

Nemoc těžkých řetězců imunoglobulinu gama

Gamma-heavy chain disease

Kušnierová P.^{1,2}, Zeman D.^{1,2}, Jelínek T.³, Hájek R.³

¹ Ústav laboratorní diagnostiky, Oddělení klinické biochemie, FN Ostrava

² Katedra biomedicínských oborů, LF OU, Ostrava

³ Hematoonkologická klinika FN a LF OU, Ostrava

Souhrn

Úvod: Nemoc těžkých řetězců gama je vzácné onemocnění dosud popsané přibližně u 150 případů. Cílem práce byla laboratorní diagnostika nemoci těžkých řetězců imunoglobulinu. **Materiál a metody:** Do FN Ostrava byl referován 60letý pacient pro suspektní lymfom marginální zóny z biopsie žaludku. U pacienta byla doplněna stagingová vyšetření vč. trepanobiopsie kostní dřeně a PET/CT. Ze speciálních vyšetření byla požadována elektroforéza sérových proteinů, imunofixační elektroforéza, stanovení polyklonálních imunoglobulinů, volných lehkých řetězců a párů těžkých/lehkých řetězců imunoglobulinů. Z důvodu nejasného nálezu byla doplněna izoelektrická fokusace v agarózovém gelu s následným afinitním imunoblottingem a SDS elektroforéza. **Výsledky:** V kostní dřeni bylo nalezeno 0,1 % plazmatických buněk, z toho 87 % klonálních (patologických) plazmocytů, s následujícím imunofenotypem: cyt LAMBDA+ CD38+ CD138+ CD45+ CD19+ CD56– CD27+ CD81– CD117–. V séru pacienta byly nalezeny monoklonální těžké řetězce gama. V moči monoklonální těžké ani lehké řetězce imunoglobulinu detekovány nebyly. PET/CT vyšetření prokázalo generalizovanou lymfadenopatii, splenomegalií a nehomogenní akumulaci fluorodeoxyglukózy v axilárním i apendikulárním skeletu, nicméně bez přítomnosti typických osteolytických ložisek. **Závěr:** Monoklonální těžké řetězce imunoglobulinů jsou vzácným onemocněním. Pro jejich potvrzení je nutné použít na rozdíl od průkazu kompletní molekuly paraproteinu další pomocné metody. Nález monoklonálního těžkého řetězce gama v séru studovaného pacienta souvisí s přítomností lymfomu marginální zóny, který byl prokázán z biopsie žaludku.

Klíčová slova

nemoc těžkých řetězců imunoglobulinu – elektroforéza – imunofixační elektroforéza – izoelektrická fokusace – SDS elektroforéza

Summary

Background: Gamma-heavy chain disease is a rare disease, described so far in approximately 150 cases. The aim of this work was laboratory diagnostics of immunoglobulin heavy chain disease. **Materials and methods:** A 60-year-old patient was referred to the University Hospital in Ostrava for suspected marginal zone lymphoma from gastric biopsy. Staging examinations including bone marrow trepanobiopsy and PET/CT were added; special examinations required serum protein electrophoresis, immunofixation electrophoresis, determination of polyclonal immunoglobulins, free light chains, and immunoglobulin heavy/light chain pairs. Isoelectric focusing in agarose gel followed by affinity immunoblotting and SDS electrophoresis was added due to unclear findings. **Results:** 0.1 % of plasma cells were found in the bone marrow, of which 87 % were clonal (pathological) plasma cells, followed by the cyt cytotype LAMBDA + CD38 + CD138 + CD45 + CD19 + CD56- CD27 + CD81- CD117-. Monoclonal heavy chains were found in the patient's serum. No monoclonal immunoglobulin heavy or light chains were detected in urine. The PET/CT examination showed generalized lymphadenopathy, splenomegaly and inhomogeneous accumulation of fluorodeoxyglucose in axillary and appendicular skeleton, but without the presence of typical osteolytic lesions. **Conclusion:** Monoclonal heavy chains of immunoglobulins are a rare disease. In contrast to the detection of a complete paraprotein molecule, additional methods must be used to confirm them. The finding of monoclonal heavy chain gamma in the serum of the study patient is related to the presence of marginal zone lymphoma, which was proven from a gastric biopsy.

Key words

heavy chain disease – electrophoresis – immunofixation electrophoresis – isoelectric focusing – SDS electrophoresis

Studie byla podpořena projektem MZ ČR – RVO – FNOs /2017 (Biobanka ve Fakultní nemocnici Ostrava).

The study was supported by the project of MH CZ – DRO – FNOs /2017 (Biobank in Teaching Hospital Ostrava)

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



RNDr. Pavlína Kušnierová, Ph.D.
Oddělení klinické biochemie,
Ústav laboratorní diagnostiky
Fakultní nemocnice Ostrava
17. listopadu 1790/5
708 52 Ostrava-Poruba
e-mail: pavlina.kusnierova@fno.cz

