TRANSFUZE 2 22.6.2005 11:12 Stránka 47
proLékaře.cz | 27.9.2026

Klinický význam hodnocení sérových hladin volných lehkých řetězců imunoglobulinu u monoklonálních gamapatií

Ščudla V., Vytřasová M., Minařík J.
III. interní klinika LF UP a FN, Olomouc

Souhrn

Cílem sdělení je podání souhrnné informace o současném pohledu na význam hodnocení sérových hladin volných lehkých řetězců imunoglobulinu u jednotlivých typů monoklonálních gamapatií z pohledu potřeb klinické praxe. Úvodem jsou zhodnoceny současné technické možnosti a úskalí vyšetřování monoklonálních imunoglobulinů a jejich strukturálních komponent v séru a/nebo v moči. Hlouběji jsou diskutovány metodické a interpretační aspekty nově zavedené automatizované imunochemické metody umožňující s vysokou senzitivitou a specifitou kvantitativní hodnocení hladin volných lehkých řetězců imunoglobulinů v séru (S-VLŘ). Je zdůrazněn významný přínos vyšetřování hladin S-VLŘ a poměru kappa/lambda především pro diagnostiku Bence-Jonesova, nesekretorického a IgD typu mnohočetného myelomu ale i pro průběžné hodnocení charakteru vývoje nemoci, hloubky léčebné odezvy, dosažení stabilní/"plateau" fáze, časné detekce progrese či relapsu i léčebné rezistence u všech forem a typů mnohočetného myelomu. Pozornost je věnována rovněž i významu vyšetření hladin S-VLŘ v diagnostice a hodnocení výsledků léčby u primární systémové AL-amyloidózy, primární makroglobulinémie i u méně obvyklých typů MG (solitární plazmocytom, B-typ nehodgkinských lymfomů, nemoc z depozice lehkých řetězců), opomenuta nezůstala ani problematika monoklonální gamapatie nejistého významu. Možno konstatovat, že vyšetřování koncentrace VLŘ v séru, kappa/lambda indexu a jejich změn významným způsobem rozšiřuje dosavadní spektrum standardních ukazatelů, používaných v diagnostice a hodnocení výsledků léčby u jednotlivých typů monoklonálních gamapatií.

Klíčová slova: volné lehké řetězce imunoglobulinů, automatizovaná imunochemická analýza, Bence-Jonesův myelom, nesekretorický myelom, AL-amyloidóza, primární makroglobulinemie, monoklonální gamapatie nejistého významu, diagnóza, terapie

Summary

Ščudla V., Vytřasová M., Minařík J.: Clinical significance of the evaluation of serum levels of immunoglobulin free light chains in monoclonal gammapathies

The study is aimed at current view of significance of evaluation of serum immunoglobulin free light chain levels in different types of monoclonal gammapathies according to clinical practice needs. In the beginning, current technical means and pitfalls of the examination of monoclonal immunoglobulins and their structural components in serum and/or urine were evaluated. Methodical and interpretative aspects of a new established automated immunochemical method are described more deeply. It enables quantitative evaluation of serum free light chains (S-FLC) with high sensitivity and specificity. Significant benefit of the evaluation of both S-FLC levels and kappa/lambda ratio, particularly for the diagnosis of Bence-Jones, non-secretory and IgD multiple myeloma, is emphasized in this paper. It is also important for the continuous evaluation of the progression of the disease, response to treatment, and stable "plateau" achievement, early detection of the progression or relapse of the disease as well as treatment resistance in all types of multiple myeloma. The attention is also paid to the importance of the examination of S-FLC for the diagnosis and evaluation of the treatment of primary systemic AL-amyloidosis, primary macroglobulinaemia as well as less common types of MG (solitary plasmocytoma, B-type non-Hodgkin's lymphoma, light-chain deposition disease). Issues of monoclonal gammapathy of undetermined significance were also mentioned. It can be claimed that examination of the serum FLC, kappa/lamda ratio and theirs changes significantly extend spectrum of standard parameters using for the diagnosis and evaluation of the outcome of several types of monoclonal gammapaties treatment.

Key words: immunoglobllulin free light chains, automated immunochemical analysis, Bence-Jones myeloma, nonsecretory myeloma, AL-amyloidosis, primary macroglobulinaemia, monoclonal gammapathy of undetermined significance, diagnosis, therapy

Trans. Hemat. dnes, 11, 2005, No. 2, p. 47–53.

Úvod

Monoklonální gamapatie (MG) jsou stavy, vyznačující se maligní nebo potencionálně maligní monoklonální proliferací elementů B-buněčné linie charakterizované produkcí homogenního/monoklonálního proteinu (M-protein, M-komponenta, „paraprotein"), nebo jeho strukturálních komponent tj. lehkých řetězců kappa nebo lambda, vzácně i těžkých řetězců molekuly imunoglobulinu stejného imunochemického typu (1, 2).

Jak vyplývá z rozsáhlé analýzy souboru 1056 nemocných, provedené na Mayo klinice v roce 2002, je nejčastější MG nejistého významu (MGNV, 59 %), zatímco ve skupině maligních MG jde především o mnohočetný

