

Ťažká forma hidradenitis suppurativa s letálnym koncom (kazuistika)

The severe lethal form of hidradenitis suppurativa (case report)

Péčová, K. jr.¹, Plank, L.², Szépe, P.², Adamicová, K.²

¹Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

²Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: klaudiapecova@gmail.com

Súhrn

Autori prezentujú prípad ťažkej formy hidradenitis suppurativa (ďalej HS) Hurley III s postihnutím axíl obojstranne, ako aj genitoanálnej oblasti, zasahujúce až na vnútorné a vonkajšie strany stehien obidvoch dolných končatín, s mohutnou fistuláciou a secernáciou sangvinoletného a hnisového obsahu putridne páchnuceho. Okrem HS a extrémnej obezity (BMI 42,45) bol pacient (pôvodne ťažký fajčiar) liečený na diabetes mellitus 2 typ, s incipientnými prejavmi nefrosklerózy, hypertenzie, ischemickej choroby srdca, polypózy hrubého čreva s resekciou polypov v colon transversum a so sekundárnym imunodeficitom celulárnej imunity so známkami chronickej zápalovej aktivity. Vyšetreniami boli ešte diagnostikované monoklonálna gamapatia IgG a IgA so splenomegáliou, reaktívna plazmocytóza kostnej drene s polyklonálnou dysproteinémiou pri chronickom zápalovom ochorení kože, sekundárna sideropenická anémia stredne ťažkého stupňa, ľahká konzumpčná koagulopatia a cholecystolithiasis. Počítačová tomografia pľúc a orgánov abdomenu, panvy a skeletu zobrazili zväčšené paraaortálne lymfatické uzliny vo výške kardioezofageálneho prechodu, ako aj zväčšené vonkajšie inguinálne a iliacké lymfatické uzliny, klasifikované ako reaktívne, bez ložísk prejasnenia skeletu alebo lytických lézií kostí. Biologickou liečbou molekulou anti-TNF-alfa došlo už po troch mesiacoch ku 60% regresii kožných prejavov HS. V štádiu prípravy na radikálne operačné riešenie HS pacient náhle umrel.

Kľúčové slová: *Hidradenitis suppurativa – Hurley III, monoklonálna gamapatia IgG, adalimumab*

Abstract

The authors present a case of severe form of hidradenitis suppurativa (HS) – Hurley III, affecting both axillar, as well as genitoanal regions propagating also into the thighs of both legs with multiple confluent abscesses and fistulation. From the multiple fistulas flows out a huge amount of sangvinolent, purulent odoring content. Apart from a HS and extreme obesity, the patient (previously heavy smoker) was treated for diabetes mellitus type II, nephrosclerosis, hypertension, ischemic heart disease, intestinal polyposis with the resection of the colon transversum, cholecystolithiasis and the secondary immunodeficiency with the signs of chronic inflammation. Haematologic investigation confirmed also monoclonal gammopathy IgG, IgA, reactive bone marrow plasmocytosis with polyclonal dysproteinemia due to chronic inflammation, splenomegaly, secondary sideropenic anemia, light consumption coagulopathy. CT scan of the lung, abdominal organs, pelvis and skeletal bones verified enlarged paraaortal lymph nodes especially on the cardio-oesophageal level, also enlargement of inguinal and iliac lymph nodes, all of them classified as reactive, without lytic bone's lesions. The biologic treatment with molecule anti-TNF-alfa with 60% regression of HS lesions in all localisations. During preparations to the surgery treatment, patient suddenly died.

Key words: *hidradenitis suppurativa – Hurley III, monoclonal gammopathy IgG, adalimumab*

Úvod

Na prípade ťažkej formy HS s letálnym koncom chceme upozorniť na závažnosť tohto ochorenia, ktoré pri dlhodobom, niekoľkoročnom trvaní, v dôsledku vzniknutých komplikácií môže priamo ohroziť život pacienta.

