

Volné lehké řetězce imunoglobulinů u nemocných v renální insuficienci

Granátová J.¹, Bolková M.¹, Fantová L.², Hornová L.², Mašková Z.³, Horák J.⁴, Lánská V.⁵

¹Oddělení klinické biochemie, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

²Nefrologická ambulance, Centromed, a. s., Praha

³Oddělení klinické hematologie, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

⁴Hematologická ambulance, Centromed, a. s., Praha

⁵Oddělení lékařské statistiky, IKEM, Praha

SOUHRN

Kvantitativní stanovení volných lehkých řetězců imunoglobulinů (FLC) v séru a jejich poměru κ/λ se stává součástí souboru vyšetření při diagnostice a diferenciální diagnostice monoklonálních gamapatií. Patologický poměr κ/λ v séru je projevem dysregulace syntézy imunoglobulinů a může být časným laboratorním nálezem u lymfoproliferativního onemocnění. Koncentrace volných lehkých řetězců imunoglobulinů v séru je významně závislá na funkci ledvin, zejména na glomerulární filtraci.

Ve sdělení uvádíme změny koncentrací volných lehkých řetězců a poměru κ/λ u nemocných se sníženou glomerulární filtrací ve vztahu k velikosti její redukce.

Klíčová slova: volné lehké řetězce imunoglobulinů, poměr κ/λ , renální insuficience, monoklonální gamapatie, glomerulární filtrace.

SUMMARY

Granátová J., Bolková M., Fantová L., Hornová L., Mašková Z., Horák J., Lánská V.: Free light chains of immunoglobulins in patient with renal insufficiency

The quantitative measurement of free light chains of immunoglobulins (FLC) in serum and their κ/λ ratio have been integrated into the diagnostics of monoclonal gammopathy. The pathological κ/λ ratio in serum is a sign of dysregulation of immunoglobulin synthesis and can be an early manifestation of B cell proliferative disorders. The FLC concentrations in serum are dependent significantly on the kidney function, mainly on the glomerular filtration rate (GFR).

In our report the changes in concentration of FLCs and the κ/λ ratio in patients with reduced GFR are demonstrated in dependence on the degree of GFR reduction.

Key words: free light chains of immunoglobulins, κ/λ ratio, kidney impairment, monoclonal gammopathy, glomerular filtration rate.

Úvod

Kvantitativní stanovení volných lehkých řetězců imunoglobulinů (FLC) v séru je u řady nemocných metodou volby nebo doplňkovou metodou při diagnostice a diferenciální diagnostice monoklonálních gamapatií. Patologický poměr κ/λ v séru může být jedním z prvních projevů monoklonální gamapatie, a to i při koncentracích FLC v rámci referenčního rozmezí [1]. V některých případech není ani při imunofixaci elektroforéze séra patrný monoklonální gradient, koncentrace FLC mohou být mírně zvýšené, ale s patologickým poměrem κ/λ . Tento stav je posuzován jako projev dysregulace syntézy imunoglobulinů, který vyžaduje další sledování nemocného – může dojít ke spontánní úpravě, ale také k vývoji monoklonální gamapatie.

U zdravých jedinců jsou FLC eliminovány téměř výhradně ledvinami, a to s velmi krátkým poločasem (2–4 hod pro typ kappa, 3–6 hod pro typ lambda) [2, 3, 4]. Vzhledem k velikosti molekuly (25–50 kDa) jsou FLC volně filtrovány glomeruly, téměř 100% resorbovány a následně katabolizovány buňkami proximálního tubulu. Resorpční kapacita buněk proximálního tubulu

(10–30 g/d) převyšuje mnohonásobně denní produkci FLC (500 mg/d) [1]. Původ malého množství FLC (1–10 mg/d) v definitivní moči není zcela jasný, pravděpodobně se dostává do moče ze slizničního povrchu distálních částí nefronu a uretry společně se sekrečními IgA jako součást slizničního obranného mechanismu [5]. FLC typu kappa jsou vzhledem k menší molekule filtrovány 3krát rychleji než dimery lambda. Ačkoliv je produkce volných lehkých řetězců typu kappa 2krát vyšší než typu lambda, jejich rychlejší eliminace vede k tomu, že sérová koncentrace řetězců typu kappa je asi o 50 % nižší než u typu lambda a medián poměru κ/λ se pohybuje mezi hodnotami 0,5–0,6 [1]. Produkce FLC se interindividuálně liší, avšak u této jedince jsou koncentrace obou typů řetězců i poměr κ/λ v průběhu života v relativně úzkém rozmezí. S věkem dochází k fyziologickému poklesu glomerulární filtrace, v důsledku toho jsou popisovány vyšší mediány koncentrací FLC a posun mediánu poměru κ/λ , avšak v rámci referenčního rozmezí (posun mediánu poměru κ/λ z 0,49 na 0,70) [1].

