میلوم IgD

دکتر ماهرو میراحمدیان، دانشیار گروه ایمونولوژی، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر محمد زمانیانپور، استاد بخش خون بیمارستان امام خمینی، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

IgD Myeloma

SUMMARY

IgD myeloma is very rare. It differs from multiple myeloma of other classes in several aspects and its laboratory diagnosis may be difficult, as total plasma protein concentration is often normal, and a paraprotein peak may not be easily demonstrable by the conventional electrophoretic techniques.

We report here two cases of IgD myeloma investigated in this laboratory. Immunochemical, biochemical, and hematological studies were carried out:

Serum total protein values were within normal range. Quatitation of serum immunoglobulins revealed a decrease in the level of IgG, IgA, and IgM. Bence Jones proteinuria of λ type was present in both patients. Serum immunoelectrophoresis, using specific antisera, showed the presence of IgDλ paraprotein; the diagnosis of IgD myeloma was made after further investigations. Our findings indicate that all patients who have been suspected to have multiple myeloma should be investigated for IgD and IgE myeloma.

مقدمه

IgD میلوما برای نخستین بار در سال ۱۹۶۵ توسط Rowe و Fahey گزارش گردید (۱). این بیماری یکی از انواع نادر بیماری میلوم مولتیپل بوده و در حدود ۳-۰/۶٪ از میلومها را تشکیل می‌دهد (۲، ۳). ازنظر کلینیکی/ آزمایشگاهی تفاوتهایی میان میا IgD با سا انواع میلوم وجود دارد (۴-۲). این بیماری معمولاً در سنین زیر ۶۰ سالگی حادث شده و بیماران survivle کمتری نسبت به بقیهٔ انواع میلوم دارند در غالب موارد، اسپلنومگالی همراه با یا بدون هپاتومگالی و نیز لنف آدنوپاتی دیده شده است. آمیلوئیدوز در این دسته از بیماران شایع بوده و پیدایش ضایعات

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]

لیتیک استخوانی (osteolytic lesion) نیز در مقایسه با سایر انواع میلوم فراوانتر می‌باشد. جرم تومور پلاسماسلی نسبتاً بالا است و این بیماران استعداد بیشتری برای ابتلا به لوسمی حاد میلومنوسیتیک و لوسمی حاد پلاسماسلی دارند (۴، ۵). نارسایی کلیه در ۷۰٪ و پروتئین‌اوری بنس‌جونز در ۹۲٪ از مبتلایان مشاهده شده‌است (۳، ۴) و برخلاف دیگر انواع میلوم نسبت زنجیرهٔ سبک κ به λ در این بیماران پائین می‌باشد ($\frac{1}{9}$: $\frac{\kappa}{\lambda}$) (۳، ۶). پروتئین توتال معمولاً درحد طبیعی بوده و در الکتروفورز پروتئینهای سرم غالباً پیک مونوکلونال واضحی مشاهده نمی‌شود.

از آنجا که IgD میلوما بیماری بسیار کمیابی است و تشخیص آن تنها به‌کمک آزمایشهای روتین امکان‌پذیر نمی‌باشد، لذا در این مقاله دو بیمار مبتلا مورد ارزیابی قرارمی‌گیرند.

بیماران و آزمایشها

جدول (۱)- بیماران

شماره	جنس	سن	تظاهرات کلینیکی	نتیجهٔ رادیوگرافی
۱	مرد	۵۳	درد جلوی سینه، کاهش وزن، آنمی	ضایعات لیتیک استخوانی فراوان در جمجمه و استئوپروز شدید در استخوانها
۲	زن	۵۲	دردکمر، هپاتواسپلنومگالی، آنمی	ضایعات لیتیک استخوانی فراوان و خوردگی مهره‌های کمر

آزمایشها

نمونه‌های خون و ادرار بیماران جمع‌آوری گردید. سرمهای جداشده پس از سانتریفوژ در ۲۰ درجهٔ سانتیگراد تا هنگام آزمایش که زمان زیاد طولانی نبود، نگهداری شدند. آزمایشهای انجام‌شده بشرح زیر می‌باشد:

