chladových aglutininů zhoršující se při horečce
míšní kompresivní syndromy s neurologickými projevy	další vzácné, monoklonálním imunoglobulinem IgM mediované příznaky
vzácné, monoklonálním imunoglobulinem IgG nebo IgA mediované příznaky	
trombocytopatie související s adhezí FLC na trombocytech	

Modře jsou uvedeny příznaky, které mají tyto nemoci společné, **červeně** pak příznaky specifické pro jednotlivé choroby. Každý pacient má svůj dominující příznak, kterým choroba dala o sobě vědět a kterým se obvykle přihlásí i při relapsu.

1.3 Studie, které analyzují příčinu vysoké hodnoty polyklonálních imunoglobulinů

Co je příčinou polyklonální hypergamaglobulinemie? Snad proto, že příčiny jsou tak moc divergentní, byla tato otázka do roku 2021 řešena pouze ve dvou studiích evidovaných v databázi PUBMED. Starší a doposud největší studie je tradičně z Mayo Clinic v USA. Autoři této studie analyzovali soubor 148 pacientů s polyklonální hypergamaglobulinemií s hodnotou gamaglobulinů vyšší než 30 g/l.

Pacienti s monoklonální gamaglobulinemií do této analýzy nebyli zařazeni. I vzhledem k roku publikace této studie je však zřejmé, že jde o analýzu před rozpoznáním a definováním nemoci zvané IgG4-related disease (IgG4-RD), protože tento termín se v analýze nevyskytuje. U 130 (88 %) pacientů byla identifikována jen jedna příčina polyklonální hypergamaglobulinemie.

Jednoznačně nejčastější příčinou byly choroby jater, které byly identifikovány u 79 (61 %) ze 130 pacientů. Druhé místo obsadily choroby spadající do kategorie systémových nemocí pojiva a autoimunity. Byly identifikovány jako příčina u 28 pacientů (22 %). Následovaly chronické infekce u osmi nemocných (6 %), hematologické choroby u šesti pacientů (5 %) a nehematologické malignity u čtyř nemocných (3 %). Jednotlivé skupiny se signifikantně nelišily mediánem koncentrace imunoglobulinů. Při mediánu sledování 67 měsíců přeživalo jen 90 ze 143 pacientů (63 %). Multivariátní analýza prokázala následující parametry, které snižovaly pravděpodobnost přežití: vyšší věk, nízká koncentrace albuminu a nízký počet trombocytů. U žádného z těchto 143 pacientů, kteří byli sledováni s polyklonální hypergamaglobulinemií, se nevyvinul

mnohočetný myelom ani jiné klonální plazmatické proliferace (16). Podrobně výsledky této analýzy uvádí [tabulka 1.3](#).

Druhou studii polyklonálního zvýšení imunoglobulinů zveřejnila hematologická skupina z Vancouver General Hospital až v roce 2021. Autoři analyzovali pacienty vyšetřené od října 2016 do listopadu 2017 (17). Do studie byli zařazeni pacienti, u nichž byly zvýšené polyklonální imunoglobuliny na hodnotu ≥ 20 g/l nebo imunoglobulin IgG na ≥ 20 g/l. Zjištěné diagnózy byly rozřazeny celkem do šesti kategorií, sedmá kategorie byla vyhrazena pro „jiné nemoci, nezařazené do předchozích“. Z této analýzy vzešlo poněkud odlišné pořadí příčin hypergamaglobulinemie než z analýzy Mayo Clinic:

1. autoimunitní nemoci včetně systémových nemocí pojiva 31,8 % (21 z 66),
2. krevní choroby včetně maligních 21,2 % (14 z 66),
3. s imunoglobulinem IgG4 asociované onemocnění 19,6 % (13 z 66),
4. nemoci jater včetně hepatitid 10,6 % (7 z 66),
5. infekční nemoci vyjma hepatitid 4,5 % (3 z 66),
6. nehematologické malignity 1,5 % (1 z 66),
7. jiné příčiny, nespádající do uvedených kategorií: 10,6 % (7 z 66).