U onemocnění spojených se zvýšenou polyklonální syntézou imunoglobulinů a u postižení ledvin s významně omezenou glomerulární filtrací bez proká-

zané monoklonální gamapatie mohou být zvýšeny koncentrace FLC mnohonásobně, avšak s normálním poměrem κ/λ [1].

U nemocných s chronickou renální insuficiencí jsou volně lehké řetězce typu kappa volně filtrovány do poklesu glomerulární filtrace na 40 %, u typu lambda do poklesu na 20 % [1]. S dalším snižováním glomerulární filtrace se prodlužuje poločas jejich eliminace z původních 2–6 hodin až na 2–3 dny u nemocných v konečné fázi renálního selhání [1, 2]. U nemocných s výrazně sníženou glomerulární filtrací se uplatňují další způsoby eliminace FLC z organismu, zejména pinocytózou v buňkách retikuloendotelového systému, a to stejnou rychlostí pro oba typy řetězců. Tyto skutečnosti vedou k relativně většímu vzestupu řetězců typu kappa než řetězců typu lambda, v jehož důsledku u nemocných v pokročilé renální insuficienci dochází k posunu poměru κ/λ většímu než u zdravých jedinců staršího věku [1].

Cílem práce bylo porovnání údajů z literatury s výsledky měření vlastního souboru s perspektivou využití měření FLC a stanovení jejich poměru κ/λ jako možného rizikového faktoru vývoje lymfoproliferativního onemocnění.

Soubor a metodika

Údaje z literatury byly porovnány s vlastními výsledky dvou malých souborů, které zde dokumentujeme.

Soubor č. 1

Byly porovnány koncentrace FLC a poměr κ/λ u 3 skupin pacientů, které se lišily velikostí glomerulární filtrace. Kontrolní skupinu tvořil výběr pacientů vyšetřených pro podezření na monoklonální gamapatii v červnu až září 2006. Tito nemocní měli koncentrace FLC v referenčním rozmezí nebo hraničně zvýšené do dvojnásobku horní referenční hranice (tj. do 38,8 mg/l pro typ kappa a 58,6 mg/l pro typ lambda), normální poměr κ/λ , v elektroforéze séra ani při imunofixační elektroforéze nebyl přítomen monoklonální gradient [1]. Z hodnot sérového kreatininu, urey a albuminu byl spočítán odhad glomerulární filtrace podle MDRD rovnice uvedené v doporučení České společnosti klinické biochemie; byli vybráni nemocní s normální nebo jen nevýznamně sníženou glomerulární filtrací vzhledem k věku ($n = 29$, GFR vyšší než 1,0 ml/s/1,73 m²). Do druhých dvou skupin byli zařazeni pacienti z nemocničního souboru náhodně vybraní na podkladě koncen-

trance sérového kreatininu; podle odhadu glomerulární filtrace byli podle MDRD rovnice rozdělení do 2 skupin, s mírně omezenou (0,5–1,0 ml/s/1,73 m²; $n = 25$) a významně omezenou (menší než 0,5 ml/s/1,73 m², $n = 19$) glomerulární filtrací; u obou skupin byly změřeny koncentrace FLC a vypočítán poměr κ/λ .

Soubor č. 2

Z několika stovek našich pacientů, u nichž byla v období červenec 2006 až září 2007 provedena vysokorozlišovací elektroforéza séra a stanovení FLC v séru ($n = 659$; z toho 370 pacientů s monoklonální gamapatií a 289 jedinců bez monoklonální gamapatie), byli vybráni pacienti s hraničním nebo mírně patologickým poměrem κ/λ bez jednoznačné monoklonální gamapatie (4,5 %). Všichni pacienti měli současně provedenou elektroforézu moče, byla změřena koncentrace sérového kreatininu, vypočítán odhad glomerulární filtrace a retrospektivně dohledány v dokumentaci klinické údaje týkající se přidružených chorob.

