

# Monoklonální gamapatie klinického významu s osteosklerotickými ložisky – popis případu a přehled literatury

## Monoclonal gammopathy of clinical significance with osteosclerotic lesions – a case report and a literature review

Adam Z.<sup>1</sup>, Řehák Z.<sup>2</sup>, Keřkovský M.<sup>3</sup>, Povýšil C.<sup>4</sup>, Ezer E.<sup>5</sup>, Buliková A.<sup>6</sup>, Pour L.<sup>1</sup>, Doubek M.<sup>1</sup>, Stavařová Y.<sup>7</sup>, Zdražilová Dubská L.<sup>8</sup>, Szutyany P.<sup>9</sup>, Ševčíková S.<sup>10</sup>, Král Z.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Oddělení nukleární medicíny, MOÚ Brno

<sup>3</sup> Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno

<sup>4</sup> Ústav patologie, 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>5</sup> Oddělení patologie, Krajská nemocnice T. Bati, Zlín

<sup>6</sup> Oddělení klinické hematologie, Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>7</sup> Oddělení klinické hematologie, Krajská nemocnice Tomáše Bati, Zlín

<sup>8</sup> Katedra laboratorních metod, Ústav laboratorní medicíny, LF MU a FN Brno

<sup>9</sup> Oddělení zobrazovacích metod, Krajská nemocnice T. Bati, Zlín

<sup>10</sup> Ústav patologické fyziologie, LF MU Brno

### Souhrn

**Východiska:** Osteosklerotická ložiska detekovaná u pacienta s monoklonální gamapatií znamenají většinou diagnózu syndromu POEMS. Osteosklerotický myelom bez dalších projevů patřících do obrazu syndromu POEMS je naprosto výjimečný nález. **Popis případu:** U 46leté ženy způsobily osteosklerotické změny temporoparietální oblasti zduření měkkých tkání nad ložiskem a bolest v této oblasti. Biopsie parietální kosti prokázala osteosklerózu s nevelkou klonální plazmocelulární infiltrací. Monoklonální imunoglobulin typu IgG-lambda (podtřídy IgG1) v séru byl v koncentraci 8 g/l. V kostní dřeni byla zjištěna jen nepočetná infiltrace (8 %) atypickými plazmatickými buňkami. Flow-cytometrické vyšetření kostní dřene detekovalo mezi všemi jadernými buňkami 0,37 % plazmatických buněk, z nichž ale 91 % bylo klonálních s expresí lambda řetězců. V rámci hledání jiných příčin osteosklerózy bylo provedeno FDG-PET/CT vyšetření, které neodhalilo žádnou ložiskovou akumulaci FDG, tedy žádný jiný tumor (karcinom prsu anebo žaludku), který by mohl tyto kostní změny způsobit. Low-dose CT prokázalo nepravdělnou strukturu skeletu mimo kalvu. Jednoznačná osteosklerotická či osteolytická ložiska nebyla na low-dose CT zřetelná. Pro zmapování rozsahu ložisek intenzivní kostní novotvorby následovalo NaF-PET/CT vyšetření, které zviditelnilo mnohočetná ložiska s intenzivní novotvorbou kosti, a tedy i vysokou akumulací fluoridu. MR mozku zjistilo ložiska pachymeningitidy. Pacientka neměla příznaky syndromu POEMS, a tak jsme diagnózu uzavřeli jako monoklonální gamapatie klinického významu (monoclonal gammopathy of clinical significance – MGCS) s osteosklerózou, která se dříve nazývala osteosklerotický mnohočetný myelom. **Závěr:** MGCS s osteosklerotickými změnami skeletu bez známek syndromu POEMS je extrémně vzácná forma plazmocelulární dyskrázie. Od klasického mnohočetného myelomu se liší indolentním průběhem a příznivější prognózou. Publikace dokumentuje unikátní klinické projevy této nemoci a přínos zobrazení NaF-PET/CT.

### Klíčová slova

osteosklerotický myelom – monoklonální gamapatie klinického významu s osteosklerózou – syndrom POEMS – zobrazení NaF-PET/CT zobrazení

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.  
Interní hematologická a onkologická klinika  
LF MU a FN Brno  
Jihlavská 20  
625 00 Brno  
e-mail: adam.zdenek@fnbrno.cz,  
pour.ludek@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 24. 2. 2024

Přijato/Accepted: 1. 4. 2024

doi: 10.48095/ccko2024209

## Summary

**Introduction:** Multiple myeloma is a common plasma cell neoplasia usually accompanied by the formation of osteolytic foci, whereas osteosclerotic myeloma is a very rare form of plasma cell dyscrasia. When osteosclerotic myeloma is detected, osteosclerotic foci are usually part of the POEMS syndrome. Osteosclerotic myeloma without other manifestations of the POEMS syndrome is an unusual finding. **Case description:** In a 46-year-old woman, osteosclerotic changes of the temporoparietal region caused soft tissue induration over this lesion, which initiated further investigation. Imaging studies subsequently showed multiple osteosclerotic foci in the skull. Examination of blood proteins revealed 8 g/L of IgG-lambda monoclonal immunoglobulin, subclass IgG1. In search of the cause of the osteosclerotic changes, FDG-PET/CT was performed, which revealed no FDG accumulation, i.e., no other tumor (breast or stomach cancer). Low-dose CT showed irregular bone structure, but not significant osteolytic or osteosclerotic foci. To map the extent of osteosclerotic changes, NaF-PET/CT imager was used, which revealed multiple spots with high fluoride accumulation. A parietal bone biopsy showed osteosclerosis with minor clonal plasma cell infiltration. Trepanobiopsy of bone marrow revealed an infiltration of bone marrow with atypical plasma cells in 8%. Flow-cytometric examination of bone marrow showed 0,37% of plasma cells, however predominantly (91%) clonal with lambda expression. MRI of the brain identified asymptomatic meningeal thickening. There was no evidence of POEMS syndrome in the patient; thus, we concluded the diagnosis as monoclonal gammopathy of clinical significance with osteosclerosis which was previously termed osteosclerotic multiple myeloma. **Conclusion:** Monoclonal gammopathy of clinical significance (MGCS) with osteosclerotic skeletal changes, documented on CT and multiple foci with intensive osteoneogenesis, documented on NaF-PET/CT without evidence of POEMS syndrome, is an extremely rare form of plasma cell dyscrasia. This publication documents the unique clinical manifestations of IgG-lambda type plasma cell proliferation without signs of POEMS syndrome and the role of NaF-PET/CT imaging. Classification of this disease as MGCS with osteosclerotic manifestations is more consistent with the indolent nature of the disease with a significantly better prognosis, compared with multiple myeloma.

## Key words

osteosclerotic myeloma – monoclonal gammopathy of clinical significance (MGCS) with osteosclerosis – POEMS syndrome – osteosclerosis

## Úvod

Mnohočetný myelom je jedno z nejčastějších maligních hematologických onemocnění s roční incidencí kolem 4–6 případů / 100 000 obyvatel [1]. Je způsobeno proliferací klonálních plazmocytů a jeho běžným projevem (v 80–90 % případů) jsou osteolytická ložiska, příp. difuzní osteoporóza s bolestí odpovídající míře narušení pevnosti kosti [2].

Podstatně nižší incidenci mají plazmocelulární dyskrasie spojené s tvorbou osteosklerotických ložisek. Ty zatím nejsou zmapovány termínem incidence či prevalence a patří do velmi vzácných chorob. Jejich výskyt dokumentují jen popisy jednotlivých pacientů či souborů nemocných. Většina případů monoklonální gamapatie provázené osteosklerotickými ložisky odpovídá diagnóze syndromu POEMS. Název POEMS je utvořený z prvních písmen dominujících symptomů (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, skin changes). Případy syndromu POEMS byly v české odborné literatuře opakovaně popsány [3–6].

Dnes je syndrom POEMS považován za jednotku patřící do skupiny monoklonálních gamapatií klinického významu (monoclonal gammopathy of clinical significance – MGCS). Nejúplnější výčet

všech klinických jednotek patřících pod zastřešující označení MGCS uvádějí dvě zásadní publikace uveřejněné Mayo Clinic v USA [7,8]. Kapitola v edukační knize Americké hematologické společnosti, věnovaná v roce 2020 právě MGCS, potvrzuje přijetí této nové kategorie mezinárodní hematologickou komunitou [9]. V roce 2023 vyšla kniha Monoklonální gamapatie klinického významu a jiné nemoci, která přináší přehled všech popisovaných jednotek z kategorie MGCS a informace o jejich léčbě [10].

