

Monoklonové gamapatie – laboratórne vyšetrenia v diagnostike a monitorovaní

MUDr. Eva Ďurovcová, PhD.

MEDIREX, a. s., člen skupiny MEDIREX GROUP, Bratislava

Monoklonové gamapatie (MG) predstavujú heterogénnu skupinu ochorení, ktoré charakterizuje klonálna proliferácia plazmocytov, plazmocytoidných lymfocytov alebo diferencovaných B-lymfocytov produkujúcich monoklonový proteín (M-proteín). Najvýznamnejším reprezentantom malígnych MG a druhou najčastejšou hematologickou malignitou je mnohopočetný myelóm (multiple myeloma – MM). Vyšetrenia sérových proteínov, molekulových markerov a genetických profilov umožňujú diagnostikovať prítomnosť MG, monitorovať priebeh asymptomatickej fázy ochorenia, stratifikovať pacientov s vysokým rizikom progresie do symptomatického ochorenia. Ich ďalšie využitie je pri posúdení prognózy ochorenia a terapeutickú odpovede u liečených pacientov.

Kľúčové slová: monoklonová gamapatia, monoklonový proteín, voľné ľahké reťazce, laboratórne prognostické markery, monitorovanie liečebnej odpovede

Monoclonal gammopathies – laboratory tests used in diagnostics and monitoring

Monoclonal gammopathies (MG) represent various conditions with typical clonal proliferation of lymphoid or plasma cells with an increased production of monoclonal immunoglobulin (M-protein). Multiple myeloma (MM) is the most important MG and the second most frequent haematological malignancy. Testing of serum proteins, molecular markers and genetic profiles are used for many purposes, including diagnostics of MG, monitoring of asymptomatic phase of the disease, risk stratification of patients, assessing of prognosis, and therapeutic response in treated patients.

Key words: monoclonal gammopathy, monoclonal protein, free light chains, prognostic laboratory markers, monitoring of therapeutic response

NewsLab, 2016; roč. 7(1): 25–29

Úvod

Klasifikácia založená na biologickom potenciáli patologického bunkového klonu tradične rozlišuje malígne a benígne MG (tabuľka 1). Premalígne štádium ochorenia, tzv. monoklonová gamapatia nejasného významu (monoclonal gammopathy of undetermined significance – MGUS), sa prejavuje len patologickým laboratórnym nálezom M-proteínu. Rozdelenie MG na asymptomatické a symptomatické je založené na prítomnosti známkov orgánového poškodenia, ktoré sa detegujú najmä pomocou laboratórných náleзов. Diagnostické kritériá mnohopočetného myelómu, najvýznamnejšej MG, sumarizuje tabuľka 2.

Laboratórna diagnostika MG zahŕňa široké spektrum hematologických, biochemických, imunologických, cytologických a genetických vyšetrení. Cieľom laboratórnej diagnostiky je:

1. potvrdenie klonálnej expanzie plazmocytov
2. dôkaz akéhokoľvek orgánového poškodenia
3. vyšetrenie prognostických markerov – pri voľbe terapie a pri určení dlhodobej prognózy
4. monitorovanie progresie ochorenia alebo účinku liečby

Tabuľka 2. Diagnostické kritériá pre MG (1)

MGUS	Asymptomatický myelóm	Symptomatický myelóm
M-proteín v sére < 30 g/l	M-proteín v sére ≥ 30 g/l	M-proteín v sére a/alebo v moči (bez špecifikácie koncentrácie)
Počet monoklonových plazmocytov v KD < 10 %	a/alebo počet monoklonových plazmocytov v KD ≥ 10 %	Počet monoklonových plazmocytov v KD ≥ 10 % alebo biopsicky potvrdený plazmocytóm
Neprítomné prejavy orgánového poškodenia	Neprítomné prejavy orgánového poškodenia	Imunofenotypizácia: > 90 % plazmocytov s patologickým fenotypom
Neprítomné iné B-lymfoproliferatívne ochorenie, AL-amyloidóza, LCDD/HCDD		Prítomné prejavy orgánového poškodenia CRABI
		„nesekrečný myelóm“: Počet monoklonových plazmocytov v KD ≥ 10 % bez M-proteínu v sére/moči + známky orgánového poškodenia

