Determinazione del CD138 solubile nel siero di pazienti affetti da mieloma multiplo IgD

Umberto Basile[1], Francesca Gulli[1], Giovanni Cigliana[2], Sergio Storti[3]
[1]Laboratorio di Immunologia, Istituto di Patologia Generale, Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
[2]Patologia Clinica, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma
[3]Dipartimento di Oncoematologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Campobasso

ABSTRACT

Soluble CD138 concentrations in serum of patients with IgD myeloma. Syndecan-1, also known as CD138, is a proteoglycan expressed on plasma cell surface. In this paper we determined soluble CD138 (sCD138) in serum of two patients with IgD myeloma and emphasized the role of sCD138 in pathophysiology of monoclonal gammopathies through the regulation of B-lymphocyte malignancy growth, particularly in the IgD myeloma. Both studied patients, the first with IgDκ and the second with IgDλ monoclonal components, were positive for sCD138, with values of 305 kU/L and 360 kU/L, respectively. Our findings proved that in patients with IgD myeloma sCD138 concentrations are increased and could help to improve the diagnosis of this rare type of myeloma.

INTRODUZIONE

Il "cluster" di differenziazione 138 (CD138) è stato identificato da Saunders et al. in forma di cDNA codificante un proteoglicano della superficie cellulare che lega sia l'eparansolfato che il condroitinsolfato (1). Questo è stato chiamato sindecano (dal greco συνδεινα, "che unisce entrambe") e rappresenta una proteina di membrana integrale posta tra il citoscheletro e la matrice interstiziale. Il CD138 lega le due lunghe catene di glicosaminoglicani con legami covalenti (2). Più in generale, i sindecani legano diverse molecole effettrici mediante le catene di eparansolfato, includendo molecole solubili e non solubili nel mezzo extracellulare. Queste interazioni promuovono l'adesione cellulare alla matrice extracellulare delle cellule adiacenti. In questo modo la proteina sindecano-1 gioca un ruolo importante nella regolazione del comportamento cellulare. Il CD138 può portare più catene di glicosamminoglicani di diverso numero e grandezza almeno in tre diversi siti, che rendono possibile le sue bioattività, essendo largamente responsabili della maggior parte degli effetti biologici osservati su una vasta gamma di tipi cellulari (3-7). Alcune attività sono tuttavia totalmente indipendenti dalle catene di glicosamminoglicani. Yang et al. hanno riportato che le catene di eparansolfato del CD138 sono responsabili dello specifico reclutamento di questa proteina nelle cellule linfoidi B polarizzate, a livello di una regione della membrana cellulare (8). In questo dominio funzionale, la rimozione enzimatica di queste catene provoca una drastica e rapida ridistribuzione del CD138 sull'intera superficie cellulare (8).

Il CD138 è un "marker" altamente sensibile e specifico per le plasmacellule e la sua espressione è spesso costitutiva, ma può essere anche indotta da calore, rigenerazione tissutale, interazioni mesenchimali o epiteliali durante lo sviluppo degli organi e altri fenomeni biologici (9). Tra i fattori regolatori della sua espressione e di eventuali incrementi della sintesi delle molecole stesse, sembra abbia un ruolo fondamentale la trombina (10). Recentemente si è scoperto il suo valore prognostico nella leucemia linfocitica cronica delle cellule B (LLC-B). Le concentrazioni di CD138 sieriche aumentano negli stadi precoci in pazienti affetti da LLC-B e possono seguire l'andamento della malattia (11).

Il CD138 esiste sia come molecola legata alla membrana sia in forma solubile nel siero (sCD138). Il sCD138 è una molecola effettrice solubile che lega le stesse molecole che formano i ligandi di membrana. Molti enzimi sono capaci di tagliare e rilasciare il dominio extracel-

Corrispondenza a: Umberto Basile, Laboratorio di Immunologia, Istituto di Patologia Generale, Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Università Cattolica del Sacro Cuore, Largo Agostino Gemelli 9, 00168 Roma. Tel. 0630156699, Fax 0630156700, E-mail umberto.basile@rm.unicatt.it

Ricevuto: 18.06.2010 Revisionato: 25.11.2010 Accettato: 03.12.2010

lulare del CD138 in risposta ad una larga varietà di stress e stimoli fisiologici.