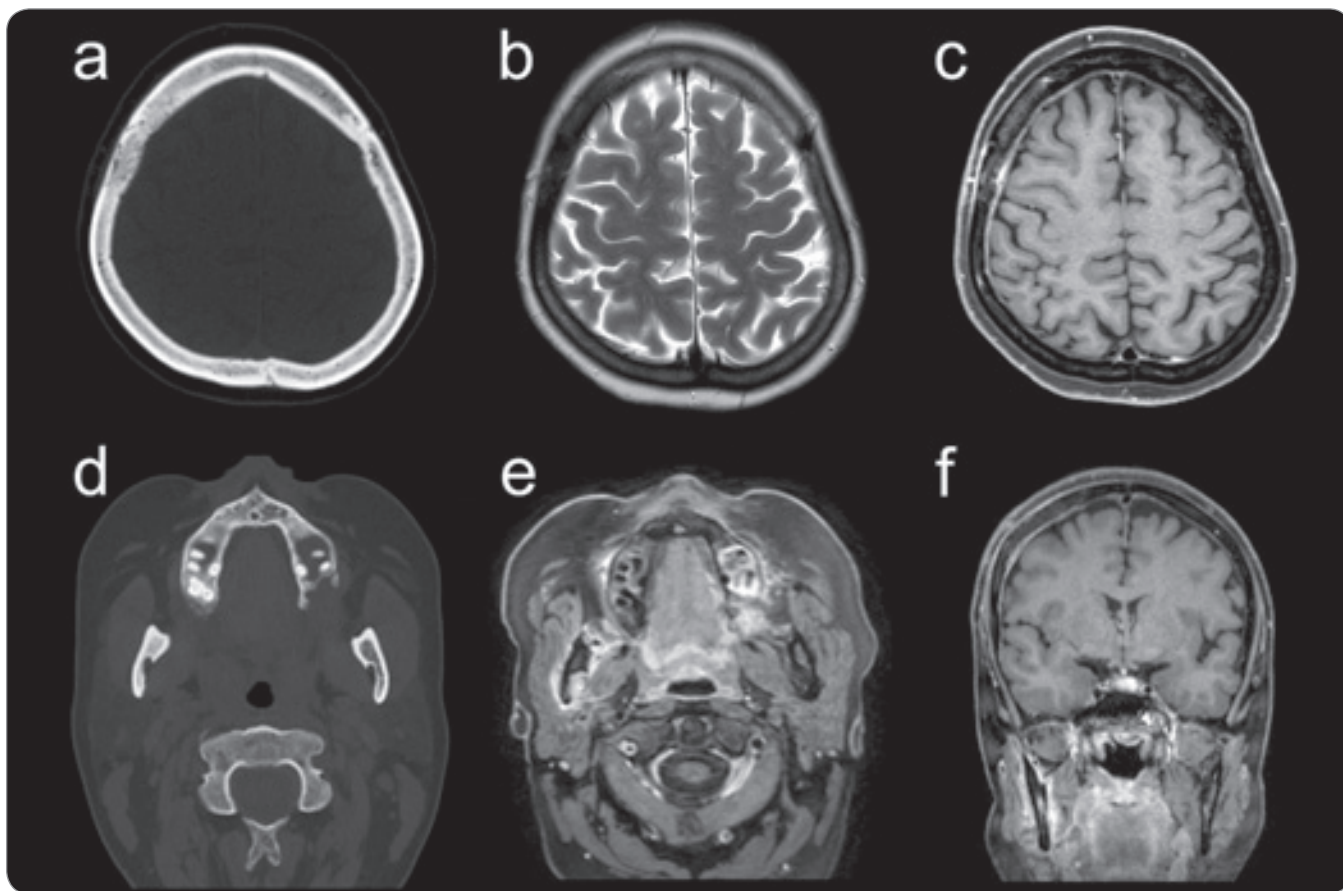
Jen zcela ojediněle jsou v mezinárodní literatuře popsány případy s osteosklerotickými projevy při monoklonální gamapatii bez znaků syndromu POEMS. První případ monoklonální gamapatie provázené osteosklerózou byl popsán již v roce 1954 [11].

Zanedlouho poté, v roce 1966, byl osteosklerotický myelom popsán i autory z Olomouce [12].

Protože šlo o poškození organismu a byla přítomna plazmocelulární proliferace, i když nevelká, byly tyto jednotky označovány jako osteosklerotický mnohočetný myelom [13–15]. Z pohledu současné terminologie [7–9] je vhodné tyto klinické formy gamapatií s nevelkou plazmocelulární proliferací v kostní dřeni ( $\leq 10\%$ ) označovat termínem MGCS s osteosklerózou.

Osteoskleróza je kostní abnormalita charakterizovaná zesílenou strukturou kosti, zvýšenou tvrdostí, zvýšeným obsahem hydroxyapatitu. Osteoskleróza může postihnout jak medulární, tak kortexovou část kosti. Osteosklerotická ložiska lze detekovat jak na základě histologického vyšetření, tak na základě zobrazovacích metod, které vypovídají o hustotě kosti (klasický rentgenový snímek, CT zobrazení, příp. kostní denzitometrie). Uvedené metody jsme použili k vyšetření a doplnili je metodou zobrazení pomocí NaF-PET/CT. Tato funkční metoda prokazuje místa s intenzivním vychytáváním a ukládáním kalcia (a tedy i fluoru) do struktur hydroxyapatitu neboli proces, který může vyústit v osteosklerózu. NaF-PET/CT vyšetření je tedy funkční vyšetření, vysoká akumulace značného fluoru zobrazuje ložisko se zvýšenou kostní novotvorbou, zvýšeným ukládáním kalcia do struktury hydroxyapatitu, která může mít za následek osteosklerózu.

V následujícím textu popisujeme pacientku s osteosklerotickou gamapatií typu MGCS, přinášíme přehled informací o této velmi vzácné nemoci, její diagnostice pomocí NaF-PET/CT zobrazení a o její léčbě. Pacientka podepsala standardní informovaný souhlas v souladu s poslední Helsinskou dekla-

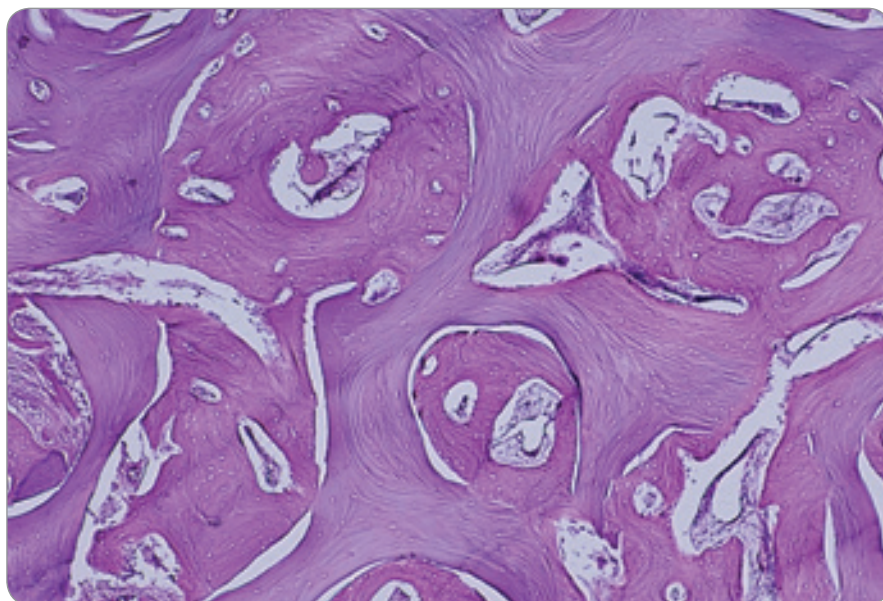


Obr. 1. Vstupní CT. Na snímku je patrná nehomogenní struktura skeletu s mírnou sklerotizací v oblasti pravostranné čelní a temenní kosti (a) a dále v pravé polovině mandibuly (d). MR vyšetření provedené o 8 dní později zobrazuje T2 hyposignální korelát osteosklerotických změn kalvy (b). V T1 váženém obraze po podání kontrastní látky v axiální (c, e) a koronální (f) rovině je patrná patologická infiltrace kostní dřeně kalvy s mírným postkontrastním syčením, přiléhající tvrdá plena je mírně zesílená a zvýšeně se sytící, což budí podezření na její infiltraci (c, f). Lemovitě postkontrastní syčení je patrné též při postižené části ramus mandibulae vpravo (c, f).

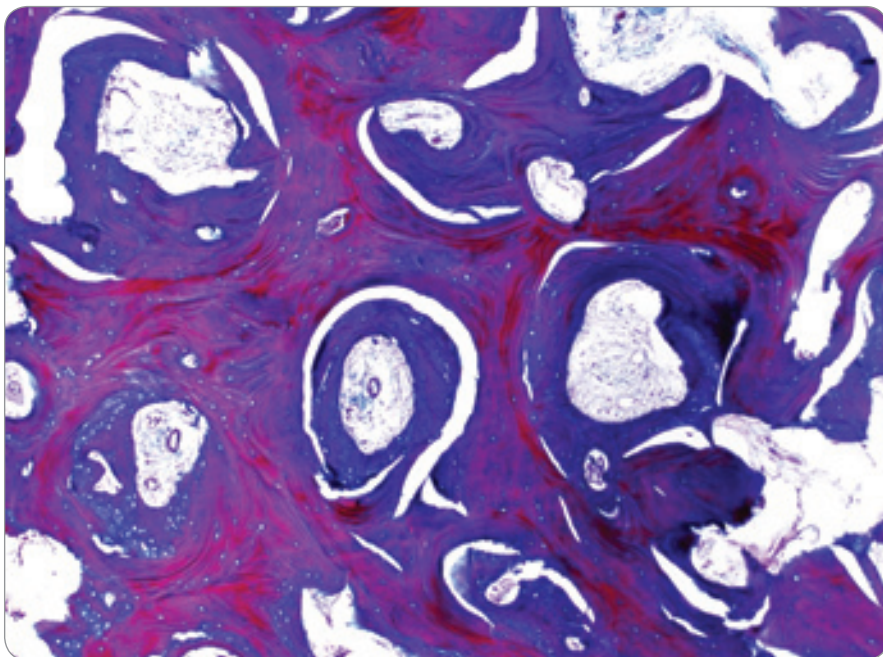
rací, který byl vytvořen pro registr České myelomové skupiny.