Tabuľka 1. Rozdelenie monoklonových gamapatí

1. Monoklonové gamapatie nejasného významu – MGUS: IgG, IgA, IgM-MGUS, VLr-MGUS
2. Malígne
A Mnohopočetný myelóm (IIMM – myelóm s intaktným Ig)
B Variantné formy myelómu: ľahkoreťazcový myelóm, nesekrečný myelóm, solitárny plazmocytóm, extramedulárny plazmocytóm, plazmocytová leukémia
C Malígne lymfoproliferatívne ochorenia: Waldenströмова makroglobulinémia, malígne lymfómy, chronická lymfatická leukémia
D Choroby spojené s ukladaním monoklonových Ig/VLr: Systémová AL-amyloidóza (predtým primárna) LCDD/HCDD – choroba z ukladania ľahkých/ťažkých reťazcov
E POEMS (osteosklerotizujúci myelóm)

Detekcia monoklonového proteínu

- Celkové bielkoviny v sére:** hyperproteinémia nad 90 g/l môže byť prvou známkou možnej MG.
- Imunoglobulíny kvantitatívne:** stanovuje sa sumárna koncentrácia polyklonových aj monoklonových imunoglobulínov (M-Ig). Pri vysokých koncentráciách M-Ig je nutné sérum riediť, čo vedie k nadhodnoteniu stanovenia, najmä pri IgM. U väčšiny pacientov so symptomatickým MM je prítomná supresia polyklonových imunoglobulínov.
- Elektroforéza sérových bielkovín** umožňuje detekciu M-gradientu od veľkosti cca 1,0 g/l. Gradient je najčastejšie tvorený kompletnou molekulou M-Ig alebo len jej stavebnými súčasťami – ľahkými reťazcami. **Denzitometrický odhad veľkosti M-proteínu** nekoreluje vždy s kvantitou celkových Ig (rôzna afinita farbiva k monoklonovej bielkovine, nadhodnotenie celkových Ig).
Príčiny falošnej negativity: malé gradienty splyvajúce s beta- a alfa₂-globulínmi, atypické difúzne gradienty v dôsledku tvorby dimérov alebo polymérov IgM a IgA alebo agregátov IgG, tvorba komplexov M-proteínu s ostatnými bielkovinami séra.
Príčiny falošnej pozitivity: fibrinogén, hemopexín – hemoglobínový komplex.
- Imunofixačná elektroforéza v sére** umožňuje pomocou antisér proti ťažkým a ľahkým reťazcom určiť triedu monoklonového imunoglobulínu (G, A, M, prípadne D, E) a antigénny typ ľahkého reťazca (kappa a lambda). Imunofixácia sa vykonáva vždy pri nízkosekrečných formách MG, napríklad AL-amyloidózy, ako aj liečených pacientov, u ktorých pomocou elektroforézy nie je možné detegovať nízku koncentráciu M-proteínu. Citlivosť metódy je okolo 0,2 g/l.
- Voľné ľahké reťazce kappa a lambda v sére (VLR):** patologický pomer svedčí o prítomnosti klonálnej expanzie plazmocytov alebo ich progenitorov, prípadne o supresii nepostihnutého (uninvolved) ľahkého reťazca v priebehu ochorenia alebo po liečbe. Koncentrácia v sére závisí od rovnováhy medzi ich produkciou plazmocytmi a obličkovým klírensom. Na posudzovanie monoklonality u pacientov so zníženou GF sa používajú modifikované referenčné intervaly pomeru kappa/lambda (tabuľka 3). Vyšetrenie je indikované najmä v diagnostike MG s tvorbou prevažne voľných ľahkých reťazcov (AL-amyloidóza, ľahkoreťazcový a nesekrečný myelóm), ktorých detekcia pomocou elektroforézy a imunofixácie je problematická. **V skriningu MG** je vyšetrenie VLR v kombinácii s elektroforézou v sére vhodnejšou a citlivejšou metódou, ktorá nahrádza problematický a nepohodlný zber moču (3).
- Imunofixačná elektroforéza v moči:** umožňuje identifikovať prítomnosť monoklonových ľahkých reťazcov (Benceova-Jonesovej proteinúria) a intaktného monoklonového Ig ako prejav neselektívnej glomerulovej proteinúrie pri ťažšom poškodení obličiek. Podľa súčasných odborných odporúčaní na diagnostiku a liečbu MM a príbuzných MG je u všetkých pacientov s **diagnostikovaným ochorením** požadované aj imunofixačné vyšetrenie 24-hodinového moču (1, 4). Dôkaz patologických koncentrácií v moči (spolu s kvantitou VLR v sére) má diagnostický význam najmä pri MG, pre ktoré je charakteristická len tvorba VLR – ľahkoreťazcový myelóm, nesekrečný myelóm, AL-amyloidóza.

