ZÁPADOČESKÁ UNIVERZITA V PLZNI
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2024 **Michal Jindra**

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví B5345

Michal Jindra

Studijní obor: Laboratorní diagnostika ve zdravotnictví

(B0914P30004)

MONOKLONÁLNÍ GAMAPATIE V OSTEOLOGICKÉ AMBULANCI – FREKVENCE, VÝVOJ V ČASE, LABORATORNÍ PROFIL PACIENTŮ S MGUS A MNOHOČETNÝM MYELOMEM

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Richard Pikner, Ph.D.

ZÁPADOČESKÁ UNIVERZITA V PLZNI
Fakulta zdravotnických studií
Akademický rok: 2023/2024

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE
(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení:	**Michal JINDRA**
Osobní číslo:	**Z21B0186P**
Studijní program:	**B0914P360004 Laboratorní diagnostika ve zdravotnictví**
Téma práce:	**Monoklonální gamapatie v osteologické ambulanci – frekvence, vývoj v čase, laboratorní profil pacientů s MGUS a mnohočetným myelomem**
Zadávající katedra:	**Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví**

Zásady pro vypracování

Zpracovat rešerši a uvést teoretická východiska kvalifikační práce.
Stanovit výzkumný cíl kvalifikační práce.
Zpracovat teoreticko-empirickou/ teoretickou řešení kvalifikační práci dle požadavků FZS.
Popsat metodiku kvalifikační práce.
Vypracovat diskuzi a závěr kvalifikační práce.
Dodržet formální úpravu kvalifikační práce dle požadavků FZS.
Dodržet citační normu (ISO) a jednotný citační styl v celé kvalifikační práci.

Rozsah bakalářské práce:
Rozsah grafických prací:
Forma zpracování bakalářské práce: **elektronická**

Seznam doporučené literatury:

RACEK, J., Rajdl D. a kol.: Klinická biochemie. Třetí,přepracované vydání Galén, Praha, 2021
Rosen J.C. et al , 2018. Index. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism* [online]. B.m.: John Wiley & Sons, Ltd, s. 1–1043 ISBN 978-1-118-45388-9
CALVI, Laura M a Lorenz C HOFBAUER, 2019. A Novel Strategy for Repairing Multiple Myeloma Bone Lesions: Lessons From Murine Models. *Journal of Bone and Mineral Research* [online]. **34**(5), 781–782. ISSN 1523-4681.
KIM, Matthew J., Rodrigo J. VALDERRÁBANO a Joy Y. WU, 2022. Osteoblast Lineage Support of Hematopoiesis in Health and Disease. *Journal of Bone and Mineral Research* [online]. **37**(10), 1823–1842. ISSN 1523-4681.
VÁVROVÁ, J., P. KUŠNIEROVÁ, V. MAISNAR a L. ŠOLCOVÁ, 2020. Doporučení České společnosti klinické biochemie a České myelomové skupiny k laboratorní diagnostice monoklonálních gamapatií. *Klin. Biochem. Metab.* **28**(1), 26–34. ISSN 1210-7921.

Vedoucí bakalářské práce: **MUDr. Richard Pikner, Ph.D.**
Katedra záchranářství, diagnostických oborů
a veřejného zdravotnictví

Datum zadání bakalářské práce: **15. června 2023**
Termín odevzdání bakalářské práce: **31. března 2024**

L.S.

Ing. Jan Beránek, MBA
děkan

Mgr. Stanislava Reichertová
vedoucí katedry

V Plzni dne 31. ledna 2024

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval/a samostatně a všechny použité prameny jsem uvedl/a v seznamu použitých zdrojů.

V Plzni dne 25.3.2024

……

vlastnoruční podpis

Abstrakt

Příjmení a jméno: Jindra Michal

Katedra: Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví

Název práce: Monoklonální gamapatie v osteologické ambulanci – frekvence, vývoj v čase, laboratorní profil pacientů s MGUS a mnohočetným myelomem

Vedoucí práce: MUDr. Richard Pikner, PhD.

Počet stran – číslované: 50

Počet stran – nečíslované: 20

Počet příloh: 0

Počet titulů použité literatury: 33

Klíčová slova: Kostní metabolismus, kostní novotvorba a resorpce, osteoporóza, monoklonální gamapatie nejasného významu, paraprotein, mnohočetný myelom

Souhrn:

Práce analyzovala četnost, typ MGUS a mnohočetným myelomem v souboru pacientů podstupující vyšetření kostní denzitometrie. Zhodnotila frekvenci osteoporózy a stav kostního metabolismu u MGUS. V období let 2009-2016 bylo celkem na kostní ambulanci vyšetřeno 7 896 pacientů (6 793 žen, 1 103 mužů), průměrného věku 70, 37, medián 71 let. Ve zkoumaném souboru byla pozitivita paraproteinu 3,67 % MGUS se diagnostikoval u celkem 281 pacientů, frekvence MGUS činila 3,56 % (5,26 % mužů a 3,26 % žen) V souboru bylo identifikováno 269 pacientů s koncentrací paraproteinu do 15 g/l, 14 pacientů s koncentrací mezi 15,1-30,0 g/l a 7 s paraproteinem nad 30,1 g/l. Denzitometrie byla provedena u 254 pacientů s paraproteinem. Osteoporóza byla zjištěna u 31,35 % žen a 18,75 % mužů s paraproteinem do 15,0 g/l a patologicky zvýšenou kostní resorpci jsme nalezli 2,70 % žen, 12,50 % mužů a patologicky zvýšenou novotvorbu u 3,24 % žen, 6,25 % mužů. V souboru 269 paraproteinů do 15 g/l jsme identifikovali pouze 1 pacienta s mnohočetným myelomem. Při hodnotách paraproteinu do 15,0 g/l lze s 95,37 % specificitou potvrdit MGUS. U hodnot nad 30,1 g/l je 66,67 % senzitivita pro diagnózu mnohočetným myelomem. Analýza ukázala běžnou frekvenci a distribuci typů paraproteinů v rámci věkových kategorií, přičemž pacienti s paraproteinem vykazovali vyšší výskyt osteoporózy, avšak bez zvýšené frekvence patologických hodnot kostního obratu.

Abstract

Surname and name: Jindra Michal

Department: Department of Rescue Services, Diagnostic Fields and Public Health

Title of thesis: Monoclonal gammopathy in an osteological outpatient clinic – frequency, evolution in time, laboratory profile of patients with MGUS and multiple myeloma

Consultant: MUDr. Richard Pikner, PhD.

Number of pages – numbered: 50

Number of pages – unnumbered: 20

Number of appendices: 0

Number of literature items used: 33

Keywords: bone metabolism, bone formation and resorption, osteoporosis, monoclonal gammopathy of undetermined significance, paraprotein, multiple myeloma

Summary:

The study analyzed the frequency, type of MGUS, and multiple myeloma in a cohort of patients undergoing bone densitometry examination. It evaluated the frequency of osteoporosis and bone metabolism status in MGUS. From 2009-2016, a total of 7,896 patients (6,793 women, 1,103 men) with an average age of 70.37, median 71 years, were examined at the bone clinic. In the examined cohort, 3.67 % of patients were positive for paraprotein, with a total of 281 patients diagnosed with MGUS, making the frequency of MGUS 3.56 % (5.26 % in men and 3.26 % in women). In the cohort, 269 patients were identified with a paraprotein concentration of up to 15 g/l, 14 patients with concentrations between 15.1-30.0 g/l, and 7 with paraprotein over 30.1 g/l. Densitometry was performed on 254 patients with paraprotein. Osteoporosis was found in 31.35 % of women and 18.75 % of men with paraprotein up to 15.0 g/l, and pathologically increased bone resorption was found in 2.70 % of women, 12.50 % of men, and pathologically increased bone formation in 3.24 % of women, 6.25 % of men. In the group of 269 paraproteins up to 15 g/l, only 1 patient with multiple myeloma was identified. With paraprotein values up to 15.0 g/l, MGUS can be confirmed with 95.37% specificity. For values above 30.1 g/l, the sensitivity for diagnosing multiple myeloma is 66.67 %. The analysis showed the common frequency and distribution of paraprotein types across age categories, with patients with paraprotein showing a higher incidence of osteoporosis, but without an increased frequency of pathological bone turnover values.

Předmluva

Tato bakalářská práce vznikla jako jedno z požadavků pro úspěšné dokončení bakalářského studia. Jejím hlavním cílem je poskytnout hlubší pochopení dopadu monoklonální gamapatie nejasného významu a mnohočetného myelomu na kostní metabolismus a případnou souvislost s osteoporózou. Práce si klade za úkol seznámit s problematikou monoklonální gamapatie nejasného významu a mnohočetného myelomu a přiblížit mu jejich důsledky a možné vlivy na kostní zdraví.

Poděkování

Rád bych vyjádřil upřímné díky MUDr. Richardu Piknerovi, PhD., za jeho odborné vedení, profesionální přístup, věnovaný čas a cenné rady. Dále bych chtěl poděkovat Ing. et Mgr. Martě Studecké, RNDr. Zlatě Douškové a celému kolektivu zdravotních sester osteologické ambulance Klatovské nemocnice za přípravu dat a jejich anonymizaci.

OBSAH

SEZNAM GRAFŮ 11
SEZNAM OBRÁZKŮ 12
SEZNAM TABULEK 13
SEZNAM ZKRATEK 14
ÚVOD 17
TEORETICKÁ ČÁST 18
1 KOSTNÍ METABOLISMUS 18
1.1 Kostní obrat 19
1.2 Kostní markery 20
1.2.1 Markery kostní novotvorby 20
1.2.2 Markery kostní resorpce 21
2 OSTEOPORÓZA 21
2.1 Osteoporóza v klinickém kontextu 22
3 MONOKLONÁLNÍ GAMAPATIE NEJASNÉHO VÝZNAMU (MGUS) 24
3.1 MGUS typu IgM (lymfoplazmocytární) 25
3.2 MGUS typu non-IgM (plazmocytární) 26
3.2.1 Non-IgM MGUS tvořen lehkými řetězci 26
3.2.2 Diagnostika Non-IgM MGUS 27
3.3 Patogeneze MGUS 28
3.4 Diagnostika MGUS a její kritéria 28
3.4.1 Elektroforéza proteinů 30
4 MONOKLONÁLNÍ GAMAPATIE KLINICKÉHO VÝZNAMU (MGCS) 31
4.1 Porucha homeostázy spojena s MGCS 31
4.2 Neurologická poškození spojeny s MGCS 32
4.3 Bulózní kožní poškození spojeny s MGCS 32
4.4 Monoklonální gamapatie renálního významu (MGRS) 32
4.5 Léčba MGCS 33
5 DOUTNAJÍCÍ MNOHOČETNÝ MYELOM 34
5.1 Definice SMM 34
5.2 Léčba SMM 35
6 MNOHOČETNÝ MYELOM (MM) 36
6.1 CRAB 36
6.1.1 Hyperkalcémie 36
6.1.2 Renální poškození 37
6.1.3 Anémie 37

6.1.4 Onemocnění skeletu ... 38
6.2 Multiple myeloma bone disease (MMBD) ... 38
6.2.1 Patofyziologický mechanismus ... 38
6.2.2 Zobrazovací metody v diagnostice MMBD ... 40
6.2.3 Léčba MMBD ... 41
6.3 Diagnostika MM ... 42
6.4 Léčba MM ... 43
PRAKTICKÁ ČÁST ... 44
7 CÍL A ÚKOLY PRÁCE ... 44
7.1 Hlavní cíl ... 44
7.2 Dílčí cíle ... 44
8 VÝZKUMNÉ PROBLÉMY/OTÁZKY ... 45
9 CHARAKTERISTIKA SLEDOVANÉHO SOUBORU ... 46
10 METODIKA PRÁCE ... 47
11 ANALÝZA A INTERPRETACE VÝSLEDKŮ ... 50
11.1 Laboratorní profil pacienta ... 50
11.3 Frekvence v populaci ... 52
11.4 Četnost zastoupení typů a tříd monoklonálních proteinů ... 53
11.5 Četnost paraproteinu dle koncentrace a zastoupení mnohočetného myelomu v kategoriích ... 53
11.6 Hodnocení kostních markeru PINP a CTX-I ... 54
11.6.1 Výsledky pacientů s koncentrací monoklonálního proteinu do 15,0 g/l ... 54
11.6.2 Výsledky pacientů s koncentrací monoklonálního proteinu od 15,1 do 30,0 g/l 56
11.6.3 Výsledky pacientů s koncentrací monoklonálního proteinu nad 30,1 g/l ... 57
11.7 Vyhodnocení výsledků četnosti osteoporózy na základě BMD ... 58
11.7.1 Výsledky BMD pacientů s koncentrací monoklonálního proteinu do 15,0 g/l 58
11.7.2 Výsledky BMD pacientů s koncentrací monoklonálního proteinu od 15,1 do 30,0 g/l 60
11.7.3 Výsledky BMD pacientů s koncentrací monoklonálního proteinu nad 30,1 g/l 62
DISKUZE ... 64
ZÁVĚR ... 66
SEZNAM LITERATURY ... 67

SEZNAM GRAFŮ

Graf 1 - Procentuální genderové rozdělení vyšetřených pacientů 50
Graf 2 - Věkové rozložení mužů 51
Graf 3 - Věkové rozložení žen 51
Graf 4 - Procentuální četnost nálezu paraproteinu 52

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 - Porovnání obratle s normální BMD (vlevo) s obratlem postiženým osteoporózou (vpravo) 22

Obrázek 2 - Patofyziologie u mnohočetného myelomu. Onemocnění kostí spojené s myelomem způsobuje narušení rovnováhy mezi tvorbou a rozkladem kostní hmoty. Hlavními mechanismy jsou poruchy v systému RANK/RANK-Ligand/osteoprotegerin (OPG), které vedou k nadměrné resorpci kostí. Buňky myelomu ovlivňují produkci proteinů a cytokinů, které podporují aktivitu osteoklastů a brání tvorbě nové kostní hmoty..... 40

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 - Referenční meze pro klinické využití CTX-I a PINP v České republice pro imunoanalytický systém firmy Roche 21
Tabulka 2 - Hodnocení BMD dle WHO 22
Tabulka 3 - Referenční meze stanovovaných analytů dle OKL Klatovská nemocnice, a.s. 49
Tabulka 4 - Výsledky podezření na paraprotein u pacientů 52
Tabulka 5 - Četnost typů a tříd paraproteinu 53
Tabulka 6 - Četnost paraproteinu dle koncentrace a zastoupení mnohočetného myelomu v kategoriích určených koncentrací monoklonálního proteinu 53
Tabulka 7 - Výsledky P1NP u pacientů s koncentrací monoklonálního proteinu do 15,0 g/l 54
Tabulka 8 - Výsledky CTX-I u pacientů s koncentrací monoklonálního proteinu do 15,0 g/l 55
Tabulka 9 - Výsledky PINP pacientů s koncentrací monoklonálního proteinu od 15,1 do 30,0 g/l 56
Tabulka 10 - Výsledky CTX-I pacientů s koncentrací monoklonálního proteinu od 15,1 do 30,0 g/l 56
Tabulka 11 - Výsledky PINP pacientů s koncentrací monoklonálního proteinu nad 30 g/l 57
Tabulka 12 - Výsledky CTX-I pacientů s koncentrací monoklonálního proteinu nad 30,1 g/l 57
Tabulka 13 - Četnost a lokalita výskytu osteoporózy u pacientů s koncentrací monoklonálního proteinu do 15,0 g/l na základě BMD 58
Tabulka 14 - Četnost a lokalita výskytu osteoporózy u pacientů s koncentrací monoklonálního proteinu od 15,1 do 30,0 g/l na základě BMD 60
Tabulka 15 - Četnost a lokalita výskytu osteoporózy u pacientů s koncentrací monoklonálního proteinu nad 30,1 g/l 62

SEZNAM ZKRATEK

AL ..... Amyloidóza lehkých řetězců imunoglobulinu

APRIL ..... A Proliferation-inducing Ligand (ligand indukující proliferaci)

BAFF ..... B-cell Activating Factor (aktivující faktor B-lymfocytů)

BMA ..... Bone Marrow Aspiration (aspirace kostní dřeně)

BMB ..... Bone Marrow Biopsy (biopsie kostní dřeně)

BMPCs ..... Bone Marrow Plasma Cells (plazmatické buňky kostní dřeně)

BMD ..... Bone Mineral Density (hustota minerálů kosti)

CBC ..... Complete Blood Count (úplný krevní obraz)

CT ..... Computed Tomography (počítačová tomografie)

CTX ..... C-terminal Telopeptide of Type I Collagen (C-terminální telopeptid typu I kolagenu)

FCL ..... Free Light Chains (volné lehké řetězce)

FLC-MGUS ..... Free Light Chains Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (monoklonální gamapatie volných lehkých řetězců nejasného významu)

HSC ..... Hematopoietic Stem Cells (hematopoetické kmenové buňky)

ICTP ..... C-terminal Telopeptide of Type I Collagen (C-terminální telopeptid typu I kolagenu)

IHC ..... Immunohistochemistry (imunohistochemie)

MDE ..... Myeloma Defining Event (událost definující myelom)

MGCS ..... Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance (monoklonální gamapatie klinického významu)

MGUS ..... Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (monoklonální gamapatie nejasného významu)

MGRS ..... Monoclonal Gammopathy of Renal Significance (monoklonální gamapatie s renálním významem)

MIg ..... Monoklonální Imunoglobulin

MM ..... Multiple Myeloma (mnohočetný myelom)

MMBD ..... Multiple Myeloma Bone Disease

MMP9 ..... enzym Matrix Metalloproteinase 9

MRI/MR ..... Magnetická Rezonance

NTX ..... N-terminal Telopeptide of Type I Collagen (N-terminální telopeptid typu I kolagenu)

OAFs ..... Osteoclast Activating Factors (faktory aktivující osteoklasty)

OPG ..... Cytokin Osteoprotegerin

PLC ..... Plasma Cell Leukemia (leukémie plazmatických buněk)

PICP ..... Procollagen I C-terminal propeptide (C-terminální propeptid kolagenu I)

PINP ..... Procollagen I N-terminal Propeptide (N-terminální propeptid kolagenu I)

PTH ..... Parathyroid Hormone (paratyreoidální hormon)

PTHrP ..... Parathyroid Hormone-related Protein (protein související s paratyreoideálním hormonem)

RANKL ..... Receptor Activator of Nuclear Factor κ B ligand (ligand receptoru aktivátoru jaderného faktoru κ B)

RTG ..... Rentgen

SMM ..... Smoldering Multiple Myeloma (doutnající mnohočetný myelom)

SPEP ..... Serum Protein Electrophoresis (elektroforéza sérových proteinů)

TGFß ..... Transforming Growth Factor Beta (transformující růstový faktor beta)

TRAP 5b ..... Tartrate-Resistant Acid Phosphatase 5b (kyselá fosfatáza odolná vůči tartrátu typu 5b)

WM ..... Waldenströmova makroglobulinemie

ÚVOD

Monoklonální gamapatie a mnohočetný myelom jsou onemocnění, která významně ovlivňují kostní metabolismus a představují vážnou zdravotní výzvu. Tato bakalářská práce se zaměřuje na analýzu četnosti monoklonální gamapatie ve skupině pacientek a pacientů indikovaných k vyšetření kostní denzitometrie. Kromě zhodnocení závažnosti monoklonální gamapatie analyzuje souvislost s výskytem osteoporózy a změna kostního metabolismu

Teoretická část práce se zabývá problematikou kostního metabolismu, kostního obratu a pojmu osteoporóza, která představuje vážné onemocnění charakterizované oslabenou strukturou kostí a zvýšeným rizikem zlomenin. Dále práce popisuje monoklonální gamapatií nejasného významu, poskytuje detailní informace o její klasifikaci, rizikových faktorech progrese a klinickém významu. Zaměřuje se i na klinický význam monoklonální gamapatie, její přechod na doutnající myelom a konečně na samotný mnohočetný myelom. Na závěr je pozornost věnována tématu multiple myeloma bone disease, a to především patofyziologii a mechanismům vzájemného ovlivnění hematopoetického a kostního metabolismu.

