

# Klinični pomen elektroforeze serumskih beljakovin

## Clinical significance of serum protein electrophoresis

Marjana Glaser Kraševac,<sup>1</sup> Tanja Tašner<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Oddelek za hematologijo in hematološko onkologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija

<sup>2</sup> Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija

### Korespondenca/ Correspondence:

Marjana Glaser Kraševac,  
e: m.glaser@ukc-mb.si

### Ključne besede:

elektroforeza; serumske beljakovine; monoklonska gamopatija; poliklonska gamopatija

### Key words:

electrophoresis; serum proteins; monoclonal gammopathy; polyclonal gammopathy

Prispelo: 16. 11. 2018  
Sprejeto: 29. 3. 2019

### Izvleček

Elektroforeza serumskih beljakovin je metoda ločevanja beljakovin na podlagi njihovih lastnosti. Pod vplivom električne napetosti se serumske beljakovine razvrstijo v šest frakcij, med katerimi predstavljajo albumini največjo frakcijo, ostale frakcije pa pet vrst globulinov. Elektroforeza serumskih beljakovin ima v prvi vrsti klinični pomen pri ugotavljanju diseminiranega plazmoci-toma in drugih bolezni serumskih beljakovin, sicer pa lahko z elektroforezo prepoznamo morfološke vzorce glede na akutno ali kronično vnetje, različne malignome, bolezni jeter in ledvic.

### Abstract

Serum protein electrophoresis is a protein separating method based on their properties. Under the influence of electrical voltage, serum proteins are separated into six fractions, of which albumins represent the largest fraction and the remaining fractions are five types of globulins. Serum protein electrophoresis has clinical significance for identifying multiple myeloma and other serum protein disorders, and it also helps to identify morphologic changes in response to acute and chronic inflammation, various malignancies as well as liver and renal failure.

**Citirajte kot/Cite as:** Glaser Kraševac M, Tašner T. [Clinical significance of serum protein electrophoresis]. Zdrav Vestn. 2019;88(11–12):593–606.

**DOI:** 10.6016/ZdravVestn.2899

## 1 Uvod

Elektroforeza serumskih beljakovin (ESB) je laboratorijska preiskava, s katero ugotavljamo koncentracije posameznih podvrst beljakovin v serumu in njihovo porazdelitev, kar je diagnostično pomembno pri boleznih plazmatk in drugih stanj čezmernega ali premajhnega delovanja imunskih celic ter številnih drugih bolezenskih stanj. Odločitev o preiskavi sledi klinični delovni diagnozi v postopku diagnosticiranja. Pravilna in-

terpretacija rezultatov je ključna za prepoznavanje bolezenskih stanj.

Elektroforeza je enostavna metoda ločevanja proteinov glede na njihove fizikalne in kemijske lastnosti. Serum bolnika nanese na specifičen nosilec, po katerem beljakovine potujejo pod vplivom električne napetosti. Zaradi razlik v velikosti, obliki in naboju se beljakovine razvrstijo v 6 frakcij – albumine, globuline  $\alpha_1$ , globuline  $\alpha_2$ , globuline  $\beta_1$ , globuline  $\beta_2$  in globuline  $\gamma$  (1).

Poznamo več vrst ESB, ki se razlikujejo glede na vrsto (filter papir, acetatna celuloza, agarozni gel, poliakrilamidni gel) in obliko (elektroforeza na plošči, kapilarna elektroforeza) nosilca, po katerem beljakovine potujejo (2-4). Gostota beljakovin se elektronsko preračuna, s čimer dobimo grafične podatke glede na relativno in absolutno količino posamezne beljakovine. Poseben tip elektroforeze je imuno elektroforeza, pri kateri se po elektroforezi na nosilcu nadaljuje še imunoreakcija frakcioniranih beljakovin s protitelesi (4).

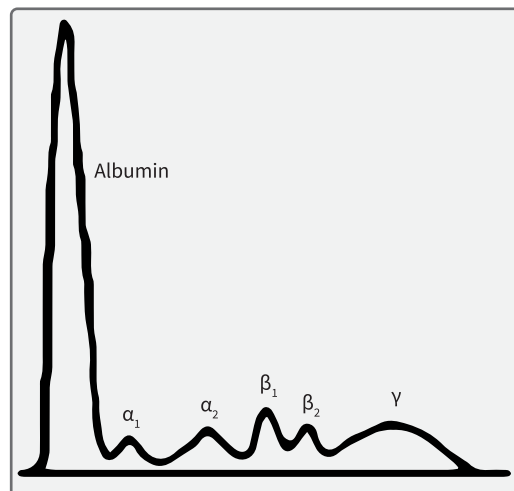
## 2 Komponente proteinograma

V človeški krvi prepoznamo dve skupini beljakovin – *albumine*, ki predstavljajo večji, in *globuline*, ki predstavljajo manjši delež serumskih beljakovin (5). Serum zdrave osebe vsebuje 65–80 g/L beljakovin (3). Ko je proces elektroforeze na nosilcu končan, se z denzitometrom izriše denzitogram – *proteinogram*, ki nam shematsko prikazuje koncentracije serumskih beljakovin glede na njihovo razporeditev (1). Sestavljen je iz več vrhov, ki predstavljajo posamezne beljakovinske frakcije. Prvi vrh je največji in predstavlja albumine, naslednjih pet vrhov pa predstavlja globuline  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  ter  $\gamma$  (Slika 1) (5).

Referenčne vrednosti koncentracij beljakovin posameznih frakcij in njihovih deležev so prikazane v Tabeli 1 (6).

### 2.1 Albumini

Albumini so največja komponenta beljakovin v serumu. Njihova sinteza se odvija v jetrih. Naloga albuminov je raznolika: vzdržujejo osmotski tlak, prenašajo endogene in eksogene molekule, kot so bilirubin, encimi, hormoni, lipidi, kovinski ioni in zdravila (5).



