

## Klinická problematika IgM monoklonálních gamapatií

Pika T.<sup>1</sup>, Flodr P.<sup>2</sup>, Novák M.<sup>3</sup>, Lochman P.<sup>4</sup>, Látalová P.<sup>2</sup>, Minařík J.<sup>1</sup>, Ščudla V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>III. interní klinika – NRE, LF UP a FN Olomouc

<sup>2</sup>Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc

<sup>3</sup>Hematoonkologická klinika, FN Olomouc

<sup>4</sup>Oddělení klinické biochemie, FN Olomouc

### SOUHRN

Monoklonální gamapatie, které jsou spojené s přítomností IgM paraproteinu, představují heterogenní skupinu onemocnění. Monoklonální gamapatie nejistého významu (MGUS) IgM typu představuje potenciálně maligní jednotku s rizikem neoplastické transformace v jiný typ lymfoproliferace, nežli je tomu u MGUS s jiným izotypem paraproteinu, zejména pak ve Waldenströmovu makroglobulinémii, nejčastější typ zhoubné IgM monoklonální gamapatie. Jde o lymfoproliferativní onemocnění charakteru lymfoplazmocytárního lymfomu s produkcí IgM paraproteinu. Onemocnění je relativně indolentní, léčbu vyžaduje v případech výrazné expanze nádorového klonu či přítomnosti symptomů, které jsou spojeny s vysokou hodnotou nebo určitými kvalitativními charakteristikami IgM paraproteinu. IgM mnohočetný myelom a IgM AL amyloidóza představují vzácné jednotky, na které je třeba brát ohled v rámci diferenciální diagnostiky IgM paraproteinémií. Odlišení jednotlivých stavů bývá někdy obtížné a vyžaduje spolupráci řady medicínských odborníků.

*Klíčová slova:* IgM, monoklonální gamapatie nejistého významu, mnohočetný myelom, amyloidóza, Waldenströмова makroglobulinémie.

### SUMMARY

**Pika T., Flodr P., Novák M., Lochman P., Látalová P., Minařík J., Ščudla V.: Clinical Problems of IgM Monoclonal Gammopathies**

Monoclonal gammopathies associated with presence of IgM paraprotein form a heterogeneous group of diseases. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) of IgM type presents a potentially malignant condition with a risk of neoplastic transformation into a different type of lymphoproliferative disorder than the forms of MGUS with other paraprotein isotypes. Most often it transforms into Waldenström's macroglobulinemia, which is a lymphoproliferative disorder (lymphoplasmacyte lymphoma) with the production of IgM paraprotein. The disease is relatively indolent, requiring systemic treatment only in the case of significant tumor clone burden together with the presence of symptoms associated with high levels or certain qualitative characteristics of IgM protein. IgM multiple myeloma and IgM AL amyloidosis are rare disorders in the differential diagnostics of IgM paraproteinemia. Differentiation of individual conditions can be difficult, and requires the cooperation of several specialists.

*Key words:* IgM, monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, amyloidosis, Waldenström's macroglobulinemia.

## Úvod

Imunoglobulin třídy IgM (IgM) je evolučně nejstarším izotypem imunoglobulinu a je přítomen u všech obratlovců. Přirozené molekuly IgM jsou zodpovědné za časnou protilátkovou odpověď vůči antigenním inzultům, specifické IgM (při T-dependentním vývoji B-lymfocytů) pak za obranu vůči konkrétním antigenům. Poměrně široké reaktivní spektrum epitopů dovoluje přirozeným protilátkám účinně bojovat vůči antigenům, se kterými se doposud organismus nesetkal a překlenout dobu, dokud imunitní systém neaktivuje specifickou obrannou odpověď. Je známo, že přirozené IgM protilátky hrají významnou roli v udržování homeostázy tkání, neboť napomáhají účinnému odstraňování apoptotických buněk vazbou na neo-antigeny, které jsou během apoptózy exprimovány na buněčném povrchu či na strukturách cytosolu (fosforylcholin, malondialdehyd, kardiolipin, annexin IV a další). V současné době je studována i imunomodulační funkce u zánětlivých a autoimunitních onemocnění. Bylo prokázáno, že