Praktická část práce si klade několik otázek, které se zaměřují na frekvenci pozitivity paraproteinu u osteologických pacientů, věkovou kategorii, ve které je paraprotein nejčastěji zachycen, a na vztah mezi výskytem mnohočetného myelomu a koncentrací paraproteinu. Dále se zajímáme o frekvenci osteoporózy u pacientů s paraproteinem na základě naměřených hodnot BMD a o výskyt patologicky zvýšeného kostního obratu měřeného pomocí kostních markerů CTX-I a PINP.

Cílem této bakalářské práce je analyzovat význam monoklonální gamapatie, mnohočetného myelomu a jejich dopadu na zdraví kostí lidského těla. Práce si klade za cíl přispět k lepšímu porozumění souvislostí mezi těmito onemocněními a osteoporózou.

TEORETICKÁ ČÁST

1 KOSTNÍ METABOLISMUS

Lidské tělo obsahuje přibližně 220 kostí, které tvoří asi 15 % jeho hmotnosti. Kromě toho, že jsou klíčovou součástí pohybového aparátu, kosti jsou také aktivně zapojené do metabolických procesů. Průběžně dochází k jejich rozkladu a tvorbě nové kostní tkáně v procesu zvaném remodelace, který umožňuje opravy mikro a makro poškození a adaptaci na dlouhodobé zatížení, například u atletů. Kostní struktura slouží pro biomechanickou oporu, poskytuje prostředí pro vývoj krvetvorných buněk a funguje jako zásobárna důležitých minerálů, čímž přispívá k udržení minerální rovnováhy v těle. (Pikner, 2022)

Kost se skládá z vody (8 %), anorganických (70 %) a organických (22 %) složek. Základem anorganické složky je hydroxyapatit $Ca_{10(}PO_4)_6(OH)_2$ a minerální soli jako fosforečnan a uhličitan vápenatý a hořečnatý, zinek, fluorid, stroncium. Organická složka, nazývaná osteoid, je převážně tvořena kolagenem typu I (90 %), avšak obsahuje také kolageny V, VI, VIII a XII a další nekolagenní molekuly, jako je osteokalcin (20 %), osteopontin, vitronectin, sialoprotein, heparan a chondritin sulfát atd. Kolagen typu I je základním proteinem kosti, který tvoří trojitou šroubovici stabilizovanou mezivláknovými propojeními v podobě Pyridinolinu a Deoxypyridinolinu. Tyto propojení zajišťují stabilitu šroubovice. Odštěpené N a C terminální konce kolagenu jsou uvolněny do séra, kde mohou být detekovány jako PICP nebo PINP. Degradace kolagenu I probíhá pomocí proteolytických enzymů, jako je Kathepsin K (u osteoklastů) nebo Matrixová Metaloproteináza 9, MMP9 (u nádorových buněk), přičemž vznikají fragmenty kolagenních vláken, které se uvolňují do cirkulace a mohou být detekovány v plazmě či séru jako CTX, NTX, ICTP. (Pikner, 2022)

V lidské kostní dřeni se každý den vyprodukuje více než 500 milionů krvinek, což je proces udržovaný hematopoetickými kmenovými buňkami (HSC), které mají schopnost sebeobnovy a nacházejí se na vrcholu hierarchie tvorby krve. Tato schopnost umožňuje jedné HSC po transplantaci obnovit celý hematopoetický systém a vyprodukovat všechny typy zralých krevních buněk. Místo tvorby krve se v průběhu vývoje přesouvá z různých orgánů, jako je žloutkový váček a fetální játra, do kostní dřeně, což souvisí s procesem mineralizace a vývojem kostry. V dospělosti je kostní dřeň, zejména v axiálním skeletu, hlavním místem hematopoézy, zatímco u dlouhých kostí je červená dřeň v dospívání nahrazena žlutou, neaktivní dření.(Kim et al., 2022)

1.1 Kostní obrat

Kostní obrat představuje interakci dvou protichůdných procesů: kostní resorpce, způsobené aktivitou osteoklastů, a kostní novotvorby, díky aktivitě osteoblastů. Když tyto procesy probíhají synchronizovaně, hovoříme o kostní remodelaci, která je klíčová pro obnovu a udržení integrity kostní tkáně a chemické rovnováhy. Remodelace se odehrává v kostních remodelačních jednotkách, kde jsou zúčastněny specializované kostní buňky a endoteliální buňky, zajišťující prokrvení. Délka tohoto procesu se liší podle oblasti skeletu a typu kostní tkáně, přičemž kostní modelace, dominující v mládí, tvaruje a přizpůsobuje kosti zátěži, zatímco novotvorba a resorpce probíhají nezávisle na sobě.(Pikner et al., 2020)

Osteoblast představuje klíčovou buňku pro tvorbu kostí, která se vyvíjí z prekurzorových mezenchymálních buněk nacházejících se v kostní dřeni, sdílených s dalšími buňkami jako jsou myoblasty či adipocyty. Tyto buňky jsou zodpovědné za vytváření nové kostní hmoty a její následnou mineralizaci. Některé osteoblasty se během tohoto procesu přemění na osteocyty, které jsou uvnitř kosti. Osteoblasty nejenže regulují proces remodelace kostí tím, že produkují látky stimulující osteoklasty a jejich inhibitory, ale také reagují na hormonální signály, které ovlivňují poměr produkce těchto látek, což má za následek buď podporu resorpce kosti, nebo potlačení aktivity osteoklastů. (Pikner, 2022)

Osteoklasty se vyvíjejí z hematopoetických myeloidních kmenových buněk, které jsou společné pro tvorbu erytrocytů, megakaryocytů, monocytů a granulocytů. Tyto buňky vznikají z monocytární linie a jsou specializované makrofágy, které se spojují do mnohojaderných buněk. Po kontaktu s povrchem kosti vytvářejí osteoklasty část plazmatické membrány nazývanou "ruffled border", která slouží k uvolňování vodíkových protonů a vytváření kyselého prostředí s pH kolem 4. Toto kyselé prostředí spolu s enzymy, jako je kathepsin K, umožňuje rozkládání kostní tkáně. V důsledku toho vzniká prostor, který je znám jako resorpční lakuna a který zůstává po úplném rozkladu kosti. Osteoklasty nejsou vybaveny receptory pro RANKL, který je důležitý pro jejich činnost; jejich aktivita je sekundárně regulována prostřednictvím produkce RANKL osteoblasty. Jediným hormonálním receptorem, který mají na svém povrchu, je receptor pro kalcitonin, který blokuje jejich činnost. (Pikner, 2022)

Osteocyty spouští proces kostní remodelace vytvářením proteinu RANKL a sclerostinu. RANKL aktivuje osteoklasty, zatímco sclerostin blokuje činnost osteoblastů. Osteoblasty jsou klíčovými regulátory, ovlivňují aktivitu osteocytů a dalších hormonů. Tyto

buňky produkují RANKL a jeho inhibitor OPG v závislosti na hormonálních signálech, což ovlivňuje především regulaci remodelačního procesu. Kostní remodelace je důležitá pro udržení kostní hmoty a je koordinována mezi osteoblasty a osteoklasty. Regulace kostního metabolismu je založena na interakci mezi osteoblasty a osteoklasty, které mají receptory pro hlavní hormony jako PTH, kalcitriol, estrogeny a kortizol. Koordinace těchto buněk je důležitá pro udržení zdravé kostní struktury. Mezibuněčná komunikace a systém RANKL-OPG-RANK jsou klíčovými mechanismy regulace kostní remodelace. Hormonální signály ovlivňují produkci RANKL a OPG, což má vliv na aktivitu osteoklastů a osteoblastů, a tedy i na stav kostní hmoty. (Pikner, 2022)

1.2 Kostní markery

Markery kostního obratu jsou látky měřené v krvi nebo moči, které signalizují metabolickou aktivitu kostní hmoty a buněk, avšak neovlivňují samy o sobě proces kostního obratu. Tyto markery se dělí na markery kostní resorpce a markery kostní novotvorby, z nichž N-terminální propeptid prokolagenu typu I (PINP) a C-terminální příčně vázaný telopeptid kolagenu typu 1 (CTX-I) byly doporučeny jako referenční pro klinické studie a lékařskou praxi v případě osteoporózy. Stanovení těchto markerů v krvi či plazmě je preferované před jejich stanovením v moči kvůli vyšší variabilitě v moči a potřebě korekce na kreatinin, což může být komplikované.(Pikner et al., 2020)

Přesnost těchto markerů je sice omezená, neboť jejich koncentrace v séru nebo plazmě odrazují celkovou aktivitu kostních jednotek v celém těle, zatímco histomorfometrické měření získané z kostní biopsie reprezentuje jen malou část kostní hmoty a může se lišit lokálně. Kostní biopsie, i když považovaná za "zlatý standard", je invazivní a nákladná. Navzdory těmto omezením byly markery PINP a CTX-I znovu potvrzeny jako referenční parametry kostní novotvorby a resorpce, což je důležité pro diagnostiku a sledování pacientů s osteoporózou.(Pikner et al., 2020)

1.2.1 Markery kostní novotvorby

PINP a PICP jsou ukazatele syntézy kolagenu, s jejichž maximální aktivitou souvisí fáze proliferace osteoblastů. Tyto markery se uvolňují do cirkulace poté, co je odštěpen C-terminálního propeptidu (PICP) a N-terminálního propeptidu (PINP) z prokolagenu, což umožňuje jejich detekci v séru. I když jsou tyto markery typicky spojeny s kostní tkání, nejsou stoprocentně specifické pro kost, protože kolagen typu 1 se také syntetizuje v jiných

tkáních. Existují různé metody měření těchto markerů, které se liší v jejich schopnosti detekovat různé formy PINP v séru.(Pikner et al., 2020)

1.2.2 Markery kostní resorpce

Produkty aktivity osteoklastů zahrnují CTX-I, NTX-I a ICTP, které vznikají degradací kolagenu buď katepsinem K nebo aktivitou matrixových metaloproteináz. Tartarát-rezistentní kyselá fosfatáza (TRAP 5b) je enzym obsažený v lyzosomech, a zatímco hodnoty CTX-I a NTX-I indikují resorpční aktivitu osteoklastů, hodnoty TRAP 5b spíše odráží jejich počet.(Pikner et al., 2020)

Tabulka 1 - Referenční meze pro klinické využití CTX-I a PINP v České republice pro imunoanalytický systém firmy Roche

REFERENČNÍ MEZE	**CTX-I**		**PINP**	
	ženy	muži	ženy	muži
dolní základní referenční mez	100 ng/l	70 ng/l	20 µg/l	20 µg/l
horní základní referenční mez	600 ng/l	700 ng/l	70 µg/l	70 µg/l
horní patologická mez	1000 ng/l	850 ng/l	100 µg/l	100 µg/l

Zdroj: Markery kostního obratu u osteoporózy: společné stanovisko k jejich využití Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu České lékařské společnosti J. E. Purkyně (SMOS ČLS JEP) a České společnosti klinické biochemie České lékařské společnosti J. E. Purkyně (ČSKB ČLS JEP) (Pikner et al., 2020)

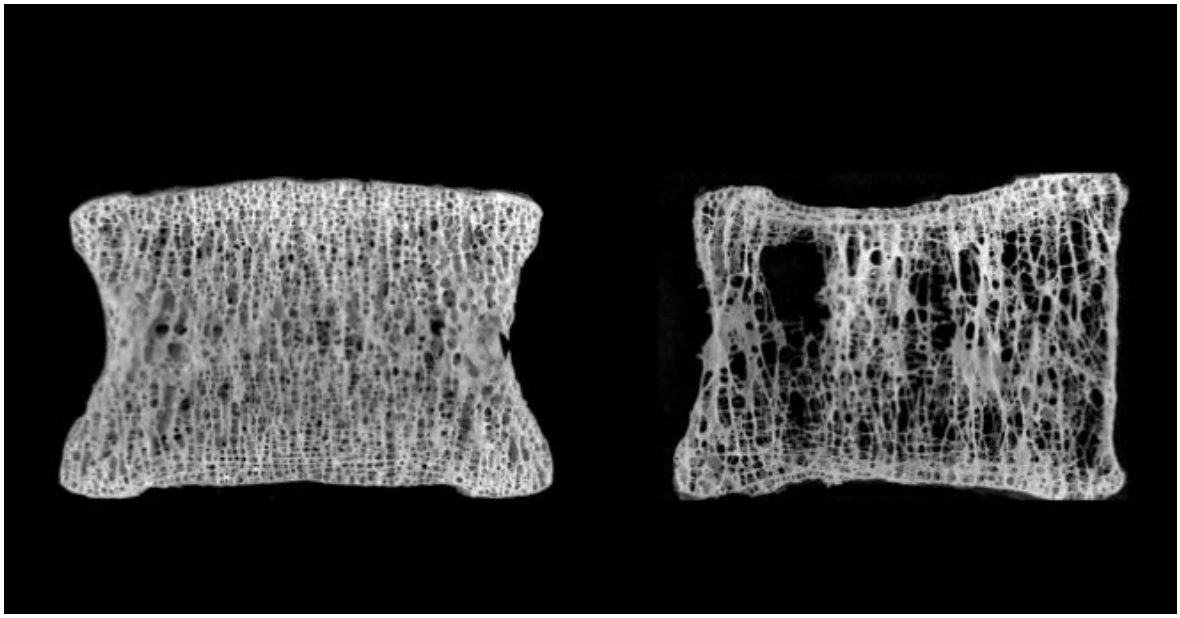
2 OSTEOPORÓZA

Osteoporóza je onemocnění, které postihuje kostní systém, způsobující snížení hustoty kostí a poruchy jejich mikrostruktury, což vede k zvýšenému riziku zlomenin. Těžká forma osteoporózy je diagnostikována u pacientů, kteří utrpěli zlomeniny bez výrazného traumatu. Podle definice Světové zdravotnické organizace se osteoporóza stanovuje na základě poklesu hustoty minerálů kostí (BMD) o -2,5 směrodatné odchylky nebo více ve srovnání s průměrnou hodnotou zdravých žen ve věku 20-29 let, což je vyjádřeno T-skóre. Tato nemoc je spojena s významným rizikem zlomenin, které nezpůsobuje pouze nízká BMD, ale i poruchy mikroarchitektury kostní tkáně a dalšími rizikovými faktory.(Rosa et al., 2015)

Tabulka 2 - Hodnocení BMD dle WHO

hodnocení BMD dle WHO	
MBD (T-skóre)	**hodnocení**
> -1	norma
-1 až > -2,5	osteopénie
≤ -2,5	osteoporóza
≤ -2,5 + Nízkotraumatická zlomenina	manifestní, těžká osteoporóza

Zdroj: World Health Organization. (1994). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis : report of a WHO study group [meeting held in Rome from 22 to 25 June 1992]. World Health Organization. https://iris.who.int/handle/10665/39142



Obrázek 1 - Porovnání obratle s normální BMD (vlevo) s obratlem postiženým osteoporózou (vpravo)

Zdroj: Normal Back Pain Or Compression Fracture? 6 Signs You Can't Overlook (DePopas, 2022)

2.1 Osteoporóza v klinickém kontextu

Osteoporóza sama o sobě nezpůsobuje žádné subjektivní potíže nebo klinické příznaky. Hlavním projevem jsou převážně zlomeniny. Zlomenina je označena jako osteoporotická, pokud k ní dojde následkem neadekvátně malého násilí, které by u zdravé kosti nevyvolalo zlomeninu, nebo dokonce bez jakéhokoliv úrazu. Tyto zlomeniny, s výjimkou lebky a drobných kostí, jsou spojeny s významným poklesem kvality života, zejména v

prvním roce po zlomenině. Mohou vést k akutní bolesti a omezení funkčnosti. Zlomeniny obratlů mohou také způsobit chronické bolesti, refluxní obtíže a snížení kapacity plic. V následujícím roce po zlomenině jsou jak obratlové, tak nevertebrální osteoporotické zlomeniny spojeny se zvýšenou úmrtností.(Rosa et al., 2015)