Nel midollo osseo di pazienti con mieloma, il CD138 è espresso solo sulle cellule mielomatose (12). L'antigene del CD138 è anche espresso sulle cellule plasmatiche maligne nel sangue periferico (13, 14). Le molecole del CD138 mediano sia la specifica adesione delle cellule di mieloma al collagene di tipo I che l'adesione tra cellule di mieloma (15-17). La proteina è presente sulla superficie delle cellule di mieloma in coltura e nel siero umano (18, 19).

Alcuni Autori hanno rilevato come elevati livelli di CD138 nel siero possano essere indice di prognosi sfavorevole in pazienti con mieloma multiplo (20-22). Lovell et al. (23) hanno riportato che le concentrazioni sieriche di sCD138 costituiscono un fattore prognostico indipendente in questa discrasia plasmacellulare.

Il mieloma multiplo è una patologia maligna delle cellule B caratterizzata da proliferazione clonale delle plasmacellule nel midollo, con caratteristiche clinico-patologiche uniche, anormalità genetiche e scarse risposte terapeutiche (24-26). Le cellule di mieloma che esprimono il CD138 sono iperinvasive nel collagene e causano crescita tumorale nel topo, mentre nell'uomo disseminano nelle ossa più velocemente delle cellule esprimenti solamente CD138 sulla superficie, che hanno anche una diminuita capacità di stabilire tumori nel topo (27). Altri studi, invece, hanno identificato l'ectodominio del CD138 come inibitore negativo dominante della proliferazione cellulare, dimostrando che la formazione del sCD138 aumenta e si prolunga in topi transgenici iperesprimenti CD138 (28).

Il mieloma IgD è una rara malattia ad eziologia multifattoriale che costituisce circa il 2% di tutti i mielomi. Come approccio terapeutico per il mieloma IgD, il trapianto di cellule staminali di sangue periferico sembra dare una buona prognosi dopo i cicli di chemioterapia convenzionale (29).

Row e Fahey (30) riportano il primo caso di mieloma IgD nel 1965, le cui caratteristiche cliniche e patologiche sono state successivamente descritte da altri Autori (31, 32). Il mieloma IgD è caratterizzato da una componente monoclonale IgD quasi sempre con una catena leggera di tipo λ, associata a proteinuria di Bence Jones e insufficienza renale. Tale tipo di mieloma è una forma della malattia che può sfuggire alla diagnosi se non si è in grado di rilevare la presenza di una piccola quantità di proteina monoclonale nell'elettroforesi delle sieroproteine. Oltre ad avere una concentrazione ridotta, nel 25% dei casi le IgD monoclonali migrano in zona β−globulinica dove la componente è più difficile da evidenziare. Le IgD mostrano un'emivita molto breve nel sangue periferico e, poiché la componente monoclonale IgD ha una scarsa incidenza, la necessità della sua ricerca nella pratica del laboratorio clinico può venire sottovalutata (33).

CASI CLINICI

Presso l'ambulatorio di Oncoematologia della struttura di Campobasso sono giunte alla nostra attenzione due donne con storie cliniche differenti.

La prima paziente, di 50 anni, dichiarava di essere affetta da mieloma micromolecolare da catene leggere λ. Tre mesi prima, in seguito ad una caduta accidentale, era stata sottoposta ad indagine radiografica al braccio sinistro, che aveva mostrato una lesione litica e fratture multiple all'omero sinistro, che avevano richiesto un intervento chirurgico di osteosintesi. All'esame fisico la paziente non mostrava altri sintomi o segni patologici né distrettuali nè sistemici e la funzione renale era mantenuta.

La seconda paziente, di anni 57, è giunta alla nostra osservazione dopo aver effettuato un'indagine di immunofissazione in un altro laboratorio, che poneva una diagnosi di componente monoclonale non meglio definita. Di fronte a risultati di immunofissazione che, sulla base della nostra esperienza, non abbiamo ritenuto completi, abbiamo ripetuto su nuovi prelievi di sangue e urine le analisi per la ricerca di componenti monoclonali.