Obdrženo/Submitted: 27. 2. 2020

Přijato/Accepted: 26. 4. 2020

doi: 10.14735/amko2020280

Úvod

Nemoc těžkých řetězců imunoglobulinu (heavy chain disease – HCD) patří mezi vzácné B-buněčné lymfoproliferativní poruchy charakterizované produkcí strukturálně abnormálního monoklonálního imunoglobulinového těžkého řetězce postrádajícího vazebná místa lehkého řetězce, v důsledku čehož dochází k vytvoření neúplné molekuly imunoglobulinu bez odpovídajícího lehkého řetězce [1,2]. Toto onemocnění bylo poprvé popsáno Franklinem et al. v roce 1964 u pacienta s přítomností monoklonálních těžkých řetězců gama v séru a v moči [3]. Od té doby bylo popsáno přibližně u 150 případů nemocných. Klinické příznaky gama-HCD jsou heterogenní, připomínající lymfom marginální zóny, plazmocytom, lymfoplazmocytární lymfom a chronickou lymfocytární leukemii a většina pacientů s touto poruchou má generalizované a progresivní onemocnění [4–6]. Někteří pacienti s gama-HCD mají autoimunitní onemocnění, nejčastěji revmatoidní artritidu nebo systémový lupus erythematoses. Onemocnění je jako samostatné nebo indolentní velmi výjimečné [6–8]. V našem souboru 470 hematologických

pacientů s prokázanou monoklonální gamapatií se jednalo o první případ podezření na nemoc těžkých řetězců imunoglobulinu. Cílem práce bylo u studovaného pacienta prokázat těžký řetězec imunoglobulinu vhodnou laboratorní metodou.

Metodika

Muž, 60 let, byl odeslán z hematologické ambulance okresní nemocnice k došetření na Hematoonkologickou kliniku FN Ostrava (FNO) pro suspektní lymfom marginální zóny / extramedulární plazmocytom z biopsie žaludku. Pacient byl primárně vyšetřen v okresní nemocnici s hodnotami hemoglobinu 94 g/l a následně zaléčen přípravky železa. Současně bylo zahájeno sledování pro monoklonální gamapatii nejistého významu (monoclonal gammopathy with undetermined significance – MGUS) z důvodu prokázaného paraproteinu IgG kappa o koncentraci 7 g/l, ale bez prokázaných osteolytických ložisek. V květnu 2019 mu byla provedena biopsie žaludku a střev s podezřením na extramedulární plazmocytom, popř. B-lymfom z marginální zóny (výsledky biopsie sliznice střeva:

plazmatické buňky CD31+ CD56–, lymfocyty B CD20+ a T CD3+). Od června 2019 byl v péči Hematoonkologické kliniky FNO, kde současně podepsal informovaný souhlas schválený etickou komisí FNO. Bylo doplněno vyšetření kostní dřeně a PET/CT vyšetření. Z dalších laboratorních testů byly sledovány parametry krevního obrazu na automatickém analyzátoru Sysmex XN-9000 (Sysmex Co., Kobe, Japan), biochemické a imunologické parametry na analyzátoch AU 5800 a UniCel Dxl 8006 (Beckman Coulter, Inc., Brea, CA, USA), SPA Plus (The Binding Site s.r.o., England), Advia Centaur XPT, Immulite 2000Xpi a BN ProSpec (Siemens Healthcare, s.r.o., Česká republika). K průkazu monoklonálního imunoglobulinu byla použita standardní elektroforéza sérových proteinů (Hydragel 30 Protein β 1- β 2, kat. č. S-4141, Hydrasys 2SCAN Focusing, SEBIA) a imunofixační elektroforéza (Hydragel 4IF, kat. č. S-4804, Hydrasys 2SCAN Focusing, SEBIA), doplněné o stanovení polyklonálních imunoglobulinů (N Antisera to Human Immunoglobulins IgG, IgA and IgM, kat. č. OSAS, OSAR, OSAT, BN ProSpec, Siemens), stanovení volných lehkých řetězců (Freelite Kappa SPA PLUS kit, kat. č. LK016.L.S; Freelite Lambda

Tab. 1. Laboratorní výsledky. Hodnoty krevního obrazu byly získány na analyzátoru Sysmex XN-9000¹, další biochemické a imunologické parametry na analyzátoch AU 5800², SPA Plus³, Advia Centaur XPT⁴, Immulite 2000Xpi⁵, UniCel Dxl 800⁶ a BN ProSpec⁷ v červnu 2019.

Hematologické parametry		Biochemické parametry			
Metoda	Výsledek	Metoda	Výsledek	Metoda	Výsledek
bílé krvinky ¹	7,47 × 10 ⁹ /l	urea ²	7,0 mmol/l	IgG ⁷	18,50 g/l
červené krvinky ¹	4,0 × 10 ¹² /l	krea ²	124 μ mol/l	IgM ⁷	0,35 g/l
hemoglobin ¹	105 g/l	eGFR	0,92 ml/s	NT-proBNP ⁴	404,0 ng/l
objem červených krvinek ¹	83 fl	Ca ²	2,39 mmol/l	monoklon. IgG	6,14 g/l
množství hemoglobinu v buňce ¹	27 pg	feritin ⁵	85,0 μ g/l	FLC kappa ³	
trombocyty ¹	184 × 10 ⁹ /l	vitamin B12 ⁶	99 pmol/l	FLC lambda ³	46 mg/l
segmenty ¹	78,3 %	folát ⁶	17,5 nmol/l	FLC kappa ³	158,64 mg/l
lymfocyty ¹	10,4 %	CB ²	66,7 g/l	FLC poměr	0,30
monocyty ¹	3,9 %	albumin ²	45 g/l	HLC IgG kappa ³	1,32 g/l
eozinofily ¹	7,1 %	β 2-M ³	10,56 mg/l	HLC IgG lambda ³	0,42 g/l
bazofily ¹	0,3 %	IgA ⁷	0,56 g/l	HLC IgG poměr	3,14 g/l

