proLékaře.cz | 29.9.2026

Vztah sérových hladin volných lehkých řetězců imunoglobulinu ke stupni pokročilosti mnohočetného myelomu

Pika T.[1], Zemanová M.[1], Minařík J.[1], Schneiderka P.[2], Bačovský J.[1], Ščudla V.[1]
[1]III. interní klinika LF UP a FN, Olomouc
[2]Oddělení klinické biochemie FN, Olomouc

Souhrn
Předložené sdělení je věnováno zhodnocení využití vyšetření sérových hladin volných lehkých řetězců imunoglobulinu u mnohočetného myelomu a jejich vztahu k jednotlivým stadiím nejen tradičního stážovacího systému dle Durieho – Salmona, ale i k nově zformulovaným stážovacím systémům International Staging System a South West Oncology Group. Z analýzy vyplynulo, že hladiny sérových volných lehkých řetězců korelují s jednotlivými stadii stážovacích systémů založených na dynamických ukazatelích, tj. sérové hladině albuminu a $ß_2$-mikroglobulinu mnohem významněji, nežli při použití tradičního systému dle Durieho – Salmona. Studie rovněž potvrdila významnou závislost sérových hladin volných lehkých řetězců na stavu renální funkce.
Klíčová slova: volné lehké řetězce imunoglobulinu, mnohočetný myelom, stážovací systémy

Summary
Pika T., Zemanová M., Minařík J., Schneiderka P., Bačovský J., Ščudla V.: A relationship of serum imunoglobulin free light chain levels measurement to multiple myeloma staging

The study is aimed to evaluate of serum imunoglobulin free light chain levels measurement in multiple myeloma and their relationship to each stage not only of traditional Durie – Salmon staging system, but also to recently established International Staging System and South West Oncology Group staging system. The results of analysis showed that serum free light chain levels corelate with each stage of staging systems based on dynamic indices (serum albumin and $ß_2$-microglobulin) more expressively, than traditional Durie –Salmon staging system. The study also confirmed dependency of serum free light chain levels upon renal function.
Key words: imunoglobulin free light chains, multiple myeloma, staging systems

Trans. Hemat. dnes, 13, 2007, No. 1, p. 12–15.

Úvod

Mnohočetný myelom je zhoubné hematologické onemocnění, jehož incidence se pohybuje v rozpětí 4–5 na 100 000 obyvatel a vyskytuje se převážně ve vyšších věkových skupinách. Nemoc se vyznačuje proliferací a akumulací klonu neoplasticky transformovaných plazmocytů, které v naprosté většině případů produkují monoklonální imunoglobulin (MIg) prokazatelný v séru a/nebo v moči. Kromě kompletních molekul imunoglobulinu produkují plazmocyty také volné lehké řetězce (VLŘ) kappa a lambda, které nejsou vázané v molekule MIg a jejichž produkce je asi o 40 % vyšší, nežli řetězců vázaných (1–4). Volné lehké řetězce, běžně stanovované v moči jako Bence – Jonesův protein, jsou v posledních letech nově vyšetřovány v séru kvantitativně s použitím nefelometrické techniky. Mnoho autorů potvrdilo, že hladiny sérových volných lehkých řetězců (S-VLŘ) jsou rozdílné v různých fázích a stupni pokročilosti nemoci. Řada sdělení se zabývala vzájemnou korelací hodnot sérových VLŘ s dalšími biochemickými a kinetickými ukazateli choroby (4–12), zatím však pouze ve velmi omezené míře ve vztahu ke klinickým stadiím nemoci (11).

Cílem předložené studie bylo srovnání hodnot sérových hladin VLŘ kappa a lambda a jejich vzájemného poměru (K/L index) k jednotlivým stadiím nemoci vyhodnocených s pomocí stážovacího systému dle Durieho – Salmona (D-S), International Staging System (ISS) a South West Oncology Group (SWOG) (13, 14, 15, 16).