Kazuistika

Na kliniku sa dostavil 61-ročný muž, pôvodne automechanik, s extrémnou obezitou (BMI 42,45 s množstvom tuku 48,65% telesnej hmotnosti), s abdominálnou obezitou (obvod pásu 135 cm). Pacient celý život býval v blízkosti továrne na výrobu pesticídov.

Hidradenitis suppurativa bola klasifikovaná ako Hurley III s postihnutím obidvoch axíl, inguinálnej, perianálnej a perineálnej oblasti. V podpazuší boli prejavy HS miernejšie s miernejšou secernáciou v zjazvenom tkanive po prebehnutom procese. Podstatne závažnejší bol nález v inguinálnej a perianálnej oblasti, kde sa tvorili viacpočetné podkožné abscesy a fistuly vzájomne komunikujúce s vytekajúcim hnisovým obsahom s prímiesou krvi a s jazvením kože aj podkožia v mieste aj v okolí lézií. Proces zasahoval aj na vnútorné a vonkajšie strany obidvoch stehien takmer až ku kolenám (Obr. 1). Podľa údajov pacienta ochorenie trvalo 11 rokov nepretržite a začalo bez známych spúšťacích faktorov. Pacient bol v minulosti silný fajčiar,

asi 20 rokov fajčil minimálne 20 cigariet denne. Okrem HS a extrémnej obezity bol pacient liečený perorálnymi antidiabetikami na diabetes mellitus 2. typ, s incipientnými prejavmi nefrosklerózy, hypertenzie, ischemickej choroby



Obr. 1 • Prejavy HS zasahujúce až na vnútorné strany stehien, jazvenie, fistulácia

srdca, polypózy hrubého čreva s resekciami polypov v colon transversum (kolonoskopiou m. Crohn aj colitis ulcerosa vylúčené) a so sekundárnym imunodeficitom celúlnarnej imunity so známami chronickej zápalovej aktivity. Vyšetreniami mu boli ešte diagnostikované monoklonálna gamapatia IgG a IgA so splenomegáliou (slezina veľkosti 165 x 80 mm), reaktívna plazmacytóza v kostnej dreni s polyklonálnou dysproteinémiou pri chronickom zápalovom ochorení kože „monoclonal gammopathy of undertermined significance“ (MGUS), sekundárna sideropenická anémia stredne ťažkého stupňa pri chronických krvných stratách z defektov kože, ľahká konzumpčná koagulopatia (konzumpcia zložiek protrombinového komplexu pri krvácaní z kožných lézií – Tabuľka č. 1) a cholecystolithiasis (konkrementy 22 x 7 mm). Počítačová tomografia pľúc a orgánov abdomenu, panvy a skeletu zobrazili zväčšené paraaortálne lymfatické uzliny vo výške kardioezofageálneho prechodu, ako aj zväčšené vonkajšie inguinálne a iliacké lymfatické uzliny klasifikované ako reaktívne, bez ložísk prejasnenia skeletu alebo lytických lézií kostí.

Tabuľka č. 1 • Patologické biochemické parametre

Parameter	Hodnota	Referenčné hodnoty	Jednotky
CRP	55,0 – 126,9	0,0 – 5,0	mg/l
IgG	25,5 – 39,994	7,0 – 16,0	g/l
IgA	9,462 – 11,962	0,7 – 4,0	g/l
ELFO albumín	0,260 – 0,146	0,520 – 0,670	
ELFO beta	0,161 – 0,187	0,090 – 0,150	
ELFO gama	0,424 – 0,578	0,120 – 0,220	
Beta-2-mikroglob	5,86 – 6,98	0,80 – 1,80	mg/l
Albumín	16,0 – 24,4	35,6 – 50,0	g/l
ALP	2,36 – 3,41	0,50 – 2,20	ukat/l
Sérové Fe	2,3 – 5,3	7,2 – 21,5	umol/l
Transferín-TRF	0,72 – 1,55	2,00 – 3,60	g/l
Sýtenie železaSTR	9,1 – 22,86	20,00 – 50,00	%
Leukocyty - WBC	6,3 – 17,8	3,90 – 10,00	10 ⁹ /l
Erytrocyty - RBC	3,51 – 4,57	4,50 – 6,00	10 ¹² /l
Hemoglobín-HGB	81 – 106	140 – 179	g/l
HCT	0,28 – 0,33	0,39 – 0,54	l
MCV	65,4 – 81,7	82,0 – 98,0	fl
MCH	18,8 – 25,1	26,0 – 34,0	Pg
RDW	16,8 – 23,3	11,6 – 14,5	%
Trombocyty-PLT	319 – 606	140 – 400	10 ⁹ /l
Neutrofily	59,7 – 81,0	45,0 – 72,0	%
Lymfocyty	14,5 – 20,3	25,0 – 46,0	%
PT	57,3 – 67,2	75,0 – 120,0	%
PT:INR	1,31 – 1,46	75,0 – 120,0	%
Calcium-Ca	1,92 – 2,02	2,20 – 2,65	mmol/l
ASLO	6,4 – 2997,0 – 541,6	0,0 – 200,0	U/ml
Paraprotein	+ (10) – prekrytý	mafrakciou séra	G