### Popis případu

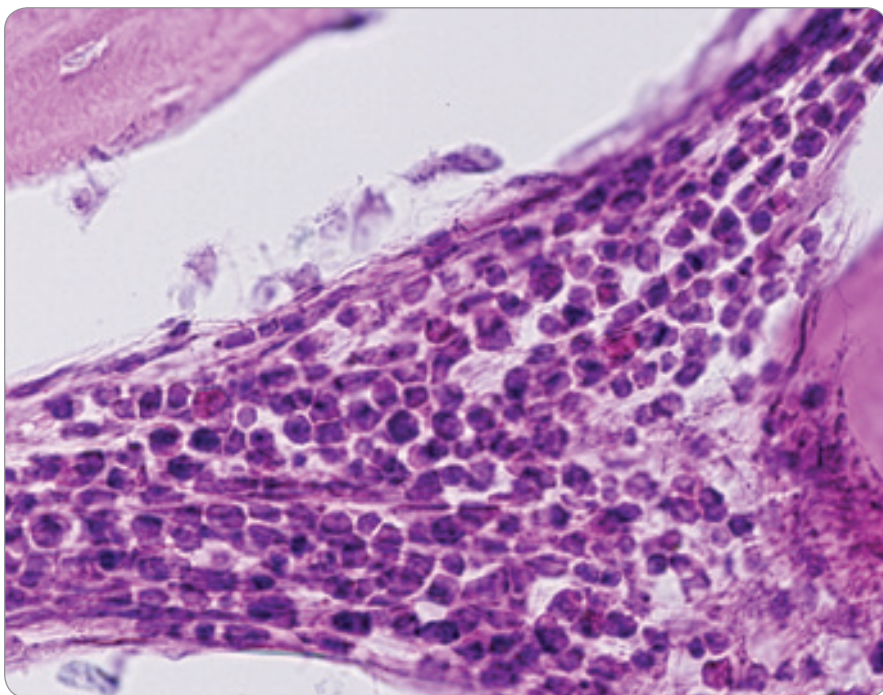
Pacientce narozené v roce 1977 začaly bolesti v oblasti pravé čelisti po extrakci zubu, při níž vznikla komunikace dutiny ústní s paranazálním sinem. A tak začalo od března roku 2023 ambulantní ošetřování a vyšetřování. V květnu roku 2023 si nahmatala zduření v oblasti parietální kosti, která ji bolela. CT a následně MR zobrazení prokázalo osteosklerotické změny v této oblasti a vedlo k neurochirurgickému výkonu (obr. 1). V srpnu 2023 byla provedena biopsie z infiltrace parietální kosti s odběrem vzorku o velikosti 30 × 26 × 10 mm pro histologické vyšetření. V září pak byla pro obtížné hojení provedena replastika kalvy a defekt byl vyplněn umělou náhradou.



Obr. 2. Histologický obraz sklerotické kosti lebky. Nově vytvořená vitální kost se přebarvuje do modra, na rozdíl od kosti červeně zbarvených nekrotických částí. Barveno hematoxylinem a eozinem.



Obr. 3. Histologický obraz sklerotické kosti lebky obarvené modrým trichrotem. Vitální nově vytvořená kost je v červeném odstínu, na rozdíl od modrých zbytků nekrotické kosti, kde převládají prázdné osteocytární lakuny po odumřelých osteocytech. Barveno modrým trichrotem.



Obr. 4. Mikroskopický detail buněčného infiltrátu s převahou nádorových plazmocytů v malém dřevěném prostoru sklerotické kosti. Barveno hematoxylinem a eozinem.

Vzhledem k obtížné interpretaci nezvyklého morfologického nálezu bylo druhé čtení histologie provedeno ve VFN v Praze. Byla popsána výrazně osteosklerotická kost s buněčnými infiltráty, v nichž

dominovaly plazmatické buňky s pozitivním průkazem MUM1. Expresí znaku MUM1 signalizuje finální krok maturace směrem do plazmocytů. Zachycené plazmatické buňky vykazovaly produkci klo-

nálních lehkých řetězců. Histologický obraz odpovídal sklerotické variantě monoklonální gamapatie. Charakteristické kostní změny zobrazují obr. 2–4.

Pacientka byla poprvé vyšetřena v říjnu 2023 v ambulanci pro monoklonální gamapatie Interní hematologické a onkologické kliniky LFMU a FN Brno. Její krevní obraz byl zcela v normě, celková bílkovina byla 84 g/l (norma 64–83 g/l), albumin 42 g/l (norma 35–52 g/l), hodnota CRP byla vyšší 16 mg/l (norma 0–5 mg/l) a po dobu vyšetřování kolísala, ale vždy byla nad horní hranicí normy. Hodnoty urey, kreatininu a iontů byly zcela v normě, stejně tak bilirubinu a jaterních enzymů. Pacientka měla ale zvýšenou hodnotu kostního izoenzymu ALP 2,45  $\mu$ kat/l (norma 0,58–1,74  $\mu$ kat/l).

Speciální vyšetření bílkovin prokázalo monoklonální imunoglobulin IgG-lambda v koncentraci (stanovené densitometricky) 8,6 g/l, prezentující se jako dvě zóny IgG lambda. Koncentrace volných lehkých řetězců (free light chain – FLC) lambda byla mírně zvýšená. Koncentrace FLC-kappa byla 16,4 mg/l (norma  $\leq$  19,4 mg/l) a FLC-lambda byla 33,4 mg/l (norma  $\leq$  26,3 mg/l), jejich poměr byl 0,49 (norma 0,26–1,65). Koncentrace beta2 mikroglobulinu byla 1,58 mg/l (norma 0,61–2,37 mg/l). U pacientky byla vyšetřena i koncentrace IgE 1 238 kU/l (norma 0–100 kU/l). Pro zvýšení IgE nemáme vysvětlení, nicméně nelze vyloučit, že se podílí na atakách otoků dominantně v oblasti kalvy, které po několika dnech ustupují.

V tomto případě byly vyšetřeny i podtřídy imunoglobulinů, monoklonální IgG je v podtřídě IgG1, viz hodnoty v tab. 1. Vyšetření antinukleárních protilátek (ANA) bylo negativní.

Pacientce jsme odebrali kostní dřevěnou metodou trepanobiopsie z lopaty kosti pánevní.

Cytologické hodnocení myelogramu prokázalo zmnožení abnormálních plazmocytů na 5,4 %, některé vzhledu proplazmocytů. V otisku válečku kostní dřevě na sklíčku abnormní plazmocytů tvořily 8,0 % jaderných buněk. Patologické plazmocytů ilustruje obr. 5.

Histologické hodnocení válečku kostní dřevě neprokázalo zmnožení plazmocytů na > 10 %.

Tab. 1. Vybrané výsledky vstupních vyšetření před léčbou pacientky s monoklonální gamapatií a osteosklerózou.

Kostní dřeň	Cytologie	Histologie válečku kostní dřeně	Flow-cytometrie kostní dřeně	Cytogenetika
17. 10. 2023	plasmocyty v nátěru 5,4 %, v otisku válečku 8,0 % abnormních plasmocytů	počet plasmocytů < 10 %	0,37 % plasmocytů ze všech jaderných buněk a z nich je 91,5 % klonálních abnormního fenotypu lambda pozitivní	bez abnormit
<b>Krevní obraz</b> 17. 10. 2023	leukocyty $7,7 \times 10^9/l$ , (norma $4-10 \times 10^9/l$ )	erytrocyty $3,85 \times 10^{12}/l$ , (norma $3,8-5,2 \times 10^{12}/l$ )	trombocyty $373 \times 10^9/l$ , (norma $150-400 \times 10^9/l$ )	diferenciál v normě
<b>Imunoglobuliny</b> 17. 10. 2023 11. 1. 2024	(IgG norma 7–16 g/l) IgG 16,04 g/l IgG 18,53 g/l	(IgM norma 0,4–2,3 g/l) IgM 0,97 g/l IgM 1,04 g/l	(IgA norma 0,7–4,0 g/l) IgA 5,01 g/l IgA 4,89 g/l	(IgE norma 0–100 kU/l) nevyšetřeno IgE 1 238 kU/l
<b>Imunofixace a denzitometrie/S</b>	17. 10. 2023: dvě linie IgG-lambda v těsné blízkosti v celkové koncentraci 8,6 g/l 11. 1. 2024: dvě linie IgG lambda v těsné blízkosti v celkové koncentraci 8,4 g/l			
<b>Volné lehké řetězce</b> 17. 10. 2023 11. 1. 2024	(FLC kappa norma 3,3–19,4 mg/l) kappa 16,45 mg/l kappa 21,32 mg	(FLC lambda norma 5,71–26,3 mg/l) lambda 33,44 mg/l lambda 34,94 mg/l	(norm. poměr kappa/lambda 0,26–1,65) kappa/lambda 0,49 kappa /lambda 0,56	
<b>Podtřídy IgG</b>	IgG1 11,88 (3,2–10,2) g/l	IgG2 2,62 (1,2–6,6) g/l	IgG3 0,49 (0,2–1,9) g/l	IgG4 0,21 (0–1,3) g/l
<b>Vybrané biochemické výsledky</b>	kreatinin 49 mmol/l (norma 44–80 mmol/l)	celková bílkovina 84 g/l (norma 64–83 g/l)	albumin 42 g/l (norma 35–52 g/l)	kostní izoenzym ALP 2,45 mkat/l (norma 0,28–1,74 mkat/l)
<b>Zobrazení skeletu metou FDG-PET/CT</b>	Při FDG-PET/CT nebylo nalezeno ložisko s vysokou akumulací FDG odpovídající nádoru či metastáze. Zvýšená aktivita byla pouze v paranazálních sinech. Následující odběr vzorku ORL specialisty potvrdil pouze zánětlivé změny při histologickém hodnocení odebraného materiálu.			
<b>Zobrazení skeletu NaF-PET/CT</b>	Mnohočetná ložiska velmi vysoké akumulace radiofarmaka $^{18}F$ při provedení NaF-PET/CT, zatímco předchozí FDG-PET/CT bylo bez průkazu ložisek zvýšené akumulace.			
<b>Zobrazení skeletu CT a MR</b>	Opět zdokumentována ložiska osteoskleróza, ale také změny v oblasti mozkových plen (pachymeningitis), sousedící s ložisky.			

