

Monoklonální gamapatie

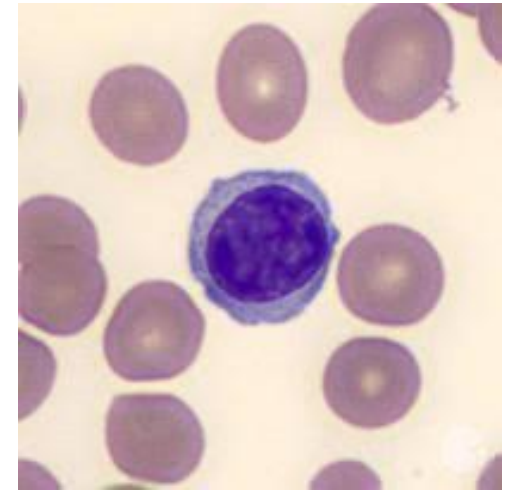
Pavλίna Prokopová

OKB FN Brno - Bohunice

Monoklonální gamapatie

- Skupina **hemato(onkologických)** onemocnění
- Maligní nebo potenciálně maligní charakter
- Prvotní příčina neznámá

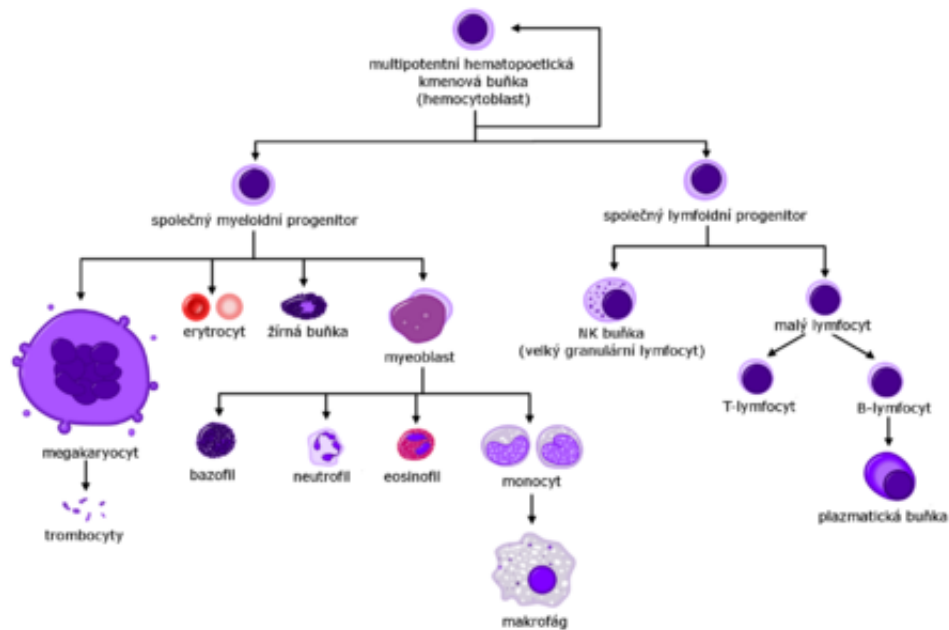
- ***Výsledek proliferace jediného klonu plazmatických buněk v kostní dřeni***



- **Nádorová produkce homogenního imunoglobulinu nebo jeho části (M-protein, paraprotein)**

Krvetvorba

- V kostní dřeni dlouhých a plochých kostí
- Ze společné kmenové buňky

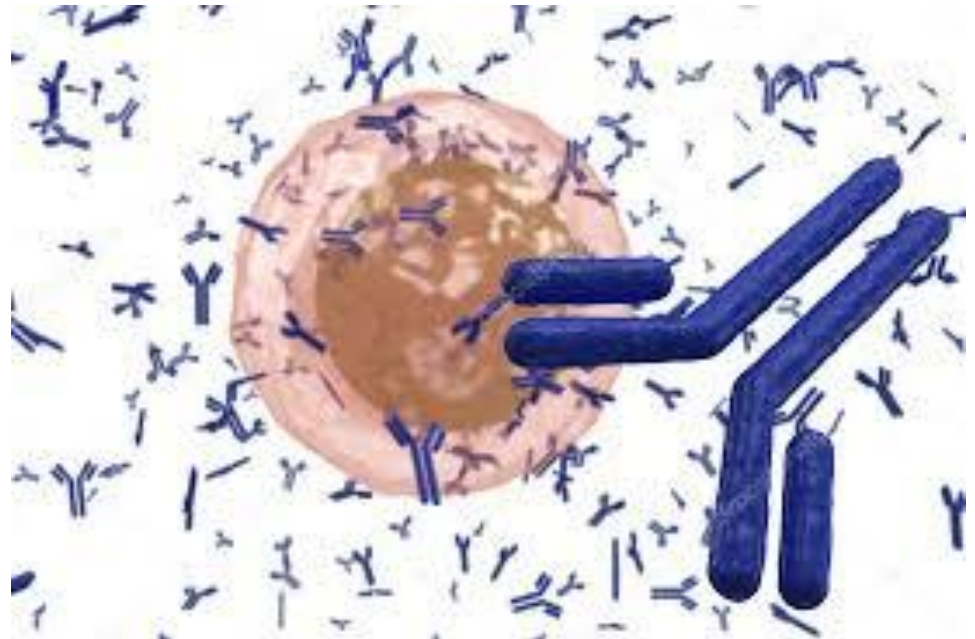


Plazmatická buňka (plazmocyt)

