

Soubor nově diagnostikovaných monoklonálních gamapatií v regionální laboratoři v osmiletém časovém období

Šolcová L.¹, Maisnar V.², Šimková J.¹

¹Oddělení klinické biochemie, ON Trutnov a.s.

²IV. interní hematologická klinika, LF UK a FN Hradec Králové

SOUHRN

Monoklonální gamapatie jsou heterogenní skupinou onemocnění, pro kterou je typická proliferace nejčastěji jednoho klonu diferencovaných B-lymfocytů produkujících tzv. monoklonální imunoglobulin (M-Ig). Monoklonální imunoglobulin (M – protein, M – komponenta, paraprotein) se může skládat jak z intaktní imunoglobulinové molekuly nebo také jen z jejích strukturálních komponent, tj. lehkých řetězců kappa či lambda, vzácněji z těžkých řetězců. Mezi základní vyšetřovací metody detekce monoklonálního imunoglobulinu řadíme elektroforézu proteinů séra a imunofixační elektroforézu. Další zásadní a důležitou metodou v diagnostice a monitorování monoklonálních gamapatií je stanovení volných lehkých řetězců. Naše sdělení podává přehled nově diagnostikovaných monoklonálních gamapatií v regionální laboratoři za posledních 8 let.

Klíčová slova: monoklonální gamapatie, monoklonální imunoglobulin, imunofixační elektroforéza, volné lehké řetězce.

SUMMARY

Šolcová L., Maisnar V., Šimková J.: Group of newly diagnosed monoclonal gammopathies in regional laboratory in 8-year period

Monoclonal gammopathy are a heterogeneous group of disorders. They are characterized by proliferation of one clone differentiated B-cells producing the monoclonal immunoglobulin (Ig-M). Monoclonal immunoglobulin (M - protein, M – component, paraprotein) consists of both an intact immunoglobulin molecule or also only of the structural component, i.e. light chain kappa or lambda, rarely heavy chain. The basic investigative methods of detection of the monoclonal immunoglobulin belong electrophoresis of serum protein and immunofixation electrophoresis. Another vital and important technique in the diagnosis and monitoring of the monoclonal gammopathies is the determination of free light chains. Our report provides an overview of newly diagnosed monoclonal gammopathy of a regional laboratory for the past 8 years.

Keywords: monoclonal gammopathy, monoclonal immunoglobulin, immunofixation electrophoresis, free light chains.

Úvod

Monoklonální gamapatie (MG) tvoří velmi heterogenní skupinu onemocnění, která je charakterizována proliferací nejčastěji jednoho klonu diferencovaných B-lymfocytů produkujících homogenní imunoglobulin, tzv. monoklonální imunoglobulin (M-Ig, synonyma – paraprotein, M-komponenta, M-gradient). Tento monoklonální imunoglobulin můžeme prokázat v séru a/ nebo v moči. Monoklonální gamapatie můžeme také definovat jako skupinu chorob, které vznikají mutací buňky B-lymfocytární řady. Prof. Kyle (z Mayo Clinic) zavedl dělení monoklonálních gamapatií na maligní monoklonální gamapatie a monoklonální gamapatie nejasného (neurčeného významu) – tzv. MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance) [1-3].

Historie monoklonálních gamapatií (paraproteinémií) je dnes již více než 150 let dlouhá. Od první analýzy moče nemocného s mnohočetným myelomem v roce 1847 Henry Bence Jonesem, přes první klinický popis mnohočetného myelomu prof. Otto Kahlerem atd. Zásadní význam v poznacích o monoklonálních gamapatiích měl rozvoj laboratorních metod v 30. letech minulého století, a to zejména metod elektroforetických a imunochemických, který vedl až k současným úspěchům terapeutickým [1,2].

Monoklonální gamapatie nejasného významu je nejčastější monoklonální gamapatií. Frekvence výskytu stoupá s věkem, u lidí nad 50 let je přítomna zhruba u 3 % populace, v případě mužů nad 80 let je pak prevalence více než 8 %. Muži jsou postiženi o něco málo častěji než ženy. Zhruba 70 % MGUS má přítomen M-Ig typu IgG, následuje typ IgM (cca 17 %) a nejméně častý je typ IgA (cca 11 %). Převažují také lehké řetězce kappa (62 %) nad lehkými řetězci lambda (38 %) [2].

Mnohočetný myelom je druhou nejčastěji se vyskytující hematologickou malignitou. Jeho relativní zastoupení v této skupině onemocnění tvoří asi 10 až 15%. Významně vyšší výskyt byl zaznamenán u Afroameričanů. Onemocnění postihuje především starší věkové skupiny (medián 62 let). Roční incidence nemoci je přibližně 4 až 8 nově zjištěných onemocnění na 100 tisíc obyvatel. Incidence mnohočetného myelomu v posledních letech stoupá. Je to dáno především zlepšením diagnostiky tohoto onemocnění [1-3].