**Slika 1:** Normalen izvid elektroforeze serumskih beljakovin na agaroznem gelu.

*Zmanjšana koncentracija albuminov* je posledica zmanjšane sinteze v jetrih in/ali povečane razgradnje ali izgube (1). Glavni vzrok zmanjšane sinteze albuminov v razvitem svetu so bolezni jeter s hudo okvaro hepatocitov, v nerazvitih deželah pa beljakovinska podhranjenost (kvašiorkor). Pri onkoloških bolnikih in bolnikih z drugimi hujšimi kroničnimi boleznimi je hipoalbuminemija posledica malnutricije. Zmanjšana koncentracija serumskih albuminov se pojavi tudi pri izgubljanju beljakovin skozi poškodovane ledvice (nefrotski sindrom), gastropatijah z izgubo beljakovin ali pri težkih opeklinah. Sinteza albuminov je zmanjšana tudi v nosečnosti ali ob aku-

**Tabela 1:** Referenčne vrednosti posameznih frakcij beljakovin v g/L in % (6).

| Frakcija            | g/L       | %         |
|---------------------|-----------|-----------|
| Albumin             | 41,0–48,6 | 55,8–66,1 |
| Globulin $\alpha_1$ | 2,1–3,6   | 2,9–4,9   |
| Globulin $\alpha_2$ | 5,2–8,7   | 7,1–11,8  |
| Globulin $\beta$    | 6,2–9,6   | 8,4–13,1  |
| Globulin $\gamma$   | 8,2–13,8  | 11,1–18,8 |

tnem in kroničnem vnetju zaradi vpliva interleukina 6 (IL6) na hepatocite, ki sintetizirajo namesto albuminov večje količine reaktantov akutne faze (1,4-5).

*Povečane vrednosti albuminov* najdemo predvsem pri bolnikih z zmanjšanim deležem vode v serumu, kot je na primer ob dehidraciji. Takrat so povečane koncentracije in deleži tudi ostalih serumskih beljakovin (5,7). Koncentracija albumina se poveča tudi pri čezmerni infuziji albumina.

## 2.2 Globulini $\alpha_1$

Globulini  $\alpha_1$  predstavljajo najmanjšo skupino serumskih beljakovin (7). V tej frakciji se nahajajo proteazni inhibitor  $\alpha_1$  antitripsin, ki predstavlja več kot 90 % frakcije  $\alpha_1$ , fetoprotein  $\alpha_1$ , tiroksin vezujoči globulin (*angl.* thyroxine binding globulin, TBG) in lipoprotein  $\alpha_1$  visoke gostote (*angl.* high density lipoprotein, HDL) (1,5,7). Odsotnost gena, ki kodira antitripsin  $\alpha_1$  vodi v zgodnji nastanek emfizema in nekaterih bolezni jeter (5).

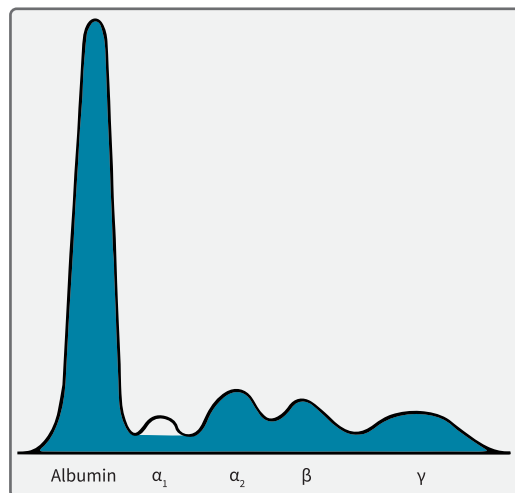
*Zmanjšana koncentracija frakcije  $\alpha_1$*  je povezana s pomanjkanjem antitripsina  $\alpha_1$  (Slika 2), zmanjšane sinteze globulinov zaradi bolezni jeter ali zaradi izgube beljakovin z urinom pri okvari ledvic (1,7).

*Povečana koncentracija globulinov  $\alpha_1$*  je možna pri malignih boleznih, akutnem vnetju ter v nosečnosti (5). Zaradi povečane koncentracije alfa 1 fetoproteina je v tej frakciji lahko viden zobec pri hepatocelularnem karcinomu in tumorjih rumenjakove vrečke (5).

## 2.3 Globulini $\alpha_2$

Med pomembnejše globuline  $\alpha_2$  uvrščamo prenašalec bakra ceruloplazmin, makroglobulin  $\alpha_2$  ter haptoglobin (1).

*Zmanjšano koncentracijo globulinov  $\alpha_2$*  na račun haptoglobina ugotavljamo pri metastazah različnih tumorjev, pri



**Slika 2:** Elektroforeza serumskih beljakovin pri pomanjkanju antitripsina  $\alpha_1$ .

boleznih jeter, sepsi ter pri znotrajžilni hemolizi, ko se haptoglobin porabi zaradi vezave s prostim hemoglobinom in na ta način preprečuje poškodbo ledvic (2,6). Drugi vzrok zmanjšane koncentracije globulinov  $\alpha_2$  je pomanjkanje ceruloplazmina pri Wilsonovi bolezni, zaradi česar se baker kopiči predvsem v jetrih (2).

*Povečana koncentracija globulinov  $\alpha_2$*  je značilna za akutno vnetje (1). Zaradi velike molekulske mase makroglobulina  $\alpha_2$  je frakcija  $\alpha_2$  značilno povečana pri nefrotskem sindromu, saj ta beljakovina v primerjavi z ostalimi težje prehaja preko okvarjene bazalne membrane glomerula (5,7). Prav tako je ta frakcija lahko povečana pri diabetikih, pri jemanju oralnih kontraceptivov, steroidov ter pri hipertiroidizmu (2,5). Povečana koncentracija haptoglobina je značilna za akutni vnetni odgovor in za povečano izločanje estrogenov ali steroidov (nosečnost, kontraceptivi ali neoplazme, ki izločajo estrogen, ciroza). Vzrok je veliko izločanje IL 6 (5).

## 2.4 Globulini $\beta$

Frakcijo  $\beta$  delimo v  $\beta_1$  in  $\beta_2$ , vendar je lahko na proteinogramu viden le en vrh, predvsem pri elektroforezah s slabšo resolucijo (2,5). Med pomembnejše globuline  $\beta_1$  uvrščamo prenašalec železa transferin in lipoprotein  $\beta_1$  nizke gostote (*angl.* low density lipoprotein, LDL), med globuline  $\beta_2$  pa mikroglobulin  $\beta_2$  in beljakovini komplementa C3 in C4 (5).

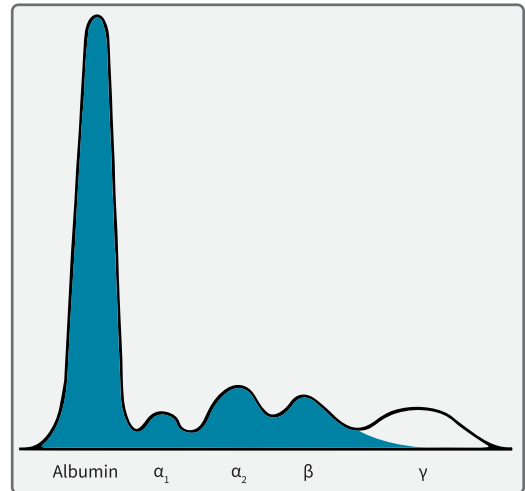
*Zmanjšana frakcija globulinov  $\beta_1$*  je posledica zmanjšane koncentracije transferina, katerega sinteza je motena pri boleznih jeter (ciroza), ali pa se transferin izloča preko obolelih ledvic ali preko poškodovane kože (opekline) (2). Prav tako so beljakovine  $\beta_1$  zmanjšane pri hipolipoproteinemiji (7).