ALP – alkalická fosfatáza, FDG – fluorodeoxyglukóza, FLC – volné lehké řetězce, NaF – natrium fluorid

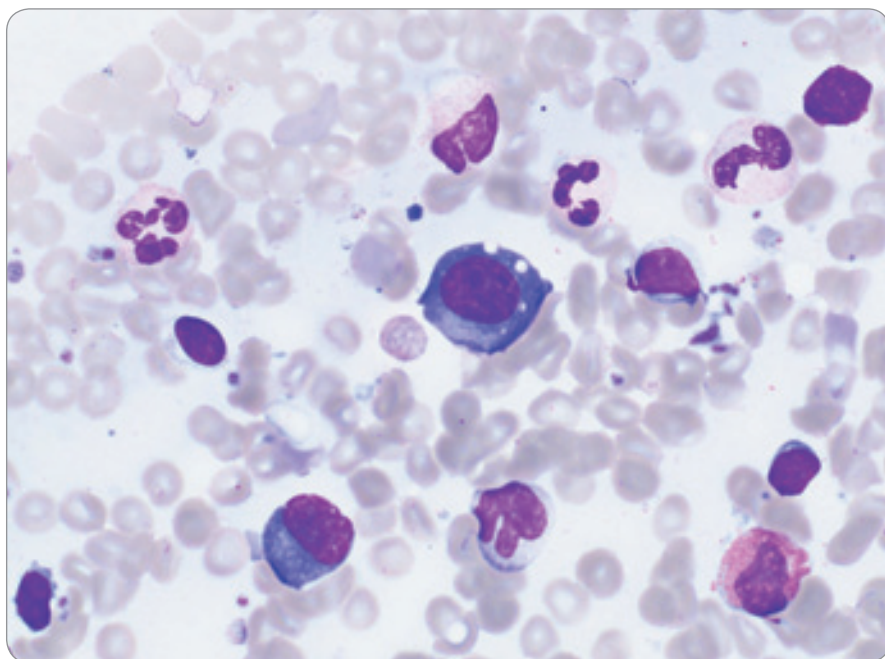
Při vyšetření kostní dřeně osmibarevnou průtokovou cytometrií bylo nalezeno 0,37 % plasmocytů ze všech jaderných buněk. U 91,5 % plasmocytů byla prokázána klonalita. Fenotyp těchto buněk byl CD19-56-/+bi27+45-/dim-bi81-117+/-cLambda+.

Nález osteosklerózy není běžným nálezem a může být asociován nejen s osteosklerotickým myelomem, ale i s četnými jinými chorobami, jak zmíníme v diskuzi. Pro jejich detekci bylo provedeno PET/CT s aplikací fluorodeoxyglukózy (FDG-PET/CT), ale nebylo nalezeno žádné ložisko s vysokou akumulací FDG odpovídající malignímu tumoru.

Pro získání celkového přehledu o počtu ložisek se zvýšenou osteoneogenezí, která může vyústit v osteosklerózu, bylo provedeno PET/CT vyšetření s použitím pozitrony emitujícího radioaktivního izotopu fluoru ( $^{18}F$ ) obsaženého v radiofarmaku natrium fluorid ( $Na^{18}F$ ). Při low-dose CT (které je součástí PET/CT vyšetření) byla zřetelně nepravidelná struktura skeletu s náznakem osteolyticko-osteosklerotických změn. Jednoznačný obraz osteosklerózy, podobný, jak ukázalo CT zobrazení kalvy, však nebyl na low-dose CT skeletu zřetelný. Osteolytické změny neměly charakter ohraničených ložisek jako u mnohočetného myelomu, ale pouze drobných ne-

pravidelností a projasnění, která byla oproti sytější okolní struktuře interpretována jako možné drobné osteolyticko-osteosklerotické změny. Jasná osteoskleróza byla patrná pouze na CT kalvy, kde byla prokázána i histologicky, ale nikoliv na low-dose CT skeletu. Samotné low-dose CT (ať již při FDG-ET/CT nebo při NaF-PET/CT) neumožnilo prokázat jednoznačně patologické změny na skeletu, ale jen jejich náznak ve formě nepravidelné struktury! Pro ujasnění bylo provedeno zobrazení s pomocí  $Na^{18}F$ .

Při tomto vyšetření se znázornila mnohočetná ložiska se zvýšenou akumulací radioaktivního fluoridu  $^{18}F$ . Ložisko zvýšené akumulace  $^{18}F$  v kosti signalizuje in-

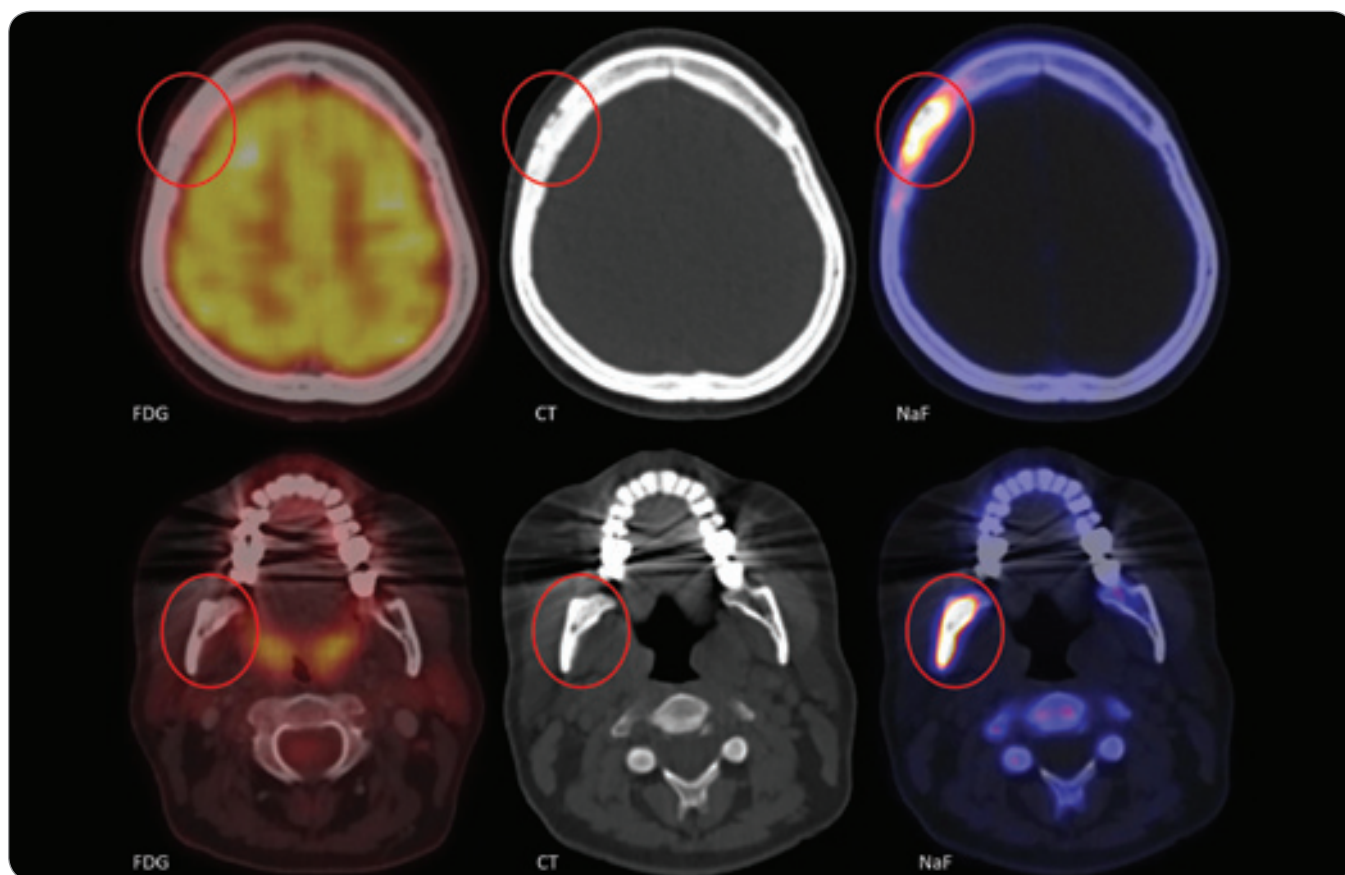


Obr. 5. Cytologický obraz otisku válečku kostní dřeně. Jsou zřetelné dva atypické plasmocyty.

tenzivní vychytávání kalcia do struktur hydroxyapatitu neboli intenzivní osteoneogenezu, která může vyústit v osteosklerotické ložisko, prokazatelné pak CT či RTG vyšetřením.

