

MOZAIKOVÉ FENOTYPY

Seemanová E.

Oddělení klinické genetiky Ústavu biologie a lékařské genetiky 2. LF UK, Praha

SOUHRN

Syndromy z mozaicismu jsou charakterizovány: 1) Jedinec vzniklý z jediné zygoty má dvě či více linií buněk (klonů) geneticky či funkčně odlišných (chimerismus). 2) Fenotypová variabilita nositelů je velmi rozsáhlá v závislosti na podílu zastoupení jednotlivých linií. 3) Klinická prognóza mozaik je lepší než u forem vzniklých důsledkem mutace ve všech buňkách jedince. Kompletní formy mutace jsou často prenatálně letální. 4) Genetická prognóza reprodukce příbuzných mozaik je vesměs bez zvýšeného genetického rizika, prognóza vlastní reprodukce je spojena se zvýšeným rizikem v závislosti na okamžiku vzniku mutace – před či po oddělení buněk pro budoucí gonády. 5) Diagnostický průkaz mozaiky je u mixoploidů (mozaiky chromozomálních mutací) možný mnohdy jen v buňkách různých zárodečných listů (fibroblasty, lymfocyty), mozaiky genových mutací jsou často zjistitelné jen v okřescích postižené kůže. 6) Klinicky jsou signální příznaky mozaiky asymetrie těla či jen oblíčeje, hemihypertrofie/hypotrofie, Blaschkovy linie v utváření pigmentací i kožních adnex, variabilita projevů je rozsáhlá. 7) Nositelé mozaik mají zvýšené riziko malignit jako většina chromozomálních aberací, chromozomální instabilita, ale i hamartomatóz. 8) U genových mozaik je mentální vývoj obvykle normální a projevy se omezují na zevní abnormality. 9) Výskyt mozaikových fenotypů je dosti častý a jejich diagnostika je významná pro hodnocení klinické i genetické prognózy.

Klíčová slova: mozaicismus, buněčné linie, klinická a genetická prognóza, asymetrie projevů, Blaschkovy linie, zvýšené riziko malignit.

SUMMARY

Seemanová E.: Mosaic Phenotypes

1) Mosaicism results from the mutation in part of somatic cells after the fertilization, only a few cases occur due to mutation during meiosis. Mosaicism is characterized by genetic or functional difference of two or more cell lines in one individual from one zygote. 2) Phenotypical variety is high and depends on the proportion of cell lines of individual clones. 3) Clinical prognosis of mosaic individual is better in comparison to the full mutation in all cells. 4) The genetic prognosis of reproduction in relatives of the mosaic individual is without increased recurrent risk, genetic prognosis of own offspring depends on the moment of mutation occurrence – whether occurs before day 16 to 20 when gonadal cells are differentiated, it represents high risk of transmission. 5) Diagnosis of mixoploids in some cases requests investigation of different cells (fibroblasts, lymphocytes). 6) Clinical „signal“ features of the mosaic are hemihypertrophy, asymmetry, Blaschko lines, pigmentations. 7) Risk of malignant tumor is increased, similarly to other chromosomal aberrations, chromosomal instability or hamartomatosis. 8) Mosaics of gene mutation have usually normal mental development and are manifested by external abnormalities only. 9) Incidence of mosaic phenotypes is high and therefore the diagnosis of mixoploids and gene mosaic is important for the estimation of clinical as well as genetic prognosis.

Key words: mosaicism, cell lines, clinical and genetic prognosis, hemihypertrophy, Blaschko lines, increased risk for malignancy.

Se.

Čas. Lék. čes., 141, 2002, No. 14, p. 439–444.

Mozaika v genetickém smyslu označuje jedince, u něhož se vyskytují nejméně dvě různé buněčné linie, funkčně nebo geneticky odlišné, ačkoli vznikly z jediné zygoty (1). Méně zastoupená linie se obvykle nazývá klon.

Mutace se vyskytují často, a to v průběhu prenatálního i postnatálního vývoje, takže i mozaikové fenotypy si zaslouží diagnostickou pozornost. S minimálními výjimkami je vznik mozaiky důsledkem čerstvé postzygotické mutace, která nezvyšuje pravděpodobnost opakování výskytu u předků a sourozenců. O tom, zda se může projevit u potomstva, rozhoduje okamžik vzniku mutace, ale také fenotypové projevy nositele (mentální retardace, sterilita). Závažná mentální retardace nositele mozaiky nebo malformace genitálu a sterilita mohou být příčinou neschopnosti předat mutaci do další generace, a tedy genetické letality. Mutace vzniká v časných vývojových stadiích, kdy až do 16.–20. gestačního dne jsou dosud neodděleny buňky budoucích gonád od ostatních somatických buněk embrya, může být předána do dalších generací. Pravděpodobnost přenosu je tím

výšší, čím je mutantní linie v gonadálních buňkách hojnější, a tedy čím časněji mutace nastala. Výše genetického rizika je neupřesnitelná, neboť nelze zjistit podíl gamet s mutací ani ovlivnit, která gameta bude oplodněna. Genetické riziko je však ve srovnání s populací bez mozaikové formy mutace zvýšeno.