TRANSFUZE 2 22.6.2005 11:12 Stránka 48
proLékaře.cz | 27.9.2026

myelom (MM) a jeho variantní formy (~ 20 %), primární systémovou AL amyloidózu (~12 %), ostatní zhoubné lymfoproliferativní stavy (~ 3 %, tj. maligní nehodgkinské lymfomy a chronickou lymfatickou leukemii), primární makroglobulinemii (2 %), solitární plazmocytom (1 %) a ostatní stavy včetně „nemoci z depozice lehkých řetězců“ nebo „nemoci těžkých řetězců“ (3 %) (2). Přestože se odlišení jednotlivých typů MG opírá v běžné klinické praxi o standardizované a osvědčené soubory diagnostických kritérií (2, 3–6), lze se setkat v praktické rovině i s diagnosticky hraničními situacemi, vyžadujícími vyšetření dalších, speciálních ukazatelů přispívajících k diagnostickému řešení daného stavu. Je všeobecně známo, že zejména některé variantní formy MM, vyznačující se např. chybějící, nebo omezenou produkcí monoklonálního imunoglobulinu (nesekretorický nebo oligosekretorický typ), formy s ohraničenou plazmocelulární proliferací tj. solitární plazmocytom, MM s izolovanou produkcí pouze strukturálních komponent MIG (Bence-Jonesův typ), s produkcí IgD typu MIG nebo i MM kombinovaný s AL-amyloidózou se setkávají v klinické praxi nezřídka s problémem časného rozpoznání, nebo obtížného hodnocení vývoje nemoci a stupně léčebné odezvy. Složitost nastíněné problematiky je dále umocněna technickými i interpretačními limitacemi konvenčních, běžně používaných metod v detekci a kvantifikaci monoklonálních imunoglobulinů a zejména jejich strukturálních komponent v séru a v moči, tj. metody elektroforézy bílkovin, imunofixačních či imunoprecipitačních postupů i kapilární elektroforézy (9). V současnosti se paleta dosavadních analytických metod, používaných k hodnocení koncentrací lehkých řetězců, rozrostla o velmi citlivou metodu automatizované, imunochemické analýzy volných lehkých řetězců imunoglobulinu (VLŘ), využívající specifickou detekční protilátku, např. souprava Freelite System Binding Site, použitelná pro běžné proteinové analyzátory. Vhodným výběrem antigenů a postupnými vysycovacími operacemi byla Bradwellem v roce 2000 připravena unikátní, vysoce avidní protilátka proti vnitřnímu epitopu molekul lehkého řetězce, umožňující kvantitativní, vysoce specifické stanovení velmi nízkých koncentrací volných lehkých řetězců (již od 2 mg/l) s využitím nefelometrické nebo turbidimetrické techniky (7–9). Exkluzivní vazba na vnitřní epitop molekul lehkých řetězců, jenž je v celkové molekule nepřístupný, vylučuje zkříženou reaktivitu s lehkými řetězci vázanými v molekule intaktního imunoglobulinu, dokáže tedy spolehlivě odlišit skutečně volné LŘ.

Náplní předloženého sdělení je podání souhrnné informace o možnostech praktického využití této nové, rychle se šířící laboratorní techniky, která během neobyčejně krátké doby pronikla do mnoha biochemických laboratoří a vzbudila zájem i naděje klinických pracovníků, zabývajících se problematikou diagnostiky a léčby monoklonálních gamapatií (1, 8, 9).

Charakteristika metody

Za fyziologických okolností je vytvářeno denně asi 500 mg VLŘ, jež jsou velmi rychle rozprostřeny v intravaskulárním i extravaskulárním prostoru. Tvorba VLŘ je zhruba o 40 % vyšší, nežli syntéza těžkých řetězců, dochází proto k „rozpřažení“ syntézy LŘ a těžkých řetězců (TŘ), přičemž VLŘ antigenního typu kappa je vytvářeno asi dvakrát více nežli řetězců typu lambda. Za normálních okolností jsou volné lehké řetězce séra (S-VLŘ) vylučovány a následně metabolizovány ledvinami, přičemž stupeň „očisty“ závisí na jejich molekulové hmotnosti. Monomerický typ VLŘ, většinou typ kappa, je odstraňován v průběhu pouze 2–4 hod, zatímco dimerický VLŘ, většinou typ lambda, je katabolizován v průběhu 3–6 hodin. Případně se vyskytující velké komplexní polymery jsou odstraňovány ještě podstatně pomaleji (7–9). Vzhledem ke své malé molekule jsou kappa monomery filtrovány přibližně 3krát rychleji, nežli dimerické molekuly typu lambda, takže přes nižší stupeň syntézy obsahuje normální sérum vyšší hladiny VLŘ typu lambda (10). V případě MM s projevy renální insuficience se celý proces sérové „očisty“ prodlužuje na 2–3 dny (11, 12). Za normálních okolností jsou VLŘ většinou kompletně reabsorbovány a katabolizovány v oblasti proximálních tubulů (13). Pokud ale množství VLŘ převýší jejich absorpční kapacitu, dochází k posunu do oblasti distálních tubulů s případnou tvorbou depozit a odlitkových precipitátů vedoucích k poškození nefronu (14). V důsledku těchto procesů dochází ke vzestupu koncentrace VLŘ v séru, současně však k poklesu jejich koncentrace v moči, což může vést nezkušeného lékaře k falešné interpretaci stabilizace nebo případně i „zlepšení“ vývoje nemoci. Z výše uvedených důvodů, ale i z řady dalších příčin má sledování VLŘ v moči podstatně menší informační hodnotu nežli hodnocení hladin VLŘ v séru (1).

Měření sérových koncentrací VLŘ kappa a lambda s pomocí vysoce specifické detekční protilátky metodou imunoeseje (např. souprava FreeliteTM) se vyznačuje vysokou senzitivitou (98 %), specifitou (95 %), pohotovostí a přesností (96 %) (9, 15). Tato nová imunochemická metoda je podstatně citlivější, nežli standardní elektroforéza (~ 100x), imunofixační postupy (~ 20x) i kapilární elektroforéza, neboť tyto prakticky nejrozšířenější analytické postupy nezachycují asi 30–40 % patologických koncentrací monoklonálních VLŘ v séru (1, 7, 9). Ukázalo se, že velice přínosnou a doplňující informací je současný výpočet kappa/lambda indexu (K/L index „monoklonality“), vycházející z poměru koncentrací obou volných lehkých řetězců v séru. Normální hodnoty koncentrací S-VLŘ imunoglobulinu u zdravých dospělých jedinců jsou: kappa = 7,3 (3,3–19,4), lambda = 12,7 (5,7–26,3) mg/l, index K/L = 0,6 (0,26–1,65) (1, 9).

