

LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA MNOHOČETNÉHO MYELOMU

MUDr. Tomáš Šálek

Oddělení klinické biochemie, Krajská nemocnice T. Bati a. s., Zlín

Mnohočetný myelom tvoří 10–15 % hematologických malignit. Klinický obraz tvoří nejčastěji bolest zad, anémie, leukopenie, trombocytopenie, proteinurie a neurologické postižení. V posledních letech došlo k průlomovým objevům v pochopení mnohočetného myelomu a tyto poznatky otvírají nové horizonty v diagnostice a monitorování pacientů s tímto onemocněním. Testem první volby, když lékař pomyslí na monoklonální gamapati, je elektroforéza proteinů séra a stanovení volných lehkých řetězců v séru. Stanovení volných lehkých řetězců je nejpřínosnější pro pacienty s myelomem z lehkých řetězců a AL amyloidózou, protože tito pacienti nejsou většinou detekováni pomocí elektroforézy proteinů séra. Jedná se o 20 % pacientů. Stanovení volných lehkých řetězců v séru má větší diagnostickou efektivitu než stanovení Bence-Jonesovy proteinurie. Tento nový přístup přináší prospěch pacientům s onemocněním plazmatických buněk.

Klíčová slova: mnohočetný myelom, elektroforéza proteinů séra, imunofixační elektroforéza, volné lehké řetězce.

LABORATORY DIAGNOSIS OF MULTIPLE MYELOMA

Multiple myeloma accounts for 10–15 % hematologic neoplasms. The most common clinical presentation of multiple myeloma is back pain, anemia, leukopenia, thrombocytopenia, proteinuria and neurologic involvement. In the past few years, there have been made some important breakthrough in understanding the biology of multiple myeloma. These findings are now opening the way to new horizons for diagnosing and monitoring of this disease. The first choice test for patients with symptoms of monoclonal gamapathies is serum protein electrophoresis alongside free light chain determination. Free light chain analysis is best for patients who suffer from free light chain myeloma and AL amyloidosis, because these patients are not detected by serum protein electrophoresis. It accounts for 20 % patients. Serum free light chain analysis is more sensitive than testing for Bence Jones proteinuria. This new approach brings benefits for many patients with plasma cell disorders.

Key words: multiple myeloma, serum protein electrophoresis, immunofixation electrophoresis, free light chains.

Interní Med. 2008; 10 (9): 407–409

Historie

Úvodem je nutno připomenout, že již roku 1847 popsal Henry Bence Jones zvláštní bílkovinu v moči renomovaného londýnského obchodníka T. A. McBeana. Později se tento protein pojmenoval Bence-Jonesova bílkovina, a stal se tak prvním nádorovým markerem na světě.

Nelze opomenout také klíčový příspěvek českého profesora medicíny Otto Kahlera, který roku 1889 popsal základní rysy onemocnění včetně postižení ledvin, kostí, anémii, a dokonce i krvácivé projevy nemoci.

Definice

Mnohočetný myelom je nádorové onemocnění vycházející z maligně transformované plazmatické buňky. Řadí se mezi lymfoproliferativní onemocnění. Diagnóza mnohočetného myelomu je stanovena, pokud pacient splní kritéria podle Durieho a Salmona z roku 1975 nebo kritéria podle International Myeloma Working Group z roku 2003. Diagnóza dle Durieho a Salmona je stanovena při přítomnosti jednoho velkého a jednoho malého kritéria nebo přítomnosti tří malých kritérií, z nichž musí být přítomno malé kritérium a) a malé kritérium b). Prvním velkým kritériem je přítomnost plazmocytomu dle histologie tkáně. Druhým velkým kritériem je počet plazmocytů v kostní dřeni nad 30 %. Třetím velkým kritériem

je koncentrace sérového monoklonálního imunoglobulinu IgG nad 35 g/l nebo sérová koncentrace monoklonálního imunoglobulinu IgA nad 20 g/l nebo močová koncentrace Bence-Jonesovy bílkoviny nad 1 g za 24 hodin. Malé kritérium a) je přítomnost 10–30 % plazmocytů v kostní dřeni. Malé kritérium b) je koncentrace monoklonálního imunoglobulinu menší než u velkého kritéria. Malé kritérium c) je přítomnost osteolytického ložiska. Malé kritérium d) je pokles sérové koncentrace ostatních fyziologických imunoglobulinů.

Diagnóza dle International Myeloma Working Group je splněna při naplnění všech tří kritérií. Prvním kritériem je počet monoklonálních plazmatických buněk v kostní dřeni nad 10 %. Druhým kritériem je přítomnost monoklonálního imunoglobulinu v krvi a (nebo) v moči. Třetím kritériem je přítomnost poškození alespoň jednoho orgánu myelomem – hyperkalcémie, anémie, nefropatie, přítomnost osteolytických ložisek nebo osteoporózy, eventuálně jiného orgánu v souvislosti s myelomem.

