

# HeavyLite™ – nová metoda detekce monoklonálních imunoglobulinů – editorial

Jakub Radocha

*IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové, přednosta doc. MUDr. Pavel Žák, Ph.D.*

## Komentář k | Editorial on

Ščudla V et al. Význam vyšetření párů těžkých/lehkých řetězců imunoglobulinu u monoklonálních gamapatií. Vnitř Lék 2015; 61(1): 60–71.

Po dlouhou bylo základním kamenem laboratorních vyšetření monoklonálních gamapatií (MG) provedení elektroforézy proteinů séra a moči. Paraprotein je tedy nejstarším známým nádorovým markerem. Laboratorní diagnostika MG se až do roku 2001 opírala pouze právě o elektroforézu a imunofixaci séra nebo moči a i přes pokroky v posledních letech mají obě vyšetření stále nezastupitelnou úlohu při diagnostice a následném sledování MG. Jako první moderní metodika bylo do rutinní praxe zavedeno nefelometrické stanovení volných lehkých řetězců v séru (metodou FreeLite™), což je metoda umožňující detekci samotných lehkých řetězců imunoglobulinů ve velmi nízkých koncentracích [1]. Díky zavedení tohoto vyšetření bylo možné vystopovat monoklonální imunoglobulin i u pacientů, u kterých jsme se dříve domnívali, že se jedná o tzv. nesekreční formy MG. Ačkoli zpočátku panovalo velké nadšení ze zavedení nové metodiky, své místo v diagnostice a sledování si i po více letech teprve upevňuje. Hlavním důvodem bylo nekritické přijetí nového vyšetření bez existujících prospektivních studií, které by prokazovaly význam v jednotlivých indikacích.

V tomto čísle časopisu Vnitřní lékařství je uveřejněna práce olomouckých autorů pojednávající o významu a využití metody stanovení párů lehkých a těžkých řetězců (HLC) a jejich poměru (HLCr) HeavyLite™ (The Binding Site, Birmingham, UK), která svým rozsahem a komplexitou pojetí problému nemá v české ani světové literatuře obdoby.

V roce 2009 byla představena zcela nová metoda stanovení párů lehkých a těžkých řetězců imunoglobulinů. Jedná se o nefelometrickou metodu s využitím specifických protilátek proti junkčním epitopům párů lehkých a těžkých řetězců ve třídách G, A a M vždy ve dvojici k a  $\lambda$  [2]. K zavedení nových metod do diagnostiky MG nás nutí některé laboratorní limitace elektroforézy a imunofixace, které toto vyšetření může překonat. Zejména v případě IgA typu paraproteinu se často setkáváme s jeho migrací při elektroforéze v různých frakcích a proužek může být překryt komigrujícími proteiny [3]. Totéž platí i pro detekci malého množství paraproteinu, neboť HeavyLite™ detekuje monoklonální proteiny s větší přes-

ností ze stejných důvodů. Současné jsou také eliminovány další problémy tradičního stanovení paraproteinu, jako jsou změny hematokritu, kinetika imunoglobulinů v séru apod. V současné době existuje již řada studií, které poukazují na význam této metody v diagnostice, léčbě i stanovení prognózy pacientů s MG. Ve studii Koulíse z roku 2012 [4] a Bradwella z roku 2013 [5] byl prokázán prognostický význam vysoce abnormálního HLCr u pacientů s mnohočetným myelomem (MM), hodnota HLCr predikovala celkové přežití dokonce lépe než dosud nejčastěji využívaný marker  $\beta_2$ -mikroglobulin. Za stěžejní důvod není považováno absolutní množství klonálního proteinu (které samo o sobě nekoreluje s prognózou nemocných s MM), ale především suprese produkce druhého neklonálního řetězce z páru příslušného imunoglobulinu (tedy např. při klonalitě IgG k pokles IgG  $\lambda$ ). Tato tzv. imunoparéza byla již opakovaně prokázána jako prognostický faktor nejen u MM, ale i monoklonální gamapatie nejasného významu [6].

Vzhledem ke stále se zlepšujícím možnostem léčby MM je v centru zájmu v posledních letech také precizní stanovení reziduální choroby. Právě detekce malého množství paraproteinu při negativní imunofixaci je jedním z intenzivně zkoumaných témat. Po úvodním zklamání ze stanovení FreeLite™ v kompletní remisi MM (normalizace nepřináší klinický benefit pro pacienty) [7], přináší HeavyLite™ pravděpodobně lepší zhodnocení reziduální monoklonální komponenty [8]. Nejen že pokles HLC a normalizace HLCr koreluje s dobou do progresu pacientů s MM, ale i zvýšení normalizovaného HLCr může předikovat relaps onemocnění dříve, než ho zachytí imunofixace. Klinický význam bude ale nutné posoudit s ohledem na další studie, protože stále existují pacienti s pozitivní imunofixací a normálním HLCr, existuje i tzv. light chain escape fenomén, kdy při relapsu MM jsou přítomny pouze lehké řetězce a řada dalších problémů, které laboratorní diagnostice připravuje biologické chování MM.