*Povečana raven globulinov  $\beta_1$  ali  $\beta_2$*  je značilna za hiperlipidemije, biliarno cirozo, Cushingovo bolezen, hipotiroizem, akutno vnetje, maligno hipertenzijo, nodozni poliarteritis, zaporno zlatenico, anemijo zaradi pomanjkanja železa, nosečnost in zdravljenje z estrogeni. Pri slednjih treh je vzrok povečane ravni globulinov posledica povečane koncentracije serumskega transferina. Pri akutnem vnetju se frakcija  $\beta_2$  poveča predvsem na račun beljakovine komplementa C3 (1,5).

Med vrhom  $\beta$  in  $\gamma$  je t. i. vmesna cona. V tem delu se kopiči C-reaktivni protein (CRP), najdemo pa lahko tudi imunoglobuline (Ig) A in M. Pri bolnikih z jetrno cirozo, okužbami dihal ali revmatoidnim artritisom nastane lahko most  $\beta$ - $\gamma$ , ki združuje oba vrhova (1,2).

## 2.5 Globulini $\gamma$

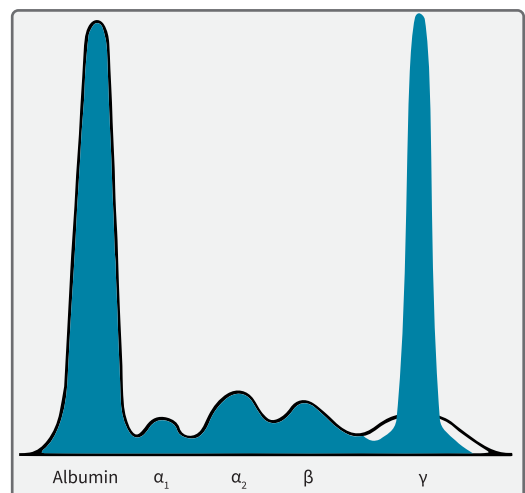
V frakciji  $\gamma$  se nahajajo imunoglobulini (Ig) (IgG, IgA, IgM, IgD in IgE). IgA in IgM lahko prehajata v področje frakcije  $\beta$  (8).



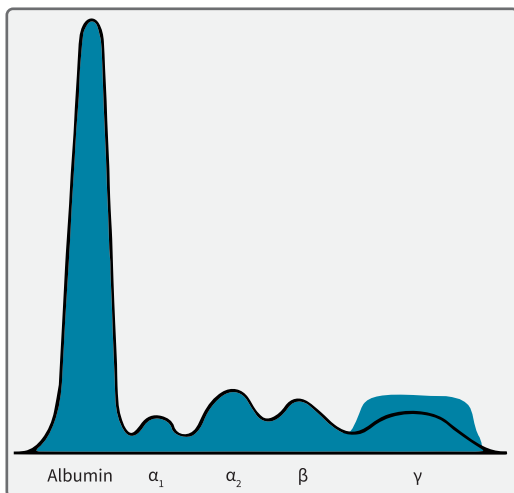
**Slika 3:** Elektroforeza serumskih beljakovin pri hipogamaglobulinemiji.

*Zmanjšana koncentracija globulinov frakcije  $\gamma$  – agamaglobulinemija in hipogamaglobulinemija* sta posledica zmanjšane sinteze ali povečane izgube Ig (Slika 3).

*Povečana koncentracija globulinov  $\gamma$*  je možna pri številnih malignih, revmatskih, granulomatoznih, vezivnotkivnih boleznih ali boleznih jeter (8). Pomemben je izgled zobca: če ima le en vrh, je monoklonski, če je razširjen, je poliklonski, zelo redko najdemo oligoklonski zobec.

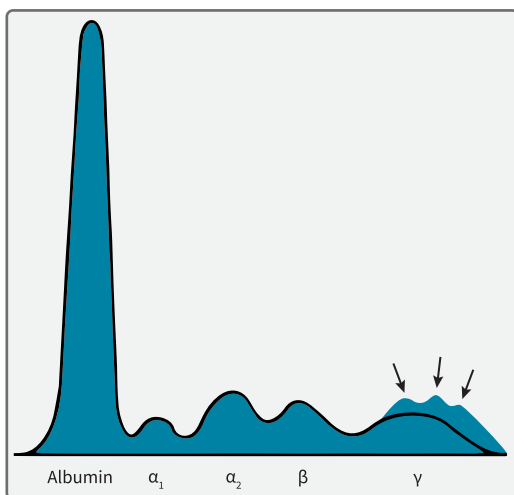


**Slika 4:** Monoklonski zobec v frakciji  $\gamma$ .



**Slika 5:** Poliklonski zobec v frakciji  $\gamma$ .

- Monoklonski zobec je značilen za monoklonske gamopatije, skupino večinoma malignih bolezni, ki izvirajo iz le enega malignega kлона plazmatk. Te izločajo ali samo eno vrsto neokvarjenega Ig, težke ali lahke verige (Bence Jones protein) ali kombinacijo teh komponent. Te beljakovine imenujemo paraproteini ali M (monoklonski) proteini. Zobec M ima izgled konici podobnega vrha (Slika 4) (8).



**Slika 6:** Oligoklonski zobec v frakciji  $\gamma$ .

- Poliklonski zobec – Ig pri poliklonskem zobcu izvirajo iz številnih klonov plazmatk, zaradi česar pride do povečanja serumske koncentracije več vrst Ig. Pri izrisu elektroforeze beljakovin vidimo širok zobec (Slika 5) (1).
- Oligoklonski zobec (Slika 6) ni monoklonski zobec, kot to mnogokrat napačno interpretirajo, marveč je sestavljen iz več frakcij Ig. Pojavlja se redko pri kroničnem imunskem draženju ali zaviranju (Lymska bolezen, sistemski lupus, sifilis, Sjögrenov sindrom, avtoimunski hepatitis, revmatoidni artritis z visoko koncentracijo revmatološkega faktorja). Pojavlja se tudi v možganski tekočini in je posledica večjega nastajanja intratekalnih IgG (9). Je napovednik za multiplo sklerozo (MS), pri kateri ostane trajno prisoten pri 95 % obolelih. Pojavlja se tudi pri drugih boleznih centralnega živčevja (nevrosarkoidoza, subakutni sklerozirajoči panencefalitis, subarahnoidalna krvavitev, primarni limfom centralnega živčevja, sindrom Guillain–Barré, meningealna karcinomatiza), vendar po ozdravitvi izgine (Tabela 2).

