

# Poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem a/nebo volnými lehkými řetězci

## Klasifikace dle „International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group“

Renal damage by monoclonal immunoglobulin and/or free light chains

Classification according to the „International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group“

Adam Z.<sup>1</sup>, Kment M.<sup>2</sup>, Rohál T.<sup>3</sup>, Řehořová J.<sup>4</sup>, Krejčí M.<sup>1</sup>, Král Z.<sup>1</sup>, Pour L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>2</sup> Institut klinické a experimentální medicíny, Pracoviště klinické a transplantační patologie, Praha

<sup>3</sup> Institut klinické a experimentální medicíny (IKEM), Klinika nefrologie, Praha

<sup>4</sup> Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

**SOUHRN:** Monoklonální gamapatie renálního významu (*monoclonal gammopathy of renal significance* – MGRS) byla definována v roce 2012 jako poškození ledvin etiopatogeneticky související s volnými lehkými řetězci imunoglobulinů (*free light chain* – FLC) anebo monoklonálním imunoglobulinem (M-Ig). Prevalenci MGRS popisují jenom dvě studie. Analýza z Mayo Clinic prokázala v populaci starší 50 let monoklonální gamapatie nejasného významu (*monoclonal gammopathy of undetermined significance* – MGUS) z lehkých řetězců u 0,8 % osob a z nich 23 % mělo poškození ledvin. Jiná analýza uvádí, že 10 % osob s monoklonální gamapatií, kteří zdánlivě odpovídají kritériím MGUS, trpí některou z forem poškození organismu, což odpovídá 0,32 % osob v populaci starší 50 let a 0,53 % osob starších 70 let. Poškození ledvin volnými lehkými řetězci a/nebo monoklonálním imunoglobulinem bude tedy častější, než je diagnostikováno. Nomenklatura a definice jednotlivých forem poškození ledvin v rámci MGRS byla vytvořena mezinárodní skupinou „International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group“. Klasifikace zveřejněná v roce 2019 má dvě hlavní kategorie. Do první kategorie se řadí poškození ledvin způsobené M-Ig s depozity M-Ig, či jeho částí, v ledvinách. Tato kategorie se dále dělí na dvě základní podkategorie, organizovaná a neorganizovaná (amorfní) depozita M-Ig. Do druhé kategorie patří poškození ledvin způsobené M-Ig bez depozit M-Ig, či jeho částí, v ledvinách. Cílem léčby všech forem MGRS je eradikace buněčného klonu, který produkuje nefrotoxické FLC, případně nefrotoxický M-Ig. Pro dosažení tohoto cíle je nutné použít nejúčinnější léky, mezi něž patří anti-CD38 monoklonální protilátky. Cílem textu je stručně informovat o morfologické klasifikaci MGRS a současné léčbě.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** monoklonální gamapatie renálního významu

### ÚVOD

Poškození ledvin nízkou koncentrací klonálních volných lehkých řetězců (*free light chain* – FLC) anebo nízkou koncentrací monoklonálního imunoglobulinu (M-Ig), produkovaným nemaligním buněčným klonem, nepatří mezi známé

klinické jednotky. Tyto formy jsou diagnostikovány velmi zřídka, a proto mezi lékaři panuje názor, že se vyskytují opravdu jen velmi vzácně.

Domníváme se, že tyto formy poškození ledvin probíhají velmi často bez rozpoznání jejich etiopatogenetické

příčiny. Pacienti pak končí na dialýze s diagnózou *end stage* poškození ledvin, aniž by byla příčina poškození ledvin odhalena. Četnější výskyt těchto poškození usuzujeme ze dvou studií, které mimo jiné stanovily prevalenci monoklonální gamapatie renálního významu

**SUMMARY:** Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) was defined in 2012 as etiopathogenetically related kidney damage associated with free light chain (FLC) or monoclonal immunoglobulin (M-Ig). The prevalence of MGRS is described in only two studies. An analysis from the Mayo Clinic found that in a population over the age of 50, light chain monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) was present in 0.8% of individuals, and among them, 23% had kidney damage. Another analysis reported that 10% of individuals with monoclonal gammopathy who seemingly meet the criteria for MGUS suffer from some form of organ damage, which corresponds to 0.32% of individuals over 50 years old and 0.53% of those over 70. Kidney damage from free light chains and/or monoclonal immunoglobulin is therefore more common than diagnosed. The nomenclature and definition of individual forms of kidney injury within MGRS was developed by the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. The classification, published in 2019, consists of two main categories. The first category includes kidney damage caused by M-Ig with deposits of M-Ig, or its components, in the kidneys. This category is further divided into two basic subcategories, organized and unorganized (amorphous) M-Ig deposits. The second category includes kidney damage caused by M-Ig without M-Ig deposits, or parts of it, in the kidneys. The goal of treatment for all forms of MGRS is the eradication of the cellular clone producing nephrotoxic FLC or nephrotoxic M-Ig. To achieve this goal, it is necessary to use the most effective drugs including anti-CD38 monoclonal antibodies. The aim of this text is to provide a brief overview of the morphological classification of MGRS and current treatment approaches.

**KEY WORDS:** monoclonal gammopathy of renal significance

(*monoclonal gammopathy of renal significance* – MGRS), a z dalších dvou studií, které u pacientů s monoklonální gamapatií provedly cílený screening některé z forem poškození monoklonálním imunoglobulinem.

## STUDIE POPISUJÍCÍ PREVALENCI POŠKOZENÍ LEDVIN V SOUVISLOSTI S MONOKLONÁLNÍ GAMAPATII

Epidemiologická studie z Mayo Clinic zahrnovala 21 463 osob starších 50 let. Jejím cílem bylo získat informace o prevalenci monoklonální gamapatie nejistého významu, tvořené pouze lehkými řetězci (*light chain – monoclonal gammopathy of undetermined significance* – LC-MGUS). Prevalence LC-MGUS byla stanovena na 0,8 % obyvatel  $\geq 50$  let. Prevalenci klasického MGUS + LC-MGUS stanovili na 4,2 % v populaci  $\geq 50$  let. Překvapivým a zásadním zjištěním bylo, že 23 % pacientů s LC-MGUS mělo nějakou formu poškození ledvin, která souvisela s přítomnou plazmocelulární dyskrazii [1], neboli 0,18 % vyšetřovaných osob starších 50 let mělo LC-MGUS poškozující ledviny.

Druhá epidemiologická studie, věnující se tématu MGRS, uvádí, že 10 % osob s monoklonální gamapatií, kteří zdánlivě odpovídají kritériím MGUS (nenaplnuje kritéria maligní krevní nemoci),

trpí některou z forem poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem (nejčastěji poškození ledvin či poškození srdce AL-amyloidem). Citování autoři uvádějí, že MGRS či jiné formy poškození monoklonálním imunoglobulinem, jsou diagnostikovatelné u 0,32 % vyšetřených osob v populaci starší 50 let a 0,53 % osob starších 70 let [2].