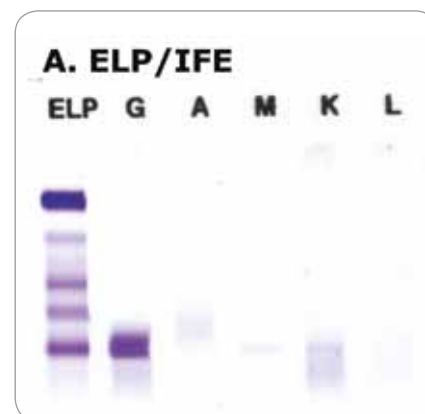
β 2-M – β 2-mikroglobulin, CB – celková bílkovina, FLC – volné lehké řetězce, HLC – těžké/lehké řetězce, NT-proBNP – N-terminální prohormon natriuretického peptidu B

SPA PLUS kit, kat. č. LK018.L.S, The Binding Site Ltd.) a párů těžkých/lehkých řetězců imunoglobulinů (Hevylite Human IgG Kappa Kit, REF NK621.S, Hevylite Human IgG Lambda Kit, REF NK622.S, Hevylite Human IgA Kappa Kit, REF NK623.S, Hevylite Human IgA Lambda Kit, REF NK624.S, Hevylite Human IgM Kappa Kit, REF NK625.S and Hevylite Human IgM Lambda Kit, REF NK626.S). Z důvodu nálezu anomálního gradientu pouze v zóně těžkých řetězců gama bez korelátu v zóně lehkých řetězců byla doplněna izoelektrická fokusace v agarózovém gelu s následným afinitním imunoblottingem s protilátkami proti těžkým řetězcům gama, lehkým řetězcům kappa a lambda (IEF/AIB, modifikovaná in-house metoda C. J. Sindica) [9]. Pro další potvrzení byla použita SDS elektroforéza za použití gelů ElphoGel SDS Kit 12,5 %, 25S, EQ-type (REF edc-4202, Electrophoresis Development & Consulting, Germany) na přístroji Flatbed Professional (Electrophoresis Development & Consulting).

Výsledky

Při vyšetření kostní dřeně bylo nalezeno 0,1 % plazmatických buněk, z toho 87 % klonálních (patologických) plazmocytů s následujícím imunofenotypem: cyt LAMBDA+ CD38+ CD138+ CD45+ CD19+ CD56- CD27+ CD81- CD117-, bez průkazu klonálních B-lymfocytů. V srpnu 2019 bylo provedeno PET/CT vyšetření s nálezem povšechné lymfadenopatie (některé lymfatické uzliny (LU) s akumulací fluorodeoxyglukózy (FDG) nad úroveň parenchymu jater), nehomogenně zvýšené akumulace FDG v kostní dřeni axiálního a apendikulárního skeletu s několika fokusy hyperakumulace FDG, nález byl velmi suspektní z maligní infiltrace. Případ byl uzavřen jako nemoc těžkých řetězců gama doprovázející lymfom marginální zóny diagnostikovaný z biopsie žaludku. Vzhledem k indolenci nemoci nebyla zahájena léčba, pouze „watch and wait“ strategie. Laboratorní výsledky, hodnoty krevního obrazu a dalších biochemických a imunologických parametrů jsou uvedeny v tab. 1. Elektroforéza sérových proteinů prokázala anomální gradient v gama-migrační zóně o koncentraci 6,14 g/l, následná imunofixační elektroforéza potvrdila nález ano-

