

Transientní paraproteinémie – kazuistika

Buryška J.¹, Mlejnková B.², Nieslaniková M.³

¹Oddělení klinické biochemie Městské nemocnice v Ostravě

²Dětské oddělení Městské nemocnice v Ostravě

³Praktická lékařka pro děti a dorost v Ostravě

SOUHRN

Autoři probírají kazuistiku 12leté pacientky s alergickou dispozicí, u níž v průběhu akutního horečnatého stavu s řadou komplikací byl v séru zachycen paraprotein IgM lambda. Při kontrolní elektroforéze, provedené za 4 měsíce, již nebyl prokazatelný. V článku je uvedena literatura zabývající se problematikou transientních paraproteinemií, diskutovány možné vztahy a příčiny. Transientní paraproteinemie jsou zřejmě častější, než se předpokládá.

Klíčová slova: transientní paraproteinemie, infekce.

SUMMARY

Buryška J., Mlejnková B., Nieslaniková M.: Transient paraproteinemias: a case report

The case study of a 12-year-old girl with allergic disposition is discussed. During an acute feverish condition accompanied with a number of complications, the IgM lambda paraprotein was found in the serum sample. In the subsequent control electrophoresis which was carried four months later, this paraprotein was not found any more. Literature dealing with the problems of transient paraproteinemias is included in this work and possible causal relations are discussed. Transient paraproteinemias seem to be more frequent than originally assumed.

Key words: transient paraproteinemia, infections.

Úvod

Monoklonální gamapatie (MG) jsou definovány jako heterogenní skupina nemocí, charakterizovaná proliferací jednoho klonu plazmatických buněk, jež vytvářejí paraprotein prokazatelný v séru a/nebo v moči. Kyle [1] je rozděluje na maligní monoklonální gamapatie (MMG) a na MG neurčitěho významu (MGUS). Koncentrace paraproteinů se v séru pacientů obvykle zvyšuje (u MGG současně s poklesem koncentrace fyziologických imunoglobulinů) nebo zůstává dlouhodobě stacionární.

Do skupiny MGUS však patří i tzv. transientní paraproteinemie (TP). Znamenají přítomnost MG, které se náhle objevují, dosahují obvykle nízkých koncentrací a spontánně se ztrácejí v průběhu několika dní, častěji týdnů nebo měsíců [2, 4, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13]. Pojem TP se vyskytuje v literatuře již od 60. let minulého století, poprvé ho použili Seligmann et al. v roce 1965 a Young et al. [2]. Tento laboratorní fenomén není ani v současnosti jednotně definován, není úplná shoda o jeho etiologii ani o klinickém a prognostickém významu.

Předmětem našeho sdělení je nález TP, jež se objevila u 12leté pacientky v průběhu akutních zánětlivých onemocnění.

Kazuistika

V prosinci 2005 byla přijata 12letá pacientka na dětské lůžkové oddělení Městské nemocnice v Ostravě po více než 10denní neúspěšné léčbě akutního horečnatého stavu s bolestmi v krku a kašlem. Stav se kom-

plikoval těžkou aftózní gingivostomatitidou a po nasazení amoxicilinu Duomoxu i kožním exantémem. Při přijetí byl konstatována i zánětlivá infiltrace na pravé plíci. Pacientka byla značně dehydratovaná, s výraznou ketoacidózou a 5kg hmotnostním úbytkem.

RA: otec alergik „na bakterie“, matka a sestra zdraví.

OA: v prvním roce života léčena pro atopický ekzém. V dalších letech časté katary horních cest dýchacích, v 7 letech varicella, od 10 let sledována v alergologické poradně pro alergii na prach a roztoče. V současné době bez farmakoterapie.

Laboratorní výsledky (OKBH MNO): Beckman coulter LH 750, analyzátor Hitachi 717, Mditron M Roche, elektroforéza Multipror II Beckman, densitometr Ultrosan 2202, koncentrátor moče Vivapore Vivascience. Imunofixační souprava Sebia hydragel double IFK 20.

FW 65, KO: červená řada: normogram, le 10,4x10⁹/l, PLT 589 x 10⁹/l, dif.: seg. 0,530, eo 0,022, baso 0,011, mono 0,046, ly 0,391.