Soubor nemocných a metodika

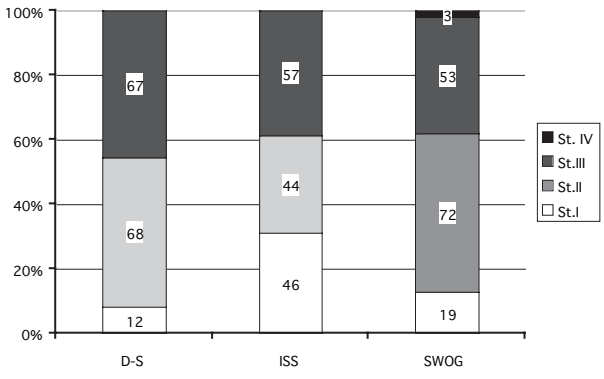
Prospektivní studie zahrnovala soubor nemocných s mnohočetným myelomem splňujících IMWG (International Myeloma Working Group) kritéria, vyšetřených na našem pracovišti ve 14měsíčním období. Soubor tvořilo 147 nemocných s věkovým mediánem 63 (35–82) let a poměrem mužů a žen 1:1,04. Imunologický typ IgG byl zastoupen v 61 % (n = 90), IgA ve 23 % (n = 34), Bence – Jonesův ve 14 % (n = 20), IgD ve 1,3 % (n = 2), IgM v 0,7 % (n = 1). Imunochemický typ kappa byl zastoupen v 67 % (n = 99), lambda ve 33 % (n = 48). Při použití stážovacího systému dle Durieho – Salmona (13) bylo 12 nemocných (8 %) ve stadiu I, 68 ve stadiu II (46 %) a 67 ve stadiu III (46 %) (graf 1). 118 (80 %) nemocných bylo v podstadiu A a 29 (20 %) v podstadiu B. Při použití stážovacího systému ISS (Stadium I: S-$ß_2$-mikroglobulin < 3,5 mg a S-albumin > 35 g/l; stadium II: S-$ß_2$-

proLékaře.cz | 29.9.2026

mikroglobulin < 3,5 mg/l a S-albumin < 35 g/l nebo S-$ß_2$-mikroglobulin 3,5-5,5 mg/l; stadium III: S-$ß_2$-mikroglobulin > 5,5 mg/l), bylo stadium ISS-I zastoupeno u 46 (31 %), ISS-II u 44 (30 %) a stadium ISS-III u 57 (39 %) nemocných. Při použití stážovacího systému SWOG (Stadium I: S-$ß_2$-mikroglobulin < 2,5 mg/l; stadium II: S-$ß_2$-mikroglobulin 2,5 –5,5 mg/l; stadium III: S-$ß_2$-mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l a S-albumin ≥ 30 g/l; stadium IV: S-$ß_2$-mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l a S-albumin < 30 g/l), bylo 19 (13 %) nemocných ve stadiu I, 72 (49 %) ve stadiu II a 56 (38 %) ve stadiu III +IV (bylo provedeno společné hodnocení stadií III a IV, neboť stadium IV dle SWOG bylo zastoupeno pouze u 3 nemocných). Hladiny sérových VLŘ byly stanovovány systémem Freelite™, imunoesejí založenou na použití vysoce specifické protilátky proti vnitřnímu epitopu molekul lehkých řetězců, dovolující odlišit řetězce volné od vázaných v molekule MIg (normální hodnoty v séru: kappa 3,3–19,4 mg/l, lambda 5,7–26,3 mg/l, K/L index 0,26–1,65) (4). Pro stanovení hodnot sérového $ß_2$-mikroglobulinu bylo užito RIA metody (Kit fy Immunotech Praha) s normální hodnotou v séru 0,9–2,3 mg/l. Pro statistickou analýzu bylo použito U-testu dle Manna-Whitneyeho, vzhledem k recipročnímu vztahu hodnot VLŘ a K/L indexu bylo nutné hodnotit sekreci kappa a lambda, resp. skupinu kappa a lambda samostatně.