- bílá krvinka, vzniká z B-lymfocytu
 - produkce specifických protilátek (imunoglobulinů) vyvolána přítomností antigenu
- protilátková imunita

Imunoglobulin

- tvar písmene ypsilon
- 2 těžké řetězce
- 2 lehké řetězce
(kappa, lambda)



Imunoglobuliny - protilátky

5 tříd:

IgG

IgA

IgM

IgD

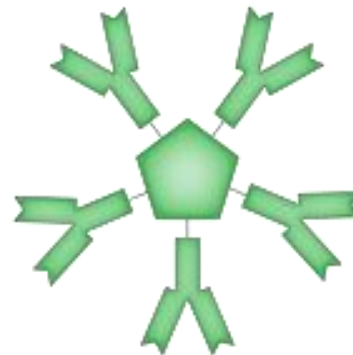
IgE



Monomer
IgD, IgE, IgG

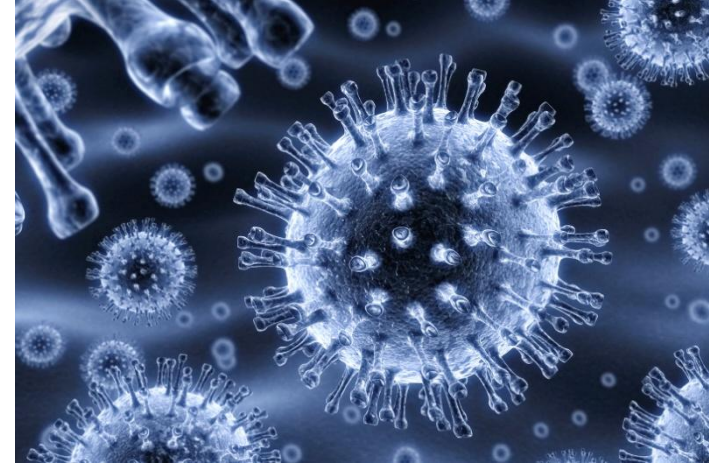


Dimer
IgA



Pentamer
IgM

Tvorba protilátek (Ig)



- Protilátky přenesené placentou od matky do plodu přetrvávají do 3 až 4 měsíce po porodu (3,5-4 g/l)
- Postupný nástup vlastní syntézy protilátek
- Překrývání hladin mateřských a novorozeneckých Ig
- Koncentrace Ig na konci 1. roku je 7 až 8 g/l
- Syntéza Ig je závislá na vyžívání imunitního systému a vytváření antigenní odpovědi po přirozené expozici antigenům

Monoklonální gamapatie

Benigní (potencionálně maligní, dlouhodobě stabilizované)

- MGUS - monoklonální gamapatie nejasného významu
- doutnající myelom

Maligní (progredující, generalizované)

- **mnohočetný myelom**
- Waldenströмова makroglobulinémie
- plasmocytární leukémie
- solitární plazmocytom
- nemoc těžkých řetězců
- chronická lymfatická leukémie
- B-lymfom

Monoklonální gamapatie

Klinická symptomatologie, průběh a prognóza se liší u různých pacientů v závislosti na:

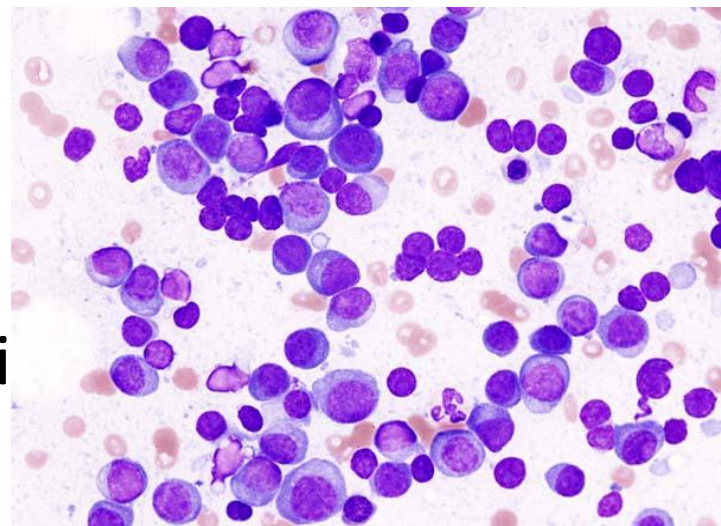
- vlastnostech proliferujícího klonu
- rychlosti množení a životnosti nádorových buněk
- intenzitě syntézy monoklonálního (=nádorového) Ig

