

Je možný light chain escape bez předchozí hematologické terapie?

Granátová J.¹, Bolková M.¹, Valentová K.², Hanzal V.³, Haber J.⁴, Hachová L.⁵

¹ Oddělení klinické biochemie, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

² Oddělení klinické hematologie, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

³ Nefrologická klinika, IKEM, Praha

⁴ I. interní klinika Všeobecné fakultní nemocnice a 1. LF UK, Praha

⁵ Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky Všeobecné fakultní nemocnice a 1. LF UK, Praha

SOUHRN

Jako light chain escape fenomén (LCE) je označována změna biologického chování nádoru u pacientů s mnohočetným myelomem (MM). Při diagnóze jsou v séru přítomny kompletní monoklonální imunoglobulin (mlg) a monoklonální volné lehké řetězce (mFLC), při relapsu nebo progresi onemocnění dochází k prudkému vzestupu koncentrace pouze mFLC, obvykle při stabilní nebo klesající koncentraci mlg, společně s těžkým orgánovým postižením. Pro časnou diagnostiku LCE u nemocných s MM je doporučováno sériové vyšetřování FLC. LCE byl popsán v literatuře zatím pouze u pacientů po hematologické terapii. V tomto sdělení prezentujeme kazuistiku pacienta vstupně hodnoceného hematologem jako doutnající myelom, bez nutnosti hematologické terapie. Domníváme se, že vývoj nálezu odpovídal kritériím LCE.

Klíčová slova: mnohočetný myelom, light chain escape fenomén, monoklonální imunoglobuliny, volné lehké řetězce imunoglobulinů.

SUMMARY

Granátová J., Bolková M., Valentová K., Hanzal V., Haber J.: Is the light chain escape phenomenon possible without previous hematological therapy?

The light chain escape phenomenon is characterized as a change in tumor biological movement in patient with multiple myeloma. Complete monoclonal immunoglobulin molecules (mlg) together with monoclonal free light chains (mFLC) are present in diagnosis, only mFLC great increase is observed in relapse or disease progression together with heavy organ impairment whether mlg concentration is usually stable or decreasing. Serum FLC monitoring is recommended for early diagnostics LCE phenomenon in patients with MM. To this time LCE phenomenon was described only in patients after hematological therapy. In our report a patient is demonstrated who was initially diagnosed as smoldering myeloma without therapy, in our opinion, development of his next findings fitted LCE criteria.

Key words: multiple myeloma, light chain escape phenomenon, monoclonal immunoglobulins, free light chains of immunoglobulins.

Úvod

Zavedení intenzifikované a biologické léčby do terapie MM zlepšuje léčebné možnosti MM, může však vést k vývoji náhlého nebo neobvyklého relapsu onemocnění, např. extramedulární progresi nebo light chain escape fenoménu (LCE). Jako LCE se označuje změna biologického chování nádoru u pacientů s mnohočetným myelomem – při diagnóze jsou v séru přítomny kompletní monoklonální imunoglobulin (mlg) a monoklonální volné lehké řetězce (mFLC), při relapsu nebo progresi onemocnění dochází k prudkému vzestupu koncentrace pouze mFLC při stabilní nebo klesající koncentraci mlg [5]. U tzv. kompletního LCE prudce stoupají pouze koncentrace mFLC bez vzestupu mlg, u parciálního LCE stoupají koncentrace obou, avšak koncentrace mFLC stoupá výrazně více [3]. Molekulárně biologický podklad LCE dosud není jasně popsán. LCE je vysvětlován dvěma patogenetickými mechanismy, a to přítomností tzv. duální populace v kostní dřeni a/nebo sekundárním selháním IgH exprese. Duální populace představuje

současnou přítomnost 2 subsetů nádorových plazmatických buněk, z nichž jeden produkuje pouze mlg, druhý pouze mFLC; po terapii jeden ze subklonů získá evoluční výhodu [2]. K sekundárnímu selhání IgH exprese dochází nejčastěji reaktivací tzv. switch rekombinace – aberací druhé funkční alely pro syntézu těžkého řetězce IgH (VDJH) na zárodečnou (LC/D-J rekombinace) schopnou produkovat jen lehké řetězce; diskutuje se o vlivu intenzifikované indukční terapie a další terapie při relapsech onemocnění [5]. Guideliness IMWG doporučují pro časnou diagnostiku LCE periodické vyšetřování moče nebo stanovení FLC [6].

