

Due casi di mieloma IgD λ , uno con associata una piccola componente monoclonale IgG κ

S. Pastori, R. Cesati*

Laboratorio Analisi Chimico Cliniche e Microbiologiche, P.O. di Vimercate

*Laboratorio Analisi, P.O. di Carate Brianza, Azienda Ospedaliera "Ospedale Civile" di Vimercate

Primario: Prof. Marco Ballarino

ABSTRACT

Two cases of IgD λ myeloma, one of them associated with a small monoclonal IgG κ component

Monoclonal componente IgD λ , is not a frequent finding in a Clinical Patology Laboratory. In this work we present two cases of IgD λ myeloma recently observed. One of these is associated with a monoclonal component IgG κ

RIASSUNTO

Il riscontro di componenti monoclonali IgD λ , è relativamente raro. Scopo del nostro lavoro è quello di presentare due casi di mieloma IgD λ ; uno di questi presenta in particolare l'associazione di una componente monoclonale IgG κ .

INTRODUZIONE

Il rilievo di una componente monoclonale (CM) nel siero, può essere espressione di un fenomeno transitorio (post- trapianto, malattie virali, vaccinazioni) [1,2,3,4,5,6,7], oppure clinicamente silente (MGUS) [8,9,10,11], oppure essere un marcatore di una neoplasia maligna (Mieloma Multiplo, Morbo di Waldenström, linfomi) [12,13,14,15], oppure di una malattia sistemica (amiloidosi) [16]. Quando la CM è di tipo IgD (anche se piccola) il mieloma è la costante associazione clinica e la brevissima emivita delle IgD (2 giorni circa) ne è probabilmente il motivo [17]. I mielomi IgD, inoltre, hanno alcuni aspetti tipici tra cui: la prevalenza per il sesso maschile (75% dei casi), le catene leggere lambda (90%) la mobilità elettroforetica β - γ , la proteinuria di Bence Jones e la presenza di neoformazioni extra-ossee. [18,19,20,21,22,23] Scopo del nostro lavoro è presentare due casi di mielomi IgD I giunti alla nostra osservazione.

MATERIALI E METODI

Caso n° 1: B.A. di 78 anni, sesso femminile P. O. Vimercate

Sono state eseguite elettroforesi di routine su strumentazione COSMO-FED 3200, della ditta Sebia Italia - Ciampolini (Firenze), nelle normali condizioni di lavoro, e colorazione con Rosso Ponceau. Le immunofissazioni del siero e delle urine sono state eseguite su gel di agarosio con metodica manuale Hydrigel della ditta Sebia Italia

integrata dall'uso di antisieri anti-IgD ed anti Free- κ e Free- λ . E' stata eseguita elettroforesi delle proteine urinarie mediante separazione per massa molecolare tramite SDS gel elettroforesi (Sebia Italia). La determinazione delle immunoglobuline del siero è stata eseguita con metodo immunologico, mediante turbidimetria, impiegando lo strumento COBAS INTEGRA della ditta Roche, mentre le misure delle proteine urinarie sono state eseguite usando il nefelometro Array Protein System della ditta Beckmann. Lo striscio del midollo da agoaspirato, prelevato dalla cresta iliaca, è stato colorato con May Grundwall-Giemsma.

Caso n° 2: B.P. di 69 anni, sesso femminile P. O. Curate Brianza

Sono state eseguite elettroforesi di routine su strumentazione CTE 150 della ditta CHEMETRON (Milano) nelle normali condizioni di lavoro e colorazione con Rosso Ponceau. Le immunofissazioni del siero e delle urine sono state eseguite su gel di agarosio con metodica manuale Paragon, della ditta Beckman, integrata dall'uso di antisieri anti-IgD ed anti Free- κ e Free- λ . E' stata eseguita elettroforesi delle proteine urinarie mediante sovracolorazione con oro colloidale su acetato di cellulosa. La determinazione delle immunoglobuline del siero è stato eseguito con metodo immunologico mediante turbidimetria impiegando lo strumento Hitachi 912 della ditta Roche. La biopsia del midollo osseo, prelevata dalla cresta iliaca, è stata colorata con Giemsa, PAS, Pan B, Pan T, Catene leggere κ e λ .