Vysvetlivky: MCV - stredný objem erytrocytov, MCH - stredný objem hemoglobínu, RDW - priemer trombocytov, PT - protrombínový čas, PT-INR - protrombínový čas INR, ALP - alkalická fosfatáza, ASLO - antistreptolýzín O

V biochemickom profile pacienta boli v rámci referenčných hodnôt parametre mineralogramu (Na, K, Cl, P, Mg), ferritin, vitamín B12, urea, kreatinín, kyselina močová, celkové bielkoviny, elektroforéza bielkovín - ELFO alfa 1, ELFO alfa 2, lipidogram (celkový cholesterol, HDL cholesterol, triacylglycerol), hepatálne enzýmy (celkový bilirubín, GMT, AST, ALT, laktikodehydrogenáza, amylázy), reumatoidný faktor, fibrinogén, fagocytárna aktivita – FA-SC (mikroskopicky kvasinky), fagocytárna aktivita FA-PC (oxydačné vzplanutie, stimulačný index), eozinofily, monocyty, bazofily, z koagulácie APTT – aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, ako aj APTT – racio, stolica na okultné krvácanie, pANCA, cANCA, antinukleárne protilátky ANA, hormóny štítnej žľazy (FT3, FT4, TRH), negatívny Quantiferonový test, testy na HIV 1/2, HBsAg, HCV, TPHA, ale aj cytomegalovírus- CMV, vírus Epstein-Barrovej – EBV a boreliózu. V sére bola opakovane prítomná frakcia paraproteínu (viac ako 10,0 g), ktorú však prekryvala frakcia gama, a preto bola problematicky exaktne kvantifikovaná (Tabuľka č. 1). V bioptických vzorkách zo sliznice rekta, kože z lézií HS a z kostnej drene nebol histologicky dokázaný amyloid.

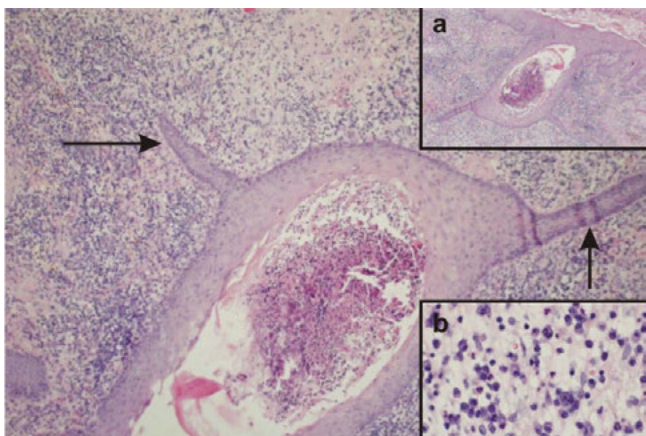
Kultivačne boli z lézií kože opakovane izolované *Corynebacterium species*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiela pneumoniae*, *Providencia stuarti*, *Acinetobacter species*. *Staphylococcus species* koaguláza negatívny, *Streptococcus gama*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus beta-haemolyticus*, *Streptococcus constellatus*, *Peptostreptococcus species*.