### 3 Indikacije za elektroforezo beljakovin

ESB ima v prvi vrsti klinični pomen pri ugotavljanju diseminiranega plazmocitoma in drugih bolezni serumskih proteinov, sicer pa lahko z elektroforezo prepoznamo morfološke vzorce glede na akutno ali kronično vnetje, različne malignome, bolezni jeter in ledvic. ESB je tudi presejalna metoda pri kliničnih in laboratorijskih spremembah, ki jih ne znamo razložiti (patološki zlomi, osteolitične spremembe, nepojasnjena periferne nevropatija, ponavljajoče se okužbe, ledvična odpoved, nepojasnjena anemi-

ja, hiperkalcemija, formacije eritrocitov rouleaux, povišana sedimentacija eritrocitov, beljakovine v urinu).

## 4 Monoklonske gamopatije

Monoklonske gamopatije (Slika 4) so posledica malignega ali potencialno malignega klonskega procesa za razliko od poliklonskih, ki so posledica kakršnega koli reaktivnega ali vnetnega procesa (1).

Kadar najdemo monoklonski zobec, je potrebno razlikovati diseminirani plazmocitom (DP) od drugih monoklonskih gamopatij, kot so Waldenströmova makroglobulinemija – IgM paraproteine-

mija, amiloidoza AL (AL), krioglobulinemija, solitarni plazmocitom, tleči plazmocitom, plazmacelična levkemija in premaligna monoklonska imunoglobulinemija neopredeljenega pomena (*angl.* monoclonal gammopathy of undetermined significance, MINP) (10).

- MINP je daleč najpogostejša premaligna nepravilnost brez simptomov, ki jo odkrijemo v krvi in jo imenujemo paraprotein ali monoklonski zobec. Prevalenca MINP pri starejših od 50 let je 3,2/100 oseb, pri starejših nad 85 let pa je > 8/100 oseb. Bolniki z MINP ne smejo imeti kliničnih težav in znakov, kot so opisani pri DP,

**Tabela 2:** Spremembe v serumski elektroforezi beljakovin pri določenih stanjih ali boleznih (20)  
\*CVID – splošna variabilna imunodeficienca - common variable immunodeficiency.

| Vrsta                | Povišan                                                                                                                                                                                                                                   | Znižan                                                                                                                                                                             |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Albumini             | Dehidracija                                                                                                                                                                                                                               | Kronična kaheksija<br>Kronične okužbe<br>Malignomi – poraba<br>Krvavitve, opekline<br>Enteropatije z izgubljanjem proteinov<br>Moteno delovanje jeter<br>Malnutricija<br>Nosečnost |
| Globulini $\alpha_1$ | Nosečnost                                                                                                                                                                                                                                 | Pomanjkanje antitripsina $\alpha_1$                                                                                                                                                |
| Globulini $\alpha_2$ | Insuficienca nadledvične žleze<br>Zdravljenje s steroidi<br>Napredovala sladkorna bolezen<br>Nefritični sindrom                                                                                                                           | Malnutricija<br>Megaloblastna anemija<br>Enteropatija z izgubljanjem proteinov<br>Huda jetrna okvara<br>Wilsonova bolezen                                                          |
| Globulini $\beta$    | Biliarna ciroza<br>Cushingova bolezen<br>Hipotireoza<br>Anemija zaradi pomanjkanja železa<br>Nodozni poliarteritis<br>Zaporna zlatenica<br>Tretje trimesečje nosečnosti                                                                   | Beljakovinska podhranjenost                                                                                                                                                        |
| Globulini $\gamma$   | Diseminirani plazmocitom<br>Waldenströmova makroglobulinemija<br>Maligni limfomi<br>Hodgkinov limfom<br>Kronična limfocitna levkemija<br>Amiloidoza AL<br>Ciroza<br>Kronične granulomatozne bolezni<br>Revmatološke bolezni in kolagenoze | A-gamaglobulinemija<br>Hipogamaglobulinemija:<br>• CVID *<br>• Brutonova hipogamaglobulinemija<br>• Pomanjkanje IgA pri novorojencih<br>• Prehodna hipogamaglobulinemija           |

limfoproliferativnih bolezni ali amiloidozi AL. MINP opredelimo kot raven monoklonskega zobca  $< 30 \text{ g/L}$ , delež klonalnih plazmatk v kostnem mozgu  $< 10 \%$ , odsotnost dokončne poškodbe organov (hiperkalcemija, anemija, ledvična odpoved in osteolitične kostne spremembe (*angl.* merila CRAB) (12). Kot že rečeno, pa MINP velja za predmaligno bolezen, ki z 1-odstotno verjetnostjo napreduje v maligno krvno bolezen v obdobju 1 leta. Neugodni napovedni dejavniki za napredovanje v DP so: vrednost monoklonske beljakovine  $> 15 \text{ g/L}$ , monoklonska beljakovina razreda ne IgG, nesorazmerje količnika prostih lahkkih verig kappa/lambda v serumu (15). Poleg tega imajo bolniki z MINP večjo verjetnost za nastanek rakavih bolezni, nevropatij, okužb, tromboz, bolezni ledvic in skeleta. Bolnikov z MINP ne zdravimo, jih pa redno ambulantno sledimo (11,14).

- Monoklonska imunoglobulinemija kliničnega pomena. Kadar ugotovimo pri bolniku poškodbo posameznih organskih sistemov, je potrebno pomisliti na možnost vpletenosti monoklonske gamapatije, kar potrdimo z laboratorijskimi in histološkimi preiskavami. Če potrdimo povezo, zdravimo kot DP. Najpogostejše so vpletene ledvice (monoklonska gamapatija ledvičnega pomena, s katero povezujemo proliferativni glomerulonefritis) skelet (monoklonska gamapatija skeletnega pomena, ki se klinično kaže kot akutna osteoporoza ter osteoporotičnimi zlomi skeleta), koža (monoklonska gamapatija kožnega pomena, kamor prištevamo tudi sindrom POEMS, krioglobulinemični vaskulitis, skleromiksedem, gangrensko piodermo), živčevje (monoklonska gamapatija nevropatskega

pomena, ki se klinično kaže s pahljačo nevropatij) (15).