RISULTATI

Caso n° 1

Il tracciato elettroforetico evidenziava due bande monoclonali, una in zona gammaglobuline, del 2.5% (1,7 g/l), ed una in zona beta-gamma del 5.4% (3,6 g/l) (Fig. I). L'esame routinario delle urine rivelava solo una modesta proteinuria di 25 mg/dl (Metodica in chimica secca su strumento Vitros della ditta ORTHO).

La determinazione delle immunoglobuline ha fornito i seguenti risultati: IgG 520 mg/dl, IgA 47 mg/dl, IgM 5 mg/dl, mentre l'immunofissazione (Fig. II) rivelava la presenza di una banda monoclonale in zona gammaglobuline, costituita da IgG- κ , e tre bande monoclonali, due in zona alfa2 (che non risultavano riconoscibili nel tracciato elettroforetico su acetato), ed una in zona beta-gamma, costituite da catene leggere di tipo λ . Dato il quadro anomalo, venne eseguita una seconda fissazione, utilizzando anche antisieri anti-IgD anti IgE, anti-catene leggere libere κ , ed anti-catene leggere libere λ , e che evidenziava come la banda principale fosse costituita da IgD λ , mentre le due bande in zona alfa 2 fossero costituite da catene leggere libere di tipo λ . La ricerca della proteinuria di Bence Jones risultava decisamente positiva (Fig. I e III). Sul campione di urina venivano eseguiti anche le seguenti misure in nefelometria: catene leggere κ (8.02 mg/dl), catene leggere λ (1270 mg/dl), rapporto κ/λ (0.01), albumina mg/dl (2,9 mg/dl) alfa-I-microglobulina (3,59 mg/dl), transferrina ed IgG (presenti in tracce).

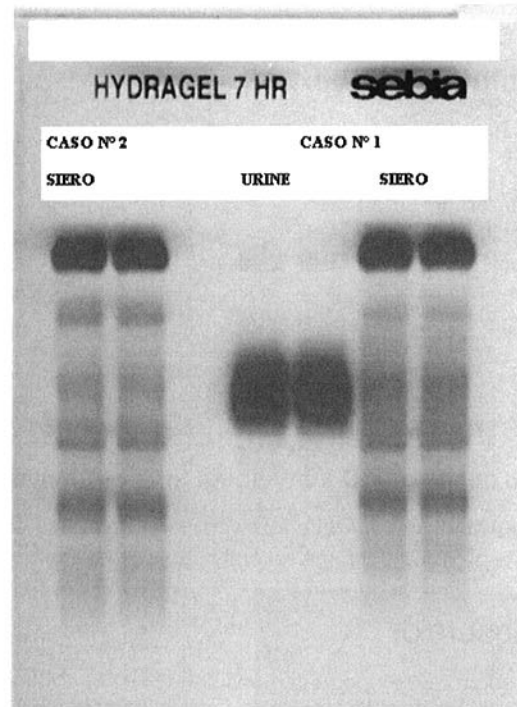


Figura I
Elettroforesi ad alta risoluzione su gel di agarosio, colorazione con violetto acido. I tracciati dei campioni sono stati eseguiti in dupplicato. Del campione n° 1 riportiamo sia l'urina che il siero, mentre del campione n° 2 il siero