3 MONOKLONÁLNÍ GAMAPATIE NEJASNÉHO VÝZNAMU (MGUS)

Monoklonální gamapatie je laboratorní nález, který je stále častěji rozpoznáván u stárnoucí populace. Až do nedávna byla incidence monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS) založena na studiích z Olmsted County v Minnesotě a ze skandinávských zdravotnických záznamů, které udávaly incidenci přibližně 1 %. Většina případů MGUS vzniká z maligního klonu plazmatických buněk v kostní dřeni, který nedosahuje diagnostického prahu mnohočetného myelomu.(Derman et al., 2022) *„Termín monoklonální gamapatie nejistého významu (Monoclonal Gammopathy of undetermined Significance – MGUS) označuje stav, při kterém je u člověka přítomen monoklonální imunoglobulin (MIg) v koncentraci nižší než 30 g/l a v kostní dřeni jen nepatrné zmnožení počtu plazmocytů do 10 %, nejsou přítomny příznaky a nálezy odpovídající maligní krevní nemoci (mnohočetného myelomu či Waldenströmovy makroglobulinemie) a není přítomno poškození organizmu monoklonálním imunoglobulinem a příznaky maligní plazmocelulární či lymfoplazmocytární proliferace, které jsou označovány zkratkou CRAB: C – Calcium (hyperkalcemie) R – Renal failure, A – Anemia B – Bone lesions.“(Adam et al., 2014)*

Prevalence MGUS roste s věkem a je vyšší u mužů než u žen.(Thorsteinsdottir et al., 2017) *„MGUS je přítomen přibližně u 3 % osob starších 70 let věku a asi v 1 % u osob starších než 50 let.“(Adam et al., 2022)*

Produkce monoklonálního imunoglobulinu je způsobena existencí malého a/nebo stabilního plazmocytárního klonu, který je v těle zpravidla bez příznaků. Tento stav obvykle nevyžaduje léčbu, ale kvůli rizikům spojeným s potenciální transformací je důležité provádět pravidelné sledování. V některých případech, i když jsou plazmatické buňky v klidovém stavu a jejich množství není významné (méně než 10 % všech jaderných buněk v kostní dřeni), je léčba nutná. Důvodem je, že i tento malý klon neproliferujících plazmocytů může způsobit vážné poškození orgánů kvůli toxickým účinkům monoklonálního imunoglobulinu na tělo.(Adam et al., 2022) Aktuálně jsou rozlišovány dvě varianty MGUS – lymfoidní (nebo lymfoplazmocytární) typ a plazmocytární typ. Zhruba 15–20 % lidí postižených MGUS produkuje M protein typu IgM a vykazuje lymfoidní nebo lymfoplazmocytární charakteristiky. Na druhou stranu, většina pacientů s MGUS, kteří nemají IgM, se vyznačuje plazmocytárním fenotypem.(Sandecká et al., 2018)

3.1 MGUS typu IgM (lymfoplazmocytární)

Zhruba 15–20 % všech případů monoklonálních gamapatií představuje MGUS typu IgM, který je spojen s přítomností lymfocytárních nebo lymfoplazmocytárních buněk v kostní dřeni. U některých lidí s tímto typem MGUS dochází postupem času k přeměně na Waldenströmovu makroglobulinemii nebo jinou formu lymfoproliferativního onemocnění. IgM mnohočetný myelom je velmi neobvyklý. U pacientů s monoklonálním imunoglobulinem typu IgM je důležité během sledování klást důraz na odlišné klinické symptomy než osteolytická ložiska, jelikož i když mohou osteolytická ložiska u symptomatické Waldenströmovy makroglobulinemie nebo jiné lymfoproliferace vzniknout, stává se to spíše vzácně.(Adam et al., 2014)

Monoklonální gamapatie nejistého významu IgM je definována asymptomatickým cirkulujícím IgM monoklonálním (M) proteinem pod 30 g/L s lymfoplazmacytickou infiltrace kostní dřeně méně než 10 %. Většina pacientů je pouze pozorována. Nicméně někteří vyvíjejí různé imunologické a biochemické projevy související přímo s monoklonálním proteinem. To může vést k poškození orgánů, i v nepřítomnosti zjevné malignity. Tyto takzvané poruchy související s IgM představují samostatnou klinickou entitu, která se nazývá monoklonální gamapatie klinického významu (MGCS).(Khwaja et al., 2022)

IgM MGUS nejčastěji vzniká z CD20+ lymfoplamacytické buňky bez změny třídy. Riziko progrese na lymfom, chronickou lymfocytární leukemii, AL amyloidózu nebo mnohočetný myelom je 1,1:100 pacientům za rok.(Khwaja et al., 2022) Klonální B-buňky v MGUS mají stejné genetické a molekulární znaky jako klon WM. Případy MGUS však mají výrazně menší počet mutací než u WM, což naznačuje, že pro progresi jsou potřeba další genetické změny. Somatická mutace MYD88L265P konstitutivně aktivuje jaderný faktor kB a spouští proliferaci B-buněk. Gen kódující receptor chemokinu CXCR4, který se podílí na usazování B-buněk v kostní dřeni, je mutován (CXCR4MUT) v menší části případů. Obvykle se jedná o subklonální mutaci. IgM myelom má odlišný původ buněk, a to pro-B buňku, s častou translokací t(11;14).(Khwaja et al., 2022)

3.2 MGUS typu non-IgM (plazmocytární)

Větší skupinu tvoří non-IgM monoklonální gamapatie s přítomností monoklonálního imunoglobulinu typu IgG, IgA nebo jenom lehkých řetězců a zcela výjimečně typu IgD nebo IgE. Non-IgM typy monoklonálních imunoglobulinů jsou tvořeny plazmocyty a mají potenciál transformovat se do mnohočetného myelomu.(Adam et al., 2014) Non-IgM MGUS je považován za preneoplastický stav s ročním rizikem progrese přibližně 1 %. Riziko progrese se zvyšuje, pokud je hladina M proteinu větší nebo rovna 15 g/L a s abnormálním poměrem volných lehkých řetězců v séru. Non-IgM MGUS nevyžaduje léčbu.(Kaseb et al., 2024)

Non-IgM MGUS může postoupit do maligního plazmocelulárního neoplazmatu. IgM MGUS se může vyvinout do Waldenströmovy makroglobulinémie, amyloidózy lehkých řetězců imunoglobulinu (AL) nebo lymfomu.(Kaseb et al., 2024)

3.2.1 Non-IgM MGUS tvořen lehkými řetězci

Definice MGUS vycházela z metody elektroforetického průkazu monoklonálního imunoglobulinu, tedy kompletní molekuly monoklonálního imunoglobulinu. Zavedením metody stanovení volných lehkých řetězců κ a λ vznikla nová jednotka, takzvaná MGUS z lehkých řetězců imunoglobulinů neboli light chain MGUS (FLC-MGUS).(Adam et al., 2014)

FLC-MGUS je definován:

- Abnormální poměr volných lehkých řetězců κ a λ v séru
- Zvýšení koncentrace převažujícího lehkého řetězce nad normou
- Absence monoklonálního těžkého řetězce

„Prevalence FLC-MGUS u osob starších 50 let je 0,8 %. Riziko transformace do maligní nemoci je 0,4–0,6 %/rok.“(Adam et al., 2022) Pokud jde o možnost přeměny na myelom, mají osoby s FLC-MGUS příznivou prognózu. Nicméně, z pohledu funkce ledvin je jejich výhled méně příznivý. Další faktory, které negativně ovlivňují situaci u pacientů s light chain MGUS, zahrnují nízké hladiny imunoglobulinů a významný výskyt volných lehkých řetězců v 24hodinovém vzorku moči.(Adam et al., 2014)

Pro monoklonální gamapatii lehkých řetězců neexistuje definovaný prognostický index. Avšak v případech, kdy je poměr volných lehkých řetězců kappa/lambda vyšší než 100 nebo nižší než 0,01, je toto hodnoceno jako indikátor vysokého rizika pro rychlou maligní

transformaci. Tento stav je nyní nově kategorizován jako early multiple myeloma, neboli raný myelom, ve kterém je možné zahájit léčebný proces.(Adam et al., 2022)

Zdraví jedinci každý den produkují přibližně 500 mg polyklonálních volných lehkých řetězců imunoglobulinů (FLC). Tyto řetězce jsou filtrací odstraněny glomeruly a téměř úplně reabsorbovány v proximálních tubulech ledvin, což vede k tomu, že denně je močí vyloučeno asi 1–10 mg FLC. Vysoké hladiny monoklonálních FLC a zvýšený poměr kappa/lambda (K/L index) jsou často spojovány s maligní proliferací plazmatických buněk, AL amyloidózou a onemocněním spojeným s lehkými řetězci.(Sandecká et al., 2018)

3.2.2 Diagnostika Non-IgM MGUS

Non-IgM MGUS je obvykle diagnostikováno jako náhodný nález při elektroforéze proteinů, která je provedena jako součást vyšetření poruch nebo prezentace onemocnění jako je periferní neuropatie, vaskulitida, hemolytická anémie, vyrážky na kůži, hyperkalcémie, zvýšená sedimentace erytrocytů.(Kaseb et al., 2024) Non-IgM MGUS vyžaduje důkladnou sadu vyšetření, aby bylo možné toto onemocnění odlišit od ostatních plazmocelulárních neoplazmat. Vyšetření by měla zahrnovat kompletní krevní obraz (CBC), aspiraci kostní dřeně/biopsii (BMA/BMB), imunohistochemickou analýzu (IHC), sérový vápník a kreatinin, sérovou elektroforézu a imunofixaci proteinů, elektroforézu a imunofixaci proteinů v moči, test sérových volných lehkých řetězců (FLC), kvantifikaci imunoglobulinů, imunofenotypizaci pomocí průtokové cytometrie a studie průřezového zobrazování.(Kaseb et al., 2024) CBC/periferní nátěr je obvykle normální. Nicméně, v některých případech se může objevit tvorba rouleaux. BMB obvykle ukazuje 3 % až 5 % zralých plazmatických buněk (méně než 10 %) rovnoměrně rozptýlených nebo v občasných malých shlucích.(Kaseb et al., 2024)

U pacientů s vysokým podezřením na non-IgM MGUS se doporučuje celotělové CT vyšetření k vyloučení mnohočetného myelomu. CT scan má větší citlivost ve srovnání se skeletálním průzkumem pro detekci osteolytických lézí u pacientů s mnohočetným myelomem. U pacientů s nejednoznačnými nálezy na celotělovém CT (nebo konvenčním skeletálním průzkumu), u kterých existuje obava z vývoje myelomu, se doporučuje celotělové MRI (nebo MRI páteře a pánve, pokud celotělové MRI není k dispozici).(Kaseb et al., 2024)

3.3 Patogeneze MGUS

Stále ještě nebyly úplně prozkoumány základní biologické, molekulární a genetické procesy, které vedou k vývoji MGUS. Je pravděpodobné, že vývoj MGUS souvisí s vlivy životního prostředí a různými fyzikálními a chemickými faktory. Podobně se zdá, že časté nebo chronické infekce a autoimunitní nemoci mohou hrát roli v patogenezi tohoto onemocnění a jsou spojeny s vyšší incidencí výskytu.(Sandecká et al., 2018)

Mnoho výzkumů ukázalo, že mnohočetný myelom (MM), podobně jako jiné druhy rakoviny, se vyznačuje specifickými genetickými abnormalitami. Klíčovými nálezy jsou zejména chromozomové aberace, včetně translokací zapojených do genu pro těžký řetězec imunoglobulinu (IGH), rozsáhlé chromozomové změny, které rozlišují pacienty na hyperdiploidní (HD) a non-hyperdiploidní (NHD) skupiny, a delecemi, které ovlivňují tumor-supresorové geny jako jsou RB1 a TP53. Vzhledem k biologické podobnosti mezi MGUS a MM není překvapující, že stejné chromozomové aberace byly zjištěny i u pacientů s MGUS. Ačkoliv u MM jsou tyto genetické abnormality spojeny se známou prognostickou nebo prediktivní hodnotou, význam jejich přítomnosti v stadiu MGUS zůstává nejasný.(Sandecká et al., 2018)

3.4 Diagnostika MGUS a její kritéria

Pro správné diagnostikování MGUS je nezbytné odlišit tento stav nejen od počátečních fází maligních monoklonálních gamapatií, ale také od monoklonálních gamapatií spojených s B-lymfoproliferativními nebo jinými nezhoubnými nemocemi. Během monitorování pacientů s MGUS se doporučuje použití standardní sady diagnostických testů. U asymptomatických pacientů s patrným IgG MGUS, pokud je sérový M protein 15 g/l nebo nižší a nejsou přítomné žádné známky poškození orgánů, není vyšetření kostní dřeně považováno za nutné. Naproti tomu u pacientů s MGUS typu IgA a IgM by mělo být vyšetření kostní dřeně standardní součástí diagnostického procesu. Zobrazovací vyšetření se obvykle nedoporučuje u pacientů s M proteinem typu IgG do 15 g/l a IgA do 10 g/l, pokud nejsou přítomny kostní bolesti. U všech ostatních pacientů je vhodné provést rentgen celého skeletu, celotělové MRI, PET/CT nebo PET/MRI vyšetření.(Sandecká et al., 2018)

Diagnóza MGUS se stanovuje metodou "per exclusionem", tedy vyloučením jiných forem monoklonálních gamapatií nebo maligních B-lymfoproliferativních onemocnění. Tento diagnostický proces se opírá o kritéria aktualizovaná Mezinárodní skupinou pro myelom (International Myeloma Working Group – IMWG) v roce 2016. Podle těchto kritérií

nesmí být hladina M proteinu v séru (u non-IgM typů) vyšší než 30 g/l a procento klonálních plazmocytů v kostní dřeni nesmí překročit 10 %. Pro MGUS zahrnující lehké řetězce je klíčová abnormální hodnota poměru volných lehkých řetězců (FLC), buď nižší než 0,26 nebo vyšší než 1,65. Kritickým faktorem je také nepřítomnost jakýchkoli symptomů orgánového poškození (CRAB symptomy), které by souvisely s plazmocelulárním onemocněním.(Sandecká et al., 2018) „*MGUS typu IgG a vzácněji IgA a FLC-MGUS je nutno odlišit od mnohočetného myelomu dle přijatých kritérií.“*(Adam et al., 2022)

IgM MGUS

- *Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu IgM je nižší než 30 g/l*
- *Infiltrace kostní dřeně lymfoplazmocytárními buňkami je pod 10 %*
- *Nejsou projevy onemocnění jako je anemie, hyperviskozita, lymfadenopatie, hepatosplenomegalie, které by souvisely s MGUS*

Non-IgM MGUS

- *Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu typu IgA nebo IgG je <30 g/l*
- *Počet klonálních plazmatických buněk je <10 %*
- *Není přítomno poškození germanismu monoklonálním plazmoceluárním klonem.*
- *Nejsou přítomna lytická ložiska při RTG celého skeletu a/nebo jiných zobrazovacích metod.*
- *Nejsou známky amyloidózy nebo jiné lymfoproliferativní nemoci.*

FLC-MGUS

- *Abnormální poměr volných lehkých řetězců (FLC) kappa/lambda nižší než 0,26 anebo vyšší 1,65.*
- *Zvýšená koncentrace volného lehkého řetězce kappa v případě vyšší než 1,65, a nebo lambda v případě poměru volných lehkých řetězců nižší než 0,26.*

- *Není prokázaný těžký řetězec imunoglobulinu metodou hevylite a není prokazatelná kompletní molekula monoklonálního imunoglobulinu imunofixační elektroforézou*

- *Počet klonálních plazmatických buněk je menší než 10 %*

- *Není přítomno poškození organismu monoklonálním plazmoceluárním klonem.*(Adam et al., 2022)

3.4.1 Elektroforéza proteinů

Pro všechny typy paraproteinemií je klíčová analýza séra a moči. Nejspolehlivější metodou pro detekci M proteinu v těchto vzorcích zůstává elektroforéza bílkovin, přičemž jako nosič se obvykle používá agaróza nebo acetylovaná celulóza. V poslední době se v klinických biochemických laboratořích čím dál více uplatňuje kapilární elektroforéza (CE). Současné elektroforetické techniky jsou velmi citlivé, schopné identifikovat M-gradienty již od úrovně přibližně 0,5 g/l. V případě zjištění M-gradientu nebo podezření na jeho přítomnost v elektroforeogramu je doporučeno provést imunofixační elektroforézu séra nebo moči pro potvrzení či vyvrácení přítomnosti M proteinu. Imunofixace je nezbytná k určení třídy imunoglobulinu M proteinu a k identifikaci antigenního typu lehkých řetězců Ig (immunoglobulin light chain – IGL).(Sandecká et al., 2018)

4 MONOKLONÁLNÍ GAMAPATIE KLINICKÉHO VÝZNAMU (MGCS)

V některých vzácných případech mohou klonální plazmatické buňky, které jsou základem MGUS typů IgG, IgA, nebo FLC-MGUS, stejně jako klonální lymfoplazmocytární buňky zodpovědné za MGUS typu IgM, produkovat monoklonální imunoglobulin (M-Ig), který je pro organismus toxický a může mu způsobit škody. Přesný patofyziologický mechanismus, jakým M-Ig poškozuje tělo, není vždy plně pochopen. Poškození způsobené monoklonálním imunoglobulinem může být klasifikováno z různých perspektiv.(Adam et al., 2022) Monoklonální imunoglobulin může získat funkci autoprotilátky, což znamená, že se může vázat na různé autoantigeny v těle a následně způsobovat poškození různých tkání.(Adam et al., 2022)

Usazování M-Ig nebo jeho složek vede k řadě klinicky dobře popsaných stavů, které se běžně klasifikují na základě jejich ultrastrukturálních charakteristik. Tato depozita mohou být buď strukturovaná nebo úplně neuspořádaná, tedy amorfní. Tyto různé typy patologických usazenin často způsobují poškození ledvin.(Adam et al., 2022)

„Amyloidóza z lehkých řetězců (AL) je neznámějším zástupcem chorob ze skupiny MGCS s fibrilárními depozity.“ (Adam et al., 2022)

Nahromadění krystalů M-Ig v lysozomech makrofágů, které se nacházejí v kostní dřeni, lymfatických uzlinách a jiných lymfatických tkáních, je typickým znakem onemocnění známého jako crystal storing histiocytosis nebo immunoglobulin storing histiocytosis. Tento termín odkazuje na mírně zvýšený počet histiocytů, tedy buněk, které pohlcují a odstraňují vzniklé krystaly monoklonálního imunoglobulinu.(Adam et al., 2022)