Biochemie v séru: Na 138 mmol/l, alb 34, 0 g/l, CRP 62 mg/l. Fyziologické výsledky K, Ca, močoviny, kreatininu, ALT, AST, CB a glykémie.

IgG 18,8 –IgM 4,72-IgA 2,31 g/l. Ré:hyperimmunoglobulinemie všech Ig tříd. Elektroforéza na agaróze: v séru hraniční snížení albuminu, fyziologické rozdělení alfa-1-AT i obou beta-glob. frakcí. Frakce beta-2-glob. zřetelně zmnoženy. Je přítomna polyklonální hyperimmunoglobulinemie všech Ig tříd. Navíc, katodicky od startovní jamky migruje slabý, oboustranně ostře ohraničený anomální gradient s koncentrací (denzitomericky) 4,1 g/l. V moči nativní i 100krát zahuštěné je nález fyziologický (obr. 1). Imunofixací prokázán M gradient třídy IgM typu lambda (obr. 2). Komentář: výjimečný ná-

lez M gradientu u dítěte. Předpokládáme, že půjde o MG při zánětlivém stavu. Pacientku je třeba u nás kontrolovat v 3měsíčních intervalech formou elektroforézy séra.

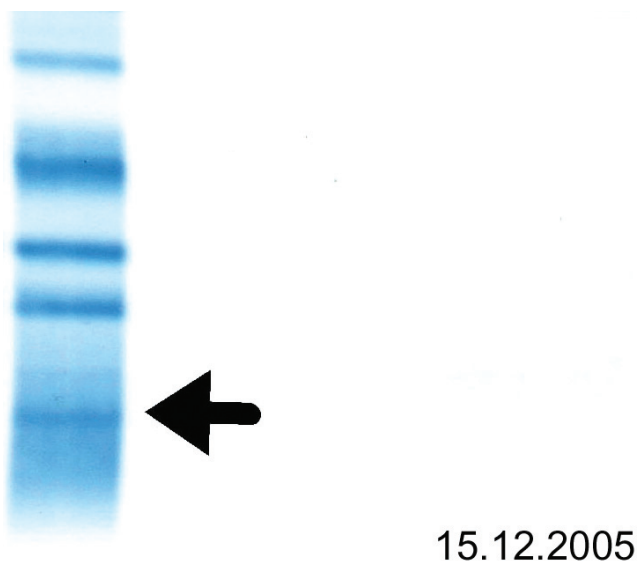


Fig. 1. Agarose gel electrophoresis pattern of the serum and urine (2005-12-15)

The arrow points to the monoclonal gradient in the serum.

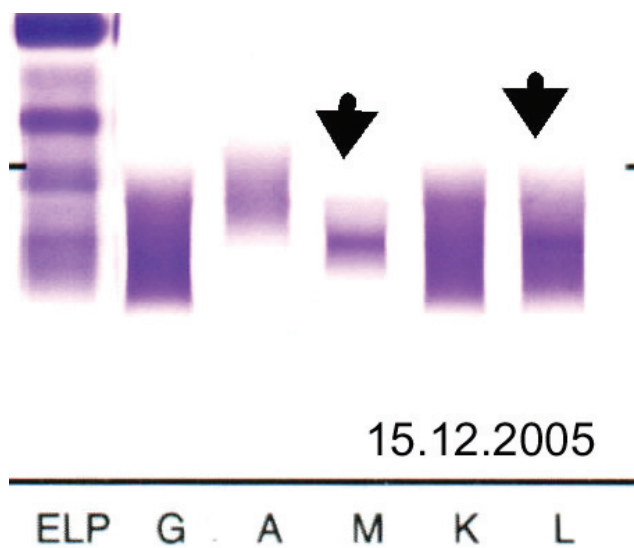


Fig. 2. Immunofixation pattern of the serum (2005-12-15)

The arrow points to IgM lambda paraprotein.

Bakteriologické vyšetření (Bakteriologické oddělení Zdravotního ústavu (ZÚ) v Ostravě): rty a dutina ústní: viridující streptokoky, anaerobní flora: *Fusibacterium nucleatum*. Výtěr z krku: *Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus aureus*.

Virologické vyšetření (Virologické oddělení ZÚ): anti EBV: EBNA-1/IgM ELISA: 900!, anti EBV: VCA: 500!

