

## Zdvojené paraproteinémie – krátké sdělení

Tichý M.<sup>1</sup>, Vávrová J.<sup>1</sup>, Maisnar V.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>II. interní klinika, OKH, LF UK a FN Hradec Králové

### SOUHRN

Pro ověření frekvence výskytu zdvojených paraproteinémií jsme analyzovali soubor 500 paraproteinémií, které jsme nově prokázali během 46 měsíců. Zdvojenou paraproteinémií, tj. takovou, u níž se paraproteiny liší typem lehkých řetězců, třídou těžkých řetězců imunoglobulinů nebo oběma těmito znaky, jsme prokázali celkem ve 27 pozorováních, tj. v 5,4% frekvenci. Z klinického hlediska šlo v 52% o BGUS (biclonal gammopathy of undetermined significance), v 18% o mnohočetný myelom a ve 30% o jiné lymfoproliferativní onemocnění.

*Klíčová slova:* zdvojená paraproteinémie, biklonální gamapatie, elektroforéza, imunofixace.

### SUMMARY

**Tichý M., Vávrová J., Maisnar V.: Double paraproteinemia – short communication**

We analyzed group of 500 paraproteinemias for presence double paraproteinemias, which were newly proved in our laboratory during 46 months. Double paraproteinemias were confirmed in 27x (5.4 %) cases. They were in 52 % patients with BGUS (biclonal gammopathy of undetermined significance), in 18 % with multiple myeloma and in 30 % with other lymphoproliferative diseases.

*Key words:* double paraproteinemia, multiple paraproteins, biclonal gammopathy, electrophoresis, immunofixation.

### Úvod

Séra nemocných s gamapatiemi obvykle vykazují přítomnost jednoho, elektroforeticky a antigeně homogenního imunoglobulinu. Imunochemická homogenita tohoto proteinu byla použita k definici monoklonality produkujících maligních plazmatických buněk.

Biklonální gamapatie (nebo lépe zdvojené paraproteinémie) sice nejsou příliš časté, ale nejsou ani raritní. Dříve byly ve velkých souborech gamapatií prokazovány asi v 1% frekvenci, nyní s použitím citlivějších laboratorních metod jsou prokazovány častěji, obvykle ve 3–5% [1, 3, 4]. Většinou se jedná o „biclonal gammopathy of undetermined significance“ (BGUS) [3]. Termín „biklonální“ přitom vždy neznamená, že se jedná o produkci M-proteinů dvěma separátními klony plazmatických buněk, může se také jednat o nekompletní přepnutí (immunoglobulin class switching) třídy Ig jednoho klonu plazmatických buněk. Evidentním důkazem skutečnosti, že se jedná o produkci dvou separátních klonů, je přítomnost rozdílných typů lehkých řetězců [6]. Většina popsaných pozorování má však stejný typ lehkých řetězců s dvěma rozdílnými typy těžkých řetězců nebo s rozdílnými podtřídami těžkých řetězců [2]. Některé třídy těžkých řetězců jsou prokazovány u zdvojených paraproteinémií ve vyšší frekvenci než jiné. V předloženém sdělení ukazujeme výskyt a typy zdvojených paraproteinémií, které jsme prokázali v souboru 500 monoklonálních gamapatií.

### Zkoumaný soubor a výsledky

Pro výskyt zdvojených paraproteinémií jsme zkoumali náhodný soubor 500 paraproteinémií, které jsme nově prokázali v průběhu 46 měsíců (od května

2003 do dubna 2007). Zdvojenou paraproteinémií, tj. takovou, která se liší antigením typem lehkých řetězců, nebo třídami těžkých řetězců nebo oběma znaky, tj. jak lehkými, tak i těžkými řetězci jsme prokázali 27krát (5,4 %), jednalo se o 20 mužů ve věku  $65 \pm 12,9$  roků a 7 žen ve věku  $76,7 \pm 9,8$  let (tab. 1). Z klinického hlediska bylo 18 % nemocných s mnohočetným myelomem, 52 % s BGUS a 30 % s jiným lymfoproliferativním onemocněním. Do souboru zdvojených paraproteinémií nezahrnujeme zdvojené M-gradienty tvořené stejnými paraproteiny, které jsme zjistili 14krát.

**Table 1.** Double gammopathies in group of 500 paraproteinemias

Type of paraproteins	Number
IgG-lambda + IgM-kappa	7
IgG-kappa + IgM-kappa	5
IgG-kappa + IgG-lambda	5
IgG-kappa + lambda free	2
IgA-kappa + IgA-lambda	1
IgG-lambda + IgA-lambda	1
IgG-kappa + IgA-kappa	1
IgM-kappa + IgM-lambda	1
IgA-lambda + IgG-kappa	1
IgM-kappa + IgA-lambda	1
IgG-kappa + IgM-lambda	1
IgA-kappa + IgG-lambda	1
Total	27 (5.4 %)

Stejně tak do souboru nezahrnujeme nejčastější formu dvou gradientů paraproteinů, vyskytující se obvykle v séru nemocných mnohočetným myelomem, zapří-

činěnou přítomností kompletní molekuly paraproteinu a nadprodukcí monoklonálních lehkých řetězců stejného typu jako u kompletního monoklonálního imunoglobulinu, kterou jsme ve zkoumaném souboru prokázali 47krát.