- DP je maligna novotvorba, ki nastane iz limfocitov B, ki so dosegli skoraj zrelost plazmatke. Njegov predhodnik je vedno MINP. Predstavlja 13 % vseh krvnih rakavih bolezni. Plazmocitomske celice se kopičijo v kostnem mozgu povsod v telesu, predvsem pa so prizadete kosti, ki tvorijo nosilni skelet telesa (vretenca, medenica, stegenici, ključnici, lopatici in tudi lobanja). Monoklonski imunoglobulini pripadajo večinoma IgG, manj pa po vrsti IgA, IgD, IgE in IgM, v 30 % pa klon izloča le lahke verige lambda ali kappa, ki se izločajo skozi ledvice in jih okvarijo. V tem primeru govorimo o diseminiranem plazmocitomu Bence Jones. Okvarjeni so lahko še drugi organi. Kadar sumimo na DP, temelji dokaz bolezni na dodatnih preiskavah: poleg anamneze in kliničnega pregleda, celotne krvne slike, kreatinina in kalcija v serumu, opravimo elektroforezo in imunofiksacijo beljakovin v serumu in urinu, določimo proste lahke verige v serumu, opravimo punkcijo in biopsijo kostnega mozga, imunofenotipizacijo in FISH ter RTG-plazmocitomsko serijo ter mikroglobulin  $\beta_2$ , albumin, nista pa obvezni, a koristni laktatna dehidrogenaza (LDH) in CRP (15). O diagnostičnih merilih za DP in zdravljenju smo že pisali v prejšnjih v številkah Zdravniškega vestnika (12,14). V določenih primerih nam ESB ni v pomoč pri ugotavljanju DP. Pri 10 % bolnikov z DP ugotovimo hipogamaglobulinemijo. Pri teh opravimo elektroforezo urina, saj plazmocitomske celice proizvajajo monoklonske proste verige kappa ali lambda v urinu – Bence Jonesove proteine (1). ESB nam prav tako ni v pomoč, kadar plazmocitomske celice ne izločajo parap-

roteina – gre za nesekrecijski plazmocitom (15). Za lažje razlikovanje med MINP in posameznimi vrstami plazmocitoma je leta 2003 International Myeloma Working Group (IMWG) izdelala merila za klasifikacijo teh bolezni (Tabela 3) (13).

- Amiloidoza AL (*angl.* amyloid light chain amyloidosis) sodi v skupino bolezni z nalaganjem netopnih protein-skih fibril v zunajceličnem prostoru.

Zaradi nabiranja amiloida pride do okvare tkiv in organov. Pri amiloidozi AL klonske plazmatke izločajo lahke verige imunoglobulina in njihove fragmente, ki v tkivu tvorijo amiloid in ga okvarijo. Amiloidoza AL je lahko samostojna bolezen ali se pojavi v sklopu DP. Čeprav je klon plazmatk pri amiloidozi AL zelo majhen, povzroči okvare ledvic (neopredeljen nefrotski sindrom), srca (nepojasnjeno srčno

**Tabela 3:** Monoklonske gamapatije po IMWG (13) \* angleško CRAB (hypercalcemia, renal failure, anemia, bone lesions).

| Bolezen                                              | Značilnosti                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Diseminirani plazmocitom                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Protein M &gt; 30 g/L.</li> <li>• Skeletna prizadetost (litične spremembe, osteopenija, kompresijski zlomi vretenc) pri 80 % bolnikov.</li> <li>• 10–15 % plazmatk v kostnem mozgu.</li> <li>• HALO (hiperkalcemija, anemija, ledvično popuščanje, osteolize) (11)*.</li> </ul> |
| Monoklonski imunoglobulin nedoločenega pomena (MINP) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Protein M &lt; 30 g/L.</li> <li>• &lt; 10 % plazmatk v kostnem mozgu.</li> <li>• Ni proteina M v urinu, ni litičnih sprememb v kosteh, anemije, hiperkalcemije ali ledvične prizadetosti.</li> </ul>                                                                            |
| Monoklonska imunoglobulinemija kliničnega pomena     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poškodba organov (ledvice, kosti, koža, živčevje).</li> <li>• Nizek maligni potencial.</li> <li>• Dokažemo z laboratorijskimi preiskavami in histološko.</li> </ul>                                                                                                             |
| Indolentni plazmocitom brez simptomov                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Protein M ≥ 30 g/L.</li> <li>• Odsotnost za plazmocitom opredeljujočih dejavnikov ali amiloidoze.</li> </ul>                                                                                                                                                                    |
| Nesekrecijski plazmocitom                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Merila za asimptomatski ali simptomatski plazmocitom.</li> <li>• V serumu ali urinu ni monoklonskega Ig.</li> </ul>                                                                                                                                                             |
| Plazmacelična levkemija                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• V periferni krvi &gt; 20 % plazmatk.</li> <li>• Le nekaj kostnih sprememb.</li> <li>• Mlajši bolniki.</li> </ul>                                                                                                                                                                |
| Solitarni plazmocitom                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bolniki imajo en tumor brez kostnih sprememb, brez abnormalnosti seruma ali urina.</li> <li>• Prizadene kosti ali mehka tkiva.</li> </ul>                                                                                                                                       |
| Amiloidoza AL                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primarna ali v sklopu DP.</li> <li>• Majhen klon, poškoduje organe (ledvica, srce, koža...).</li> </ul>                                                                                                                                                                         |
| Waldenströмова makroglobulinemija                    | <p>Prisoten protein IgM.<br/>Hiperviskozni sindrom, hipercelularni kostni mozeg z infiltracijo limfoplazmatk (sodi med limfome).</p>                                                                                                                                                                                     |

popuščanje, pri katerem ultrazvočno ugotavljamo zadebeljene srčne stene brez EKG znakov hipertrofije srca), avtonomnega, senzoričnega in motoričnega živčevja (periferna polinevropatija, avtonomna disfunkcija (ortostaska hipotenzija, driske, impotenca), hepatosplenomegalijo, makroglosijo in kožne infiltrate (npr. okoli oči – rakunove oči). Prizadetost organov ugotavljamo z UZ, z EKG, ocenimo proteinurijo, določimo dušične retente ter kazalce srčne okvare (troponin in proBNP). Povišani srčni kazalci pomenijo slabo napoved izida bolezni. Samo amiloidozo AL dokazemo na različne načine, a je daleč najboljša biopsija prizadetega organa (občutljivost 90–100 %) ali biopsija podkožnega maščevja na trebuhu (občutljivost 80–90 %). Prevalenca bolezni je 1/100 000 ljudi, obolevajo pa ljudje okoli starosti 60 let (15).