Podrobně jsou jednotlivé choroby zjištěné v této studii, způsobující hypergamaglobulinemii, uvedeny v [tabulce 1.4](#). V uvedené analýze je početně hodně zastoupena choroba s anglickým názvem IgG4-related disease (IgG4-RD), česky „s imunoglobulinem IgG4 asociované onemocnění“, ač jinak je její incidence považována za nízkou. Při pohledu do Medline PUBMED na publikace prvního autora Erika Zhao je zřejmé, že se touto nemocí intenzivně zabývá a publikuje o ní. Je možné, že právě to za ním do nemocnice přivedlo i více pacientů s touto nemocí.

Od těchto dvou studií (16, 17) odvozujeme systematický přehled chorob s polyklonální hypergamaglobulinemií.

Tab. 1.3 Analýza 148 pacientů na Mayo Clinic publikovaná v roce 2001 (16)

Skupina nemocí s hypergamaglobulinemií	N	Počet pacientů s jednotlivými chorobami ze skupiny
1. skupina nemoci jater včetně virových hepatitid	79	13 autoimunitní hepatitida
		16 16× virové hepatitidy, z toho 15 způsobeno virem hepatitidy C
		17 primární biliární cirhóza
		7 primární sklerotizující cholangitida
		11 alkoholové poškození jater
		15 jiné hepatopatie
2. skupina systémové choroby pojiva	40	nejčastější Sjögrenův syndrom
		2. v pořadí revmatoidní artritida
		3. v pořadí systémový lupus erythematoses
		4. neklasifikovatelná onemocnění pojiva
3. skupina krevní onemocnění	13	6 pouze krevní choroba
		7 krevní choroba spolu se systémovým onemocněním pojiva
		5 low-grade B-lymfom
		2 high-grade T-lymfom
		3 chronická lymfocytární leukemie s velkými granulárními lymfocyty
		1 chronická myelomonocytární leukemie
		2 benigní lymfoproliferativní onemocnění
4. skupina infekční choroby mimo virové hepatitidy	8	4 1× samotný HIV, 3× HIV v kombinaci s hepatitidou B nebo C anebo navíc i syfilis
		4 1× bronchiektázie a infekce 1× pyelonefritida, 1× plicní TBC 1× endokarditida
5. skupina hematologické malignity	9	4 pouze nehematologická malignita
		5 nehematologická malignita kombinovaná s onemocněním jater či pojiva (hepatocelulární karcinom, ovariální karcinom, plicní karcinom, karcinom pankreatu a ledvin a chondrosarkom)
6. skupina jiná, do výše uvedených skupin nezařazená onemocnění	5	1× antropozoonóza, 4× příčina neobjasněna; u 2 ze 4 pacientů zařazených do skupiny „jiné s nepoznanou příčinou“ se vyvinulo lymfoproliferativní onemocnění
7. skupina kombinace více příčin, multifaktoriální etiologie	18	různé kombinace následujících chorob: systémové nemoci pojiva, choroby jater, hematologické choroby; u 4 pacientů kombinace Sjögrenova syndromu s lymfomy

Tab. 1.4 Analýza příčin hypergamaglobulinemie z Kanady (17)

Skupina nemocí s hypergamaglobulinemií	N	Počet pacientů s jednotlivými chorobami ze skupiny
1. skupina autoimunitní nemoci	21	5 Sjögrenův syndrom
		1 autoimunitní vaskulitida
		1 lupus erythematoses
		1 polymyalgia rheumatica
		1 revmatoidní artritida
		1 orbitální zánět
		1 Stillova nemoc dospělých
		1 eosinofilní granulomatóza s polyangiitidou
		9 nediferencovatelná nemoc pojivové tkáně
2. skupina hematologické choroby včetně malignit	14	1 T-cell large granular lymphocytic leukemia
		2 MonoMAC syndrom (GATA2 deficiency)
		1 Rosai-Dorfman-Destombes
		1 polycytemia vera
		1 kožní plazmocytóza
		1 susp. RAS-asociované autoimunitní myeloproliferativní onemocnění
		1 chlopenní hemolýza
		1 hyposideremická anemie, autoimunitní neutropenie
		1 chronická myeloidní leukemie
		2 hepatosplenický T-lymfom
		2 angioimunoblastický T-lymfom
3. skupina projevy nemoci asociované s imunoglobulinem IgG4 (IgG4-RD)	13	8 lymfadenopatie
		4 tubulointersticiální nefritida
		4 biliární postižení
		1 autoimunitní pankreatitida
		3 chronická sinusitida
		3 oční postižení
		1 intersticiální plicní proces
		1 IgG4 prostatitida

