

## Abnormální hyperbilirubinémie u pacientky s mnohočetným myelomem

Šolcová L.<sup>1</sup>, Friedecký B.<sup>1</sup>, Radocha J.<sup>2</sup>, Tichý M.<sup>1</sup>, Maisnar V.<sup>2</sup>, Holečková M.<sup>1</sup>, Vávrová J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF UK a FN Hradec Králové

<sup>2</sup> Oddělení klinické hematologie, 2. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové

### SOUHRN

*Cíl:* Publikace případu falešně zvýšené koncentrace bilirubinu u pacientky s mnohočetným myelomem.

*Metoda:* U pacientky s diagnostikovaným a léčeným mnohočetným myelomem byla stanovena atypicky vysoká hodnota sérového bilirubinu diagnostickým kitem Roche na přístroji Modular a normální, o dva řády nižší hodnota téhož analytu diagnostickým kitem Olympus na přístroji Olympus 400.

*Výsledky:* Pacientka měla v krvi koncentraci paraproteinu IgG kappa 61,6 g/l. Sérový bilirubin, stanovený na přístroji Modular měl hodnotu 546 µmol/l, zatímco při opakovaném měření na přístroji Olympus 400 byla hodnota u stejné pacientky 6 µmol/l. Nižší hodnota korespondovala s klinickým stavem pacientky.

*Diskuse a závěr:* Oba výrobci upozorňují ve svých pracovních návodech na potenciální možnost pozitivních interferencí v přítomnosti IgM lambda. Zjistili jsme extrémní pozitivní chybu o velikosti dvou řádů v přítomnosti paraproteinu IgG kappa u jednoho z nich (Roche). Chyba je snadno detekovatelná inspekcí záznamu kinetiky reakčního průběhu a neměla by ujít pozornosti při vydávání výsledků.

*Klíčová slova:* paraprotein IgG kappa, bilirubin, interference.

### SUMMARY

**Šolcová L., Friedecký B., Radocha J., Tichý M., Maisnar V., Holečková M., Vávrová J.: Abnormal hyperbilirubinemia in a patient with multiple myeloma**

*Objective:* Falsely elevated serum bilirubin in patient with multiple myeloma.

*Method:* We determined serum bilirubin in a patient with multiple myeloma by using Modular and we repeated analysis by using Olympus 400.

*Results:* Concentration of IgG kappa was 61.6 g/l. Serum bilirubin value measured on the Modular Roche has been 546 µmol/l, while repeated measurement on Olympus 400 provided value only 6 µmol/l. Lower Olympus value corresponded to clinical status of the patient.

*Discussion and conclusion:* Both producers introduce in their working manual the possibility of IgM lambda interference for bilirubin measurement. We found extremely high systematic error in presence IgG kappa only in Modular Roche, not in Olympus 400. Analyzer Modular Roche gives the possibility of an easy error determination by using inspection of kinetic of reaction run.

*Key words:* IgG kappa, bilirubin, interference.

## Úvod

Monoklonální gamapatie je charakterizována přítomností M-proteinu v séru nebo v moči. Monoklonální proteiny (paraproteiny, myelomové proteiny, monoklonální Ig, M-proteiny) jsou identickým produktem jednoho klonu (kmene) prolifерujících buněk B-lymfocytové řady [1]. Na rozdíl od normálních imunoglobulinů jsou pro ně typické homogenní polypeptidické řetězce v konformaci. Koncentrace M-proteinu se vyskytuje v různých (i velmi vysokých) koncentracích a může způsobit významnou interferenci při stanovení řady analytů. Rozličné mechanismy jednotlivých interferencí lze obvykle vysvětlit precipitací při reakci vedoucí k falešnému zvýšení absorbance, anebo specifickou vazbou M-proteinu na stanovovaný analyt. Tato vazba může neočekávaným způsobem ovlivňovat rozpustnost a reakční mechanismus některých stanovení [2]. Moderní analyzátoři jsou schopni zaznamenávat průběh kinetiky reakcí a odhalovat neobvyklé změny v jejich průběhu. Vědomí o potenciální možnosti interference M-proteinů může pomoci laboratornímu personálu k důslednějšímu sledování průběhu

reakční kinetiky a to zase k potenciálnímu snížení četnosti možných chyb.

## Kazuistika

Jednalo se o pacientku ve věku 57 let s diagnostikovaným mnohočetným myelomem a s přítomností paraproteinu IgG kappa o množství 61,6 g/l. Při rutinním laboratorním vyšetření byla na přístroji Modular Roche s použitím diagnostické soupravy stejného výrobce opakovaně stanovena hladina celkového bilirubinu 564 µmol/l. Pacientka byla objektivně anikterická, bez přítomnosti jaterního onemocnění či subhepatální obstrukce, stejně i sérum pacientky bylo čiré, anikterické. Při kontrolním měření na přístroji Olympus AU 400 byla ve stejném vzorku opakovaně naměřena hodnota celkového bilirubinu 6 µmol/l. Na obrázku 1 je záznam kinetiky reakce vzorku séra pacientky na přístroji Roche Modular, používajícím reagenčního kitu Roche Bilirubin liquid reagents. Namísto typické reakční křivky s pozvolným a mírným vzestupem, úměrným koncentraci bilirubinu ve vzorku, je přítomno atypické a rychlé zvýšení absorbance, způsobené precipitací v reakční směsi, zjevně v důsledku přítomnosti M-proteinu.