Odhalení mozaikové formy mutace ať chromozomální, či bodové má zásadní význam pro klinickou prognózu jedince samotného. Mozaikové formy obsahují linie buněk s normální genetickou výbavou či normální funkcí, a jsou tedy ve fenotypických projevech méně závažně vyjádřeny či jsou méně závažně dysfunkční. Jejich klinická prognóza je lepší než forem plných mutací. Rovněž genetická prognóza reprodukce je příznivější, pro sourozence (další reprodukce rodičů probanda) je riziko přenosu mutace nezvýšeno, pro vlastní potomstvo nedosahuje 50 %.

Mutace, které vzniknou pozdně postzygoticky a postnatálně, obvykle nemají odezvu v abnormalitě fenotypu (vývojové vady) ani vliv na výsledky reprodukce. Somatické mutace jsou však

zdrojem malignit a vyskytují se kdykoli v průběhu života. Častost výskytu somatických bodových mutací vedoucích k malignitám je vysoká a i procento zjištěných mozaik chromozomálních aberací tzv. **mixoploidů** je zejména u heterochromozomů významné. Mixoploidy často mizí s věkem, jiné pro limitovaný počet vyšetřovaných mitóz nemusí být odhaleny (v době manifestace např. mentální subnormality již jsou podprahové pro záchyt) nebo jsou klony přítomny jen v buňkách z určitého listu – např. fibroblastech z kožní biopsie nebo jen okřesích změněné kůže. Mixoploidy jsou zjištělné chromozomálním vyšetřením nejméně 30–50 mitóz. Jejich častý výskyt svědčí o nezanedbatelném významu mozaik. Mezi pacienty s m. Down tvoří mozaikové formy jen 2 % (1:48), ale 17,5 % je mozaikových forem mezi pacienty s Klinefelterovým syndromem (7:40), 20 % mezi pacienty se superfemale syndromem (2:10,2), 25 % mozaik se zjišťuje mezi superfemale syndromem (10:30), 75 % mozaikových forem je mezi pacienty s Turnerovým syndromem (3:1) a svědčí o značné vulnerabilitě genetického materiálu zejména v časných vývojových stadiích (1). Nepochybně obdobná je situace v rozložení mozaikových fenotypů u genových mutací, i když jejich přesné zastoupení není dobře zjištělné. U Duchennovy muskulární dystrofie (DMD) byla gonadální mozaika zjištěna u 20 % postižených chlapců prvou „čerstvou“ mutací, gonadální mozaika je udávána u 10 % matek chlapců s Pelitzeus-Merzbacherovou chorobou (PMD), u 5–10 % rodičů dětí postižených autosomálně dominantní chorobou z „čerstvé“ mutace. Klinickým důsledkem této vysoké incidence gonadálních mozaik je plná indikace prenatální diagnostiky v reprodukci rodičů dětí postižených „čerstvou“ mutací.

MECHANIZMUS VZNIKU MOZAICIZMU

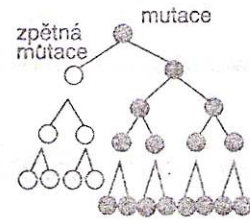
Mozaicizmus je důsledkem chromozomálních nebo genových mutací na různých vývojových stadiích. Vzácně se mutace odehrává v meióze germinálních buněk a k mozaicizmu se dospěje zpětnou mutací s cílem upravit alespoň v části buněk eukaryotický stav („anaphasis lagging“ trizomického chromozómu) nebo u bodových mutací návrat k „divoké alele“. Většinou je mozaicizmus důsledkem mutace mitotické somatických buněk a pak se u chromozomálních aberací jedná vesměs o nondisjunkci, vzácně (asi 1–10 % mutací) o „anaphasis lagging“ a u bodových mutací o nové mutace či naopak u buněk s mutací o zpětné mutace k původní „divoké“ formě.

Jako důkaz existence meiotických mozaik se uvádí pozitivní korelace výskytu mozaikových trizomických forem Downova syndromu se stoupajícím věkem matek.