In entrambe le pazienti, la biopsia osteomidollare ha mostrato un massivo infiltrato di plasmacellule (70% nella prima e 57% nella seconda). L'aspirato del midollo ha presentato plasmacellule spesso plurinucleate con nuclei tondi e citoplasma basofilo.

Nella prima paziente l'esame emocromocitometrico non ha dimostrato alterazioni patologiche. Gli altri esami ematochimici (Tabella 1) hanno rilevato una calcemia ai limiti superiori dell'intervallo di riferimento, una moderata iperfibrinogenemia e un aumento di β_2-microglobulina e proteina C reattiva. L'elettroforesi delle proteine sieriche ha mostrato una modesta ipogammaglobulinemia (9,7%) con protidemia nella norma. Era anche rilevata una dimunuzione delle concentrazioni delle immunoglobulinie G, A e M. La ricerca di proteinuria di Bence Jones, effettuata con il metodo IFE Penta Urine (Sebia), è risultata positiva. Il dosaggio delle IgD sieriche mostrava una concentrazione marcatamente elevata.

Anche la seconda paziente ha mostrato un emocromo senza alterazioni patologiche, la calcemia è risultata lievemente elevata, con una moderata iperfibrinogenemia e un incremento delle concentrazioni sieriche di β_2-microglobulina e proteina C reattiva. Anche in questa paziente era presente una dimunizione delle concentrazioni sieriche delle tre principali classi immunoglobuliniche e il metodo di screening per la ricerca della proteinuria di Bence Jones risultava positivo. La concentrazione delle IgD nel siero è, infine, risultata elevata.

L'immunofissazione su siero ed urine (Sebia) ha inizialmente evidenziato in entrambi i casi la presenza di catene leggere libere monoclonali, in un caso κ e nell'altro λ, facendo porre il sospetto diagnostico di mieloma micromolecolare (Figura 1). Tuttavia, il fatto che all'immunofissazione le componenti monoclonali κ e λ sono migrate in una zona tipica per le immunoglobuline complete, ci ha indotto ad eseguire l'immunofissazione su siero e urine utilizzando anche antisieri per le immunoglobuline D e E.

I risultati hanno mostrato sul siero della prima paziente una componente monoclonale IgDκ e nelle urine una

Tabella 1
Principali esami biochimici nelle due pazienti studiate

Esame	Paziente 1	Paziente 2	Limiti di riferimento
S-Calcio (mg/dL)	10,5	12,2	8,5-10,5
P-Fibrinogeno (mg/dL)	520	535	<457
S-β_2-microglobulina (mg/L)	5,1	4,1	1,2-2,5
S-Proteina C reattiva (mg/L)	15,6	5,6	<5
γ-globuline all'esame elettroforetico (%)	9,7	10,0	11,1-18,8
S-Proteine totali (g/L)	68	72	65-85
S-Immunoglobuline G (g/L)	3,02	5,00	8,00-16,00
S-Immunoglobuline A (g/L)	0,22	0,60	0,70-4,00
S-Immunoglobuline M (g/L)	0,19	0,30	0,40-2,30
S-Immunoglobuline D (g/L)	16,02	8,70	<1,00
S-Immunoglobuline E (g/L)	0,6	0,3	<1,0
sCD138 (kU/L)	305	360	<128

proteinuria di Bence Jones di tipo κ (Figura 2), mentre il siero della seconda paziente ha presentato un quadro più complesso, con una prima componente monoclonale IgDλ e una seconda di catene λ libere e, nelle urine, una proteinuria di Bence Jones di tipo λ (Figura 3).

Nel mieloma si è sempre cercato un marcatore capace di evidenziare la trasformazione delle plasmacellule in cellule mielomatose e secondo alcuni Autori il sCD138 potrebbe essere un potenziale indicatore di questa trasformazione (22). Le due pazienti con questa rara forma di mieloma IgD hanno mostrato valori elevati di sCD138 (Tabella 1). Per la sua determinazione abbiamo usato il saggio "Human sCD138 ELISA sandwich" (Diaclone Research), che utilizza due anticorpi monoclonali specifici per il sCD138.

Sull'evidenza di questi risultati e di altri dati clinici si è posta la diagnosi di mieloma multiplo IgD stadio III-A secondo Durie e Salmon (34) e stadio II secondo l'Indice Prognostico Internazionale.