Koncentrace FLC byly měřeny nefelometricky (Immunotech, The Binding Site, Immage), kreatinin v séru i moči Jaffého metodou v kinetické modifikaci (Roche, Modular), urea v séru UV enzymatickou (GMD) metodou (Roche, Modular), albumin v séru turbidimetricky (Roche, Modular).

Pro statistické hodnocení byla použita ANOVA analýza v parametrické i neparametrické verzi.

Výsledky

Soubor č. 1

Ve skupině s hodnotou glomerulární filtrace vyšší než 1,0 ml/s/1,73 m² byl medián koncentrací FLC obou typů i poměru κ/λ významně nižší (kappa: 17,4 mg/l, lambda: 16,5 mg/l, poměr κ/λ : 1,03) než ve skupině s glomerulární filtrací nižší než 0,5 ml/s/1,73 m² (kappa: 54,0 mg/l, lambda: 45,5 mg/l, poměr κ/λ : 1,39), $p < 0,01$ – tabulka 1, graf 1.

Významný rozdíl v četnosti patologických poměrů κ/λ byl pozorován mezi jednotlivými skupinami s rozdílnou glomerulární filtrací: mezi skupinami s glomerulární filtrací vyšší než 1,0 ml/s/1,73 m² a 0,5–1,0 ml/s/1,73 m² s $p < 0,01$, mezi skupinami s glomerulární filtrací 0,5–1,0 ml/s/1,73 m² a nižší než 0,5 ml/s/1,73 m² s $p < 0,001$ a mezi skupinami s glomerulární filtrací vyšší než 1,0 ml/s/1,73 m² a nižší než 0,5 ml/s/1,73 m² s $p < 0,001$. V souboru s glomerulární filtrací vyšší než 1,0 ml/s/1,73 m² nebyl

Table 1. FLC concentrations and their κ/λ ratio in serum in groups with different glomerular filtration rate (GFR) adjusted in MDRD calculation

Group	n	GFR (ml/s/1.73 m ²)	Creatinine (μmol/l)	FLC kappa (mg/l)	FLC lambda (mg/l)	κ/λ
1	29	> 1.0	74.5 (43–93)	17.4 (9.4–33.1)	16.5 (11.9–31.2)	1.03 (0.75–1.37)
2	25	0.5–1.0	128.8 (105–173)	36.9 (9.5–107.0)	34.0 (14.3–107.0)	1.15 (0.66–1.86)
3	19	< 0–5	238 (160–796)	54.0 (22.2–516.0)	45.5 (21.8–163.0)	1.39 (0.85–3.17)

(The values in medians, there are the minimum and the maximum in the brackets, the creatinine and blood urea concentrations in serum in individual patients at the author.)

nalezen žádný patologický poměr κ/λ (0/29), v souboru s glomerulární filtrací v rozmezí 0,5–1,0 ml/s/1,73 m² bylo zjištěno 8 % nemocných s patologickým poměrem κ/λ (2/25) a v souboru s glomerulární filtrací nižší než 0,5 ml/s/1,73 m² to bylo 31,6 % nemocných s patologickým poměrem κ/λ (6/19).

Soubor č. 2

Ze 13 pacientů s patologickým poměrem κ/λ bez monoklonální gamapatie (tab. 2) mělo 7 pacientů (54 %) glomerulární filtraci nižší než 1,0 ml/s/1,73 m², 6 zbývajících (46 %) mělo glomerulární filtraci vyšší než 1,0 ml/s/1,73 m².

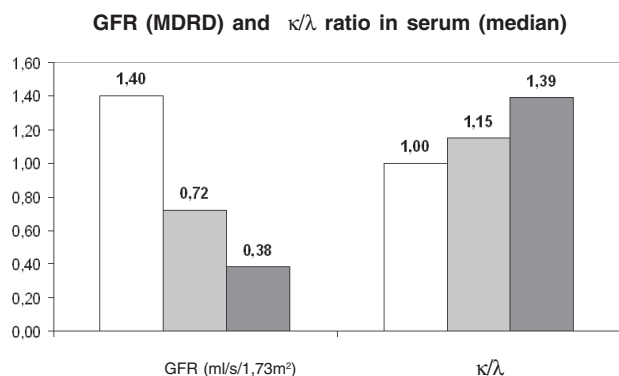


Fig. 1. The rise of median κ/λ ratio in serum dependent on the decrease of GFR

Diskuse

Výsledky srovnání skupin pacientů s rozdílnou glomerulární filtrací (soubor č. 1) ukazují ve shodě s literárními údaji [1] statisticky významný posun mediánu poměru κ/λ , který je dán změnami v eliminaci FLC z organismu při poklesu glomerulární filtrace (prodloužení poločasu eliminace ledvinami větší pro řetězce typu kappa než lambda a uplatnění jiných mechanismů se stejnou kinetikou pro oba typy řetězců).