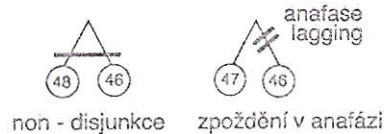
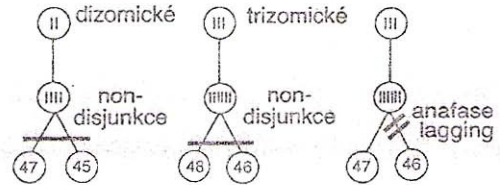
Tab. 1. Mechanismus vzniku mozaicizmu (obr. 1, 2a, 2b, 3, 4 a 5)

- | |
|--|
| 1) Mutace germinální |
| – chromozomální v meióze – anaphasis lagging |
| – genové „zpětné“ mutace |
| 2) Mutace postzygotické somatické |
| A. chromozomální v mitóze |
| a) non-disjunkce |
| b) anaphasis lagging |
| B. genové |
| a) rezultující v mnohotnou alelii |
| b) „zpětné“ k „divoké“ alele |
| c) zrnování či zkrácení repetitivních sekvencí |
| – nestabilních mutací |

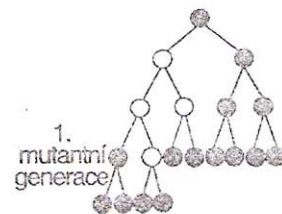
Problém detekce chromozomální mozaiky je *statistický* – jen malý počet buněk může být vyšetřen, a tedy nízké mozaiky



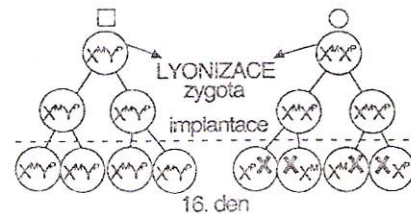
Obr. 1. Vznik mozaiky při germinální non-disjunkci



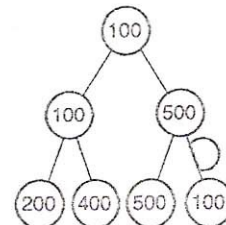
Obr. 2. Vznik mozaiky a) při mitotické non-disjunkci; b) při opoždění přespočetného chromozómu v anafázi



Obr. 3. Vznik mozaiky v časném (v tkáních převaha klonu) a pozdním stadiu zygoty (nízké zastoupení klonu)



Obr. 4. Vznik funkční mozaiky v důsledku inaktivace jednoho X chromozómu u žen (lyonizace)



Obr. 5. Vznik funkční mozaiky při různém rozsahu amplifikace tripletů u mutace typu zrnování trinukleotidů

nemusí být zachyceny; *časový* – původní mozaiky s věkem mohou mizet, dochází ke zlepšení aberace, která měla vliv na časný vývoj, a naopak normální chromozomální výbava s věkem může podlehnout ztrátě zejména pohlavních chromozomů a imitovat mozaiky (projevy stárnutí); *biologický* – mozaiky mohou postih-

nout jen buňky jednoho zárodečného listu a jsou zjistitelné např. jen ve fibroblastech, jejichž vyšetření je indikováno jen ve speciálních případech.

TYPY MOZAICIZMU

Genomický mozaicismus

Představuje koexistenci dvou a více buněčných populací s různou genetickou výbavou jedince a zahrnuje: a) *letální mutace* dovolující postnatální život jen mozaikovým formám (např. Killian-Palisterův syndrom, Schinzelův syndrom, McCune-Albrightův syndrom, Encefalokraniokutánní lipomatóza a Klippel-Trenaunay-Weberův, Neurokutánní melanóza); b) *paradominanci u autosomálně recesivních mutací* po postzygotické ztrátě heterozygoty (např. Polandův syndrom, syndrom Proteus, Sturge-Weberův syndrom, Cutis marmorata telangiectasia); c) *rekombinaci u nealelických dvojitéch heterozygotů* – postzygotická rekombinace u dvojitého heterozygota má za důsledek homozygotii pro obě afekce v části buněk (např. fakomatosis pigmentovaskularis); d) *ztrátu heterozygotie u autosomálně dominantních mutací* v určitých segmentech se zvláště těžkými projevy (např. neurofibromatózy von Recklinghausen, kutánní leiomyomatózy).

Funkční mozaicismus

Vzniká a) důsledkem nerovnoměrné lyonizace X chromozómu u žen přenašeček různých gonozomálně dominantních i recesivních mutací (např. Conradi-Hünemannova chondrodystrofia punctata, Incontinentia pigmentová, ale i cca 20 % žen přenašeček DMD s mírnými klinickými projevy Duchennovy myopatie. b) U afekcí ze zmožení tripletů dochází v somatických buňkách k nezávislým jevům různé expanze, a tím buněčným klonům s mírným či vysokým zmožením tripletů (např. syndrom fragilního X chromozómu (opakování CCG trinukleotidů), myotonická dystrofie (GTC)).