Biopsia kože z inguinálnej oblasti z lézií HS (Obr. 2) zobrazila výrazné zrnčenie Langerhansových buniek (APC) v epiderme (CD1a+) (Obr. 3). Veľká väčšina zápalových buniek bola T-Ly pôvodu (CD3+). Fokálne boli prítomné skupinky B-Ly (CD20+). Iba úplne ojedinele bol detegovaný

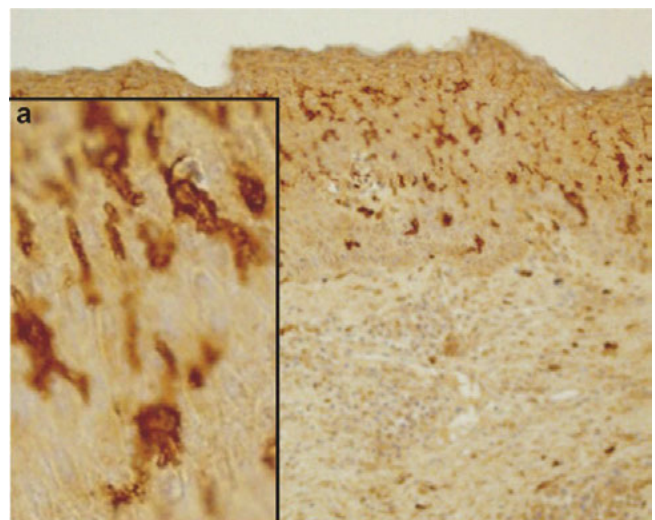
CD30+ element. Difúzne boli lokalizované histiocytové elementy (CD163+). Chronický zápalový infiltrát obsahoval aj početné polyklonové plazmocyty (kappa+/lambda+) (Obr. 4, 5). V abscese, v okolí abscesu a v epiteli epidermy ako aj folikulov boli detegované početné neutrofilné granulocyty (CHAE+).

Vo vzorke trepanobiopsie kostnej drene boli disperzné aj v intersticiálnych a perivaskulárnych zhlukoch nakopané zrelé plazmocyty (CD138+) v rozsahu 10 – 15%, ktoré exprimovali oba ľahké reťazce imunoglobulínov (kappa aj lambda) iba s miernou fyziologickou prevahou pozitivity kappa reťazca (kappa/lambda – 2:1), čo zodpovedá obrazu MGUS (Obr. 6).