4.1 Porucha homeostázy spojena s MGCS

Někdy mohou monoklonální gamapatie vyvolat problémy s hemostázou, obvykle se jedná o krvácení, ale v některých případech může dojít i k trombembolickým potížím. Jako příklad lze uvést selektivní adsorpci von Willebrandova faktoru zprostředkovanou GpIb na klonálních plazmatických buňkách nebo blokování von Willebrandova faktoru pomocí M-Ig.(Adam et al., 2022) Funkční porucha trombocytů způsobená monoklonálním imunoglobulinem představuje typickou komplikaci, která je nicméně spojena s vyššími úrovněmi FLC a M-Ig. Zatím není zřejmé, zda mohou mít vliv i nízké hodnoty těchto ukazatelů na funkčnost trombocytů.(Adam et al., 2022)

4.2 Neurologická poškození spojeny s MGCS

Monoklonální gamapatie je často spojována s různorodými formami periferních neuropatií, jak symetrickými, tak asymetrickými. Převážně se periferní nervové postižení objevuje u osob s monoklonálním imunoglobulinem typu IgM, zatímco v případech IgG a IgA je spojení s neuropatiemi méně frekventované a příčinná souvislost není tak přímá. U pacientů s monoklonálním IgM se polyneuropatie nebo multilokulární mononeuropatie vyskytují v přibližně 15 % případů. Dále, až 10 % lidí s jinak nevysvětlitelnou polyneuropatií má zjištěn monoklonální imunoglobulin, což je výrazně více než je obvyklé v celkové populaci (1–3 %). U pacientů s IgM je polyneuropatie ve 70 % případech spojena s přítomností protilátek proti myelinu asociovanému glykoproteinu nebo proti glykolipidům, jako jsou gangliosidy nebo sulfatidy. Více než v polovině situací se jedná o demyelinizační polyneuropatie s autoimunitním podkladem, které jsou potenciálně léčitelné, což umožňuje cílenou terapii zaměřenou na patofyziologii onemocnění s možností stabilizace nebo dokonce zlepšení stavu pacienta. Toto je značně odlišné od situace u axonálních polyneuropatií, které jsou obecně běžnější a mohou se objevit i u osob s monoklonálním Ig, kde léčba bývá ve většině případů pouze symptomatická s přirozeným postupem onemocnění a s malou šancí na zastavení progrese nebo výrazné zlepšení. Proto je přesná diagnostika typu polyneuropatie u pacientů s monoklonálním Ig klíčová a může významně ovlivnit prognózu onemocnění.(Adam et al., 2022)

4.3 Bulózní kožní poškození spojeny s MGCS

Monoklonální imunoglobulin může stát za vznikem bulózních dermatóz s prokázanou antitělovou reakcí proti kolagenu typu VII. K potvrzení této diagnózy je nutné morfologicky identifikovat lineární ukládání imunoglobulinů v oblasti mezi dermis a epidermis, přičemž tyto imunoglobuliny a jejich lehké řetězce musí odpovídat cirkulujícímu M-Ig.(Adam et al., 2022)

4.4 Monoklonální gamapatie renálního významu (MGRS)

MM (mnohočetný myelom) je známý jako nejčastější monoklonální gamapatie, která poškozuje ledviny. Přesto stále více onemocnění ledvin spojených s monoklonální gamapatií nesplňuje kritéria pro MM. Pacienti jsou často diagnostikováni s MGUS (monoklonální gamapatie neurčeného významu), ačkoli ve skutečnosti mají nemoc, která není neurčeného významu. K dalšímu prozkoumání tohoto jevu byl zaveden nový termín: monoklonální

gamapatie renálního významu (MGRS). V posledních letech byl navržen způsob, jak rozlišit mezi MGUS a monoklonální gamapatií spojenou s nějakými renálními lézemi.(Steiner et al., 2017)

Nové studie odhalují, že ukládání monoklonálních proteinů může způsobit přímé nebo nepřímé onemocnění ledvin. Je zásadní chránit renální funkci snižováním toxických monoklonálních proteinů. MGRS (monoklonální gamapatie renálního významu) se může vyvíjet do široké škály renálních lézí a může se objevit pouze s izolovanou proteinurií, ale také jako konečné stádium onemocnění ledvin vyžadující transplantaci ledvin. Existují dvě kategorie onemocnění MGRS: MGRS s organizovanými usazeninami a MGRS s neorganizovanými usazeninami. MGRS s organizovanými usazeninami zahrnuje onemocnění jako je amyloidóza související s Ig, imunotaktoidní glomerulopatie a typ 1 kryoglobulinemická glomerulonefritida. MGRS s neorganizovanými lézemi obsahuje lehký řetězcový proximální tubulopatie, histiocytózu ukládající krystaly, proliferativní glomerulonefritidu nebo C3 glomerulopatii.(Steiner et al., 2017)

4.5 Léčba MGCS

Terapeutický přístup může zahrnovat zaměření se na eliminaci malého nebezpečného klonu, který je zodpovědný za produkci škodlivého M-Ig. Alternativní strategií léčby, pokud se nepodaří úplně odstranit klon produkující monoklonální imunoglobulin, je pravidelná aplikace imunoglobulinů. U pacientů s monoklonální gamapatií IgM, kteří nevykazují příznaky Waldenströmovy makroglobulinemie, se jako léčba využívá rituximab, buď samostatně nebo v kombinaci s glukokortikoidy.(Adam et al., 2022)

5 DOUTNAJÍCÍ MNOHOČETNÝ MYELOM

Doutnající mnohočetný myelom (Smoldering Multiple Myeloma – SMM) je asymptomatická klonální plazmatická buněčná porucha. SMM se od monoklonální gamapatie neurčitého významu (MGUS) liší mnohem vyšším rizikem progrese na mnohočetný myelom (MM).(Rajkumar et al., 2015) Podle definice je SMM asymptomatický stav. V současné době neexistuje populační registr pacientů s SMM. Podle dostupných registrů jednotlivých center je typický věk při diagnóze SMM přibližně 50 až 70 let.(Rajkumar et al., 2015) Na rozdíl od MGUS, které je přítomno u přibližně 2 % až 3 % obecné populace ve věku nad 50 let, je SMM poměrně neobvyklá klinická entita.(Rajkumar et al., 2015)

Termín "smoldering multiple myeloma" (doutnající mnohočetný myelom) vytvořili Kyle a Greipp v roce 1980, aby klasifikovali skupinu pacientů s důkazem jasné monoklonální gamapatie s poměrně vysokým zatížením, ale u kterých "měla být léčba zdržena" vzhledem k absenci událostí definujících myelom. Definice se od té doby formálně vyvinula na pacienty, kteří nemají důkazy o událostech definujících myelom nebo amyloidózu a sérový M-spike 30 g/l nebo vyšší, močový monoklonální protein 500 mg nebo více za 24 hodin a/nebo plazmocytóza v kostní dřeni mezi 10 % a 59 %.(Derman et al., 2022) SMM se od MGUS odlišuje především z klinických důvodů, jelikož riziko progrese k malignitě v prvních 5 letech po diagnóze je různé: 10 % ročně u SMM oproti 1 % ročně u MGUS.(Rajkumar et al., 2015)

Jedná se o klinicky definovanou entitu, která zahrnuje podskupinu pacientů s biologickou premalignitou (tj. MGUS) a podskupinu s biologickou malignitou (tj. MM), kteří ještě nevyvinuli hyperkalcemii, selhání ledvin, anémii nebo lytické kostní léze (CRAB).(Rajkumar et al., 2015)

5.1 Definice SMM

SMM je definován přítomností sérového monoklonálního proteinu o koncentraci 30 g/l nebo více a/nebo 10 % až 60 % klonálních plazmatických buněk kostní dřeně (BMPCs) bez přítomnosti poškození cílových orgánů (tedy kritéria CRAB) nebo jiných událostí definujících myelom (MDE). SMM se odlišuje od MGUS na základě hladiny sérového M proteinu a procenta klonálních BMPCs. Nedávná aktualizace definice SMM vylučuje pacienty s BMPCs 60 % a více, poměrem sérových volných lehkých řetězců (FLC) zapojených/nezapojených 100 a více, a těmi s dvěma nebo více ložisky na magnetické rezonanci (MRI), což typicky naznačuje abnormální nálezy v kostní dřeni. Takoví pacienti mají přibližně 40%

roční riziko progrese a nyní jsou považováni za pacienty s mnohočetným myelomem.(Rajkumar et al., 2015)

Subtypem SMM je light-chain SMM, kde dochází k nadměrné produkci monoklonálních volných lehkých řetězců bez exprese imunoglobulinového těžkého řetězce. Tato entita je charakterizována nadměrným vylučováním monoklonálních FLC do moči (Bence Jonesova proteinurie).(Rajkumar et al., 2015)

5.2 Léčba SMM

Standardní péče pro SMM tradičně spočívá v pozorování. Hlavním důvodem pro pozorování jako standardní péči byl nedostatek jasných dat o přínosu rané terapie pro celkové přežití nebo kvalitu života, toxicita terapie u asymptomatických pacientů a fakt, že někteří pacienti mohou být bez progrese mnoho let i bez terapie. Existuje také obava, že raná terapie může zvýšit riziko výběru rezistentních klonů. Ačkoli stále neexistují laboratorní metody pro definitivní rozlišení klonální premalignit (MGUS) od klonální malignity (MM), nyní máme několik biomarkerů, které nám pomáhají identifikovat pacienty se SMM s nejvyšším rizikem progrese.(Rajkumar et al., 2015)

6 MNOHOČETNÝ MYELOM (MM)

Mnohočetný myelom (MM) je klonální porucha proliferace plazmatických buněk, která se vyznačuje abnormálním nárůstem monoklonálních imunoglobulinů. Pokud není tento nadměrný růst plazmatických buněk kontrolován, může nakonec vést k specifickému poškození orgánů. Nejčastěji je to pozorováno, když je přítomna alespoň jedna z následujících klinických manifestací: hyperkalcemie, renální dysfunkce, anémie nebo kostní bolest doprovázená lytickými lézemi(Albagoush et al., 2024). Široké spektrum projevů spolu s relativně nízkou frekvencí této nemoci, často způsobují, že je diagnóza stanovena až v pokročilém stadiu, kdy jsou již změny nezvratné. Pro úspěšnou léčbu je proto nezbytná raná diagnostika(Straub et al., 2009). Přestože je MM druhým nejčastěji diagnostikovaným hematologickým maligním onemocněním v západním světě, je často mylně považováno za vzácnou nemoc(Mitsiades et al., 2004). Z celkového počtu onkologických diagnóz představuje pouze 1 %. Každoročně je v České republice zaznamenáno přibližně 400 případů nově diagnostikovaných pacientů. Typicky se jedná o nemoc postihující starší populace s průměrným věkem nástupu okolo 60 let, avšak nejsou ojedinělé ani případy u lidí ve věku 40 let. Přestože mnohočetný myelom nelze vyléčit, existuje léčba, která umožňuje dosáhnout dlouhodobé remise a dobré reakce na terapii(Straub et al., 2009). Incidence MM je vyšší u mužů než u žen a je vyšší v africké a nižší v asijské populaci(Mitsiades et al., 2004).

MM zahrnuje vícestupňový vývoj přes monoklonální gamapatii nejistého významu (MGUS), doutnající (asymptomatický) MM (SMM), symptomatický (intramedulární) MM a extramedulární MM/plazmocelovou leukemii (PCL).(Mitsiades et al., 2004)

Přesná etiologie mnohočetného myelomu není známa. Nicméně, časté alterace a translokace v promotorech genů, zejména na chromozomu 14, jsou u mnohočetného myelomu běžně nalézány a pravděpodobně hrají roli ve vývoji nemoci. Mezi další faktory přispívající k výskytu nemoci patří obezita, konzumace alkoholu, environmentální příčiny jako jsou insekticidy, organická rozpouštědla a expozice radiaci.(Albagoush et al., 2024)

6.1 CRAB

6.1.1 Hyperkalcémie

U osob trpících myelomem je rozsáhlá destrukce kostí způsobená nádorem primárním důvodem vzniku hyperkalcémie. Tento jev je hlavně důsledkem zvýšené resorpce kostí osteoklasty, kterou vyvolávají mocné cytokiny produkované nebo uvolňované buňkami

myelomu v místě (jako jsou RANKL, MIP-1α a TNFy) nebo nadměrně produkované dalšími buňkami v bezprostředním okolí. Tento rozklad kostí následně způsobuje uvolnění vápníku do okolních tělních tekutin. Nicméně, proces vedoucí k hyperkalcémii v případě myelomu může být ještě složitější, vzhledem k tomu, že ne všem pacientům s významným poškozením kostí od myelomu se vyvine hyperkalcémie a u těch, kteří ji rozvinou, se hyperkalcémie obvykle ukáže jako významný symptom až ve velmi pozdní fázi nemoci. Hyperkalcémie se častěji objevuje u pacientů s myelomem s větším objemem nádoru, a to nezávisle na hladině PTH a PTHrP. Tento stav může být spojen s aktivitou buněk myelomu rozpouštějících kosti a s funkcí ledvin, které jsou přetíženy a nemohou efektivně odstranit nadbytečné vápník z krve, což vede k vyšším hladinám vápníku v séru. Přesný důvod zvýšené reabsorpce vápníku v ledvinách u myelomových pacientů zůstává nejasný. Hyperkalcémie je častější u pokročilých stadií myelomu kvůli vážnému poškození ledvin.(Oyajobi, 2007)

6.1.2 Renální poškození

U řady pacientů s myelomem dochází k poškození ledvin, což se může manifestovat jako akutní či chronické renální selhání, nefrotickým syndromem, proteinurií bez nefrotického syndromu nebo poruchami funkce ledvinových kanálků. Azotémie je často prvním signálem, který upozorňuje na možnou přítomnost myelomu, představuje zásadní výzvu v léčebném procesu a signalizuje nepříznivou prognózu Často se stává, že renální selhání je nezvratné a představuje druhou nejčastější příčinu úmrtí hned po infekčních komplikacích. Přestože došlo díky lepší podpůrné péči a dostupnosti efektivních antibiotik a chemoterapie ke zlepšení přežívání, počet případů selhání ledvin u pacientů s myelomem se během posledních dvaceti let nezměnil. Detailní procesy vedoucí k vývoji renální dysfunkce u pacientů s mnohočetným myelomem zůstávají dosud nedostatečně objasněny.(Sakhuja et al., 2000)

6.1.3 Anémie

Anémie představuje nejběžnější doprovodný jev myelomu a je asociována se zhoršenými výsledky léčby. I když je za mechanickou příčinu anémie často považováno vytlačení kostní dřeně buňkami myelomu, plné pochopení tohoto procesu dosud nebylo dosaženo. Na počátku diagnózy a u většiny pacientů s nekontrolovaným průběhem nemoci je anémie nejčastějším problémem. Mezi nejčastěji zaznamenané patofyziologické stavy spojené s anémií u myelomu patří poruchy metabolismu železa, poškození ledvin a anémie způsobená chronickým onemocněním. U pacientů, kteří dosáhnou úplné remise po chemoterapii, se

jejich anémie obvykle normalizuje. Pacienti, kteří nereagují na léčbu a pacienti s recidivou myelomu, často nadále trpí anémií.(Liu et al., 2020)

6.1.4 Onemocnění skeletu

Mnohočetný myelom je nefrekventovanější onkologické onemocnění ovlivňující skelet, kdy se u 80-90 % pacientů během onemocnění vytvoří kostní léze. Léze mnohočetného myelomu jsou čistě osteolytické a jsou spjaty s bolestmi kostí, patologickými frakturami, hyperkalcémií, zvýšený tlak na míchu. Uvádí se, že u 20 % pacientů s mnohočetným myelomem se nachází patologické fraktury, z nichž 40 % se vyvine v prvním roce po stanovení diagnózy a zbylých 60 % patologických fraktur se projeví v celém průběhu onemocnění. V porovnání pacientů s mnohočetným myelomem, pacienti s vyvinutými patologickými frakturami mají o 20 % zvýšenou mortalitu.(Silbermann & Roodman, 2013)

6.2 Multiple myeloma bone disease (MMBD)

Multiple myeloma bone disease (MMBD) se odlišuje od ostatních nádorů, které metastázují do kostí, a vyznačuje se disfunkcí stavby a resorpce kosti. Metastázy ostatních malignit vyvolávají zvýšenou kostní resorpci indukcí aktivity osteoklastů, kostní léze mnohočetného myelomu jsou unikátní v tom, že navíc i snižují, až úplně zastaví aktivitu osteoblastů. MMBD může postihnout jakoukoli kost obsahující červenou kostní dřeň, jako jsou například žebra, obratle a pánev. Kostní léze pacientů s mnohočetným myelomem se velmi zřídka zahojí, dokonce i když je pacient v prodloužené kompletní remisi.(Silbermann & Roodman, 2013)