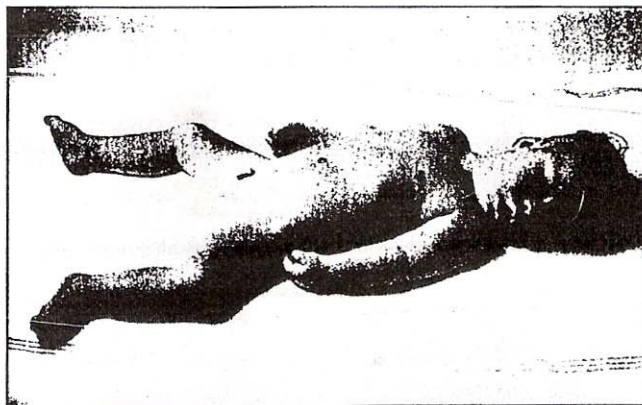
KLINICKÉ DŮSLEDKY MOZAICIZMU

Letální mutace

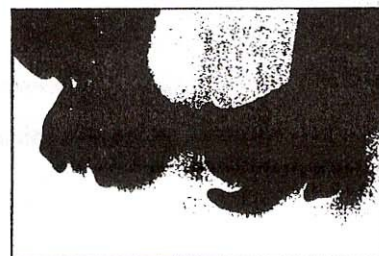
Jsou nejčastější typy mozaicismu, které dovolují postnatální přežití nositele. Plné mutace jsou prenatalně letální. Široká variabilita ve fenotypickém projevu je dána různým zastoupením abnormálních linií v mozaice.

Typickým příkladem chromozomálních mozaik je **Killian-Palisterův syndrom** v důsledku mozaikové formy tetrazomie krátkých ramének 12. chromozómu. Obrázek 6 ukazuje kojence s tímto syndromem, v jehož klinickém obrazu dominuje extrémní hypotonie, hrubé obličejové rysy s rybími ústy a krátkým filtrem, anomálie bolců a velmi charakteristická chudost vlasů nad čelem. Děti se rodí s normální porodní váhou, což je u chromozomálních aberací neobvyklé, somaticky prosperují, i když je těžká hypotonie v kojeneckém věku může ohrozit na životě pneumoniemi a aspirací. Motorický vývoj je těžce opožděn, chodí až kolem 6 let, mentální subnormalita je závažná, nemluví.

Jiným příkladem je **Schinzelův syndrom** v důsledku mozaiky trizomie 9. chromozómu. Nositelé mozaiky se rodí obvykle v termínu s normální porodní váhou a somaticky prosperují. Nápadní bývají až kolem jednoho roku vývojovým opožděním, i když hluboké ohybové rýhy na ručkách a zejména na plantách jsou nápadné již po porodu. S věkem se projeví kontraktury prstů, facies je nápadná silnými rty, hrubšími rysy, kudrnatými vlasy. Mentální vývoj závisí na rozsahu atypického klonu, pohybuje se od hlubokého defektu až k mírnému stupni hraničního intelektu (obr. 7).

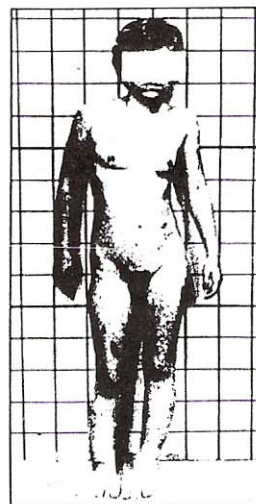


Obr. 6. Těžká hypotonie a charakteristická faciální dysmorfie u kojence s Killian-Palisterovým syndromem (rybí ústa, makrostomie, dysplastické bolce a lokalizovaná chudost vlasů)