## Diskuse

U zdvojených paraproteinémií jsou některé třídy těžkých řetězců pozorovány ve vyšší frekvenci než jiné. Nejčastěji jde o kombinace IgG-IgM, což se potvrdilo i v našem souboru. Dále pak IgG-IgG, IgG-IgA [6]. Tyto paraproteiny mohou reprezentovat jeden klon B-lymfocytů, který produkuje dva rozdílné konstantní regiony těžkého řetězce (podobně jako při vývoji B-buňky v ontogenezi, kdy IgM a těžký řetězec jiné Ig třídy jsou současně přítomny na povrchu B-buňky). Pro pozorování dvou paraproteinů se stejným antigenním typem lehkých řetězců bychom proto měli používat spíše termín „zdvojené gamapatie“. Tento termín odráží fakt, že jsou pozorovatelné dva rozdílné proteiny. To ale vždy neznamená, že jde o výsledek produkce dvou separátních klonů. Naproti tomu termín „biklonální“ značí, že nádor z plazmatických buněk vznikl ze dvou separátních klonů B-lymfocytů [6]. Ty mají vždy rozdílné variabilní úseky a mohou mít i rozdílné antigenní typy lehkých řetězců. To však není důvod při klinicko-laboratorním testování určovat variabilní část řetězců monoklonálních imunoglobulinů, protože klinický význam průkazu zdvojení paraproteinů většinou není znám. Nejčastěji se jedná o MGUS (BGUS), mnohočetný myelom nebo jiné lymfoproliferativní onemocnění. Také oligoklonální expanze, často pozorovaná u infekcí, může vést k produkci dvou, tří i více M-gradientů. Není jasné, zda jeden z těchto gradientů se stane prominentním a změní se v M-protein [9]. U těchto stavů proto doporučujeme opakovat klinické a laboratorní vyšetření každé 3–6 měsíců. Pruzanski et al. [8] popsali 4 pozorování kombinace „myelom-makroglobulinémie“, s variabilní klinickou symptomatologií. Jeden paraprotein je většinou dominantní a variabilní, druhý je většinou konstantní a relativně neměnný. U zdvojených paraproteinémií převažují BGUS, což je rovněž ve shodě s výsledky našeho pozorování. Klinické nálezy u biklonálních gamapatií jsou obdobné jako u monoklonálních gamapatií. Někdy jsou rezeznatelné dva M-gradients již při elektroforéze, ale často je druhý paraprotein identifikován až citlivější imunofixační elektroforézou. Při dlouhodobém sledování může dojít i k vymizení jednoho z paraproteinů [1, 5, 7]. Klinicky sice není rozdíl mezi biklonálními a monoklonálními gamapatiemi, přesto u nemocných mnohočetným myelomem s biklonální gamapatií je důležité sledovat během vývoje onemocnění oba klony, protože klinická odpověď těchto dvou klonů může být asynchronní.

## Závěr

Multiklonální, pluriklonální gamapatie – většinou se jedná o biklonální (zdvojené) gamapatie. Ve velkých souborech paraproteinů se vyskytují v 5% frekvenci a nejčastěji se jedná o BGUS. Klinicky není rozdíl mezi mono- a biklonální gamapatií, ale je zapotřebí sledovat vývoj obou paraproteinů, zejména u nemocných mnohočetným myelomem, protože může být pozorována asynchronní klinická odpověď. Jeden z paraproteinů bývá dominantní a variabilní, druhý v nižší koncentraci bývá relativně neměnný. Popsány jsou všechny možné kombinace monoklonálních imunoglobulinů různých tříd a antigenních typů lehkých řetězců. Jeden z paraproteinů může časem i vymizet. Vhodnější je namísto „biklonální gamapatie“ používat název „zdvojená paraproteinémie“. Někdy je zdvojená paraproteinémie zjištěna již při elektroforéze, jindy až při imunofixaci.

## Literatura

1. Nilsson, T., Norberg, B., Rudolphi, O., Jacobsson, L. Double gammopathies: Incidence and clinical course of 20 patients. *Scand. J. Haematol.*, 36, 1986, 1, p. 103–106.
2. Keren, D. F. *Protein Electrophoresis in Clinical Diagnosis*. Arnold: London, 2003, p. 402.
3. Kyle, R. A., Lust, J. A. Monoclonal Gammopathies of Undetermined Significance. *Seminars of Hematology*, 26, 1989, 3, p. 176–200.
4. Pontet, F. A date for 3000 monoclonal immunoglobulin cases and new classification. *Clin. Chim. Acta*, 355, 2005, p. 13–21.
5. Kyle, R. A. The Monoclonal Gammopathies. *Clin. Chem.*, 40, 1994, 11, p. 2154–2161.
6. Weinstein, S., Jain, A., Bhavagan, N. V., Scottolini, A. G. Biclinal IgA and IgM Gammopathy in Lymphocytic Lymphoma. *Clin. Chem.*, 30, 1984, 10, p. 1710–1712.
7. Pizzolato, M., Bragantini, G., Bresciani, P., Pavlovsky, S. et al. IgG 1 – kappa biclinal gammopathy associated with multiple myeloma suggests a regulatory mechanism. *Brit. J. Haematol.*, 102, 1998, p. 503–508.
8. Pruzanski, W., Underdown, B., Silver, E. H., Katz, A. Macroglobulinemia myeloma double gammopathy. *Am. J. Med.*, 57, 1974, p. 259–266.
9. Maisnar, V., Tichý, M., Smolej, L., Žák, P., Radocha, J., Palička, V., Malý, J., Bláha, V. Isotype class switching after transplantation in multiple myeloma. *Neoplasma*, 2007, 54, 3, p. 225–228.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MZO 00179906 a granty IGA MZČR NS 10387-3/2009 a IGA MZČR 10406-3/2009.

Do redakce došlo dne 22. 2. 2011.

Adresa pro korespondenci:  
Prof. RNDr. Miloš Tichý, CSc.  
ÚKBD LF UK a FN Hradec Králové  
Sokolská 581  
500 05 Hradec Králové  
e-mail: tichy@fnhk.cz