## STUDIE VYHLEDÁVJÍCÍ U OSOB S MGUS URČITÉ FORMY POŠKOZENÍ ORGANIZMU ETIOPATOGENETICKY SOUVISEJÍCÍ S MONOKLONÁLNÍ GAMAPATII

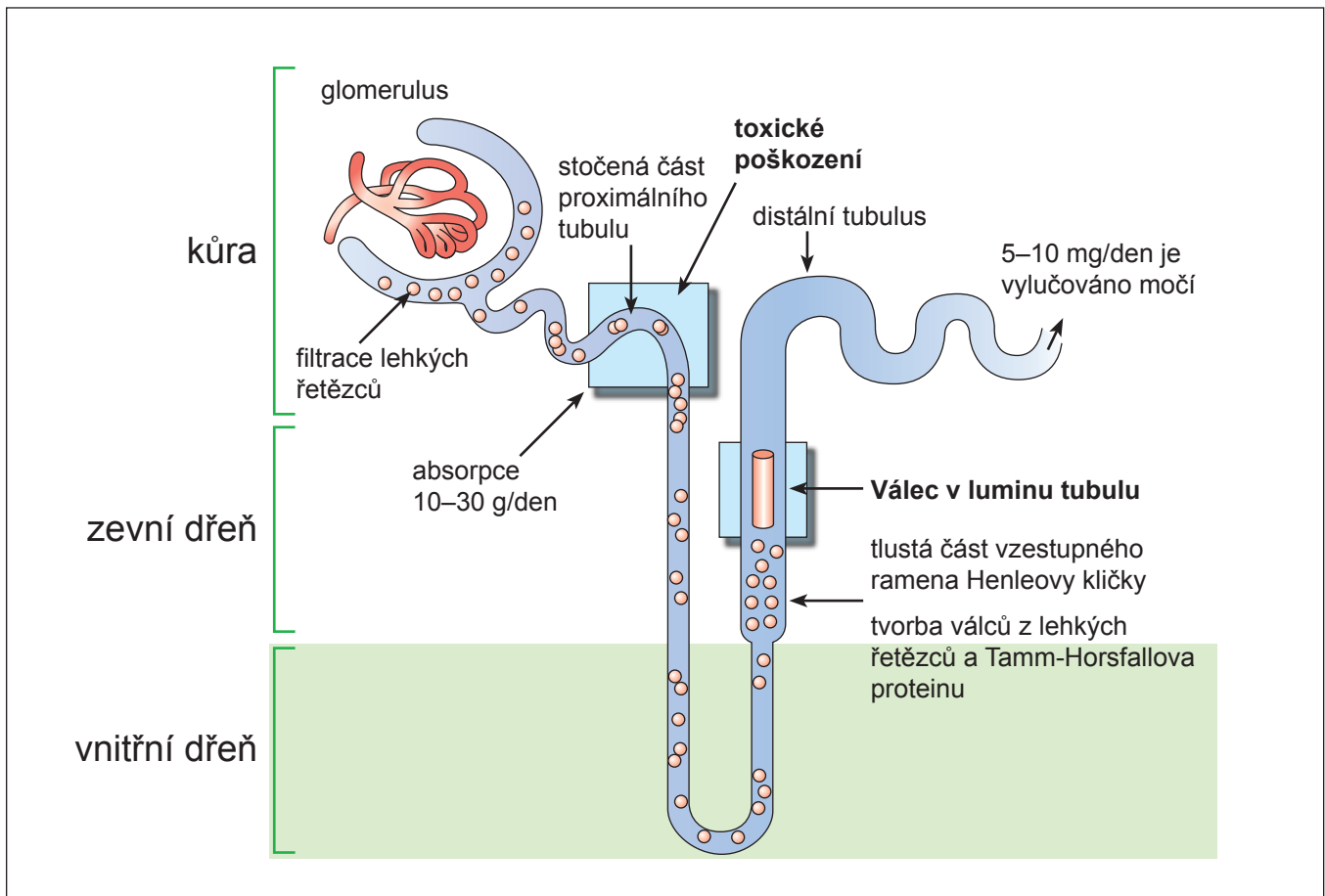
Autoři z Innsbrucku popsali ve skupině 2 935 osob s diagnózou MGUS frekvenci výskytu poškození ledvin související s FLC anebo s M-Ig. Poškození ledvin odpovídající MGRS prokázali u 44 z 2935 (1,5 %) osob. Z těchto 44 pacientů s MGRS bylo 20 (46 %) pacientů s IgG-MGUS, 11 (25 %) pacientů s IgM-MGUS, 3 (7 %) pacienti s IgA-MGUS, 1 (2 %) pacient s IgD MGUS, a 9 (21 %) pacientů s LC-MGUS [3].

Podobnou formu, tedy screening nějaké formy poškození monoklonálním imunoglobulinem v souboru osob sledovaných pro MGUS, má další studie z Mayo Clinic. V letech 1972–2010 na

Mayo Clinic evidovali pouze 16 pacientů s diagnostikovaným syndromem Schnitzlerové. Ve sledování však měli 4 103 pacientů s MGUS typu IgM (MGUS-IgM). Když v tomto souboru (osob s M-IgM) provedli screening syndromu Schnitzlerové, odhalili dalších 46 případů, které ošetřující hematolog dříve jen kontroloval s cílem časného zjištění přechodu IgM-MGUS do Waldenströmovy makroglobulinémie a přehlížel u nich přítomnost syndromu Schnitzlerové [4].

Těmito dvěma studiemi, které popisují prevalenci poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem či FLC v populaci, a dalšími dvěma studiemi, v rámci nichž byla cíleně dohledána frekvence poškození ledvin u osob s již dříve diagnostikovanou monoklonální gamapatií, případně frekvence kožního poškození typu syndromu Schnitzlerové, chceme u osob s již dříve diagnostikovaným M-Ig typu IgM dokumentovat, že při cíleném pátrání bude frekvence poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem anebo volnými lehkými řetězci vyšší, než je současná praxe.

Připravili jsme proto velmi stručný přehled všech možných forem poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem anebo volnými lehkými řetězci i s informací o léčbě. Jejich podrobný popis lze najít v dalších publikacích [5,6].



**Schéma 1.** Poločas volných lehkých řetězců v séru je 2–6 h a jsou natolik malé, že volně procházejí bazální membránou glomerulárních kapilár do ultrafiltrátu. Profiltrované volné lehké řetězce jsou reabsorbovány a katabolizovány v buňkách proximálního tubulu. V proximálním tubulu může být denně reabsorbováno a následně katabolizováno 10–30 g těchto malých, volně prostupných bílkovin. Při překročení resorbční kapacity tubulárních buněk pro volné lehké řetězce nebo v rámci toxického poškození tubulárních buněk volné lehké řetězce procházejí nefronem až do Henleovy kličky. V Henleově kličce volné lehké řetězce gelifikují a vytvářejí nerozpustné válce. Matrix těchto válců tvoří Tamm-Horsfallův protein, který je produkován v tlustém raménku Henleovy kličky. Selhání ledvin je častou komplikací mnohočetného myelomu a jeho nejčastější formou je „myelomová ledvina“ (*cast nephropathy*), charakterizována nálezem válců v distálním tubulu a ve sběrných kanálcích.