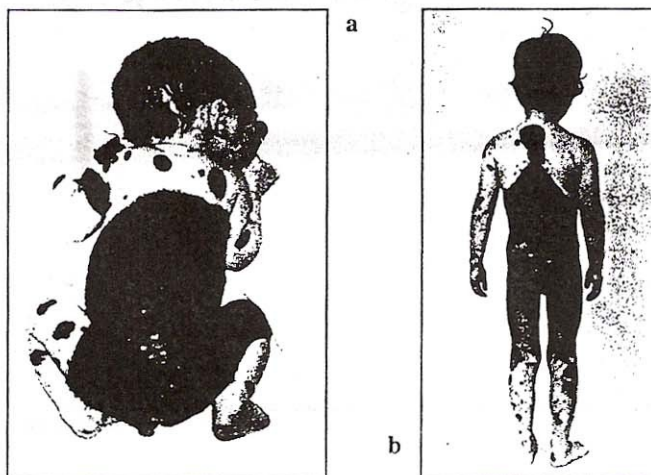
Obr. 7. Chlapec se Schinzelovým syndromem s a) nápadnou faciální dysmorií (konvergentní strabismus, silné rty, makrostomie, masivní špička nosu) a b) kontrakturami prstů

Zástupci mozaikových forem genových mutací jsou **McCune-Albrightova syndromu** v důsledku mozaicismu mutace v GNAS1 genu na 20q13.2. Charakterizován je polyostotickou fibrózní dysplazií se skeletální asymetrií, pigmentárními změnami kožními, zejména rozsáhlými café au lait a endokrinologickými abnormitami, zejména pubertas precox u děvčátek, ale i tyreotoxikózou, Cushingovým syndromem (obr. 8).



Obr. 8. Dívka s McCune-Albrightovým syndromem má růstovou asymetrii, polyostotickou fibrózní dysplazii tibií a rozsáhlé světlé pigmentové névy (faciální hemihypertrofie a kožní pigmentace byly nápadné již v kojeneckém věku)

Neurokutánní melanóza (obr. 9) představuje atypickou lokalizaci melaninových buněk v rozsahu „plavek“ či „kepu“ na kůži trupu a satelitních névů na kůži končetin a obličeje a zejména intrakraniálně na měkkých mozkových plenách i intraparenchymatózně. Afekce je téměř 100% letální před dosažením reprodukčního věku na mnohočetné melanoblastomy či jiné mozkové nádory. Lokalizace odpovědného genu nebyla dosud zjištěna, pro diagnózu však nechybí, neboť klinický obraz je typický a genetická prevence s ohledem na letalitu afekce je neaktuální.

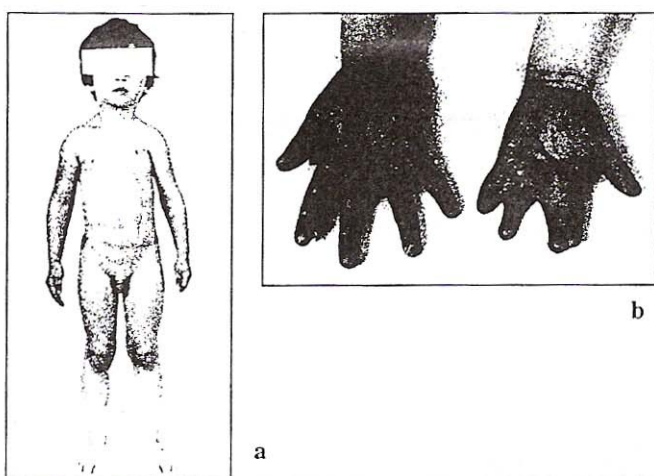


Obr. 9. Novorozenec (a) a starší dítě (b) s neurokutánní melanózou (zaznamenan rozsah pigmentového névu a řada satelitních névů)

Paradominance

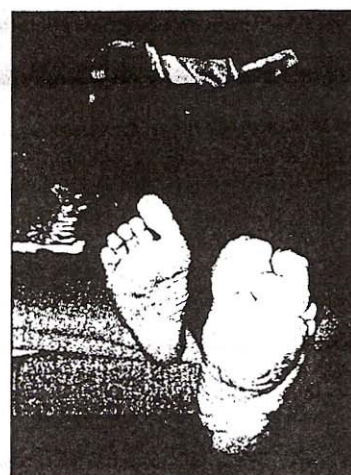
Autozomálně recesivní mutace je v heterozygotním stavu předávána nepozorovaně z generace na generaci. Její homozygotní forma není známa, je pravděpodobně prenatálně letální. Postzygotická ztráta heterozygotie (LOH) vede k fenotypickým projevům se širokým spektrem variability v závislosti na rozsahu vzniklé mozaiky.

Typickým zástupcem této skupiny je **Polandův syndrom** projevující se jednostrannou hypoplazií m. pectoralis, hypoplazií jedné končetiny se syndaktyliemi a brachydaktyliemi. Při pečlivé rehabilitaci páteře nedochází k dalším obtížím a pacienti mají dobrou klinickou prognózu. Jejich děti však mohou být postiženy, dojde-li opět k LOH (obr. 10).