u řady onemocnění (systémový lupus erytematodes, Alzheimerova choroba) mají protektivní charakter a tlumivý vliv na aktivitu onemocnění. Nejznámější vrozenou poruchou syntézy IgM molekuly je hyper IgM syndrom (X- vázaný či autosomálně recesivně dědičný) charakterizovaný ovlivněním izotypového přesmyku imunoglobulinů z důvodu defektu CD40/CD40ligand signální cesty (T-dependentní vývoj B-lymfocytů s následnou syntézou specifických protilátek) [1,2].

IgM molekula zaujímá nejčastěji konformaci pentameru s molekulární hmotností přibližně 925 kDa. Momomerická forma bývá méně častá, naopak za abnormálních podmínek má někdy tendenci tvořit složitější polymery. IgM molekuly jsou z 80 % přítomny v organismu intravaskulárně, často jsou glykosylovány a často mají kryoprecipitační vlastnosti. Vzhledem k těmto skutečnostem a konformaci molekuly IgM mají poměrně významné onkotické vlastnosti, což v případě vysokých koncentrací ovlivňuje intravaskulární tlak a může být i příčinou hyperviskózního syndromu snáze nežli v případě molekul IgG či IgA [3]. Pro stanovení

hladin polyklonálních molekul IgM se využívá nefelometrických či turbidimetrických technik, principem reakce polyvalentních antisér se specificitou vůči těžkým řetězcům třídy M. V případě detekce monoklonálního imunoglobulinu (MIg) IgM je nejčastěji využíváno gelové či kapilární zónové elektroforézy pro kvantifikaci s typizací imunofixační elektroforézou. Je známo, že stanovení IgM molekul je vzhledem k výše uvedeným vlastnostem často problematické, proto je doporučováno pro pravidelné sledování nemocných s využitím stejné laboratorní techniky [4, 5]. Nejnovějším testem ve spektru vyšetření MIg je systém HevyLite™, principiálně založený na užití dvojice specifických protilátek proti junkčním epitopům mezi doménami těžkého a lehkého řetězce v konstantní oblasti řetězců imunoglobulinu, nicméně praktické využití pro izotyp IgM je zatím předmětem studií [6].

Monoklonální IgM u řady onemocnění figuruje jako autoproti látka proti erytrocytům či trombocytům (sekundární autoimunitní hemolytická anémie či trombocytopenie), často může hrát roli i jako protilátka proti gangliosidům myelinových pochev, nejčastěji glykoproteinu MAG (myelin associated glycoprotein/ anti-MAG protilátka), což často vede k neurologickému postižení nejčastěji formou symetrické distální polyneuropatie se senzorickou ataxií [7].

Náplní tohoto sdělení je upozornit na klinické jednotky charakterizované přítomností monoklonálního imunoglobulinu typu M.

## Monoklonální gamapatie nejistého významu IgM izotypu

Jako monoklonální gamapatie nejistého významu (MGUS) je označován klinicky bezpříznakový stav, charakterizovaný přítomností MIg v kvantitě < 30 g/l, méně jak 10 % klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni a absencí orgánového postižení „CRAB“ (hyperkalcémie, renální nedostatečnost, anémie a postižení kostí). Ve vztahu k IgM izotypu je často definice modifikována o kritéria < 10 % lymfoplazmocytárních elementů v kostní dřeni a nepřítomnost B-symptomů (noční poty, úbytek na váze, febrilie), lymfadenomegalie, hepatosplenomegalie a projevů hyperviskózního syndromu. MGUS podtřídy IgM představuje přibližně 15-20 % všech případů MGUS, v ~ 70 % se jedná o izotyp IgM s lehkým řetězcem  $\kappa$ . Na rozdíl od IgG a IgA MGUS, které vycházejí ze zralých, somaticky mutovaných plazmocytů (proběhlý izotypový přesmyk) a které přibližně v 50 % vykazují translokace v oblasti *IgH* genu, IgM izotyp vychází ze somaticky mutovaných B-lymfocytů germinálních center, u kterých ještě izotypový přesmyk tříd imunoglobulinů neproběhl a u kterých tudíž mutace *IgH* genu nejsou detekovány. Proto se IgM MGUS fenotypově velmi liší [8, 9].