Tabuľka 3. Interpretácia výsledkov stanovenia VLR (2)

Parameter	VLR kappa	VLR lambda	Pomer κ/λ
Normálny rozsah	3,3 – 19,4 mg/l	5,5 – 26,3 mg/l	0,26 – 1,65
Monoklonové gamapatie κ	zvýšené	Normál/znížené	zvýšené
Monoklonové gamapatie λ	normálne/ znížené	zvýšené	znížené
Bi/oligoklonové ochorenia	zvýšené	zvýšené	rôzny*
Polyklonové ochorenia	zvýšené	zvýšené	normálny
Renálne poškodenie	zvýšené	zvýšené	ľahko zvýšený
Referenčné hodnoty – nefrologickí pacienti**			0,37 – 3,1
Supresia kostnej drene	znížené	znížené	normálny

*závisí od pomeru koncentrácií VLR, **prijaté špecifické referenčné hodnoty

7. Prietoková cytometria: stanovenie percentuálneho zastúpenia, fenotypu a klonality plazmatických buniek (PB) a určenie percentuálneho podielu abnormálnych buniek z celkového počtu PB umožňuje rozlíšenie najmä medzi:

- MGUS, myelómom a reaktívnou plazmocytózou
- IgM myelómom a inými IgM produkujúcich lymfoproliferatívnymi ochoreniami

Najvhodnejšími identifikátormi plazmatických buniek sú antigény CD38 a CD138. Na posúdenie patológie jednotlivých subpopulácií PB sa vyžaduje multifarebná prietoková cytometria doplnená aj o ďalšie potenciálne aberantné markery, ktorá umožňuje odhaliť aj veľmi malý patologický klon medzi normálnymi PB (5).

Hodnotenie: Nález ≥ 95 % patologických PB s aberantným fenotypom svedčí o MM (6).

Normálny fenotyp: CD19+CD56-

Aberantné fenotypy: CD19-CD56+, CD19-CD56-, resp. CD19+CD56+

Medzi ďalšie znaky aberantného fenotypu patrí:

- znížená expresia CD19, CD27, CD38 CD45 a CD81
- zvýšená expresia CD28, CD33, CD56, CD200
- asynchrónna expresia CD20 a CD117

Na **určenie klonality** sa stanovuje pomer cytoplazmatických ľahkých reťazcov kappa/lambda, ktorý je v polyklonových PB v rozmedzí 0,3 – 3,0. Stanovenie cytoplazmatickej expresie reťazcov kappa a lambda je nevyhnutné v nejasných prípadoch, na vylúčenie pacientov bez MG, pri MGUS a asymptomatickom MM, ako aj pri analýze minimálnej reziduálnej choroby.

Limitácia: V porovnaní s konvenčnou mikroskopiou je percento PB detegované prietokovou cytometriou podhodnotené v dôsledku hemodilúcie vzorky kostnej drene a deplécie lipido-adhezívnych plazmocytov.