MGUS - monoklonální gamapatie nejasného významu

- Dříve: **benigní** monoklonální gamapatie
- Přítomnost M-Ig v séru v nízké koncentraci bez ostatních známek monoklon. gamapatií
- Může být mnoho let stacionární nález
- **V ¼ případů dochází k maligní transformaci**
- Bez léčby, pravidelné sledování

Mnohočetný myelom - historie

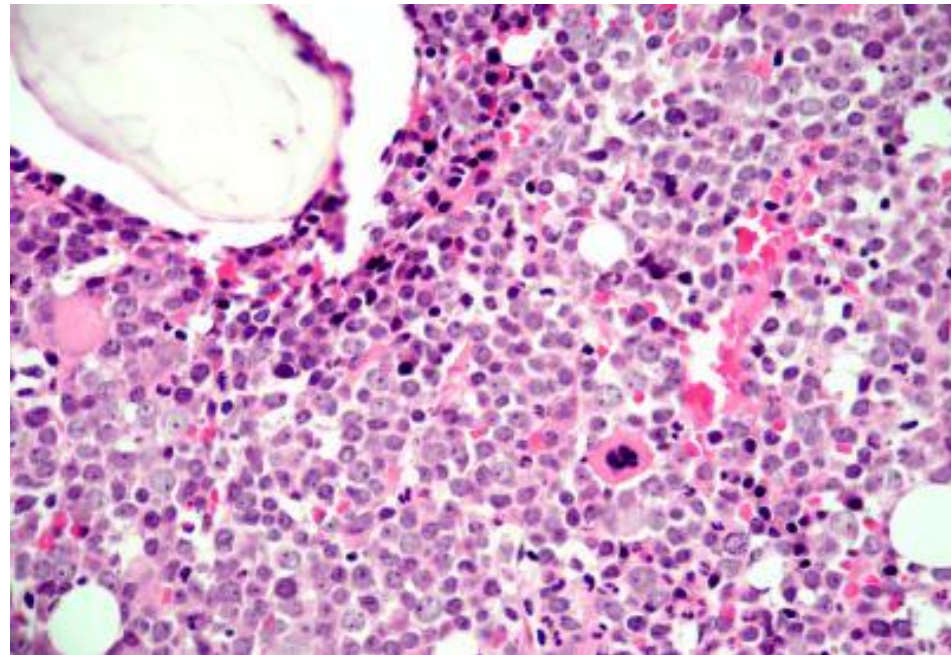
- **1847** – Henry Bence Jones – popis atypické proteinurie (*Bence Jonesova bílkovina*)
- **1889** – Otto Kahler – popis základních rysů onemocnění (*Kahlerova choroba*)
- **přelom 19. a 20. stol.**
– souvislost mezi mnohočetným myelomem a plazmatickými buňkami



Mnohočetný myelom

3 základní rysy:

1. Infiltrace kostní dřeně myelomovými buňkami
2. Produkce monoklonálního Ig (nádorová bílkovina)
3. Kostní postižení (osteolýza, hyperkalcémie)



Mnohočetný myelom

Zhoubný klon myelomových buněk v kostní dřeni Nekontrolované množení

- **Osteolytická ložiska v kostech** → spontánní fraktury, kompresivní zlomeniny obratlů
- **Porucha krvetvorby** → anémie, trombocytopenie, leukopenie
- **Oslabení tvorby fyziologických protilátek** → infekce (nádorové imunoglobuliny jsou nefunkční)

Mnohočetný myelom

(plazmocytom, Kahlerova nemoc)

- Postihuje spíše starší věkové skupiny (*medián 63 let*)
- Plíživý začátek
- Diagnóza – někdy náhodná
 - příznaky až při pokročilejším postižení
- IgG 53%, IgA 22%, vzácněji IgM, IgD, IgE
(velmi vzácně nesekreční myelom)

Mnohočetný myelom - příznaky

- **Nespecifické příznaky - projevy únavového syndromu** (slabost, malátnost, pokles hmotnosti, dušnost – známky malignity a anemického syndromu)
- **Bolesti v oblasti osového skeletu** (v zádech, žebrech), spontánní fraktury, komprese obratlových těl (osteolytické poškození a osteoporóza)
- **Myelomová nefropatie** - poškození až selhání ledvin (toxický účinek lehkých řetězců + obstrukce tubulů válci z precipitovaných lehkých řetězců)
- Porucha protilátkové imunity – **opakované infekce** (zejména respirační)