۱) تعیین میزان پروتئین توتال سرم به روش بیوره؛
۲) الکتروفورز پروتئینهای سرم بر روی نوار استات سلولز؛
۳) ایمونوالکتروفورز سرم بر روی ژل آگار با استفاده از آنتی‌سرمهای اختصاصی IgG، IgA، IgM، IgD، IgE، κ و λ؛
۴) اندازه‌گیری ایمونوگلبولینهای G، A و M به روش SRID؛
۵) اندازه‌گیری میزان بتادومیکروگلبولین سرم ($S\beta_2m$) به روش ELISA؛
۶) آزمایش ادرار ازنظر پروتئین بنس‌جونز به روش شیمیایی؛
۷) الکتروفورز ادرار تغلیظ‌شده توسط PVP در پردهٔ دیالیز؛
۸) ایمونوالکتروفورز ادرار تغلیظ‌شده با آنتی‌سرمهای اختصاصی κ و λ؛
۹) آزمایشهای بیوشیمیایی و هماتولوژی روتین و آزمایش مغز استخوان نیز همزمان انجام گرفت.

نتیجه

نتایج آزمایشها و یافته‌های کلینیکی در جداول ۱، ۲ و ۳ و شکلهای ۱، ۲ و ۳ نشان داده شده‌است. میزان پروتئین توتال در هر دو بیمار طبیعی بوده و در الکتروفورز، پروتئینهای سرم بیمار شمارهٔ ۱، پیک مونوکلونال کوچکی درحد واسط ناحیهٔ

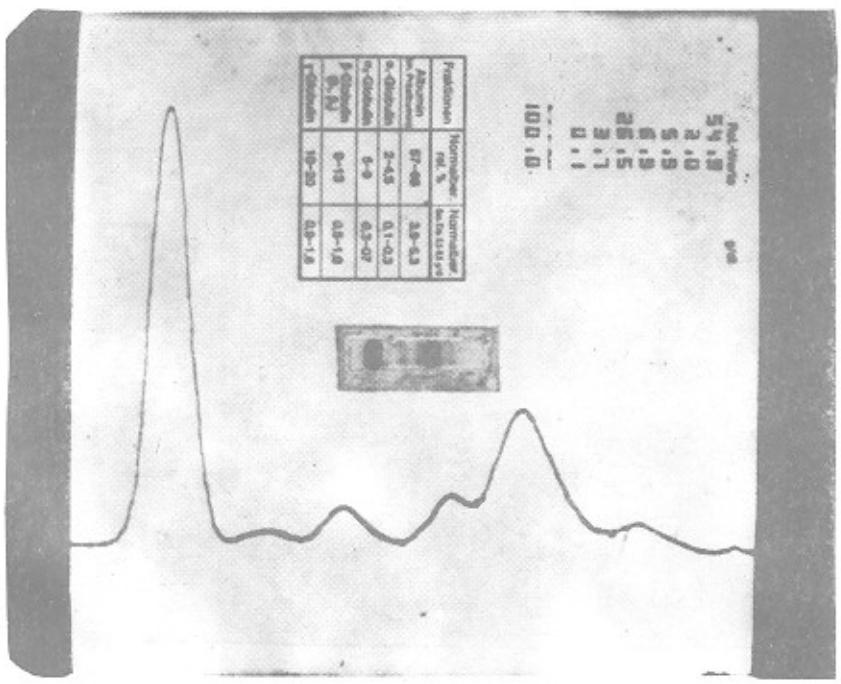
[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]

بتا و گاماگلبولین (شکل ۱) دیده شد، در صورتیکه در بیمار شمارهٔ ۲ پیک مونوکلونال واضحی مشاهده نگردید (شکل ۲).

آزمایش ایمونوالکتروفورز سرم با استفاده از آنتی‌سرمهای اختصاصی IgG، IgA و IgM کاهش در هر سه رده را نشان داد که با آزمایش SRID نیز تأیید گردید و در آزمایش ایمونوالکتروفورز با آنتی‌سرمهای IgE و IgD فقط با IgD قوس رسوبی که نشان‌دهندهٔ پاراپروتئین IgD است مشخص‌شد (شکل ۳) و با آنتی‌سرمهای κ و λ نیز تنها با آنتی‌سرم λ قوس رسوبی با مقدار بیشتر و شکل غیرطبیعی در مقایسه با سرم طبیعی ملاحظه گردید (شکل ۳).