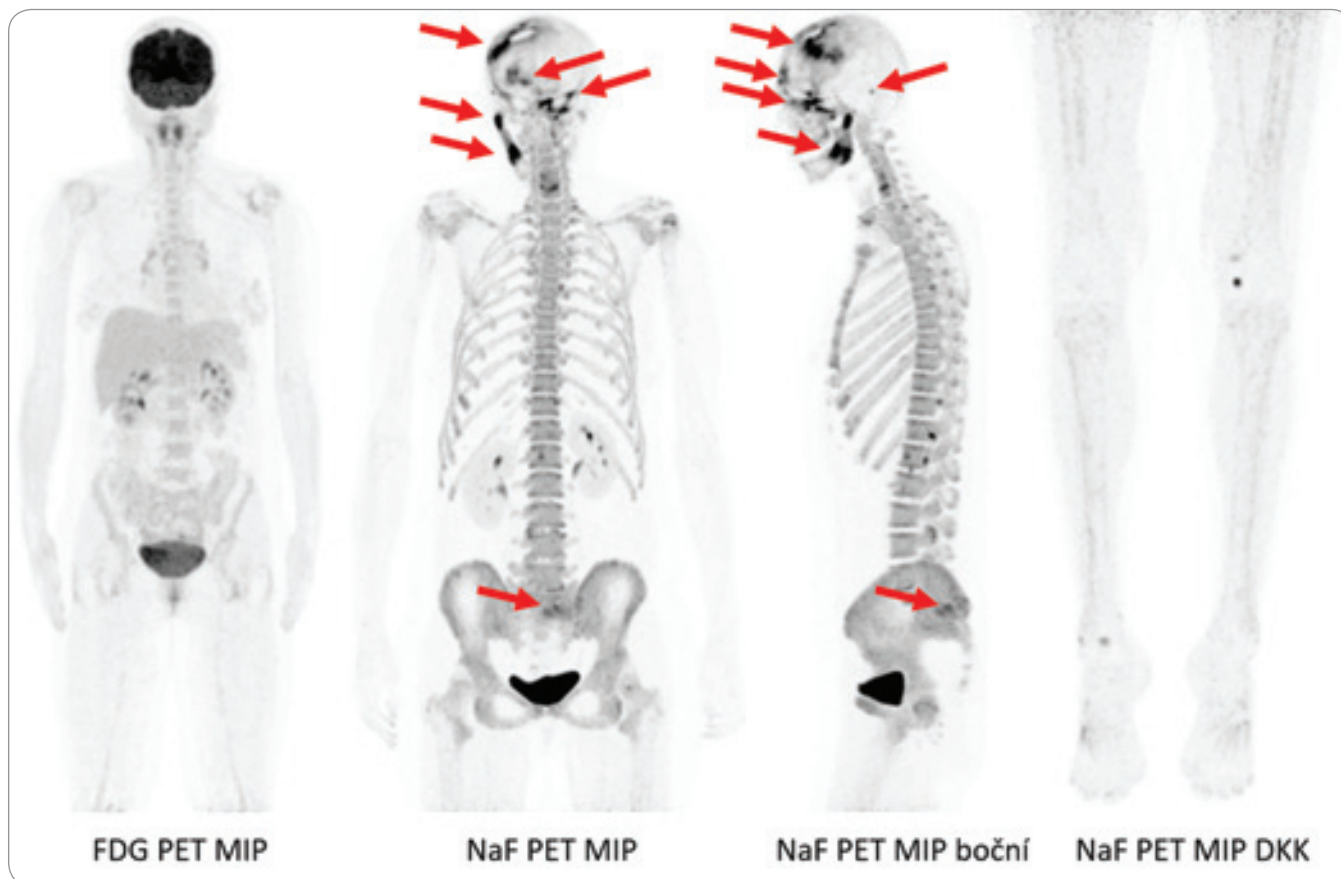
Nejvyšší akumulace  $^{18}\text{F}$  byla v kalvě v místě zřetelných osteosklerotických změn na CT zobrazení. Bylo tak detekováno několik patologicky aktivních ložisek v mozkové i obličejové části lebky. Neaktivnější ložisko bylo v pravé mandibule (maximální standardizovaná hodnota akumulace –  $\text{SUV}_{\text{max}}$  61) a ve frontotemporální krajině vpravo v návaznosti na operovanou oblast ( $\text{SUV}_{\text{max}}$  39). V těchto oblastech se kryla vysoká akumulace  $^{18}\text{F}$  s CT obrazem osteosklerotických změn kalvy.

Patologické ložisko zvýšené akumulace  $^{18}\text{F}$  bylo dále v levém křídle os sacrum ( $\text{SUV}_{\text{max}}$  19), drobné v L1 a ve ventrálním konci 6. žebra vpravo, dále ložiska v pravé



Obr. 6. Kombinace FDG (v barevné škále Hot Body) a NaF (v barevné škále Hot Metal) PET/CT vyšetření v axiálních řezech lokalizovaných v místech maximálních patologií (v lebce frontoparietotemporálně vpravo – horní řada – a v mandibule vpravo – dolní řada). V místech osteosklerotických změn patrných na CT (sloupec uprostřed) je minimální (nezvýšená) akumulace FDG (sloupec vlevo), ale výrazně patologicky vysoká akumulace NaF (sloupec vpravo).

FDG – fluorodeoxyglukóza, NaF – natrium fluorid



**Obr. 7. Kombinace FDG a NaF PET/CT vyšetření. Vyšetření s FDG neprokázalo ložiska s jasně patologickou akumulací, rozložení FDG od vertexu hlavy nad kolena je vcelku fyziologické. Naopak při vyšetření s NaF se zobrazila četná patologická ložiska v lebce oboustranně na více místech, v křížové kosti vlevo (označeno šipkami), dále sporná ložiska v L páteři, lopatě kyčelní vlevo. Vyšetření detekovalo i četné drobné degenerativní změny páteře a kloubů, zánětlivé změny v etmoidální dutině. FDG – fluorodeoxyglukóza, NaF – natrium fluorid**

lopatě kosti kyčelní, v zadním okraji levé kyčelní kosti ( $SUV_{max}$  15) a sporné ložisko v hlavici levého femuru (obr. 6, 7).

Výsledky vyšetření, která jsou shrnuta v tab. 1, odpovídají diagnóze monoklonální gamapatie klinického významu s tvorbou osteosklerotických ložisek, ale bez jakýchkoliv dalších příznaků syndromu POEMS. U pacientky nebyla prokázána neuropatie (typický příznak syndromu POEMS), městnavá papila, endokrinopatie ani žádný z dalších projevů syndromu POEMS, které uvádí tab. 2. Vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor – VEGF) nebyl vyšetřen, protože jeho stanovení není náplní standardního biochemického vyšetření, to je prováděno pouze v rámci výzkumných projektů.

Mezi prvním vyšetřením v říjnu roku 2023 a zahájením léčby v lednu 2024 uplynuly 3 měsíce, protože léčba

byla pro covidovou infekci u pacientky odložena. Hodnoty parametrů, které tuto chorobu charakterizují (koncentrace polyklonálních imunoglobulinů, monoklonálního imunoglobulinu a FLC), se ve sledovaném intervalu nijak nezměnily, což odpovídá indolentnímu charakteru této nemoci. V lednu 2024 začala léčba klasicky používaná pro 1. linii mnohočetného myelomu, bortezomib dexametazon a lenalidomid. V průběhu léčby budeme sledovat nejen klasické laboratorní parametry, ale také vývoj osteosklerózy metodou NaF-PET/CT.

#### **Diskuze** **Odlišnosti osteosklerotického myelomu**

Mnohočetný myelom vzniká důsledkem neoplastické proliferace plazmatických buněk, jak zmíněno v úvodu. Osteolýza je příčinou typických projevů myelomu,

hyperkalcemie, bolestí kostí a patologických fraktur [2].

Osteosklerotický myelom se zásadně liší od osteolytického mnohočetného myelomu:

- postihuje mladší osoby, než je obvyklé u mnohočetného myelomu;
- nemá tak agresivní průběh jako osteolytický myelom;
- 90 % osteosklerotických plazmocelulárních dyskrázií je typu lambda;
- osteosklerotická ložiska většinou nezpůsobují bolesti;
- osteosklerotické změny skeletu nejsou provázeny polyneuropatií [13–16]. Pokud by byla přítomna neuropatie, jednalo by se o jinou diagnózu [17].