Výsledky

V celém souboru nemocných byly patologické hodnoty hladin S-VLŘ kappa a lambda přítomny ve 116 (79 %) a abnormální hodnota K/L indexu ve 119 (81 %) případech. Při srovnání jednotlivých stadií dle D-S stážovacího systému byly nalezeny statisticky významné rozdíly v hladinách dominantního řetězce lambda (p = 0,003) a K/L indexu (p = 0,005) mezi stadii II a III pouze ve skupině lambda. Rozdíly v hodnotách mezi dalšími stadii byly nesignifikantní (tab. 1, 2). S přihlédnutím k aktuálnímu stavu renální funkce (podstadium A a B) byly nalezeny významné rozdíly v hodnotách dominantního



Graf 1. Zastoupení jednotlivých stadií u 147 nemocných.

D-S – stážování dle Durieho Salmona, ISS – International Staging System, SWOG – South West Oncology Group, St. – stadium.

i alternativního řetězce ve skupině kappa (p = 0,047 a p = 0,014) i ve skupině lambda (p = 0,007 a p = 0,046), nebyl však nalezen významný rozdíl v hodnotách K/L indexu. Při srovnání jednotlivých stadií ISS stážovacího systému, byly ve skupině kappa nalezeny významné rozdíly mezi stadii I a II v hladinách dominantního řetězce kappa (p = 0,029), mezi stadii I a III v hodnotách řetězce kapa (p = 0,029) i K/L indexu (p = 0,04). Ve skupině lambda byly nalezeny významné rozdíly v hodnotách dominantního řetězce lambda a K/L indexu mezi stadii I a II (p = 0,01 a p = 0,011) a rovněž mezi stadii I a III (p = 0,0001 a p = 0,0013). Rozdíly v hodnotách hladin VLŘ mezi stadii II a III nebyly v obou skupinách tj. kappa a lambda významné. Obdobné výsledky byly zjištěny při porovnání jednotlivých stadií SWOG stážovacího systému. Ve skupině kappa byly nalezeny rozdíly v hladinách dominantního řetězce mezi stadii I a II (p = 0,038) i I a III+IV (p = 0,035). Ve skupině lambda byly nalezeny rozdíly v hladinách dominantního řetězce lambda a K/L indexu mezi stadii I a II (p = 0,029 a p = 0,042) i I a III+IV (p = 0,002 a p = 0,004). Mezi stadii II a III+IV byl nalezen statisticky významný rozdíl pouze v hodnotách dominantního řetězce ve skupině lambda (p = 0,047).

Diskuse

Poměrně vysoké procento přítomnosti patologických hladin sérových VLŘ ve sledovaném souboru nemocných s MM odpovídá závěrům předchozích studií; vyšší procento patologie K/L indexu oproti sérovým VLŘ odráží nejen excesivní produkci dominantního řetězce, ale i supresi řetězce alternativního (10, 12). Nově zaváděné stážovací systémy mnohočetného myelomu, založené na užití hodnot sérového albuminu a $ß_2$-mikroglobulinu (ISS a SWOG systém) vykazují korelaci nejen s hladinami sérových volných lehkých řetězců, ale i dalšími biochemickými ukazateli (15, 16, 17, 18). Sérové VLŘ jsou stejně jako molekuly intaktního imunoglobulinu ukazatelem masy a klonální plazmocelulární proliferace, ale s mnohem výraznější dynamikou (poločas v séru 2–6 hodin) nežli molekuly monoklonálního imunoglobulinu (katabolický poločas IgG 20 dní, IgA 6 dní) (4). Provedená analýza rovněž potvrdila, že u nemocných s vážným postižením ledvin dochází k dobře patrnému vzestupu nejen dominantního, ale i alternativního lehkého řetězce, avšak hodnota jejich vzájemného poměru, tedy K/L indexu není alterací renálních funkcí ovlivněna. Hodnoty K/L indexu lze tedy s výhodou využít nejen při sledování výsledků léčby a průběhu onemocnění s postižením funkce ledvin, ale i v rámci diferenciální diagnostiky stavů s přítomností jiné nefropatie.