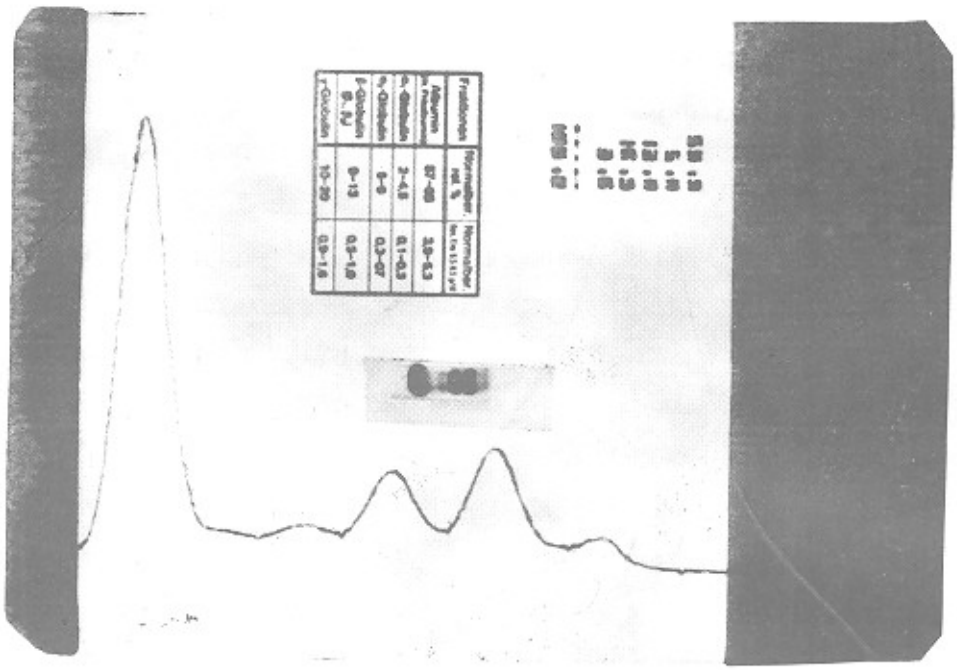
میزان بتادومیکروگلبولین سرم به‌روش ELISA اندازه‌گیری شد: غلظت آن در هر دو بیمار افزایش داشت که در بیمار شمارهٔ ۲، بعد از یک دوره شیمی درمانی که اندازه‌گیری مجدد بعمل آمد؛ کاهشی به مقدار یک میلی‌گرم درلیتر را نشان داد. در آزمایش ادرار ۲۴ ساعته، پروتئین بنس‌جونز مثبت و با استفاده از ادرار تغلیظ شده در آزمایش الکتروفورز پیک واضحی در ناحیهٔ گاماگلبولین که نشان‌دهندهٔ پروتئین بنس‌جونز بود دیده شد و در آزمایش ایمونوالکتروفورز، نوع آن در هر دو بیمار λ مشخص گردید.

نتایج آزمایش آسپیراسیون مغز استخوان در جدول ۲ نشان داده شده‌است: در هر دو بیمار دو رده میلوئید و اریتروئید کاهش یافته و پلاسموسیتهای آتیپیک (atypic) مشاهده گردید.