V rámci praktické interpretace získaných dat je nutné vycházet ze skutečnosti, že zatímco hladiny S-VLŘ jsou především vyjádřením rozsahu produkční masy v celém organismu (u MM počtu myelomových buněk), koeficient K/L je ukazatelem monoklonality, tj. poměru neoplastické/monoklonální myelomové populace k suprimo-

TRANSFUZE 2 22.6.2005 11:12 Stránka 49
proLékaře.cz | 27.9.2026

vané/reziduální populaci normálních plazmatických buněk. Celková koncentrace obou typů VLŘ v séru se tedy může významně zvyšovat např. v rámci imunopatologických stavů provázených zvýšenou syntézou polyklonálních imunoglobulinů, v důsledku snížení glomerulární filtrace při renální insuficienci, ale i v důsledku snížené „clearance“ VLŘ v případě jejich polymerizace. Nutno ale zdůraznit, že v rámci uvedených situací nedochází ke změně K/L koeficientu. Z uvedeného vyplývá, že K/L koeficient umožňuje, zejména v případě výrazně abnormálních hodnot S-VLŘ rozlišení vzestupu monoklonálního a polyklonálního typu VLŘ, tj. „monoklonálního“ a „polyklonálního“ stavu (8, 9). Bylo zjištěno, že koncentrace obou typů S-VLŘ (kappa a lambda) nejsou odlišné v závislosti na pohlaví a věku, i když v období > 70 let se hladiny v séru mírně zvyšují, a to úměrně s “věkově“ podmíněným poklesem glomerulární filtrace, přičemž ale nedochází ke změně hodnoty indexu K/L. Nutno upozornit i na skutečnost, že K/L koeficient se rovněž nemění v případě „biklonální“ formy MG, vyznačující se současnou proporcionální syntézou VLŘ kappa a lambda. Vzhledem k tomu, že rozmezí koncentrací VLŘ i hodnot indexu K/L je v moči podstatně širší nežli v séru, je tedy z pohledu klinické praxe daleko vhodnější vyšetřování hladin VLŘ v séru nežli v moči (7, 9, 16–18).

Klinický význam hodnocení VLŘ v séru
Mnohočetný myelom

Imunochemické třídění MM z hlediska charakteru přítomné M-komponenty odráží vcelku přirozenou distribuci jednotlivých tříd imunoglobulinů v organismu. Nejčastějším typem je tedy IgG (59 %), podstatně méně často typ IgA (21 %), Bence-Jonesův (B-J) typ s izolovanou produkcí monoklonálního LŘ kappa nebo lambda (15 %), nesekretorický typ (3 %), a vzácně biklonální a IgD typ s pouze 1% výskytem (2, 9). Z praktického hlediska se jeví nejsložitěji diagnostika a hodnocení výsledků léčby především u nesekretorického a/nebo nízcesekretorického typu MM, ale i u B-J typu myelomu. Obtížnost spočívá jednak v přesném určení denního odbytu moče, jednak v limitaci běžných metodik používaných k hodnocení denního vylučování LŘ močí. Z dosavadních zkušeností vyplynulo, že automatizovaná imunochemická metoda, umožňující kvantitativní hodnocení S-VLŘ našla uplatnění především u Bence-Jonesova, nesekretorického a IgD typu MM.

Bence-Jonesův („light chain“) mnohočetný myelom

U B-J typu MM lze s použitím elektroforézy s vyšší rozlišovací schopností prokázat atypickou zónu monoklonálního LŘ jen asi u 50 % nemocných, neboť migrační heterogenní zóna může být umístěna v oblasti beta a alfa globulinů a tím překryta zónami jiných bílkovin (1). V případě použití metody imunofixace je průkaz S-VLŘ častější (65–70 %). Vhodnějším konvenčním vyšetřením je proto analýza moče s pomocí imunofixace, a to i v případě, kdy běžná analýza proteinurii neprokázala. V současnosti je však v případě podezření na MM B-J typu jednoznačnou metodou volby kvantitativní imunochemická analýza, prokazující v období diagnózy patologickou koncentraci jednoho z obou typů VLŘ v séru a/nebo změnu indexu K/L u všech, tj. u 100 % nemocných s B-J typem myelomu (19–21). Předností automatizované imunochemické analýzy oproti imunofixační metodě je nejen vyšší citlivost, ale i schopnost kvantitativního vyjádření zjištěných hladin S-VLŘ. V případě nízké produkce VLŘ a dobré „očišťovací“ funkce ledvin nemusejí být VLŘ v moči vůbec zachytitelné, je tedy hodnocení rozsahu a změny nádorové masy odvozené z koncentrací VLŘ v séru podstatně směrodatnější, nežli z odbytu VLŘ v moči (19). Bylo prokázáno, že změna hladiny S-VLŘ je časnějším a citlivějším indikátorem léčebné odezvy a jejího stupně, nežli hodnocení odbytu VLŘ v moči, takže analýza moče je v současnosti upotřebitelná pouze výjimečně (19).

Vyšetřování S-VLŘ lze využít nejen pro diagnostiku, ale i na monitorování výsledků léčby. Stanovení S-VLŘ zpřesňuje dosavadní možnosti jak rozpoznání remise choroby (v případě KR normalizace sérových hladin a indexu K/L), tak trvání délky stabilní („plateau“) fáze (stabilita hladin VLŘ a K/L indexu), tak i časné podchycení relapsu nebo progrese nemoci. Ke změně koncentrací S-VLŘ a vychýlení K/L indexu dochází totiž podstatně dříve, nežli k nárůstu plazmocytů v kostní dřeni.