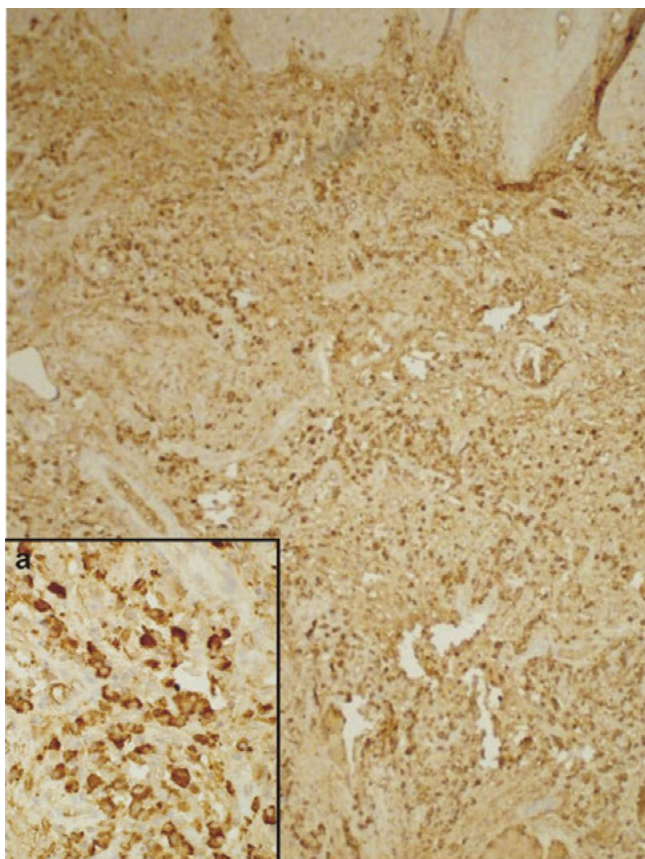
Hidradenitis suppurativa bola postupne liečená imunomodulačnou liečbou – podávaním autovakcíny Norga, immodinu, ribomunilu, bronchovaxomu. Antibiotická liečba bola cielená vždy na základe citlivosti na antibiotiká izolovaných kmeňov baktérií, ako ciprofloxacín, clindamycín, clindamycín v kombinácii s rifampicínom, amoxicilín + klavulanát, ampicilín, ceftazidim, cefoxitín, cefuroxim, meropenem, a pendeponizácia pre vysokú pozitivitu ASLO po prekonanom erysipelas. Pacient ďalej dostával metylprednisolon v dennej dávke až do 40 mg ako monoterapiu, neskôr aj v kombinácii s isotretinoinom (40 mg denne). Na našom pracovisku bola zahájená jednoročná biologická liečba molekulou anti-TNF alfa kombinovaná s rifampicínom 600 mg denne a clindamycínom 600 mg denne s probiotikami. Už po 3 mesiacoch biologickej liečby došlo asi k 60% regresii kožných prejavov HS vo všetkých lokalizáciách a k podstatnému zmierneniu secerencie z fistúl. Liečbu dopĺňali opakované hemosubstitúcie (transfúzie krvi) so substitúciou železa Veroferom i.v. s prechodom na perorálny Sorbifer durulex a Kanavit. Napriek uvedenej liečbe pacient náhle exitoval v mieste trvalého bydliska.



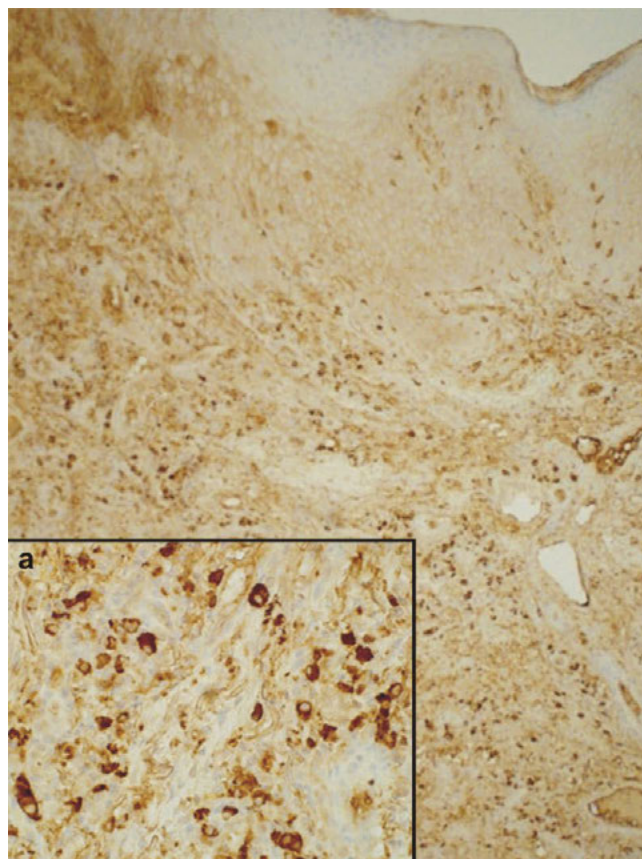
Obr. 2 • HS zobrazené 2 sinusové trakt (a – detail) a mohutný chronický zápalový infiltrát dermis, zložený predovšetkým z T lymfocytov, početných predovšetkým fokálne situovaných B – lymfocytov, difúzne situované histiocytové elementy (H&E); (b – ložiskové zhluky plazmocytov, detail)