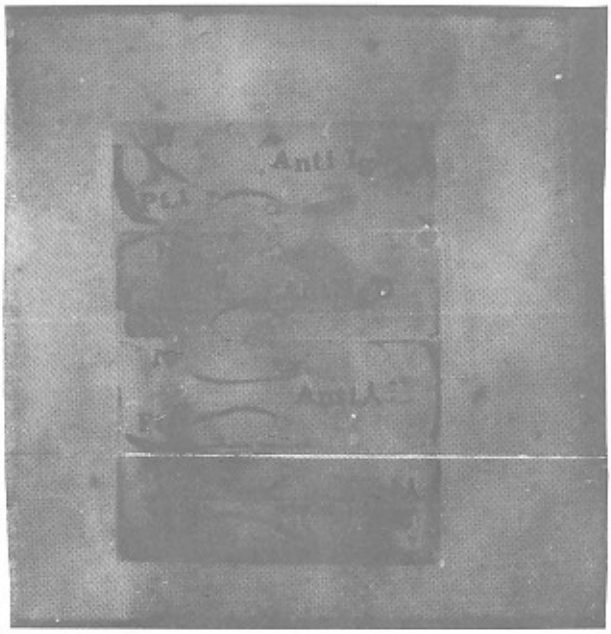


شکل (۱)- الکتروفورز پروتئینهای سرم بیمار شمارهٔ ۱

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]



شکل (۲)ـ الکتروفورز پروتئینهای سرم بیمار شمارهٔ ۲



شکل (۳)ـ آزمایش ایمونوالکتروفورز از سرم بیماران شمارهٔ ۱ و ۲ با استفاده از آنتی‌سرمهای λ IgD که هرکدام با سرم طبیعی انسان مقایسه‌شده‌اند.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]

جدول (۲)

بیماران	پروتئین توتال	IgG	IgA	IgM	اوره	کراتی‌نین	کلسیم	آزمایش ادرار	نوع پروتئین	$S\beta_2M$
	g/100	mg/100	mg/100	mg/100	mg/100	mg/100	mg/100	ازنظر پروتئین بنس‌جونز	بنس‌جونز	mg/l
شمارهٔ ۱	۷/۵	۷۰۰	۴۲	۳۲	۱۰۰	۳/۵	۱۰/۵	+	λ	۲۶/۲۶
شمارهٔ ۲	۷	۴۰۰	۲۰	۲۰	۸۰	۲/۸	۱۰/۲	+	λ	۹/۲۹
مقادیر طبیعی	۸-۶/۵	۱۵۰۰-۷۵۰	۳۰۰-۷۰	۲۰۰-۵۰	۴۰-۲۰	۱/۵-۰/۵	۱۰/۵-۸/۵	—		۲/۸۶-۱/۲۶

جدول (۳)

بیماران	WBC mm^3	Hb g/dl	Hct vol.%	ESR mm	آسپیراسیون مغز استخوان Atypical plasma cell%
شمارهٔ ۱	۵۷۰۰	۷/۹	۲۵	۱۲۲	٪۷۰-۸۰
شمارهٔ ۲	۵۴۰۰	۹/۲	۲۹	۱۲۰	٪۵۰-۶۰

بحث

تظاهرات بالینی در مبتلایان به IgD میلوما طبق گزارشهای مختلف تقریباً مشابه می‌باشد (۳، ۱۳-۶). طول عمر این دسته از بیماران از هنگام تشخیص معمولاً کوتاه بوده و محققین مختلف آن را ۹ ماه (۱۳)، ۱۳/۷ ماه (۳) و ۱۷ ماه (۶) ذکر نموده‌اند. در این بررسی، بیمار شمارهٔ ۲، حدود چهل وهفت ماه از هنگام تشخیص بیماری و با تجویز شیمی‌درمانی زنده‌ماند که البته این مورد برخلاف گزارشهای مربوط به طول عمر کوتاه این دسته از بیماران می‌باشد، ولی سن هر دو بیمار کمتر از ۶۰ سال بوده و ضایعات لیتیک استخوانی فراوان نیز در آنها دیده‌شد.

در آسپیراسیون مغز استخوان هر دو بیمار میزان پلاسماسلهای آتی‌پیک بیش از ۵۰٪ بوده است. اختلالات کلیوی در بیماران IgD میلوما شایع بوده و تصورمی‌شود که با پروتئین‌اوری بنس‌جونز که در اکثر این بیماران یافت می‌شود، ارتباط داشته باشد(۱۴).