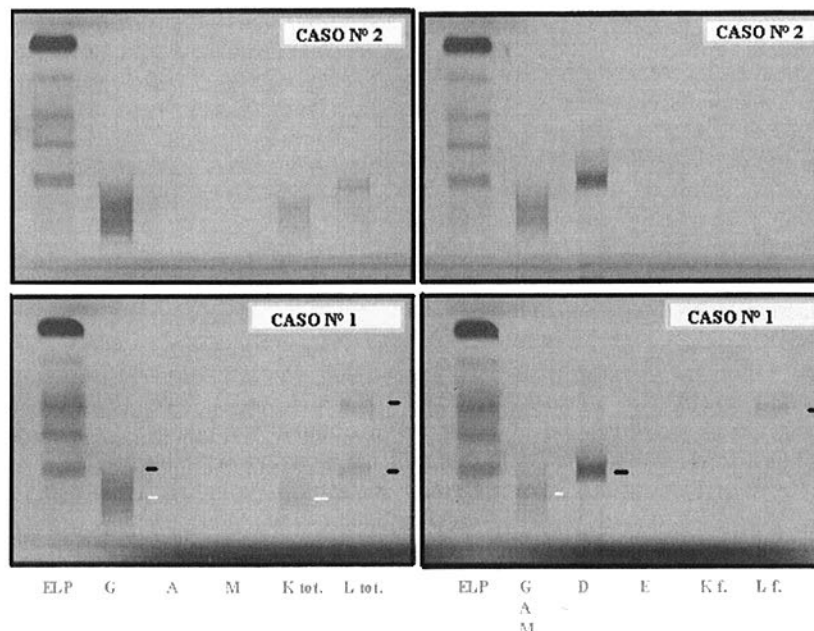


Figura II
Immunofissazione dei sieri dei due casi, eseguita servendosi, a sinistra, degli antisieri tradizionali (anti IgG, anti IgA, anti IgM, anti Catene Leggere Totali Kappa, anti Catene Leggere Totali Lambda), e a destra di un antisiero trivalente (anti IgG/A/M) di controllo, unitamente a un antisiero anti IgD, un antisiero anti IgE e gli antisieri anti Catene Leggere Libere rispettivamente Kappa e Lambda

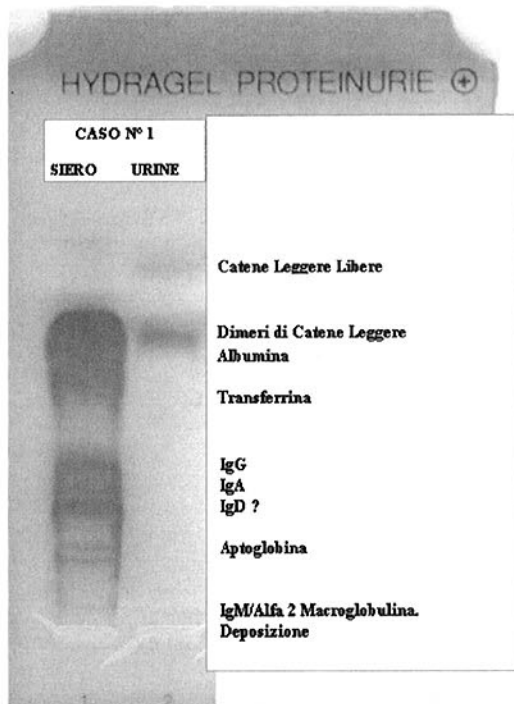


Figura III

Elettroforesi di siero ed urina del caso n° 1 eseguita mediante metodica SDS Gel di Agarosio con separazione delle frazioni proteiche per peso molecolare. si notano sia nel siero che nelle urine 2 bande in corrispondenza del punto di migrazione delle Catene Leggere

Caso n° 2

Il tracciato elettroforetico evidenziava una CM in zona β - γ del 12% (7,9 g/l) (Fig. I). La ricerca della proteina di Bence Jones dava esito positivo per λ libere (203 mg/dl). Le immunoglobuline risultavano essere: IgG = 824 mg/dl; IgA = 15 mg/dl; IgM = 28 mg/dl. L'immunofissazione del siero con antisieri anti IgD, IgE, κ e λ libere, dimostrava una componente monoclonale IgD λ (Fig. II). L'immunofissazione urinaria dimostrava catene leggere libere di tipo 2, in zona γ .

DISCUSSIONE

Caso n° 1

La paziente, una donna di 78 anni, pensionata, è giunta al pronto soccorso del nostro ospedale nel luglio del 1998 con una sindrome ischemica transitoria. Anamnesi patologia remota e prossima non risultavano particolarmente significative. Le condizioni generali all'esame obiettivo erano discrete. Gli esami di laboratorio richiesti dal P.S. in urgenza risultavano nella norma, eccezion fatta per la glicemia (141 g/dl). La paziente veniva comunque trattata e ricoverata nel reparto di neurologia, per accertamenti. Le indagini di routine eseguite all'ingresso della paziente nel reparto davano i seguenti risultati: VES 95

mm/h, uricemia 5.47 mg/dl, azotemia 18 mg/dl, creatinemia 0.74 mg/dl, fosfatasi alcalina 170 UI/l, calcemia 4.59 mg/dl, Hb 11.2 g/dl, Hct 39%, RBC 4.320.000, WBC 5.300, PLT 200.000. Alla paziente viene richiesto un Rx dello scheletro che mostra piccole aree di osteolisi nella zona del rachide lombo-sacrale. Il puntato midollare evidenziava un lieve incremento della popolazione plasmacellulare valutabile intorno al 25%.