### KLASIFIKACE POŠKOZENÍ LEDVIN MONOKLONÁLNÍM IMUNOGLOBULINEM Z ROKU 2019 DLE „INTERNATIONAL KIDNEY AND MONOCLONAL GAMMOPATHY RESEARCH GROUP“

FLC jsou filtrovány v glomerulech a vstřebávány v proximálním tubulu, a tak je poškození ledvin depozity lehkých řetězců (*light chain* – LC) častější než poškození jiných tkání. Pouze při vysoké koncentraci FLC, kdy je překročena resorpční schopnost proximálního tubulu, se volné lehké řetězce dostávají do moče, jak ilustruje schéma 1,

věnované odlitkové nefropatii (*cast nephropathy*).

LC lze klasifikovat na tubulopatické, pokud poškozuje proximální tubulus, anebo na glomerulopatické, pokud LC reagují se strukturami glomerulu a s mezangiálními buňkami. Tubulopatické FLC způsobují různé formy poruch tubulů (proximální tubulopatie, *light chain proximal tubulopathy*), glomerulopatické pak poruchy glomerulů. Glomerulopatické LC mohou být podkladem jak AL-amyloidózy, tak i light chain deposition disease – LCDD.

V roce 2012 vyšla první zásadní publikace skupiny *The International Kidney and Monoclonal Gammopathy Re-*

*search Group*. Pro skupinu chorob, kdy volné lehké řetězce anebo M-Ig poškozuje ledviny, vytvořili termín *Monoclonal Gammopathy of Renal Significance*. Tento termín zastřešuje všechny případy poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem u pacientů nespňujících morfologická a laboratorní kritéria mnohočetného myelomu (MM) či Waldenströmovy makroglobulinémie (MW).

V roce 2019 vydala tato mezinárodní skupina další publikaci, v níž definuje názvosloví poruch spadajících pod zastřešující název *Monoclonal Gammopathy of Renal Significance* – MGRS, což dnes představuje podmnožinu patologických projevů vyšší jednotky s ná-

**Tab. 1. Definice monoklonální gamapatie renálního významu (MGRS) dle „International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group“ [7,8].**

Je přítomná jakákoliv B buněčná či plazmocelulární lymfoproliferace s následující charakteristikou:

- jedno či více forem poškození ledvin je způsobeno monoklonálním imunoglobulinem nebo jeho částmi,
- plazmocelulární či B buněčná lymfoproliferace nezpůsobuje žádné pro jednotlivá onemocnění specifické komplikace a nenaplnuje žádné současné indikace k léčbě neboli nesplňuje kritéria MM nebo MW.

MM – mnohočetný myelom; MW – morbus Waldenström

zvem *Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance* [7,8].

Diagnostika ledvinných poruch je založena na hodnocení biotických vzorků ledvinného parenchymu s imunofluorescenčním či imunohistochemickým průkazem depozit monoklonálního imunoglobulinu a často přihlíží i k elektron-mikroskopickému obrazu.

Termíny pro jednotlivé poruchy se odvíjejí od morfologického obrazu nezávisle na tom, v jaké klinické jednotce je M-Ig produkován.

Monoklonální imunoglobulin u těchto méně známých poruch bývá nejčastěji tvořen malým klonem, který by nebyl nefropatie jinak splňoval charakteristiku diagnózy MGUS, jež je obsažena v Mezinárodní klasifikaci nemocí (MKN-10) pod kódem D-472. V dalších případech poškození ledvin byl monoklonální imunoglobulin produkován některou z níže agresivních lymfoproliferací typu chronické lymfatické leukemie (CLL) nebo lymfomu marginální zóny [7,8]. Vzácněji byl M-Ig, který vytvářel obraz nefropatie, vytvářen některým jiným histologickým typem B-lymfoproliferace.

Definice MGRS je uvedena v tab. 1. Odlitková nefropatie (myelomová ledvina, *cast nephropathy*) se z této klasifikace vymyká, protože je obvykle vázána na symptomatický mnohočetný myelom s masivní infiltrací v kostní dřeni, která vyprodukuje vysokou koncentraci klonálního lehkého řetězce. Tuto formu poškození jsme v rámci kompletnosti zmínili v úvodu.

Skupina *International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group* v roce 2019 rozdělila poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem na dvě základní kategorie [7,8]:

- Poškození ledvin způsobené M-Ig s depozity M-Ig, či jeho částí, v ledvinách. Tato kategorie se dále dělí na dvě základní podkategorie, organizovaná a neorganizovaná (amorfní) depozita M-Ig.
- Poškození ledvin způsobené M-Ig bez depozit M-Ig, anebo jeho částí, v ledvinách.

V dalším textu stručně charakterizujeme jednotlivé morfologické kategorie, definované uvedenou mezinárodní pracovní skupinou. Cílem je upozornit na skutečnost, že i nevelká monoklonální gamapatie může poškodit ledviny, a potlačení této gamapatie může přispět ke zlepšení funkce ledvin. V retrospektivní analýze 5 410 ledvinných biopsií bylo prokázáno, že u 2,5 % vyšetřených se na poškození ledvin podílel monoklonální imunoglobulin nebo jeho volné lehké řetězce [9].

Samotné poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem lze členit jednak dle místa jeho depozice, anebo dle struktury deponovaného M-Ig. V praxi se používají obě členění.

Členění dle místa depozice M-Ig anebo FLC uvádí tab. 2. Někdy je však M-Ig deponován ve více strukturách, načež vystává otázka, kam tuto jednotku zařadit.

Při dalším popisu klinických jednotek se přidržíme členění dle charakteru depozice monoklonálního imunoglobulinu anebo FLC, tak jak to charakterizuje tab. 3, převzatá z recentní publikace *International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group* [7,8].

Další členění této skupiny se odvíjí od velikosti a struktury depozita monoklonálního imunoglobulinu (M-Ig) na:

- fibrilární;
- mikrotubulární;
- krystalickou anebo inkluzní [7,8].

## SKUPINA NEFROPATÍ S FIBRILÁRNÍMI DEPOZITY M-IG ČI JEHO ČÁSTÍ

Do kategorie fibrilárních depozit patří ukládání fibril vytvářejících hmoty amyloidu s typickou reakcí na Kongo červen. V elektronovém mikroskopu jsou prokázány nevětvené fibrily s průměrem 7–12 nm. Tyto amyloidové fibrily jsou uloženy v glomerulech a v intersticiu. V tubulech jsou amyloidová depozita zcela výjimečně. AL amyloidóza je nečastější jednotkou z této skupiny [10,11].

Podstatně vzácnější je forma nefropatie zvaná *monoclonal fibrillary glomerulonephritis*, do češtiny přeloženo jako „fibrilární glomerulonefritida s depozitem monoklonálního imunoglobulinu“. Zde se uvádí podstatně větší průměr těchto fibril, 10–30 nm. Fibrilární glomerulonefritida je širší jednotkou a snad pouze 7–17 % pacientů s fibrilární glomerulonefritidou má přítomný monoklonální imunoglobulin související s tímto typem poškození [12]. Takže fibrilární glomerulonefritida ledvin může, ale nemusí souviset s monoklonálním imunoglobulinem. Vše závisí na prokázání, jestli deponované fibrily jsou, či nejsou monoklonálním imunoglobulinem [7,8,12].