V tomto kontextu je nutné chápat HeavyLite™ jako metodu komplementární k ostatním vyšetřovacím postupům, nikoli jako metodu, která by nahradila stávající panel vyšetření (imunofixace nadále zůstává zlatým

standardem). Společně s ostatními moderními metodami (jako např. vícebarevnou průtokovou cytometrií) se může stát významným nástrojem v diagnostice a léčbě MG a pravděpodobně si upevní svou pozici v diagnostickém panelu. Stejně tak bude jistě využívána kromě diagnostiky myelomu a monoklonální gamapatie nejasného významu i v případech méně častých plazmocelulárních dyskrálií, jako je amyloidóza, Waldenströмова makroglobulinemie a řada dalších lymfoproliferativních chorob.

## Literatura

1. Bradwell AR, Carr-Smith HR, Mead GP et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. Clin Chem 2001; 47(4): 673–680.
2. Bradwell AR, Harding SJ, Fourrier NJ et al. Assessment of monoclonal gammopathies by nephelometric measurement of individual immunoglobulin kappa/lambda ratios. Clin Chem 2009; 55(9): 1646–1655.
3. Boyle EM, Fouquet G, Guidez S et al. IgA kappa/IgA lambda heavy/light chain assessment in the management of patients with IgA myeloma. Cancer 2014; 120(24): 3952–3957.
4. Kouliris E, Panayiotidis P, Harding SJ et al. Ratio of involved/uninvolved immunoglobulin quantification by HevyLite™ assay: clinical

and prognostic impact in multiple myeloma. Exp Hematol Oncol 2012; 1(1): 9. Dostupné z: DOI: <http://doi:10.1186/2162–3619–1–9>.

5. Bradwell AR, Harding SJ, Fourrier N et al. Prognostic utility of intact immunoglobulin Ig'κ/Ig'λ ratios in multiple myeloma patients. Leukemia 2013; 27(1): 202–207.
6. Katzmán JA, Clark R, Kyle RA et al. Suppression of uninvolved immunoglobulins defined by heavy/light chain pair suppression is a risk factor for progression of MGUS. Leukemia 2013; 27(1): 208–212.
7. Paiva B, Martinez-Lopez J, Vidrales MB et al. Comparison of immunofixation, serum free light chain, and immunophenotyping for response evaluation and prognostication in multiple myeloma. J Clin Oncol 2011; 29(12): 1627–1633.
8. Ludwig H, Miloslavjevic D, Zoer N et al. Immunoglobulin heavy/light chain ratios improve paraprotein detection and monitoring, identify residual disease and correlate with survival in multiple myeloma patients. Leukemia 2013; 27(1): 213–219.
9. Ščudla V, Pika T, Minařík J. Význam vyšetření párů těžkých/lehkých řetězců imunoglobulinu u monoklonálních gamapatií. Vnitř Lék 2015; 61(1): 59–70.

MUDr. Jakub Radocha, Ph.D.

✉ jakub.radocha@centrum.cz

IV. interní hematologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové  
www.fnhk.cz

Doručeno do redakce 3. 10. 2014

Vážení čtenáři,

u článku **Štulc T, Šnejdrová M, Česka R. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v běžné klinické praxi: lze dosáhnout zlepšení?** uveřejněném v čísle **Vnitř Lék 2014; 60(11)** došlo při redakčním a grafickém zpracování **tab. 2** na s. 934 nedopatřením k chybě ve znění tabulky. Níže tedy uveřejňujeme tabulku v náležitém znění. Za tuto chybu se Vám, autorům článku i pracovišti autorů omlouváme.

Redakce časopisu

**Tab. 2. Hlavní výsledky studií VARO a ATRACTIV**

|                          | ATRATIV <sup>a</sup> |           | VARO <sup>b</sup> |           |
|--------------------------|----------------------|-----------|-------------------|-----------|
|                          | výchozí hodnota      | změna (%) | výchozí hodnota   | změna (%) |
| doba trvání studie       | 12 měsíců            |           | 6 měsíců          |           |
| počet respondentů        | 4 427                |           | 3 105             |           |
| věk (roky)               | 63                   |           | 61                |           |
| diabetes mellitus        | 47 %                 |           | 20 %              |           |
| kouření (%)              | 35 %                 |           | 17 %              |           |
| TC (mmol/l)              | 6,6                  | -23       | 6,3               | -20       |
| LDL-C (mmol/l)           | 4,0                  | -28       | 3,9               | -28       |
| HDL-C (mmol/l)           | 1,37                 | +4,5      | 1,43              | +7,0      |
| TG (mmol/l)              | 2,5                  | -22       | 2,4               | -25       |
| STK (mm Hg)              | 152                  | -13       | 152               | -12       |
| DTK (mm Hg)              | 91                   | -11       | 88                | -11       |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 29,9                 | -2,0      | 29,4              | -2,4      |

Procentuální změny pro každou proměnnou vypočítané jako rozdíl mezi poslední a vstupní návštěvou

TC – celkový cholesterol LDL-C – LDL-cholesterol HDL-C – HDL-cholesterol TG – triglyceridy STK – systolický krevní tlak DTK – diastolický krevní tlak BMI – body mass index

Zdroje dat: <sup>a</sup> Vrablík et al [36], <sup>b</sup> Česka et al [37]