

Přínos vyšetření sérových hladin volných lehkých řetězců pro subklasifikaci nesekretorické formy mnohočetného myelomu

Pika T.¹, Minařík J.¹, Lochman P.², Bačovský J.¹, Ščudla V.¹

¹ III. interní klinika, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Olomouc

² Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice Olomouc

SOUHRN

Cíl studie: Vzácnou variantou mnohočetného myelomu je nesekretorická forma (NSMM), charakterizovaná absencí detekovatelné M-komponenty v séru a/nebo v moči a s tím související obtížné stanovení diagnózy a posléze i sledování průběhu onemocnění. Cílem práce bylo zhodnocení přínosu stanovení sérových hladin volných lehkých řetězců ve skupině nemocných s NSMM.

Název a sídlo pracoviště: III. interní klinika, Fakultní nemocnice Olomouc.

Materiál a metody: Vyšetřený soubor tvořilo 6 nemocných splňujících konvenční kritéria NSMM, sérové hladiny volných lehkých řetězců (VLŘ) byly stanovovány systémem Freelite™.

Výsledky: Patologické sérové hladiny volných lehkých řetězců κ nebo λ a jejich vzájemného poměru – indexu κ/λ byly detekovány u 4 nemocných, a to v kvantitě umožňující pravidelné sledování průběhu onemocnění pomocí systému Freelite™, zatímco u 1 nemocného byly sérové hladiny VLŘ v mezích normy a v 1 případě s poklesem obou VLŘ pod normální mez.

Závěr: Stanovení sérových hladin volných lehkých řetězců umožňuje u části nemocných s NSMM detekovat sekreci lehkých řetězců, což vede k reklasifikaci nemocných s NSMM na formu sekretorickou a stává se nenahraditelným vyšetřením pro sledování vývoje onemocnění.

Klíčová slova: nesekretorický myelom, volné lehké řetězce.

SUMMARY

Pika T., Minařík J., Lochman P., Bačovský J., Ščudla V.: The contribution of serum free light chain assessment for subclassification of nonsecretory multiple myeloma

Objective: The rare variant of multiple myeloma is nonsecretory form (NSMM), characterized by the absence of detectable M-component in serum and/or in urine, and associated with difficult diagnostics and monitoring of the disease.

Settings: Department of Internal Medicine III, Olomouc University Hospital.

Material and methods: The examined group consisted of 6 patients meeting the conventional criteria of NSMM. Serum free light chain (FLC) levels were determined by Freelite™ system.

Results: Pathological serum levels of FLC κ or λ and their mutual ratio – κ/λ ratio were detected in 4 patients, in quantity enabling regular monitoring of the course of the disease by Freelite™ system. In one patient serum levels of both FLC were in normal ranges, and in one case with suppression of both FLC below the normal limit.

Conclusion: The serum FLC assessment enables to detect the light chain secretion in part of NSMM patients. It leads to the reclassification of NSMM patients to secretory form and becomes irreplaceable for the disease monitoring.

Key words: nonsecretory myeloma, free light chains.

Úvod

Mnohočetný myelom (MM) je zhoubné hematologické onemocnění patřící do skupiny monoklonálních gamapatií, které postihuje přibližně 4–5 nemocných na 100 tisíc obyvatel, zejména vyššího, věku s lehkou predominancí v mužské populaci [1]. Onemocnění je charakterizované přítomností klonální proliferace a akumulace neoplasticky transformovaných plazmocytů, produkujících monoklonální imunoglobulin (M-protein, paraprotein) detekovatelný v séru a/nebo v moči a asociovaný s orgánovým postižením (ROTI – related organ or tissue impairment): hyperkalcémie, renální nedostatečnost, anémie, kostní postižení [2]. Vzácnou variantou MM je nesekretorický typ (NSMM) tvořící přibližně 1–5 % všech MM, který se vyznačuje absencí detekovatelné M-komponenty v séru či moči, avšak splňující veškeré ostatní charakteristiky onemocnění [2]. Nově využívaný test pro nefelometrické stanovení volných lehkých řetězců v séru

– systém Freelite™ – se jeví vzhledem ke své citlivosti jako velmi přínosný pro identifikaci sekrece volných lehkých řetězců u nemocných dříve klasifikovaných jako nesekretorický MM [3, 4]. Náplní předloženého sdělení jsou dílčí zkušenosti s vyšetřením hladin volných lehkých řetězců ve skupině nemocných s nesekretorickou formou mnohočetného myelomu.