(ref. u obou < 150). Anti HSV 1, 2 IgM: 1000 (ref. < 150). Anti CMV/IgM ELISA: 700 (ref. < 150). AntiVZV v KFR 64!(ref. < 4), antiVZV v IgM ELISA: 1200! (ref. < 150).

Po rehydrataci, výměně antibiotik (Sumamed za Duomox) a po rozsáhlé symptomatické a lokální léčbě došlo k rychlé úpravě klinického stavu a dítě bylo po týdenní hospitalizaci propuštěno do domácí péče. Kontrolní elektroforéza provedena za necelé 4 měsíce (obr. 3), konstatováno již jen zmnožení alfa-2 globulinových frakcí a hraniční polyklonální hyperimmunoglobulinémie, (což potvrdilo stanovení Ig kvantitativně turbidimetricky). Popisovaný M gradient IgG lambda nebyl již prokazatelný.

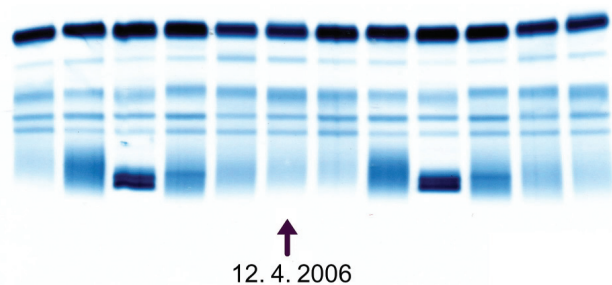


Fig. 3. Electrophoresis pattern of the serum. IgM lambda paraprotein not found any more (2006-4-12)

Poslední elektroforéza, již zcela fyziologická, provedena za další 3 měsíce (obr. 4).

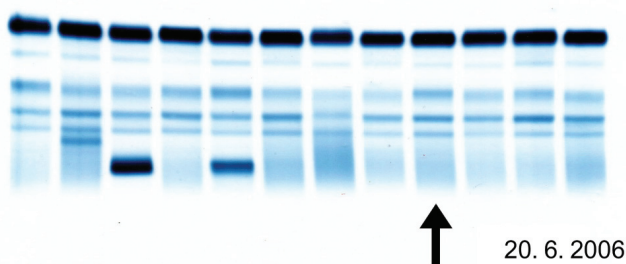


Fig. 4. Physiological electrophoresis pattern of the serum (2006-6-20)

Diskuse

Diagnóza TP vyplývá vždy až z laboratorního sledování MG a pravidelné vyšetřování pacienta je nejen imperativem, ale předpokladem. Tříměsíční interval je v literatuře běžný [6, 9].

Výskyt TP je častější u dospělých než u dětí. Young et al. [2] sebrali do roku 1969 celkem 31 případů TP, vlastních pozorování měli pět. Věk pacientů činil 2 měsíce až 80 let, 70 % bylo starších 50 let. Dyrhon [6] popsal paraproteinémii IgG lambda u 62leté pacientky s floridní hepatitidou, jež vymizela za 3,5 měsíce. Dyrhon, Dyrhonová [9] publikovali výsledek sérového screeningu bílkovinných poruch u 40 728 dospělých pacientů interního oddělení Nymburské nemocnice. V rámci zachycených 310 MG, vyšetřených elektroforézou na agaru a imuno elektroforézou, zachytili 5 pacientů s TP (incidence 1,8 % všech MG). U všech 5 dominovala odlišně vyjádřená stadia různých akutních infekcí a spontánní vymizení MG nastalo do 3 měsíců.

Giraldo et al. z Barcelony [11] uveřejnili výsledky 7letého sledování 592 MG v hematologické poradně. Téměř v 90 % šlo o dospělé nad 40 let věku. Zachytili 34 pacientů s TP, z nichž 31 mělo infekční onemocnění. Průměrná koncentrace paraproteinů činila 4,5 g/l. IgG paraproteinů bylo 2krát více než IgM a kappa dominovaly nad lambda řetězci. IgA paraproteiny nezachytili žádné. Autoři uvedli, že nález TP nemá prognostický význam.

Strobl et al. [12] z Ohia v USA jen za 12 měsíců sledování na oddělení klinické patologie našli 12 TP z celkového počtu 895 MG. Ve všech případech šlo o dospělé pacienty ve věku 48–83 let trpící zánětlivými onemocněními. Incidence TP ve Stroblově souboru činila 1,3 %, tedy podobná jako u souboru Dyrhonových.