Dôkaz orgánového postihnutia

Na odhalenie orgánových komplikácií (tabuľka 4) slúžia laboratórne vyšetrenia: kompletný KO, urea, kreatinín, GF, Ca, albumín, LD, CRP, Ig GAM kvantitatívne, VLR.

Nové revidované kritériá IMGW (international Myeloma Working Group, 2014) pre diagnostiku mnohopočetného myelómu zahŕňajú 3 nové validované biomarkery, ktoré sa pridávajú k tradičným markerom orgánového postihnutia a umožnia skupine rýchlo progredujúcich pacientov s asymptomatickým (smoldering) myelómom profitovať z včasnejšej liečby (8).

Tabuľka 4. CRAB – kritériá poškodenia orgánov myelómom podľa IMWG, 2003 (1)

C	Hyperkalciémia	S-Ca > 2,75 mmol/l (alebo 0,25 mmol/l nad horný limit RI)
R	Renálne zlyhanie	S-kreatinín > 177 µmol/l
A	Anémia	Hemoglobín < 100 g/l alebo 20 g/l pod dolný limit
B	Kostné zmeny	Osteolytické ložiská (denzitometria – NMR alebo CT)
	Iné	Symptomatická hyperviskozita, amyloidóza, opakované bakteriálne infekcie (> 2 za 12 mesiacov)

Tabuľka 5. Klinické štádia MM podľa ISS, 2005

Klinické štádium	β2-mikroglobulín (mg/l)	Albumín (g/l)
I	< 3,5	≥ 35
II	< 3,5 alebo 3,5 – 5,5	< 35 a ≥ 35
III	> 5,5	

Tabuľka 6. Model stratifikácie rizika progresie ochorenia pri MGUS

Riziková skupina	Relatívne riziko (%)	Riziko za 20 rokov (%)
Nízke riziko (M-proteín < 15 g/l, IgG izotyp, normálny pomer VLR)	1	5
Mierne riziko (1 faktor patologický)	5,4	21
Stredné riziko (2 faktory patologické)	10,1	37
Vysoké riziko (3 faktory patologické)	20,8	58

Tabuľka 7. Klasifikácia symptomatického myelómu podľa prítomnosti chromozómových aberácií (11)

Vysoké riziko (25 % pacientov)	Štandardné riziko (75 % pacientov)
Delécia 17p13	Ostatné aberácie
(4;14)	Hyperdiploidia
t(14;16)	t(11;14)
Delécie 13	t(6;14)
Hypodiploidie	

Prítomnosť aspoň jedného z nasledujúcich troch kritérií postačuje pre diagnózu MM bez ohľadu na prítomnosť markerov CRAB:

- zastúpenie klonálnych buniek v kostnej dreni ≥ 60 %
- pomer postihnutý/nepostihnutý VLR ≥ 100
- viac ako jedna lézia nad 5 mm zistená pomocou MRI

IMWG upozornila aj na ďalšie sľubné biomarkery, ktoré by v budúcnosti mohli byť súčasťou diagnostických kritérií pre mnohopočetný myelóm:

- výskyt abnormálneho imunofenotyp plazmatických buniek ≥ 95%;
- imunosupresia normálnych imunoglobulínov;
- progresia asymptomatického myelómu v podobe nárastu M-proteínu o ≥10 % v dvoch po sebe idúcich vyšetreniach v priebehu 6 mesiacov;
- cytogenické subtypy t(4;14), 1q amp alebo del 17p;
- nevysvetlený pokles GF o ≥25 % plus nárast proteinúrie alebo koncentrácie VLR v sére.

Vyšetrenie prognostických markerov

1. Medzinárodný stážovací systém na určovanie klinických štádií myelómu – International Staging System for Multiple Myeloma (8), je založený na jednoduchých a široko dostupných laboratórnych vyšetreniach – sérových koncentráciách **β2-mikroglobulínu a albumínu** (tabuľka 5).