Mnohočetný myelom – laboratorní vyšetření

- FW – sedimentace erytrocytů
- Krevní obraz
- Biochemie sérum: celková bílkovina, IgG, A, M, urea, kreatinin, K, Ca, β 2-mikroglobulin, volné lehké řetězce
- Biochemie moč: celková bílkovina
- Elfo + imunofixace (sérum + moč)
- Sternální punkce (průkaz atypických plazmocytů)
- Cytoflowmetrie (CD znaky)
- Cytogenetické vyšetření FISH (chromosomové aberace)

FW – sedimentace erytrocytů

(nespecifický test)

- Sedimentační rychlost závisí hlavně na velikosti sedimentujících částic
- „**Penízkovatění**“ erytrocytů podporují některé bílkoviny (fibrinogen a gama-globuliny)
- **Zrychlení sedimentace: záněty a malignity**
(fyziologicky v těhotenství)

norma:

♂ 2–5 mm/hod.

♀ 3–8 mm/hod.

myelom: až 100mm/hod.



Krevní obraz

- Erytrocyty - anémie (únava, dušnost)
- Leukocyty - leukopenie (infekce)
- Trombocyty - trombocytopenie (krvácení)

*Nádorová masa v kostní dřeni (maligní plazmocyty)
→ útlak tvorby krevních elementů*

Sternální punkce →
odběr kostní dřeně
(hrudní kost = sternum)



Průkaz monoklonálních plazmocytů > 10%
Nádorové buňky mají adhezivní molekuly

- zůstávají v kostní dřeni
- výhodné prostředí pro jejich růst
- v periferní krvi se nevyskytují



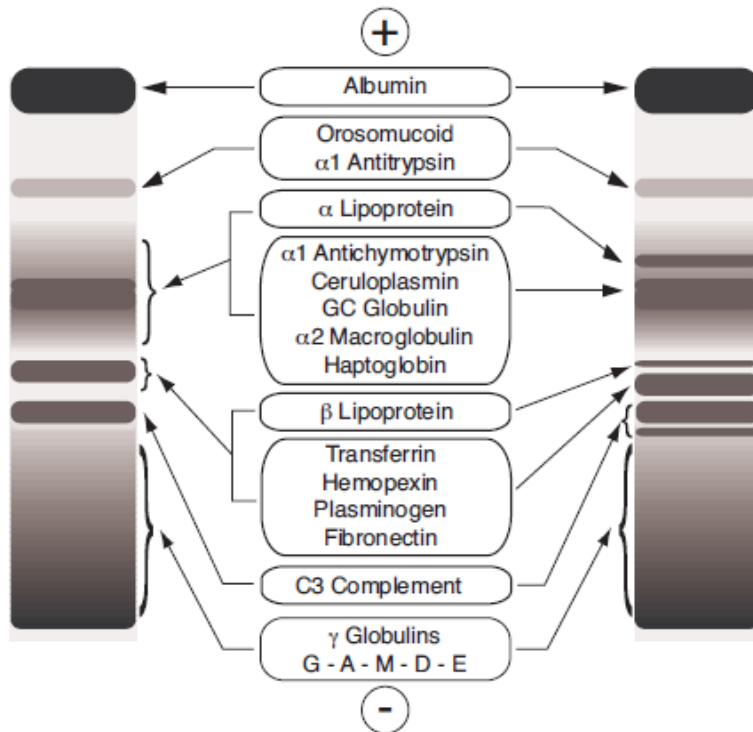
Biochemické vyšetření

- Celková bílkovina (sérum + moč)
- Immunoglobuliny IgG, IgA, IgM
+ FLC (volné lehké řetězce)
- Funkce ledvin: urea, kreatinin, cystatin C, K
- Ca
- β -2-mikroglobulin (nádorový marker
hematoonkologických onemocnění)
- ELFO + imunofixace

ELEKTROFORÉZA – sérum

(plazma – navíc linie fibrinogenu)