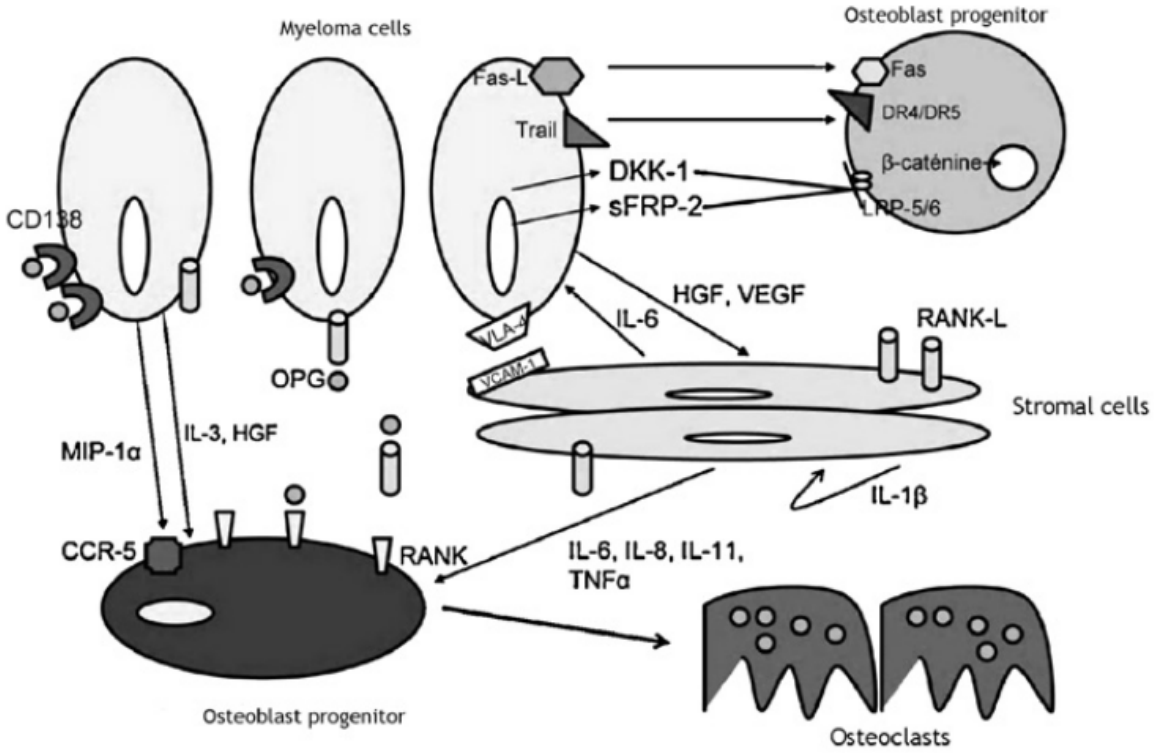
6.2.1 Patofyziologický mechanismus

MMBD je charakteristický osteolytickou destrukcí kostní tkáně díky zvýšené aktivitě osteoklastů a potlačení nebo úplné absenci aktivity osteoblastů. Zároveň se MMBD charakteristicky zobrazuje na rentgenových snímcích jako tzv. „punched-out“. Mikroprostředí kostní dřeně v myelomu obsahuje jak extracelulární, tak celulární elementy, jako jsou osteoblasty, osteoklasty, endoteliální buňky, imunitní buňky a buňky mnohočetného myelomu, které přispívají k růstu tumoru a dalšímu poškození kosti. Interakce uvnitř mikroprostředí kostní dřeně myelomu jsou zodpovědné za abnormální přestavbu kosti. Imunitní buňky přispívají k destrukci kostní tkáně produkcí cytokinů a adhesivních molekul, které podporují růst myelomových buněk a zlepšují jejich chemorezistenci. Zároveň také podporují osteoklastogenezi, potlačují osteoblastogenezi a přesměrovávají polarizaci T-lymfocytů z převládajícího Th1 fenotypu na fenotyp Th17. Faktory produkované stromálními buňkami kostní dřeně a osteoklasty podporují růst nádoru přímým působením na myelomové buňky a

nepřímo zvýšením angiogeneze (proces tvorby nových krevních cév). Samotný proces resorpce kostí uvolňuje z kostní matrice imobilizované růstové faktory, jako je TGFß (transformující růstový faktor beta), které rovněž podporují růst nádoru.(Silbermann & Roodman, 2013)

Histologická studie biopsie kostí pacientů diagnostikovaných s mnohočetným myelomem ukazují, že zvýšená aktivita osteoklastů se vyskytuje především v blízkosti buněk myelomu, což naznačuje, že destrukce kostí u mnohočetného myelomu je událost lokální. Hypotéza je taková, že lokální cytokiny produkované nebo indukované buňkami myelomu jsou zodpovědné za zvýšenou tvorbu osteoklastů s následnou resorptivní aktivitu kostí u myelomu. Tyto osteoklastogenní faktory (OAFs) přímo zvyšují tvorbu a aktivitu osteoklastů a snižují produkci osteoprotegerinu, rozpustného „klamného receptoru“ pro receptorový aktivátor ligandu NF-RANKL, který je kritickým diferenciačním faktorem pro osteoklasty produkovaným stromálními buňkami kostní dřeně. OAFs byly původně identifikovány v kondiciovaných médiích z buněčných linií myelomu a bylo zjištěno, že stimulují resorpci kostí v systémech kultury kostních orgánů. (Silbermann & Roodman, 2013)

Další faktory identifikované jako OAFs důležité v MMBD zahrnují RANKL, MIP-1 alfa, TNF-alfa, interleukin 3 a interleukin 6. Buňky myelomu také stimulují buňky v mikroprostředí kostní dřeně, zejména pak stromální buňky kostní dřeně a T-lymfocyty, což vede k zvýšené produkci osteoklastogenních faktorů a snížené produkci inhibičních faktorů osteoklastů. Adhezivní interakce mezi buňkami myelomu a stromálními buňkami kostní dřeně prostřednictvím vazeb povrchového VLA-4 (α4β1 integrin) na VCAM-1 stromálních buněk kostní dřeně vede k produkci osteoklastogenních cytokinů včetně makrofágového zánětlivého proteinu-1α (MIP-1α). Kromě toho sami osteoklasty sekretují faktory, které podporují buňky myelomu, jako interleukin 6, anexin II, osteopontin fibroblastový aktivační protein, BAFF (B-cell Activating Factor) a APRIL.(Silbermann & Roodman, 2013)



Obrázek 2 - Patofyziologie u mnohočetného myelomu. Onemocnění kostí spojené s myelomem způsobuje narušení rovnováhy mezi tvorbou a rozkladem kostní hmoty. Hlavními mechanismy jsou poruchy v systému RANK/RANK-Ligand/osteoprotegerin (OPG), které vedou k nadměrné resorpci kostí. Buňky myelomu ovlivňují produkci proteinů a cytokinů, které podporují aktivitu osteoklastů a brání tvorbě nové kostní hmoty.

Zdroj: Monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, and osteoporosis (Bouvard, 2010)

6.2.2 Zobrazovací metody v diagnostice MMBD

> *„U MMBD je typická přítomnost osteolytických ložisek různé velikosti od několika mm do několika cm, zpravidla bez sklerotického lemu. Ložiska mohou obsahovat kortikalis. Osteolytická ložiska jsou typicky přítomna na lebce, páteři a velkých kostech.“(Szeligová et al., 2017)*

Bolesti v oblasti zad a páteře se často vyskytují. U méně vážných stavů, jako je akutní lumbago nebo pseudoradikulární syndrom, obvykle analgetická terapie vede k výraznému zmírnění nebo úplnému zmizení těchto bolestí během 2 až 4 týdnů. V případě, že bolest přetrvává nebo dokonce sílí, doporučuje se použití zobrazovacích technik pro další vyšetření. Začít by se mělo s rentgenovým snímkem postiženého místa. Rentgen je nejvíce přístupnou metodou, ale nemá velkou citlivost. Dokáže identifikovat zřetelné zlomeniny, nicméně ztráta

kostní hmoty (hydroxyapatitu) je na rentgenových snímcích patrná až při snížení o minimálně 30 %, v některých případech až při snížení o 60 %. V situaci, kdy bolesti přetrvávají a rentgen neukáže žádný nález, je vhodné rychle přistoupit k detailnějšímu vyšetření pomocí CT, ideálně však provést vyšetření magnetickou rezonancí (MR) bolestivého místa.(Szeligová et al., 2017)

CT skenování nabízí vyšší citlivost ve srovnání s rentgenovým vyšetřením, umožňuje detailní zobrazení minerální složky kostí a umí identifikovat i malá osteolytická ložiska. CT je rovněž preferováno při vyšetřování kostních bolestí v oblastech, které nejsou na rentgenových snímcích zřetelně viditelné, jako jsou žebra, hrudní kost nebo lopatky. CT vyšetření je také schopné odhalit šíření myelomové tkáně mimo kostní dřeň.(Szeligová et al., 2017)

Magnetická rezonance hraje klíčovou roli při hodnocení poškození kostry. V situacích, kdy pacient trpí osteoporózou a zároveň je přítomna monoklonální gamapatie, by MR vyšetření nemělo být přehlíženo. Pomocí MR je možné identifikovat nejen poškození minerální komponenty kostí, ale i patologickou infiltraci kostní dřeně, jež může signalizovat začínající vývoj osteolytických ložisek, které jsou méně citlivými metodami detekovatelné obtížněji. MR také poskytuje přesnější obraz měkkých tkání, včetně extramedulárních ložisek myelomu a poškození nervových struktur. Toto vyšetření je obzvláště cenné při určování příčiny osteoporózy.(Szeligová et al., 2017)

6.2.3 Léčba MMBD

Léčba MMBD vyžaduje jak zvládnutí malignity, tak i zvýšené destrukce kostí a potlačené tvorby kostí. Současná léčba myelomu zahrnuje chemoterapii, nebo látky jako například inhibitor proteasomu nebo imunomodulační činidla, s nebo bez autologní transplantací kmenových buněk. Kosti jsou léčeny kombinací terapie bisfosfáty, lokalizovaným ozařováním (pro kontrolu bolesti kostí, léčbu zlomenin nebo solitárních plazmocytů) a kyfoplastickou vertebrosplastikou či chirurgicky. Bisfosfonáty v současné době zůstávají standardní léčbou MMBD. Jedná se o silné inhibitory aktivity osteoklastů a intravenózní bisfosfonáty podávané každé 3-4 týdny zpomalují progresi lytických lézí, brání vzniku nových patologických zlomenin a ulevuje bolesti kostí inhibicí aktivity osteoklastů.(Silbermann & Roodman, 2013) Novým typem léčby podávání denosumabu, protilátky proti RANKL, které vede k přímé inhibici osteoklastů. Bone Working Group, International Myelom Working Group doporučuje kyselinu zoledronovou jako preferovanou látku cílenou na kosti u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem. Denosumab lze také zvážit

při léčbě onemocnění kostí souvisejících s mnohočetným myelomem, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin. Denosumab může prodloužit přežití bez progrese u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, kteří mají kostní onemocnění související s mnohočetným myelomem a kteří jsou způsobilí pro autologní transplantaci kmenových buněk. Vysazení denosumabu je náročné kvůli rebound efektu (reaktivaci kostní resorpce po přerušení terapie).(Terpos et al., 2021)

6.3 Diagnostika MM

K diagnóze mnohočetného myelomu je potřeba přítomnost alespoň jedné události definující myelom (MDE) v kombinaci s nálezem 10 % nebo více klonálních plazmatických buněk ve vyšetření kostní dřeně nebo v případě biopsie potvrzeného plazmocytomu. MDE zahrnují již uznávané příznaky CRAB (vysoká hladina vápníku v krvi, selhání ledvin, chudokrevnost nebo lytické léze na kostech) a také tři konkrétní biomarkery: ≥60 % klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni, poměr sérových volných lehkých řetězců (FLC) ≥100 (pokud je hladina zapojeného FLC ≥100 mg/L), a více než jedna fokální léze zjištěná pomocí MRI. Každý z těchto nově zavedených biomarkerů má přibližně 80% pravděpodobnost progrese onemocnění k symptomatickému poškození orgánů, což bylo potvrzeno ve dvou nebo více nezávislých výzkumech. Tato aktualizace kritérií znamená zásadní změnu v přístupu, neboť umožňuje ranou diagnostiku a zahájení léčby ještě před vznikem poškození orgánů.(Rajkumar, 2020)

MM – musí být splněna obě kritéria:

- Klonální plazmatické buňky v kostní dřeni ≥10 % nebo biopsií potvrzený kostní nebo mimo kostní dřeňový plazmocytom
- Alespoň jeden nebo více MDE

Důkaz poškození orgánů, které lze přičíst podkladové proliferativní poruše plazmatických buněk:

- Hyperkalcemie: sérový vápník >0,25 mmol/l (>1 mg/dl) nad horní hranicí normálu nebo >2,75 mmol/l (>11 mg/dl)
- Renální insuficience: clearance kreatininu <40 ml (0,67 ml/s) za minutu nebo sérový kreatinin >177 μmol/l (>2 mg/dl)

- Anémie: hodnota hemoglobinu >2 g/dl pod dolní hranicí normálu, nebo hodnota hemoglobinu <10 g/dl
- Kostní léze: jedna nebo více osteolytických lézí na skeletální radiografii, výpočetní tomografii (CT) nebo pozitronové emisní tomografii s CT (PET-CT)
- Procento klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni ≥ 60 %
- Zapojený: nepodílející se poměr sérových volných lehkých řetězců (FLC) ≥100 (úroveň zapojeného FLC musí být ≥100 mg/L)
- Více než 1 fokální léze na snímcích magnetické rezonance (MRI) (alespoň 5 mm velikosti)

Protein M se považuje za kvantifikovatelný, když dosahuje hladiny ≥1 g/dl v krevním séru nebo ≥200 mg denně v moči. Monitorování hladiny proteinu M se provádí sérovou elektroforézou proteinů (SPEP) a testem sérových svobodných lehkých řetězců (FLC) pro posouzení reakce na léčbu měsíčně v průběhu léčby a každé 3 až 4 měsíce po ukončení léčby. Test sérových FLC je obzvláště přínosný pro pacienty bez kvantifikovatelného proteinu M, pokud je poměr FLC neobvyklý a koncentrace zapojených FLC přesahuje 100 mg/l. Doporučuje se provádět elektroforézu močových proteinů minimálně jednou za 3 až 6 měsíců pro sledování hladiny močového proteinu M a identifikaci jiných renálních problémů vedoucích k albuminurii.(Rajkumar, 2020)

6.4 Léčba MM

Léčba mnohočetného myelomu (MM) se dlouho spoléhala na chemoterapii, jako je melphalan s prednisonem pro starší pacienty, a na vysokodávkovou chemoterapii s podporou kmenových buněk pro lepší výsledky u vybraných pacientů. Nové poznatky ukázaly výhody jednorázové vysokodávkové terapie s autologními kmenovými buňkami a v některých případech dvojité terapie pro pacienty s nedostatečnou reakcí. Důležitou roli hrají i bisfosfonáty v péči o kostní zdraví u MM. Nedávno došlo k významnému pokroku díky zavedení léčiv jako thalidomid, jeho deriváty a inhibitory proteasomu. Thalidomid a jeho derivát lenalidomid se ukázaly účinné v léčbě mnohočetného myelomu díky schopnosti potlačit tvorbu nových krevních cév a přímo bránit růstu nádorových buněk. Tyto léky, zejména ve spojení s dalšími, jako je dexamethason, vedly k výraznému zlepšení u pacientů s odolným myelomem. Lenalidomid má navíc nižší riziko vedlejších účinků než thalidomid a efektivně působí i proti myelomu odolnému vůči thalidomidu, přičemž oba léky zlepšují imunitní odpověď proti myelomovým buňkám.(Mitsiades et al., 2004)

PRAKTICKÁ ČÁST

7 CÍL A ÚKOLY PRÁCE

7.1 Hlavní cíl

Hlavním cílem praktické části této práce spočívá v retrospektivním zhodnocení výsledků pacientů osteologické ambulance nemocnice Klatovy od roku 2009 až do roku 2016.

7.2 Dílčí cíle

- Frekvence pozitivity paraproteinu u osteologických pacientů
- Frekvence pozitivity paraproteinu u osteologických pacientů dle věku
- Výskyt mnohočetného myelomu podle koncentrace monoklonálního proteinu
- Výskyt zvýšeného, či patologicky vysokého kostního obratu u pacientů s paraproteinem a dle koncentrace paraproteinu

8 VÝZKUMNÉ PROBLÉMY/OTÁZKY

- Jaká byla frekvence pozitivity paraproteinu u osteologických pacientů a liší se od udávaných literárních údajů?
- V jaké věkové kategorii je paraprotein zachycen nejčastěji?
- Závisí výskyt mnohočetného myelomu na koncentraci paraproteinu?
- Jaká byla frekvence osteoporózy u pacientů s prokázaným paraproteinem?
- Jak častý byl patologicky zvýšený kostní obrat?

9 CHARAKTERISTIKA SLEDOVANÉHO SOUBORU

Soubor anonymizovaných výsledků pochází z osteologické ambulance Klatovské nemocnice a.s. Provedli jsme retrospektivní analýzu dat z let 2009 až 2016, během kterých bylo vyšetřeno celkem 7 896 pacientů. Z tohoto celkového počtu pacientů bylo 6 793 žen a 1 103 muži. Po vyšetření podezření na přítomnost monoklonální protein byl paraprotein skutečně identifikován u 290 z těchto podezřelých pacientů. Následující fáze bádání se tedy zaměřuje výhradně na tyto 290 pozitivních pacientů s přítomností paraproteinu, z nichž u 254 byla provedena celotělová kostní denzitometrie a vyšetření markerů kostního obratu.

10 METODIKA PRÁCE

V bakalářské práci jsme provedli retrospektivní analýzu anonymizovaných dat pacientů z osteologické ambulance Klatovské nemocnice a.s. Zkoumali jsme výsledky elektroforézy bílkovin provedené na přístroji Hydrasis od firmy Sebia v období let 2009 až 2013 a na přístroji Interlab G26 od firmy Interlab od roku 2013 až do roku 2016.

Výsledky byly zhodnoceny a rozděleny dle typu nalezeného paraproteinu. Dále byly rozděleny dle koncentrace nalezeného paraproteinu do tří kategorií a to:

1. Do 15,0 g/l (pravděpodobně MGUS a není indikována kostní biopsie)
2. 15,1-30,0 g/l (pravděpodobný MGUS)
3. Nad 30,1 g/l (kritérium pro pravděpodobný mnohočetný myelom)

Specificita pro MGUS na hranici 15 g/l byla vypočítána jako % podíl správně negativních výsledků (pacientů s MGUS do 15 g/l) oproti počtu všech pacientů s MGUS.

Senzitivita hranice paraproteinu 30 g/l pro hematologickou malignitu (mnohočetný myelom) byla vypočítána jako % podíl všech správně pozitivních výsledků (pacientů s MM a paraproteinem na 30 g/l) ku počtu všech pacientů s mnohočetným myelomem.

U pacientů, kde byl identifikován paraprotein, byl zhodnocen výsledek celotělové kostní denzitometrie, hodnoty markerů kostní novotvorby a resorpce.