#### **Historie poznání osteosklerotického myelomu a syndromu POEMS**

Rozvinutá osteoskleróza je dobře diagnostikovatelná i prostým rentgeno-

**Tab. 2. Kritéria syndromu POEMS publikovaná ke konci roku 2023 [23].**

Diagnóza syndromu POEMS je potvrzena, pokud jsou přítomna obě mandatorní kritéria, dále jedno ze tří dalších velkých kritérií a jedno ze šesti malých kritérií.

<b>Mandatorní kritéria</b>	polyneuropatie (typicky demyelinizační) plazmocelulární proliferace (téměř vždy lambda)
<b>Další velká kritéria</b>	Castlemanova choroba <sup>a</sup> osteosklerotická ložiska zvýšení hodnoty vaskulárního endoteliálního růstového faktoru
<b>Malá kritéria</b>	organomegalie (splenomegalie, hepatomegalie nebo lymfadenopatie) projevy zvýšeného extravaskulárního objemu (edémy, pleurální výpotky nebo ascites) endokrinopatie (adrenální, tyreoidní <sup>b</sup> , pituitární, gonadální, paratyroidní, pankreatická <sup>b</sup> ) kožní změny (hyperpigmentace, hypertrichóza, glomeruloidní hemangiomy, pletora, akrocyanóza, flushing, bělavé nehty) edém papily zrakového nervu trombocytóza/polycytemie
<b>Další projevy a příznaky</b>	úbytek hmotnosti, hyperhidróza, plicní hypertenze/restriktivní plicní choroba, trombotická diatéza, průjem, nízká hodnota vitamínu B <sub>12</sub>

<sup>a</sup> Existuje varianta syndromu POEMS s Castlemanovou chorobou, která pak nemá klonální plazmocelulární dyskrázii a je zvláštní jednotkou.

<sup>b</sup> Pro vysokou prevalenci onemocnění diabetes mellitus a poruch štítné žlázy tyto dvě poruchy samotné bez přítomnosti dalších nemohou být hodnocena jako malá kritéria.

<sup>c</sup> Anemie a/nebo trombocytopenie jsou neobvyklé, pokud nejsou známky Castlemanovy choroby.

POEMS – polyneuropatie, organomegalie, endokrinopatie, monoklonální gamapatie, změny na kůži, VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor

vým snímkem kostí, a tak není překvapivým, že první popis osteosklerotického myelomu je z roku 1954 [11]. První případ osteosklerotického myelomu v Československu popsali v roce 1966 hematologové z Olomouce [12] a osteosklerotickým kostním změnám u monoklonální gamapatie byly věnovány další zobrazovací analýzy [18,19].

V roce 1978 si Jan Waldenström všimnul a současné koincidence osteosklerózy, polyneuropatie, kožních změn typu hypertrichózy a endokrinních změn typu diabetes mellitus při monoklonální gamapatii a popsal je [20]. O dva roky později, v roce 1980, to stejné popsal Bardvick. Na rozdíl od Waldenströma navrhl název plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome [21]. A tak v současnosti rozeznáváme dvě jednotky:

- osteosklerotické změny při gamapatii bez projevů odpovídajících syndromu POEMS, které dle počtu plazmocytů v kostní dřeni odpovídají

diagnóze MGCS anebo mnohočetnému myelomu;

- osteosklerotické změny s příznaky syndromu POEMS, které dle počtu plazmocytů v kostní dřeni patří vždy do skupiny se zastřešujícím názvem MGCS.

Z počtu publikací v mezinárodní databázi PubMed i české databázi Medvik [3–6] je zřejmé, že syndrom POEMS je mnohem častější než izolované osteosklerotické změny provázející monoklonální gamapatii. Epidemiologická data k syndromu POEMS jsou jen z Japonska, kde je snad častější než v evropské populaci. V Japonsku byla jeho incidence stanovena na 0,3/100 000 obyvatel [22]. U syndromu POEMS, podobně jako u dalších monoklonálních gamapatií klinického významu (MGCS), je počet klonálních buněk malý a může být lehce přehlédnut. Podezření na syndrom POEMS obvykle vzniká při zjištění neuropatie provázející monoklonální gamapatii. Definice syndromu POEMS se

postupně vyvíjejí, v tab. 2 uvádíme poslední verzi, zveřejněnou koncem roku 2023.

Od roku 1990 do roku 2023 jsme v databázi PubMed s omezením na jazyk anglický, německý a český našli pouze 11 článků popisujících případy osteosklerotického myelomu bez projevů neuropatie a dalších znaků syndromu POEMS [13–16,24–32]. Naproti tomu počet publikací k tématu syndromu POEMS v databázi PubMed za uvedených 33 let již přesahuje jeden tisíc. V databázi české literatury Medvik jsou četné popisy syndromu POEMS [3–6], ale žádná publikace o osteoskleróze při gamapatii bez známek syndromu POEMS.

#### Diferenciální diagnóza osteosklerózy

V našem případě se na diagnózu přišlo při vyšetřování zduření nad osteosklerotickým ložiskem parietookcipitálně. CT vyšetření kalvy odhalilo pod klinicky hmatnou rezistencí (která se nezobrazila při CT vyšetření) osteosklerotické ložisko. Následovalo histologické vyšet-



ření odebraného vzorku parietální kosti. To je obecně doporučovaný postup při nálezu osteosklerotického ložiska [33]. Překvapením byla disperzní infiltrace odebraného vzorku klonálními plazmatickými buňkami.

Následující vyšetření potvrdilo přítomnost monoklonálního imunoglobulinu IgG-lambda v séru v nízké koncentraci. Další vyšetření se snažila přinést odpověď na otázku, zda je osteoskleróza opravdu způsobena plazmatickými buňkami, zda nejsou přítomny další choroby, které mohou tvořit osteosklerotické změny skeletu či osteosklerotické metastázy.

Osteosklerotická ložiska mohou být sice při plazmocelulárních dyskraziích, ale jsou četné další diagnózy, které mohou být provázeny osteosklerotickými ložisky. Typicky vytváří osteoplastické a osteosklerotické metastázy karcinom prostaty, ale také tumory žaludku, prsu [34,35] a taktéž neurofibromatóza [36]. Osteosklerotická ložiska tvoří některé histiocytózy (Erdheimova-Chesterova choroba) a některé autoinflatorní choroby (syndrom Schnitzlerové) [37].

Provedené FDG-PET/CT, při němž je jako radiofarmakum použita fluorodeoxyglukóza (FDG), neprokázalo vysokou akumulaci značené glukózy v žádném ložisku. Vysoká akumulace značené glukózy je charakteristická pro proliferující nádorová ložiska. Fakt je, že maligní choroby s nižším proliferčním potenciálem však nemusí být FDG-PET/CT vyšetřením prokazatelné, např. symptomatická forma Waldenströmovy makroglobulinemie vykazuje pozitivitu na FDG-PET/CT jen v 50 % případů.

Další doplňující vyšetření, vč. gastrofibroskopie a mamografie, neprokázala jinou maligní chorobu.

### Stanovení rozsahu osteosklerózy NaF-PET/CT zobrazením

Následující otázkou k řešení bylo, zda jde o solitární či mnohočetné osteosklerotické změny. Změny skeletu zřetelné při CT a MR vyšetření v oblasti kalvy a dolní čelisti mluvily ve prospěch možnosti vícečetných osteosklerotických ložisek. Nejcitlivější detekční metodou pro průkaz novotvorby hydroxyapatitu je zob-

razení pomocí radiofarmaka natrium fluorid (NaF) v kombinaci s PET/CT či PET/MR metodou [38]. Pozitrony emitující izotop  $^{18}\text{F}$  se intenzivně akumuluje v místech s intenzivním vychytáváním vápníku a jeho zabudováváním do hydroxyapatitu. Ložiska novotvorby kosti lze také prokázat scintigrafií skeletu pomocí radiofarmaka technecium pyrofosfátu. Toto vyšetření se klasicky používá k vyhledávání metastáz, které mají osteoplastický (karcinom prostaty) anebo smíšený osteolyticko-osteoplastický charakter (karcinom prsu).

Scintigrafie skeletu neprokáže čistě osteolytické ložiska u mnohočetného myelomu či u histiocytózy z Langerhansových buněk, takže u těchto diagnóz může přinést scintigrafie skeletu falešně negativní výsledky. Z hlediska senzitivity detekce osteoplastických ložisek je NaF-PET/CT citlivější ve srovnání s klasickou scintigrafií skeletu.

Průkaz ložisek intenzivní osteoneogeneze (tvorby hydroxyapatitu) pomocí NaF-PET/CT se ukázal přínosným v případech podezření na syndrom POEMS a syndrom Schnitzlerové [39–41], ale i pro vyhledávání osteoplastických metastáz karcinomu prostaty.

Provedli jsme tedy NaF-PET/CT zobrazení, na němž dominovala vysoká akumulace  $^{18}\text{F}$  v ložiscích v kalvě, která na CT zobrazení měla osteosklerotický charakter. Ložiska zvýšené akumulace  $^{18}\text{F}$  byla i další části skeletu, v páteři a v pánvi. Akumulace radiofarmaka NaF byla v ložiscích velmi vysoká, nejvyšší hodnota  $\text{SUV}_{\text{max}}$  dosahovala 60.