Epidemiologie

Mnohočetný myelom je druhou nejčastější hematologickou malignitou po non-Hodgkinských lymfomech. Tvoří asi 1 % všech malignit a 10 až 15 % hematologických malignit. Jeho incidence v kavkazské populaci je 4 až 5 nových případů na 100 000

obyvatel. Prevalence monoklonální gamapatie nejasného významu je 3,2 % u populace 50 let a starší a 5,3 % u lidí ve věku 70 let a více (1, 3, 4).

Klinický obraz

Klinické symptomy jsou velmi pestré. Poškození tkání a orgánů způsobuje buď paraprotein samotný, nádorová masa v kostní dřeni nebo vzácně nádorové buňky v jiných orgánech.

Nejčastějším symptomem je bolest zad a kostí. Bolest může být horší v klidu a v noci, což ji odlišuje od bolesti při degenerativním onemocnění páteře. Postižení kostry může být difúzní a projevovat se jako osteoporóza, nebo může docházet ke vzniku osteolytických ložisek. Proto je nezbytné před každou terapií primární osteoporózy vyloučit příčiny sekundární, což znamená také vyloučit přítomnost mnohočetného myelomu. Dále bývají změny v krevním obrazu ve smyslu anémie, leukopenie a trombocytopenie. Anémie se klinicky projevuje únavou a dušností. Trombocytopenie se může projevovat krvácením do kůže a sliznic. Opakované infekce jsou známkou selhávání protiinfekční imunity při leukopenii a poklesu tvorby fyziologických imunoglobulinů. Často se mnohočetný myelom diagnostikuje na neurologii. Kromě bolesti zad a kostí může symptomy způsobovat vysoká koncentrace monoklonálního imunoglobulinu, což se může projevit hyperviskózním syndromem

prezentovaným třeba jako vertigo. Volné monoklonální lehké řetězce způsobují někdy polyneuropatii. Monoklonální volné lehké řetězce mohou dále způsobit nefropatii. Často se zachytí až v pokročilejším stadiu se zvýšeným sérovým kreatininem. Důvodem je také fakt, že klasické screeningové chemické vyšetření moči textačním papírkem je založeno na takzvané proteinové chybě acidobazického indikátoru. Test nejlépe zachytí albumin. Bývá negativní při reakci s Bence-Jonesovou bílkovinou a často také s alfa1-mikroglobulinem. Vzácně může být přítomno ložisko mnohočetného myelomu mimo kostní dřev a například imitovat na rentgenu srdce a plic plicní karcinom. Klinický obraz srdečního selhání s dušností způsobují monoklonální lehké řetězce jako následek sekundární amyloidózy srdce.

Laboratorní diagnostika

Lékař může vyslovit podezření na mnohočetný myelom z klinického obrazu nebo z výsledků jiných laboratorních testů nebo zobrazovacích metod. Těmi jsou vysoká sedimentace erytrocytů, hyperkalcémie, vysoká celková bílkovina v séru, anémie, leukopenie, trombocytopenie, proteinurie, elevace sérového kreatininu a nález osteolytického ložiska nebo osteoporózy.

K určení diagnózy jsou k dispozici tři laboratorní testy: elektroforéza proteinů, imunofixační elektroforéza a stanovení volných lehkých řetězců v séru. Testy lze provést i v moči. Slouží k zachycení monoklonálního imunoglobulinu (paraproteinu), který je přítomný u 99 % pacientů s mnohočetným myelomem.

Elektroforéza proteinů séra zachytí 80 % pacientů. Monoklonální imunoglobulin se projeví přítomností nadpočetného gradientu. Přítomnost tohoto paraproteinu musí být potvrzena imunofixací. Koncentrace se změří denzitometricky. Jedná se především o pacienty s paraproteinem tvořeným kompletní molekulou imunoglobulinu. Analytická citlivost metody je 500–2000 mg/l, podle polohy paraproteinu. Pátrání po monoklonální gamapatii je dnes v podstatě jedinou indikací pro toto vyšetření. Chceme-li stanovit jiné proteiny v séru, lze provést přímé stanovení proteinu, který chceme vyšetřit (například alfa1antitrypsin, haptoglobin) (12). Elektroforéza nezachytí 20 % pacientů s mnohočetným myelomem, kteří produkují jen monoklonální volné lehké řetězce, protože jejich koncentrace je většinou pod mez detekce metody. Z téhož důvodu není možné pacienty s tímto podtypem onemocnění také monitorovat touto metodou.