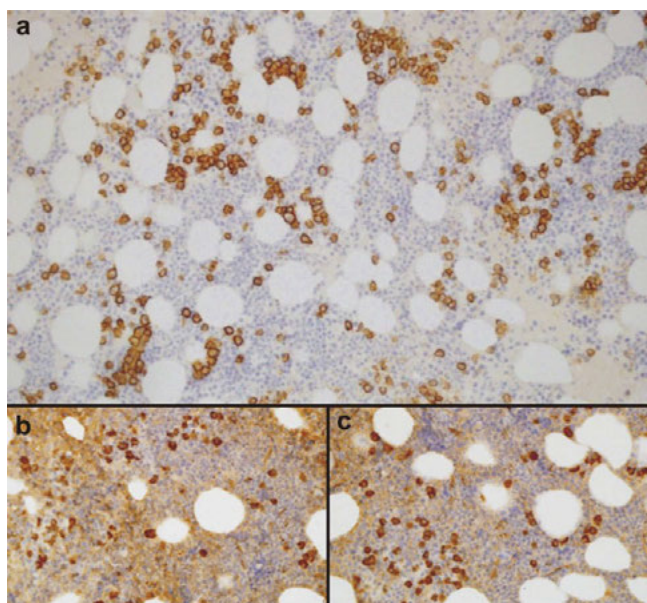
Obr. 3 • Zmnoženie Langerhansových buniek v epidermis inguinálnej oblasti lézií HS (pozitivita CD1a), (a – detail)



Obr. 4 • Pozitivita ľahkých reťazcov kappa v početných polyklonových plazmocytoch v dermis (a – detail – imunohistochemické farbenie)



Obr. 5 • Pozitivita ľahkých reťazcov lambda v početných polyklonových plazmocytoch v dermis (a – detail – imunohistochemické farbenie)



Obr. 6 • a) Infiltrácia kostnej drene zrelými plazmocytmi (pozitivita CD138), v rozsahu 10–15%; b) pozitivita ľahkých reťazcov kappa v plazmocytárnych infiltrátoch kostnej drene; c) pozitivita ľahkých reťazcov lambda v plazmocytárnych infiltrátoch kostnej drene.

Diskusia

U prezentovaného prípadu bola príčinou vzniku všetkých komplikácií HS s permanentnou hnilobne zápachajúcou intenzívnou masívnou secerenciou purulentnosangvinolentného sekrétu zo všetkých lézií ochorenia v prostredí extrémnej obezity pacienta (BMI 42,45) s veľkým rizikom vzniku náhlej kardiovaskulárnej príhody. Samotná obezita je tiež považovaná za významný rizikový faktor vzniku HS. Uvedený stav mohol byť príčinou vzniku monoklonálnej gamapatie IgG a IgA so splenomegáliou, reaktívnej plazmocytozy kostnej drene s polyklonálnou dysproteinémiou pri chronickom zápalovom ochorení kože suspektom „monoclonal gammopathy of undertermined significance“ (MGUS), sekundárnej sideropenickej anémie stredne ťažkého stupňa pri chronických krvných stratách z defektov kože, ľahkej konzumpčnej koagulopatie (konzumpcia zložiek protrombinového komplexu pri krvácaní z kožných lézií), čo pri jedenásťročnom trvaní ochorenia významným spôsobom oslabovalo celkový stav organizmu a vyčerpávalo pacienta. Vo vzťahu ku vzniku monoklonálnej gamapatie mohli zohrať dôležitú úlohu okrem už uvedených dát, aj spomínaná extrémna obezita [1], ako aj celoživotné bydlisko pacienta pri chemickej továrni na výrobu pesticídov, o ktorých sa vo vzťahu k vzniku

MGUS diskutuje [2]. Ochorenie významným spôsobom skomplikoval prekonaný erysipelas cruris ako aj diabetes mellitus. Možná amyloidóza histologickými vyšetreniami nebola dokázaná. Ťahké reťazce kappa a lambda, ako aj index kappa/lambda v sére a v moči pacienta, rovnako ako aj homocysteín a troponín I v sére, parametre potrebné pre verifikáciu MGUS, ako aj kardiovaskulárneho rizika, neboli z technických príčin vyšetrené. Pacient po úspešnej liečbe vrátane podávania adalimumabu (60% regresia prejavov ochorenia oproti pôvodnému nálezu) bol pripravovaný na konečnú fázu liečby HS chirurgickými zákrokmi, k čomu pre náhly exitus v mieste bydliska nedošlo. Nakoľko za najzávažnejšiu zo všetkých s HS asociovaných ochorení u pacienta považujeme monoklonálnu gamapatiu pre jej možný plynulý prechod do mnohopočetného plazmocytómu, tento nález bližšie analyzujeme.