LCE byl poprvé popsán prof. Hobbsem v r. 1969 [1] na souboru pacientů s mnohočetným myelomem po terapii cyklofosfamidem a melfalanem jako projev nádorové dediferenciace při progresi onemocnění u 7,1 % nemocných. Ayliffe [2] našel duální populaci v souboru nemocných s MM u 18 % pacientů; u 12 % došlo v průběhu sledování (za 1 měsíc až 6 let) ke změně produkce: nejčastější byla změna mlg → mlg + mFLC (4krát) a mlg + mFLC → mFLC (2krát).

LCE byl pozorován častěji při progresi u nemocných s MM a produkcí mlgA: 15 % mlgA vs 2 % s mlgG – Hobbs [3], respektive 14,8 % mlgA vs 5,3 % mlgG Drayson [4].

Největší soubor pacientů publikoval Kühnemund [5] při retrospektivním sledování (2004–2007) u 2,5 % nemocných (10/407 pacientů s MM, podle koncentrace mlgA hodnocených jako stabilní onemocnění). Vstupně se jednalo o pacienty s rozvinutým onemocněním (klinické stadium podle ISS 9krát II, 1krát III, podle Durie-Salmonovy klasifikace 9krát IIIA, 1krát IIIB, ve věku 37–75 let při diagnóze, 2krát s produkcí mlgA, 8krát s mlgG, 9/10 pacientů byli muži). U všech pacientů předcházela terapie v průměru 6 cyklů, součástí terapie před vývojem LCE byl 7krát thalidomid, 4krát bortezomid, 1krát lenalidomid, 6krát auto-PBSCT. LCE byl pozorován v časovém rozmezí 12–189 měsíců od diagnózy (medián 48 měsíců), s odstupem za 1 měsíc po ukončení terapie až po 8,4 roku v parciální remisi. U všech pacientů došlo při vzestupu koncentrace mFLC k výraznému zhoršení celkového stavu, orgánové postižení se projevilo nejčastěji postižením ledvin (5krát) a skeletu (4krát), zhoršením anémie (3krát), infekčními komplikacemi při neutropenii (1krát), u 1 nemocného byla pozorována extramedulární progresse (abdominální tzv. bulky – disease a diseminace na pleuru), současně byl popsán výrazný nárůst zastoupení plazmatických buněk v kostní dřeni (40–95 %); přežili 4 z 10 pacientů.

Prezentujeme suspektní LCE u pacienta, který byl vstupně hodnocen jako doutnající myelom s produkcí mlgA-K. K vývoji LCE došlo atypicky velmi brzy po stanovení vstupní diagnózy a bez předchozí hematologické terapie.

Kazuistika

Muž (nar. 1955), sledován v období června 2007 až dubna 2008, kdy exitoval.

Z anamnézy: DM II. typu více než 20 let (PAD + inzulinoterapie), dlouhodobě ne zcela uspokojivě kompenzovaný, s orgánovými komplikacemi (chronická renální insuficience, ICHS, st. p. infarktu myokardu, diabetická neuropatie, syndrom diabetické nohy, st. p. amputaci 2 prstů, Charcotta osteoartropatie), arteriální hypertenze, nadváha, dlouhodobě vertebrogenní algický syndrom Th/L páteře, laboratorně subklinická hypothyreóza, incipientní plicní fibróza podle HR-CT, plicní hypertenze, hyperurikémie, dyslipidémie.