Obr. 10. Chlapec s Polandovým syndromem (asymetrie projevu – unilaterální aplazie m. pectoralis major a ipsilaterální brachysyndaktylie)

Dalším zástupcem je **Proteus syndrom** (obr. 11), nazvaný podle řeckého Boha, který mohl měnit tvar. Dosud není jisté, zda **Klippel-Trenaunay-Weberův syndrom** (obr. 12), **Maffucciho syndrom**, **Schimmelpennin-Feuerstein-Mimsův syndrom** jsou jen různě závažné projevy mozaicismu PTEN genu v důsledku ztráty heterozygotie. Typickými příznaky jsou: asymetrie projevu (na jedné polovině těla nebo jen jedné končetině hemangiomy, lymfangiomy s hypertrofií měkkých tkání i kosterního podkladu, pigmentové i pilózní névy), tvorba rozsáhlých keloidních jizev, poruchy srážlivosti s vysokým rizikem embolizace a proti populaci asi dvojnásobné riziko vývoje malignit.



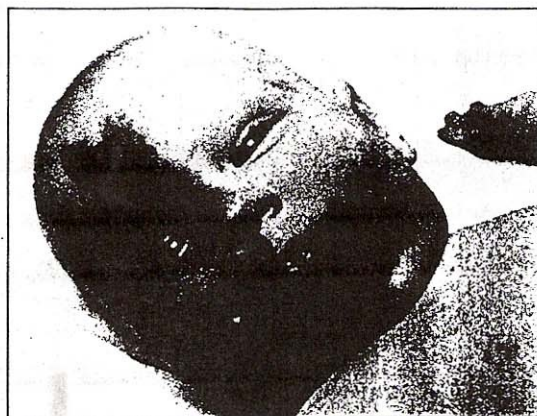
Obr. 11. Chlapec se syndromem Proteus (asymetrie dolních končetin a charakteristické kožní změny na ploškách, přirovnávané k mozkovým závitům)



Obr. 12. Dívčátko s Klippel-Trenaunay-Weberovým syndromem (asymetrie postavy s deformací končetin na podkladě hemangiomů a lymfangiomů s pigmentopilózními névy)

Rovněž **Sturge-Weberův syndrom** (obr. 13) zahrnující asymetrický rozsáhlý nevus flammeus na obličeji se může vzácně vyskytovat i v sukcesivních generacích, neboť klinická prognóza nositele je dobrá, fertilita nedotčena, autozomálně recesivní mutace se regulérně dědí a vzácně může náhodně opět dojít ke ztrátě heterozygotie.

Cutis marmorata telangiectasia vznikající stejným mechanismem se vyskytuje vzácněji. Projevy jsou asymetrické redukční anomálie nejčastěji prstů, ložiska pigmentových kožních změn a telangiectázií kdekoli na kůži i sliznicích v různém rozsahu.



Obr. 13. Kojenec se Sturge-Weberovým syndromem (postižení jedné poloviny obličeje)

Rekombinace u nealelických heterozygotů fakomatózy

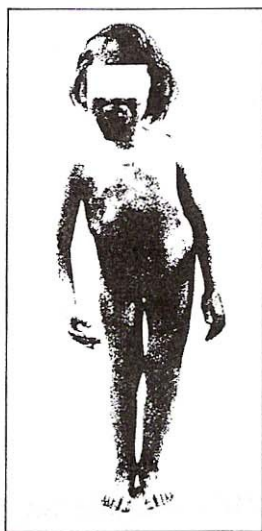
V nejrůznějších kombinacích jako např. pigmentovaskulární, pigmentopilózní, vaskulopilózní apod. v nejrůznějších lokalizacích jsou vysvětlovány tímto mechanismem, který vede k homozygotii pro obě mutace v části buněk. Klinická prognóza je opět příznivá, reprodukce běžná a genetická prognóza pro potomstvo příznivá, neboť jsou bezpříznakovými heterozygoty.

Ztráta heterozygotie autozomálně dominantních mutací

Postzygoticky může dojít ke ztrátě heterozygotie (LOH – loss of heterozygosity) i části buněk s autozomálně dominantní mutací, a tím jsou vysvětlovány zvláště závažné ložiskové projevy na kůži např. u neurofibromatózy von Recklinghausen. Stejný mechanismus se předpokládá i pro vznik maligních tumorů u neurofibromatózy, se kterým se setkáváme u 25 % pacientů a svědčí tedy pro častý výskyt postzygotických mutací tohoto typu.