Skupina nemocí s hypergamaglobulinemií	N	Počet pacientů s jednotlivými chorobami ze skupiny	
4. skupina nemocí jater včetně virových hepatitid	7	3	steatóza
		2	aktivní hepatitida B
		1	autoimunitní hepatitida
		1	cirhóza při steatohepatitidě
5. skupina infekční choroby mimo virové hepatitidy	3	2	HIV
		1	endokarditida
6. skupina nehematologické malignity	1	1	nemalobuněčný plicní karcinom
7. skupina jiná onemocnění	7	7	diagnóza nejasná

1.4 Systematický přehled chorob s polyklonální hypergamaglobulinemií

Pro zapamatování je vhodné dobré didaktické členění. V tomto textu navrhneme členění do osmi skupin:

1. choroby jater,
2. autoimunitní choroby a systémové nemoci pojiva,
3. granulomatózní choroby (sarkoidóza) a vaskulitidy,
4. infekce a infekční záněty,
5. krevní choroby maligní i nemaligní,
6. karcinomy a sarkomy,
7. vzácné choroby, v jejichž etiopatogenezi má zásadní roli získaná porucha imunity, které ale nemají charakter autoimunitní či autoinflamatorní choroby; jedná se o následující čtyři nemoci: Castlemanova choroba, s imunoglobulinem IgG4 asociované onemocnění, idiopatická retroperitoneální fibróza a Rosaiova-Dorfmanova choroba,
8. jiné vzácnější příčiny polyklonální hypergamaglobulinemie.

1.4.1 Choroby jater

Choroby jater jsou dle analýzy Mayo Clinic nejčastější příčinou polyklonální hypergamaglobulinemie. Při méně závažných chorobách jater i počínající cirhóze bývají obvykle jen mírně zvýšené koncentrace imunoglobulinů, dominantně IgG, které nevedou k hyperviskozitě. Autoimunitní hepatitidy jsou často spojené s vysokými hodnotami imunoglobulinů. Někdy je autoimunitní hepatitida asociována s IgG4-RD.

Velmi vysoké koncentrace polyklonálních imunoglobulinů mohou být přítomny také u některých virových hepatitid, zejména hepatitidy C.

Příčinou poškození jater může být alkohol, dále pak nespecifické střevní záněty, cystická fibróza, Wilsonova choroba, hemochromatóza, deficit antitrypsinu nebo hepatotoxické léky či substance obecně.

Pokud při prvním vyšetření pacienta zjistíme zvýšené koncentrace polyklonálních imunoglobulinů a tato hyperimmunoglobulinemie je provázena zvýšením jaterních enzymů a případně koagulopatií, je třeba zapátrat po typu onemocnění jater, provést klasické sérologické vyšetření, ale i vyšetření autoprotilátek, které se používají k průkazu jaterních autoimunitních chorob, a pak také zobrazovací vyšetření a případně fibroscan (18–20), což znamená obrátit se na gastroenterology s prosbou o diferenciální diagnostiku. V některých případech alkoholické cirhózy jater bývají výrazně zvýšené polyklonální imunoglobuliny typu IgA (21).

V případě jaterních chorob je patofyziologie polyklonální hypergamaglobulinemie vysvětlována nedostatečnou očistou portální krve v játrech. Za fyziologického stavu jsou antigeny přicházející portálním oběhem vychytány v játrech Kupfferovými buňkami a dále do systémového oběhu se nedostávají. Při poruše funkce jater tyto antigeny přicházející cestou vena portae projdou přes játra do jaterních žil a do dolní duté žíly a následně putují do celého těla; jsou příčinou nespecifické B-buněčné stimulace, a tedy polyklonální hypergamaglobulinemie. Již před mnoha lety bylo v pokusech na zvířatech prokázáno, že experimentální vytvoření zkratů mezi vena portae a systémovými žilami vedlo k polyklonální hypergamaglobulinemii (22, 23).

1.4.2 Autoimunitní choroby a systémové nemoci pojiva

Polyklonální hypergamaglobulinemie u autoimunitních onemocnění byla popsána již před několika desítkami let (24, 25).