Manjše nemaligne monoklonske zobe lahko vidimo pri različnih boleznih, ki niso posledica B-limfoproliferativnih bolezni (5,9,13,14):

- avtoimunske bolezni (sistemski lupus, revmatoidni artritis, Sjögrenov sindrom, skleroderma, psoriatični artritis, revmatična polimialgija). Pri nekaterih je povzročitelj znan (monoklonski antirevmatoidni faktor, protijederno protitelo, lupus antikoagulans);
- okužbe (hepatitis C, HIV);
- kožne bolezni (skleromiksedem, lichen, Schnitzlerjev sindrom – monoklonski IgM in urtikarija, gangrenska pioderma, nekrobiotični ksantogranulom);
- pridobljena von Willebrandova bolezen, eozinofilni fasciitis, krioglobulinemija, kriofibrinogenemija, senzomotorna nevropatija z MGUS, bolezen hladnih aglutininov, T-celični

limfom, mielodisplastični sindromi, kronična nevtrofilna levkemija;

- pri 8 % zdrave geriatrične populacije se lahko najde monoklonski zobec brez kakršne koli pridružene bolezni.

## 5 Proteinogram pri hipogamaglobulinemiji

- Razlikujemo prirojeno in pridobljeno hipogamaglobulinemijo.
  - *Prirojena hipogamaglobulinemija* je posledica nepravilnosti pri tvorbi limfocitov B. Sem sodijo naslednja stanja:
  - Splošna variabilna imunodeficienca (*angl.* common variable immunodeficiency, CVID) je sorazmerno pogosta oblika imunske pomanjkljivosti, pri kateri se klinični potek bolezni med bolniki razlikuje. Klinični znaki so lahko blagi ali resni, nenadne okužbe se lahko pojavijo v zgodnjem otroštvu, v adolescenci in odrasli dobi. Pri večini bolnikov bolezen diagnosticiramo med 30. in 40. letom. Bolniki imajo pogosta vnetja ušes, sinusov in pljuč, imajo lahko povečane bezgavke na vratu, v prsnem košu ali trebuhu, povečana je lahko vranica. Pri resnih okužbah pride do nastanka bronhiektazij. Povzročitelji vnetja so večinoma *H. influenza*, pnevmokok ali stafilokok. Bolniki s CVID lahko tvorijo avtoprotitelesa, ki napadajo ali uničijo krvne celice, povzročijo artritis ali endokrine bolezni, najpogosteje bolezni ščitnice. Zaradi poznega nastanka oziroma diagnosticiranja CVID včasih imenujejo pridobljena agamaglobulinemija. Pri CVID je raven imunoglobulinov zmanjšana: lahko gre za pomanjkanje IgG in IgA ali pomanjkanje vseh treh glavnih

**Tabela 4:** Stanja, povezana s sekundarno hipogamaglobulinemijo (18,19).

| Okužbe                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Virusne okužbe (HIV, AIDS, herpes, citomegalovirus, ošpice, Epstein Barr virus)                            |
| Bakterijske okužbe                                                                                         |
| TBC                                                                                                        |
| Paraziti                                                                                                   |
| Malignomi                                                                                                  |
| Kronična limfocitna levkemija                                                                              |
| Hodgkinova bolezen                                                                                         |
| Diseminirani plazmocitni                                                                                   |
| Solidni tumorji                                                                                            |
| Motnje biokemične homeostaze                                                                               |
| Sladkorna bolezen,                                                                                         |
| Ledvična odpoved/dializa                                                                                   |
| Jetrna odpoved/ ciroza                                                                                     |
| Malnutricija                                                                                               |
| Avtoimunske bolezni                                                                                        |
| Sistemski lupus                                                                                            |
| Revmatoidni artritis                                                                                       |
| Poškodbe                                                                                                   |
| Opekline                                                                                                   |
| Izpostavljenost okolju                                                                                     |
| Radiacija (ionizirajoče sevanje, UV sevanje)                                                               |
| Toksini                                                                                                    |
| Imunosupresivna zdravila                                                                                   |
| Citotoksična kemoterapija                                                                                  |
| Zdravljenje avtoimunskih bolezni                                                                           |
| Ablacija kostnega mozga pred presaditvijo                                                                  |
| Zdravljenje ali profilaksa reakcije presadka proti gostitelju po presaditvi kostnega mozga                 |
| Zdravljenje zavrnitvene reakcije po presaditvi solidnega organa                                            |
| Biološka zdravila                                                                                          |
| Antitumorski globulin, rituximab, ofatumumab, alemtuzumab, tocilizumab, abatacept, belatacept, natalizumab |

vrst imunoglobulinov (IgG, IgA in IgM) (16).

- Na kromosom X-vezana agamaglobulinemija (Brutonova) je dedna bolezen, pri kateri gre za nezmožnost tvorbe protiteles. Večina bolnikov ima nedozorele limfocite B, zelo malo pa jih dozori v limfocite B. Bolniki so nagnjeni k okužbam, predvsem srednjega ušesa, sinusov, pljuč, prebavil, kože in notranjih organov. Najpogostejše jih povzročajo pnevmokoki, streptokoki, stafilokoki, H. influenza in nekateri virusi.
- Pomanjkanje IgA pri novorojenčkih se pojavi pri 1 na 500 bolnikov. Pojavljajo se okužbe dihal, prebavil in avtoimunske bolezni (revmatoidni artritis, sistemski eritematozni lupus).
- Prehodna hipogamaglobulinemija pri otrocih je povezana z zapoznelo tvorbo imunoglobulinov pri dojenčkih. Otroci s to boleznijo dosežejo normalno protitelesno odzivnost šele pri starosti 2–3 let. Zdravi dojenčki dobijo dovolj protiteles od matere, med drugim in tretjim mesecem starosti pa se njihovo število zmanjša in doseže normalno raven pri šestih mesecih. Pri prehodni hipogamaglobulinemiji imajo otroci ob rojstvu nizko raven protiteles IgG in IgA, saj imunoglobulinov niso prejeli od matere preko posteljice. Ker imunoglobulini nastajajo počasi, imajo ti otroci v prvih letih več okužb zgornjih dihal, zelo redko pa pride do težjih okužb (17).
- *Sekundarna – pridobljena hipogamaglobulinemija* je posledica spremenjenega delovanja imunskega sistema zaradi različnih vzrokov, ki v osnovi najprej oslabijo delovanje drugih or-

| Ostalo                   |
|--------------------------|
| Nosečnost                |
| Stres                    |
| Asplenija/hiposplenizem  |
| Alogena transfuzija krvi |
| Staranje                 |

ganov s pogostim okužbami, pojavljanjem malignomov in avtoimunskih bolezni. Povzročitelji sekundarne hipogamaglobulinemije so lahko tudi imunosupresivna zdravila in biološka zdravila (Tabela 4) (18,19).