Při trvalém poklesu glomerulární filtrace je možné u některých nemocných v pokročilé renální insuficienci bez monoklonální gamapatie pozorovat hraničně patologický poměr κ/λ . V těchto případech by mohl být pro hodnocení nápomocný tzv. korigovaný poměr κ/λ [1], který zohledňuje pokles glomerulární filtrace na podkladě sérové koncentrace cystatinu C:

$$\text{corr. } \kappa/\lambda = \kappa/\lambda - 0,16 \times (\text{S-cyst C} - 0,6)$$

Tento korekční faktor není klinicky ověřený na velkých souborech a je použitelný jen u výše zmíněné skupiny nemocných [1]. Uvádíme příklad takové korekce v praxi:

J. K., muž, 65 let, hospitalizace s diagnózou dekompenzované jaterní cirhózy, známky hepatorenálního selhávání, bez jednoznačné monoklonální gamapatie v elektroforéze a imunofixační elektroforéze séra; výsledky vyšetření v séru: kreatinin 238 mmol/l, urea 18,7 mmol/l, cystatin C 2,00 mg/l, glomerulární filtrace odhadem z koncentrace cystatinu C: 0,42 ml/s/1,73 m², FLC typu kappa 95,7 mg/l, FLC typu lambda 54,3 mg/l, κ/λ 1,76, corr. κ/λ 1,54 (referenční hodnoty FLC kappa 3,3–19,4 mg/l, FLC lambda 5,7–26,3 mg/l, κ/λ 0,26 až 1,65).

S poklesem glomerulární filtrace dochází v jednotlivých skupinách k vzestupu podílu patologických poměrů κ/λ ($p < 0,001$). Tito nemocní však nebyli vyšetřováni pro podezření na monoklonální gamapatii, ošetřujícím lékařem nebyla indikována elektroforéza sérových bílkovin. Je tedy možné, že mezi těmito nemocnými mohli být i nemocní s dosud nediodagnostikovanou monoklonální gamapatií. Renální insuficience je jedním z projevů orgánového postižení u některých monoklonálních gamapatií (mnohočetný myelom, primární amyloidóza, light chain deposition disease), je tedy i pravděpodobnější výskyt možné monoklonální gamapatie ve skupinách s významněji sníženou glomerulární filtrací.

U nemocných s hraničně až mírně patologickým poměrem κ/λ (soubor č. 2) byla pouze u dvou z nich provedena v rámci diferenciální diagnostiky z indikace hematologa aspirační punkce kostní dřeně s nevýznamným nálezem ve smyslu možného lymfoproliferativního onemocnění nebo monoklonální gamapatie. U pacientů se současně sníženou glomerulární filtrací, nižší než 1,0 ml/s/1,73 m², mohly být proto hodnoty poměru κ/λ ovlivněny změnami v eliminaci volných lehkých řetězců ve smyslu jeho falešného zvýšení. U těchto nemocných nebyla rutinně vyšetřena sérová koncentrace cystatinu C, proto nebylo možné stanovit korigovaný poměr κ/λ . Patologický poměr κ/λ však může předcházet vývoji možného lymfoproliferativního onemocnění. Domníváme se proto, že by bylo vhodné tyto nemocné dlouhodobě dispenzarizovat a při přetrvávání laboratorního nálezu patologického poměru