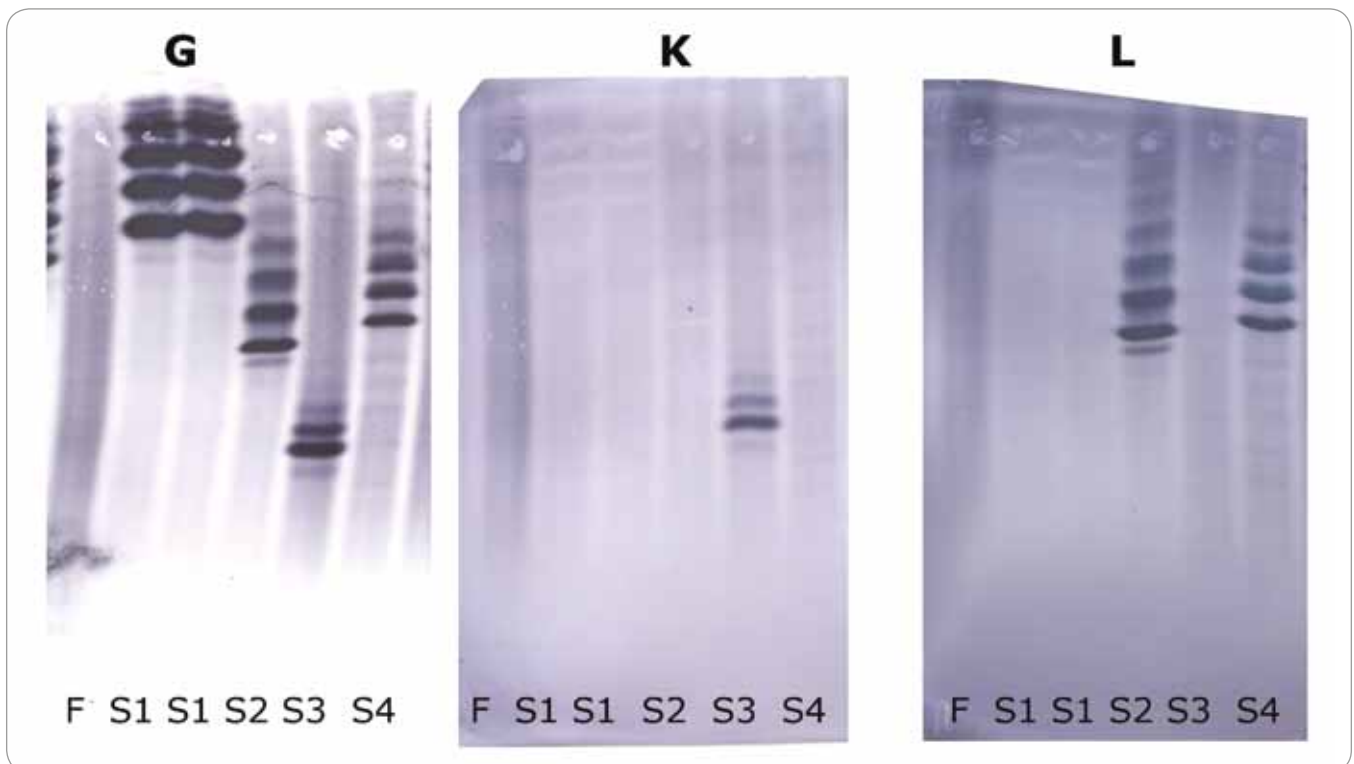
málního gradientu tvořeného pouze těžkými řetězci gama, čímž nález z okresní nemocnice, průkaz kompletní molekuly monoklonálního IgG kappa, vyvrátila (obr. 1). Po kontaktování příslušné laboratoře bylo zjištěno, že i jejich nález na elektroforéze a imunofixační elektroforéze, s průkazem výrazného anomálního gradientu v zóně těžkých řetězců gama a slabého gradientu v zóně lehkých řetězců kappa, spíše odpovídá monoklonálním těžkým řetězcům gama, ale z důvodu pochybnosti byl výsledek interpretován jako nález monoklonálního IgG kappa. Po tomto upřesnění byla provedena izoelektrická fokusace s následným afinitním imunoglobulinem s protilátkami proti těžkému řetězci gama, lehkým řetězcům kappa a lambda (obr. 2). Na obrázku lze pozorovat nález monoklonálních proužků pouze na membráně s protilátkami anti-gama, reakce s protilátkami proti volným lehkým řetězcům kappa a lambda byly negativní. Výsledky tedy nasvědčovaly přítomnosti pouze těžkých řetězců gama. Pro další potvrzení byla použita SDS elektroforéza, která umožňuje rozlišit molekuly dle molekulové hmotnosti (obr. 3). Výstupem byl nález řetězce gama, resp. zřejmě jen jeho části: pozorovaný proužek migroval o něco pomaleji než dimer volných lehkých řetězců, ale nepatrně rychleji než monomer volných lehkých řetězců. Domníváme se proto, že paraprotein je nejspíše tvořen dvěma fragmenty gama řetězce (H2, zkrácený – truncated), a to jeho Fc části (proti níž je namířena použitá protilátka), alternativně by to mohl být s menší pravděpodobností jediný gama řetězec (H1). Současně, na membráně inkubované s protilátkou proti volným i vázaným lehkým řetězcům kappa je slabý, ale jasný (na scanu neviditelný) proužek v zóně odpovídající monomeru lehkých řetězců kappa; domníváme se, že jde o minoritní free kappa komponentu přináležející k stopovému monoklonálnímu IgM kappa, který byl u pacienta na imunofixaci také prokázán.



Obr. 1. Výsledek imunofixační elektroforézy s průkazem monoklonálního těžkého řetězce gama a stopového monoklonálního IgM kappa.