## SKUPINA NEFROPATÍ S MIKROTUBULÁRNÍMI DEPOZITY M-IG, ČI JEHO ČÁSTÍ

Do této skupiny patří imunotaktoidní glomerulonefritida a kryoglobulinemická glomerulonefritida. Mikrotubuly na rozdíl od fibril mají podstatně širší průměr, 17–52 nm, a jsou

**Tab. 2. Poškození ledvin u MGRS. Rozdělení dle struktur, které jsou maximálně poškozeny [9].****MGRS s depozity monoklonálního imunoglobulinu anebo FLC ve struktuře ledvin**

| Glomerulární depozice                  | Tubulointersticiální depozice         | Intrarenální a vaskulární depozice      |
|----------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|
| amyloidóza (AL/AH/AHL)                 | LCPT <i>with and without crystals</i> | amyloidóza                              |
| monoklonální fibrilární glomerulopatie | CSH                                   | krystalglobulinémie                     |
| imunotaktoidní glomerulopatie          | <i>amyloidosis</i>                    | MIDD                                    |
| kryoglobulinemická GN (typ I a II)     | MIDD                                  | <i>cryoglobulinemic</i> GN (typ I a II) |
| MIDD (LCDD/HCDD/HLCDD)                 |                                       |                                         |
| PGNMID                                 |                                       |                                         |
| MPGN asociovaná s M-Ig                 |                                       |                                         |
| MN při monoklonální gamapatii          |                                       |                                         |

**MGRS bez depozit monoklonálního imunoglobulinu ve struktuře ledvin**

| Glomerulární poškození | Tubulointersticiální poškození | Intrarenální cévní poškození |
|------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| C3GN                   |                                | TMA                          |
| TMA                    |                                | POEMS syndrom                |
| POEMS syndrom          |                                |                              |

AH-amyloidóza – amyloidóza tvořená těžkými řetězci (heavy chain); AHL-amyloidóza – amyloidóza tvořená kombinací těžkých a lehkých řetězců (*heavy and light chain*); AL-amyloidóza – amyloidóza tvořená lehkými řetězci (*light chain*); C3GN – C3 *glomerulonephritis*; CSH – *crystal-storing histiocytosis*; HCDD – *heavy chain deposition disease*; FLC – volné lehké řetězce; HLCDD – *heavy and light chain deposition disease*; LCDD – *light chain deposition disease*; LCPT – *light chain proximal tubulopathy*; MGRS – monoklonální gamapatie renálního významu (*monoclonal gammopathy of renal significance*); MIDD – *monoclonal immunoglobulin deposition disease*; MN – membranózní nefropatie (*membranous nephropathy*); MPGN – membranoproliferativní glomerulomefritida (*membranoproliferative glomerulonephritis*); PGNMID – *proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits*; POEMS – *polyneuropathy organomegaly endocrinopathy monoclonal gammopathy and skin changes*; TMA – trombotická mikroangiopatie

**Tab. 3. Klasifikace poškození ledvin FLC či M-Ig dle [8]. Termíny ponechány v původní anglické formě.****Poškození ledvin FLC a monoklonálními imunoglobuliny (M-Ig).**

| Koncentrace FLC<br>ve stovkách<br>až tisících mg/l | Koncentrace FLC v desítkách až stovkách mg/l                  |                                                                                 |                                                                                                                       |                                                                                                                    |                                                                     |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
|                                                    | Poškození ledvin s deposity FLC či M-Ig                       |                                                                                 |                                                                                                                       |                                                                                                                    | Poškození ledvin<br>bez deposit FLC či<br>M-Ig                      |
|                                                    | Organizovaná depozita FLC či M-Ig                             |                                                                                 |                                                                                                                       | Neorganizovaná<br>depozita FLC či M-Ig                                                                             |                                                                     |
|                                                    | Fibrilární depozita                                           | Mikrotubulární<br>depozita                                                      | Inkluzní, či krystalic-<br>ká depozita                                                                                |                                                                                                                    |                                                                     |
| odlitková nefropatie<br>(cast nephropathy)         | <i>AL-amyloidosis</i><br>synonymem<br>(FLC lambda)            | <i>imunotaktoid glome-<br/>rulonephritis</i><br>(IgG)                           | <i>light chain proximal<br/>tubulopathy</i> (LCPT)<br>(FLC kappa)                                                     | <i>monoclonal immu-<br/>noglobulin deposi-<br/>tion disease (MIDD)</i><br>(FLC kappa)                              | <i>C3 glomerulopathy<br/>with monoclonal<br/>gammopathy</i><br>(C3) |
|                                                    | <i>monoclonal fibrillary<br/>glomerulonephritis</i><br>(IgG1) | <i>cryoglobulinaemic<br/>glomerulonephritis<br/>type I and type II</i><br>(IgM) | <i>crystal storing<br/>histiocytosis</i><br>(FLC kappa)<br>(cryo)crystalglobulin<br>glomerulonephritis<br>(FLC kappa) | <i>proliferative glome-<br/>rulonephritis with<br/>monoclonal immu-<br/>noglobulin deposits</i><br>(PGNMID) (IgG3) | <i>thrombotic<br/>microangiopathy.</i>                              |
|                                                    |                                                               |                                                                                 |                                                                                                                       |                                                                                                                    | jiné                                                                |

FLC – volné lehké řetězce; M-Ig – monoklonální imunoglobuliny

duté. Imunotaktoidní glomerulonefritida obvykle poškozuje pouze ledviny a vyvolávající M-Ig nemá charakter kryoglobulinu [13].

Oproti tomu kryoglobulinemické poškození ledvin je vázáno na typ II kryoglobulinu, který způsobuje imunokomplexové poškození. Pacienti

s kryoglobulinemickým poškozením ledvin mohou mít také kožní projevy odpovídající vaskulitidě, periferní neuropatii, případně artralgie [7,8].

## SKUPINA NEFROPATII S KRYSTALICKÝMI DEPOZITY M-IG ČI JEHO ČÁSTÍ, ANEBY S INKLUZEMI M-IG NEBO FLC

Do této kategorie je zařazena:

- *light chain proximal tubulopathy* – LCPT;
- *crystal storing histiocytosis* – CSH;
- *(cryo)crystalglobulinaemic glomerulonephritis*.

### Light chain proximal tubulopathy (LCPT)

*Light chain proximal tubulopathy* se dělí na krystalickou a nekrystalickou variantu, v jejímž rámci jsou ukládány volné lehké řetězce v proximálních tubulech (v lysozomech tubulárních buněk), nebo volně v cytoplazmě tubulárních buněk, a to buď jako krystalické, či nekrystalické struktury. Krystalická varianta bývá podkladem Fanconiho syndromu a často je asociovaná s kappa řetězcí [14–17].