Monoklonálna gamapatia neistého významu, v minulosti označovaná tiež ako benígna monoklonálna gamapatia (monoclonal gammopathy of undetermined significance – MGUS) je termín, ktorý sa používa pri náleze prítomnosti klonu plazmatických buniek v kostnej dreni bez známok malígnej proliferácie ani poškodenia organizmu monoklonálnym imunoglobulínom alebo klonálnou proliferáciou plazmocytov. Monoklonálna gamapatia je termín biochemický a zodpovedá nálezu monoklonálneho imunoglobulínu v krvi alebo v moči, pričom monoklonálny imunoglobulín je vždy produkovaný jedným klonom plazmatických buniek. Pri náleze monoklonálneho imunoglobulínu je potrebné sledovať aj sérové hodnoty ťahkých kappa (referenčné hodnoty 3,30 – 19,4 mg/l) a voľných lambda (referenčné hodnoty 5,7 – 26,3 mg/l) reťazcov, s normálnymi hodnotami pomeru kappa/lambda 0,26 – 1,65, pričom pomer pod 0,26 znamená klonalitu ťahkých reťazcov lambda a nad 1,65 klonalitu ťahkých reťazcov kappa [3].

Nakoľko medzi MGUS a mnohopočetným myelómom je kontinuálny plynulý prechod, ktorý je významný už do 10 rokov trvania MGUS a zvyšuje sa s ďalším odstupom času, boli pre stanovenia diagnózy MGUS určené skupinou “International Myeloma Working Group“ – IMWG (2003 – 4) revidované v roku 2010 [5, 6] medzinárodne platné diagnostické kritériá: prítomnosť sérového M-proteínu (paraproteín) menej ako 3,0 g/dl, sérová koncentrácia monoklonálneho imunoglobulínu nesmie presiahnuť hodnotu 30,0 g/l; počet klonu plazmatických buniek v kostnej dreni je do 10%, plazmatická hladina vápnika, hemoglobínu a kreatinínu je v rámci referenčných hodnôt, teda nie sú prítomné hyperkalcinémia (hodnoty sérového kalcia vyššie resp. rovné 11,5 mg/dL), renálna insuficiencia (sérový kreatinín vyšší resp. rovný 2mg/dL), anémia (hemoglobín pod 10g/dL, alebo nad 2g/dL) nie sú prítomné nijaké lytické

ložiská skeletu (5), ani známky amyloidózy, alebo známky poškodenia orgánu monoklonálnym imunoglobulínom, tzv. ochorenie depozít ťahkých reťazcov (light chain deposition disease – 7). Spiaci mnohopočetný myelóm („smoldering multiple myeloma“ – SMM) charakterizuje prítomnosť M-proteínu v sére (paraproteín) v hodnote nad, resp. rovnaj 3,0g/dL a infiltrácia kostnej drene klonom plazmocytov nad resp. rovným 10% a neprítomnosť tzv. CRAB kritérií pre mnohopočetný plazmocytóm.