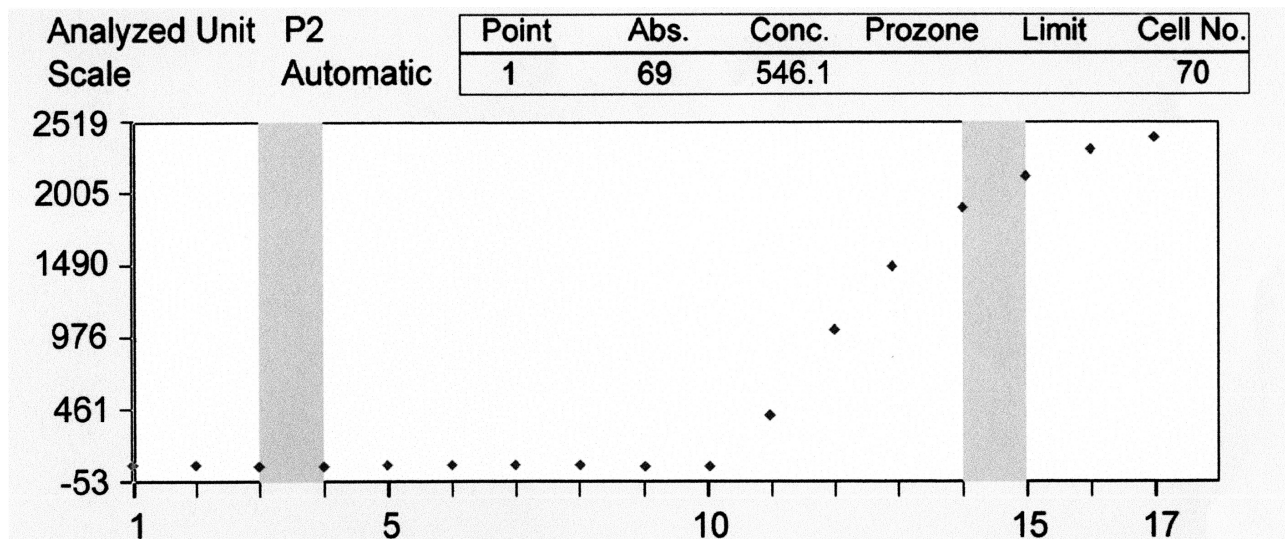


Fig. 1. Display of reaction kinetic of tested patient in bilirubin measurement

## Diskuse

Je velmi pravděpodobné, že příčinou diferencí mezi výsledky na obou různých přístrojích byla přítomnost vysoké koncentrace IgG kappa v séru pacientky a tvorba zákalu v reakční směsi při aplikaci metody Modular Roche. Jediný výrazný rozdíl mezi oběma reakcemi, které poskytly tak odlišné výsledky, je v použitém akceleračním azokopulační reakce bilirubinu s diazoniovými činidly za vzniku kyselé (červené) formy azobilirubinu. U metody Olympus je použit kofein, u metody Roche detergent (v pracovním návodu výrobce blíže nespecifikovaný).

Laboratorní interference u pacientů s monoklonální gamapatií jsou zmiňovány v literatuře jen vzácně. Ve sděleních publikovaných v minulosti byly popsány ojedinělé interference popisované u testů na stanovení CRP, celkového bilirubinu, fosfátů, kyseliny močové, močoviny, glukózy, GGT a feritinu.

Nejčastěji se tyto případy vyskytovaly u pacientů s přítomností monoklonálního paraproteinu třídy IgM [2]. Pro paraprotein třídy IgM je možnost interference při analýze bilirubinu uváděna i v pracovních návodech Roche a Olympus jako jev vzácný, nicméně možný.

Už před několika lety byla publikována práce popisující interferenci paraproteinů právě při měření bilirubinu za použití diagnostika Roche a vysvětlující tuto interferenci vznikem zákalu v reakční směsi [3].

V případech naší kazuistiky se však na rozdíl od údajů pracovních návodů výrobce jedná o paraprotein IgG kappa a navíc interference je přítomna jen u jednoho z těchto systémů (Roche).

Jedinečné vlastnosti každého jednotlivého M-proteinu u jejího konkrétního nositele nedovolují vytvořit systematický přehled očekávaných interferencí. Ty budou mít spíše náhodný charakter.

Je proto zapotřebí věnovat dostatek pozornosti vydávání abnormálních výsledků, které neodpovídají klinickému stavu pacienta. Je nezbytné používat jak nástrojů postanalytické fáze (kritické difference, validace výsledků v lékařské kontrole nebo autovalidace a jiné), tak i využívat možností monitorování průběhů analytických reakcí, kterých současná analytická technologie poskytuje dostatek.

## Literatura

1. Tichý, M. *Laboratorní analýza monoklonálních imunoglobulinů (paraproteinů)*. A. L. Instruments s. r. o.: Český Těšín 1997.
2. Bakker, A. J., Mucke, M. Gammopathy interference in clinical assays: mechanism, detection and prevention. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2007, p. 1240–1243.
3. Pantanowitz, L., Horowitz, G. L., Uoalakalin, J. N., Beckwirth, B. A. Artfactual hyperbilirubinemia due to paraprotein interference. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2003, 127, p. 55–59.

Práce byla podpořena Výzkumným záměrem MZO 000179906 (České ministerstvo zdravotnictví).

Do redakce došlo 4. 7. 2008.

Adresa pro korespondenci:  
RNDr. Bedřich Friedecký, Ph.D.  
ÚKBD LF UK a FN  
Sokolská 581  
500 05 Hradec Králové  
e-mail: friedecky@sekk.cz