V případě, kdy při léčbě nedochází k úpravě K/L indexu a/nebo přetrvává zvýšení monoklonálního VLŘ v séru, je nutno pomýšlet na perzistenci myelomového klonu. Při hodnocení je však nutno zohlednit i možný vliv rekonstituce polyklonálních plazmocytů v kostní dřeni po léčbě, ovlivňující hladiny i vzájemný poměr obou VLŘ v séru. Z posouzení koncentrace alternativního typu LŘ a K/L poměru lze tedy usuzovat nejen na stav renální funkce, ale nepřímo i na poměry v kostní dřeni. Diskutovaná metoda má i rozměr diferenciálně-diagnostický, neboť rozšiřuje paletu vyšetření, používaných při řešení bolestivých kostních stavů, patologických fraktur, onemocnění ledvin a situací s nemožností získání močového vzorku. V současnosti je prozatím otevřena otázka, zdali výši hladiny S-VLŘ a K/L indexu je možno využít jako indikátoru hloubky KR, tj. velikosti „minimální zbytkové nemoci“.

Nesekretorická forma mnohočetného myelomu

Tato vzácná forma MM, vyskytující se ve 2–3 % se podle konvenční klasifikace vyznačuje chyběním průkazu přítomnosti MIG nebo LŘ v séru nebo v moči při použití elektroforetických a imunofixačních postupů (22, 24, 25), neboť citlivější metody (např. imunohistochemické vyšetření plazmocytů kostní dřeně a isoelektrická fokuzace), mohou stopovou produkci MIG v 80–90 % těchto případů prokázat (26). Pouze 10–15 % nesekretorických forem MM (NMM) je skutečně „neprodukujících“ a nikoliv pouze neschopných předání sekrečního produktu do krve (27). Významným přínosem v diagnostice a hodnocení průběhu NMM je použití automatizované

proLékaře.cz | 27.9.2026

imunochemické metody, prokazující přítomnost monoklonálních VLŘ v séru u význačné části nemocných (22). Z rozsáhlé analýzy provedené British Medical Research Council Myeloma Trial v souboru 2323 nemocných s MM vyplynulo, že NMM byl zastoupen ve 2,8 %, přičemž u 68 % těchto nemocných byla zjištěna zvýšená hladina VLŘ a/nebo abnormální index K/L, u dalších nemocných abnormálně nízké hodnoty alternativního LŘ a/nebo K/L indexu, takže změny hladin S-VLŘ a/nebo K/L indexu byly nalezeny nakonec u 82 % nemocných s konvenčně stanovenou diagnózou NMM (22). Bylo ověřeno, že obdobně jako u B-J typu MM lze také u NMM použít sledování pohybu hladin a K/L indexu pro monitorování vývoje MM, rozpoznání časné léčebné odezvy a progrese/relapsu či stacionární/„plateau“ fáze choroby. Je nasnadě, že monitorování hladin S-VLŘ je vhodnějším ukazatelem celkové aktivity nemoci a změny rozsahu celotělové nádorové masy včetně extramedulární, nežli časté opakování zobrazovacích vyšetření (rtg, MRI, CT), nebo i sledování pohybu myelomových plazmocytů v kostní dřeni. V případě nedosažení úpravy K/L indexu po léčbě je nutno pomýšlet na perzistenci myelomového klonu nebo nedostatečnou restituci „polyklonální/normální“ populace plazmocytů v kostní dřeni (KD) (9). Lze konstatovat, že vyšetření hladin S-VLŘ se stalo v současnosti naprosto integrální součástí diagnostického algoritmu při podezření na nesekretorickou, nebo nízcesekretorickou formu MM, přičemž negativní výsledek by měl být vždy doplněn o imunohistochemickou analýzu plazmocytů v kostní dřeni k rozpoznání „neprodukující formy“MM (1).