Druhou laboratorní metodou, která se uplatňuje v diagnostice monoklonálních gamapatií, je imunofixační elektroforéza (imunofixační elektroforéza). Metoda spočívá v provedení elektroforézy proteinů v šesti drahách. V první dráze se nechá pouze proběhnout elektro-

foréza. Do dráhy číslo dvě se přidá antisérum proti těžkým řetězcům gama, do dráhy tři antisérum proti těžkým řetězcům alfa, do dráhy čtyři antisérum proti těžkým řetězcům mu, do dráhy pět antisérum proti lehkým řetězcům kappa a do dráhy šest antisérum proti lehkým řetězcům lambda.

Metoda nám pojmenuje paraprotein – například IgG kappa. Je analyticky desetkrát citlivější než elektroforéza, a může tedy odhalit část paraproteinů o nízké koncentraci, které elektroforéza nezachytí. Toto vyšetření většinou ordinuje lékař klinické biochemie při podezření na přítomnost paraproteinu v elektroforéze proteinů séra, ale může ho požadovat přímo lékař mající velké podezření na monoklonální gamapatii. Nevýhodou metody je, že u pacientů s monoklonálním imunoglobulinem o koncentraci pod 1 g/l je hodnocení výsledku zatíženo velkou mírou subjektivity. Může jít opět o pacienty s myelomem z lehkých řetězců.

Třetí metodou je stanovení volných lehkých řetězců v séru. Test odhalí 20 % pacientů, které neodhalí elektroforéza. Jedná se především o pacienty, u kterých maligní plazmocyt neprodukuje kompletní molekulou imunoglobulinu, ale jen monoklonální volné lehké řetězce.

Stanovení volných lehkých řetězců v séru se provádí většinou imunoturbidimetricky nebo imunonefemetricky, ale existuje již i enzymoimunoanalytické stanovení. Diagnostické protilátky jsou namířeny proti fyziologicky skrytým epitopům lehkých řetězců. Epitopům, které jsou v celých molekulách imunoglobulinů překryty těžkými řetězci. Analytická citlivost je 1 mg/l. Metoda je tedy asi 500–1000krát citlivější než elektroforéza a 100krát citlivější než imunofixační. Pro interpretaci výsledku je rozhodující poměr free kappa: free lambda. Při zánětu a poklesu glomerulární filtrace stoupají jak kappa, tak lambda řetězce, ale jejich poměr zůstává v referenčních mezích. Volné monoklonální lehké řetězce nejprve stoupají v séru, poté poškozují ledviny a do moči se dostávají až při pokročilé devastaci ledvin. Proximální tubuly totiž dokáží reabsorbovat až 30 gramů volných lehkých řetězců za den. Výhodou volných lehkých řetězců při monitorování léčby je jejich krátký biologický poločas kolem 3 hodin. Poměr free kappa: free lambda zůstává v normě, pokud nádor produkuje jen celou molekulou monoklonálního imunoglobulinu.

Pokud má pacient v normě elektroforézu proteinů séra a poměr volných lehkých řetězců v séru, je diagnóza mnohočetného myelomu až na raritní případy vyloučena.

Vyšetření moči se stává testem druhé volby až při nález monoklonálního imunoglobulinu v séru metodami popsány níže. Lze provést elektroforézu a imunofixaci. V diferenciativní diagnostice proteinurie lze doplnit kvantitativní stanovení celkové bílkoviny,

albuminu, alfa1-mikroglobulinu, IgG a alfa2-makroglobulinu. Při nález monoklonálních lehkých řetězců se provede jejich stanovení ve sběru moči za 24 hodin (10).

Nedílnou součástí laboratorní diagnostiky je vyšetření kostní dřevě k zjištění přítomnosti monoklonálních plazmocytů v kostní dřevě. Toto vyšetření většinou následuje po zjištění monoklonálního imunoglobulinu (9). U pacienta, který splní kritéria mnohočetného myelomu a je indikován k terapii, se dnes v myelomových centrech provádí i vyšetření cytogenetické, jehož informace má prognostický význam.

Diskuze

Novou metodou v diagnostice mnohočetného myelomu je stanovení volných lehkých řetězců v séru. Metoda umožní diagnostikovat některé pacienty s mnohočetným myelomem, kteří netvoří kompletní molekulou imunoglobulinu a u nichž je stanovení diagnózy velmi obtížné. Upřesní také hodnocení elektroforegramu a iminofixace u pacientů, kde je sporný nález vzhledově ve formě slabé čárky (sporný nadpočetný gradient). Jejich slabou stránkou je, že ještě není optimálně analyticky standardizována. Pacienti s Free Light chain myeloma mají poměr free kappa: lambda většinou mnohonásobně vychýlený ve prospěch kappa nebo lambda. Přesto by se vyšetření mělo provádět v laboratořích s velkou zkušeností s diagnostikou monoklonálních gamapatií ve spolupráci se zkušeným klinikem, aby byla zaručena optimální interpretace výsledku. V České republice není ještě systém externí kontroly kvality na tuto metodu. Lze využít externí kontrolu kvality ve Velké Británii (NEQAS).