Riziko maligní transformace představuje ~ 1,5 % ročně, resp. 10 % během 10 let, což je relativně vyšší než v případě IgG a IgA MGUS. Nejčastější typ maligní evoluce představuje Waldenströmova makroglobulinémie (WM), následována non-Hodgkinovými lymfomy, chronickou lymfocytární leukémií a AL amyloidózou.

Medián doby do maligní transformace ve WM představuje 8 let. Nejvýznamnější rizikové faktory jsou hladina albuminu a výše MIg v době diagnózy, přičemž riziko maligní transformace v následujících 10 letech představuje 14 % u jedinců s hodnotou MIg < 5 g/l, v případě jedinců s hladinami > 25 g/l riziko představuje již 41 % [8-10]. Doporučení pro pravidelné sledování jedinců s MGUS není zcela jednoznačné. Je nutné upozornit nemocného na možný vývin atypických symptomů jako je horečka, noční poty, úbytek na váze či slabost s nutností okamžité informace ošetřujícího lékaře. Skupina z Mayo Clinic uvádí následující doporučení. První kontrola po stanovení diagnózy MGUS je doporučována v intervalu 6 měsíců, z důvodu časného podchycení vývinu MW. Pokud je nemocný stabilní a kvantita MIg nepřekračuje 15 g/l, je možné nemocného sledovat v 3 až 5 letých intervalech, naopak pokud kvantita MIg přesahuje 15 g/l, nemocný by měl být sledován v ročních intervalech [9]. IgM MGUS jako „nemaligní“ entita může být příčinou řady dalších onemocnění jako kryoglobulinémie, neuropatie či autoimunitní hemolytická anémie. V tomto případě je nutný přísně individuální přístup s posouzením diferenciativně diagnostických a léčebných aspektů daného onemocnění.

## AL amyloidóza asociovaná s IgM imunoglobulinem

AL (light chain, dříve primární) systémová amyloidóza je systémové nebo orgánově limitované onemocnění patřící do skupiny monoklonálních gamapatií resp. plazmocelulárních dyskrázií. Přibližně v 10-20 % případů bývá asociována s mnohočetným myelomem nebo WM, incidence je přibližně 5-12 nemocných na milion obyvatel za rok. Onemocnění je charakterizované extracelulární depozicí insolubilních fibril tvořených fragmenty nebo kompletními molekulami monoklonálních lehkých řetězců imunoglobulinů produkovaných klonální plazmocelulární populací, což vede k následné tkáňové dezorganizaci a poruše funkce postižených orgánů – nejčastěji ledvin, srdce, jater a periferního nervového systému. Z celého spektra AL amyloidóz představuje IgM AL asi jen 4,4 až 7 % nemocných, v 20 % bývá asociována s MW, ve 40 % bývá v kostní dřeni detekována jiná lymfo- resp. plazmocytární populace. Nemocní s IgM AL vykazují oproti jiným typům AL vyšší incidenci srdečního a plicního postižení, stejně tak i postižení lymfatických uzlin bývá častější. Nemocní rovněž častěji trpí projevy polyneuropatie, v tomto případě však vyvstává otázka, do jaké míry je postižení způsobené depozicí amyloidu, neboť u části nemocných s IgM AL byla zjištěna pozitivita anti-MAG protilátek. Léčba IgM AL je identická s jinými typy AL, v případě asociace s MW či jiným lymfoproliferativním onemocněním představuje hlavní aspekt léčba základního onemocnění. Je nutno podotknout, že v případě asociace s MW, vzhledem k indolentnímu charakteru této nemoci, je dominantní příčinou úmrtí postižení organismu spojené s AL, nikoliv samotná MW [11, 12].