MG jsou u osob pod 15 let věku vzácné. Ale n rozdíl u dospělých je u nich zastoupení TP větší. Nejrozsáhlejší práce o MG u dětí pochází z holandského Leidenu a Rijswiku [10]. V kolektivu vedeném Gerritsem pracoval i dobře známý profesor Jiří Rádl. Autoři provedli během 10letého období elektroforézu na agaru s následnou imuno elektroforézou u 4 000 dětí. Našli 155 MG (3,9 % souboru) v séru dětí trpících především infekcemi, ale i imunodeficiencemi, hematologickými malignitami, autoimunními chorobami, atopickým ekzémem a řadou dalších onemocnění. Jen 66 zachycených MG mohli autoři dále sledovat (aspoň 1 kontrola), průměrná doba sledování činila 8,5 měsíce. Ze zmíněných 66 dětských pacientů našli TP v 63 případech postižených nejružnějšími infekčními chorobami (z toho 40krát šlo o potvrzenou bakteriální infekci, 3krát o virovou infekci a 3krát o parazitární infekci). Koncentrace TP byla vždy pod 10 g/l. Z práce také vyplynulo, že u dětských pacientů byla pozorována naprostá absence paraproteinů typu IgA a naopak byla pozorována převaha lehkých řetězců lambda nad kappa, a to jak u IgG, tak i IgM.

V naší literatuře jsou popsány dva případy TP u dětí, a to Tichým et al. Jednou šlo o TP u dítěte trpícího pseudomembranózní angínou [7], po druhé o TP v souvislosti s maligní retikulózou [8].

Z faktu, že TP jsou popisovány nejčastěji u nejrozmanitějších infekcí (ale i řady dalších onemocnění) vyplývá, že vyvolávající agens není pro vznik TP patrně rozhodující. Všeobecně se má zato [7, 9, 10, 11, 12], že vznik TP závisí od imunologické hyperreaktivní abnormality predisponovaného jedince (alergický terén, přechodné imunodeficiency atd.). Sérové TP jsou vyvolávány časově omezenými defekty regulační funkce T buněk některých B-buněčných klonů (10). TP je tedy reaktivní imunologickou abnormalitou, neobvyklou reakcí imunity na imunitní podnět. Někdy se kombinuje obvyklá odpověď (polyklonální hyperimmunoglobulinémie) s abnormální – TP.

Všeobecně se uvádí, že počet zachycených TP je podhodnocován jak u dospělé populace, tak u dětí. Počet popsáných případů souvisí spíše s nahodilostí dosavadních nálezů než se skutečným výskytem. Při citlivějších metodikách (alespoň elektroforéza na agaróze a imunofixace) a při soustavnějším screeningu lze očekávat vzestup nálezů TP.

Také je s podivem, že jsme v literatuře nenašli žádné údaje o dlouhodobějším prospektivním sledování jedinců s TP. Případné poznatky by pomohly s větší jistotou odpovědět na otázku, zda záchyt TP má či nemá prognostický význam.

Závěr

Naše pacientka s TP je ve smyslu uvedených údajů zcela typickou: byla postižena infekcí, typ paraproteinu patří mezi nejobyklejší, jeho koncentrace byla nízká a jeho přítomnost nebylo možno prokázat již po necelých 4 měsících. Šlo o pacientku trpící několika různými alergii. Za ne zcela objasněný považujeme podíl virové infekce na indukci a prezentaci TP. Výsledky virologických vyšetření by měly svědčit pro současnou primoinfekci EBV, HSV, CMV, ale také pro aktivaci VZV, což je však velmi nepravděpodobné. Jednoznačný závěr si netroufáme učinit i proto, že virologické vyšetření nebylo opakováno a chybí posouzení dynamiky protilátkové odpovědi a analýza avidity protilátek a jejich příslušnosti k prokázanému M-proteinu. Výskyt TP po nejružnějších infekcích byl však opakovaně popsán a bývá připisován atypické, nespecifické aktivaci některých klonů B-lymfocytů.

Náš malý příspěvek nálezu transientní IgM paraproteinémie, trvající několik týdnů a dokumentovaný jen zcela rutinním vyšetřením k objasnění mechanismu vzniku TP, ovšem přispět neumožňuje.