Nekrystalická varianta LCPT je charakteristická průkazem inkluzí volných lehkých řetězců v proximálních tubulech v amorfni formě. Tato varianta není spojena s Fanconiho syndromem a je tvořena spíše lambda řetězci. Někdy tato forma může být morfologicky interpretována jako akutní tubulární nekróza či intersticiální nefritida [7,8].

### Crystal storing histiocytosis (histiocytóza s ukládáním krystalů – CSH)

Jde o poškození organismu specifickou vlastností M-Ig, či volných lehkých řetězců, tvořit krystalické struktury. Tyto jsou pak fagocytovány histiocyty. Tuto formu nemoci popisujeme sice u ledvin, ale ložiska fagocytujících histiocyty mohou být kdekoli v organismu a dle toho způsobovat příznaky. Pokud jsou tyto krystalky vychytávány ledvinními histiocyty, tak bývají detekovány v proximálních tubulech. Mimoledvinové projevy CSH jsou popisovány jako krystalická depozita v kostní dřeni, v lymfatických uzlinách, plicích, štítnici, parotidě, v rohovce, synovii kloubů či v trávicím traktu. Takže vlastně kdekoli [7,8,12,18].

### (Cryo)crystalglobulinaemic glomerulonephritis

Tímto názvem je pojmenováno poškození ledvin tromby imunoglobulinů v arteriolách a glomerulárních kapilárách. U některých osob je proces precipitace spojen s expozicí chladu, a proto se nazývá (kryo)krystalglobulinémií a slovo „kryo“ je v závorce, znamenající že ne vždy je tato vlastnost přítomna. Tato intravaskulární depozita krystalů M-Ig způsobují okluzi, trombozu a zánět. Biopsie ledvin by v těchto případech měla prokázat extracelulární krystalické struktury M-Ig a někdy i intracelulární [7,8,12].

## POŠKOZENÍ LEDVIN ZPŮSOBENÉ DEPOZITY MONOKLONÁLNÍHO IMUNOGLOBULINU NEBO JEHO ČÁSTÍ V AMORFNÍ (NEORGANIZOVANÉ) PODOBĚ

Do této kategorie patří klinická jednotka zvaná monoclonal immunoglobulin deposition disease (MIDD), která je častější než druhá z této skupiny zvaná *proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits* (PGNMID).

MIDD je skupinový název forem depozit, které mohou být tvořeny buď pouze volnými lehkými řetězci (nejčastější forma), kdy se jedná o *light chain deposition disease* (LCDD), vzácněji jde o depozita těžkých řetězců (*heavy chain deposition disease*), případně smíšené formy s depozity jak lehkých, tak i těžkých řetězců.

Depozita se v ledvinách ukládají v glomerulech a v tubulech na bazálních membránách.

MIDD může výjimečně poškozovat i jiné orgány než ledviny, ale je to mnohem vzácnější než u AL-amyloidózy [8,11]. Z léto skupiny nemocí se pouze LCDD těšila větší publicitě v domácí literatuře. Poškození ledvin v rámci LCDD je nevratné i při dosažení kompletní remise, a proto léčba musí být zahájena v počátcích choroby či jejího relapsu [19–26].

## POŠKOZENÍ LEDVIN M-IG BEZ VZNIKU DEPOZIT M-IG V LEDVINÁCH

Monoklonální imunoglobulin může iniciovat patologický děj, který má za následek poškození ledvin, aniž by vznikla depozita tohoto imunoglobulinu v ledvině.

Do této kategorie je řazena takzvaná *C3 glomerulopathy with monoclonal gammopathy*, u níž je doložena kauzální souvislost. C3 glomerulopatie je však širší kategorie, do níž patří také formy bez souvislosti s monoklonálním imunoglobulinem.

U dospělých ve věku 50+ byla při histologickém průkazu C3 glomerulopatie prokázána monoklonální gamapatie u 60–80 % vyšetřovaných, takže se usuzuje na kauzální souvislost. Nejčastějším obrazem této „C3 glomerulopatie“ je právě C3 glomerulonefritida [7,8,27,28].

K této skupině lze volně přiřadit i „trombotické mikroangiopatie“ poškozující ledviny, které sice jsou indukované monoklonálním imunoglobulinem, ale jeho depozita nejsou nalézána v ledvinách. Patofyziologicky se zde předpokládá reakce M-Ig s regulačními složkami komplementu za vzniku trombotické mikroangiopatie. Do této kategorie by patřilo i poškození ledvin provázející POEMS syndrom [7,8].

Vyjma odlitkové nefropatie vznikají všechny výše uvedené typy poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem spíše u monoklonální gamapatie renálního významu než u pacientů s mnohočetným myelomem, což dokumentují data uvedená v tab. 4, převzatá z publikace *International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group* z roku 2019.

## LÉČBA NEFROPATIE INDUKOVANÉ MONOKLONÁLNÍ GAMAPATÍÍ

Léčba nefropatie, jejíž etiopatogeneze souvisí s monoklonálním imunoglobulinem, musí využít tu nejúčinnější léčbu, která je k dispozici, a začít ji na buněčnou populaci, která tyto nefrotoxické bíl-

**Tab. 4. Poměrné zastoupení jednotlivých poruch u pacientů splňujících kritéria mnohočetného myelomu a u pacientů splňujících kritéria „monoklonální gamapatie renálního významu (monoclonal gammopathy of renal significance) dle „International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group“ 2019 [8].**

|                                                                                                                        | Prokázána<br>Depozita<br>M-Ig | Prokázán<br>M-Ig/S | MM      | MGRS     | jiné    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------|---------|----------|---------|
| odlitková nefropatie z lehkých řetězců<br>(light chain cast nephropathy)                                               | 100%                          | 100%               | 99%     | 0%       | 1%      |
| AL-amyloidóza                                                                                                          | 99%                           | 99%                | 16%     | 80%      | 1–4 %   |
| monoclonal immunoglobulin deposition disease (MIDD)                                                                    | 100%                          | 100%               | 0–20 %  | 78–100 % | 1–2 %   |
| proximální tubulopatie způsobená lehkými řetězci<br>(light chain proximal tubulopathy)                                 | 100%                          | 97%                | 12–33 % | 61–80 %  | 3–8 %   |
| kryoglobulinemická (I. typu) glomerulonefritida<br>(cryoglobulinaemic typ I glomerulonephritis)                        | 100%                          | 90–100 %           | 6–8 %   | 47–52 %  | 24–56 % |
| kryoglobulinemická (II. typu) glomerulonefritida<br>(cryoglobulinaemic typ II glomerulonephritis)                      | 100%                          | 49%                | 0%      | 80%      | 7%      |
| PGNMID                                                                                                                 | 100%                          | 30–32 %            | 4%      | 96%      | 1%      |
| crystal storing histiocytosis                                                                                          | 83%                           | 90%                | 33%     | 8%       | 50%     |
| (kryo)krystaloglobulinemická nefropatie<br>(cryo)crystalglobulin nephropathy                                           | 91%                           | 82%                | 61%     | 18%      | 4%      |
| imunotaktoidní glomerulonefritida<br>(immunotactoid glomerulonephritis)                                                | 69–93 %                       | 63–71 %            | 0–13 %  | 25–50 %  | 25–50 % |
| C3 glomerulopatie s monoklonálními gamapatií u osob ve věku ≥ 50 let<br>(C3 glomerulopathy with monoclonal gammopathy) | 0%                            | 28–83 %            | 0–40 %  | 40–90 %  | 6–10 %  |
| fibrilární glomerulonefritida s M-Ig<br>(monoclonal fibrillary glomerulonephritis)                                     | 100%                          | 7–17 %             | 0–54 %  | 55–98 %  | 2–10 %  |

M-Ig – monoklonální imunoglobuliny; MGRS – monoclonal gammopathy of renal significance dle definice v tab. 1; MM – mnohočetný myelom; PGNMID – proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits

koviny produkuje, jak již před lety doporučoval Merlini [29].