Materiál a metody

Základní soubor tvořilo 178 nemocných s mnohočetným myelomem splňujících SWOG (South West Oncology Group) i IMWG (International Myeloma Working Group) kritéria MM vyšetřených v období 2/2004 až 8/2008. Sekrece typu IgG byla zastoupena u 115 nemocných (65 %), IgA u 38 pacientů (21 %), Bence Jonesův typ u 18 pacientů (10 %) a IgD typ u 1 nemocného. Pouze 6 nemocných (3 %) bylo identifikováno

jako nesekretorický typ. Pro identifikaci nesekretorického typu bylo užito IMWG kritérií:

1. absence M-proteinu v séru a/nebo v moči při imunofixačním vyšetření;
2. klonální plazmocytóza kostní dřeně $\geq 10\%$ nebo histologicky verifikovaný plazmocytom;
3. přítomnost ROTI: hyperkalcémie $\geq 2,75$ mmol/l, renální nedostatečnost s hodnotou kreatininu ≥ 177 μ mol/l, anémie s hodnotou hemoglobinu < 100 g/l nebo s poklesem o 20 g/l pod spodní limit normálního rozmezí a přítomnost kostních lézí nebo kompresivních fraktur obratlových těl při prokázané osteoporóze [2].

Sérové hladiny volných lehkých řetězců byly stanovovány systémem Freelite™ (The Binding Site™) s referenčním intervalem lehkého řetězce kappa (κ) (3,3–19,4 mg/l), lambda (λ) (5,7–26,3 mg/l) a vzájemného poměru řetězců kappa/lambda – index κ/λ (0,26–1,65) [5].

Výsledky

V souboru 178 nemocných bylo identifikováno 6 jedinců (3 %) splňující kritéria nesekretorické formy mnohočetného myelomu. U 3 nemocných byla zjištěna elevace hladin lehkého řetězce κ , u 1 nemocného řetězce λ , ve všech případech spolu se změnou indexu κ/λ mimo referenční mez. U 1 nemocného byly zjištěny normální hladiny obou lehkých řetězců včetně indexu κ/λ , 1 nemocný vykazoval dokonce supresi hladin obou lehkých řetězců, avšak opět s normální hodnotou indexu κ/λ . U 4 nemocných dosahovaly hladiny dominantního řetězce > 100 mg/l (tab. 1).

Diskuse

Incidence nesekretorické formy myelomu v našem souboru odpovídá sestavám jiných autorů, avšak s nástupem citlivějších a dokonalejších technik stanovení

Table 1. Patients with nonsecretory multiple myeloma and detected serum free light chain levels at time of diagnosis

Patient No. (born)	Kappa (mg/l)	Lambda (mg/l)	Kappa/Lambda ratio
1. (1948)	274	6.3	43
2. (1944)	5.53	17	0.3
3. (1945)	10.3	222.6	0.05
4. (1931)	112	21.2	5.3
5. (1942)	520	9.2	58.51
6. (1937)	2.92	3.22	0.91

M-proteinu se stává stále méně obvyklou. První zkušenosti se stanovením volných lehkých řetězců u NSMM publikoval Drayson et al., v jehož souboru 28 nemocných s NSMM 19 nemocných (68 %) vykazovalo elevaci κ nebo λ řetězce se změnou indexu κ/λ , 4 nemocní vykazovali supresi jednoho nebo obou řetězců a 5 nemocných vykazovalo normální hladiny volných lehkých řetězců i indexu κ/λ [6]. Ve studii publikované později Katzmannem et al. bylo vyšetřeno 20 nemocných s NSMM, z toho 5 vyšetřených v době záchytu onemocnění a 15 nemocných již během terapie. Ve skupině jedinců vyšetřených v době diagnózy byla zaznamenána ve všech případech abnormalita volných řetězců, zejména pak indexu κ/λ (100% abnormalita). Ve skupině nemocných v terapii byla pozitivita testu již jen 60% [7]. V našem studovaném souboru byla pozitivita hladin volných lehkých řetězců a indexu κ/λ zaznamenána u 4 ze 6 nemocných (66 %) vyšetřených při diagnóze MM, což odpovídá závěrům Draysona et al. [6]. Jako velmi důležité je nutné podotknout, že všichni tito 4 nemocní měli hladiny dominantního řetězce vysoce nad hranicí 100 mg/l, což je podle platných kritérií hranice definující měřitelné onemocnění [8, 9], a umožňující tak pravidelné sledování onemocnění nejen během terapie (obr. 1), ale i v době remise/relapsu choroby a omezit frekvenci, pro nemocného zatěžující aspirační či histobiopické vyšetření kostní dřeně. Systém Freelite™ tedy umožňuje