## IgM mnohočetný myelom

Mnohočetný myelom secernující molekulu IgM patří mezi raritní onemocnění a představuje ~ 0,3 – 1 % všech případů myelomu. IgM MM představuje specifickou jednotku a při absenci orgánového postižení ve smyslu osteolytických kostních lézí bývá rozlišení od jiných typů IgM gamapatií obtížné. Samotné morfologické resp. cytologické odlišení IgM MM od MW bývá problematické, neboť myelomová populace u ~40 % pacientů s IgM MM vykazuje lymfoplazmocytární charakter. Myelomové buňky klasicky nesou povrchové znaky CD38 a CD138, často však bývá pozitivita i znaků charakteristických pro B-lymfocytární linii. Pozitivita znaků CD19 a CD20 bývá nalézána až u 67 % resp. 40 % nemocných. U většiny myelomových buněk bývá rovněž negativita znaku CD45, naopak u IgM MM bývá přítomnost znaku nalézána až u 47 % nemocných. Stejně tak bývá častá negativita znaku CD56. Tento fakt rovněž představuje diagnostický problém [13, 14]. Naopak jako velmi přínosná se jeví v diferenciální diagnostice cytogenetická a molekulárně biologická analýza. Bylo zjištěno, že převážná část nemocných s IgM MM nese translokaci *IgH* genu, zejména pak t(11;14), která je spojena s aberantní expresí cyklinu D1. Předchozí práce potvrdily, že t(11;14) je dominantní translokací u nesekretorického, IgE ale i IgM myelomu a je spojena s častou expresí znaku CD20 a lymfoplazmocytoidním fenotypem myelomových buněk [15]. Ve velmi omezené míře byly detekovány i jiné translokace zahrnující *IgH* lokus, a to t(4;14) a t(14;16) [16,17]. Vzhledem k výše uvedenému se jeví imunohistochemická pozitivita cyklinu D1 jako jeden ze zásadních aspektů k odlišení IgM MM od WM [13,17]. Léčebné výsledky nemocných s IgM MM jsou srovnatelné s ostatními typy MM [18].

## Waldenströмова makroglobulinémie

Waldenströмова makroglobulinémie (WM) je vzácné maligní, avšak relativně indolentní B-lymfoproliferativní onemocnění, které je charakterizované infiltrací kostní dřeni nádorovými buňkami lymfoplazmocytárního lymfomu a produkcí IgM Mlg. Infiltrace má nejčastěji intertrabekulární intersticiální, difuzní či nodulární charakter, méně častá je paratrabekulární infiltrace, a je tvořena malými lymfocyty s plazmocytoidní resp. plazmatickou diferenciací s charakteristickou zónací na lymfoidní a plazmocytoidní populaci buněk [19]. Plazmocytoidní populace obsahuje typicky Russellova a Dutcherova tělíška. Imunohistochemicky je zónace znázornitelná průkazem CD20 (označuje lymfoidní populaci) a průkazem CD138 s monotypií  $\kappa/\lambda$ , které označují plazmocytoidní populaci. Obě populace vykazují pozitivitu CD79a. Doprovodnou populací jsou mastocyty s vyjádřenou metachromázií v Giemsově barvení. Charakteristický fenotyp WM představuje kombinace povrchových znaků IgM+, CD5±, CD10-, CD19+, CD20+, CD22+, CD23-, CD25+, CD27+, FMC7+, CD103-, CD138-, a v současnosti se pro identifikaci WM klonu průtokovou cytometrií jeví jako

nejvýhodnější kombinace CD22+dim, CD25+, CD27+, IgM+, CD5-, CD10-, CD11c- a CD103- [19,20]. Přibližně 6 % nemocných s WM však vykazuje pozitivitu ve znaku CD5, což někdy činí problém v odlišení nádorové populace WM od lymfomu plášťové zóny a vyžaduje dodatečné imunohistochemické vyšetření (exprese cyklinu D1). Mezi další diagnostická kritéria patří přítomnost IgM Mlg, není však požadováno konkrétních koncentrací [19]. Dle závěrů recentních prací světového písemnictví byla nyní identifikována mutace MYD88 L265P, která bude zřejmě charakteristická pro WM a dovolí jednoznačné odlišení asymptomatických fází WM od IgM MGUS a IgM MM [21, 22].