Stanovení hladiny CTX-I bylo provedeno pomocí chemiluminiscenční imunoanalýzy (CLIA) na analyzátoru COBAS e411, zemí původu Švýcarsko. Tento proces využívá sendvičovou metodu, která trvá celkem 18 minut. Nejprve je vzorek inkubován s biotinylovanou monoklonální protilátkou, čímž se uvolní antigen ze sérových komponent. Poté se přidají mikročástice, které jsou označeny streptavidinem a specifickou monoklonální protilátkou s rutheniovým komplexem. Tím vzniká sendvičový komplex, který se váže na pevnou fázi pomocí interakce mezi biotinem a streptavidinem. Reakční směs se poté převede do reakční cely, kde jsou mikročástice s vázanými komplexy zachyceny magnetem, a nenavázané složky jsou odstraněny. Přivedením napětí na pracovní elektrodu se vyvolá chemiluminiscenční emise fotonů, která je následně změřena fotonásobičem. Výsledky jsou určeny z kalibrační křivky specificky vytvořené pro tento přístroj dvoubodovou kalibrací a master křivky, která je načtena do přístroje z čárového kódu reagencie. (Roche, 2016b)

Stanovení hladiny PINP bylo provedeno pomocí chemiluminiscenční imunoanalýzy (CLIA) rovněž na analyzátoru COBAS e411. Metoda využívá sendvičový princip a trvá celkem 18 minut. Nejprve je vzorek inkubován se specifickou biotinylovanou monoklonální protilátkou. Poté jsou přidány mikročástice označené streptavidinem a specifickou monoklonální protilátkou s rutheniovým komplexem, čímž vzniká sendvičový komplex. Tento komplex se váže na pevnou fázi interakcí mezi biotinem a streptavidinem. Následně je reakční směs nasáta do reakční cely, kde jsou mikročástice s vázanými komplexy zachyceny pomocí magnetu a nenavázané složky jsou odstraněny. Přivedením napětí na pracovní elektrodu se vyvolá chemiluminiscenční emise fotonů, která je následně změřena fotonásobičem. Výsledky jsou určeny z kalibrační křivky, která je specificky vytvořena pro tento přístroj dvoubodovou kalibrací, a master křivky, která je načtena do přístroje z čárového kódu reagencie. (Roche, 2016a)

Hodnoty PINP a CTX-I byly následně hodnoceny a kategorizovány dle tabulky 1 – *Referenční meze pro klinické využití CTX-I a PINP v České republice pro imunoanalytický systém firmy Roche* do tří kategorií pro novotvorbu:

1. Normální kostní novotvorba – PINP do 70 μg/l u mužů i u žen
2. Mírně zvýšená novotvorba – PINP 71-100 μg/l u mužů i u žen
3. Patologicky zvýšená novotvorba – PINP 101 μg/l a více u mužů i u žen

A do tří kategorií pro resorpci:

1. Normální resorpce kosti – CTX-I do 700 ng/l u mužů, do 600 ng/l u žen
2. Mírně zvýšená resorpce – CTX-I 701-850 ng/l u mužů, 601-1000 ng/l u žen
3. Patologicky zvýšená resorpce – CTX-I nad 851 ng/l u mužů, nad 1001 ng/l u žen

Celotělová kostní denzitometrie byla u 254 pacientů prováděna na přístroji Discovery Wi, firmy Hologic, USA. Dle výsledného T-score byly výsledky rozděleny na základě *tabulky 2 – Hodnocení BMD dle WHO* do tří kategorií:

1. Normální kostní denzita – > -1
2. Snížená kostní denzita (osteopénie) – od -1 do > -2,5
3. Osteoporóza - ≤ -2

Hodnocení vychází z definice osteoporózy, tedy pokles BMD o více než 2,5 směrodatných odchylek (SD, standard deviation) pod průměr zdravých osob téhož pohlaví, tj. T skóre. Měření se dělí do pěti lokalit, kde byla BMD měřena, konkrétně páteř v oblasti 1. až 4. lumbálního obratle, levá stehenní kost, krček levé stehenní kosti, pravá stehenní kost a krček stehenní kosti. Při zjištění osteoporózy alespoň v jedné z vyjmenovaných oblastí, byl pacient/pacientka zařazen/a do skupiny „osteoporóza“. Pacienti jsou rozděleni dle koncentrace monoklonálního proteinu do tří skupin – do 15,0 g/l, 15,1-30,0 g/l, více než 30,1 g/l.

Tabulka 3 - Referenční meze stanovovaných analytů dle OKL Klatovská nemocnice, a.s.

analyt	pohlaví	referenční mez
kalcium	M i Ž	2,21-2,65 mmol/l
Ca korig.	M i Ž	2,21-2,65 mmol/l
kreatinin	M	64,00-104,00 µmol/l
	Ž	49,00-90,00 µmol/l
CTx	M	70,00-700 ng/l
	Ž	100,00-600,00 ng/l
PINP	M i Ž	20,00-70,00 ng/l

Zdroj: data převzata z Laboratorní příručky OKL Klatovská nemocnice, a.s., 2023

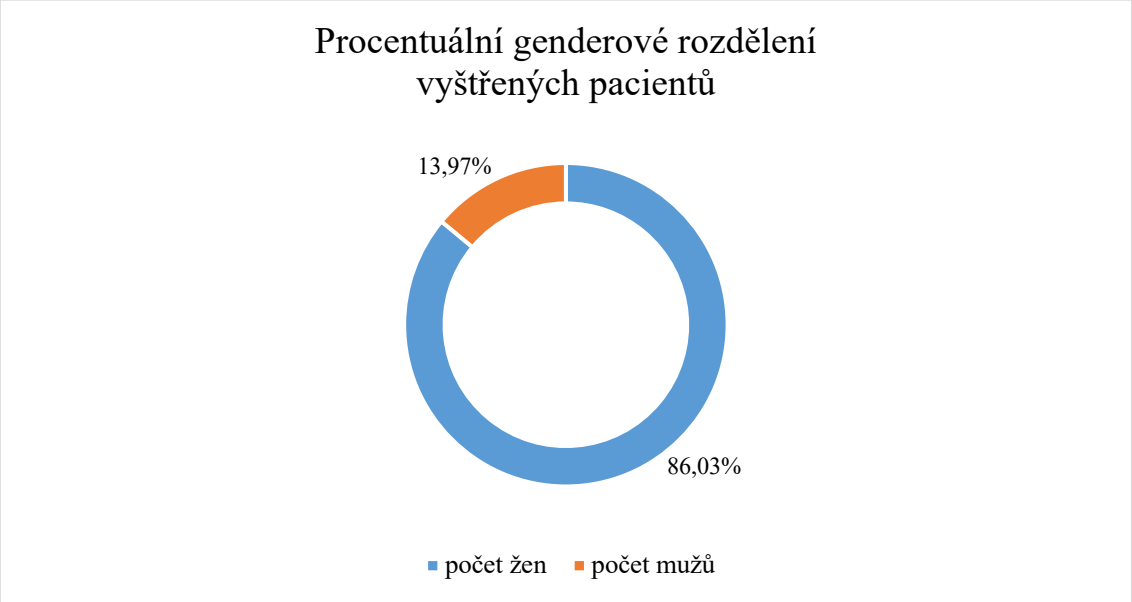
11 ANALÝZA A INTERPRETACE VÝSLEDKŮ

11.1 Laboratorní profil pacienta

Analýza dat z let 2009 až 2016 z osteologické ambulance ukazuje, že bylo provedeno celkem 18 378 vyšetření elektroforézou bílkovin u 7 896 pacientů. Z tohoto počtu 6 793 (86 %) byly ženy a zbylých 1 103 (14 %) pacientů byli muži.

Koláčový graf 1, znázorňující procentuální rozdělení pacientů podle pohlaví, vizualizuje tuto nerovnováhu, kde většinu pacientů tvoří ženy.

Graf 1 - Procentuální genderové rozdělení vyšetřených pacientů

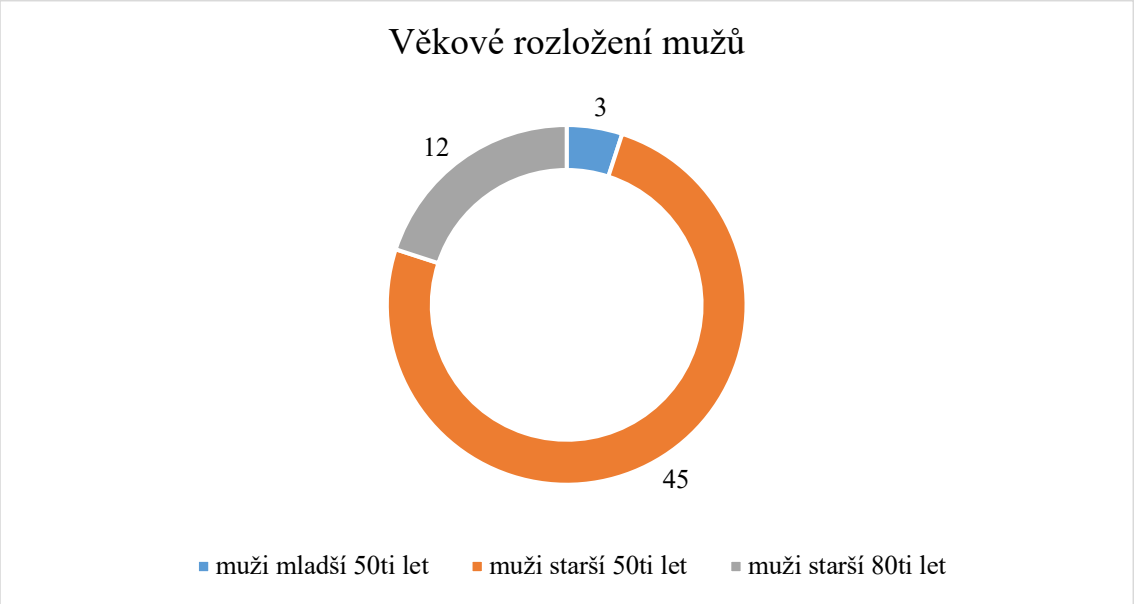


Zdroj: vlastní

Věkové rozložení pacientů s prokázaným paraproteinem bylo analyzováno u 60 mužů a 230 žen. U mužů ve věkové kategorii 50 až 80 let bylo zaznamenáno nejvíce případů, konkrétně 45 ze 60 pacientů (75 %). Mladší populace do 50 let představovala 3 pacienty (5 %), zatímco 12 pacientů bylo ve věku nad 80 let (20 %). U žen bylo pozorováno podobné rozložení, kde 181 (78,7 %) ze 230 pacientek spadalo do věkové kategorie 50 až 80 let. Podíl mladší populace do 50 let byl menší, 9 pacientek (3,91 %), zatímco 40 (17,39 %) žen bylo ve věku nad 80 let.

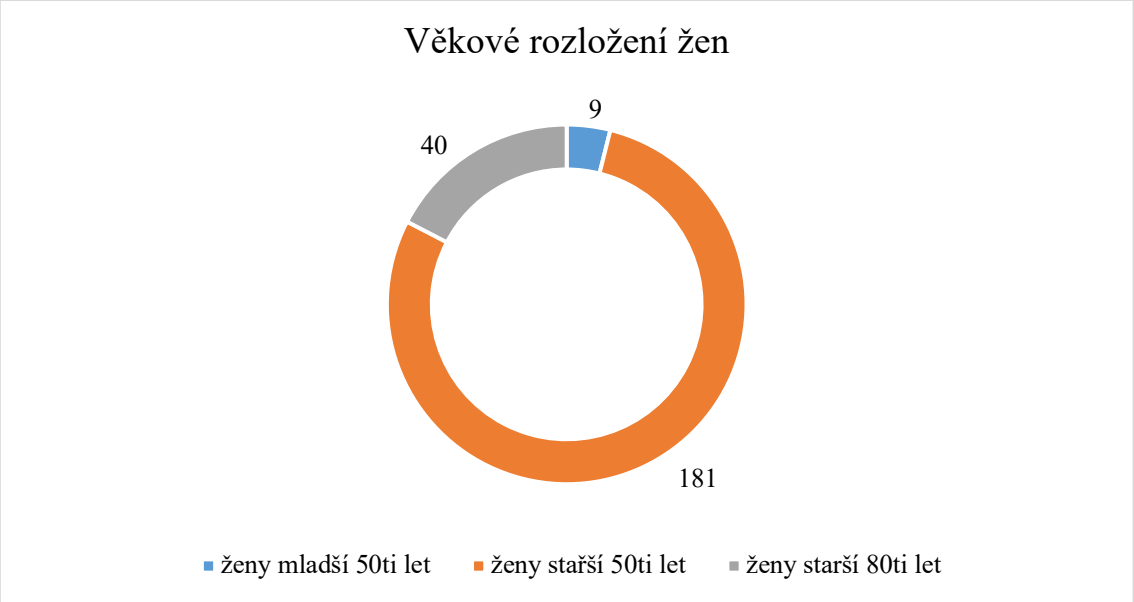
Průměrný věk všech 290 pacientů činí 70,37 let a medián byl vypočítán na 71 let.

Graf 2 - Věkové rozložení mužů



Zdroj: vlastní

Graf 3 - Věkové rozložení žen

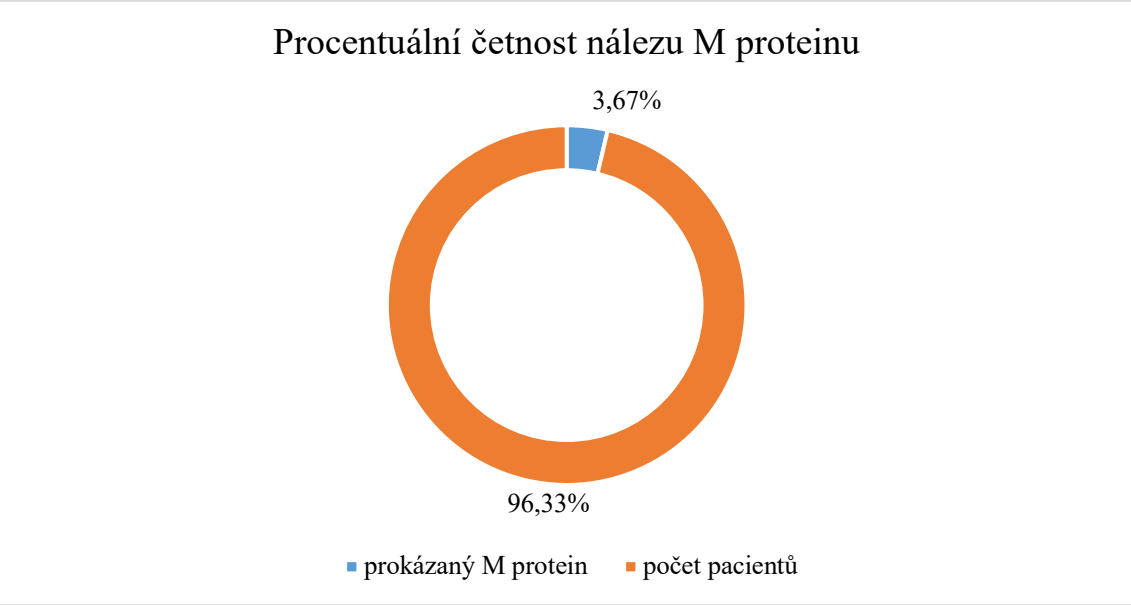


Zdroj: vlastní

11.3 Frekvence v populaci

Analýza dat ukázala, že ze 7 896 pacientů podrobených vyšetření, bylo u 330 z nich podezření na přítomnost paraproteinu. Z těchto pacientů bylo u 290 potvrzeno skutečné přítomnost paraproteinu. Tento výsledek naznačuje, že 3,67 % všech pacientů vykazovalo přítomnost paraproteinu. U mužů četnost paraproteinu byla 5,44 % (60 / 1 103) a u žen 3,39 % (230 / 6 793). Nejvyšší detekovaná koncentrace paraproteinu byla 45,6 g/l.

Graf 4 - Procentuální četnost nálezu paraproteinu



Zdroj: vlastní

Tabulka 4 - Výsledky podezření na paraprotein u pacientů

počet pacientů	7 896
podezření na paraprotein	330
prokázaný paraprotein	290
neprokázaný paraprotein	11
fibrinogen	4
netypizováno	25
četnost nálezu v %	3,67 %

Zdroj: vlastní

11.4 Četnost zastoupení typů a tříd monoklonálních proteinů

Z analýzy typizace 290 monoklonálních proteinů vyplývá, že většina (konkrétně 64,14 %) představovaly řetězce kappa, 35,86 % tvořily proteiny s řetězcem lambda. Početně nejzastoupenější je paraprotein IgG, který tvořil 75,18 % všech monoklonálních proteinů, druhým nejčastěním paraproteinem byl se 14,48 % všech zkoumaných paraproteinů byl typ IgM, a třetím nejčastějším byl IgA paraprotein 8,97 %. 1,03 % celkového souboru byly volné lehké řetězce kappa/ lambda. 84,48 % bylo klasifikováno jako non-IgM paraproteiny (IgG, IgA, IgD). Konkrétní čísla a procentuální zastoupení uvádí podrobně tabulka číslo 5.

Tabulka 5 - Četnost typů a tříd paraproteinu

Četnost typů paraproteinu					
celkový počet prokázaných paraproteinů			290		
kappa	186	64,14 %	lambda	104	35,86 %
četnost konkrétní typů a tříd paraproteinu					
IgA kappa	18	6,21 %	IgA lambda	8	2,76 %
IgG kappa	140	48,28 %	IgG lambda	78	26,90 %
IgM kappa	27	9,31 %	IgM lambda	15	5,17 %
kappa volný řetězec	1	0,34 %	lambda volný řetězec	2	0,69 %
IgD kappa	0	0,00 %	IgD lambda	1	0,34 %

Zdroj: vlastní

11.5 Četnost paraproteinu dle koncentrace a zastoupení mnohočetného myelomu v kategoriích

Tabulka 6 - Četnost paraproteinu dle koncentrace a zastoupení mnohočetného myelomu v kategoriích určených koncentrací monoklonálního proteinu

Četnost paraproteinu dle koncentrace a zastoupení mnohočetného myelomu		
celkový počet	290	
koncentrace paraproteinu	počet pacientů v koncentraci	počet diagnostikovaných MM
<15,0 g/l	269	1
15,1 - 30,0 g/l	14	1
> 30,1 g/l	7	6

Zdroj: vlastní

V kategorii koncentrace do 15,0 g/l monoklonálního proteinu bylo identifikováno 269 pacientů z nichž byl diagnostikován jeden pacient s mnohočetným myelomem. Tento nález tvoří 0,37 % všech vyšetření v této kategorii.