fyziologické Ig – v γ - zóně
nádorové Ig- kdekoliv od α po γ zónu



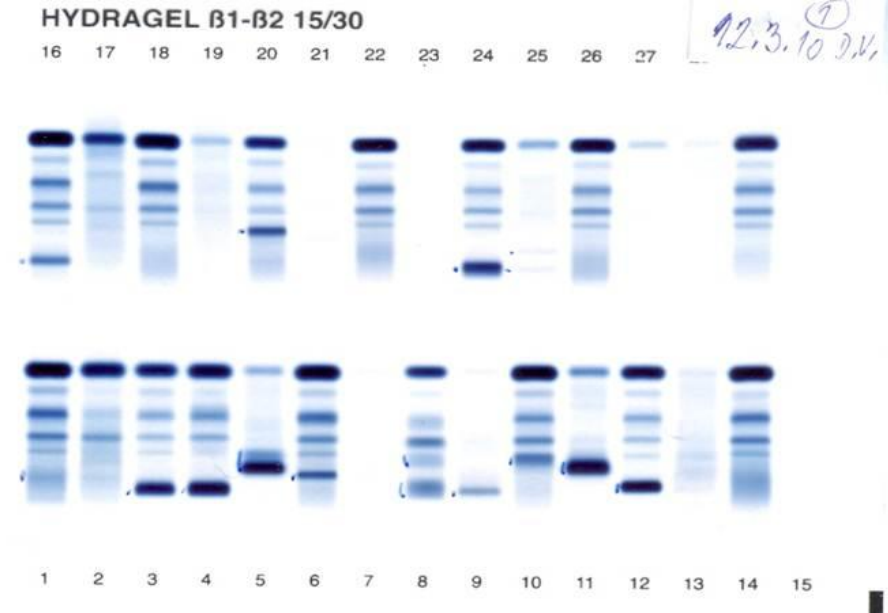
- albumin 54.3 - 65.5 %
(anodicky, jediná frakce tvořená jednou bílkovinou)
- α – 1 zóna 1.2 – 3.3 %
- α – 2 zóna 8.3 – 15.0 %
- β – 1 zóna 6.5 – 11.5 %
- β – 2 zóna 2.5 – 7.2 %
- γ – zóna 7.1 – 19.5 %
(katodicky, ostatní frakce tvořeny několika proteiny, v γ -zóně velké množství protilátek všech tříd)

Elektroforéza na agarózovém gelu

→ vyšetření séra + moče

1. **Vyhledávání**
nových onemocnění
vizuální hodnocení →
přítomnost atypické linie

2. **Sledování** již diagnostikovaných
stanovením **koncentrace (kvantity)**
monoklonálního Ig - **denzitometrie**

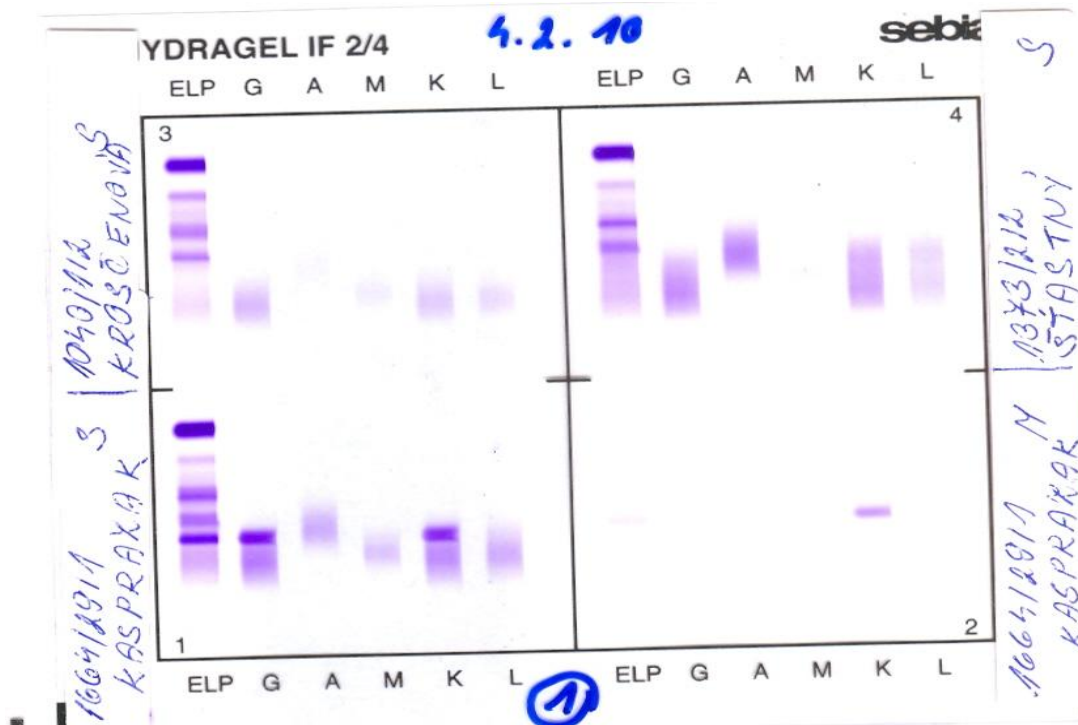


Imunofixace séra a moče

→ typizace paraproteinu

aplikace antisér do dráhy 2 – 6 proti těžkým a lehkým řetězcům:

IgG, A, M, kappa, lambda



Vyšetření kostí u mnohočetného myelomu

Zobrazovací metody (RTG, CT, scintigrafie, densitometrie)

Biochemické vyšetření: **Ca** (norma 2.15-2.55 mmol/l)