WM bývá v rozvinuté fázi spojena s lymfadenomegalií, hepatosplenomegalií a anémií resp. trombocytopenií z důvodu neoplastické infiltrace kostní dřeni s deplecí normální krvevotvorby, na rozdíl od MM nebývá přítomno osteolytické postižení skeletu. Časté jsou B-symptomy, nemocný rovněž může trpět příznaky hyperviskózního syndromu z důvodu vysokých koncentrací IgM Mlg či jinými syndromy, které mají vztah k IgM paraproteinémii (nefropatie, neuropatie, amyloidóza, kryoglobulinémie či autoimunitní hemolytická anémie). U nemocných s asymptomatickým onemocněním je indikována watch-and-wait strategie, u nemocných se symptomatickým onemocněním (anémie, trombopénie, hyperviskózní syndrom, adenomegalie, B-symptomy či syndromy spojené s IgM Mlg) se v současnosti užívá biologické anti-CD20 terapie (rituximab) v kombinaci s kortikoidy (prednison, dexametazon), případně s dalšími cytostatiky (cyklofosfamid, doxorubicin, fludarabin, bendamustin) či biologickými preparáty (bortezomib). Vysokodávkovaná terapie s autologní či alogenní transplantací krvevotvorných buněk by měla být zvážena u nemocných s primárně refrakterním či relabujícím onemocněním [23, 24].

## Závěr

Monoklonální IgM paraproteinémie tvoří heterogenní skupinu onemocnění, s rozsáhlým spektrem klinických a laboratorních příznaků. Vzhledem k rozdílnému biologickému chování a zejména léčebnému přístupu je důsledná diferenciálně diagnostická rozvaha klíčová, což vyžaduje velmi úzkou spolupráci řady medicínských oborů s využitím recentních laboratorních metod.

## Literatura

1. **Grönwall, C., Vas, J., Silverman, G. J.** Protective roles of natural IgM antibodies. *Front. Immunol.* 2012, 3, p. 1 – 10.
2. **Qamar, N., Fuleihan, R. L.** The hyper IgM syndromes. *Clinic. Rev. Allerg. Immunol.* DOI 10.1007/s12016-013-8378-7.
3. **Stone, M. J.** Waldenström's macroglobulinemia: hyperviscosity syndrome and cryoglobulinemia. *Clin. Lymph. Myeloma* 2009, 9, p. 97-99.
4. **Salkie, M. L.** A retrospective study of the relative utility of electrophoresis, immunoelectrophoresis, immunofixation, and nephelometry in the investigation of serum proteins. *Clin. Biochem.* 1996, 29, p. 39-42.