DISCUSSIONE

Sebbene in letteratura non siano presenti casi in cui è stata testata la concentrazione del sCD138 nel siero di pazienti affetti mieloma IgD, i nostri risultati dimostrano che sCD138 è elevato anche in questi pazienti e permettono di ipotizzare un suo ruolo come marcatore nel monitoraggio delle gammopatie monoclonali di incerto significato (MGUS) e del mieloma multiplo, comprese le sue forme più rare.

L'incidenza del mieloma micromolecolare è pari al 20% dei mielomi, mentre per il mieloma IgD scende al 2% e per il mieloma IgE allo 0,01% (35, 36). La rarità della patologia è evidenziata in tutta la letteratura sul tema (35, 37-40). Uno studio ha messo in evidenza le caratteristiche sintomatologiche più comuni del mieloma IgD: dolore osseo, dolori gastrointestinali, malessere generale, aumentate concentrazioni di β_2-microglobulina e presenza di proteinuria di Bence Jones (41). Il 55% dei pazienti con mieloma IgD mostra inoltre localizzazioni patologiche extra-ossee, linfadenopatia ed epatosplenomegalia (37-40). Sono state anche raramente descritte localizzazioni epidurali con compressione del tessuto nervoso (42).

In questa patologia il danno renale ha un'incidenza che va dal 33% al 67% dei pazienti ed è stato osservato che questa incidenza è più alta rispetto ai mielomi caratterizzati dalla presenza di altre immunoglobuline monoclonali, nei quali l'incidenza varia da 7% a 9% (37-43).

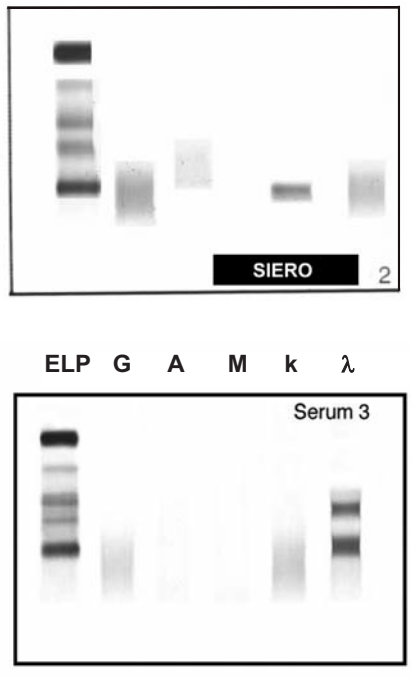


Figura 1
Immunofissazione standard del siero delle due pazienti studiate. ELP, elettroforesi delle siero proteine.

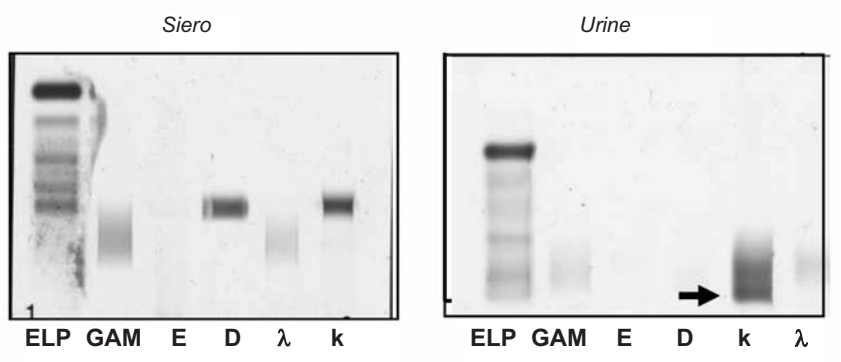


Figura 2
Immunofissazione del siero e delle urine della prima paziente, ripetuta con antisieri anti-IgD e IgE. ELP, elettroforesi delle proteine.