## 6 Proteinogram pri akutnem vnetju

Akutni vnetni odgovor nastane kot posledica okužbe, nekroze, opekline, infarkta, razpada tumorja, poškodbe ali po kirurškem posegu. Koncentracija albuminov je normalna ali znižana, pride pa do povišanja proteinov akutne faze – vrhov  $\alpha_1$  in  $\alpha_2$  (Slika 7). Kadar CRP močno poraste, lahko najdemo tudi nekoliko dvignjen predel med frakcijama  $\beta$  in  $\gamma$ , vendar dvig zaradi majhne mase molekule ni izrazit (4).

## 7 Proteinogram pri kroničnem vnetju

Pozni vnetni odgovor je povezan s kroničnim vnetjem, ki nastane v sklopu raznih bolezni:

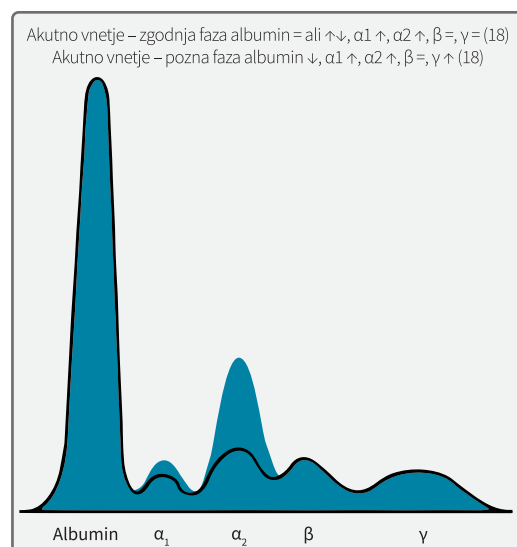
*Poliklonske gamopatije* s poliklonskim zobcem, ki je značilen za kronične, avtoimunske, bakterijske okužbe in maligne procese (13,20,21):

- kronične jetrne bolezni: ciroza, avtoimunski ali virusni hepatitis, primarna

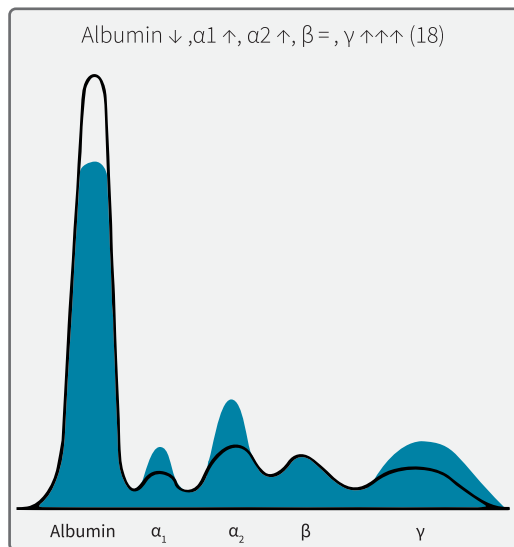
biliarna ciroza, alkoholizem, primarni sklerozantni holangitis;

- bolezni vezivnega tkiva: revmatoidni artritis, sistemski lupus eritematozus, skleroderma kot sistemska skleroza, Sjögrenov sindrom, temporalni arteritis, sarkoidoza;
- virusne ali bakterijske okužbe: bakterijske (osteomielitis, endokarditis, tuberkuloza, bakteremija), virusne (HIV, hepatitis C, infekcijska mononukleoza, vodene koze, okužba z virusom varicella zooster);
- malignomi: rak pljuč, jajčnika, želodca, ledvic, hepatocelularni karcinom jetrnih celic;
- krvne in limfoproliferativne bolezni: limfom, levkemija, talasemija, anemija srpastih eritrocitov;
- druge vnetne bolezni: kronična vnetna črevesna bolezen (ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen), pljučne bolezni (cistična fibroza, kronični bronhitis, bronhiektazije), endokrine bolezni (vnetja ščitnice).

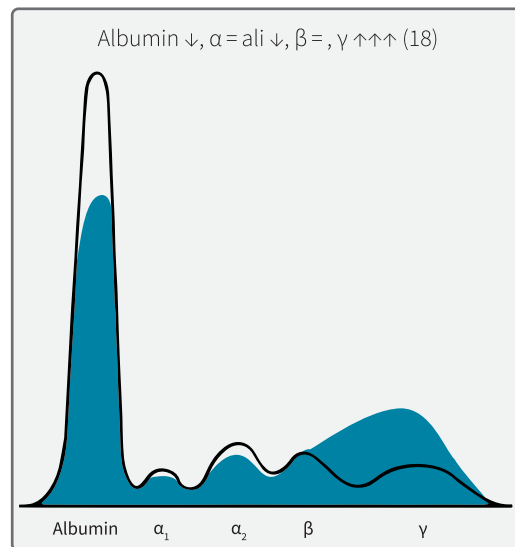
Tudi pri kroničnem vnetju je koncentracija albuminov normalna ali znižana.



**Slika 7:** Elektroforeza serumskih beljakovin pri akutnem vnetju.



**Slika 8:** Elektroforeza serumskih beljakovin pri kroničnem vnetju.

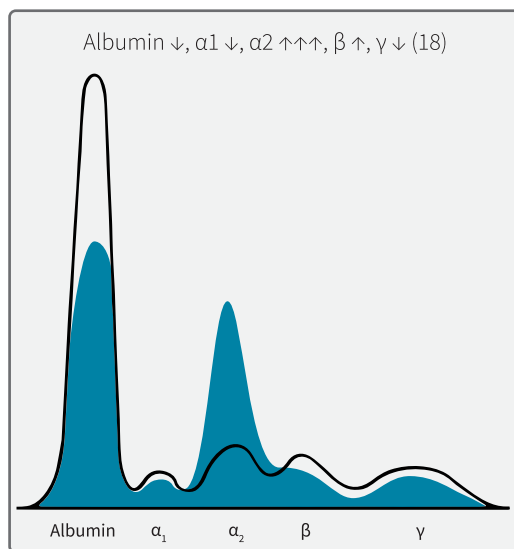


**Slika 9:** Elektroforeza serumskih beljakovin pri cirozi jeter.

na, prav tako so povišane koncentracije globulinov  $\alpha_1$  in  $\alpha_2$ . Za razliko od akutnega vnetnega odgovora pa je močno zvišana koncentracija globulinov  $\gamma$ , ki je poliklonska – *poliklonska hipergamaglobulinemija* (Slika 8) (1,4,20).

## 8 Proteinogram pri cirozi jeter

Pri okrnjeni funkciji jeter se zmanjša sposobnost za sintezo beljakovin. V proteinogramu najdemo znižano koncentracijo albuminov, prav tako sta znižani frakciji  $\alpha$  in  $\beta$ . Zaradi povišane koncentracije IgA je pri cirozi jeter pogosto prisoten most  $\beta - \gamma$ . Poleg IgA so povišani tudi ostali Ig. Pojavi se poliklonska hipergamaglobulinemija (Slika 9) (4).