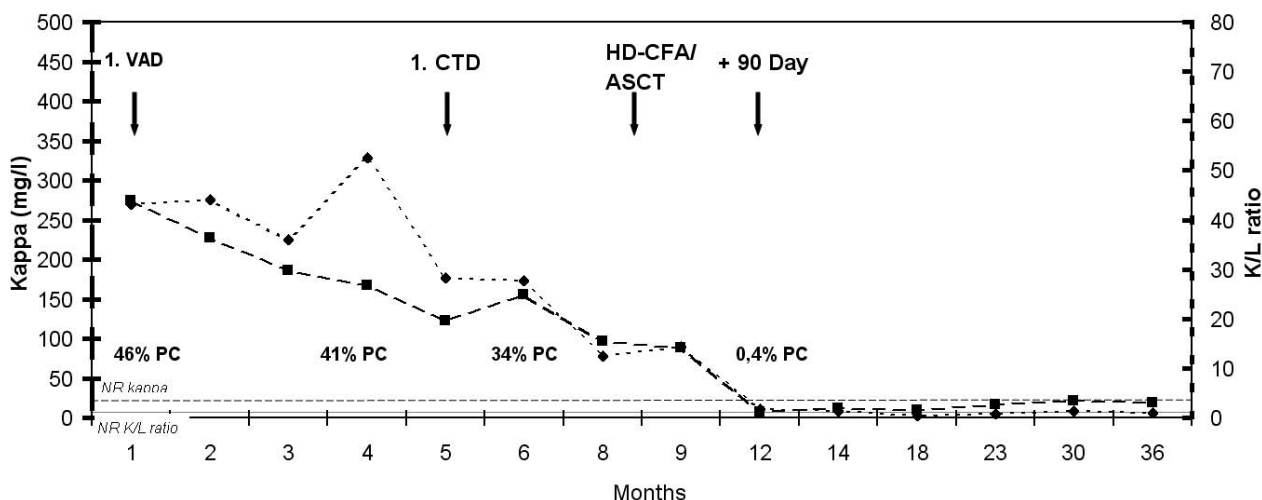


Fig. 1. The course of the disease measured by Freelite™: Nonsecretory multiple myeloma, kappa free, treated by high-dose therapy with autologous stem cell support, afterwards reaching complete remission. (VAD – Vincristine, Adriablastin, Dexametasone; CTD – Cyclophosphamide, Thalidomide, Dexametasone; ASCT – Autologous Stem Cell Transplantation; PC – Plasma Cells).

přidatně identifikovat sekreci volných lehkých řetězců u dříve, podle konvenčních kritérií definovaného nese-kretorického typu MM. Naopak „pravý“ nese-kretorický myelom – tedy onemocnění bez imunofixačního průkazu M-komponenty a s negativitou Freelite™ testu – se stal raritním onemocněním (~ 1 % všech MM) [10].

Závěr

Nefelometrické stanovení sérových hladin volných lehkých řetězců je v současnosti klíčovým a zcela nenahraditelným vyšetřením při diagnóze a zejména při sledování průběhu MM u nemocných zařazených podle konvenčních kritérií do kategorie NSMM.

Literatura

1. **Kyle, A.R., Rajkumar, S.V.** Multiple myeloma. *Blood*, 2008, 111, p. 2962–2972.
2. **The International Myeloma Working Group** Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Brit. J. Haematol.*, 2003, 121, p. 749–757.
3. **Bradwell, A.R.** Serum free light chain measurements move to center stage. *Clin. Chem.*, 2005, 51, 5, p. 805–807.
4. **Ščudla, V., Schneiderka, P., Pika, T., Minařík, J., Bačovský, J., Farbiaková, V.** Klinický význam hodnocení sérových hladin volných lehkých řetězců imunoglobulinu u monoklonálních gamapatií. *Klin. Biochem. Metab.*, 2008, 16, 37, 2, p. 76–83.
5. **Bradwell, A. R.** Normal ranges and reference intervals. In *Bradwell, A.R. Serum free light chain analysis*. Birmingham, UK: The Binding Site, 2008, p. 34–41.
6. **Drayson, M., Tang, L. X., Drew, R., Mead, G. P., Carr-Smith, H., Bradwell, A. R.** Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. *Blood*, 2001, 97, p. 2900–2902.
7. **Katzmann, J. A., Abraham, R. S., Dispenzieri, A., Lust, J. A., Kyle, R. A.** Diagnostic performance of quantitative κ and λ free light chain assays in clinical practice. *Clin. Chem.*, 2005, 51, 5, p. 878–881.
8. **Durie, B. G. M., Harousseau, J.-L., Miguel, J. S. et al.** International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 2006, 20, p. 1467–1473.
9. **Dispenzieri, A., Kyle, R., Merlini, G. et al.** International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*, 2009, 23, p. 215–224.
10. **Shaw, G. R.** Nonsecretory plasma cell myeloma – becoming even more rare with serum free light-chain assay: a brief review. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2006, 130, 8, p. 1212–1215.

Práce byla podpořena IGA MZ CR NR/9500-3, VVZ MSM 619895205.

Do redakce došlo 21. 1. 2010.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Tomáš Pika
III. interní klinika FN Olomouc
I. P. Pavlova 6
775 20 Olomouc
e-mail: tomas.pika@seznam.cz