Mezi systémovými chorobami pojiva s typicky vysokými hodnotami polyklonálních imunoglobulinů dominují dvě nemoci: Sjögrenův syndrom (SS) primární či sekundární a systémový lupus erythematos (SLE).

Hypergamaglobulinemie je nejběžnějším laboratorním projevem, pozorovaným asi u poloviny pacientů se SS. Její přetrvávající přítomnost i při léčbě je asociována s postižením vývodů slinných žláz a se zasažením solidních orgánů; nejčastěji jsou přítomny neurologické poruchy, postižení plic, pleury a ledvin. Při provádění diferenciální diagnostiky zejména vysokých hodnot imunoglobulinů typu IgG v séru a podezření na SS je vhodné se zaměřit na klinické projevy, k nimž řadíme xeroftalmii a xerostomii; je tedy třeba ptát se pacientů na množství slin a slz a vyšetřit pohmatem a ultrazvukem příslušné žlázy se zevní sekrecí. K dalším klinickým projevům patří Raynaudův fenomén, artralgie až artritidy. Laboratorně lze vyšetřit soubor autoprotilátek: ANF (= ANA), anti-Ro (= anti-SS-A) a anti-La (= anti-SS-B), které by měly být laboratorním kritériem pro diagnostiku SS. V případě tohoto syndromu je vhodné připomenout, že kontinuální B-buněčná aktivace může vést ke klonální proliferaci a ke zvýšenému riziku vzniku lymfomu, nejčastěji lymfoplazmocytárního. V některých případech lze pozorovat hypergamaglobulinemickou purpuru jako kožní projev vysoké koncentrace imunoglobulinů typu IgG anebo kožní projevy kryoglobulinů. Histologicky se většinou jedná o leukocytoklastickou vaskulitidu (26–28).

Při podezření na SLE je vhodné provést zhodnocení přítomnosti autoprotilátek ANA, anti-dsDNA, anti-ENA, pro aktivitu SLE i koncentrace složek komplementu. Pokles C3 a C4 složky komplementu vede k podezření na floridní SLE. V některých případech

hypergamaglobulinemie je složité rozlišit mezi lupus hepatitidou jako manifestací SLE a autoimunitní hepatitidou (AIH), protože obě klinické jednotky mohou mít společné rysy, jako jsou pozitivita ANA, artralgie a hypergamaglobulinemie, zvýšené hodnoty jaterních enzymů a dobrá odezva na léčbu glukokortikoidy. Někteří autoři upozorňují na skutečnost, že až dvě třetiny pacientů se SLE s abnormálními jaterními testy mohou splňovat jednoduchá kritéria pro AIH, zatímco pouze 14 % mělo histopatologický nálezh AIH, což ilustruje, že pouze provedení a zhodnocení jaterní biopsie může vést k definitivnímu rozlišení mezi SLE a AIH (29).

Polyklonální zvýšení imunoglobulinů provází i ostatní zánětlivé autoimunitní nemoci pojiva, kam můžeme řadit revmatoidní artritidu, dermatomyositidu, polymyositidu a skupinu spondylartropatií, a proto je vhodné zvažovat diferenciálně diagnosticky i tato onemocnění (30, 31).

Revmatická polymyalgie je nejčastějším zánětlivým revmatologickým onemocněním staršího věku, u kterého můžeme také pozorovat polyklonální hypergamaglobulinemii. Toto onemocnění je charakteristické proximální svalovou slabostí a laboratorně přítomností vyšších hodnot CRP a vyšší hodnotou sedimentace erytrocytů. Projevy revmatické polymyalgie bývají často společné s obrovskobuněčnou arteritidou (large vessel vasculitis, vaskulitida velkých tepen), tedy zánětlivou infiltrací stěny velkých tepen, kterou lze vedle klinických projevů v současné době dobře diagnostikovat pomocí PET/CT či PET/MR vyšetření (32–36).

1.4.3 Granulomatózní choroby (sarkoidóza) a vaskulitidy

Zde je nutno v první řadě zmínit sarkoidózu, která nemá jen plicní formu, protože se jedná o systémové granulomatózní onemocnění. I tato nemoc je spojená se zvýšenou hodnotou imunoglobulinů, jak již bylo popsáno před několika desítkami let (37–44). Hypergamaglobulinemie je u sarkoidózy pravidelným nálezem a obvykle se zjišťuje zvýšení hodnot IgG, IgA i IgM bez monoklonální gamapatie.