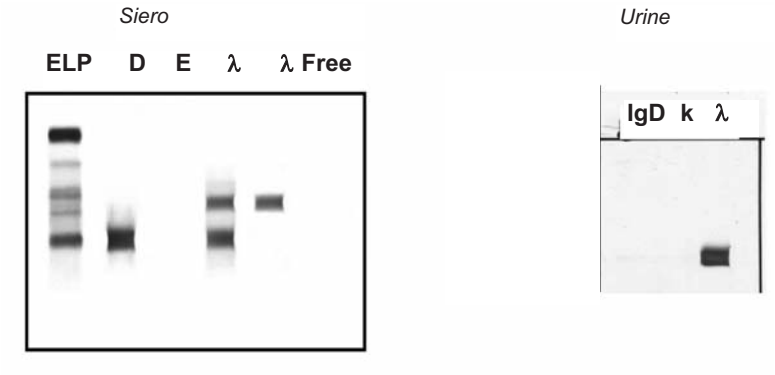


Figura 3
Immunofissazione del siero e delle urine della seconda paziente, ripetuta con antisieri anti-IgD e IgE. ELP, elettroforesi delle proteine.

Molto spesso il danno renale è anche la principale complicanza della malattia, anche se, nei nostri casi, la funzione renale era preservata in entrambe le pazienti. L'amiloidosi è un'altra complicanza molto frequente, ma l'incidenza è bassa se i pazienti sono trattati precocemente (38, 40).

Il mieloma IgD è frequentemente associato a lesioni osteolitiche, diffusa demineralizzazione ossea e ipercalcemia, ma non è ancora chiaro se queste problematiche siano dovute ad una diagnosi tardiva (29, 38, 39). Nei casi da noi osservati erano presenti solo lesioni ossee e midollari.

La diagnosi della malattia è posta precocemente solo nel 19% dei pazienti (35). La paraproteina IgD è labile e facilmente soggetta a degradazione proteolitica nel siero. Il tasso di catabolismo delle IgD è pari al 37% del pool intravascolare per giorno, molto più alto rispetto a quello delle IgG, IgA e IgM, ma minore rispetto a quello delle IgE (44, 45) La molecola IgD, infatti, possiede lunghe regioni cardine tra le regioni Fab e Fc, che la rendono più soggetta a degradazioni proteolitica (46). A causa di questo rapido catabolismo nel siero, la presenza di IgD nelle urine è molto rara. Così nel 90% dei casi nelle urine si ritrovano solo catene leggere, che rappresentano la maggior parte della proteinuria.

Poiché una IgD monoclonale è molto rara, la maggior parte dei laboratori utilizza la determinazione immunochimica delle IgD come esame preliminare all'immunofissazione. A parte la mancanza di parallelismo tra l'antigene policlonale usato come calibratore e il campione che contiene una IgD monoclonale, che si traduce in un'inaccuratezza della misura, la stima delle concentrazioni di IgD non è necessaria nel monitoragio clinico della malattia, perché una componente monoclonale, di qualsiasi tipo essa sia, si quantifica meglio mediante delimitazione della sua area sul tracciato elettroforetico. Inoltre, essendo la concentrazione fisiologica delle IgD circolanti molto bassa, il saggio nefelometrico è ottimizzato per rilevare questa quantità fisiologica. Nel caso di mieloma IgD i valori possono essere da 10 a 100 volte maggiori dei valori fisiologici e la determinazione nefelometrica potrebbe cadere nella zona di eccesso d'antigene con il rischio di una marcata sottostima delle concentrazioni dell'immunoglobulina.

La corretta identificazione delle paraproteine IgD o IgE non è da considerarsi un mero esercizio analitico, ma qualcosa di clinicamente importante, in quanto esiste una differenza sostanziale in termini di approccio terapeutico e di definizione della prognosi tra un mieloma micromolecolare e un mieloma IgD o IgE (47). Nel nostro protocollo di lavoro, quando sono rilevate catene leggere libere monoclonali, si ricercano sempre anche le IgD

e IgE, sia nel siero che nelle urine.

L'approccio terapeutico al mieloma multiplo nel corso degli ultimi anni ha subito significative modificazioni grazie all'avvento di nuove molecole con meccanismo d'azione mirato ad intervenire sulle complesse relazioni tra plasmacellule e microambiente, che sono alla base della patogenesi della malattia. Negli anni recenti sono diventati disponibili nuovi farmaci (talidomide, bortezomib, lenalidomide) capaci di integrare e potenziare l'efficacia antineoplastica dei chemioterapici tradizionali. Il guadagno netto in termini di sopravvivenza globale e di sopravvivenza libera da malattia ha determinato, di conseguenza, un'attenta rivalutazione dei tradizionali fattori prognostici del mieloma, alcuni dei quali sembrano però avere perso il loro valore predittivo. Di conseguenza, altri parametri sembrano necessari per il monitoraggio della malattia, la definizione della remissione e il "follow-up". In questo scenario, non è ancora ben chiarito il ruolo di nuovi indicatori idonei a definire l'aggressività della malattia, il momento migliore per iniziare il trattamento e l'identificazione precoce della sua efficacia.