5. **Bailey, D., Lem-Ragosnig, B., Chan, P. C.** Challenges in identifying some IgM monoclonal proteins by capillary serum protein electrophoresis. *Clin. Biochem.* 2013, 46, p. 1776-1777.
6. **Ščudla, V., Pika, T., Heřmanová, Z.** Hevylite – nová analytická metoda v diagnostice a hodnocení průběhu monoklonálních gamapatií. *Klin. Biochem. Metab.* 2010, 18, p. 62-68.
7. **Luigetti, M., Padua, L., Mazza, S. et al.** Clinical-neurophysiological correlations in a series of patients with IgM-related neuropathy. *Clin. Neurophysiol.* 2013, 124, p. 1899-1903.
8. **Kyle, R. A., Therneau, T. M., Rajkumar, S. V. et al.** Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2003, 102, p. 3759-3764.
9. **Kyle, R. A., Dispenzieri, A., Kumar, S., Larson, D., Therneau, T., Rajkumar, S. V.** IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering Waldenström's macroglobulinemia (SWM). *Clin. Lymph. Myeloma* 2011, 11, p. 74-76.
10. **Greco, A., Tedeschi, A., Verettoni, M. et al.** Factors predicting transformation of asymptomatic IgM monoclonal gammopathy. *Clin. Lymph. Myeloma* 2011, 11, p. 77-79.
11. **Gertz, M. A., Kyle, R. A.** Amyloidosis with IgM monoclonal gammopathies. *Semin. Oncol.* 2003, 30, p. 325-328.
12. **Gertz, M. A., Buadi, F. K., Hayman, S. R.** IgM amyloidosis: clinical features in therapeutic outcomes. *Clin. Lymph. Myeloma* 2011, 11, p. 146-148.
13. **King, R. L., Howard, M. T., Hodnefield, J. M., Morice, W. G.** IgM multiple myeloma. Pathologic evaluation of a rare entity. *Am. J. Clin. Pathol.* 2013, 140, p. 519-524.
14. **Schuster, S. R., Rajkumar, S. V., Dispenzieri, A. et al.** IgM multiple myeloma: disease definition, prognosis, and differentiation from Waldenström's macroglobulinemia. *Am. J. Hematol.* 2010, 85, p. 853-855.
15. **Avet-Loiseau, H., Garand, R., Lodé, L. et al.** Translocation t(11;14)(q13;q32) is the hallmark of IgM, IgE, and nonsecretory multiple myeloma. *Blood* 2003, 101, p. 1570-1571.
16. **Owen, R. G., O'Connor, S. J. M., Bond, L. R., de Tute, R. M., Rawstron, A. C.** Translocation t(14;16) in IgM multiple myeloma. *Brit. J. Hematol.* 2011, 155, p. 395-408.
17. **Owen, R. G., Feyler, S., O'Connor, S. J. M., Bond, L. R., de Tute, R. M., Rawstron, A. C.** Defining IgM multiple myeloma. *Am. J. Hematol.* 2011, 86, p. 717.
18. **Reece, D. E., Vesole, D. H., Shrestha, S. et al.** Outcome of patients with IgD and IgM multiple myeloma undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective CIBMTR study. *Clin. Lymph. Myeloma* 2010, 10, p. 458-463.
19. **Owen, R. G., Treon, S. P., Al-Katib, A. et al.** Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: Consensus panel recommendations from the second international workshop on Waldenström's macroglobulinemia. *Semin. Oncol.* 2003, 30, p. 110-115.
20. **Paiva, B., Montes, M. C., Garcia-Sanz, R. et al.** Multiparameter flow cytometry for the identification of the Waldenström's clone in IgM-MGUS and Waldenström's macroglobulinemia: new criteria for differential diagnosis and risk stratification. *Leukemia* 2014, 28, p. 166-173.
21. **Treon, S. P., Xu, L., Yang, G. et al.** MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N. Engl. J. Med.* 2012, 367, p. 826-833.
22. **Landgren, O., Staud, L.** MYD88 L265P somatic mutation in IgM MGUS. *N. Engl. J. Med.* 2012, 367, p. 2255-2256.
23. **Kyle, R. A., Treon, S. P., Alexanian, R. et al.** Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the second international workshop on Waldenström's macroglobulinemia. *Semin. Oncol.* 2003, 30, p. 116-120.
24. **Dimopoulos, M. A., Anagnostopoulos, A.** Treatment of Waldenström's macroglobulinemia. *Curr. Treat. Opt. Oncol.* 2007, 8, p. 144-153.

S podporou grantu IGA ČR NT 12451/5, NT 14400.

Do redakce došlo 12. 2. 2014

Adresa pro korespondenci  
MUDr. Tomáš Pika, Ph.D.

III. interní klinika- NRE, Fakultní nemocnice Olomouc  
I. P. Pavlova 6, 775 20, Olomouc  
Email: tomas.pika@seznam.cz