Mnohočetný myelom s intaktní molekulou monoklonálního imunoglobulinu

V případě MM s produkcí intaktní molekuly MIG jsou nacházeny VLŘ v séru méně často a s výjimkou renální insuficience i v nižších koncentracích nežli u B-J typu MM. S použitím sloupcové chromatografie byly monoklonální S-VLŘ zjištěny u 86 % nemocných s MM (28). V souboru 492 nemocných Myeloma Research Council Myeloma Trial bylo zjištěno zvýšení S-VLŘ u 88 % nemocných (IgG – 84 %, IgA – 92 % a IgD – 94 %). U určité části nemocných byly tedy hladiny S-VLŘ v normálním rozmezí, nebo dokonce i snížené, přičemž index K/L byl abnormální jako výraz zmnožení monoklonálních a suprese polyklonálních plazmocytů v KD. Celkově byly tedy abnormální koncentrace, nebo poměr obou VLŘ v séru zjištěny u 96 % nemocných s MM s přítomností kompletní molekuly MIG (29). U IgG a IgA typu MM nebyl zjištěn vztah koncentrací S-VLŘ k hodnotě S-kreatininu. Byl podchycen pouze velmi slabý vztah k sérové hodnotě IgG a IgA typu MIG (důsledek odlišného poločasu katabolizmu VLŘ v séru oproti IgG a IgA typu MIG, tj. 2–6 hodin vs 21–25 a 6–8 dnů), nebyl zjištěn ale žádný vztah k délce celkového přežívání (9). Vzhledem k tomu, že přítomnost abnormálních hladin S-VLŘ nebyla zjištěna u všech nemocných s MM s produkcí intaktní molekuly MIG, je nutno považovat elektroforézu a imunofixaci séra u tohoto typu MM za citlivější a proto i diagnostickou metodu volby. Jejich neprovedení by proto mohlo vést k vážnému diagnostickému pochybení. V případě podezření na jakoukoliv formu MM se tedy v současnosti doporučuje provedení jak standardní elektroforézy a imunofixace séra i moči, tak i imunochemické analýzy zaměřené na kvantitativní stanovení S-VLŘ, přispívající k odhalení ostatních méně obvyklých forem MM. Jak je tedy patrno, všechny zmíněné techniky mají určité přednosti a navzájem se doplňují (9). Stejně jako v případě B-J typu a NMM lze vyšetření S-VLŘ využít i u MM s tvorbou intaktní molekuly MIG k pružnému hodnocení vývoje choroby, časnému rozpoznání léčebné odezvy s odhadem stupně selektivní cytoredukce myelomových buněk, ale i k brzkému odhalení neúčinnosti nastavené léčby (30). S pomocí hodnocení hladin S-VLŘ lze rozpoznat nástup KR až o několik měsíců dříve, nežli podle pohybu koncentrace IgG typu M-komponenty, neboť krátký poločas VLŘ umožňuje časné a spolehlivé zhodnocení stupně zániku myelomových buněk. U 2–5 % nemocných v relapsu může dojít k vzestupu produkce pouze VLŘ a nikoliv celé molekuly MIG, tj. k situaci dobře rozpoznatelné právě využitím imunochemické kvantifikace S-VLŘ. V případě progrese nemoci, dostavující se již v průběhu chemoterapie před vymizením MIG, lze zaznamenat opětovný vzestup koncentrace monoklonálního S-VLŘ. Monitorování jeho hladin a K/L indexu tedy umožňuje velmi časné rozpoznání rekurence myelomu (31). Bylo zjištěno, že hodnocení hladin S-VLŘ přispívá rovněž i k výběru vhodné léčby a jejího dávkování v případě léčebné rezistence i k posouzení „minimální zbytkové nemoci“. Dosažení stabilních/“plateau“ hladin S-VLŘ může vést k rozhodnutí o časném přerušení chemoterapie a tím i snížení rizika poškození krvetvorných kmenových buněk. Vyšetření hladin S-VLŘ napomáhá ke zpřesnění hodnocení stupně léčebné odezvy u nemocných splňujících dosavadní konvenční „elektroforetická“ kritéria KR. Ukázalo se, že přítomnost abnormálních hodnot indexu K/L u 19 % nemocných splňujících konvenční kritéria KR byla současně i citlivým indikátorem časného relapsu (32). Ve studii British Medical Research Council Myeloma Trial byly zjištěny abnormální hodnoty indexu K/L u 31 % z 54 nemocných splňujících konvenční kritéria KR a byly taktéž provázeny nepříznivým vývojem nemoci a horší prognózou (9).

Asymptomatická („dřímající“, „doutnající“) forma mnohočetného myelomu

Tato bezpříznaková forma MM je v současnosti zahrnována do I. stadia MM (podle klasifikace Durieho-Salmona) a vyznačuje se dlouhodobou, někdy i více nežli 10letou stabilitou přes nepoužití cytostatické léčby. Zatím jen v rámci sporadických studií a na malých souborech nemocných bylo zjištěno, že zvýšení hladin S-VLŘ bylo přítomno v 64 % avšak abnormální index K/L v 96 %. Zatím není známo, zdali uvedené nálezy jsou provázeny zvýšeným rizikem nepříznivého vývoje nemoci (9).

proLékaře.cz | 27.9.2026

Primární systémová AL-amyloidóza

V rozsáhlé, retrospektivně pojaté studii na souboru 262 nemocných s AL-amyloidózou, provedené v London National Amyloidosis Centre bylo zjištěno, že 98 % nemocných mělo abnormální hladiny S-VLŘ (33). Ve studii provedené na Mayo klinice byla senzitivita imunochemické metody stanovení S-VLŘ, vyhodnocené v souboru s negativním výsledkem imunofixační elektroforézy séra, ale s pozitivním průkazem amyloidu v KD rovněž vysoká a dosáhla 86 % (15, 35). V souladu s nízkým počtem plazmocytů v KD u AL-amyloidózy bývá přítomna obvykle jen nízká koncentrace monoklonálních VLŘ v séru. Srovnání koncentrací S-VLŘ vyšetřených s pomocí imunoeseje a elektroforézy vyznělo dosti neurčitě, výjimečně byla dokonce zjištěna normální hodnota S-VLŘ při použití imunochemické metody na rozdíl od abnormální hodnoty při použití imunofixační elektroforézy (chybějící epitop LŘ, nebo rychlý únik VLŘ do moče?). Vzácně mohou být hodnoty S-VLŘ u AL-amyloidózy normální v důsledku rychlého úniku z cirkulace v případě vysoké afinity molekul některých VLŘ k depozitům amyloidu, nutno vzít ale v potaz i možnost syntézy amyloidu z odlišného typu proteinu. Průběžné sledování hladin S-VLŘ v průběhu léčby systémové AL-amyloidózy je neobyčejně přínosné, neboť umožňuje velmi pružné hodnocení přítomnosti a stupně léčebné odezvy (21, 36). Bylo zjištěno, že k zábraně tvorby, případně i k dosažení regrese depozit amyloidu je potřebné potlačení klonu plazmocytů, posouditelné právě podle stupně poklesu koncentrace amyloidogenních S-VLŘ, přičemž žádoucí metou je pokles o 50–70 %. V případě progrese amyloidogenního procesu dochází naopak ke vzestupu K/L indexu jako výrazu rekurence amyloidogenního klonu. Podle britských doporučení, přijatých pro řízení léčby systémové AL-amyloidózy je nutné dodržení následujících zásad: a) k minimalizaci toxicity chemoterapie a rozhodnutí o pokračování léčby by měla být vyšetřována hladina S-VLŘ vždy 2 týdny po ukončení každého chemoterapeutického cyklu; b) chemoterapie by měla být přerušena i v časné fázi léčby, dojde-li k normalizaci koncentrace amyloidogenních VLŘ, nebo je-li dosažena „plateau“ hladina s trváním po dobu nejméně 1 měsíce; c) dojde-li k poklesu S-VLŘ o 50–70 % a/nebo dojde-li k vývinu nežádoucích účinků podané léčby, je považováno pokračování chemoterapie za nevhodné; d) chemoterapii je vhodné přerušit a zvolit alternativní režim v případě, že nedojde i po 3 cyklech léčby k významnému poklesu S-VLŘ (9, 33, 34). Bylo zjištěno, že změny hladin S-VLŘ korelují se změnami funkce postižených orgánů lépe, nežli výsledky elektroforézy. Z dosavadních zkušeností rovněž vyplynulo, že vyšetřování hladin S-VLŘ by mělo být standardní technikou pro monitorování AL-amyloidózy u nemocných po vysokodávkované chemoterapii s transplantací autologních kmenových buněk (35).