2. Voľné ľahké reťazce kappa a lambda v sére: patologická koncentrácia VLR je nepriaznivým prognostickým faktorom pri väčšine MG, nevynímajúc MGUS (tabuľka 6). Koncentrácia monoklonových VLR koreluje nielen s veľkosťou nádorovej hmoty, ale aj s rizikom obličkového poškodenia. V monitorovaní priebehu ochorenia alebo efektu liečby sa odporúča okrem pomeru VLR sledovať aj absolútnu koncentráciu postihnutého typu reťazca alebo diferenciu medzi postihnutým a nepostihnutým reťazcom, ktorá lepšie odráža veľkosť nádorovej hmoty (4).

3. Prietoková cytometria: participuje pri určení rizika progresie u pacientov s MGUS a asymptomatickým mnohopočetným myelómom detekciou percentuálneho podielu abnormálnych PB z celkového počtu plazmatických buniek. Nález ≥ 95 % patologických PB s abnormálnym fenotypom svedčí o transformácii MGUS do MM.

4. Prognostické cytogenetické markery: MM sa vyznačuje špecifickými abnormalitami chromozómov, ktoré umožňujú rizikovú stratifikáciu, najmä pacientov liečených vysokodávkovanou chemoterapiou s podporou autológnej transplantácie kmeňových buniek a biologickej liečby (tabuľka 7). Minimálny panel odporúčaných FISH vyšetrení u pacientov s myelómom (tzv. „high-risk panel“) zahŕňa:

- translokácie t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23)
- delécia TP53 [del(17)(p13)]
- zisk/amplifikácia v oblasti 1q21 (CKS1B)

Súčasná pozitívita translokácie a najmenej jednej ďalšej chromozómovej abnormality definuje vysokorizikových pacientov s nepriaznivou prognózou. Rozšírený panel cytogenických prognostických markerov sa používa u pacientov liečených imunomodulačnými liekmi a inhibítormi proteazómu (1).

Monitorovanie liečby

Medzinárodné kritériá IMWG (International Myeloma Working Group, 2006) na hodnotenie liečebnej odpovede zahŕňajú aj nasledovné laboratórne parametre (9):

- M-gradient v elektroforéze:** Používa sa prípadne tzv. **merateľnej choroby**, ktorá je definovaná ako M-gradient nad 10 g/l v sére a/alebo nad 0,2 g/24 hod. v moči. Idiotyp M-proteínu sa v priebehu vývoja myelómu nemení, hoci ojedinele, najmä pri relapse ochorenia môžu myelómové bunky stratiť schopnosť tvorby ťažkých reťazcov a ochorenie pokračuje ako ľahkoreťazcový myelóm. Veľmi zriedkavo je pozorovaná prechodná zmena izotypu Ig a prítomnosť abnormálnych oligoklonových prúžkov, ktoré sú považované za prejav obnovy normálnej tvorby imunoglobulínov a sú spojené s lepším prežívaním.
- Voľné ľahké reťazce v sére:** Kritériá liečebnej odpovede IMWG odporúčajú kvantitatívne stanovenie VLR pri hodnotení liečby v prípadoch tzv. nemerateľnej choroby, t. j. oligo- a neskeretorických foriem ochorenia, pri ktorých M-proteín nie je merateľný inými metódami. Podmienkou použitia VLR v hodnotení liečebnej odpovede je ich minimálna bazálna koncentrácia ≥ 100 mg/l a patologický pomer. V kategórii úplnej remisie, tzv. *stringent complete response* sa okrem chýbania imunohistochemických a imunofluorescenčných známkov monoklonality vyžaduje aj normálny pomer VLR v sére (tabuľka 8). Pomocou stanovenia VLR v sére je možné diagnostikovať tzv. „light chain escape“ fenomén, t. j. objavenie sa dediferencovaného klonu buniek produkujúcich len monoklonové VLR, ktoré nereagujú na liečbu.