V případě AL-amyloidózy byl prokázán obrovský přínos kombinací založených na antiCD38 protilátce daratumumabu. Výsledky studie Andromeda, v níž byli pacienti léčeni kombinací daratumumabu, cyklofosfamidu, bortezomibu a dexametazonu, vysoce předčila výsledky léčby bez anti CD38 protilátky (tab. 5) [30].

V případě jiných forem poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem, než je AL-amyloidóza, je přínos kombinací obsahujících antiCD38 monoklonální protilátku doložena velmi četnými popisy případů a malých souborů, které citujeme. Pouze ta léčba, která vedla k rychlému potlačení tvorby monoklonálního imunoglobulinu, vedla i ke zlepšení funkce ledvin [31–41]. Podávání daratumumabu pro poškození led-

vin monoklonálním imunoglobulinem, který je tvořen monoklonální gamapatií nenaplňující kritéria mnohočetného myelomu, je vždy nutno schválit plátcem zdravotní péče. Prací, a tedy argumentů, které excelentní účinnost daratumumabu v této indikaci potvrdily, je ale opravdu hodně [31–41] a další přibývají.

Řecká skupina pro studium mnohočetného myelomu všechny pacienty s poškozením ledvin zahrnula do jedné studie, jež obsahuje celkem 25 pacientů, kteří splňovali diagnózu „monoklonální gamapatie renálního významu“. Všechny 25 léčili daratumumabem, který někdy použili jen s glukokortikoidy a někdy v kombinaci s bortezomibem, případně s cyklofosfamidem. Výsledkem léčby bylo dosažení 22 % kompletních hematologických remisí (CR), 22 % velmi dobrých parciálních remisí (VGPR) a 30 % parciálních remisí

(PR). Celková léčebná odpověď (ORR) byla tedy 74 % U pacientů, kteří dosáhli CR a VGPR, došlo i k následnému zlepšení funkce ledvin [42]. Autoři této studie proto doporučují daratumumab v kombinaci pro všechny morfologické typy poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem.

Největší analýza pacientů s MGRS a poškozením ledvin byla zveřejněna v roce 2022. V rámci mezinárodní multicentrické studie bylo analyzováno 280 pacientů s diagnózou MGRS, stanovenou v letech 2003–2020 v 19 centrech ze 12 zemí. Ve všech případech byla provedena biopsie ledvin. Z 280 pacientů bylo u 180 pacientů prokázáno poškození ledvin amyloidovými depozity a 100 pacientů mělo jinou formu poškození ledvin související s monoklonálním imunoglobulinem. Medián celkového přežití všech těchto pacientů byl

**Tab. 5. Výsledky studie ANDROMEDA prokazující zásadní zlepšení po přidání daratumumabu k léčebné kombinaci cyklofosfamid, bortezomib dexametazon [30].**

| Léčebné schéma studie ANDROMEDA                      | Počet léčebných odpovědí (ORR) | Léčebné odpovědi typu VGPR/CR | Kardiální léčebná odpověď | Renální Léčená odpověď |
|------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------|------------------------|
| daratumumab + cyklofosfamid bortezomib a dexametazon | 92 %                           | 79 %                          | 42 %                      | 54 %                   |
| cyklofosfamid, bortezomib a dexametazon              | 77 %                           | 49 %                          | 22 %                      | 27 %                   |

CR – kompletní remise; ORR – celková léčebná odpověď; VGPR – velmi dobrá parciální remise

121 měsíců, přičemž pacienti s amyloidovými depozity měli kratší délku přežití než pacienti s neamyloidovými depozity. Pacienti, u nichž se podařilo dosáhnout hematologické a renální léčebné odpovědi, měli podstatně delší přežití než bez této léčebné odpovědi. Podmínkou dosažení renální léčebné odpovědi bylo dosažení  $\geq$  hematologické VGPR (*very good partial remission*) [43]. Zastoupení jednotlivých forem nefropatií této mezinárodní studie v analýze ilustruje tab. 6.

Velmi účinná léčba vyvolávající monoklonální gamapatie změnila i pohled na transplantaci ledvin u těchto osob. Při dosažení dlouhodobější kompletní remise hematologické nemoci je otevřená cesta k následnému provedení transplantace ledviny [44–46].

### LÉČBA MONOKLONÁLNÍ GAMAPATIE U PACIENTŮ PO ALOGENNÍ TRANSPLANTACI ORGÁNU NESMÍ OBSAHOVAT LENALIDOMID ČI POMALIDOMID

V současnosti se setkáváme také s pacienty, u nichž je poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem a/nebo volnými lehkými řetězci diagnostikováno až po provedení transplantace solidního orgánu a léčba monoklonální gamapatie je zahajována při probíhající potransplantační imunosupresivní léčbě [47].

U těchto pacientů se nedoporučuje podávat lenalidomid či obecně lék ze skupiny IMiDs (*immunomodulatory drugs*), protože tyto léky stimulují jak protimyelomovou imunitu, tak stimulují reakci dárce proti transplantovanému orgánu. To vede k rejekci transplantova-

**Tab. 6. Jednotlivé formy neamyloidového poškození ledvin u 100 vyšetřených osob s MGRS [43].**

| Typ poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem  | Četnost poruch |
|-----------------------------------------------------|----------------|
| MIDD                                                | 53 (53 %)      |
| PGNMID                                              | 14 (14 %)      |
| LCPT                                                | 11 (11 %)      |
| <i>monoclonal fibrillary GN</i>                     | 4 (4 %)        |
| <i>immunotactoid GN</i>                             | 4 (4 %)        |
| <i>C3 glomerulopathy with monoclonal gammopathy</i> | 7 (7 %)        |
| jiné                                                | 5 (5 %)        |
| <i>cryoglobulinemic GN</i>                          | 2 (2 %)        |

GN – glomerulonephritis; LCPT – *light chain proximal tubulopathy*; MIDD – *monoclonal immunoglobulin deposition disease*; PGNMID – *proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposition disease*

ného orgánu, jak je popsáno ve více případech [48–51]. Proto při léčbě gamapatie u pacientů po alogenní transplantaci orgánu používáme daratumumab v kombinaci s bortezomibem a cyklofosfamidem, ale nikoli s léky ze skupiny IMiDs.