Nemocný byl k první hospitalizaci odeslán praktickým lékařem v červnu 2007 pro vysokou sedimentaci (FW 86/h). Tehdy byl poprvé popsán mlgA-K v koncentraci 6,5 g/l, nemocný měl současně vysokou koncentraci mFLC-K, v moči mFLC-K – tabulka 1. V kostní dřeni ze sternální punkce bylo nalezeno 10 % plazmatických buněk (PB), podle FCM 10 % buněk monoklonálního charakteru CD138+CD38+CD56+CD45-, kappa pozitivních. Rentgenologický náález na skeletu nepopisoval ložiskové změny a/nebo osteoporózu, byla normální hladina kalcia, mírná netypická anémie s hemoglobinem 106 g/l a renální insuficience (S-kreatinin 155 μ mol/l) se středně velkou proteinurií,

kteřá podle hodnocení indikátorových proteinů odpovídala pokročilejší sekundární glomerulopatii, v. s. při diabetu a hypertenzi. Nález byl hematologem vstupně hodnocen jako hraniční – MGUS/doutnající myelom, pacient nesplňoval podle konzultace myelomového centra podmínky pro zahájení terapie, byla doporučena observace v intervalu 3 měsíce.

V následujících 6 měsících měl pacient 2 hematologické kontroly: v séru došlo k dvojnásobnému vzestupu koncentrace mFLC-K a K/L, vzestupu koncentrace beta-2-mikroglobulinu o 30 %; mlgA-K byl 5,5 g/l, renální insuficience (eGFR) ani anémie se výrazně nehoršily, byla tendence spíše k makrocytóze (při nesnížené koncentraci folátu a kobalaminu). V kontrolní sternální punkci v prosinci 2007 bylo morfologicky již 12 % PB, podle FCM 12 % buněk monoklonálního charakteru stejného imunofenotypu, náález nebyl hodnocen jako progresse. Myelomové centrum ještě nedoporučovalo zahájit terapii.

V únoru 2008 byl nemocný podruhé hospitalizován pro zhoršení celkového stavu s únavností a dušností, zjištěna progresse anémie (Hb 77 g/l) a renální insuficience (S-krea 177 μ mol/l). Současně byl popsán v séru výrazný, více než 5násobný nárůst koncentrace mFLC za poslední 2 měsíce při poklesu koncentrace mlgA-K (3,5 g/l), více než 4násobný vzestup celkové proteinurie, který velikostí ani složením neodpovídal progresi v rámci poškození při diabetu a hypertenzi; zejména došlo podle vyšetření indikátorových proteinů k nárůstu postižení intersticia ledvin. Bylo vysloveno podezření na postižení ledvin na podkladě light chain deposition disease (LCDD) – tabulka 2, pacient byl objednan do nefrologické ambulance. Na scintigrafickém vyšetření skeletu bylo popsáno ložiskové postižení páteře, obou lopatek a pravé pažní kosti, výsledek však v době dimise nebyl ošetřujícímu lékaři znám.

V mezidobí byla podávána pouze chronická diabetologická a kardiologická terapie a korigována anémie převodem erymas. Potřetí byl pacient hospitalizován za měsíc pod obrazem těžkého levostranného srdečního selhání. Pro hyperhydrataci neustupující po konzervativní terapii a rychlý rozvoj akutního selhání ledvin (S-krea 573 μ mol/l) byl pacient přeložen nejprve na kardiologickou a poté na nefrologickou kliniku a dialyzován. Za hospitalizace byla provedena renální biopsie, morfologický náález odpovídal LCDD v terénu diabetické nefropatie; pacient byl odeslán k terapii na hematologickou kliniku do myelomového centra. Při komplexním vyšetření v rámci restagingu v kostní dřeni ze sternální punkce bylo nalezeno 44 % PB, podle FCM 39 % buněk monoklonálního charakteru CD138++CD38++CD56+CD54+CD45+CD66+, kappa pozitivních, histologicky z trepanobiopsie 80 % infiltrace kostní dřene myelomovými buňkami kappa pozitivními. Při imunofixaci byl prokazatelný pouze gradient mFLC-K, ne mlgA-K. Byla popsána progresse rentgenologického náálezu na skeletu, mírná hyperkalcémie, anémie, renální selhání (S-krea 700 μ mol/l) vyžadující pravidelnou hemodialyzační léčbu.