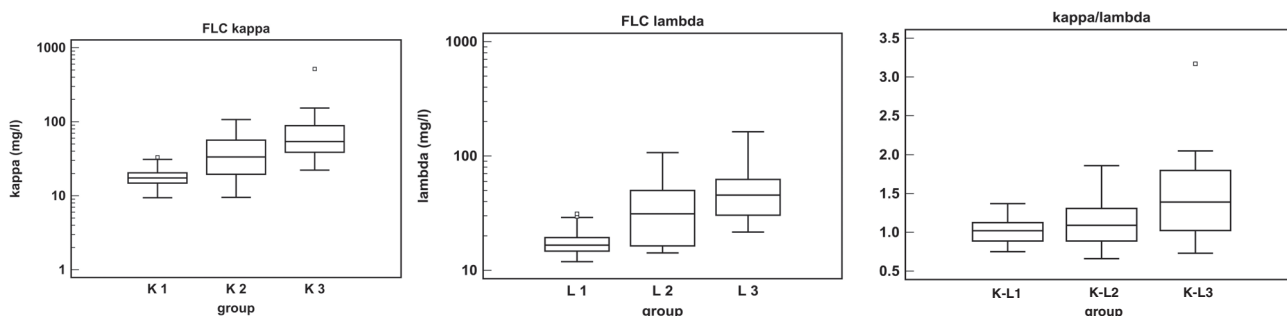


Fig. 2. Concentrations and their κ/λ ratio in serum in groups with different glomerular filtration rate (GFR), box graphs

Table 2. The patients with pathological κ/λ ratio in serum without monoclonal gammopathy

Patient	Age	FLC -kappa (mg/l)	FLC -lambda (mg/l)	κ/λ	IgG (g/l)	IgA (g/l)	IgM (g/l)	S-creat. ($\mu\text{mol/l}$)	S-urea (mmol/l)	κ/λ	GFR (ml/s/1,73 m ²)	Clinical findings
1	60	94.9	57.3	1.66	30.0	6.53	1.21	113	5.6	1.66	0,95	IHD, obesity, vascular nephropathy in hypertension
2	75	45.8	29.2	1.67	11.9	3.56	1.16	172	15.3	1.67	0.38	CHRI (bioptic focal sclerotizing glomerulonephritis)
3	70	23.9	14.2	1.68	5.17	0.66	0.40	141	18.9	1.68	0.57	CHRI, anemia and FW elevation of uncertain etiology (examination unfinished)
4	55	204.0	110.0	1.85	16.6	5.99	1.00	128	22.2	1.85	0.42	generalization ovarian cancer, systemic lupus, nephropathy
5	67	35.2	18.4	1.91	13.6	1.53	0.98	134	12.5	1.91	0.54	CHRI of uncertain etiology (examination unfinished)
6	56	425.0	210.0	2.02	19.8	3.50	1.79	-	-	2.02	(anuria)	hepatorenal failure, examination before liver transplantation
7	62	308.0	122.0	2.53	40.4	6.88	1.56	283	18.0	2.53	0.21	amyloidosis/biopic non AL (transthyretin) nephropathy, cardiomyopathy
8	76	37.2	22.4	1.66	4.65	3.83	0.62	65	4.6	1.66	> 1.0	rheumatoid arthritis, DM type 2 (insulin therapy)
9	35	49.2	28.4	1.73	24.3	10.0	2.04	90	8.5	1.73	> 1.0	chronic persistent hepatitis
10	78	192.0	83.6	2.30	43.1	3.86	3.37	70	8.1	1.83	> 1.0	anemia, hypergammaglobulinemia, radiography of skeleton, STP negative
11	54	40.5	22.1	1.83	18.5	6.20	1.54	104	5.7	1.83	> 1.0	suspected rheumatoid arthritis, chronic inflammatory status (examination unfinished)
12	64	72.8	30.7	2.37	25.7	4.28	1.56	68	3.2	2.37	> 1.0	chronic fatigue, hypergammaglobulinemia (examination unfinished due to patient non-cooperation)
13	60	55.9 (62.8)	18.0 (16.1)	3.11 (3.90)	34.8 (34.7)	9.78 (10.50)	1.17 (1.15)	78	5.8	3.11 (3.90)	> 1.0	primary Sjögren syndrome, hypergammaglobulinemia, lung fibrosis, STP negative

Patient 13 was investigated twice in 12 months

Patients 1–7 with GFR below 1.0 ml/s/1.73 m², patients 8–13 with GFR up to 1.0 ml/s/1.73 m²

(STP – blood marrow aspiration), IHD – ischemie heart disease, CHRI – chronic renal impairment).