Chceme znovu zdůraznit, že MG i s minimální koncentrací v séru je nutné pravidelně sledovat, z čehož vyplyne diagnóza. U běžných dětských infekcí je vždy velká pravděpodobnost, že zachycený paraprotein bude mít transientní charakter a případná další, eventuálně i invazní, vyšetřování lze odsunout na dobu arbitrárně stanovenou po 1 roce trvání.

Literatura

1. Kyle, R. A. Monoclonal gammopathies. *Clin. Chem.*, 1994, 11, p. 2154–2161.
2. Young, V. L. Transient paraproteins. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1969, 62, p. 778–780.
3. Seligman, M., Danon, F., Clauvel, J. P. Transient Paraproteins. *Br. Med. J.*, 1971, 2, p. 321.
4. Danon, F., Seligmann, M. Natural history of monoclonal immunoglobulins. *Scand. J. Immunol.*, 1972, 1, p. 323–328.
5. Danon, F., Selimann, M. Serum monoclonal Immunoglobulins in childhood. *Arch. Dis. Child.*, 1973, 48, p. 207–211.
6. Dyrhon, V. Přechodná paraproteinémie. *Čas. Lék. čes.* 1975, 114, s. 31–32, 970–971.
7. Tichý, M., Hrnčíř, Z., Urbánková, J. Transient IgM-lambda paraprotein in a 15-month-old child. *Clinica Chimica Acta*, 1976, 70, p. 201–204.
8. Tichý, M., Hrnčíř, Z., Křenová, I., Polák, J. Simultaneous occurrence of IgG₃-kappa and IgG₂-lambda paraproteins in a 12-year-old girl with malignant reticulosis. *Neoplasma*, 1976, 23, 3, p. 301–304.

9. **Dyrhon, V., Dyrhonová, V.** Jak časté jsou přechodné monoklonální hyperglobulinemie. *Čas. Lék. čes.*, 1983, 122, 19, s. 596–599.
10. **Gerritsen, E., Vossen, J., vanTol, M., Jol-van der Zijde, C., Van der Weiden-Regas, R., Rádl, J.** Monoclonal gammopathies in children. *J. Clin. Immunol.*, 1989, 9, (4), p. 296–305.
11. **Giraldo, P., Rubio-Felix, D., Delgado, P., Giral, M.** Transient monoclonal gamapathies study of 34 cases. *Sangre*, 1994, 39, (5), p. 351–355.
12. **Strobel, S. L.** Transient paraproteinemia: an intriguing immunological anomaly. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 2003, 33, 3, p. 265–270.
13. **Seve, P., Turner, R., Stankovic, K., Perard, L., Bronsolle, C.** Transient monoclonal gammopathy in a patient with Bartonella Quintana endocarditis. *Am. J. Hematol.*, 2006, 81 (2), p. 115–117.

Do redakce došlo 30. 1. 2007.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Jan Buryška

Oddělení klinické biochemie, Městská nemocnice Ostrava

Nemocniční 20, 728 80 Ostrava

e-mail: jan.buryška@mnof.cz

Filip Křepelka
**EVROPSKÉ
 ZDRAVOTNICKÉ
 PRÁVO**



Svým obsahem ojedinělá publikace pedagoga PF MU v Brně JUDr. Filipa Křepelky, Ph.D., jejíž význam koresponduje se vstupem ČR do EU, který přináší nemalé právní změny – vedle vnitrostátního práva se začíná uplatňovat nový právní řád nadnárodní. Důležitá je především unifikace norem vývoje, výroby a odbytu léčiv a dalšího zdravotnického materiálu, harmonizace kvalifikace zdravotníků nebo koordinace soustav veřejného financování zdravotní péče o migranty. Kromě právníků zejména zdravotníci, manažeři zdravotnických zařízení či úředníci zdravotnické správy určitě ocení tuto publikaci jako praktickou pomůcku.

A5, 120 stran, 90 Kč

 **LexisNexis CZ** s. r. o.

 LexisNexis CZ s. r. o.
nakladatel řady Orac

LexisNexis CZ s. r. o.,
 Limuzská 2110/8, 100 00 Praha 10
 tel.: 274 013 268, fax: 274 013 256
 e-mail: obchod@lexisnexus.cz,
 www.lexisnexus.cz