Nemocný v té době splňoval všechna diagnostická CRAB kritéria (hyperkalcémie, renální insuficience, anémie a osteolýza a/nebo osteoporóza), náález byl hodnocen jako mnohočetný myelom s produkcí pouze mFLC-K, stadia IIIB podle Durie-Salmona, III podle ISS; na přelomu břez-

Table 1. The findings in outpatient department and hospital stays between June 2007 and April 2008

	15.-28. 6. 2007 (1 st hospital stay, dpt. of general medicine)	11. 9. 2007 (hematological outpatient dpt.)	13. 11. 2007 (hematological outpatient dpt.)	4.-7. 2. 2008 (2 nd hospital stay, dpt. of general medicine) 14. 2. 08 (hematolog. outpatient dpt.)	6.-14. 3. 2008 (3 rd hospital stay, dpt of general medicine, dpts. of cardiology, and nephrology)	14.-31. 3. 2008 (4 th hospital stay, hematological dpt.)
S-mIgA-K (g/l)	6.50	6.00	5.50	3.50		IFx negat.
S-mFLC-K (mg/l)	1 267.50	2 675.00	2 790.00	7 950.00		> 175 mg/l (M-protein in CZE 5,3 g/l) K total 17.90 g/l
S-FLC-L (mg/l)	22.30	21.40	22.80	18.50		61.10
S-K/L ratio	56.84	125.00	122.37	429.73		
S-IgG (g/l)	8.99	9.00	8.1	8.0		10.40
S-IgM (g/l)	0.55	0.60	0.65	0.33		0.49
S-total protein (g/l)	70.00	70.00	67.00	66.00	63.00	69.40
S-beta-2-microglobulin (mg/l)		5.65	7.65			
S-creatinine (µmol/l)	155	122	117	177	125 .. 573	700 (after HD: 400)
eGFR (ml/s/1,73 m²)	0.72	0.95	0.99	0.53	0.92... 0.23	< 0.12
total protein in urine (g/l)	0.99	0.94	2.85	3.79		
total protein in urine (g/mol creat.)	122.22	223.80	527.78	653.45		
S-Ca (mmol/l)	2,40			2,61		2,71
haemoglobin (g/l)	106	103	97	71	73 ... 88	73
MCV (fl)	94.30	100.50	99.70	105	92.50	91.70
plazmocyte count (%): bone marrow aspiration morphology/FCM	10/10 CD138+CD38+ CD56+CD45-/K+		12/12 the same qualitative finding, without progression			44/39 trepanobiopsy: 80% K+, CD138++CD38++ CD56+CD54+CD45+ CD66+/K+
FW	80/128			96/123		
bone	X-rays: without osteolytic lesions or osteoporosis			scintigraphy: Th12-L1 spondyles, ribs, P scapula		X-rays: cranium, sca- pula, clavicles, Th-L spondyles, ribs, long bones (femur, humerus)

S – serum; serum + urine protein electrophoresis and serum + urine immunofixation are put at the author

na a dubna 2008 byla zahájena terapie cyklofosfamidem a dexametazonem. Po dvou cyklech terapie v průběhu hemodialýzy náhle pacient upadl do hemoragického šoku, zjištěna ulcerace na přední stěně žaludku s masivním krvácením, provedena resekce žaludku z vitální indikace. Během pobytu na KAR se rozvinulo multiorgánové selhání s alterací ledvin, oběhu a jater s nutností kontinuální eliminační metody (CVVHDF) a masivní podpory oběhu katecholaminy. Stav byl komplikován rozvojem těžké neutropenie po chemoterapii. Pacient v kómatu (GCS 3) po 16 dnech pobytu na KAR exitoval pod obrazem terminální bronchopneumonie, 1 měsíc po restagingu, celkově 10 měsíců od stanovení vstupní diagnózy.

CD138+CD38+CD56+CD45-/K+→
D138++CD38++CD56+CD54+CD45+CD66+/K+),
tak kvantitativně (více než 6násobný vzestup koncentrace mFLC-K a 7,5násobný vzestup poměru K/L v séru s poklesem koncentrace mIgA-K (viz tabulka 1 a obrázek 1).