Stupeň pokročilosti MM (stadium I–III, resp. I–IV), hodnocený s pomocí dynamických ukazatelů, tj. sérového albuminu a beta$_2$-mikroglobulinu, dle kterých jsou determinovány stážovací systémy ISS a SWOG mnohočetného myelomu, koreluje s hladinami sérových vol-

proLékaře.cz | 29.9.2026

Tab. 1. Srovnání sérových hladin volných lehkých řetězců mezi jednotlivými stadii stážovacích systémů ve skupině „kappa“ (n = 99).

	D-S			ISS			SWOG		
St.	Kappa	Lambda	K/L	Kappa	Lambda	K/L	Kappa	Lambda	K/L
I vs.II	NS	NS	NS	p=0,033	NS	NS	p=0,038	NS	NS
I vs. III	NS	NS	NS	p=0,029	NS	p=0,040	p=0,035	NS	NS
II vs. III	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
A vs. B	p=0,047	p=0,014	NS						

D-S – Durie Salmon, ISS – International Staging System, SWOG – South West Oncology Group, NS – nesignifikantní.

Tab. 2. Srovnání sérových hladin volných lehkých řetězců mezi jednotlivými stadii stážovacích systémů ve skupině „lambda“ (n = 48).

	D-S			ISS			SWOG		
St.	Kappa	Lambda	K/L	Kappa	Lambda	K/L	Kappa	Lambda	K/L
I vs. II	NS	NS	NS	NS	p=0,010	p=0,011	p=0,046	p=0,029	p=0,042
I vs. III	NS	NS	NS	NS	p=0,0001	p=0,0013	NS	p=0,002	p=0,004
II vs. III	NS	p=0,003	p=0,005	NS	NS	NS	NS	p=0,047	NS
A vs. B	p=0,046	p=0,007	NS						

D-S – Durie Salmon, ISS – International Staging System, SWOG – South West Oncology Group, NS – nesignifikantní.

ných lehkých řetězců podstatně výrazněji, nežli tradiční systém dle Durieho-Salmona, což je nepochybně způsobeno tím, že stěžejní kritéria systému dle D-S jsou založena na ukazatelích, odrážející stupeň pokročilosti nemoci s určitou setrvačností a malou pohotovostí ke změně velikosti nádorové masy. Hodnoty MIG a hemoglobinu odrážejí rozsah nádorové masy reagující na změnu nádorové masy s určitou latencí, závislou na dlouhém katabolickém poločase MIG a v případě tíže anémie na době nezbytné k restituci erytropoézy při změnách stupně infiltrace kostní dřeně myelomovými buňkami. Ještě závažnější příčinou je ale praktická nevratnost osteolytického postižení skeletu, činící stážovací systém dle D-S nevhodným k hodnocení ústupu velikosti nádorové masy v případě příznivé odezvy k léčbě. Příznivější vztah hodnocení sérových hladin VLŘ a stupně pokročilosti nemoci dle ISS a SWOG vyplývá z okolnosti, že hladiny albuminu a $ß_2$-mikroglobulinu v séru reagují na změnu rozsahu nádorové masy podstatně pružněji, nežli ukazatele sloužící jako kritéria stážovacího systému dle D-S. Stanovení sérových hladin volných lehkých řetězců je metoda přínosná nejen v diagnostice mnohočetného myelomu zejména Bence-Jonesova, IgD a nesekretorického typu, a dalších monoklonálních gamapatií, ale i v rámci hodnocení aktivity a sledování výsledků léčby onemocnění, umožňující pohotovější posouzení masy nádorového klonu plazmatických buněk a aktivitu syntézy monoklonální komponenty. Ačkoli jsou hladiny sérových volných lehkých řetězců závislé na funkci ledvin, hodnota K/L indexu jako ukazatele klonality plazmocytární populace, není sníženou renální funkcí ovlivněna.

Závěr

Definitivní postavení hodnocení VLŘ v séru v průběhu myelomu a jejich vztahu ke stážovacím systémům vyžaduje další studie. Dosavadní zkušenosti však nasvědčují, že jde o vhodný přístup, rozšiřující dosavadní armamentarium testů použitelných k hodnocení průběhu mnohočetného myelomu a změn nádorové masy.