Diskuze

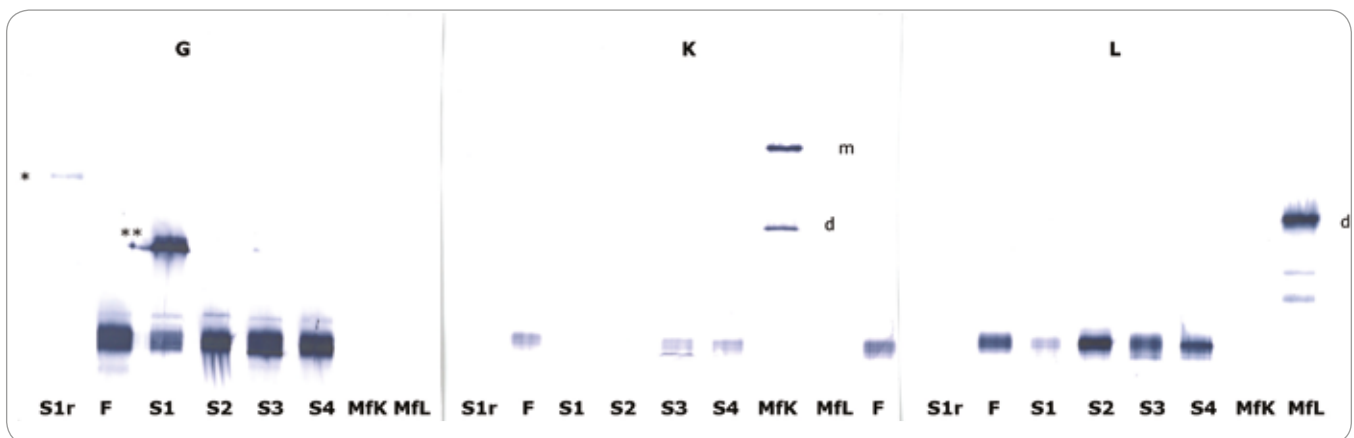
Nemoc těžkých řetězců imunoglobulinu gama je velmi vzácné B-lymfoproliferativní generalizované onemocnění zahrnující lymfatické uzliny, Waldeyerův okruh, gastrointestinální trakt, kostní dřeň, játra, slezinu a periferní krev a je často spojováno s autoimunitním onemocněním. K průkazu monoklonálních těžkých řetězců imunoglobulinů se standardně používá elektroforéza sérových proteinů doplněná o imunofixační vyšetření. Nález gradientu v zóně těžkých řetězců bez protějšku v zónách lehkých řetězců je vhodné vždy opakovat k vyloučení technické chyby. Jako doplňující vyšetření může sloužit stanovení polyklonálních imunoglobulinů turbidimetricky či nefelometricky, stejně tak jako stanovení volných lehkých řetězců a párů těžkých/lehkých řetězců imunoglobulinu, Hevylite (heavy/light chain – HLC). Tyto testy jsou cíleny na junkční epitopy, které pokrývají imunoglobulinové těžké a lehké řetězce; z toho plyne, že v případě monoklonálního proteinu tvořeného pouze těžkými řetězci není tato molekula HLC testy rozpoznána. V našem případě byla celková koncentrace polyklonálního IgG rovna 18,5 g/l, koncentrace Hevylite IgG kappa 1,32 g/l a koncentrace Hevylite IgG lambda 0,42 g/l. Z toho vyplývá, že koncentrace IgG stanoveného testy Hevylite představovala 9,4 % celkového IgG stanoveného nefelometricky. To ukazuje, že 90,6 % IgG nemá asociovaný lehký



Obr. 2. Výsledky detekce těžkých řetězců imunoglobulinu gama (G), lehkých řetězců imunoglobulinu kappa (K) a lambda (L) pomocí izoelektrické fokuse s následným afinitním imunoblottingem.

F – intravenózní preparát IgG (Flebogamma, Instituto Grifols, Barcelona, Španělsko), S1 – náš pacient, S2 a S4 – vzorky séra s monoklonálním IgG lambda, S3 – vzorek séra s monoklonálním IgG kappa.

V S1 lze nalézt pouze monoklonální pásy těžkého řetězce gama, lehké řetězce kappa a lambda jsou negativní. Výsledky naznačují pouze přítomnost těžkého řetězce gama. Pro další potvrzení jsme použili SDS elektroforézu (umožňuje rozlišit molekuly podle molekulové hmotnosti).



Obr. 3. Výsledky SDS elektroforézy následované blotováním na nitrocelulóзовou membránu a imunodetekcí těžkých řetězců imunoglobulinu gama (G), lehkých řetězců kappa (K) a lambda (L). Anoda je nahoře. Kromě pruhu v S1r (vzorek redukováný dithiotreitol) byly použity neredukční podmínky. Abnormální fragment řetězce gama migruje mírně pomaleji než fLC monomer v redukováném vzorku (*) a je mírně pomalejší než FLC dimer v neredukovaném vzorku (**), současně zřetelně rychleji než monomery IgG (dole), které nereagovaly ani s jednou protilátkou proti lehkému řetězci kappa nebo lambda. Ve srovnání s pozicemi monomerů a dimerů fLC (MfK a MfL) a transferinu (v jiném experimentu, nevedeno) je odhadovaná molekulová hmotnost fragmentu mezi 50 a 70 kDa.

FLC – volný lehký řetězec, m – monomer, d – dimer, MfK a MfL – monoklonální volné řetězce kappa a lambda, S1 – náš pacient, S2 – vzorky séra s monoklonálním IgG lambda, S3 – vzorek séra s monoklonálním IgG kappa.

Porovnáním chování redukováného vs. neredukovaného vzorku se domníváme, že paraprotein se bude pravděpodobně sestávat ze dvou fragmentů řetězce gama (H2, zkrácený), jeho Fc části (proti které je protilátka namířena) spíše než z jednoduchého řetězce gama (H1).

řetězec. Odečtení koncentrací HLC IgG kappa + HLC IgG lambda z celkového IgG je nepřímým měřítkem monoklonálního těžkého řetězce produkovaného nádorem. Vztah mezi koncentrací těžkého řetězce gama stanoveného turbidimetrickým testem (diagnostické soupravy Hevylite na analyzátoru SPAPLUS) byl porovnán s koncentrací stanovenou pomocí elektroforézy sérových proteinů. Koncentrace monoklonálního proteinu stanovená turbidimetricky byla přibližně 2,7krát vyšší než hodnota stanovená pomocí elektroforézy sérových proteinů. Toto nadhodnocení může být v důsledku využití odlišného složení kalibrátoru s monoklonálním fragmentem těžkého řetězce. Podobně i Kaleta et al. [10] hodnotili použití IgG Hevylite testů u 15 pacientů s gama-HCD a došli k podobným výsledkům, koncentrace monoklonálního proteinu stanovená nefelometricky byla přibližně 2× vyšší než hodnota stanovená pomocí elektroforézy sérových proteinů.