Předmětem našeho sdělení jsou případy nově zachycených monoklonálních gamapatií v podmínkách regionální laboratoře za časové období od 1. 8. 2008 do 31. 7. 2016.

Metody stanovení v naší laboratoři

V naší regionální biochemické laboratoři používáme k diagnostice monoklonálních gamapatií metody, které jsou ke stanovení u monoklonálních gamapatií doporučované. Diagnostika MGUS je založena na detekci přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu elektroforézou bílkovin s následnou imunofixací.

Imunofixace je metoda umožňující identifikaci a typizaci monoklonálních imunoglobulinů v séru a v moči. Imunofixace je důležitá a zcela nezbytná k potvrzení nálezu elektroforézy. Citlivost je asi 50krát vyšší než u elektroforetického vyšetření [1,2].

Imunofixace je nezbytná pro určení imunoglobulinové třídy M-Ig a pro určení antigenního typu lehkých řetězců imunoglobulinů. Imunofixace detekuje v séru koncentrace M-proteinu kolem 0,2 g/l a v moči kolem 0,04 g/l. Je-li imunofixace negativní s antisérou proti imunoglobulinům A, G a M a jsou přítomny monoklonální lehké řetězce kappa nebo lambda, měla by následovat imunofixace s antisérou proti IgD a IgE [1,2]. Dále provádíme již několik let stanovení volných lehkých řetězců (FLC, včetně jejich poměru - FLCr) jako nástroj pro diagnostiku a monitoring monoklonálních gamapatií [4,5]. FLC jsou stanovovány nefelometricky. Pravidelně také kvantitativně stanovujeme imunoglobuliny (IgG, IgA, IgM, IgE). Součástí biochemického vyšetření u monoklonálních gamapatií je též stanovení beta-2-mikroglobulinu, albuminu, celkové bílkoviny, kyseliny močové, kalcémie, renálních funkcí atd [1,2,6].

Výsledky

V časovém období od 1. 8. 2008 do 31. 7. 2016 jsme diagnostikovali celkem 426 pozorování monoklonálních gamapatií. Z tohoto celkového počtu jsme v 69 případech prokázali biklonální gamapatii a ve dvou případech triklonální gamapatii. V souboru diagnostikovaných monoklonálních gamapatií bylo rovnoměrné zastoupení mužů a žen, 214 resp. 212 gamapatií. Dále jsme provedli rozdělení M-Ig dle kvantity do šesti skupin. Nejpočetnější byla skupina s kvantitou paraproteinu do 5 g/l. V oblasti betaglobulinů jsme prokázali monoklonální imunoglobulin v 35 případech. Zastoupení jednotlivých skupin je přehledně uvedeno v Tabulce 1. V Tabulce 2 jsou uvedeny počty jednotlivých typů monoklonálních paraproteinů. Dále jsme soubor monoklonálních paraproteinů rozdělili na jednotlivé skupiny s určitou kvantitou paraproteinu, ve kterých jsme následně stanovili zastoupení jednotlivých typů M-Ig (Tabulka 3).

Nejčastěji pozorovaným typem monoklonálního imunoglobulinu v našem 8letém sledování byl monoklonální imunoglobulin typu IgG kappa. Dále jsme se zabývali průměrným věkem pacientů při stanovení diagnózy monoklonální gamapatie, který dosahoval 68,4 roky. Minimální stanovená koncentrace monoklonálního imunoglobulinu byla 0,3 g/l, maximální stanovená koncentrace dosahovala 61,9 g/l. Nejnižší věk pacienta při stanovení diagnózy monoklonální gamapatie byl 24 let, přičemž v případě tran-

Table 1. Number of cases diagnosed monoclonal immunoglobulins according quantity

Distribution by the quantity paraprotein (g/l)	Number of cases
0 – 4.9 g/l	252
5 – 9.9 g/l	70
10 – 14.9 g/l	23
15 – 19.9 g/l	12
Over 20 g/l	34
In the beta globulin fraction	35

Table 2. Distribution by type of monoclonal immunoglobulins

Type of monoclonal immunoglobulins	Number of cases
IgG kappa	143
IgG lambda	107
IgA kappa	14
IgA lambda	18
IgM kappa	42
IgM lambda	20
FLC kappa	5
FLC lambda	5

Table 3. Distribution of cases of monoclonal immunoglobulins depending on the concentration in g/l