κ/λ cíleněji dovyšetřit se zaměřením na diagnostiku lymfoproliferativního onemocnění. Zde demonstrovaní pacienti byli vyšetřeni pouze jednorázově, závěry by bylo možné stanovit až z opakovaného sledování v čase se zhodnocením trendu nálezů a doplněním o další vyšetření.

Závěr

Patologický poměr κ/λ je u nemocných s monoklonální gamapatií nejistého významu (MGUS) jedním z nezávislých rizikových faktorů progresu do mnohočetného myelomu nebo jiného lymfoproliferativního onemocnění [1]. U mnoha nemocných s monoklonální gamapatií je současně přítomna renální insuficience, která může ovlivňovat hodnotu poměru κ/λ . Pokud má nemocný monoklonální gamapatii s nadprodukcí volných lehkých řetězců typu kappa, může se při současné renální insuficienci posouvat poměr κ/λ směrem k vyšším, tedy prognosticky nepříznivějším hodnotám, na druhou stranu u nemocného s MGUS a mírnou nadprodukcí řetězců typu lambda může současně přítomná pokročilá renální insuficience díky relativně větší retenci řetězců typu kappa vést k falešně lepšímu, až tzv. „normálnímu“ poměru κ/λ . Bez znalosti renálních funkcí může být rovněž pacient s pokročilou renální insuficiencí bez monoklonální gamapatie hodnocen jako pacient s dysregulací syntézy imunoglobulinů nebo možnou monoklonální gamapatií s nadprodukcí volných lehkých řetězců typu kappa a patologickým poměrem κ/λ . Nález je vždy třeba hodnotit komplexně a se znalostí renálních funkcí, respektive alespoň znalostí glomerulární filtrace. Nemocné s patologickým poměrem κ/λ nejasné etiologie by bylo vhodné dlouhodobě sledovat vzhledem k možnosti vývoje lymfoproliferativního onemocnění.

Literatura

1. Bradwell, A. R. et al. *Serum free light chain analysis*. 4th Edition, Birmingham: The Binding Site Ltd. 2006, pp. 12–20, 47–56, 173–182.
2. Abraham, G. N., Waterhouse, C. Evidence for defective immunoglobulin metabolism in severe renal insufficiency. *Amer. J. Med. Sci.*, 1974, 268, p. 227–233.
3. Walmann, T. A., Strober, W. S., Blade, J. *Management of Renal, Haematologic and Infectious Complications*. In *Myeloma: Biology and Management*. 3rd Edition, Saunders 2004.
4. Miettinen, T. A., Kekki, M. Effect of impaired hepatic and renal function on Bence Jones protein catabolism in human subjects. *Clin. Chem. Acta*, 1967, 18, p. 395–407.
5. Wochner, R. D., Strober, W., Waldmann, T. A. The role of the kidney in the catabolism of Bence Jones protein and immunoglobulin fragments. *J. Exp. Med.*, 1967, 126, p. 207–221.
6. Forsyth, J. M., Hill, P. G., Rai, B. S., Maine, S., Mead, G. P. Serum free Light Chain Measurement Can Replace Urine Electrophoresis in the Detection of B Cell proliferative Disorders. *Blood*, 2005, 106, 11, 5081, p. 352b.
7. Kyle, R. A. Sequence of Testing for Monoclonal Gammopathies – Serum and Urine Assays. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1999, 123, p. 114–118.
8. Katzmann, J. A., Clark, R. J., Abraham, R. S., Bryant, S., Lymp, J. F., Bradwell, A. R., Kyle, R. A. Serum Reference Intervals and Diagnostic Ranges for Free κ and Free λ Immunoglobulin Light Chains: Relative Sensitivity for Detection of Monoclonal Light Chains. *Clin. Chem.*, 2002, 48, p. 1437–1444.
9. Herzog, W., Hofmann, W. Detection of free kappa and lambda light chain in serum and urine in patients with monoclonal gammopathy. *Blood*, 2003, 102, 11, p. A 5190.
10. Van Der Heijden, M., Kraneveld, A., Redeged, F. Free immunoglobulin light chains as target in the treatment of chronic inflammatory diseases. *Eur. J. Pharmacol.*, 2006.

Do redakce došlo 31. 1. 2008.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Jana Granátová

Oddělení klinické biochemie

Fakultní Thomayerova nemocnice Praha

Vídeňská 800

140 59 Praha 4

e-mail: jana.granatova@ftn.cz