Vyšetření hladin S-VLŘ má určitý význam i v odlišení AL typu amyloidózy od typu AA. Míra dosaženého poklesu hladin S-VLŘ má rovněž i prognostický potenciál, neboť nemocní s redukcí sérové hladiny o více než 50 % mají podstatně lepší prognostický výhled nežli nemocní s poklesem nedosahujícím tuto mez. Nejkratší délka celkového přežití byla zaznamenána u nemocných bez jakéhokoliv poklesu koncentrace S-VLŘ po provedené intenzivní léčbě (9). Lze tedy konstatovat, že v případě jakéhokoliv klinického podezření na primární systémovou AL-amyloidózu je stanovení koncentrací S-VLŘ jednoznačnou metodou volby.

Ložisková AL-amyloidóza

V případě ložiskového typu AL-amyloidózy je elevace S-VLŘ méně častá, nežli u systémové formy a je-li přítomna, jsou sérové koncentrace vesměs nižší (37). Hladiny S-VLŘ tedy mohou do jisté míry přispívat k odlišení systémové a ložiskové formy, i když u ložiskové formy byly shledány značné rozdíly s ohledem na lokalizaci orgánového postihu, např. při postižení skeletu v 88 %, plic ve 23 % a lymfatických uzlin ve 31 % (9).

Méně obvyklé formy monoklonálních gamapatií
Solitární plazmocytom

Představuje pouze 3–5 % plazmocelulárních neoplázií, M-protein bývá přítomen v případě použití imunofixační elektroforézy séra nebo koncentrované moče pouze asi u poloviny nemocných. Na základě doposud jen ojedinělých pozorování bylo zjištěno, že kostní i extramedulární forma bývá provázena v období diagnózy zvýšením koncentrace S-VLŘ, ta ale po provedené léčbě významně klesá. V případě nedostatečného snížení hladin S-VLŘ po lokální terapii je nutno pomýšlet na přítomnost nádorové tkáně i v jiné lokalizaci, např. v rámci multifokálního plazmocytomu (9).

Primární Waldenströmova makroglobulinemie

Zvýšení hladiny S-VLŘ a/nebo abnormální K/L index byly pozorovány u 97 % nemocných s Waldenströmovou makroglobulinémií s vyjádřeným hyperviskózním syndromem, vyžadujícím léčebnou plazmaferézu (9). Stejně jako u jiných typů maligních MG lze monitorování hladin S-VLŘ využít pro rychlé hodnocení výsledků léčby (remise, stabilita léčebné odezvy) a k detekci progrese nebo relapsu nemoci, neboť i u této choroby odrážejí koncentrace S-VLŘ rozsah nádorové masy (9).

Nehodgkinské lymfomy B-typu

Přítomnost MIG se vyskytuje u této skupiny chorob v případě použití standardní elektroforézy séra asi u 10–15 % nemocných. V souboru 206 nemocných s NHL vyšetřených na Mayo klinice mělo abnormální hodnoty S-VLŘ 13 % nemocných, v případě maligního lymfomu plášťové zóny dokonce 36 %, ale v koncentracích vesměs mnohem nižších nežli u MM (38). V případě B-CLL mělo ze 20 nemocných 35 % detekovatelné S-VLŘ (38). Opětovně se osvědčilo, že kvantitativní imunochemická metoda je v detekci S-VLŘ podstatně citlivější, nežli metody konvenční. Studie, které by zhodnotily reálný praktický přínos S-VLŘ jakožto markeru

TRANSFUZE 2 22.6.2005 11:12 Stránka 52
proLékaře.cz | 27.9.2026

nemoci a význam pro zhodnocení reziduální nemoci a prognózu choroby nejsou zatím k dispozici.

Nemoc z depozice lehkých řetezců („light chain deposition disease“)

V případě tohoto raritního onemocnění, postihujícího především ženy středního věku a vedoucího k selhání ledvin, jde především o tkáňovou depozici řetězců kappa. U některých nemocných se setkáváme s přítomností elektroforeticky či imunofixačně detekovatelného M-proteinu v séru nebo v moči. Prozatím jen sporadická studie v souboru 19 nemocných prokázala přítomnost S-VLŘ u 89 % jedinců i přínos monitorování sérových hladin v průběhu léčby (9, 15).