میزان بتادومیکروگلبولین سرم ($S\beta_2m$) که در سالهای اخیر در مبتلایان به میلوم مولتیپل ازنظر پاسخ به درمان و پیش‌آگهی مورد استفاده قرارگرفته (۱۵) و از اهمیت ویژه‌ای نیز برخوردار است مورد ارزیابی قرارگرفت. در بیمار شمارهٔ ۱، هنگام تشخیص بیماری میزان $S\beta_2m$ برابر ۲۶/۲۶ میلی‌گرم درلیتر بود و بیمار شمارهٔ ۲، که دوبار به فاصلهٔ یک‌دوره شیمی درمانی‌گردید میزان $S\beta_2m$ اندازه‌گیری شده بترتیب ۹/۲۹ و ۸/۱۸ میلی‌گرم درلیتر تعیین گردید که نشان‌دهندهٔ کاهش آن پس از شیمی‌درمانی است و احتمالاً این بیمار در هنگام تشخیص بیماری از غلظت $S\beta_2m$ بالاتری برخوردار بوده است. البته، هنوز هیچگونه رابطهٔ مستقیمی میان میزان $S\beta_2m$ و نوع میلوم گزارش نشده‌است.

یکی از اختلافهای IgD میلوما با سایر انواع میلوم افزایش نسبت زنجیرهٔ سبک λ به κ می‌باشد، بطوریکه ۹۰٪ از بیماران دارای پاراپروتئین از نوع IgDλ هستند. بایستی توجه داشت که ژنهای ایمونوگلبولینها درطول تکامل لنفوسیتهای B تجدید آرایش (rearrangement) یافته که معمولاً از ژنهای زنجیرهٔ سنگین ایمونوگلبولینها آغازمی‌شود، در ابتدا زنجیرهٔ μ و سپس زنجیرهٔ سبک κساخته می‌شود، بنابراین ساخت زنجیرهٔ κ بر λ مقدم است (۱۶، ۱۷)، ولی در سلولهای سازندهٔ زنجیرهٔ λ بنظر می‌رسد ژنهای κ حذف شده و یا تجدید آرایش نیافته‌اند (۱۸-۱۶). چنانچه Hauke و همکارانش با آزمایشهایی که بر روی پلاسماسلهای یک بیمار مبتلا به میلوم IgD انجام‌دادند مشاهده‌کردند که دراین سلولها ژنهای κ حذف نشده، بلکه به‌حالت germline باقی‌مانده‌اند و درعوض ژنهای زنجیرهٔ λ آرایش مجدد حاصل نموده و زنجیرهٔ λ را تولیدکرده‌اند (۱۶). بررسیهای مختلفی نیز در مورد علل افزایش نسبت زنجیرهٔ سبک λ به κ در میلوم IgD انجام گرفته ولی هنوز دلیل خاصی برای آن ارائه نگردیده است.

اکثر بیماران IgD میلوما دارای پروتئین توتال طبیعی می‌باشند که هر دو بیمار مورد مطالعهٔ ما نیز چنین بوده‌اند، ولی در الکتروفورز پروتئینهای سرم بیمار شمارهٔ ۱، پاراپروتئین به میزان ۲۶/۵٪ (پیک مونوکلونال کوچک) و در بیمار شمارهٔ ۲، پیک مونوکلونال مشخصی مشاهده نگردید. ازطرفی میزان آلفادو و بتاگلبولین افزایش‌داشتند که احتمالاً پاراپروتئین در ناحیهٔ بتا پنهان می‌باشد. سایر مطالعات نیز حاکی از وجود یا عدم وجود پیک مونوکلونال در الکتروفورز سرم می‌باشد (۳، ۶، ۸). درضمن، در هردو بیمار هیپوگاماگلبولینمی ملاحظه شد و مقادیر ایمونوگلبولینهای IgA, IgG و IgM نیز کاهش نشان دادند. پائین آمدن میزان ایمونوگلبولینهای پلی‌کلونال در بیماری میلوم مولتیپل بعلت افزایش عوامل مهارکننده و بویژه لنفوسیتهای T-suppressor می‌باشد.

این مطالعه نشان می‌دهد که مشکل اساسی در میلوم IgD تشخیص آن است که تنها به‌کمک آزمایشهای روتین امکان‌پذیر نمی‌باشد و بایستی علاوه بر بررسی مغز استخوان، آزمایش ایمونوالکتروفورز از سرم بیمار با هریک از آنتی‌سرمهای اختصاصی که پیش ازاین ذکر شد جداگانه بعمل آید و درضمن آزمایش هرچه سریعتر انجام‌شود، زیرا IgD علاوه بر غلظت کم

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]

درسرم، نسبت به آنزیمهای پروتئولیتیک نیز بسیار حساس بوده و بسرعت پروتئولیز می‌شود (۱۹).