– osteolýza → **hyperkalcémie**

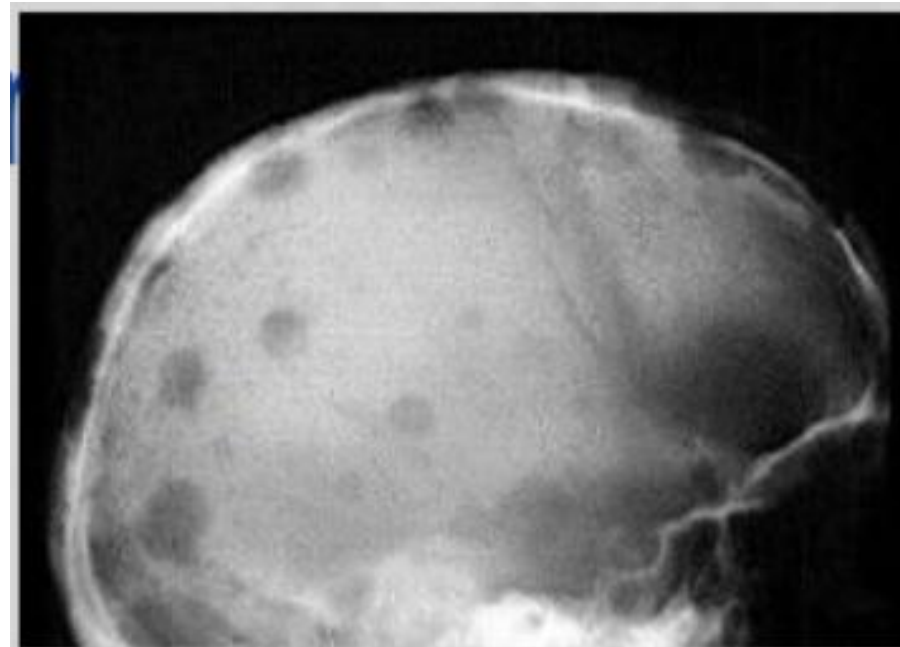
Život ohrožující komplikace (zástava srdce) Ca > 4 mmol/l !

Biochemické markery kostního obratu:

osteoresorpce/osteofornace

(β -CrossLaps, prokolagen P1NP,

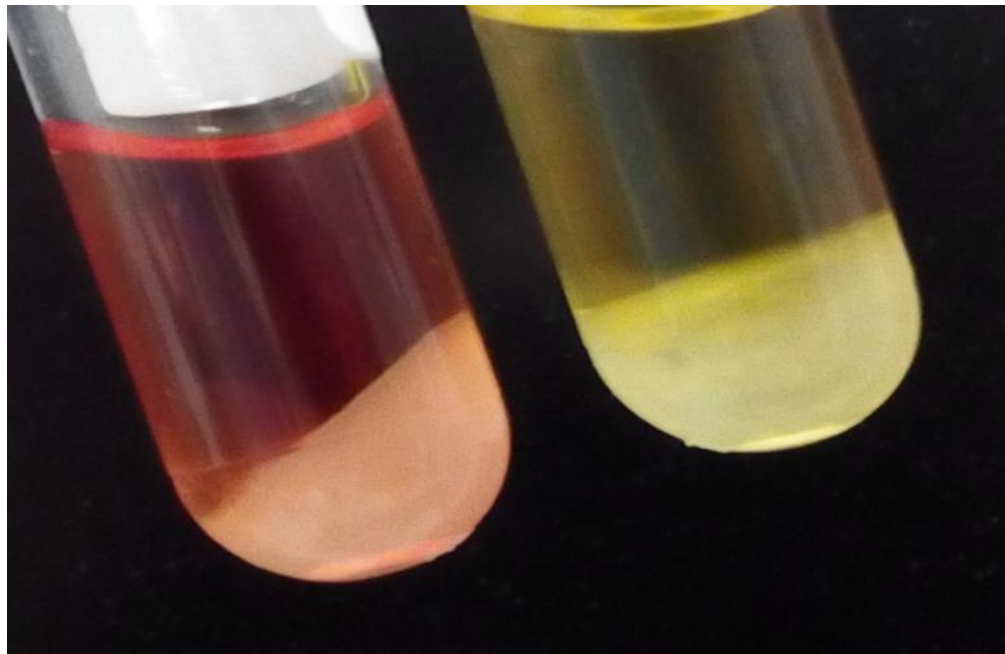
osteokalcin, ALP-kostní izoforma)



Kryoglobulin

V 10% má paraprotein charakter kryoglobulinu

- precipitace v chladných akraálních částech těla
→ poruchy mikrocirkulace
- průkaz v laboratoři: v chladničce precipituje, po zahřátí na teplotu 37 st.C se rozpustí