Dopo un paio di giorni la concentrazione della proteinuria di Bence Jones risultava notevolmente aumentata (catene leggere λ = 4840 mg/dl). Iniziava terapia con cortisonici e dopo 5 giorni la concentrazione urinaria di catene leggere λ risultava ridotta (241 mg/dl). A questo punto la paziente veniva indirizzata al reparto di oncologia per le terapie specifiche del caso.

Caso n° 2

La paziente giungeva al PS dell'Ospedale di Carate Brianza per scompenso cardio-circolatorio. Gli esami all'ingresso mostravano una discreta anemia (Hb 7,6 g/dl; Hct 22,9%). L'Rx del torace mostrava un piccolo versamento pleurico a sinistra ed un cedimento dell'emisoma destro in D10. L'ecografia dell'addome superiore risultava sostanzialmente nella norma. La biopsia ossea mostrava la sostituzione quasi completa con elementi pleomorfi, commisti ad alcune plasmacellule atipiche e numerosi blasti, e concludendo come quadro suggestivo per Mieloma Plasmoblastico, variante Pleomorfa. Peggiorando nelle condizioni generali, veniva trasferita al reparto di Rianimazione fino all'exitus.

CONCLUSIONI

In letteratura sono relativamente frequenti i riscontri di componenti monoclonali IgD κ . Il caso n° 2 sembra essere abbastanza tipico per l'associazione di un mieloma già in fase avanzata; il caso n° 1 presenta alcune particolarità relativamente meno frequenti rispetto ai casi riportati in letteratura.

Caso n° 1

Al momento della diagnosi il quadro appariva come una gammopatia monoclonale asintomatica. La presenza di una notevole proteinuria di Bence Jones all'ingresso, veniva modificata dal trattamento con cortisone.

La presenza contemporanea di una componente monoclonale IgG κ può indurci a pensare ad una mieloma biconale come descritto in letteratura da Wang et al. [24] in un caso di mieloma biconale IgM ed IgG, in cui distinte popolazioni di plasmacellule maligne montavano lo stesso idiotipo, e la stessa catena leggera su due diverse catene pesanti. Hopper [25] e Sanders [26] dimostravano che lo stesso idiotipo può essere montato su due e perfino su tre catene pesanti di classe diversa. La catena leggera rimane però sempre la stessa. Nel nostro caso, tuttavia, sono diverse sia la catena pesante sia quella leggera. Pertanto

pur non essendo stato possibile eseguire studi immunostochimici su una biopsia osteomidollare, riteniamo che si tratti di due cloni diversi. Inoltre, viste le caratteristiche delle immunoglobuline IgD, il clone che le produce dovrebbe essere formato da un numero molto elevato di plasmacellule. I due casi, inoltre, sembrano diversificarsi dalla letteratura perché entrambi riguardanti soggetti di sesso femminile e mancanti di neoformazioni extra-ossee.

Caso n° 2

L'andamento clinico è stato quello di un mieloma IgD λ , a rapida evoluzione. Peraltro dobbiamo ricordare il sospetto di neoformazioni extra-ossee mediastiniche che si presentava successivamente al ricovero, ma che non è stato possibile confermare con ulteriori indagini. Nel caso n° 1, invece, la paziente continuava il trattamento presso un centro lontano dal nostro ospedale, anche se durante il ricovero in neurologia e nel breve periodo successivo non si sono evidenziati i segni clinici di mieloma. Mancando informazioni precise dell'andamento clinico in questo soggetto possiamo ipotizzare che il mieloma fosse ancora in fase iniziale. Non sappiamo se la componente monoclonale associata IgG κ possa modificare l'andamento clinico della malattia.

Si ringraziano per la collaborazione tecnica i Sigg. Brambilla Adolfo e Corno Luciano.