### ZÁVĚR

Mnohočetný myelom má obvykle rychle se zhoršující průběh se symptomy shrnutými v akronymu CRAB (Hyperkalcémie, Renální insuficience, Anémie a *Bone disease* neboli kostní postižení). Závažnost příznaků se obvykle zhoršuje z týdne na týden, a tak je dříve či později stanovena diagnóza. Bohužel častější jsou pozdní diagnózy, až v době závažného poškození chorobou, než diagnózy časně.

Nemaligní gamapatie, která poškozuje ledviny, nemusí mít žádné další příznaky mimo zmíněné poškození funkce led-

vin. Je možné, že pro zhoršující se funkci ledvin se najdou jiná možná vysvětlení z řady diagnóz s častějším výskytem.

V analýze z roku 2017 se uvádí, že 50 % případů membranoproliferativní glomerulonefritidy,

27 % případů Fanconiho syndromu, 31 % C3 glomerulopatie a většina případů imunotaktoidní glomerulopatie souvisí s monoklonální gamapatií [2].

Pokud klinický lékař neprovede vyšetření volných lehkých řetězců vždy při diferenciální diagnostice zhoršené funkce ledvin a pokud neprovede biopsii ledvin a neupozorní patologa na patologický poměr FLC kappa/lambda, tak diagnóza unikne. Přitom nemaligní gamapatie, tvořící pouze lehké řetězce, nejsou až tak vzácné. Důležité je, aby lékaři při nejasné příčině pacientových obtíží neváhali vyšetřit jak FLC, tak M-Ig elektroforézou s imunofixací. Při nálezů M-Ig či patologického poměru FLC pak hle-

dali souvislosti či podobnosti s některou jednotkou ze skupiny MGCS. U pacientů, u nichž byla stanovena diagnóza MGUS, kteří současně mají poškozenou funkci ledvin nejasné etiologie, by mělo být zváženo provedení biopsie ledviny, pokud neexistují kontraindikace.

## Literatura

- dali souvislosti či podobnosti s některou jednotkou ze skupiny MGCS. U pacientů, u nichž byla stanovena diagnóza MGUS, kteří současně mají poškozenou funkci ledvin nejasné etiologie, by mělo být zvaženo provedení biopsie ledviny, pokud neexistují kontraindikace.
- ## Literatura
- Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet*. 2010;375:1721–1728.
  - Ciocchini M, Arbelbide J, Musso CG. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS): the characteristics and significance of a new meta-entity. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(12):2171–2175.
  - Steiner N, Göbel G, Suchecki P, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) increases the risk for progression to multiple myeloma: an observational study of 2935 MGUS patients. *Oncotarget*. 2017;9(2):2344–2356.
  - Jain T, Offord CP, Kyle RA, Dingli D. Schnitzler syndrome: an under-diagnosed clinical entity. *Haematologica*. 2013;98(10):1581–1585. doi: 10.3324/haematol.2013.084830.
  - Adam Z, Harvanová L, Pour L, et al. Monoklonální gamapatie klinického významu a další nemoci, Praha, Grada 2023, 220 s.
  - Park K, Kwon SH. Monoclonal gammopathy of renal significance from the perspective of nephrologists. *Blood Res*. 2024;59(1):28. doi: 10.1007/s44313-024-00027-5.
  - Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, et al. International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood*. 2012;120(22):4292–4295.
  - Leung N, Bridoux F, Batuman V, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(1):45–59. doi: 10.1038/s41581-018-0077-4.
  - Jain A, Haynes R, Kothari J, et al. Pathophysiology and management of monoclonal gammopathy of renal significance. *Blood Adv*. 2019;3(15):2409–2423. doi: 10.1182/bloodadvances.2019031914.
  - Flodrová P, Píka T, Flodr P. AL amyloidóza v obrazech. *Transfuz Hematol Dnes*. 2014;20(3):76–80.
  - Píka T, Hájek R, et al. Diagnostika a léčba systémové AL-amyloidózy. Doporučení České myelovové skupiny. *Transfuz Hematol Dnes*. 2022;28(Suppl 1):5–40.
  - Bridoux F, Javaugue V, Nasr SH, Leung N. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits: a nephro-
  - logist perspective. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(2):208–215. doi: 10.1093/ndt/gfz176.
  - Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, et al. International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int*. 2015;87(4):698–711.
  - Nasr SH, Kudose SS, Said SM, et al. Immunotactoid glomerulopathy is a rare entity with monoclonal and polyclonal variants. *Kidney Int*. 2021;99(2):410–420. doi: 10.1016/j.kint.2020.07.037.
  - Chen Z, Li J, Shi X, et al. Clinicopathological characteristics and long-term prognosis of monoclonal immunoglobulin light chain associated Fanconi syndrome. *Ther Adv Hematol*. 2021;12:2040620720983127. doi: 10.1177/2040620720983127.
  - Sirac C, Batuman V, Sanders PW. The proximal tubule toxicity of immunoglobulin light chains. *Kidney Int Rep*. 2021;6(5):1225–1231. doi: 10.1016/j.eikir.2021.02.026.
  - Tu H, Mou L, Zhu L, et al. Acquired Fanconi syndrome secondary to light chain deposition disease associated with monoclonal gammopathy of renal significance: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(36):e12027. doi: 10.1097/MD.00000000000012027.
  - Boudhabhay I, Titah C, Talbot A, et al. Multiple myeloma with crystal-storing histiocytosis, crystalline podocytopathy, and light chain proximal tubulopathy, revealed by retinal abnormalities: A case report. *Medicine(Baltimore)*. 2018;97(52):e13638. doi: 10.1097/MD.00000000000013638. PMID:
  - Ščudla V, Minařík J, Pita T. Nemoc z ukládání lehkých řetězců imunoglobulinu (light chain deposition disease). *Vnitř Lék*. 2012;58(1):38–43.
  - Minařík J, Tichý T, Píka T, et al. Léčba bortezomibem u pacientů s onemocněním z depozice lehkých řetězců imunoglobulinu. *Vnitř Lék*. 2014;60(10):821–826.
  - Honsová E. Diagnóza nemoci z ukládání lehkých řetězců imunoglobulinů (LCDD) v biotické praxi – editorial. *Vnitř Lék*. 2012;58(1):7–10.
  - Wohl P, Chadimová M, Engliš M, et al. Nemoc z ukládání lehkých řetězců jako příčina renálního selhání. *Čas Lék Čes*. 1998;137(23):721–724.
  - Merta M, Žabka J, Stejskalová A, et al. Postižení ledvin na podkladě nemoci z ukládání lehkých řetězců. *Sborník Lék*. 2002;103(3):397–403.
  - Minařík J, Ščudla V, Tichý T, et al. Induction treatment of light chain deposition disease with bortezomib: rapid hematological response with persistence of renal involvement. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(2):330–331.
  - Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: a report of 64 patients from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(2):231–239.
  - Cassano Cassano R, Bonadio AG, Del Giudice ML, et al. Light chain deposition disease: pathogenesis, clinical characteristics and treatment strategies. *Ann Hematol*. 2024; doi: 10.1007/s00277-024-05911-9.
  - Sládková E, Pivovárčíková K, Sýkora J, et al. C3 glomerulopatie – nově definovaná klinická jednotka. *Československá Pediatrie*. 2018;73(3):139–145.
  - Gomes-Alves I, Castro-Ferreira I. C3 glomerulonephritis associated with monoclonal gammopathy of renal significance. *Acta Med Port*. 2021;34(5):372–377. doi: 10.20344/amp.13823.
  - Merlini G. AL amyloidosis: from molecular mechanisms to targeted therapies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017(2017):1–12.
  - Palladini G, Kastiris E, Maurer MS, et al. Daratumumab plus CyBORd for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. *Blood*. 2020;136(1):71–80. doi: 10.1182/blood.2019004460.
  - Almaani S, Parikh SV, Satoskar AA, et al. Daratumumab in patients with bortezomib-refractory proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits. *Kidney Int Rep*. 2021;6(8):2203–2206. doi: 10.1016/j.eikir.2021.05.008.
  - Coltoff A, Bomback A, Shirazian S, et al. Treatment of monoclonal gammopathy-associated C3 glomerulopathy with daratumumab-based therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21(8):e674–e677. doi: 10.1016/j.clml.2021.04.011.
  - Kastiris E, Rousakis P, Kostopoulos IV, et al. Consolidation with a short course of daratumumab in patients with AL amyloidosis or light chain deposition disease. *Amyloid*. 2021;28(4):259–266. doi: 10.1080/13506129.2021.1971192.
  - Kuang C, Quann K, Liman AK, et al. A rare case of MGRS with immunotactoid glomerulopathy responding to bortezomib, dexamethasone, and rituximab. *Clin Case Rep*. 2020;8(10):1984–1987. doi: 10.1002/ccr3.3044.
  - Milani P, Basset M, Curci P, et al. Daratumumab in light chain deposition disease: rapid and profound hematologic response preserves kidney function. *Blood Adv*. 2020;4(7):1321–1324. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001553.
  - Zand L, Rajkumar SV, Leung N, et al. Safety and efficacy of daratumumab in patients with proliferative GN with monoclonal immunoglobulin deposits. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(5):1163–1173. doi: 10.1681/ASN.2020101541.
  - Rahbari E, Barreca A, Nicolino B, et al. PGNMID and anti-CD38 monoclonal antibody: a therapeutic challenge. *G Ital Nefrol*. 2022;39(1):7.
  - Bnaya A, Ganzel C, Shavit L. Successful treatment with daratumumab of a patient with monoclonal lambda light chain disease presenting as nephrotic syndrome and crescentic glomerulonephritis. *Acta Haematol*. 2024;147(5):598–603. doi: 10.1159/000536283.
  - Kastiris E, Rousakis P, Kostopoulos IV, et al. Consolidation with a short course of daratumumab in patients with AL amyloidosis or light chain deposition disease. *Amyloid*. 2021;28(4):259–266. doi:10.1080/13506129.2021.1971192.