Literatura

1. **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.
2. **Adam Z, Hájek R, Mayer J, et al.** Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie. 1. vyd. Brno: Lékařská fakulta Masarykovy univerzity 1999; 357 s.
3. **Lokhorst H.** Clinical features and diagnostic criteria. In: Mehta J, Singhal S. Myeloma. 1st edit. London: Martin Dunitz Ltd 2002: 151–168.
4. **Bradwell AR.** Serum Free Light Chain Analysis. 2nd edit. Birmingham: The Binding Site Ltd. 2004.
5. **Engliš M.** Stanovení volných lehkých řetězců imunoglobulinů v séru v diagnostice a monitorování monoklonálních gamapatií. http://www.cskb.cz/vzdelavani/light_chain.htm
6. **Alyanakian MA, Abbas A, Delarue R, et al.** Free Immunoglobulin light chains serum levels in the follow-up of patiens with monoclonal gammopathies: correlation with the 24H urinary light-chain excretion. Clin Chem 2003; 49 (Suppl.6): A105, D-54.
7. **Mead GP, Carr-Smith HD, Drayson MT, et al.** Serum free light chain levels in patients with intact imunoglobulin myeloma. Clin Chem 2002; 49 (Suppl 6): A 107.
8. **Bradwell AR, et al.** Management of patients with light chain myeloma using serum free light chain immunoassays. Clin Chem 2002; 48 (Suppl. 6): A 51.
9. **Ščudla V, Vytřasová M, Minařík J.** Klinický význam hodnocení sérových hladin volných lehkých řetězců imunoglobulinu u monoklonálních gamapatií. Trans Hemat dnes 2005; 11: 47–53.
10. **Ščudla V, Minařík J, Schneiderka P, et al.** Význam sérových hladin volných lehkých řetězců imunoglobulinu v diagnostice a hodnocení aktivity mnohočetného myelomu a vybraných monoklonálních gamapatií. Vnitř Lék 2005; 11: 1249–1259.
11. **Nowrousian MR, et al.** Using serum free light chain assays in the Myeloma Clinic. In Bradwell A.R. Serum Free Light Chain Analysis. 3rd edit. Birmingham: The Binding Site Ltd. 2005.
12. **Mead GP, Carr-Smith HD, Drayson MT, et al.** Serum free light chains for monitoring multiple myeloma. Brit J Haematol 2004; 126: 348–354.
13. **Durie BGM, Salmon SE.** A clinical staging system for multiple myeloma. Cancer 1975; 36: 824–854.

proLékaře.cz | 29.9.2026

14. **Greipp PR, San Miguel JF, Fonseca R, et al.** Development of an International prognostic index (IPI) for myeloma: report of the internationmal myeloma group. Hemat J 2003; 4 (Suppl 1): S42–43.
15. **Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, et al.** International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005; 23: 3412–3420.
16. **Jacobson JL, Hussein MA, Barlogie B, et al.** A new staging system for multiple myeloma pacients based on the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. Brit J Hemat 2003; 122: 441–450.
17. **Hérnandez J, Olivier O, Fisac R, et al.** Comparison of the internationmal prognostic index and Durie – Salmon staging system to detect differences in the levels of biochemical markers of bone remodeling and serum cytokines in multiple myeloma. Hemat J 2005; 90: 97.
18. **Wang M, Alexanian R, Delasalle KB, et al.** Confirmation of the prognostic value of international staging system for multiple myeloma proposed by the International myeloma working group and South west oncology group staging system with similar results using beta$_2$microglobulin alone. Hemat J 2005; 90: 97.