Hyperviskózní syndrom

- Zvýšení viskozity krve u pacientů s MM závisí na koncentraci a fyzikálních vlastnostech M-Ig
- **Příznaky** se objevují při **CB >100 g/l** (norma: 64 – 83 g/l)
IgM > 40 g/l, IgG > 50 g/l, IgA > 70 g/l
- **Klinické projevy:** neurologické - bolesti hlavy, únava, poruchy zraku a sluchu, srdeční selhání, krvácení
- **Urgentní léčba:** **plazmaferéza**
(jednorázové odstranění nádorové bílkoviny)

Kazuistika I. – mnohočetný myelom

Muž I.U. **67 let**

Odeslán praktickým lékařem pro podezření na MM

Potíže: **bolesti v zádech** - výrazné zhoršení poslední 2 týdny

Abuzus: nekuřák, alkohol příležitostně

Anamnéza: tumor varlete, stp. orchiektomie a RT (v remisi, kontroly na MOÚ), hypertenze

RA: onkologické onemocnění v rodině se nevyskytlo

Vstupní laboratoř

Zvýšená urea, kreatinin

Ca 2.81 mmol/l (2.15-2.55)

Celková bílkovina 128.7 g/l (64-83)

Moč chemicky: bílkovina **3** arb.j.

Krevní obraz:

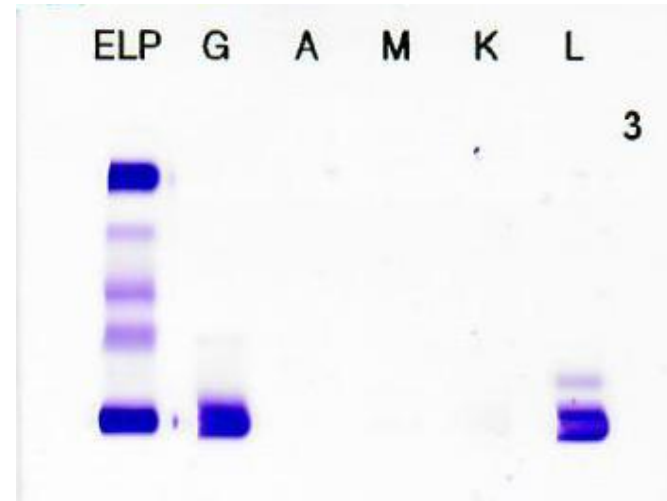
Ery 3.69 x 10¹²/l (4-5.8)

Hemoglobin 117 g/l (135-175)

Kazuistika I. - imunofixace

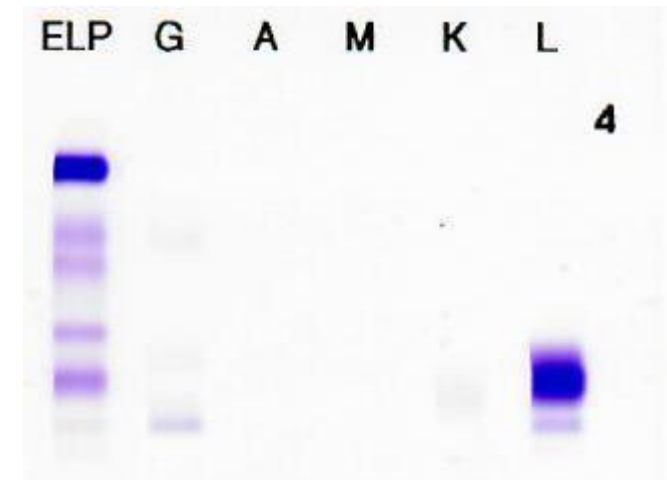
Sérum:

V gama zóně prokázán monoklon. IgG lambda, nad ním linie volných řetězců lambda, slabá zóna Ig



Moč:

V gama zóně slabá linie kompletní molekuly IgG lambda, nad ní linie volných řetězců lambda



Kazuistika I. - laboratoř

			Referenční meze
Celková bílkovina	128.7 g/l	↑	64-83
IgG	73.42 g/l	↑	7-16
IgA	0.06 g/l	↓	0.7-4
IgM	0.07 g/l	↓	0.4-2.3
Beta2-mikroglobulin	6.01 mg/l	↑	0.61-2.37
FLC kappa	8.92 mg/l	-	3.3-19.4
FLC lambda	954.36 mg/l	↑	5.71-26.3
Kappa/lambda	0.01	↓	0.26-1.65
Kvantita monoklon. Ig	45.7 g/l		
Moč-celková bílkovina	0.98 g/l	↑	0-0.15
Moč-volné lambda	0.11 g/l		

Kazuistika II. - mnohočetný myelom

Žena I.R. 66 let

Sérum - hyperkalcémie

(difuzní postižení celé hrudní páteře – stabilizace v ortéze)

Hypogamaglobulinémie s nutností substituce

KO - trombocytopenie s nutností substituce

Progrese onemocnění: celkové zhoršení stavu, slabost, únava, nechutenství, infekční komplikace (pneumonie, febrilie), zhoršení bolestí páteře

Kazuistika II. - mnohočetný myelom

Laboratoř:

S - CB 59.2 g/l (norma 64-83 g/l)

S – kvantita M-Ig 2.3 g/l

U - CB 98.7 g/l (norma do 0,15 g/l)

– nutno použít metodu pro sérum!