2 ze 14 pacientů v kategorii s naměřenou koncentrací paraproteinu od 15,1 do 30,0 g/l byli diagnostikováni s hematoonkologickým onemocněním (myelodysplastický syndrom a Waldströmova makroglobulinémie) (14,28 %).

V kategorii nad 30,1 g/l mající 7 pacientů bylo zjištěno 6 mnohočetných myelomů, tedy 85,71 % vyšetřených byla diagnostikována s mnohočetným myelomem.

MGUS se diagnostikuje per-exclusionem. V našem souboru bylo identifikováno celkem 281 pacientů s MGUS. Celková frekvence MGUS 3,56 % (5,26 % mužů a 3,26 % žen)

11.6 Hodnocení kostních markeru PINP a CTX-I

Hodnocení výsledků 254 pacientů, kterým bylo provedeno vyšetření markerů kostního obratu a celotělová denzitometrie, je rozřazené dle referenčních hodnot navržené ve článku *Markery kostního obratu u osteoporózy: společné stanovisko k jejich využití Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu České lékařské společnosti J. E. Purkyně (SMOS ČLS JEP) a České společnosti klinické biochemie České lékařské společnosti J. E. Purkyně (ČSKB ČLS JEP)* uvedené v tabulce 1 a dle koncentrace monoklonálního proteinu do 3 skupin – do 15,0 g/l, 15,1-30,0 g/l a nad 30,1 g/l.

11.6.1 Výsledky pacientů s koncentrací monoklonálního proteinu do 15,0 g/l

Tabulka 7 - Výsledky P1NP u pacientů s koncentrací monoklonálního proteinu do 15,0 g/l

PINP					
pacienti s koncentrací monoklonálního proteinu do 15,0 g/l					
ženy			**muži**		
	počet	Procento		počet	procento
celkový n	185		celkový n	48	
20–70 µg/l	154	89,19 %	20–70 µg/l	44	91,67 %
71–100 µg/l	22	11,89 %	71–100 µg/l	1	2,08 %
>101 µg/l	6	3,24 %	>101 µg/l	3	6,25 %
nezměřeno	3	1,62 %	nezměřeno	0	0,00 %

Zdroj: vlastní

Z výsledků měření markeru kostní novotvorby (PINP) u 185 žen s koncentrací monoklonálního proteinu do hodnoty 15,0 g/l vyplývá, že 83 % žen mělo hodnoty nepřesahující 70 µg/l, tj. normální novotvorba. U 22 žen, což představuje 11,89 % vzorku, byly zaznamenány zvýšené hodnoty PINP, zatímco 6 žen (3,24 %) dosáhlo patologických hodnot.

Z výsledků měření PINP ze souboru mužů, kteří tvořili celkový počet 48 pacientů, vyplývá, že 91,67 % z nich (konkrétně 44 mužů) prokazovalo hodnoty normální novotvorby. Jeden pacient (což představuje 2,08 % souboru mužů) měl hodnotu zvýšenou 71 µg/l, a u tří pacientů, což tvoří 6,25 % vzorku, byly zaznamenány patologické hodnoty.

Tabulka 8 - Výsledky CTX-I u pacientů s koncentrací monoklonálního proteinu do 15,0 g/l

CTX-I					
pacienti s koncentrací monoklonálního proteinu do 15,0 g/l					
ženy			**muži**		
	počet	procento		počet	procento
celkový n	185		celkový n	48	
100–600 ng/l	138	74,59 %	70–700 ng/l	37	77,08 %
601–1000 ng/l	41	22,16 %	701–850 ng/l	4	8,33 %
>1001 ng/l	5	2,70 %	>850 ng/l	6	12,50 %
nezměřeno	1	0,54 %	nezměřeno	1	2,08 %

Zdroj: vlastní

Analýza markerů kostní resorpce (CTX-I) u žen vykazuje, že 138 z 185 pacientek (což představuje 74,59 % souboru) mělo hodnoty pro CTX-I v souladu s normální kostní resorpcí. Dalších 41 žen, což představuje 22,16 % celkového souboru, vykazovalo hodnoty zvýšené 601 ng/l, zatímco 5 pacientek (tj. 2,7 % celého souboru) mělo hodnoty přesahující 1001 ng/l, tedy hodnoty patologické.

V případě mužů, analýza výsledků kostních markerů CTX-I ukazuje, že 37 z celkového počtu 48 pacientů (77,08 %) mělo hodnoty normální. Čtyři pacienti, což odpovídá 8,33 % souboru, přesahovali hodnotu 701 ng/l, zatímco 6 mužů (12,5 %) vykazovalo patologické hodnoty, přesahující 850 ng/l.

11.6.2 Výsledky pacientů s koncentrací monoklonálního proteinu od 15,1 do 30,0 g/l

Tabulka 9 - Výsledky PINP pacientů s koncentrací monoklonálního proteinu od 15,1 do 30,0 g/l

PINP					
pacienti s koncentrací monoklonálního proteinu 15,1 až 30,0 g/l					
ženy			**muži**		
	počet	procento		počet	procento
celkový n	12		celkový n	2	
20–70 µg/l	11	91,67 %	20–70 µg/l	2	100,00 %
71–100 µg/l	0	0,00 %	71–100 µg/l	0	0,00 %
> 101 µg/l	1	8,33 %	> 101 µg/l	0	0,00 %
nezměřeno	0	0,00 %	nezměřeno	0	0,00 %

Zdroj: vlastní

U souboru 12 pacientek s koncentrací monoklonálního proteinu od 15,1 do 30,0 g/l ukázala analýza výsledků PINP u 11 žen, tedy 91,67 %, hodnoty normální kostní novotvorby pod 70 µg/l. U jedné pacientky byla naměřena hodnota přesahující 101 µg/l, mluvíme tedy o patologickém nálezu.

U souboru mužů, ve kterém se nacházejí dva pacienti, jsme zaznamenali obě hodnoty kostní novotvorby v rámci normy do 70 µg/l.

Tabulka 10 - Výsledky CTX-I pacientů s koncentrací monoklonálního proteinu od 15,1 do 30,0 g/l

CTX-I					
pacienti s koncentrací monoklonálního proteinu 15,1 až 30,0 g/l					
ženy			**muži**		
	počet	procento		počet	procento
celkový n	12		celkový n	2	
100–600 ng/l	11	91,67 %	70–700 ng/l	2	100,00 %
601–1000 ng/l	1	8,33 %	701–850 ng/l	0	0,00 %
> 1001 ng/l	0	0,00 %	> 850 ng/l	0	0,00 %
nezměřeno	0	0,00 %	nezměřeno	0	0,00 %

Zdroj: vlastní

Z hodnocení CTX-I u 12 žen vyplývá, že 91,67 % souboru (konkrétně 11 pacientek) odpovídá hodnotami pod 600 ng/l normální kostní resorpci. Jedna pacientka (8,33 %) vykazovala hodnoty zvýšené, ale menší než 1000 ng/l.

Hodnoty CTX-I obou mužů ve sledovaném souboru koncentrace monoklonálního proteinu vykazovaly normální kostní resorpci pod 700 ng/l.

11.6.3 Výsledky pacientů s koncentrací monoklonálního proteinu nad 30,1 g/l

Tabulka 11 - Výsledky PINP pacientů s koncentrací monoklonálního proteinu nad 30 g/l

PINP					
pacienti s koncentrací monoklonálního proteinu nad 30,1 g/l					
ženy			**muži**		
	počet	procento		počet	procento
celkový n	5		celkový n	2	
20–70 µg/l	3	60,00 %	20–70 µg/l	1	50,00 %
71–100 µg/l	2	40,00 %	71–100 µg/l	0	0,00 %
>101 µg/l	0	0,00 %	>101 µg/l	1	50,00 %
nezměřeno	0	0,00 %	nezměřeno	0	0,00 %

Zdroj: vlastní

Výsledky PINP v souboru 5 žen ukazují, že 3 ženy (60 % celého souboru) mělo hodnoty novotvorby v normě, tedy do 70 µg/l. Zbylé dvě pacientky měli hodnoty zvýšené, přesahující 71 µg/l, ale nepřesáhly hodnotu 100 µg/l.

U mužů jeden pacient, tvořící 50 % souboru, byl hodnotou PINP v normě do 70 µg/l, ale druhý pacient přesahoval hodnotu 101 µg/l, jedná se tedy o patologický výsledek.

Tabulka 12 - Výsledky CTX-I pacientů s koncentrací monoklonálního proteinu nad 30,1 g/l

CTX-I					
pacienti s koncentrací monoklonálního proteinu nad 30,1 g/l					
ženy			**muži**		
	počet	procento		počet	procento
celkový n	5		celkový n	2	
100–600 ng/l	1	20,00 %	70–700 ng/l	1	50,00 %
601–1000 ng/l	3	60,00 %	701–850 ng/l	0	0,00 %
>1001 ng/l	1	20,00 %	>850 ng/l	1	50,00 %
nezměřeno	0	0,00 %	nezměřeno	0	0,00 %

Zdroj: vlastní

Analýza výsledků CTX-I v ženském souboru (dohromady 5 pacientek) ukazuje, že v této koncentraci monoklonálního proteinu nad 30,1 g/l, jedna z pacientek (20 % souboru) se svými hodnotami pohybovala v normě kostní resorpce pod 600 ng/l, další 3 pacientky,

tedy 60 % celé skupiny, vykazovaly zvýšené hodnoty CTX-I nad 601 ng/l. U Jedné pacientky (20 %) byla zjištěna patologická hodnota s výsledkem vyšším než 1001 ng/l.

Z výsledků CTX-I u mužů ukazují, že jeden pacient měl hodnoty normální kostní resorpce a druhý pacient zaznamenal patologické hodnoty vyšší než 850 ng/l.

11.7 Vyhodnocení výsledků četnosti osteoporózy na základě BMD

Výsledky 254 pacientů s paraproteinem, kterým bylo provedeno vyšetření markerů kostního obratu a celotělová denzitometrie, jsou hodnoceny dle tabulky 2 - *hodnocení BMD dle WHO*

11.7.1 Výsledky BMD pacientů s koncentrací monoklonálního proteinu do 15,0 g/l

Tabulka 13 - Četnost a lokalita výskytu osteoporózy u pacientů s koncentrací monoklonálního proteinu do 15,0 g/l na základě BMD

Vyhodnocení výsledků BMD					
pacienti s koncentrací monoklonálního proteinu do 15,0 g/l					
ženy			**muži**		
	počet	procento		počet	procento
celkový n	185		celkový n	48	
norma	21	11,35 %	norma	13	27,08 %
osteopénie	93	50,27 %	osteopénie	23	47,92 %
osteoporóza	58	31,35 %	osteoporóza	9	18,75 %
nenaměřeno	13	7,03 %	nenaměřeno	3	6,25 %
lokalita BMD v pásmu snížené denzity kosti (osteopenie)					
ženy			**muži**		
celkový n	93		celkový n	23	
páteř L1-4	55	59,14 %	páteř L1-4	14	60,87 %
pravý femur	34	36,56 %	pravý femur	9	39,13 %
pravý krček	58	62,37 %	pravý krček	18	78,26 %
levý femur	28	30,11 %	levý femur	9	39,13 %
levý krček	61	65,59 %	levý krček	17	73,91 %
lokalita BMD v pásmu osteoporózy					
ženy			**muži**		
celkový n	58		celkový n	9	
páteř L1-4	37	63,79 %	páteř L1-4	8	88,89 %
pravý femur	22	37,93 %	pravý femur	0	0,00 %
pravý krček	31	53,45 %	pravý krček	3	33,33 %
levý femur	19	32,76 %	levý femur	0	0,00 %
levý krček	28	48,28 %	levý krček	4	44,44 %

Zdroj: vlastní

Z analýzy výsledků BMD 185 žen vyplývá, že 11,35 % pacientek (21 žen) bylo svými hodnotami ve všech naměřených oblastech v normě. Nejčetnějším nálezem byla snížená denzita kosti (osteopénie), která byla naměřena u 50,27 % z celého souboru, tedy u 93 žen. Osteoporóza se prokázala u 58 žen, tvořících 31,35 %. U zbylých 13 (7,03 %) pacientek nebylo provedeno měření BMD.

Snížená denzita kosti se naměřila u 93 žen ze 185 vyšetřených. V největším počtu v krčku levé stehenní kosti, kdy 65,59 % (61 žen) z 93 pacientek vykázaly hodnoty snížené denzity. Osteopénie krčku pravé stehenní kosti byla zjištěna u 58 pacientek (62,37 %). Sníženou denzitu páteře v oblasti L1-4 jsme zjistili u 55 pacientek (59,14 %). Nejméně častými byly nálezy ve stehenních kostech. Osteopénie pravého femuru byla zjištěna u 34 žen (36,56 % z celé skupiny 93 pacientek) a levého femuru u 28 pacientek (30,11 %).

Osteoporóza se u žen prokázala u 58 ze 185 pacientek. Nejčastěji (63,79 %) se objevovala v oblasti páteře L1-4, konkrétně u 37 žen. Druhou nejčastější postiženou oblastí se prokázal krček pravého femuru, kdy byla zjištěna osteoporóza u 31 pacientek (53,45 % z 58 žen). Třetí v pořadí četnosti byl krček levého femuru, osteoporózu této oblasti bylo prokázáno u 28 žen (48,28 %). Nejméně častými osteoporózami, stejně jakou osteopénie, se prokázaly oblasti pravého femuru (22 pacientek, 37,93 %) a levého femuru (19 pacientek z 58, 32,76 %)

Z výsledků BMD mužů s koncentrací monoklonálního proteinu do 15,0 g/l vyplývá, že 13 pacientů (27,08 %) ze 48 vykázala hodnoty odpovídající normě ve všech měřených lokalitách. Snížená kostní denzita bez přítomnosti osteoporózy byla naměřena u 47,92 % (23 pacientů). Osteoporóza alespoň v jedné měřené oblasti byla prokázána u 9 mužů ze 48 (18,75 %). U zbylých tří mužů nebylo BMD měřeno (6,25 % z celého souboru).

Osteopénie byla zjištěna u 23 mužů s tím, že nejčastěji se snížená denzita objevovala v krčku pravé stehenní kosti, konkrétně u 18 pacientů (78,26 % z celé měřené skupiny). Na Druhém místě četnosti byl krček levého femuru s výskytem u 17 pacientů (73,91 %). Snížená denzita 1-4 bederních obratlů byla zjištěna u 14 mužů (60,87 %). Snížená denzita levého femuru byla zjištěna u 9 pacientů (39,13 %) a pravého femuru rovněž u 9 pacientů (39,13 %).

Osteoporóza v souboru mužů s koncentrací monoklonálního proteinu do 15,0 g/l byla prokázána u 9 pacientů ze 48. Nejčastěji byla naměřena osteoporóza v oblasti páteře L1-4, kdy byla naměřena u 8 z. 9 mužů (88,89 %). 4 muži vykazovali hodnoty osteoporózy v oblasti levého krčku, tedy 44,44 %. Osteoporóza pravého krčku byla zjištěna u 3 mužů (33,33 %). V oblasti pravého a levého femuru nebyla osteoporóza prokázána u žádného pacienta.

11.7.2 Výsledky BMD pacientů s koncentrací monoklonálního proteinu od 15,1 do 30,0 g/l

Tabulka 14 - Četnost a lokalita výskytu osteoporózy u pacientů s koncentrací monoklonálního proteinu od 15,1 do 30,0 g/l na základě BMD

Vyhodnocení výsledků BMD					
pacienti s koncentrací monoklonálního proteinu 15,1 až 30,0 g/l					
ženy			**muži**		
	počet	procento		počet	procento
celkový n	12		celkový n	2	
norma	2	16,67 %	norma	2	100,00 %
osteopénie	3	25,00 %	osteopénie	0	0,00 %
osteoporóza	6	50,00 %	osteoporóza	0	0,00 %
nenaměřeno	1	8,33 %	nenaměřeno	0	0,00 %
lokalita BMD v pásmu snížené denzity kosti (osteopenie)					
ženy			**muži**		
celkový n	3		celkový n	0	
páteř L1-4	1	33,33 %	páteř L1-4	0	0,00 %
pravý femur	1	33,33 %	pravý femur	0	0,00 %
pravý krček	3	100,00 %	pravý krček	0	0,00 %
levý femur	2	66,67 %	levý femur	0	0,00 %
levý krček	2	66,67 %	levý krček	0	0,00 %
lokalita BMD v pásmu osteoporózy					
ženy			**muži**		
celkový n	2		celkový n	0	
páteř L1-4	2	100,00 %	páteř L1-4	0	0,00 %
pravý femur	1	50,00 %	pravý femur	0	0,00 %
pravý krček	2	100,00 %	pravý krček	0	0,00 %
levý femur	1	50,00 %	levý femur	0	0,00 %
levý krček	1	50,00 %	levý krček	0	0,00 %

Zdroj: vlastní

Výsledky BMD dvanácti pacientek s koncentrací monoklonálního proteinu od 15,1 do 30,0 g/l nám prozradily, že polovina vyšetřených pacientek (6 žen) měla prokazatelně alespoň v jedné měřené oblasti přítomnou osteoporózu. 3 pacientky (25 % souboru) vykazovaly hodnoty snížené denzity kosti. Dvě pacientky (16,67 %) měli výsledky odpovídající normě. Jedné ženě (8,33 %) nebylo BMD měřeno.

Ze tří pacientek, kterým byla naměřena snížená denzita kosti, se u všech tří vyskytovala osteopénie v oblasti krčku pravého femuru, tedy 100 %. Sníženou denzitu levého krčku jsme objevili u dvou pacientek (66,67 %), levého femuru byla rovněž u dvou pacientek (66,7 %). Osteopénie v oblasti páteře L1-4 bylo zjištěno u jedné pacientky (33,33 %) a v levém femuru také jen u jedné ze tří pacientek (33,33 %).