Recenti acquisizioni fornite da studi condotti nel mieloma multiplo e in altre neoplasie indicano che gli eparansolfati proteoglicani promuovono la progressione del tumore, favorendo la crescita e la comparsa di metastasi. Agendo come regolatori chiave del "cell signaling" attraverso le loro interazioni con numerosi fattori di crescita e fattori promoventi l'angiogenesi, gli eparansolfati mediano una profonda trasformazione del microambiente, che supporta la crescita del tumore come vero e proprio "organo" e ne promuovono il fenotipo "aggressivo". Il sindecano-1 (CD138) è una glicoproteina espressa nel midollo normale solo sulle cellule della linea B e la sua espressione si modifica in corrispondenza di specifici stadi della differenziazione e maturazione cellulare. E' presente sulla superficie delle cellule preB, assente nelle cellule B mature e nuovamente espressa dalle plasmacellule. Nel midollo dei pazienti affetti da mieloma, sindecano-1 è espresso solo sulle cellule mielomatose ed è anche espresso sulle plasmacellule circolanti. Le plasmacellule mielomatose tendono a liberare sindecano-1 in circolo e recentemente è stato dimostrato che elevate concentrazioni alla diagnosi rappresentano un potente e indipendente fattore prognostico negativo (48).

Allo stato attuale, tutte le linee guida, in assenza di parametri più affidabili, indicano la comparsa della sintomatologia sistemica come il momento in cui è corretto intraprendere il trattamento. E' evidente che l'individuazione di un indicatore che attesti l'attività evolutiva della malattia senza dovere attendere la comparsa della sintomatologia dovuta a danno d'organo è essenziale per rendere il trattamento stesso più efficace, perché attuato in fase precoce. Allo stesso modo accertare una correlazione precoce tra le variazioni del parametro individuato e la risposta alla terapia consentirebbe in alcuni casi la conferma della bontà della scelta terapeutica e in altri la possibilità di modificare tempestivamente la linea di trattamento (49).

Il nostro studio preliminare apre un'opzione sull'eventuale utilizzo del sCD138 sia nella diagnosi che nel monitoraggio dell'evoluzione del mieloma IgD, dimostrando come anche in pazienti con questo raro tipo di mieloma ci possa essere un incremento delle sue concentrazioni sieriche. Studi precedenti in letteratura, improntati sull'utilità del sCD138 come specifico marcatore, hanno finora riguardato esclusivamente mielomi di tipo IgG, IgA e IgM (48-50).