U – kvantita M-Ig 87.7 g/l

ELFO:

pozice 28 – sérum:

hypoalbuminémie, slabá zóna Ig, přítomnost atypické frakce

Pozice 29 – moč:

slabě albumin, výrazný atypický gradient



Kazuistika II. - mnohočetný myelom

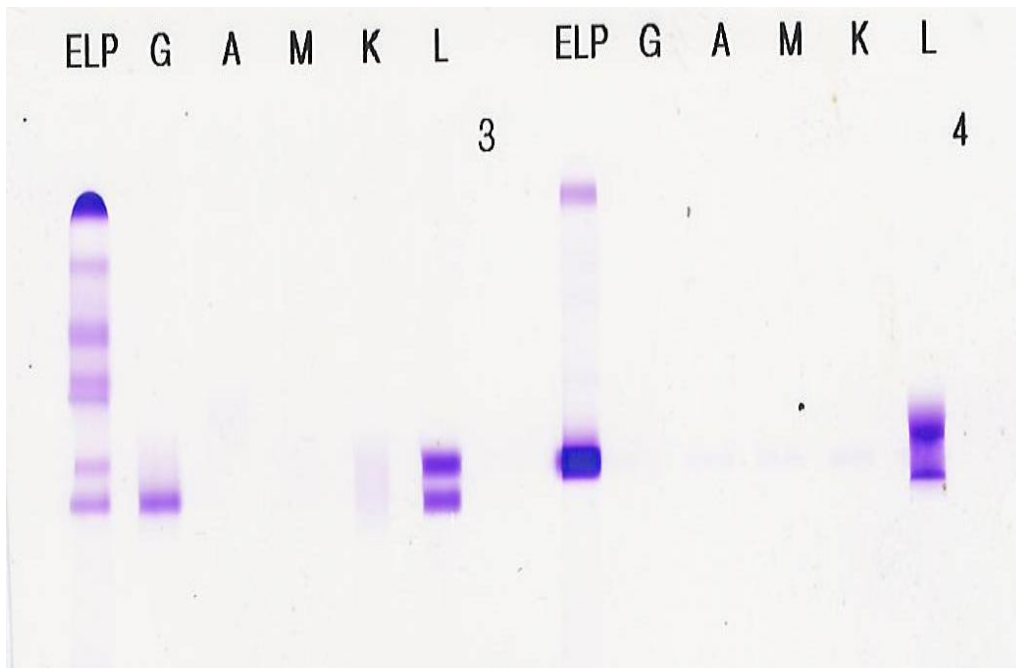
Imunofixace = typizace monoklonálního proteinu

Sérum:

IgG lambda + lambda free

Moč:

lambda free



Kazuistika II. - mnohočetný myelom

	3.9.	13.8.	26.7.	12.7.	7.6.	26.4.	29.3.	15.3.	1.3.
S/CB (g/l)	59,2	66,9	64,2	62,9	66,7	69,2	64,5	66,8	62,7
S/kvantita Mlg (g/l)	2,3	1,5	-	-	-	-	-	-	-
U/CB (g/l)	98,7	25,9	1,79	0,35	0,10	0,12	0,27	0,11	0,07
U/kvantita Mlg (g/l)	87,7	21,7	1,30	0,16	0,02	-	0,03	0,01	-
FLC kappa (mg/l)	8,52	6,91	1,02	1,30	10,1	10,87	15,11	8,84	7,26
FLC lambda (mg/l)	9555	2658	1100	472,9	146,5	92,8	85,8	55,65	63,7
Poměr kappa/lambda	-	-	0,01	0,16	0,02	0,12	0,18	0,16	0,07

Stručné shrnutí

- Hemato(onko)logické onemocnění
- Nádorové buňky: **plazmatické buňky v kostní dřeni**
(v periferním krevním obraze se nevyskytují)
→ průkaz: **sternální punkce**
- Produkt nádorových buněk: **nádorová bílkovina v séru/moči** (Ig nebo volné lehké řetězce)
→ průkaz: **elektroforéza + imunofixace**

Doporučení

České myelomové skupiny

(CMG – Czech Myeloma Group) - IX/2012

- 1. Screeningové testy – lékař 1. kontaktu (praktický lékař):**
ELFO séra a moče
! Nutno myslet na tuto diagnózu!
- 2. Testy potvrzující diagnózu:**
imunofixace v séru a moči
stanovení volných lehkých řetězců v séru
- 3. Testy určující velikost myelomové masy a prognózu:**
kvantifikace M-Ig v séru a v moči (denzitometricky)

DĚKUJI ZA POZORNOST