Tabuľka 8. Kritériá na hodnotenie liečebnej odpovede IMWG, 2006

mCR (molecular remission)	CR+ negatívny ASO-PCR
iCR (immunophenotypic remission)	sCR+ neprítomnosť klonu plazmocytov v KD pri vyšetrení min 106 bb pri použití > 4-farebnej prietokovej cytometrie
sCR (stringent CR)	CR+ normálny výsledok VLR v sére a neprítomnosť klonu plazmocytov v KD (imunohistochemia alebo imunofenotypizácia)
CR (complete remission)	Negatívny výsledok imunofixácie séra a moču + normálny počet plazmocytov v KD ($\leq 5\%$) a ústup tkanivovej infiltrácie plazmocytmi
VGPR (very good partial remission)	$\geq 90\%$ pokles pôvodnej koncentrácie M-Ig v sére + $< 0,1$ g/24 h v moči alebo pozitívna imunofixácia pri už negatívnom výsledku elektroforézy
PR (partial remission)	$\geq 50\%$ pokles pôvodnej koncentrácie M-Ig v sére + $\geq 90\%$ pokles M-Ig v moči alebo $< 0,2$ g/24 hod. v moči + $\geq 50\%$ zmenšenie pôvodnej veľkosti plazmocytómu
MR (minimal remission)	25 – 49 % pokles pôvodnej koncentrácie M-Ig v sére a 50 – 89 % pokles M-Ig v moči
SD (stable disease)	Nedosaiahnutie kritérií mCR, VGPR, PR, MR alebo PD
PD (progressive disease)	$\geq 25\%$ pokles pôvodnej koncentrácie M-Ig, vznik nových kostných ložísk, hyperkalcémia alebo iné známky zhoršenia stavu

- Prietoková cytometria:** Pri detekcii minimálnej reziduálnej choroby u liečených pacientov s mnohopočetným myelómom stanovením prítomnosti abnormálnych plazmatických buniek.
- Monitorovanie obličkovej choroby:** Poškodenie obličiek je prítomné u 20 – 50 % pacientov s myelómom. V jeho patogenéze sa uplatňuje najmä nefrotoxicita VLR, ktorú potencujú ďalšie faktory ako dehydratácia, hyperkalcémia a nefrotoxicke liečivá. Denná produkcia VLR okolo 5 g je u väčšiny pacientov spojená s nefrotoxicými účinkami. Veľké množstvá prefiltrovaných VLR prekračujú reabsorpčnú kapacitu proximálnych tubulov, čo vedie k vzniku prerennálnej (Benceovej-Jonesovej) proteínúrie a následnému poškodeniu *tubulointerstícia*. Klinické prejavy varujú od Fanconiho syndrómu cez tzv. myelómovú obličku (cast nephropathy) až po akútne oligurické zlyhanie obličiek v dôsledku masívnej obštrukcie distálnych aj proximálnych tubulov (10). Iné typy ľahkých reťazcov pôsobia nefrotoxicke na úrovni *glomerulov*, pričom vyvolávajú dve rozdielne formy poškodenia – AL-amyloidózu a chorobu z ukladania ľahkých reťazcov (LCDD), ktorých hlavným klinickým prejavom je neselektívna glomerulová proteinúria nefrotického typu. Stanovenie VLR je prínosom v diferenciálnej diagnostike vymenovaných ochorení obličiek a pri hodnotení účinnosti eliminačnej liečby pomocou nových hemodialyzátorov s veľkosťou pórov, ktoré dovoľujú prechod molekúl VLR – tzv. „high cut-off dialyzer“.

Predanalytické informácie

Odber

Parametre v sére: štandardná gélová skúmvka, nie sú potrebné špeciálne podmienky pri odbere a transporte.

Imunofixácia v moči: jednorazový alebo zbieraný moč (24-hodinový zber, ak je potrebná kvantifikácia M-gradientu v moči).

Prietoková cytometria: odber periférnej krvi ako na krvný obraz.

Interferencie

Pri stanovení CB, Ig a VLR interferuje silná hemolýza a lipémia.

Elektroforéza: vyšetrenie v plazme imituje prítomnosť M-gradientu v beta2globulínoch (fibrinogén), hemolýza imituje M-gradient v alfa2globulínoch.