BIBLIOGRAFIA

- Papadopoulos NM, Elin RJ and Wilson DM. Incidence of gammaglobulin banding in a healthy population by high resolution electrophoresis. *Clin Chem* 1982; 28: 707.
- Keshgegian AA. Prevalence of small monoclonal proteins in hospitalized patients *Am J Clin Path* 1982;77: 436
- Radl J. Effect of aging on immunoglobulin. In S.E. Ritzmann, Ed Protein Abnormalities. Alan Liss., 1982; pgg 55-71 New York
- Dictor M, Fasth A, and Olling S. Abnormal B-cell proliferation associated with combined immunodeficiency, citomegalovirus and cultured thymus grafts. *Am J Clin Path* 1984; 82: 487.
- Touraine Jland al. The infections linfoproliferative sindrome in transplaat patients under immunosoppressive treatment. *Transplant Proc* 1985; 17: 96.
- Radl J et al. Monoclonal gammopathies in patients undergoing immunosoppressive treatment after renal transplantation. *Clin Immun Immunopah* 1985; 37: 98.
- Myara I, et al. Monoclonal and oligoclonal gammopathies in heart transplant recipient. *Clin Chem* 1991; 37/8: 1334-1337.
- Lichtmann MA, Essential and secondary monoclonal gammopathy. In: Williams WJ et al. : *Haematology*.
- Kyle R. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Eur. J. Haematol. Suppl* 1989 (51); 43: 70-75.
- Carter A, Tarkasky I. The fisiopathological significance of benign monoclonal gammopathy: a study of 64 cases. *Bitish J Haematology* 1980; 46: 565-74.
- Kyle RA, Lust LA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Seminars in Haematology* 1989; 26:176-200.
- Humphrey RL Plasma cell dyscrasias. In Stobo JD, Hellmann DB, Laderson PW, Petty BG, Traill TA (Eds): *The principles and practice of Medicine*, 23*1 ed., p 802. Stamford, CT, Appleton Lange, 1 996.
- Kyle RA. The monoclonal gammopathies. *Clin Chem* 1994; 40: 2154.
- Kyle RA. Multiple Myeloma: How did it begin? *Mayo Clin Proc* 1994;69:680.
- Wahner -Roedler DL, Kyle RA: Heavy chain diseases. In Wienúk PH, Canellos GP, Dutcher JP, Kyie RA (Eds): *Neoplastic diseases of the Blood*, 3d ed, p613. New York, Churchill Livingstone, 1996.
- Gertz MA, Kyle RA. Primary systemie amyloidosis - a diagnostic primer. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 1505.
- Rogentine GN, et al. Metabolisni of human immunoglobulin D (IgD). *J Clin Invest* 1996; 45: 1467-1478.
- Jancelewicz Z, Takatsuki K, Sugai S, Prudsansky W. IgD Multiple Myeloma. *Arch Intern Med* 1975; 135: 87.
- Fishkin BG et al. IgD multiple Myeloma. *Am J Clin Path* 1970;53: 209.
- Fine et al. Monoclonal IgD. A comparative study of 60 sera with IgD "M" component. *Biomedicine*, 1974; 21:119
- Aguzzi et al . Cinque mielomi IgD λ . *Biochimica Clinica*, 1987; 6: 736-743
- Aguzzi et al. Quattro casi di mielomi IgD λ . *Biochimica Clinica*, 1988; 5: 753 e sgg.
- Bottari G et al. Su di un caso di plasmocitoma IgD λ , con doppia componente monoclonale di cui una a catene leggere κ legate e l'altra a catene leggere λ libere. *Biochimica Clinica* 1988; 6: 863-865.
- Wang et al. Amino acid sequences at a constant and vaiable regions of heavy chains of monotypie immunoglobulins G and M of a single patient. *Biochemistry* 1973; 12: 528-534.
- Hopper JE, et al Evidenee of sbared idiotypy expressed by the IgM IgG and 1gA serum proteins of a patient with a complex multiple paraprotein disorder. *J Immunol* 1979; 12: 2000-2006.
- Sanders JH et al. Multiple anomalous immunoglobulins. Clinical, structural and cellualr studics in three patients. *Am J Med*1969; 47: 43-49.