Závěr

Při klinickém podezření na mnohočetný myelom by měl lékař ordinovat elektroforézu proteinů séra a stanovení volných lehkých řetězců v séru. Vyšetření lze provést z jedné zkumavky krve a pro pacienta je to navíc pohodlnější, protože nemusí sbírat moč (5, 8).

Tento postup je v souladu s diagnostickými algoritmy Mayo Clinic (8). Interpretace výsledku volných lehkých řetězců není jednoduchá, a proto je obzvláště důležitá spolupráce mezi laboratoři a pracovištěm dispenzarizujícím pacienty s monoklonální gamapatií.

MUDr. Tomáš Šálek

Oddělení klinické biochemie
Krajská nemocnice T. Bati a. s.
Havlíčkovo nábřeží 600, 762 75 Zlín
e-mail: tsalek@seznam.cz

Literatura

1. Adam Z, Hájek R, Mayer J, et al. Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie. vyd. Masarykova univerzita v Brně 1999.
2. Adam Z. Česká myelomová skupina. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu – Doporučení vypracované Českou myelomovou skupinou, Myelomovou sekci České hematologické společnosti a experty Slovenské republiky pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu. Transfuz. Hematol. dnes, 2005 (S1).
3. Adam Z, et al. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. Doporučení vypracované Českou myelomovou skupinou, Myelomovou sekci ČHS a experty Slovenské republiky pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu. Vnitř Léč. 2005; 51 (Suppl 1): 3–51.
4. Bradwell AR. Serum free light chain analysis fourth edition. U. S. A. Binding Site Inc: San Diego, Ca 92121.
5. Hill PG, Forsyth JM, Rai B, Mayne S. Serum free light chains: An alternative to the urine Bence Jones proteins screening test for monoclonal gammopathies. Clin. Chem., 2006; 52: 1743–1748.
6. Píka T, Minařík J, Zemanová M. Sérové hladiny volných lehkých řetězců imunoglobulinu u mnohočetného myelomu a monoklonální gamapatie nejistého významu. Klin. Biochem. Metab., 16 (37) 2008; 2: 102–105.
7. Jerry A. Katzmann, Roshini S. Abraham, Angela Dispenzieri, John A. Lust, and Robert A. Kyle. Diagnostic performance of quantitative and free light chain assays in clinical practice. Clin. Chem., 2005; 51: 878–881.
8. Katzmann A, Dispenzieri A, Kyle A, et al. Elimination of the need for urine studies in the screening algorithm for monoclonal gammopathies by using serum immunofixation and free light chain assays. Mayo Clin Proc. 2006; 81: 1575–1578.
9. Ščudla V, Adam Z. Diagnostický význam a úskalí hodnocení rozštěrového preparátu kostní dřevě u mnohočetného myelomu. Vnitř Léč. 2006; 52 (Suppl 2): 55–65.
10. Ščudla V, Schneiderka P, Píka T. Klinický význam hodnocení sérových hladin volných lehkých řetězců imunoglobulinu u monoklonálních gamapatií. Klin. Bioch. Metab., 16 (37), 2008; 2: 76–83.
11. Špička I., et al. Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie. Praha: Galén 2005.
12. Tichý M. Laboratorní analýza monoklonálních imunoglobulinů (paraproteinů). Český Těšín: FINIDR s. r. o., 1997.

naše příroda



Časopis vychází 4x ročně. Cena jednoho výtisku je 48 Kč.
Bližší informace o časopise najdete na www.nasepriroda.cz

ČASOPIS NAŠE PŘÍRODA SI MŮŽETE OBJEDNAT:

E-MAILEM: predplatne@nasepriroda.cz

POŠTOU: Naše příroda o. s., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc

TELEFONEM: 585 204 862

Máte rádi přírodu?

Udělejte si radost a předplatte si časopis Naše příroda!

Nebo udělejte radost někomu jinému...



OBJEDNÁVKA ČASOPISU

naše příroda

| | | | | | |
|--------|------------------------------------|---|--|--------|----------------------|
| jméno | <input type="text"/> | příjmení | <input type="text"/> | tituly | <input type="text"/> |
| ulice | <input type="text"/> | | | číslo | <input type="text"/> |
| město | <input type="text"/> | | | PSČ | <input type="text"/> |
| e-mail | <input type="text"/> | | | tel. | <input type="text"/> |
| platba | <input type="checkbox"/> složenkou | <input type="checkbox"/> bankovním převodem | daňový doklad <input type="checkbox"/> ano <input type="checkbox"/> ne | | |

Objednávací číslo:

1 / 2008

2 / 2008

3 / 2008

4 / 2008

Jedno číslo časopisu stojí

48 Kč