Naštěstí méně časté než výše uvedená sarkoidóza je onemocnění patřící mezi ANCA-asociované vaskulitidy, nazývané eosinofilní granulomatóza s polyangiitidou (Churgův-Straussův syndrom). Tato choroba může být také provázena výraznou polyklonální hypergamaglobulinemií s vysokou hladinou IgE. Dle některých studií má část těchto pacientů negativní protilátky proti cytoplazmě neutrofilních granulocytů; tyto případy se dostávají k diferenciální diagnóze k hematologovi jako eosinofilie a polyklonální hypergamaglobulinemie. Do této kategorie se řadí i další vaskulitidy, u nichž je obvykle trvale zvýšená hodnota CRP, jako například obrovskobuněčná arteritida. Vaskulitidy také způsobují polyklonální hypergamaglobulinemii, jak popisují četné české i zahraniční publikace (44–55).

1.4.4 Infekce a infekční záněty

Polyklonální hypergamaglobulinemie je přítomna až v polovině případů infekce HIV před zahájením antiretrovirové léčby. Infekce virem HIV redukuje paměťové B-buňky a aktivuje naivní B-buňky. Infekce virem HIV může způsobit velmi výrazný vzestup polyklonálních imunoglobulinů, a v důsledku toho i celkové bílkoviny, jejíž hodnota přesáhne hranici 100 g/l, jak jsme viděli u našich pacientů a jak popisuje odborná literatura.

Všechny ostatní chronické infekce však mohou rovněž způsobit zvýšení hodnoty imunoglobulinů. Namátkově jmenujeme endokarditidy, chronické pyelonefritidy, osteomyelitidy, ale také chronické infekce implantátů a samozřejmě i klasickou tuberkulózu či atypické mykobakteriózy (56–63).

1.4.5 Krevní choroby maligní i nemaligní

K polyklonálnímu zvýšení imunoglobulinů dochází typicky u některých T-lymfomů. Již dávno to bylo popsáno u angioimunoblastického T-lymfomu, dříve nazývaného angioimunoblastická T-lymfadenopatie s dysproteinemií. V případě angioimunoblastického T-lymfomu se zvýšené koncentrace popisují až u 70 % pacientů, u pacientů s chronickou lymfocytární leukemií z velkých granulárních lymfocytů je to o něco méně často, udává se 40–50 %. Tato leukemie je však podstatně vzácnější než chronická B-lymfatická leukemie, pro niž je typický nedostatek imunoglobulinů (64–67).

B-lymfoproliferace, které jsou podstatně častější než T-lymfoproliferace, nejsou typické zvýšenou hodnotou imunoglobulinů, ale v některých případech dochází i u těchto chorob ke zvýšené produkci IL-6 a tito pacienti s B-buněčnými lymfoproliferacemi měli zvýšené hodnoty imunoglobulinů; popisují je kazuistiky (68).

Další, naštěstí vzácnou chorobou spojenou s polyklonálním zmnožením imunoglobulinů je autoimunitní lymfoproliferativní syndrom. Autoimunitní lymfoproliferativní syndrom je vrozené nemaligní lymfoproliferativní onemocnění charakterizované heterozygotní mutací v oblasti FAS-mediované signální cesty apoptózy. Tento defekt způsobuje expanzi a akumulaci autoreaktivních CD4⁺ a CD8⁺ (double-negativních) T-buněk, což vede k cytopenii, splenomegalii, lymfadenopatii, rozvoji autoimunitních chorob a celoživotně zvýšenému riziku vzniku lymfomu (69–71).

Vyšší hodnoty polyklonálních imunoglobulinů lze pak nalézt asi u třetiny pacientů s myelodysplastickým syndromem (MDS) a u 66 % pacientů s chronickou myelomonocytární leukemií (72).

1.4.6 Karcinomy a sarkomy

Karcinomy a sarkomy nejsou běžně provázené polyklonální hypergamaglobulinemií jako angioimunoblastický T-lymfom, ale občas mohou indukovat imunologickou reakci, která vede k polyklonálnímu zvýšení koncentrace imunoglobulinů. V některých případech byla prokázána produkce IL-6 tumorem. Jsou to tedy spíše výjimečné projevy těchto chorob, ale vyskytují se, jak dokladují popisy případů (73, 74).