FUNKČNÍ MOZAICIZMUS

V důsledku nerovnoměrné lyonizace X chromozómů se můžeme setkat s různým rozsahem projevů u žen přenašeček gonozomálně dominantních mutací, jako např. jsou Conradi-Hünemannovy chondrodystrofie punctata (obr. 14) či Goltz-Gorlinův syndrom kutánní dermální hypoplazie (obr. 15) a Incontinentia pigmenti



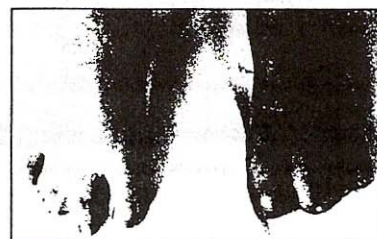
Obr. 14. Děvečko s gonozomálně dominantní formou Conradi-Hünemannovy chondrodystrofie punctata (asymetrie postižení)



a



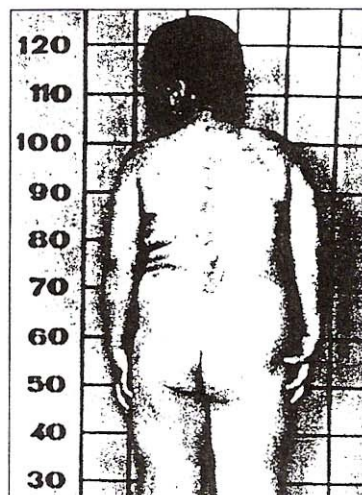
b



c

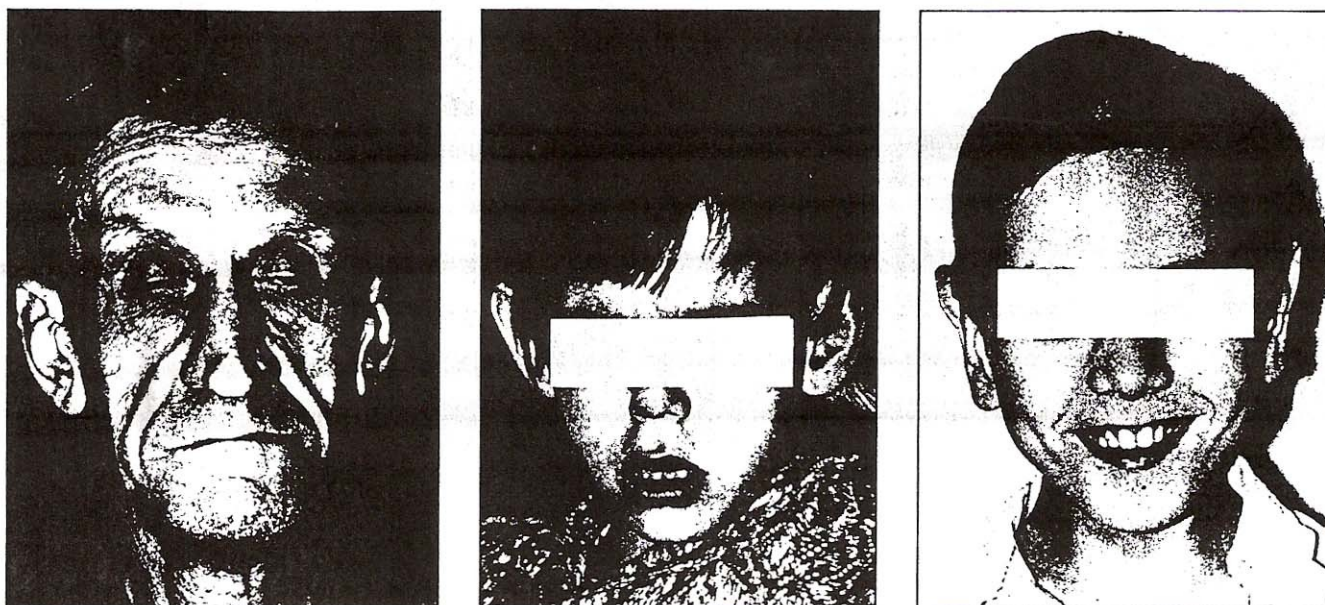
Obr. 15. Žena s gonozomálně dominantním Goltz-Gorlinovým syndromem kutánní dermální hypoplazie (asymetrie postavy, uspořádání kožních změn a syndaktylie – na rukách syndaktylie mezi 3. a 4. prstem již korigovány)

menti (obr. 16), ale i klinické manifestace u asi 20 % přenašeček gonozomálně recesivních mutací jako např. syndrom fragilního X chromozómu, hemofilie A, Alportův syndrom, Pelizeus-Merzbacherova choroba.