همچنین جهت جستجوی پروتئین بنس‌جونز در ادرار تنها نمی‌توان به روشهای حرارتی و شیمیایی اکتفا نمود، زیرا ممکن است پاسخهای مثبت یا منفی کاذب نشان‌بدهند، درنتیجه برای اطمینان کامل ازوجود و تعیین نوع آن بایستی از نمونهٔ ادرار تغلیظ‌شده، آزمایشهای الکتروفورز و ایمونوالکتروفورز در برابر آنتی‌سرمهای اختصاصی مربوطه بعمل‌آید.

حال درصورتیکه توجه کافی بمراتب فوق مبذول نگردد نه تنها تشخیص این بیماری میسر نخواهد بود بلکه ممکن است با انواع دیگری از بیماری میلوم مولتیپل مانند nonsecretory و یا بنس‌جونز میلوما اشتباه گردد.

REFERENCES

1) Rowe, DS, & Fahey, JL. (1965). A new class of human immunoglobulins. *J. Exp. Med., 121*, 171-184.

2) Hobbs, JR, & Corbett, AA. (1969). Younger age of presentation and extraosseous tumor in IgD myelomatosis. *Br. Med. J., 1*, 412-418.

3) Jancelewitz, Z, *et al* (1975). IgD multiple myeloma: A review of 133 cases. *Arch. Intern. Med., 135*, 87-93.

4) Kanoh, T, *et al* (1987). Nonsecretory IgD *K* multiple myeloma. *Am. J. Clin. Pathol., 38*, 516-519.

5) Goldforb, SB, *et al* (1977). IgD myeloma and acute myelomonocyte leukemia. *Blood, 49, 3*, 489-490.

6) William, E, *et al* (1984). Prognostic factors in IgD myeloma. *Scan. J. Haematol., 33*, 471-475.

7) Dauth, J, *et al* (1985). IgD multiple myeloma. *SAMJ, 61*, 407-410.

8) DE Waal, A, *et al* (1982). IgD myeloma. *SAMJ, 61*, 407-410.

9) Fahey, JL, *et al* (1968). Plasma cell myeloma with IgD myeloma protein. *Am. J. Med., 45*, 373-380.

10) Fiibee, WE, & Jansen J. (1984). Prognostic factors in IgD myeloma. *Scand. J. Haematol., 33*, 471-475.

11) Fibrore, G, *et al* (1990). IgD myeloma: Presentation of a case and review of literature. *Minerva Med., 81, (1-2)*, 103-105.

12) Ford, HC, *et al* (1980). IgD myeloma with an IgD *K* monoclonal protein. *A. J. C. P., 74, 1*, 105-107.

13) Kyle, RA, & Bayrd, ED. (1976). The monoclonal gammopathies: Multiple myeloma and related plasma cell disorders. Charles C Thomas. Springfield 3. (pp. 152-154).

14) Bergesio, F, *et al* (1988). Renal involvement in IgD myeloma. *Scan. J. Urol. Nephrol., 22, 4*, 309-312.

15) Bethea, M, & Forman, DT. (1990). β_2, microglobulin, its significance and clinical usefulness. *Ann. Clin. Lab. Sci., 20 3*, 163-168.

16) Hauke, G, *et al* (1988). IgD plasmocytoma with immunoglobulin *K* light chain genes in the germline configuration. *J. Clin. Immunol., 8, 5*, 407-413.

17) Paul & W. (1993). Immunoglobulins, molecular genetics. Fundamental Immunology, (3rd ed.). (pp. 241-245).

18) Hieter, PA, *et al* (1981). Human immunoglobulin *K* light chain genes in the germline configuration. *J. Clin. Immunol., 8, 5*, 407-413.

19) Goodman. (1991). Immunoglobulin structure and function. Basic and Clinical Immunology, (7th ed.). (pp. 117-118).

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]