40. Wang J, Lv JT, Xiao D, et al. Case report: A case of proliferative glomerulonephritis with monoclonal kappa-light chain deposits treated with daratumumab combination therapy. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1462199. doi: 10.3389/fmed.2024.1462199.
41. Svabova E, Zieg J, Sukova M, Flachsova E, Kment M, Tesar V. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits in an adolescent successfully treated with daratumumab. *Pediatr Nephrol*. 2024;39(12):3455–3457. doi:10.1007/s00467-024-06425-2.
42. Kastiris E, Theodorakakou F, Roussou M, et al. Daratumumab-based therapy for patients with monoclonal gammopathy of renal significance. *Br J Haematol*. 2021;193(1):113–118. doi: 10.1111/bjh.17052.
43. Gozzetti A, Guarnieri A, Zamagni E, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS): Real-world data on outcomes and prognostic factors. *Am J Hematol*. 2022;97(7):877–884. doi:10.1002/ajh.26566.
44. Havasi A, Heybeli C, Leung N, et al. Outcomes of renal transplantation in patients with AL amyloidosis: an international collaboration through The International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Blood Cancer J*. 2022;12(8):119. doi: 10.1038/s41408-022-00714-5.
45. Leung N, Heybeli C. Kidney transplantation in multiple myeloma and monoclonal gammopathy of renal significance. *Semin Nephrol*. 2024;44(1):151497. doi: 10.1016/j.semnephrol.2024.151497.
46. Rajnochová-Bloudíčková S, Novotná A. Transplantace ledviny u pacientů s mnohočetným myelomem: současné možnosti. *Vnitř Lék*. 2024;70(8):517–521.
47. Rohál T, Kment M, Voska L, et al. Léčba monoklonální gamapatie renálního významu s projevy choroby z ukládání lehkých řetězců (light chain deposition disease – LCDD v transplantované ledvině. Popis případu a přehled literatury. *Vnitř Lék*. 2025;71(1):E14–E24.
48. Lum EL, Huang E, Bunnapradist S, et al. Allograft rejection precipitated by lenalidomide treatment for multiple myeloma. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(5):701–704. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.11.024.
49. Qualls DA, Lewis GD, Sanchorawala V, et al. Orthotopic heart transplant rejection in association with immunomodulatory therapy for AL amyloidosis: A case series and review of the literature. *Am J Transplant*. 2019;19(11):3185–3190. doi: 10.1111/ajt.15499.
50. Vaxman I, Eaton J, Lee HE, et al. Acute liver rejection in a multiple myeloma patient treated with lenalidomide. *Case Rep Transplant*. 2020;2020:8894922. doi: 10.1155/2020/8894922.
51. Walavalkar V, Adey DB, Laszik ZG, et al. Severe renal allograft rejection resulting from lenalidomide therapy for multiple myeloma: case report. *Transplant Proc*. 2018;50(3):873–876. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.01.014.

#### PODÍL AUTORŮ NA PŘÍPRAVĚ RUKOPISU

Výsledná podoba textu je syntézou morfologického a klinického pohledu na problematiku.

Martin Kment je autorem morfologických částí textu.

Tomáš Rohál a Jitka Řehořová jsou autory nefrologického pohledu.

Zdeněk Adam, Luděk Pour, Marta Krejčí a Zdeněk Král jsou autoři hematologického pohledu.

#### ČESTNÉ PROHLÁŠENÍ

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

*Doručeno do redakce dne: 17. 12. 2024.*

*Přijato po recenzi dne: 20. 1. 2025.*

*prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.*

*Interní hematologická a onkologická*

*klinika*

*LF MU a FN Brno*

*Jihlavská 20*

*625 00 Brno Bohunice*

*e-mail: adam.zdenek@fnbrno.cz*

*MUDr. Tomáš Rohál*

*Institut klinické a experimentální medicíny (IKEM)*

*Klinika nefrologie*

*Vídeňská 1958*

*140 21 Praha 4*

*e-mail: toro@ikem.cz*