Stejnou problematikou se zabývali i Deighan et al. [11], kteří u pacienta s mnohočetným myelomem prokázali trojitou monoklonální gamapatií tvořenou paraproteinem IgG kappa, volnými lehkými řetězci kappa a těžkým řetězcem gama. Pacienta monitorovali kombinací elektroforézy sérových proteinů, měřením koncentrace volných lehkých řetězců pomocí diagnostických souprav Freelite a Hevylite testů (The Binding Site). Autoři zdůrazňují nutnost myslet při monitorování pacientů s mnohočetným myelomem na riziko chybné interpretace či dokonce úniku informace o přítomných monoklonálních volných lehkých či těžkých řetězcích imunoglobulinů.

Tichý et al. [12] prokázali monoklonální těžké řetězce mí v séru pacienta imunofixační elektroforézou a imunotypizací při kapilární elektroforéze na přístroji Capillarys. Koncentrace paraproteinu tvořeného těžkými řetězci mí byla 34,9 g/l. Jako pomocnou metodu k určení molekulární hmotnosti těžkého řetězce imunoglobulinu využili vysokorozlišovací dvojrozměrnou elektroforézu. Molekulární hmotnost byla 53 kDa. Tato hodnota odpovídala dimérům těžkých řetězců mí.

Také Zushi et al. [13] studovali pacienta, který byl hospitalizován kvůli

oboustrannému subunguálnímu krvácení na palcích nohou. Výsledky fyzikálních a laboratorních vyšetření byly nespecifické a krvácení bylo vyhodnoceno jako traumatické. Sérová elektroforéza a imunofixační prokázaly malý monoklonální gradient tvořený pouze těžkými řetězci gama bez odpovídajícího korelátu v zóně lehkých řetězců. Definitivní diagnóza, nemoc těžkých řetězců gama, byla stanovena až na základě průtokové cytometrie, která v aspirátu kostní dřeně prokázala malý počet lymfoplazmatických buněk, které byly pozitivní na CD19, CD38, CD138 a cylgG, ale negativní na lehké řetězce cy kappa a lambda.

Další separační technologii využitelnou pro průkaz monoklonálních těžkých řetězců popsali Thoren et al. [14]. U pacienta s imunofixačně prokázaným monoklonálním těžkým řetězcem gama použili hmotnostní spektrometrii MALDI-TOF. Po purifikaci specifické pro IgG odhalili ve spektru velké píky, jejichž m/z hodnoty byly mimo očekávané rozmezí jak pro normální těžké, tak lehké řetězce. Naopak odpovídající píky nebyly přítomny v hmotnostních spektrech po purifikacích specifických pro kappa nebo lambda řetězce. MS MALDI-TOF technologie potvrdila přítomnost monoklonálního těžkého řetězce bez přidružených lehkých řetězců u pacienta s monoklonální gamapatií.

Relativně jednoduchou metodou, která umožňuje prokázat abnormální molekulovou hmotnost těžkého řetězce, je SDS elektroforéza doplněná imunodetekcí. V našem případě jsme molekulovou hmotnost odhadli srovnáním rychlosti migrace paraproteinu s monomery a dimery volných lehkých řetězců (22,5 a 45 kDa) a transferinu (80 kDa); optimální je samozřejmě srovnání se sadou standardů o známých molekulových hmotnostech, kterými jsme však v aktuální situaci neměli k dispozici.

Závěr

Nemoc těžkých řetězců je vzácným onemocněním. Na jejich přítomnost poukazuje v imunofixační elektroforéze náleží gradientu v zóně těžkých řetězců bez korelátu v zónách lehkých řetězců. Pro jejich potvrzení je nutné použít na rozdíl

od průkazu kompletní molekuly paraproteinu další pomocné metody / separační technologie, ať už SDS elektroforézu, vysokorozlišovací dvojrozměrnou elektroforézu nebo hmotnostní spektrometrii. Nález monoklonálního těžkého řetězce gama v séru studovaného pacienta souvisí s přítomností lymfomu marginální zóny, který byl prokázán z biopsie žaludku.

Literatura

- Kyle RA. The monoclonal gammopathies. *Clin Chem* 1994; 40(11): 2154–2161.
- Seligmann M. Heavy chain disease. In: Multiple myeloma and other paraproteinemias. Edinburgh: Churchill Livingstone 1986: 263–285.
- Franklin EC. Structural studies of human 7S gamma-globulin (G immunoglobulin): further observations of a naturally occurring protein related to the crystallizable (fast) fragment. *J Exp Med* 1964; 120(1): 691–709. doi: 10.1084/jem.120.5.691.
- Tsunemine H, Zushi Y, Sasaki M et al. Gamma heavy chain disease (γ -HCD) as iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorder: Possible emergent subtype of rheumatoid arthritis-associated γ -HCD. *J Clin Exp Hematop* 2019; 59(4): 196–201. doi: 10.3960/jslrt.19025.
- Cook JR, Harris NL, Isaacson PG et al. Heavy chain diseases. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed, Lyon, IARC, World Health Organization 2017: 237–240.
- Wahner-Roedler DL, Witzig TE, Loehrer LL et al. Gamma-heavy chain disease: review of 23 cases. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82(4): 236–250. doi: 10.1097/01.md.00000805058.63483.7f.
- Ferland JP, Brouet JC, Danon F et al. Gamma heavy chain „disease”: heterogeneity of the clinicopathologic features. Report of 16 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1989; 68(6): 321–335.
- Husby G, Blichfeldt P, Brinch L et al. Chronic arthritis and gamma heavy chain disease: coincidence or pathogenic link? *Scand J Rheumatol* 1998; 27(4): 257–264.
- Zeman D, Kušnierová P, Bojková J et al. Quantitation of IgG kappa and IgG lambda in the cerebrospinal fluid by sandwich ELISA method. *J Immunoassay Immunochem* 2017; 38(2): 165–177. doi: 10.1080/15321819.2016.1233889.
- Kaleta E, Kyle R, Clark R et al. Analysis of patients with γ -heavy chain disease by the heavy/light chain and free light chain assays. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52(5): 665–669. doi: 10.1515/cclm-2013-0714.
- Deighan WI, O’Kane MJ, McNicholl FP et al. Multiple myeloma and multiple plasmacytomas associated with free gamma heavy chain, free kappa light chain and IgGk paraproteins: an unusual triple gammopathy. *Ann Clin Biochem* 2016; 53(6): 706–711. doi: 10.1177/0004563216646594.
- Tichý M, Maisnar V, Stuchlík J et al. Nemoc z těžkých řetězců μ . *Klin Biochem Metab* 2007; 15(36): 78–81.
- Zushi Y, Sasaki M, Saitoh T et al. Gamma-heavy chain monoclonal gammopathy with undetermined significance (MGUS). *J Clin Exp Hematop* 2019; 59(3): 119–123. doi: 10.3960/jslrt.19008.
- Thoren KL, Eveillard M, Chan P et al. Identification of gamma heavy chain disease using MALDI-TOF mass spectrometry. *Clin Biochem* 2020; 77: 57–61. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2019.12.010.