2. Současně se výrazně zhoršil klinický stav, s progresí orgánového postižení (ledviny, skelet, křetvorba) a hematologickou progresí (nárůst infiltrace kostní dřenež monoklonálními plazmatickými buňkami). V souladu s publikovanými epidemiologickými údaji [3, 4, 5] plazmatické buňky pacienta produkovaly vstupně mIgA-K. Na rozdíl od pacientů v prezento-

Table 2. Total protein in urine and its compounds between June 2007 and February 2008

	Total protein			Albumin (mg/g creat.)	IgG (mg/g creat.)	a1m (mg/g creat.)	Interpretation
	(g/l)	(g/mol creat.)	(g/g creat.)				
21.6. 07	0.99	122.22	1.08	1004.9	59.10	25.40	secondary glomerulopathy (glomerular non-selective proteinuria with slightly secondary interstitial impairment, glomerular hematuria)
11.9. 07	0.94	223.80	1.98	1580.30	88.10	63.60	progression: total protein +80%, glomerular +30-50%, interstitial +150% ethiology: subcompensated diabetes? hematological progression? both?
14.2. 08	3.79	653.45	5.78	2834.50	130.40	143.50	next progression: total protein +220%, glomerular +80%, interstitial +120% development not fit usual renal impairment in diabetes and hypertension, possible light chain deposition disease?

(a1m: alpha-1-microglobulin, reference ranges: total protein ≤ 11.3 g/mol urine creatinine ($\leq 0,08$ g/g creat.), albumin ≤ 20 mg/g, IgG ≤ 10 mg/g, a1m ≤ 14 mg/g urine creatinine [see in 7])

Výsledky pacienta při kontrolách a hospitalizacích v průběhu června 2007 až dubna 2008 – viz tabulka 1 a obrázek 1.

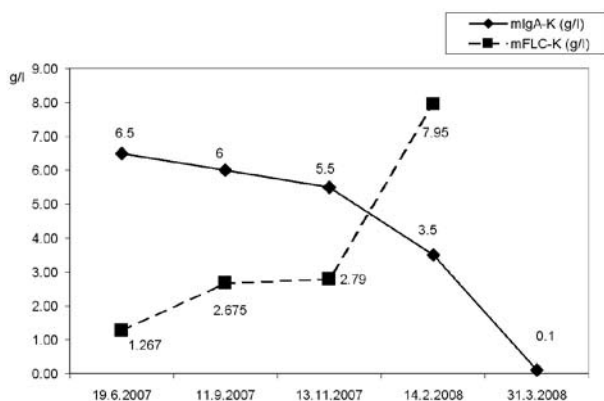


Fig. 1. Serum mIgA-K and mFLC-K concentration between June 2007 and March 2008

Diskuse

Domníváme se, že pacient splňoval kritéria LCE:

1. V průběhu onemocnění došlo ke změně produkce jak kvalitativně (mIgA-K + mFLC-K → mFLC-K; imunofenotypizačně

vaných souborech [1, 3, 4, 5] došlo ke zhoršení před zahájením hematologické terapie. Nepodařilo se nalézt eventuální vyvolávající faktor – pacient neprodělal infekci, kromě chronické kardiologické a diabetologické medikace neužíval biologickou terapii, pouze v prvních 6 měsících se podrobil 4 rentgenovým vyšetřením (2krát hrudník, skelet, kloub na palci nohy). Pacient byl řádně sledován – vzhledem k rizikovému vstupnímu nálezu po 3 měsících, vždy byla provedena elektroforéza séra a moče, stanoveny FLC v séru, indikátorovými proteiny byla monitorována jeho proteinurie v čase (viz tab. 2); v prvních 6 měsících se vzhledem k vývoji nálezu podrobil dvěma sternálními punkcím, plánovaná třetí v březnu 2008 nebyla provedena pro interní komplikace (srdeční selhání). Bylo poukazováno na laboratorní progresi nálezu a na podkladě progresu postižení ledvin bylo vysloveno podezření na LCDD ještě před provedením renální biopsie. Domníváme se, že se v tomto případě jednalo o souhru více okolností: pacient byl polymorbidní, vstupně obtížněji klasifikovatelný podle tzv. kritérií CRAB pro symptomatický myelom – měl hraniční počet monoklonálních plazmatických buněk v kostní dřeni, nebyla hyperkalcémie ani postižení skeletu, anémie byla hraniční (Hb 106 g/l), podle hematologa netypická – charakteru anémie chronických onemocnění, opakovaně normál-