MUDr. Tomáš Pika
III. interní klinika LF UP a FN, Olomouc
I. P. Pavlova 6
775 20 Olomouc

Vypracováno s podporou VVZ – HOK (6198959205).
Došlo do redakce: 10. 8. 2006
Přijato: 10. 10. 2006

Compound heterozygosity of novel missense mutations in the gamma-glutamyl-carboxylase gene causes hereditary combined vitamin K-dependent coagulation factor deficiency
Dhouha Darghouth, Kevin W. Hallgren, Rebecca L. Shtofman et al.
Blood, 15 September 2006, Volume 108, Number 6, pgs 1925–1931

Hereditární kombinovaná deficience všech koagulačních faktorů závislých na vitaminu K (VKD faktorů) je vzácné autozomálně recesivní krvácivé onemocnění. Je způsobeno buď deficitem gama-karboxylázy, která zprostředkuje karboxylaci VKD proteinů a činí je tak aktivními pro další proces koagulace, nebo deficitem epoxid-reduktázy vitaminu K (VKORC1), která je potřebným kofaktorem pro karboxylaci prekurzorů koagulačních faktorů. Jak VKORC1 tak karboxyláza jsou integrální membránové enzymy, které tkví v endoplazmatickém retikulu, kde jsou VKD hemostatické faktory modifikovány během jejich sekrece z buňky. To vysvětluje, proč kongenitální defekty buď v karboxyláze, nebo VKORC1 vedou ke kombinované funkční deficienci VKD faktorů.

Mutace spojené s kombinovanou deficiencí VKD koagulačních faktorů jsou vzácné. Karboxyláza je zakódována v jediném genu. Dosud byly identifikovány pouze 3 přirozeně se vyskytující missense mutace. Ve všech 3 případech odpověděla suplementace vitaminem K alespoň částečnou úpravou funkce VKD faktorů. V případech VKORC1 byla identifikována pouze jedna missense mutace, která se projevuje jako příčina velkého poklesu v aktivitě VKORC1. Uvedená práce podává podrobnou analýzu případu kombinované deficience VKD hemokoagulačních faktorů v souvislosti se složenou heterozygocií karboxylázového genu. Sekvenční analýza prokázala 3 nové heterozygotní missense mutace v genu karboxylázy, které způsobily substituce Asp31Asn, Trp157Arg a Thr591Lys. Asp31Asn a Thr591Lys byly koalelické a přeneseny matkou, zatímco Trp157Arg byla přenesena otcem. Genomický screen 100 zdravých jedinců vyloučil časný polymorfismus. V popsaném případě šlo o 2letou tuniskou dívku s akutním infektem, ekchymózami, těžkou epistaxí a krvácením z dásní. Vyžadovala transfuze. Pacientka měla vývojovou retardaci, poruchu růstu, faciální dysmorfii způsobenou abnormalitou skeletu. U bratra byla rovněž zjištěna kombinovaná deficience VKD faktorů, další sestra byla v normě, rovněž jejich rodiče. U pacientky byly přítomny těžké defekty v aktivitě jak prokoagulačních faktorů II, VII, IX, a X, tak inhibičních proteinů C a S v rozmezí 1 % až 9 %. Práce podrobně diskutuje nálezy molekulárně genetické analýzy. Uvádí též funkční dopady karboxylázového deficitu na VKD proteiny s nehemostatickými funkcemi, které zahrnují vývoj kostí, apoptózu a signální transdukci. Obě děti měly též inkompletní uzávěr komorového septa, což by také mohlo být způsobeno vadnou proteinovou karboxylací, protože nebyly pozorovány anatomické abnormality sdružené s jinými syndromy, které postihují uzavření komorového septa. U popsané pacientky nevedly vysoké dávky vitaminu K podaného intramuskulárně (10 mg po 3 týdny) ani k úpravě protrombinovaného času ani aktivovaného parciálního tromboplastinu. Uvedená práce z předních laboratorních ústavů a výzkumných center v Paříži a Tunisu je doplněna ještě komentářem: Martin J. Shearer, St. Thomas Hospital, London: Gama- glutamyl carboxylation: squaring the vitamin K cycle. Zabývá se též mimo jiné možnými důsledky mutačních defektů v cyklu vitaminu K mimo koagulační oblasti. Blood 15 September 2006, Vol 108, Number 6, pp. 1795-1786.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.
FN Motol Praha