- 1 Účinnost u celé řady méně častých mutací¹
- 2 Možnost snížení dávky při zachování účinnosti²⁻⁷
- 3 Účinnost u mozkových metastáz⁸
- 4 Pozitivní vliv na příznaky nádorového onemocnění a kvalitu života^{9,10}
- 5 **Vyšší účinnost oproti ERLOTINIBU u skvamózního karcinomu^{7*}**
- 6 Bez omezení následných možností léčby¹¹⁻¹³
- 7 Delší PFS oproti chemoterapii v 1. linii léčby^{4,14}
- 8 Delší OS u del19 oproti chemoterapii^{4,12,14-16}
- 9 Ireverzibilní blokáda receptorů rodiny ErbB prokázána ve 2 globálních srovnávacích studiích^{4,6,11,12,14,17-20}
- 10 Vyšší účinnost oproti gefitinibu^{6**}

10 DŮVODŮ PRO GIOTRIF®

TKI PRVNÍ VOLBY

Od 1. 8. 2020 je Giotrif® hrazen i v **indikaci** lokálně pokročilý nebo metastazující **skvamózní NSCLC** po progresi při léčbě chemoterapií na bázi platiny nebo po této terapii¹⁸

DŮVOD 5

GIOTRIF® významně prodloužil OS ve srovnání s TKI 1. generace erlotinibem

u pacientů s neselektovaným **skvamózním NSCLC** po chemoterapii⁷

* = vyšší účinnost v parametru OS, PFS; ** = vyšší účinnost v parametru PFS, TTF a ORR; CI = interval spolehlivosti; EGFR = receptor pro epidermální růstový faktor; HR = poměr rizik; OS = celková přežití; PFS = přežití bez progresie onemocnění; TTF = doba do selhání léčby; TKI = inhibitor tyrosinkinázy; ORR = četnost objektivní odpovědi; Del 19 = delece v exonu 19.

Reference:

1. Yang JC et al. *Lancet Oncol.* 2015;16:830-838. 2. Yang JCH et al. *Ann Oncol.* 2016;27(11):2103-2110. 3. Hirsch V et al. Poster č. 369 prezentovaný na výroční konferenci American Society of Clinical Oncology (ASCO); Chicago, IL, USA; 3. - 7.6.2016. 4. Sequist LV et al. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3327-3334. 5. Wu YL et al. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):213-222. 6. Park K et al. *Lancet Oncol.* 2016;17(5):577-589. 7. Soria JC et al. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):897-907. 8. Schuler M et al. *J Thorac Oncol.* 2016;11(3):380-390. 9. Yang JC et al. *Clin Oncol.* 2013;31(27):3342-3350. 10. Wu et al. Poster prezentovaný na kongresu ESMO; Madrid, Španělsko; 26. - 30.9.2014. 11. Paz-Ares L et al. *Annals of Oncology.* 2017; doi:10.1093/annonc/mdw611. 12. Yang JC et al. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):141-151. 13. Wu SG et al. *Oncotarget.* 2016; 7(11):12404-12413. 14. Wu YL et al. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):213-222. 15. Fukuoka M et al. *J Clin Oncol.* 2011;29:2866-2874. 16. Khosin S et al. *Oncologist.* 2014;19(7):774-779. 17. Solca F et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012;343(2):342-350. 18. Souhrn údajů o přípravku GIOTRIF® (afatinib), 28. 11. 2019. 19. Souhrn údajů o přípravku IRESSA® (gefitinib), 2019. 20. Souhrn údajů o přípravku TARCEVA® (erlotinib), 2019.