U 12 pacientek s koncentrací monoklonálního proteinu do 15,1 do 30,0 g/l jsme naměřili dvě pacienty s osteoporózou. Obě měli postiženou oblast páteře L1-4 a krček pravé stehenní kosti. Levý krček byl naměřen u jedné z pacientek (50 %), v levém femuru rovněž u jedné pacientky (50 %) a osteoporózu pravého femuru jsme naměřili u jedné pacientky (50 %)

Ve skupině mužů s koncentrací monoklonálního proteinu od 15,1 do 30,0 g/l byli dva pacienti, kterým oběma měření BMD vyšlo v normě.

11.7.3 Výsledky BMD pacientů s koncentrací monoklonálního proteinu nad 30,1 g/l

Tabulka 15 - Četnost a lokalita výskytu osteoporózy u pacientů s koncentrací monoklonálního proteinu nad 30,1 g/l

Vyhodnocení výsledků BMD					
pacienti s koncentrací monoklonálního proteinu nad 30,1 g/l					
ženy			**muži**		
	počet	procento		počet	procento
celkový n	5		celkový n	2	
norma	0	0,00 %	norma	1	50,00 %
osteopénie	3	60,00 %	osteopénie	0	0,00 %
osteoporóza	2	40,00 %	osteoporóza	1	50,00 %
nenaměřeno	0	0,00 %	nenaměřeno	0	0,00 %
lokalita BMD v pásmu snížené denzity kosti (osteopenie)					
ženy			**muži**		
celkový n	3		celkový n	0	
páteř L1-4	3	100,00 %	páteř L1-4	0	0,00 %
pravý femur	1	33,33 %	pravý femur	0	0,00 %
pravý krček	2	66,67 %	pravý krček	0	0,00 %
levý femur	1	33,33 %	levý femur	0	0,00 %
levý krček	1	33,33 %	levý krček	0	0,00 %
lokalita BMD v pásmu osteoporózy					
ženy			**muži**		
celkový n	2		celkový n	1	
páteř L1-4	2	100,00 %	páteř L1-4	1	100,00 %
pravý femur	1	50,00 %	pravý femur	0	0,00 %
pravý krček	2	100,00 %	pravý krček	0	0,00 %
levý femur	1	50,00 %	levý femur	0	0,00 %
levý krček	1	50,00 %	levý krček	0	0,00 %

Zdroj: vlastní

Z analýzy výsledků BMD u pěti žen s koncentrací monoklonálního proteinu nad 30,1 g/l vyplývá, že 3 pacientky (60 %) vykazovaly hodnoty snížené denzity kosti a 2 ženy hodnoty odpovídající osteoporóze v měřených oblastech.

U tří žen diagnostikovaných se sníženou kostní denzitou se u všech objevovala osteopénie v oblasti páteře L1-L4. U dvou (66,67 %) pak v krčku pravého femuru. Snížená denzita pravého a levého femuru byla naměřena u jedné pacientky (33,33 %) a pravý krček byl postižen rovněž u jedné pacientky (33,33 %).

Osteoporóza byla prokázána u dvou pacientek. Postižení páteře a krčku pravé stehenní kosti se naměřilo u obou pacientek. Přítomnost osteoporózy v lokalitě krčku levé stehenní kosti, pravého a levého femuru se prokázala u jedné pacientky (50 %)

Skupinu vyšetřovaných mužů s koncentrací monoklonálního proteinu nad 30 g/l tvořili dva pacienti. Jeden z nich měl hodnoty BMD v normě, ale druhý vykazoval hodnoty odpovídající osteoporóze. Ta mu byla zjištěna v oblasti páteře L1-4.

DISKUZE

V analyzovaném souboru je významně větší procentuální zastoupení žen 86,03 % než mužů 13,97 %. Přičemž dle aktuálních dat Českého statistického úřadu *(Okres Klatovy | ČSÚ v Plzni, 2024)* k datu 31.122022 je v okrese Klatovy 53,38 % žen a 46,62 % mužů nad 50 let věku. Tento nepoměr je způsoben tím, že celotělová kostní denzitometrie se nejčastěji a dříve indikuje u žen. V programu časného záchytu osteoporózy VZP indikuje denzitometrii u žen od 60 let a u mužů od 70 let, přičemž v postmenopauze dle FRAX, u mužů se FRAX používá od 65-69 let (*METODIKA REALIZACE POPULAČNÍHO PROGRAMU ČASNÉHO ZÁCHYTU OSTEOPORÓZY V ČR, VERZE IV*, 2024).

V námi analyzovaném souboru jsme zachytili paraprotein a MGUS per-exclusionem se diagnostikoval u 3,56 % (5,26 % mužů a 3,26 % žen). Vyšší frekvence pozitivity odpovídá literárním údajům (Brioli et al., 2022). Stejně tak se frekvence MGUS nad 70 let udává 3 % a nad 80 let 4-5 % (Hájek,r.; Harvanová L. et al, 2023).V literatuře se uvádí četnost MGUS 3 % u osob nad 70 let (Adam et al., 2022). V našem souboru byl průměrný věk 70,37 let a medián 71, pročež se domníváme, že četnost MGUS v našem souboru odpovídá literárním údajům.

Z literatury vyplývá, že 15-20 % MGUS je typu IgM, což je ve shodě s námi zjištěnými výsledky (Sandecká et al., 2018) (Adam et al., 2014).

Procentuální četnost osteoporózy jsme, díky nízkému počtu pacientů ve skupinách koncentrace paraproteinu 15,1-30,0 g/l a nad 30,1 g/l, hodnotili pouze v kategorii koncentrace paraproteinu do 15 g/l. V této kategorii jsme zjistili frekvenci denzitometricky verifikované osteoporózy 31,35 % u žen a 18,75 % u mužů. Osteopénii mělo 50,27 % žen a 47,92 % mužů. Tento nález je v souladu se spíše ojedinělými literárními údaji, kde se četnost osteoporózy u MGUS udává 26,2 % a osteopénie 53,8 % (Gaudio et al., 2020), zároveň však odpovídá předpokládané četnosti v populaci a to především u žen.

Vyhodnocení úrovně kostního metabolismu jsme užili doporučení ke kategorizaci hodnot kostního obratu, který definuje normální, zvýšený a patologický kostní obrat (Pikner et al., 2020). Díky počtu pacientů byla hodnotitelná kategorie koncentrace paraproteinu do 15,0 g/l. U žen nebyla četnost patologicky zvýšeného kostního obratu vyšší než 5 %, což odpovídá jednak konstrukci referenčních mezí, hranice je 95 % percentil hodnot postmenopauzálních žen. U mužů jsme nalezli vyšší četnost než 5 %, s maximem 12,5 %

patologických hodnot CTX-I. Minimálně u třetiny patologických hodnot byla přítomna signifikantní renální insuficience, která vede k ovlivnění (navýšení) hladiny CTX-I (Pikner, 2022). Spíše lze konstatovat, že patologicky zvýšený kostní obrat byl nalezen v minimální frekvenci, což je v souladu s literárními údaji (Vallet et al., 2018).

Patologicky zvýšené hodnoty kostního obratu, konkrétně kostní resorpce, lze především očekávat s pokročilým stádiem onemocněním, tedy především u mnohočetného myelomu v progresi. Mnohočetných myelomů jsme v našem souboru identifikovali minimálně, proto jsme také nemohli očekávat vyšší četnost patologických hodnot kostního obratu.

ZÁVĚR

Ve sledovaném souboru jsme zjistili obvyklou frekvenci i distribuci typů paraproteinů v dané věkové kategorii.

MGUS se diagnostikuje per-exclusionem. V našem souboru bylo identifikováno celkem 281 pacientů s MGUS. Celková frekvence MGUS 3,56 % (5,26 % mužů a 3,26 % žen)

84,48 % bylo klasifikováno jako non-IgM paraproteiny (IgG, IgA, IgD).

Specicifita cut-off 15 g/l pro diagnostiku MGUS byla v našem souboru 95,37 %

Senzitvita cut-off 30 g/ l pro mnohočetný myelom či jinou hematologickou malignitu byla 66,67 %.

Denzitometricky byla potvrzena osteoporóza u 31,35 % žen a 18,75 % mužů, což u žen odpovídá předpokládané frekvenci dle věku a mužů je mírně vyšší.

V souboru MGUS jsme nezaznamenali zvýšenou frekvenci patologicky zvýšeného kostního obratu.

MGUS pravděpodobně významně neovlivňuje, jak kostní denzitu, tak kostní obrat, oproti odpovídající populaci a stejného pohlaví a věku.

Pacienti či pacientky s paraproteinem s koncentrací do 15,0 g/l nemají významně ovlivněný kostní metabolismus a četnost osteoporózy u žen odpovídá obvyklé distribuci.

SEZNAM LITERATURY

Adam, Z., Krejčí, M., Pour, L., Ševčíková, E., Křivanová, A., Řehák, Z., Koukalová, R., Čermáková, Z., Vaníček, J., & Ševčíková, S. (2014). Monoclonal gammopathy of undetermined significance and asymptomatic multiple myelom in the year 2014. Vnitř Lék.

Adam, Z., Zeman, D., Pour, L., Krejčí, M., Štěpánková, S., Vašků, V., Vlčková, E., Řehák, Z., Koukalová, R., Romanová, G., Adamová, Z., Král, Z., & Sandecká, V. (2022). Monoclonal gammopathy of undetermined signifikace (MGUS and monoclonal gammopathy of clinical significance (MGCS). Onkologie, 16(Suppl. B), 33–56. https://doi.org/10.36290/xon.2022.055

Albagoush, S. A., Shumway, C., & Azevedo, A. M. (2024). Multiple Myeloma. In StatPearls. StatPearls Publishing. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534764/

Brioli, A., Nägler, T. M., Yomade, O., Rüthrich, M. M., Scholl, S., Frietsch, J. J., Hilgendorf, I., Ernst, T., Sayer, H. G., Hochhaus, A., Mügge, L.-O., & von Lilienfeld-Toal, M. (2022). Sex-Disaggregated Analysis of Biology, Treatment Tolerability, and Outcome of Multiple Myeloma in a German Cohort. Oncology Research and Treatment, 45(9), 494–503. https://doi.org/10.1159/000525493

DePopas, E. (2022, duben 25). Normal Back Pain Or Compression Fracture? 6 Signs You Can't Overlook | Helped. https://www.tryhelped.com/post/normal-back-pain-or-compression-fracture-6-signs-you-cant-overlook

Derman, B., Castillo, J. J., Sarosiek, S., & Beksac, M. (2022). When a Monoclonal Gammopathy Is Not Multiple Myeloma. American Society of Clinical Oncology Educational Book, 42, 655–664. https://doi.org/10.1200/EDBK_349643

Gaudio, A., Xourafa, A., Rapisarda, R., Zanoli, L., Signorelli, S. S., & Castellino, P. (2020). Hematological Diseases and Osteoporosis. International Journal of Molecular Sciences, 21(10), 3538. https://doi.org/10.3390/ijms21103538

Hájek, R.; Harvanová L. ; Česká a Slovenská myelomová skupina: Transfuze Hematol. dnes,29, 2023, No. Supplementum 2, p. 132-134. Získáno 25. březen 2024, z https://www.prolekare.cz/casopisy/transfuze-hematologie-dnes/2023-supplementum-2/19-

monoklonalni-gamapatie-nejasneho-vyznamu-mgus-doporuceni-pro-dia-gnostiku-a-sledovani-135882

Kaseb, H., Annamaraju, P., & Babiker, H. M. (2024). Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. In StatPearls. StatPearls Publishing. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507880/

Khwaja, J., D'Sa, S., Minnema, M. C., Kersten, M. J., Wechalekar, A., & Vos, J. M. I. (2022). IgM monoclonal gammopathies of clinical significance: Diagnosis and management. Haematologica, 107(9), 2037–2050. https://doi.org/10.3324/haematol.2022.280953

Kim, M. J., Valderrábano, R. J., & Wu, J. Y. (2022). Osteoblast Lineage Support of Hematopoiesis in Health and Disease. Journal of Bone and Mineral Research, 37(10), Article 10. https://doi.org/10.1002/jbmr.4678

Liu, L., Yu, Z., Cheng, H., Mao, X., Sui, W., Deng, S., Wei, X., Lv, J., Du, C., Xu, J., Huang, W., Xia, S., An, G., Zhou, W., Ma, X., Cheng, T., Qiu, L., & Hao, M. (2020). Multiple myeloma hinders erythropoiesis and causes anaemia owing to high levels of CCL3 in the bone marrow microenvironment. Scientific Reports, 10(1), Article 1. https://doi.org/10.1038/s41598-020-77450-y

METODIKA REALIZACE POPULAČNÍHO PROGRAMU ČASNÉHO ZÁCHYTU OSTEOPORÓZY V ČR, VERZE IV. (2024). VZP; https://www.vzp.cz/poskytovatele/informace-pro-praxi/populacni-program-casneho-zachytu-osteoporozy. https://media.vzpstatic.cz/media/Default/dokumenty/mso/metodika-screening-osteoporoza-iv-10.1.2024.pdf

Mitsiades, C. S., Mitsiades, N., Munshi, N. C., & Anderson, K. C. (2004). Focus on multiple myeloma. Cancer Cell, 6(5), 439–444. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2004.10.020

Okres Klatovy | ČSÚ v Plzni. (2024, únor 13). https://www.czso.cz/csu/xp/klatovy1

Oyajobi, B. O. (2007). Multiple myeloma/hypercalcemia. Arthritis Research & Therapy, 9(1), S4. https://doi.org/10.1186/ar2168

Pikner, R.: Kostní markery a jejich klinické využití PO>STUDIUM [online] 7. června 2022 , poslední aktualizace 7. června 2022 [cit. 20.3.2024]. Dostupný z WWW: https://postudium.cz/course/view.php?id=638 ISSN 1803-8999.

Pikner, R.: Kostní markery a jejich preanalytické ovlivnění a jak interpretovat referenční meze. PO>STUDIUM [online] 3. května 2022, poslední aktualizace 3. května 2022 [cit. 20.3.2024]. Dostupný z WWW: https://postudium.cz/course/view.php?id=637*. ISSN 1803-8999.*

Pikner, R., Palička, V., Rosa, J., Zikán, V., Švagera, Z., Racek, J., Friedecký, B., Kratochvíla, J., & Zima, T. (2020). Markery kostního obratu u osteoporózy: Společné stanovisko k jejich využití Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu České lékařské společnosti J. E. Purkyně (SMOS ČLS JEP) a České společnosti klinické biochemie České lékařské společnosti J. E. Purkyně (ČSKB ČLS JEP). Clin Osteol, 25(2), 65–82.

Rajkumar, S. V. (2020). Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. American Journal of Hematology, 95(5), 548–567. https://doi.org/10.1002/ajh.25791

Rajkumar, S. V., Landgren, O., & Mateos, M.-V. (2015). Smoldering multiple myeloma. Blood, 125(20), 3069–3075. https://doi.org/10.1182/blood-2014-09-568899

ROCHE, 2016a. Roche total P1NP příbalový leták (REF 03141071). 2016

ROCHE, 2016b. Roche β-CrossLaps příbalový leták (REF 11972308). 2016

Rosa, J., Šenk, F., Palička, V., Blahoš, J., Bayer, M., Broulík, P., Horák, P., Kasalický, P., Kučerová, I., Kuba, V., Kutílek, Š., Pikner, R., & Vyskočil, V. (2015). Diagnostika a léčba postmenopauzální osteoporózy.

Sakhuja, V., Jha, V., Varma, S., Joshi, K., Gupta, K. L., Sud, K., & Kohli, H. S. (2000). Renal Involvement in Multiple Myeloma: A 10-Year Study. Renal Failure, 22(4), 465–477. https://doi.org/10.1081/JDI-100100888

Sandecká, V., Pour, L., Adam, Z., Krejčí, M., Štork, M., Ševčíková, S., & Král, Z. (2018). Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS). Klinicka Onkologie, 31(4). https://doi.org/10.14735/amko2018270

Silbermann, R., & Roodman, G. D. (2013). Myeloma bone disease: Pathophysiology and management. Journal of Bone Oncology, 2(2), 59–69. https://doi.org/10.1016/j.jbo.2013.04.001

Steiner, N., Göbel, G., Suchecki, P., Prokop, W., Neuwirt, H., & Gunsilius, E. (2017). Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) increases the risk for progression to multiple myeloma: An observational study of 2935 MGUS patients. Oncotarget, 9(2), 2344–2356. https://doi.org/10.18632/oncotarget.23412

Straub, J., Adam, Z., Gregora, E., Hájek, R., Kessler, P., Maisnar, V., Ščudla, V., Schützová, M., & Špička, I. (2009). Mnohočetný myelom—Časná diagnostika. Medicína pro praxi, 6(4), 197–199.

Szeligová, L., Plonková, H., Jelínek, T., & Hájek, R. (2017). Multiple myeloma and differential diagnostic of back pain. Onkologie, 11(6), 300–305. https://doi.org/10.36290/xon.2017.055

Terpos, E., Zamagni, E., Lentzsch, S., Drake, M. T., García-Sanz, R., Abildgaard, N., Ntanasis-Stathopoulos, I., Schjesvold, F., De La Rubia, J., Kyriakou, C., Hillengass, J., Zweegman, S., Cavo, M., Moreau, P., San-Miguel, J., Dimopoulos, M. A., Munshi, N., Durie, B. G. M., & Raje, N. (2021). Treatment of multiple myeloma-related bone disease: Recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. The Lancet Oncology, 22(3), e119–e130. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30559-3

Thorsteinsdottir, S., Lund, S. H., Lindqvist, E. K., Thordardottir, M., Sigurdsson, G., Costello, R., Burton, D., Steingrimsdottir, H., Gudnason, V., Eiriksdottir, G., Siggeirsdottir, K., Harris, T. B., Landgren, O., & Kristinsson, S. Y. (2017). Bone disease in monoclonal gammopathy of undetermined significance: Results from a screened population-based study. Blood Advances, 1(27), 2790–2798. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017010454

Vallet, S., Hoyle, N. R., Kyle, R. A., Podar, K., & Pecherstorfer, M. (2018). A role for bone turnover markers β-CrossLaps (CTX) and amino-terminal propeptide of type I collagen (PINP) as potential indicators for disease progression from MGUS to multiple myeloma. Leukemia & Lymphoma, 59(10), 2431–2438. https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1421757

World Health Organization. (1994). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis : report of a WHO study group [meeting held in Rome from 22 to 25 June 1992]. World Health Organization. https://iris.who.int/handle/10665/39142