ní koncentrace sérového železa (19,3–23,9 $\mu\text{mol/l}$) a transferinu (2,0–2,4 g/l) s vysokou koncentrací ferritinu (1361–1405 $\mu\text{mol/l}$), se sklonem k makrocytóze při nesnížené koncentraci kobalaminu a folátu v séru; nebyla hypogamaglobulinémie, postižení ledvin bylo přisuzováno více než 20 let trvajícím diabetu II. typu dlouhodobě neuspokojivě kompenzovanému a hypertenzi. Při retrospektivním hodnocení nálezů je možné vyslovit domněnku, že již v době diagnózy se mohlo jednat o symptomatický myelom s biklonální produkcí (mIgA-K a mFLCK), s agresivní kinetikou, ne o doutnajícím myelom. Tomu by nasvědčovala i rychlá progresse nálezů v čase. Není však jasné, co vedlo ke změně produkce při progresi. Je diskutabilní, zda tedy neměla být zahájena terapie již při diagnóze v červnu 2007 nebo v prosinci 2007 při prvních známkách laboratorní progresse (dvojnásobný vzestup koncentrace mFLC-K a K/L a mírný nárůst počtu monoklonálních plazmatických buněk v kostní dřeni), konzultované myelomové centrum však zahájení terapie nedoporučovalo a další progresse onemocnění byla příliš rychlá.

Závěr

LCE fenomén nemusí být pozorován pouze jako atypický relaps u pacientů s MM po hematologické terapii, může souviset také s progresí onemocnění, předchozí hematologická terapie není podmínkou jeho vzniku. Pro časnou diagnostiku je nezbytná multioborová spolupráce; je přínosná sériová elektroforéza séra (eventuálně moče) a současně stanovení FLC v séru, sledování renálních parametrů, změn na skeletu; u nemocných s postižením ledvin může být výhodou hodnocení vývoje složení proteinurie.

Literatura

1. **Hobbs, J. R.** Growth Rates and Response to Treatment in Human Myelomatosis (CPA, Melphalan). *Brit. J. Haematol.*, 1969, 16, p. 607–617.
2. **Ayliffe, J. M., Davies, F. E., de Castro, D. et al.** Demonstration of changes in plasma subsets in MM. *Hematologica*, 2007, 92, 8, p. 1135–1138.
3. **Hobbs, J. A. R., Sharp, K., Harding, S. et al.** Changes in M-protein at MM relapse. *Clin. Lymphoma Myeloma*, 2009, 9, p. A162a.
4. **Drayson, M. T., Morgan, G. J., Jackson, G. H. et al.** Prospective Study of sFLC and Other M-protein Assays: When and How to Measure Response? *Clin. Lymphoma Myeloma*, 2009, 9, p. A346a.
5. **Kühnemund, A., Liebisch, P., Bauchmüller, K. et al.** „Light-chain-escape-multiple myeloma“ – an escape phenomenon from plateau phase: report of the largest patient series using LC-monitoring. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2009, 135, p. 477–484.
6. **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.
7. **Hofmann, W., Rossmüller, B., Guder, W. G., Edel, H. H.** A New Strategy for Characterizing Proteinuria and Hematuria from a Single Pattern of Defined Proteins in Urine. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 1992, 30, p. 707–712.

Do redakce došlo 19. 2. 2010.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Jana Granátová
Oddělení klinické biochemie
Fakultní Thomayerova nemocnice Praha
Václavská 800
140 59 Praha 4
e-mail: jana.granatova@ftn.cz