Zkrácená informace o přípravku GIOTRIF:

Název přípravku: GIOTRIF 20 mg potahované tablety, GIOTRIF 30 mg potahované tablety, GIOTRIF 40 mg potahované tablety, GIOTRIF 50 mg potahované tablety. **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje afatinibum 20/30/40/50 mg (ve formě afatinibu dimaleasu). **Indikace:** Giotrif je indikován jako monoterapie k léčbě • dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivními mutacemi receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) dosud neléčených EGFR TKI; • dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC se skvamózní histologií progresujícím při léčbě chemoterapií na bázi platiny nebo po této terapii. **Dávkování a způsob podání:** Léčba musí být zahájena a dozorována lékařem se zkušenostmi s protinádorovou léčbou. Před zahájením léčby je třeba určit mutační stav EGFR. Doporučená dávka je 40 mg jednou denně. Přípravek je nutno užívat bez jídla. Jídlo nesmí být konzumováno nejméně 3 hodiny před užitím přípravku a nejméně 1 hodinu po něm. V léčbě je nutno pokračovat až do případné progresie onemocnění nebo do vzniku nesenášenlivosti pacientem. Maximální denní dávka je 50 mg. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin je expozice afatinibu zvýšena. Sledujte pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin a v případě netolerance upravte dávku. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na afatinib nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Během léčby přípravkem Giotrif by hlášen průjem, včetně závažného průjmu. Při průjmu jsou důležitá praktická opatření, která zahrnují adekvátní hydrataci s podáváním antidiarik, zejména v prvních 6 týdnech léčby a je nutno je zahájit již při prvních známkách průjmu. Antidiarika (například loperamid) je nutno podávat, a pokud je to nezbytné, jejich dávku je třeba zvyšovat až k nejvyšší schválené doporučené dávce. Antidiarika musí mít pacienti pohotově k dispozici tak, aby bylo možno léčbu zahájit při prvních známkách průjmu a pokračovat v ní, dokud průjmovité stolice neustanou po dobu 12 hodin. U pacientů užívajících Giotrif k léčbě NSCLC objevily zprávy o intersticiální plicní nemoci (ILD), poruše funkce jater, keratitidě. K vyloučení ILD je třeba pečlivě zhodnotit všechny pacienty s akutním rozvojem a/nebo nevysvětlitelným zhoršením plicních příznaků (dušnost, kašel horečka). U pacientů s kardiálními rizikovými faktory a u pacientů se stavy, které mohou ejetiční frakci levé komory ovlivnit, je nutno zvážit monitoraci stavu srdce, a to včetně zhodnocení LVEF při počátečním vyšetření a během léčby. Současná léčba silnými indukory P-gp může snížit expozici vůči afatinibu. Přípravek obsahuje laktosu. ***Gastrointestinální perforace:** Během léčby přípravkem GIOTRIF byly v rámci všech randomizovaných kontrolovaných klinických hodnocení u 0,2 % pacientů hlášeny gastrointestinální perforace, včetně fatálních případů. Ve většině případů souvisely gastrointestinální perforace s jinými známými rizikovými faktory včetně souběžné medikace, např. kortikosteroidy, NSAID nebo antiangiogenními látkami, základní gastrointestinální ulcerace v anamnéze, základní divertikulární nemoci, věku nebo metastáz ve střevě v místě perforace. U pacientů, u nichž dojde během podávání přípravku GIOTRIF ke gastrointestinální perforaci, musí být léčba trvale ukončena. **Interakce:** In vitro studie ukázaly, že afatinib je substrátem P-gp a BCRP. Proto se doporučuje podávat dávku silných inhibitorů P-gp (včetně ritonaviru, cyklosporinu A, ketokonazolu, itraconazolu, erythromycinu, verapamilu, chinidinu, takrolimu, neflavinu, sachinaviru, amiodaronu a dalších) střídavě, nejlépe 6 hodin nebo 12 hodin od podání přípravku Giotrif. Silné indukory P-gp (včetně rifampicinu, karbamazepinu, fenofenitu, fenobarbitalu nebo těžceky tečkové a dalších) mohou snížit expozici přípravku Giotrif. **Nežádoucí účinky:** Nežádoucí reakce jsou obecně spojeny s inhibičním mechanismem účinku afatinibu na receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR). Nejčastějšími nežádoucími reakcemi byly průjem a nežádoucí příhody ve vztahu ke kůži (vyražka, akneiformní dermatitida, pruritus, suchá kůže), dále stomatitida, paronychie, pokles chuti k jídlu a epistaxe. Mezi časté nežádoucí reakce patřily cystitida, dehydratace, hypokalemie, dysgeuzie, konjunktivitida, suché oči, rinorea, dyspepsie, cheilitida, zvýšení alanin- a spartátaminotransferázy, porucha renální funkce/renální selhání, syndrom palmoplantární erythrodysestázie, svalové spasmusy, pyrexie a pokles tělesné hmotnosti. Nežádoucí účinky typu intersticiálního plicního onemocnění (ILD) byla hlášena u 0,7% pacientů léčených afatinibem. U pacientů užívajících Giotrif 40 mg byly pozorovány převážně přechodné abnormality jaterních testů (včetně zvýšení ALT a AST), která nevedla k vysazení léčby. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávat v původním obalu, chránit před vlhkostí a světlem. **Datum poslední revize textu:** 28. 11. 2019. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Německo. **Registrační č.:** Giotrif 20 mg EU/1/13/879/003; Giotrif 30 mg EU/1/13/879/006; Giotrif 40 mg EU/1/13/879/009; Giotrif 50 mg EU/1/13/879/012. **Výdej pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před podáním se pečlivě seznáme s úplnou informací o přípravku. *Všimněte si prosím změn v SPC.**

Boehringer Ingelheim, spol. s r.o., Na Poříčí 1079/3a, 110 00 Praha 1, www.boehringer-ingelheim.cz; MEDInfo.CZ@boehringer-ingelheim.com