Monoklonální gamapatie nejistého významu

Vzhledem k tomu, že asi 1 % jedinců s MGNV přechází ročně v některý ze stavů z maligního spektra MG, vyžadují potřeby klinické praxe nalezení vhodných rizikových ukazatelů předpovídajících progresi již v časné fázi procesu. Je známo, že vedle výšky počáteční hodnoty M-komponenty a příslušnosti ke třídě IgM a IgA patří k významným předpovědním ukazatelům maligní transformace i stupeň exkrece VLŘ močí (39–42). Poněvadž množství LŘ v moči závisí do značné míry i na stupni renálního katabolismu, obrátila se pozornost badatelů na otázku hodnocení hladin VLŘ v séru jako potenciálně vhodného ukazatele progrese, eliminujícího podíl případné „renální komponenty“. Již počáteční studie prokázaly, že koncentrace VLŘ v séru je u velké části nemocných s MGNV zvýšena (34, 37, 43, 44). Ukázalo se, že 60 % sér jedinců s MGNV má abnormální hodnotu indexu K/L, nasvědčující přítomnosti monoklonálních VLŘ (34). To potvrdila i další studie, nalézající vzestup hladin a/nebo abnormální poměr VLŘ v séru u 87 % jedinců (44). Ukázalo se, že i když index K/L se u MGNV a MM do značné míry překrývá, má výše koncentrace monoklonálního S-VLŘ prediktivní význam z hlediska rizika maligní transformace (45). V případě progrese MGNV v některou z maligních forem MG v průběhu 5 let, byly koncentrace S-VLŘ zvýšeny u 30 % a odchylný K/L index dokonce u 67 % jedinců, zatímco v souboru jedinců bez známek maligní transformace bylo přítomno zvýšení monoklonálního S-VLŘ ve 22 % a abnormní K/L index pouze u 22 % nemocných (45). Z téže studie vyplynulo, že index relativního rizika progrese byl v případě odchylného K/L indexu 2,5, zatímco v případě zvýšení hodnoty monoklonálního S-VLŘ 1,9. Výsledky vysoce citlivé kvantitativní analýzy hladin S-VLŘ s pomocí imunochemické analýzy přivodily i změnu pohledu na existenci „idiopatické“ B-J proteinurie (39). Ukázalo se, že v této situaci bylo zaznamenáno současné zvýšení hladin monoklonálního VLŘ v séru s abnormální hodnotou K/L indexu (9). V případě „idiopatické B-J-urie“ jde tedy spíše o velmi vzácnou existenci MGNV s přítomností monoklonálního typu volného lehkého řetězce (46), nebo o doposud „pohřešovanou“ preklinickou fázi MM B-J typu (9). O skutečné incidenci tohoto stavu v populaci a mezi ostatními typy MG, ale i o stupni rizika přechodu v B-J typ MM napoví více studie, věnovaná speciálně této problematice.

Závěr

Z předloženého sdělení vyplývá, že vyšetřování sérových hladin VLŘ s pomocí automatizované imunochemické analýzy se stává důležitou metodou každodenní klinické praxe, která významným způsobem rozšiřuje dosavadní algoritmus zavedených vyšetření používaných v diagnostice a monitorování léčby u jednotlivých typů monoklonálních gamapatií. Ukazuje se, že diskutovaná metoda ve vybraných situacích významně urychluje a zpřesňuje možnosti aktuálního hodnocení vývoje stavu a tím i pružné úpravy nastavené léčby.

Literatura

1. **Engliš M.** Stanovení volných lehkých řetězců imunoglobulinů v séru v diagnostice a monitorování monoklonálních gamapatií. http://www.cskb.cz/vzdelavani/light_chain.htm
2. **Malpas JS, Cavenagh JD.** Clinical presentation, laboratory diagnosis, and indications for treatment. In: Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA et al. Myeloma Biology and Management. 3rd edit. Philadelphia, Saunders 2004; 159–173.
3. **Adam Z, Česká myelomová skupina.** Doporučení pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu. Trans Hemat dnes 2003; 9 (suppl.1): 3–33.
4. **Adam Z, Krejčí M, Hájek R.** Mnohočetný myelom a další plasmocelulární malignity. In: Adam Z, Vorlíček J, Vaníček J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. 1. vyd. Praha, Grada Publishing 2002; 515–529.
5. **Adam Z, Hájek R, Mayer J, et al.** Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie. 1. vyd. Brno, LF MU, 1999: 367s.
6. **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: 749–757.
7. **Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, et al.** Highly sensitive automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. Clin Chem 2001; 47: 637–680.
8. **Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Drayson MT.** Serum free light chain immunoassays and their clinical application. Clin Applied Immunol Rev 2002; 3: 17–33.
9. **Bradwell AR.** Serum free light chain analysis. 2nd edit. Birmingham, UK, The Binding Site Ltd. 2004; 219p.
10. **Kyle RA.** Monoclonal proteins and renal disease. Ann Rev Med 1994; 45: 71–77.
11. **Solomon A.** Bence Jones proteins and light chains of Immunoglobulins (First of two parts). New Eng J Med 1976; 294: 17–23.
12. **Miettinen TA, Kekki M.** Effect of impaired hepatic and renal function on Bence Jones protein catabolism in human subjects. Clin Chim Acta 1967; 18: 395–407.
13. **Maack T, Johnson V, Kau ST, Figueredo J, Sigulem D.** Renal filtration, transport and metabolism of low-molecular – weight proteins. A review Kid Int 1979; 16: 251–270.
14. **Alexanian R, Barlogie B, Dixon D.** Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. Arch Intern Med 1990; 150: 1693–1695.
15. **Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, et al.** Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: Relative sensitivity for detection of