**Slika 10:** Elektroforeza serumskih beljakovin pri nefrotskem sindromu.

## 9 Proteinogram pri nefrotskem sindromu

Zaradi okvare glomerulov pride pri nefrotskem sindromu do večje izgube beljakovin s sečem, kot to zmore nadomestiti sintetska sposobnost jeter. Izguba beljakovin je odvisna od stopnje poškodbe bazalne membrane glomerulov. Če je poškodovana v manjši meri, pride le do izgube manjših molekul (upad koncentracije albuminov), pri večji poškodbi pa pride tudi do izgube IgG, kar se kaže kot upad frakcije  $\gamma$ . Ob tem so običajno povišane vrednosti frakcij  $\alpha_2$  (zaradi  $\alpha_2$  makroglobulina), nekoliko manj pa

frakcija  $\beta$  (zaradi lipoproteina  $\beta_1$ ). Pri hujši obliki nefrotskega sindroma pa so običajno znižane vse frakcije v serumski elektroforezi beljakovin, razen frakcije  $\alpha_2$ , zaradi večjih molekul makroglobulina  $\alpha_2$ , ki ne prehajajo glomerulne bazalne membrane, ter povečane sintetske aktivnosti jeter (Slika 10) (1,4,10,20,21).

## 10 Zaključek

ESB je osnovna laboratorijska diagnostična metoda, ki je koristna pri opredelitvi močno pospešene sedi-

mentacije eritrocitov. Nanjo vpliva spremenjeno sorazmerje serumskih beljakovin. Poznavanje klinične slike, rezultati osnovnih laboratorijskih preiskav in pravilno interpretiranje ESB lahko zelo skrajša diagnostične postopke z nadaljnjimi usmerjenimi preiskavami.

## 11 Zahvala

Posebna zahvala Tadeju Tašnerju za skrbno narisane slike.

## Literatura

- O'Connell TX, Horita TJ, Kasravi B. Understanding and interpreting serum protein electrophoresis. *Am Fam Physician*. 2005 Jan;71(1):105–12. PMID:15663032
- Murray RK, Jacob M, Varghese J. Plasma proteins and immunoglobulins. In: Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kenelly PJ, Rodwell VW, Weil AP, Eds. *Harper's Illustrated Biochemistry* 29th Ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2015:e book.
- Tuazon SA. Serum Protein Electrophoresis. Medscape [internet]. 2014 [cited 2015 Mar 30]. Available on: <http://emedicine.medscape.com/article/2087113-overview>
- Keren DF, editor. *Protein Electrophoresis in Clinical Diagnosis*. New York: Oxford University Press; 2003. pp. 15–32. <https://doi.org/10.1201/b13302-3>.
- Rajkumar VS. Recognition of monoclonal proteins. UpToDate [internet]. 2013 [cited 2018 Mar 12]. Available on: [http://www.uptodate.com/contents/recognition-of-monoclonal-proteins?source=search\\_result&search=serum+protein+electrophoresis&selectedTitle=1~74](http://www.uptodate.com/contents/recognition-of-monoclonal-proteins?source=search_result&search=serum+protein+electrophoresis&selectedTitle=1~74)
- Keren DF, editor. *Protein Electrophoresis in Clinical Diagnosis*. New York: Oxford University Press; 2003. pp. 63–97. <https://doi.org/10.1201/b13302-5>.
- Oddelek za laboratorijsko medicino UKC Maribor. Seznam preiskav z referenčnimi vrednostmi in enotami. Referenčne vrednosti za elektroforezo serumskih proteinov, stran 24, 2014
- Kyle RA, Katzmann JA, Lust JA, Dispenzieri A. Clinical indications and applications of electrophoresis and immunofixation. In: Rose NR, Hamilton RG, Betrick B, editors. *Manual of Clinical Laboratory Immunology*. 6th ed. Washington (DC): ASM Press; 2002. pp. 66–70.
- Davenport RD, Keren DF. Oligoclonal bands in cerebrospinal fluids: significance of corresponding bands in serum for diagnosis of multiple sclerosis. *Clinical Chemistry* 1988;34 (4):764–5. PMID 33596
- Keren DF, editor. *Protein Electrophoresis in Clinical Diagnosis*. New York: Oxford University Press; 2003. pp. 145–93. <https://doi.org/10.1201/b13302-7>.
- Therneau TM, Kyle RA, Melton LJ 3rd, Larson DR, Benson JT, Colby CL, et al. Incidence of monoclonal gammopathy of undetermined significance and estimation of duration before first clinical recognition. *Mayo Clin Proc*. 2012 Nov;87(11):1071–9. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.06.014> PMID:22883742
- Mrakar U, Andoljšek D, Fikfak N, Glaser M, Grat M, Grmek Zemljič T, et al. Smernice za odkrivanje in zdravljenje diseminiranega plazmocitoma. *Zdrav Vestn*. 2006;75:3–8.
- International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*. 2003 Jun;121(5):749–57. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04355.x> PMID:12780789
- Zver S. Mrakar U v imenu Združenja hematologov SZD. Slovenske smernice za obravnavo diseminiranega plazmocitoma 2015. *Zdrav Vestn*. 2015;84:335–51.
- Plazmacitne novotvorbe. Bolezni krvi in krvotvornih organov. In Košnik M, Štajer D Eds. 5th Ed. Ljubljana: Buča 2018:1191–1201.
- Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immune deficiency. *Blood*. 2010 Jul;116(1):7–15. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-254417> PMID:20332369
- Hypogammaglobulinemia GS. Dosegljivo na URL: <http://www.utoronto.ca/kids/hypogam.htm>
- Bonilla FA. Secondary immunodeficiency due to underlying disease states, environmental exposures, and miscellaneous causes. Available on: <https://www.uptodate.com/contents/secondary-immunodeficiency-due-to-underlying-disease-states-environmental-exposures-and-miscellaneous-causes>

19. Ballou M, Fleischer TA. Secondary immunodeficiency induced by biologic therapies. Available on: <https://www.uptodate.com/contents/secondary-immunodeficiency-induced-by-biologictherapies>
20. Vavricka SR, Burri E, Beglinger C, Degen L, Manz M. Serum protein electrophoresis: an underused but very useful test. *Digestion*. 2009;79(4):203–10. <https://doi.org/10.1159/000212077> PMID:19365122
21. Keren DF. Approach to pattern interpretation in serum. In: Keren DF, editor. *Protein electrophoresis in clinical diagnosis*. New York: Oxford University Press; 2003. pp. 109–37. <https://doi.org/10.1201/b13302-6>.