Pri náleze monoklonálneho imunoglobulínu v sére a podozrení na myeloproliferáciu je okrem trepanobiopsie kostnej drene potrebné vždy vyšetriť krvný obraz, kvalitatívne imunoglobulíny, beta-2 mikroglobulín, kvantitatívne imunoglobulíny v sére, röntgenové vyšetrenie skeletu, laktát dehydrogenázu a základnú biochémiu vrátane sérových hodnôt kreatinínu a vápnika. Vyšetrenia je potrebné opakovať v cykle 6 mesiacov až jeden rok [3]. Monoklonálny imunoglobulín v sére a v moči je indikované vyšetriť pri patologickej únave a nevykonnosti, bolesti hlavy, bolesti kostí trvajúcich viac ako mesiac, zhoršení funkcie obličiek, normochrómnej anémii, resp. pancytopenii, hyperkalcinémii (polyúria, polydipsia, dehydratácia, obstipácia), opakovaných infekciách, epistaxe, krvácaní z ďasien, nefrotickom syndróme, nevysvetliteľnej kardiálnej insuficiencii, malabsorpcii, periférnej neuropatii, syndróme karpálneho tunela, náhodne zistenej zvýšenej sedimentácii erytrocytov. Okrem uvedenej symptomatológie monoklonálna gamapatia môže sprevádzať viacero závažných ochorení, ku ktorým patria aj niektoré dermatologické autoimunitné ochorenia, ako napríklad sklerodermia. Výskyt MGUS môže byť aj u pyoderma gangrenosum [3] a ako vyplýva z našej štúdie, aj u HS predovšetkým štádiom Hurley III sprevádzané obezitou.

Frekvencia výskytu MGUS v ľudskej populácii je rasovo a etnicky rozdielna. Vyšší výskyt MGUS je u obéznych jedincov [1], jedincov nad 50 rokov (3% populácie), nad 70 rokov (5% a viac), mužov, ako aj u osôb žijúcich na vidieku ako v mestách v dôsledku možného vplyvu pesticídov [2, 8]. Ochorenie MGUS je tiež charakterizované génovou nestabilitou, ako je primárna chromozómová translokácia postihujúca často lokus pre ťahký reťazec imunoglobulínu 14q32, ďalej hyperdiploidita, delécia chromozómu 13 a pod. [3].

Záver

Na prezentovanom prípade chceme upozorniť na závažnosť ochorenia HS, v prípade ktorého je potrebné adekvátnou a skorou liečbou predísť závažným komplikáciám ochorenia s bezprostredným ohrozením života pacienta.

Literatúra

1. Landgren, O., Rajkumar, S.V., Pfeiffer, R.M., Kyle, R.A., Katzmann, J.A., Dispenzieri, A.: Obesity is associated with an increased risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance among black and white women. *Blood* 2010;116: 1056 – 1059.
2. Landgren, O., Kyle, R.A., Hoppin, J.A., Beane Freeman, L.E., Cerhan, J.R., Katzmann, J.A.: Pesticide exposure and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance in the Agricultural Health Study. *Blood* 2009;113: 6386 – 6391.
3. Adam, Z., Krejčí, M., Hájek, R., Pour, L., Neubauer, J., Trbušek, M.: Monoklonální gamapatie obecně a monoklonální gamapatie nejistého významu, dřívějším termínem benigní gamapatie. S. 203 – 208. In: Adam, Z., Krejčí, M., Vorlíček, J. a kol.: Hematologie. Přehled maligních hematologických nemocí. 2. Doplněné a zcela přepracované vydání. Grada Publishing a.s. Praha 2008; s. 390.
4. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003; 21(5): 749 – 757.
5. Kyle, R.A., Durie, B.G., Rajkumar, S.V., Landgren, O., Blade, J., Merlini, G.: Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic multiple myeloma): IMWG consensus perspectives risk factors progresioon and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010; 24: 1121 – 1127.
6. Agarwal, A., Ghobrial, I.M.: Monoclonal gammopathy of undertermined significance and smoldering multiple myeloma: a review of the current undestanding of epidemiology, biology, risk stratification and management of myeloma precursors disease. *Clin Cancer Ris* 2012; 19(5): 985 – 994.
7. Landgren, O.: Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma: biological insights and early treatment strategies. *Hematology* 2013; 478 – 487.
8. Saleun, J.P., Vicariot, M., Deroff, P., Morin, J.F.: Monoclonal gammopathies in the adult population of Finistere, France. *J Clin Pathol* 1982; 35: 63 – 68.