BIBLIOGRAFIA

1. Saunders S, Jalkanen M, O'Farrell S, et al. Molecular cloning of syndecan, an integral membrane proteoglycan. J Cell Biol 1989;108:1547-56.
2. Ueno M, Yamada S, Zako M, et al. Structural characterization of heparan sulfate and chondroitin sulfate of syndecan-1 purified from normal murine mammary gland epithelial cells. Common phosphorylation of xylose and differential sulfation of galactose in the protein linkage region tetrasaccharide sequence. J Biol Chem 2001;276:29134-40.
3. Sanderson RD, Hinkes MT, Bernfield M. Syndecan-1, a cell-surface proteoglycan, changes in size and abundance when keratinocytes stratify. J Invest Dermatol 1992;99:390-6.
4. Sanderson RD, Turnbull JE, Gallagher JT, et al. Fine structure of heparan sulfate regulates syndecan-1 function and cell behavior. J Biol Chem 1994;269:13100-6.
5. Langford JK, Stanley MJ, Cao D, et al. Multiple heparan sulfate chains are required for optimal syndecan-1 function. J Biol Chem 1998;273:29965-71.
6. Kokenyesi R, Bernfield M. Core protein structure and sequence determine the site and presence of heparan sulfate and chondroitin sulfate on syndecan-1. J Biol Chem 1994;269:12304-9.
7. Kato M, Wang H, Bernfield M, et al. Cell surface syndecan-1 on distinct cell types differs in fine structure and ligand binding of its heparan sulfate chains. J Biol Chem 1994;269:18881-90.
8. Yang Y, Børset M, Langford JK, et al. Heparan sulfate regulates targeting of syndecan-1 to a functional domain on the cell surface. J Biol Chem 2003;278:12888-93.
9. Chilosi M, Adami F, Lestani M, et al. CD138/syndecan-1: a useful immunohistochemical marker of normal and neoplastic plasma cells on routine trephine bone marrow biopsies. Mod Pathol 1999;12:1101-6.
10. Cizmeci-Smith G, Carey DJ. Thrombin stimulates syndecan-1 promotor activity and expression of a form of syndecan-1 that binds antithrombin III in vascular smooth muscle cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:2609-16.
11. Wołowiec D, Dybko J, Wróbel T, et al. Circulating sCD138 and some angiogenesis-involved cytokines help to anticipate the disease progression of early-stage B-cell chronic lymphocytic leukaemia. Mediators Inflamm 2006;2006:42394.
12. Wijdenes J, Vooijs WC, Clement C, et al. A plasmocyte selective monoclonal antibody (B-B4) recognizes syndecan-1. Br J Haematol 1996;94:318-23.
13. Babusikova O, Stevulova L. Analysis of surface and cytoplasmic immunoglobulin light/heavy chains by flow cytometry using a lysed-whole-blood technique: Implications for the differential diagnosis of B-cell malignancies. Neoplasma 2004;51:422-30.
14. Witzig TE, Kimlinger T, Stenson M, et al. Syndecan-1 expression on malignant cells from the blood and marrow of patients with plasma cell proliferative disorders and B-cell chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma

1998;51:167-75.
15. Dhodapkar MV, Abe E, Theus A, et al. Syndecan-1 is a multifunctional regulator of myeloma pathobiology: control of tumor survival, growth, and bone cell differentiation. Blood 1998;91:2679-88.
16. Ridley RC, Xiao H, Hatah W, et al. Expression of syndecan regulates human myeloma plasma cell adhesion to type I collagen. Blood 1993;81:767-74.
17. Van Riet I, Vanderkerken K, De Greef C, et al. Homing behaviour of the malignant cell clone in multiple myeloma. Med Oncol 1998;15:154-64.
18. Holen I, Drury NL, Hargreaves PG, et al. Evidence of a role for a non-matrix-type metalloproteinase activity in the shedding of syndecan-1 from human myeloma cells. Br J Haematol 2001;114:414-21.
19. Jourdan M, Ferlin M, Legouffe E, et al. The myeloma cell antigen syndecan-1 is lost by apoptotic myeloma cells. Br J Haematol 1998;100:637-46.
20. Andersen NF, Standal T, Nielsen JL, et al. Syndecan-1 and angiogenic cytokines in multiple myeloma: correlation with bone marrow angiogenesis and survival. Br J Haematol 2005;128:210-7.
21. Kyrtsonis M-CH, Vassilakopoulos TP, Siakantaris MP, et al. Serum syndecan-1, basic fibroblast growth factor and osteoprotegerin in myeloma patients at diagnosis and during the course of the disease. Eur J Haematol 2004;72:252-8.
22. Seidel C, Sundan A, Hjorth M, et al. Serum syndecan-1: a new independent prognostic marker in multiple myeloma. Blood 2000;95:388-92.
23. Lovell R, Dunn JA, Begum G, et al. Soluble syndecan-1 level at diagnosis is an independent prognostic factor in multiple myeloma and the extent of fall from diagnosis to plateau predicts for overall survival. Br J Haematol 2005;130:542-8.
24. Willis, Dyer MJ. The role of immunoglobulin translocation in the pathogenesis of B-cell malignancies. Blood 2000;96:808-22.
25. Avert-Loiseau H, Facon T, Grosbois B,et al. Oncogenesis of multiple myeloma: 14q32 and 13q chromosomal abnormalities are not randomly distributed, but correlate with natural history, immunological features, and presentation. Blood 2002;99:2185-91.
26. Fonseca R, Blood E, Rue M, et al Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. Blood 2003;101:4569-75.
27. Yang Y, Yaccoby S, Liu W, et al. Soluble syndecan-1 promotes growth of myeloma tumors in vivo. Blood 2002;100:610-7.
28. Elenius V, Götte M, Reizes O, et al. Inhibition by the soluble syndecan-1 ectodomains delays wound repair in mice overexpressing syndecan-1. J Biol Chem 2004;279:41928-35.
29. Natori K, Izumi H, Nagase D, et al. IgD myeloma indicated by plasma cells in the peripheral blood and massive pleural effusion. Ann Hematol 2008;87:587-9.
30. Row DS, Fahey JL. A new human immunoglobulin; I. A unique myeloma protein. J Exp Med 1965;121:171-84.
31. Hobbs JR, Corbett AA. Younger age of presentation and extraosseous tumor in IgD myelomasis. Brit Med J 1969;1:412-4.
32. Jancelawicz Z, Takatsuki K, Sugai S, et al. IgD multiple myeloma. Review of 133 cases. Arch Int Med 1975;135:87-93.
33. Kazuhiko N, Haruka I, Daisuke N, et al. IgD myeloma indicated by plasma cells in the peripheral blood and massive pleural effusion. Ann Hematol 2008;87:587-9.
34. Durie BG, Salmon DE. A clinical staging system for multiple myeloma: correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. Cancer 1975;36:842-54.
35. Bladé J, Lust JA, Kyle RA. Immunoglobulin D multiple myeloma presenting features, response to therapy, and survival in a series of 53 cases. J Clin Oncol 1994;12:2398-404.
36. Jako JM, Gesztesi T, Kaszas I. IgE lambda monoclonal gammopathy and amyloidosis. Int Arch Allergy Immunol 1997;112:415-21.
37. Jancelewicz Z, Takatsuki K, Sugai S, et al. IgD multiple myeloma: review of 133 cases. Arch Intern Med 1975;135:87-93.
38. Fibbe WE, Jansen J. Prognostic factors in IgD myeloma: a study of 21 cases. Scand J Haematol 1984;33:471-5.
39. Shimamoto Y, Anami Y, Yamaguchi M. A new risk grouping for IgD myeloma based on analysis of 165 Japanese patients. Eur J Haematol 1991;47:262-7.
40. Blade J, Kyle RA. Nonsecretory myeloma, immunoglobulin D myeloma, and plasma cell leukemia. Hematol Oncol Clin North Am 1999;13:1259-72.
41. Lin TL, Shih LY, Dunn P, et al. Immunoglobulin D multiple myeloma. Chang Gung Med J 2000;23:451-7.
42. Lolin YI, Lam CW, Lo WH, et al. IgD mutiple myeloma with thoracic spine compression due to epidural extraosseous tumour spread. J Clin Pathol 1994;47:669-71.
43. Knudsen LM, Hippe E, Hjorth M, et al. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma. A demographic study of 1353 patients. Eur J Haematol 1994;53:207-12.
44. Rogentine G N, Rowe DS, Bradley J, et al. Metabolism of human immunoglobulin D. J Clin Invest 1966;45:1467-78.
45. Waldmann T A, Ito A, Ogawa M, et al. The metabolism of IgE. Studies in normal individuals and in a patient with IgE myeloma. J Immunol 1976;117:1139-44.
46. Gleich G J, Dieger R C, Stankiewich R. Antigen-combining activity associated with immunoglobulin D. Science 1969;165:606-7.
47. Bataille R, Haroussoueau J. Multiple myeloma. N Eng J Med 1997;336:1657-64.
48. Maisnar V, Tousková M, Tichý M, et al. The significance of soluble CD138 in diagnosis of monoclonal gammopathies. Neoplasma 2006;53:26-9.
49. Schaar CG, Vermeer HJ, Wijermans PW, et al. Serum syndecan-1 in patients with newly diagnosed monoclonal proteinemia. Haematologica 2005;90:1437-8.
50. Aref S, Goda T, El-Sherbiny M. Syndecan-1 in multiple myeloma: relationship to conventional prognostic factors. Hematology 2003;8:221-8.