### Další znaky nemoci

Při MR vyšetření bylo podezření i na postižení mozkových plen (viz přiložené obrázky a popisy k nim). V případě osteosklerotického myelomu bez známek syndromu POEMS jsme našli pouze jednu zprávu o postižení mozkových plen při této nemoci [32]. V případě syndromu POEMS, který se svými kostními projevy této nemoci podobá, ale je častější, je podstatně více publikací popisujících změny mozkových plen: difuzní zesílení plen nad cerebrální konvexitou a falxem a někdy také zesílení struktury brachiálního nebo lumbosakrálního plexu. Při analýze vzorků odebraných

z mozkových plen u devíti pacientů byla zjištěna hyperplazie meningoteliálních buněk, neovaskularizace a obstruktivní cévní přestavba bez zánětlivé infiltrace. Za etiopatogenetickou příčinu těchto změn je považován VEGF [32, 42–44]. V práci anglických autorů z roku 2019 byl u 77 pacientů se syndromem POEMS vyšetřen mozek MR zobrazením. Pachymeningeální změny byly detekovány u 70,7 % pacientů! Většinou bylo ale pachymeningeální zesílení asymptomatické. Autoři práce považují MR mozku s průkazem pachymeningitidy za další známku syndromu POEMS, protože u kontrolní skupiny s jinými příčinami polyneuropatie změny mozkových plen nebyly přítomny [45]. Náznaky postižení mozkových plen přiléhajících k postiženému skeletu kalvy byly zřetelné i u této pacientky. Postižení mening se popisuje u Rosaiovy-Dorfmanovy choroby ze skupiny histiocytárních onemocnění a dále jako jedna z forem IgG4-related disease.

Někdy se u pacientů s osteosklerotickým myelomem podobně jako u pacientů se syndromem POEMS uvádí erytrocytóza a trombocytóza [13–16]. V našem případě měla pacientka normální krevní obraz. U osteosklerotických myelomů stejně jako u syndromu POEMS se nepopisuje hyperkalcemie ani poškození ledvin [13–16], podobně jako v naší popisovaném případě. Plazmocyty v kostní dřeni naší pacientky s osteosklerotickými změnami byly jen nepatrně zmnožené. Klonalitu plazmocytů a predominanci lambda typu potvrdilo flow-cytometrické vyšetření kostní dřene. Nízkému počtu plazmocytů v kostní dřeni odpovídá i nízká koncentrace monoklonálního imunoglobulinu typu IgG-lambda, který patří do podtřídy IgG1. V literatuře jsme analýzu podtříd imunoglobulinů typu IgG asociovaných s osteosklerotickým myelomem nebo syndromem POEMS nenašli, pouze údaj, že v 95 % případů se jedná o monoklonální imunoglobulin s lehkým řetězcem lambda, obvykle o typ imunoglobulinu IgG-lambda [23].

Na základě těchto parametrů bychom nyní, v roce 2024, poruchu zařadili mezi jednotky se skupinovým označením monoklonální gamapatie klinického významu s projevy osteosklerózy – po-

**Tab. 3. Definice monoklonální gamapatie klinického významu [7,8,10].**

V histologickém a cytologickém vyšetření kostní dřene není nálezní odpovídající morfologickým kritériím mnohočetného myelomu či Waldenströmovy makroglobulinemie nebo jiné maligní lymfoproliferaci, počet klonálních plazmocytů je stejně jako u monoklonální gamapatie nejistého významu < 10 %.

V séru, příp. v moči, je přítomna kompletní molekula M-Ig a/nebo klonální FLC s patologickým poměrem kappa/lambda.

V etiopatogenezi poškození organismu byla prokázána klíčová role monoklonálního imunoglobulinu nebo FLC. V případech potlačení klonální proliferace a potlačení tvorby monoklonálního imunoglobulinu a FLC se projeví aktivita reparačních mechanismů vedoucí k ústupu patologických změn [7–10].

FLC – volné lehké řetězce imunoglobulinů, MGUS – monoklonální gamapatie nejistého významu, M-Ig – monoklonální imunoglobulin

dobně jako syndrom POEMS [7,8]. Dříve se tato porucha nazývala osteosklerotickým myelomem. Definici monoklonální gamapatie klinického významu připomínáme v tab. 3.

### Léčba

Léčba má za cíl kompletně potlačit klon patologických plazmocytů a způsobit pokles monoklonálního imunoglobulinu na neměřitelné hodnoty. Pokud se podaří tohoto cíle dosáhnout, tak ustupují také osteosklerotické změny [16,24,46]. Opět je zásadní vymizení monoklonálního imunoglobulinu. Toho lze dnes nejnázne dosáhnout kombinací anti-CD38 protilátek s dalšími protimyelomovými léky. Nejčastěji je v této indikaci používán daratumumab v kombinaci s bortezomibem, příp. lenalidomidem či jinými léky [47–52].

V případě jednoho ložiska osteosklerózy s patologickými plazmocyty, ale bez difúzní infiltrace kostní dřene, je možné použít cílené radioterapie. V jednom případě mnohočetných osteosklerotických ložisek byl dokumentován léčebný přínos brachyradioterapie, nitrožilní aplikace radiofarmaka stroncia [53]. Tato léčba však nedoznala širšího užití.

Pacientka je léčena dle Clinical Management Guidelines pro mnohočetný myelom kombinací bortezomibu lenalidomidu a dexametazonu [2]. Pro posouzení efektu léčby na osteosklerotické změny použijeme po dosažení remise opět NaF-PET/CT [54,55].

### Závěr

Osteosklerotický myelom bez znaků syndromu POEMS je extrémně vzácné onemocnění, takže i v mezinárodní da-

tabázi PubMed je jenom několik publikací, které tuto formu plazmocelulární dyskrázie popisují. Dle počtu plazmatických buněk v kostní dřeni < 10 % anebo ≥ 10 % jej lze rozlišit na:

- monoklonální gamapatii klinického významu s osteosklerózou (počet plazmocytů < 10 %);
- mnohočetný myelom s osteosklerózou (počet plazmocytů ≥ 10 %).

Toto je jen akademické dělení a nemá vliv na volbu léčby, ta je stejná. Jejím cílem je dosáhnout vymizení monoklonálního imunoglobulinu čili kompletní remise. Vzhledem k malému počtu případů je i nedostatek informací o prognóze. Uvádí se pouze, že tato forma gamapatie má podstatně příznivější a pomalejší průběh než klasický mnohočetný myelom.

### Dedikace

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

### Literatura

1. Krejčí D, Svobodová I, Zapletalová M et al. Epidemiology of multiple myeloma in the Czech Republic *Klin Onkol* 2017; 30 (Suppl 2): 35–42. doi: 10.14735/amko20172535.
2. Česká myelomová skupina. Souhrn doporučení 2023: diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. *Trans Hematol Dnes* 2023; 29 (Suppl 2): 10–23.
3. Minařík J, Zemanová M, Bačovský J et al. POEMS syndrom. *Vnitř Lek* 2008; 54(5): 566–567.
4. Minařík J. Diagnostika a léčba POEMS syndromu. In: *Hematologie a hematologie v kazuistikách*. Praha: Maxdorf 2020: 174–177.
5. Minařík J, Ščudla V, Bačovský V et al. Monitorování VEGF v průběhu POEMS syndromu. *Trans Hematol Dnes* 2010; 16 (Suppl 2): 114.
6. Minařík J, Ščudla V, Bačovský J et al. POEMS syndrom. *Onkologie* 2011; 5(3): 151–154.
7. Fermand JP, Bridoux F, Dispenzieri A et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept

with therapeutic implications. *Blood* 2018; 132(14): 1478–1485. doi: 10.1182/blood-2018-04-839480.

8. Go RS, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2018; 131(2): 163–173. doi: 10.1182/blood-2017-09-807560.

9. Dispenzieri A. Monoclonal gammopathies of clinical significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2020; 2020(1): 380–388. doi: 10.1182/hematology.2020000122.

10. Adam Z, Pour L, Zeman D et al. Monoklonální gamapatie klinického významu a jiné nemoci. Grada Publishing: Praha 2023.

11. Sharnoff JG, Belsky H, Melton J. Plasma cell leukemia or multiple myeloma with osteosclerosis. *Am J Med* 1954; 17(4): 582–584. doi: 10.1016/0002-9343(54)90134-5.

12. Wiedermann B, Krč C, Soyka O et al. Plasmocytoma with generalized osteosclerosis. *Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch* 1966; 86(1): 47–69.

13. Divakar M, Shyam A, Hadgaonkar S et al. Osteosclerotic multiple myeloma without POEMS syndrome – a rare case report. *J Orthop Case Rep* 2022; 12(1): 18–21. doi: 10.13107/jocr.2022.v12.i01.2598.

14. Terao T, Matsue K. Osteosclerotic myeloma without features of POEMS syndrome. *Int J Hematol* 2019; 110(5): 517–518. doi: 10.1007/s12185-019-02718-7.

15. Zheng W, Low MSY. Rare presentation of myeloma with diffuse osteosclerotic lesions without features of POEMS. *Ann Hematol* 2022; 101(2): 429–430. doi: 10.1007/s00277-021-04455-6.

16. Lacy MQ, Gertz MA, Hanson CA et al. Multiple myeloma associated with diffuse osteosclerotic bone lesions: a clinical entity distinct from osteosclerotic myeloma (POEMS syndrome). *Am J Hematol* 1997; 56(4): 288–293. doi: 10.1002/(sici)1096-8652(199712)56:4<288::aid-ajh16>3.0.co;2-5.