Ze všech zemí Evropy je právě v České republice nejvyšší výskyt tumoru ledviny, jenž je zánětlivou reakcí provázen relativně často (75). Proto při nejasné zánětlivé reakci a případné hyperimmunoglobulinemii a zvýšené sedimentaci erytrocytů je vhodné provést sonografii ledvin. Dále se zvýšené hodnoty imunoglobulinů popisují nepravidelně u tumorů jater a ovarií. Pokud se hypergamaglobulinemie u karcinomu či sarkomu vyskytne, je obvykle provázena i systémovou zánětlivou reakcí.

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

Castlemanova choroba je historický a stále používaný název pro imunitně mediovanou chorobu, rozpoznanou již před rokem 2000. Její lokalizovaný typ má obvykle formu hyalinně-vaskulární a nemá prokazatelné humorální markery, tedy jej obvykle neprovází hypergamaglobulinemie, zatímco multicentrická forma je pravidelně provázena hypergamaglobulinemií a známkami zánětu (76, 77).

S imunoglobulinem IgG4 asociovaná choroba je naproti tomu nemocí novou, definovanou až v roce 2012. Může postihovat téměř všechny orgány těla. Její diagnostika vyžaduje barvení na IgG4-pozitivní plazmocyty a stanovení koncentrace subtypů imunoglobulinu IgG (IgG1 až IgG4). Jak vyplývá z názvu nemoci, důležitá je právě koncentrace subtypu imunoglobulinu IgG označovaná jako IgG4 v séru (78). Takové vyšetření však provádějí pouze specializované imunologické laboratoře.

Znaky výše popsané choroby jsou prokazatelné asi u 50 % nemocných s idiopatickou retroperitoneální fibrózou, a tak i tuto nemoc je nutno zařadit sem do skupiny pod názvem „s IgG4-RD asociovaná retroperitoneální fibróza“. V případech, kdy se uvedenou asociací nepodaří prokázat, používáme označení idiopatická retroperitoneální fibróza.

Čtvrtou nemocí, kterou řadíme do této skupiny, je Rosaiova-Dorfmanova choroba (79). U ní je zvažována jak reaktivní nemaligní etiologie, tak i klonální maligní původ.

Všechny tyto čtyři nemoci mají mnoho společného: Nezřídka je nelze od sebe odlišit a není jasné, zda se vzájemně překrývají či zda mají společnou etiologii. Jak při morfologickém hodnocení Castlemanovy nemoci, tak při morfologickém hodnocení Rosaiovy-Dorfmanovy nemoci se často popisuje přítomnost IgG4-pozitivních plazmatických buněk. Uvedené čtyři nemoci mají i některé společné léčebné postupy. U všech je účinná léčba rituximabem, případně imunosupresivy, cyklosporinem, cyklofosfamidem anebo sirolimem či mykofenolát mofetilem. Některé léky jsou však účinné jen u jedné z nich, například siltuximab je účinný jen u Castlemanovy choroby, zatímco kladribin jen u Rosaiovy-Dorfmanovy choroby. Proto se v dalších kapitolách budeme věnovat právě těmto čtyřem nemocem.

1.4.8 Jiné vzácnější příčiny polyklonální hypergamaglobulinemie

Existují ještě četné další choroby, které jsou spojené s polyklonální hypergamaglobulinemií, ty zde ovšem nejsou dále rozebírány. Do této kategorie lze zařadit Gaucherovu chorobu (80, 81) a některé další velmi vzácné nemoci. Nejpodrobnější výčet všech nemocí, u nichž byly popsány zvýšené hodnoty imunoglobulinů, zveřejnili francouzští autoři. Analyzovali databáze medicínské literatury z let 1969–2017 (82). Problém je, že v průběhu let 1969–2017 se zásadně měnila diagnostická kritéria četných chorob a jejich názvosloví, což limituje použitelnost výsledků uvedené analýzy. Pro ilustraci spektra nemocí, které vedou k hypergamaglobulinemii, uvádíme pouze analýzy dvou souborů (viz tab. 1.3 a 1.4). Erik Zhao a spoluautoři ve své práci „Polyclonal hypergammaglobulinemia: assessment, clinical interpretation and management“ rozdělují