Type of monoclonal immunoglobulins	Paraprotein concentration 0 – 4.9 g/l
IgG kappa	86
IgG lambda	66
IgA kappa	10
IgA lambda	5
IgM kappa	27
IgM lambda	16
Biclonal paraprotein	35
Triclonal paraprotein	1
FLC lambda	1
Type of monoclonal immunoglobulins	Paraprotein concentration 5 – 9.9 g/l
IgG kappa	27
IgG lambda	19
IgA kappa	1
IgA lambda	3
IgM kappa	6
IgM lambda	1
Biclonal paraprotein	12
Triclonal paraprotein	1
Type of monoclonal immunoglobulins	Paraprotein concentration 10 – 14.9 g/l
IgG kappa	8
IgG lambda	6
IgM kappa	2
IgM lambda	1
Biclonal paraprotein	4
FLC lambda	1
Type of monoclonal immunoglobulins	Paraprotein concentration 15 – 19.9 g/l
IgG kappa	6
IgG lambda	3
IgM kappa	2
Biclonal paraprotein	1
Type of monoclonal immunoglobulins	Paraprotein concentration over 20 g/l
IgG kappa	12
IgG lambda	8
IgA kappa	2
IgA lambda	3
IgM kappa	2
Biclonal paraprotein	6

zientní paraproteinémie jsme se setkali s průkazem monoklonálního imunoglobulinu u 12letého chlapce s akutní cytomegalovirovou infekcí a levostrannou bronchopneumonií [7]. Nejvyšší věk pacienta zaznamenaný při stanovení monoklonálního imunoglobulinu byl 96 let. Ve třech případech byl prokázán rodinný výskyt u monoklonálních gamapatií, který je zmiňován i v odborné literatuře.

Závěr a zhodnocení

V naší regionální laboratoři se v rámci spolupráce s hematologym nejvíce zabýváme laboratorním sledováním (monitorací) pacientů s monoklonální gamapatií nejasného významu. Jedná se z hlediska četnosti o nejčastější monoklonální gamapatii. Vždy se musí myslet na to, že se v tomto případě jedná o prekance-

rózu. V rámci dalšího sledování monoklonálních gamapatií je proto nutné dbát na pravidelnost laboratorních kontrol u těchto pacientů. Na diagnózu monoklonální gamapatie je třeba myslet v každodenní klinické praxi. Jedná se o multioborovou diagnostiku, kdy je nezbytná spolupráce mezi jednotlivými lékařskými obory i laboratořemi. V naší každodenní práci nám pomáhají doporučení vydaná Českou myelomovou skupinou věnovaná možnostem časně diagnostiky mnohočetného myelomu v podmínkách ambulantní klinické praxe [2,3,6].

Při dodržování těchto doporučení se zvyšuje naděje na včasnou diagnostiku monoklonálních gamapatií a následné zahájení léčby v případě jejich maligní formy, např. mnohočetného myelomu. To by mělo vést v konečném důsledku ke zlepšení prognózy a zejména kvality života nemocných s tímto stále lépe léčitelným onemocněním.

Literatura

1. **Tichý, M.** *Laboratorní analýza monoklonálních imunoglobulinů (paraproteinů)*, A. L. Instruments s.r.o.: Český Těšín 1997, 96s.
2. **Maisnar, V., Tichý, M. et al.** *Monoklonální imunoglobuliny – výskyt, význam a možnosti jejich průkazu. 1. vydání* Nucleus HK, Praha 2012: 129s.
3. **Maisnar, V.** Riziko přechodu monoklonální gamapatie nejasného významu do maligní monoklonální gamapatie, *Klin. Biochem. Metab.*, 21 (42), 2013, No. 2, p. 93 – 96.
4. **Pika, T., Minařík, J., Zemanová, M., Schneiderka, P., Bačovský, J., Šlězár, J., Ščudla, V.** Sérové hladiny volných lehkých řetězců u mnohočetného myelomu a monoklonální gamapatie nejistého významu, *Klin. Biochem. Metab.*, 16 (37), 2008, No. 2, p. 102-105.
5. **Bradwell, A. R.** *Serum free light Chain analysis, 7th edition*, 2015, Birmingham, UK: The Binding Site Ltd. 416s.
6. **Adam, Z., Straub, J., Ščudla, V.** Doporučení české myelomové skupiny (CMG) pro zajištění časně diagnostiky mnohočetného myelomu v podmínkách ambulantní klinické praxe, *Klin. Biochem. Metab.*, 16 (37), 2008, No. 2, p. 111–112.
7. **Spáčilová, J., Šolcová, L.** Transientní monoklonální gamapatie – kazuistiky, *Klin. Biochem. Metab.*, 20 (41), 2012, No. 2, p. 88-90.

Do redakce došlo 15. 8. 20168

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Lucie Šolcová
Oddělení klinické biochemie
Oblastní nemocnice Trutnov a.s.
Gorkého 77
541 01 Trutnov
e-mail:lucie.solc@post.cz