Obr. 16. Incontinentia pigmenti Bloch-Sulzbergerova, která je pro hemizygoty prenatalně letální (kožní pigmentace v typických Blaschkových liniích)

U chorob v důsledku mutace typu zmnožení trinukleotidů jsou amplifikační děje v jednotlivých somatických buňkách nezávislé na okolních buňkách, a tak např. u hemizygoty plné mutace syndromu fragilního X chromozómu můžeme najít jen subnormální inteligenční koeficient (IQ 75), dostačující pro absolvování zvláštní školy (obr. 17). Obdobně u jiné tripletové choroby, jakou je myotonická dystrofie, jen některé děti postižených matek trpí závažnou kongenitální (až letální) formou, jiné mohou mít relativně mírné postižení. Klinickým důsledkem mozaicismu, a to jak genomického, tak funkčního je poučení, že ani nákladné zjištění mutace u jeho nositele ještě nevypovídá nic o závažnosti a časnosti budoucích projevů (někdy závažné, jindy přehleditelné a neobtěžující až do vysokého věku), a tím nezbytnosti klinického sledování nositelů dominantních mutací i přenašečů



Obr. 17. Pacienti s plnou mutací FRAXA (CCG repeats) a rozdílným postižením (nejstarší absolvoval zvláštní školu a pracuje jako pomocný dělník, mladší jsou chovanci azylových ústavů)

recesivních mutací před zhodnocením např. indikace k prenatální diagnostice.

Zkratky

- DMD – Duchennova muskulární dystrofie
- LOH – postzygotická ztráta heterozygotie (loss of heterozygosity)
- PMD – Pelitzeus-Merzbacherova choroba

3. Happle, R.: Klippel-Trenaunay syndrome: is it a paradominant trait? Br. J. Dermatol., 128, 1993, s. 465-466.
4. Happle, R.: Poland Anomaly may be explained as a paradominant trait. Am. J. Med. Genet., 87, 1999, s. 364-365.
5. Winter, R., Baraitser, M.: Dysmorphie-Atlas-London Dysmorphology Database. Oxford Press, London 2000.
6. Kunze, J., Wiedemann, R.: Das charakteristische Syndrom. Springer-Verlag, Heidelberg 2001.

LITERATURA

1. Vogel, F., Motulsky, A.: Human Genetics, Springer Verlag, New York, Heidelberg 1986, s. 101-105.
2. OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man): <http://www.ncbi.nih.gov/omim/>.

prof. MUDr. Eva Seemanová, DrSc.
Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK
150 05 Praha 5, V Úvalu 84
fax: 02/24 43 35 20
e-mail: eva.seemanova@lfmotol.cuni.cz

Dlouhodobá prognóza u monoklonální gamopatie neurčeného významu

Klasifikace monoklonálních gamopatií (MG) je založena na předpokladu, že MG je produktem B lymfocytové populace aktuálně maligního nebo aktuálně nemaligního charakteru. V prvním případě jde o mnohočetný myelom nebo (vzácněji) jiné maligní B lymfoproliferativní choroby. Ve druhém případě jde o monoklonální gamopatii neurčeného významu (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, MGUS). MGUS přichází až u 2 % osob nad 50 let a obsahuje riziko vývoje do mnohočetného myelomu nebo jiné maligní B lymfoproliferativní choroby. Mož-

nost predikce prognózy je limitována tím, že se doposud nepodařilo zřetelně definovat prediktory takového vývoje. Východiskem řešení jsou informace z dlouhodobého sledování osob s MGUS.

Kyle a spol. (Mayo Clinic, Rochester) sledovali (kumulativní doba 11,009 let) 1384 pacientů z Minnesoty, u kterých byla zachycena MGUS v letech 1960–1994. Progrese byla zjištěna u 115 MGUS, a to do těchto chorob: mnohočetný myelom (RR 25,0), IgM lymfom (RR 2,4), primární amyloidóza (RR 8,4), makroglobulinémie (RR 46,0), chronická lymfocytová leukémie (RR 0,9) a plazmacytom (RR 8,5), celkové RR 7,3. Porovnávání bylo prováděno s bělošskou populací hodnocenou v Iowa Surveillance, Epidemiology, and End Results Program.

Přínos provedených analýz lze stručně shrnout tak, že zhruba 1 % MGUS je ročně ohroženo mnohočetným myelomem nebo příbuzným onemocněním. V dlouhodobé prognóze 20 let se jeví jako signifikantní riziko vstupní sérová koncentrace monoklonálního proteinu.

Literatura:

- Kyle, R. A., Therneau, T. M., Rajkumar, S. V. et al.: A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. N. Engl. J. Med., 346, 2002, s. 564-569.

Z. Hrnčíř