TRANSFUZE 2 22.6.2005 11:12 Stránka 53
proLékaře.cz | 27.9.2026

monoclonal light chains. Clin Chem 2002; 48: 1437–1444.
16. **Abe M, Goto T, Kosaka M, Wolfenbarger D, Weiss DT, Solomon A.** Differences in kappa and lambda (κ:λ) ratios of serum and urinary free light chains. Clin Exp Imm 1998; 111: 457–462.
17. **Herzog W, Hofmann W.** Detection of free kappa and lambda light chains in serum and urine in patiens with monoclonal gammopathy. Blood 2003; 102: A5190.
18. **Le Bricon T, Bengoufa D, Benlakehal M, Bousquet B, Erlich D.** Urinary free light chain analysis by the Freelite® immunoassay: a preliminary study in multiple myeloma. Clin Biochem 2002; 35: 565–567.
19. **Bradwell AR, Mead GP, Carr-Smith HD, Drayson MT.** Serum test for assessment of patiens with Bence Jones myeloma. Lancet 2003; 361: 489–491.
20. **Nowrousian MR, Brandhorst D, Daniels R, et al.** Free light-chain measurement in serum compared with immunofixation of urine in patiens with multiple myeloma. Blood 2003; 102: A5197.
21. **Alaynakian MA, Abbas A, Delarue R, Arnulf B, Aucouturier P.** Free immunoglobulin light-chain serum levels in the follow-up of patiens with monoclonal gammopathies: correlation with 24-hr urinary light-chain excretion. Am J Hematol 2004; 75: 246–248.
22. **Drayson MT, Tang LX, Drew R, Mead GP, Carr-Smith HD, Bradwell AR.** Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patiens with nonsecretory multiple myeloma. Blood 2001; 97: 2900–2902.
23. **Blade J, Kyle RA.** Nonsecretory myeloma, immunoglobulin D myeloma and plasma cell leukemia. Hem/Onc Clin N Amer 1999; 13: 1259–1272.
24. **Norden AGW, Fulcher LM, Flynn FV.** Immunoglobulin light-chain immunoblots of urine proteins from patiens with tubular and Bence-Jones proteinuria. Clin Chim Acta 1987; 166: 307–315.
25. **Reilly BM, Clarke P, Nikolinakos P.** Easy to see but hard to find. N Engl J Med 2003; 348: 59–64.
26. **Sheeham T, Sinclair D, Tansey P, O'Donnell JR.** Demonstration of serum monoclonal immunoglobulin in a case of non-secretory myeloma by immunoisoelectric focusing. J Clin Pathol 1985; 38: 806–809.
27. **Raubenheimer EJ, Dauth J, Senekal JC.** Non-secretory IgA k myeloma with distended endoplasmic reticulum: a case report. Histo 1991; 19: 380–382.
28. **Sölling K, Lanng Nielsen J, Sölling J, Ellegaard J.** Free light chains of immunoglobulins in serum from patients with leukaemias and multiple myeloma. Scand J Hematol 1982; 28: 309–318.
29. **Bradwell AR, Mead GP, Carr-Smith HD, Drayson MT.** Serum immunoglobulin free light chain measurements in intact immunoglobulin multiple myeloma. Blood 2002; 100: No 5054.
30. **Mead GP, Carr-Smith HD, Drayson MT, Morgan GJ, Child JA, Bradwell AR.** Serum free light chains for monitoring multiple myeloma. Brit J Haematol 2004; 126: 348–354.
31. **Patten PE, Ahsan G, Kazmi M, et al.** The early use of the serum free light chain assay in patiens with relapsed refractory myeloma receiving treatment with thalidomide analogue (CC-4047). Blood 2003; 102: A1640.
32. **Sirohi B, Powles R, Kulkarni S, et al.** Serum free light chain assessment in myeloma patients who are in complete remission (CR) by immunofixation predicts early relapse. Blood 2003; 102: A5195.
33. **Lachmann HJ, Gallimore R, Gillmore JD, et al.** Outcome in systemic AL amyloidosis in relation to changes in concentration of circulating free immunoglobulin light chains following chemotherapy. Brit J Haematol 2003; 122: 78–84.
34. **Lachmann HJ, Gallimore R, Gillmore JD, Smith L, Bradwell AR, Hawkins PN.** Detection of monoclonal free light chains by nephelometry in systemic AL amyloidosis. Clin Chem 2002; 48: A164, pE45.
35. **Abraham RS, Katzmann JA, Clark RC, Bradwell AR, Kyle RA, Gertz MA.** Quantitative analysis of serum free light chains. A new marker for the diagnostic evaluation of primary systemic amyloidosis. Am J Clin Pathol 2003; 119: 274–278.
36. **Myers B, Russell NH, McMillan AK.** Use of a novel combination chemotherapy for AL-amyloidosis: cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone – serum free light chain (SFLC) and serum amyloid protein (SAP) scan results. Blood 2003; 102: A5249.
37. **Ščudla V, Minařík J, Schneiderka P, et al.** Význam sérových hladin monoklonálních volných lehkých řetězců imunoglobulinu v diagnostice a hodnocení aktivity mnohočetného myelomu a vybraných monoklonálních gamapatií. Vnitř Lék 2005 (v tisku).
38. **Martin M, Clark RJ, Shanafelt T, et al.** Detection of serum free light chains in patiens with B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). Blood 2003; 102: 11: No4827.
39. **Kyle RA, Greipp PR.** „Idiopathic" Bence Jones proteinuria. New Eng J Med 1982; 306: 564–567.
40. **Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al.** A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. New Eng J Med 2002; 346: 564–569.
41. **Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al.** Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood 2003; 102: 3759–3764.
42. **Cesana C, Klersy C, Barbarano L, et al.** Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smouldering multiple myeloma. J Clin Oncol 2002; 20: 1625–1634.
43. **Marien G, Oris E, Bradwell AR, Blanckaert N, Bossuyt X.** Detection of monoclonal proteins in sera by capillary zone electrophoresis and free light chain measurements. Clin Chem 2002; 46: 1600–1601.
44. **Tate RJ, Gill D, Cobcroft R, Hickman PE.** Practical considerations for the measurement of free light chains in serum. Clin Chem 2003; 49: 1252–1257.
45. **Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Bradwell AR, Melton III LJ, Katzmann JA.** Presence of monoclonal free light chains in serum predicts risk of progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood 2003; 102: No3481.
46. **Katzmann JA, Clark RJ, Rajkumar VS, Kyle RA.** Monoclonal free light chains in sera from healthy individuals. FCL MGUS. Clin Chem 2003; 49: A-74, pA24.

Vypracováno s podporou grantu IGA MZ ČR- NC 7503-3/2003

Prof. MUDr. V. Ščudla, CSc.
3. interní klinika LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6
775 20 Olomouc
e-mail: vlastimil.scudla@fnol.cz

Došlo do redakce: 25. 2. 2005
Přijato: 21. 3. 2005