17. Reitan JB, Pape E, Fosså SD et al. Osteosclerotic myeloma with polyneuropathy. *Acta Med Scand* 2009; 208(1–2): 137–144. doi: 10.1111/j.0954-6820.1980.tb01167.x.

18. Sartoris DJ, Pate D, Haghghi P et al. Plasma cell sclerosis of bone: a spectrum of disease. *Can Assoc Radiol J* 1986; 37(1): 25–34.

19. Hall FM, Gore SM. Osteosclerotic myeloma variants. *Skeletal Radiol* 1988; 17(2): 101–105. doi: 10.1007/BF00365135.

20. Waldenström JG, Adner A, Gydell K et al. Osteosclerotic „plasmocytoma“ with polyneuropathy, hypertrichosis and diabetes. *Acta Med Scand* 1978; 203(4): 297–303. doi: 10.1111/j.0954-6820.1978.tb14877.x.

21. Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN et al. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature. *Medicine* 1980; 59(4): 311–322. doi: 10.1097/00005792-198007000-00006.

22. Suichi T, Misawa S, Beppu M et al. Prevalence, clinical profiles, and prognosis of POEMS syndrome in Japanese nationwide survey. *Neurology* 2019; 93(10): e975–e983. doi: 10.1212/WNL.00000000000008062.
23. Dispenzieri A. POEMS syndrome: update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2023; 98(12): 1934–1950. doi: 10.1002/ajh.27081.
24. Kuo MC, Shih LY. Primary plasma cell leukemia with extensive dense osteosclerosis: complete remission following combination chemotherapy. *Ann Hematol* 1995; 71(3): 147–151. doi: 10.1007/BF01702651.
25. Chen M, Green R. Circulating plasma cells with Russell bodies in osteosclerotic myeloma. *Blood* 2013; 122(2): 160. doi: 10.1182/blood-2013-01-479154.
26. Mulleman D, Gaxatte C, Guillerm G et al. Multiple myeloma presenting with widespread osteosclerotic lesions. *Joint Bone Spine* 2004; 71(1): 79–83. doi: 10.1016/S1297-319X(03)00152-0.
27. Crispin PJ, Cheah PL. Autoimmune haemolytic anaemia and neuropathy with IgA osteosclerotic myeloma: a case report. *Pathology* 2017; 49(6): 646–647. doi: 10.1016/j.pathol.2017.04.009.
28. Vignon M, Senot N, Bousson V et al. A case of multiple myeloma presenting with diffuse osteosclerosis and multiple bone infarcts. *Joint Bone Spine* 2018; 85(5): 631–633. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.11.013.
29. Grover SB, Dhar A. Imaging spectrum in sclerotic myelomas: an experience of three cases. *Eur Radiol* 2000; 10(11): 1828–1831. doi: 10.1007/s003300000499.
30. McCluggage WG, Jones FG, Hull D et al. Sclerosing IgA multiple myeloma. *Acta Haematol* 1995; 94(2): 98–101. doi: 10.1159/000203982.
31. Somaratne SC, Darmasena CS, Arachchi WK et al. A middle-aged man with monoclonal gammopathy and osteopetrosis. *Ceylon Med J* 2007; 52(2): 62–63. doi: 10.4038/cmj.v52i2.1026.
32. Mazzeo A, Granata F, Vinci S et al. Osteosclerotic myeloma with spinal leptomeningitis and severe polyneuropathy: a case report. *J Comput Assist Tomogr* 2006; 30(4): 649–652. doi: 10.1097/00004728-200607000-00016.
33. Hara D, Akiyama H, Nukui S et al. Utility of osteosclerotic lesion biopsy in diagnosis of POEMS syndrome: a case report. *Medicine* 2017; 96(41): e8188. doi: 10.1097/MD.00000000000008188.
34. Quattrocchi CC, Piciucchi S, Sammarra M et al. Bone metastases in breast cancer: higher prevalence of osteosclerotic lesions. *Radiol Med* 2007; 112(7): 1049–1059. doi: 10.1007/s11547-007-0205-x.
35. Anagnostopoulos G, Sakorafas GH, Kostopoulos P et al. Early (mucosal) gastric cancer with synchronous osteosclerotic bone metastases: a case report. *Eur J Cancer Care* 2010; 19(4): 554–557. doi: 10.1111/j.1365-2354.2007.00847.x.
36. Varyani N, Thukral A, Garg S et al. Atypical neurofibroma and osteosclerotic metastasis. *Case Rep Oncol Med* 2012; 2012: 301437. doi: 10.1155/2012/301437.
37. Král Z, Adam Z. Histiocytární neoplazie a další vybrané velmi vzácné krevní nemoci. Praha: Grada Publishing 2020.
38. Yuxin Li, Schiepers Ch, Lake R et al. Clinical utility of F18-fluoride PET/CT in benign and malignant bone diseases. *Bone* 2012; 50(1): 128–139. doi: 10.1016/j.bone.2011.09.053.
39. Marafi FAR, Rasheed R, Usmani S et al. Significance of F18-sodium fluoride positron emission tomography in characterization of POEMS osteosclerotic lesions better than F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Indian J Nucl Med* 2018; 33(1): 76–78. doi: 10.4103/ijnm.JJNM\_125\_17.
40. Minařík J, Ščudla V, Bačovský J et al. Comparison of imaging methods in POEMS syndrome. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2012; 156(1): 52–57. doi: 10.5507/bp.2011.053.
41. Fan Z, Wang T, Zou L et al. Comparison of the diagnostic value of 18F-NaF PET/CT and <sup>99m</sup>Tc-MDP SPECT for bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Transl Cancer Res* 2023; 12(11): 3166–3178. doi: 10.21037/tcr-23-817.
42. Ueda F, Okuda M, Aburano H et al. Cranial pachymeningeal involvement in POEMS syndrome: evaluation by pre- and post-contrast FLAIR and T<sub>2</sub>-weighted imaging. *Magn Reson Med Sci* 2017; 16(3): 231–237. doi: 10.2463/mrms.mp.2015-0014.
43. Briani C, Manara R, Lessi F et al. Pachymeningeal involvement in POEMS syndrome: dramatic cerebral MRI improvement after lenalidomide therapy. *Am J Hematol* 2012; 87(5): 539–541. doi: 10.1002/ajh.23148.
44. Briani C, Fedrigo M, Manara R et al. Pachymeningeal involvement in POEMS syndrome: MRI and histopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(1): 33–37. doi: 10.1136/jnnp-2011-300047.
45. Ziff OJ, Hoskote C, Keddie S et al. Frequent central nervous system, pachymeningeal and plexus MRI changes in POEMS syndrome. *J Neurol* 2019; 266(5): 1067–1072. doi: 10.1007/s00415-019-09233-z.
46. Mohamed M, Brain T, Khalafallah A. Dramatic response of diffuse osteosclerosis secondary to multiple myeloma using thalidomide with melphalan and prednisolone. *J Clin Oncol* 2014; 32(23): e85–e87. doi: 10.1200/JCO.2012.48.0111.
47. Vaxman I, Kumar SK, Buadi F et al. Daratumumab, carfilzomib, and pomalidomide for the treatment of POEMS syndrome: the Mayo clinic experience. *Blood Cancer J* 2023; 13(1): 91. doi: 10.1038/s41408-023-00859-x.
48. Gavriatopoulou M, Ntanasis-Stathopoulos I, Fotiou D et al. Upfront daratumumab with lenalidomide and dexamethasone for POEMS syndrome. *Hemasphere* 2020; 4(3): e381. doi: 10.1097/HS9.0000000000000381.
49. Khwaja J, Keh R, Smyth D et al. Daratumumab-bortezomib-dexamethasone use in relapsed POEMS syndrome. *EJHaem* 2022; 3(3): 1021–1024. doi: 10.1002/jha2.492.
50. Tiew HW, Sampath VS, Gallardo CA et al. Single-agent daratumumab for refractory POEMS syndrome. *Am J Hematol* 2022; 97(6): E189–E191. doi: 10.1002/ajh.26517.
51. Dima D, Valent J, Khouri J. Daratumumab monotherapy for relapsed POEMS syndrome. *Am J Hematol* 2023; 98(11): E291–E294. doi: 10.1002/ajh.27050.
52. Oyama T, Taoka K, Chiba A et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for relapsed POEMS syndrome with bone plasmacytoma harboring 17p deletion. *Int J Hematol* 2023; 117(3): 463–467. doi: 10.1007/s12185-022-03459-w.
53. Sternberg AJ, Davies P, Macmillan C et al. Strontium-89: a novel treatment for a case of osteosclerotic myeloma associated with life-threatening neuropathy. *Br J Haematol* 2002; 118(3): 821–824. doi: 10.1046/j.1365-2141.2002.03692.x.
54. Pika T, Minařík J, Píková K et al. Osteosclerotická forma mnohočetného myelomu a POEMS syndrom – diagnostické aspekty. *Osteol Bull* 2015; 20(2): 84.
55. Král Z, Krejčí M, Pour L et al. POEMS syndrom – vzácné onemocnění asociované s monoklonální gamapatií a polyneuropatií: diagnostika a terapie. *Trans Hematol Dnes* 2021; 27(3): 226–231. doi: 10.48095/cctahd2021226.