Literatúra

- Doporučení České myelomové skupiny, Myelomové sekce České hematologické společnosti a Slovenskej myelómovej spoločnosti. Diagnostika a liečba mnohočetného myelomu. *Transfúze a hematologie dnes*. 2012;18(suppl1 2):1–89.
- Bradwell AR. *Serum free light chain analysis (plus Hevylite)*. 7th ed. Birmingham: The Binding Site Ltd.; 2014: 312.
- Katzmann JA, Dispenzieri A, Kyle RA, et al. Elimination of need for urine studies in the screening algorithm for monoclonal gammopathies by using serum immunofixation and free light chain assay. *Mayo Clinic Proceedings*. 2006;81(12):1575–1578.
- Dispenzieri A, Kyle RA, Merlini G, et al. International myeloma working group guidelines for serum free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*. 2009;23:215–224.
- Rawstron A, Orfao A, Beksac M, et al. Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica*. 2008;93(3):431–438.
- Paiva B, Almeida J, Pérez-Andrés M, et al. Utility of flow cytometry immunophenotyping in multiple myeloma and other clonal plasma cell-related disorders. *Cytometry B Clin Cytom*. 2010;78(4):239–52.
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15:E538
- Greipp PR. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3412–3420.
- Durie BG, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20(10):1–7.
- Hutchinson CA, et al. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: in vitro and in vivo studies. *J Am Soc Nephrol*. 2007;17:886–89.
- Lukačková R, Mladosičevičová B. Riziková stratifikácia pacientov s mnohočetným myelómom podľa prítomnosti genetických markerov. *Lekársky obzor* 2013;62(10):359–362.

MUDr. Eva Ďurovcová, PhD.
Medirex, a. s., člen skupiny **MEDIREX GROUP**
Magnezitárska 2/C, 040 13 Košice
eva.durovcova@medirex.sk

Indikačné obmedzenia zdravotných poisťovní

	25 – VŠZP		27 – Union		Kód
	Odbornosť	Frekvencia	Odbornosť	Frekvencia	
CB	všetky	4/D	všetky	1/D	3670
Ig GA	001; 002; 003; 004; 007; 008; 012; 014; 018; 020; 031; 040; 045; 048; 051; 060; 062; 063; 104; 114; 140; 145; 154; 156;	3/T	001; 002; 003; 004; 007; 008; 012; 014; 018; 020; 031; 040; 045; 048; 051; 060; 063; 140; 145; 154;	1/M	4530 4531
IgM	163; 216; 331; 329		156; 163; 216; 329,	2/M	4532
ELFO	Všetky odbornosti	3/D	všetky	2/D	4155
IFIX	Všetky odbornosti	3/M	všetky	2/M	4192
VLR kappa lambda	001; 004; 007; 011; 019; 031; 040; 043; 104; 108; 140; 329	2/T	001; 004; 007; 011; 019; 031; 040; 043; 140; 329	1/T	4534 4535
β2-mikro	001; 012; 019; 031; 043; 047; 060; 063; 322; 329; 591	2/M	001; 007; 008; 012; 019; 020; 031; 043; 047; 060; 063; 163; 322; 329; 591	2/M	4354
Imunofeno- typizácia	001; 002; 003; 004; 007; 009; 011; 018; 019; 025; 031; 040; 043; 045; 063; 104; 108; 140; 145; 156; 163; 329; 331; 323	5/T	001; 002; 003; 004; 007; 009; 011; 018; 019; 025; 031; 040; 043; 045; 063; 104; 140; 145; 156; 163; 329; 331	15/T	4658
Myelogram	001; 007; 019; 031; 060; 329	1/D	007; 019; 031; 329	1/D	3612a
albumín	001; 003; 007; 008; 010; 011; 019; 029; 031; 043; 045; 048; 108; 145; 154; 155; 156; 329	2/D	001; 003; 007; 008; 010; 011; 019; 031; 043; 045; 048; 145; 154; 156; 329	2/D	3906
KO	všetky	3/D	všetky	2/D	3681
	všetky	5/D	všetky odbornosti	5/D	3503