

ارزیابی بتا-۲ میکروگلوبولین ($\beta 2MG$) در سرم بیماران مبتلا به منوکلونال و پلی کلونال گاماپاتی

محمدرضا دهبیم^۱، فروغ اعظم طرآبادی^۲، دکتر مژگان شایگان^۳، دکتر مهناز آقایی پور^۴، دکتر ساندر را رفوآ^۵

چکیده

سابقه و هدف

بتا-۲ میکروگلوبولین، پروتئینی است با وزن مولکولی ۱۱۸۰۰ دالتون که توسط سلول‌های هسته‌دار ساخته می‌شود. این پروتئین اولین بار در ادرار بیماران مبتلا به نارسایی کلیه تخلیص شده است. افزایش سطح سرمی بتا-۲ میکروگلوبولین در رد پیوند، لوکمی لنفوسیتیک، بدخیمی‌های خونی و در بیماری مولتیپل میلوما (MM) گزارش شده است و به عنوان شاخص مهم در MM مطرح می‌باشد. با توجه به اهمیت موضوع، به بررسی سطح سرمی $\beta 2MG$ و بعضی از فاکتورهای مرتبط در بیماران مبتلا به منوکلونال و پلی کلونال گاماپاتی پرداختیم.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه که از نوع توصیفی با استفاده از روش نمونه‌گیری غیرتصادفی بود، از بین مراجعه‌کنندگان، ۸ بیمار مبتلا به گاماپاتی در طول مدت ۳ ماه مورد ارزیابی قرار گرفتند. اندازه‌گیری میزان بتا-۲ میکروگلوبولین به روش الیزا، بررسی میزان CRP به روش لاتکس آگلوتیناسیون و اندازه‌گیری میزان کراتینین نیز به روش ژافه با استفاده از اتوآنالیزر انجام گرفت. جداسازی پروتئین‌های سرم به روش الکتروفورز سلولز استات و اندازه‌گیری ایمونوگلوبولین‌های سرم نیز با استفاده از روش رادیال ایمونودیفیوژن (RID) انجام شد. با استفاده از ضریب ارتباط اسپیرمن (Spearman(Rho)، ارتباط بین پارامترها مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

طی بررسی انجام‌شده، در ۸۷/۵ درصد از بیماران مبتلا به گاماپاتی منوکلونال، افزایش میزان بتا-۲ میکروگلوبولین مشاهده گردید. سطح سرمی CRP نیز در این بیماران افزایش یافته بود. طبق نتایج به دست آمده و محاسبات آماری، بین افزایش میزان غلظت سرمی بتا-۲ میکروگلوبولین و CRP همبستگی قوی وجود داشت که معنی‌دار بود ($Rho=0/693$ ، $p<0/05$) و فقط در ۴۰ درصد از بیماران، افزایش هم‌زمان $\beta 2MG$ و کراتینین وجود داشت. در بیماری که مبتلا به گاماپاتی منوکلونال همراه با نارسایی کلیه بود، پیک بسیار بلندی در محدوده گاماگلوبولین مشاهده شد.

نتیجه‌گیری

از این مطالعه می‌توان نتیجه گرفت که از مارکرهایی نظیر $\beta 2MG$ ، CRP، کراتینین و همچنین درصد باند پروتئین منوکلونال می‌توان به عنوان مارکرهای تشخیصی در وضعیت بیماری و طول عمر بیماران مبتلا به منوکلونال گاماپاتی استفاده کرد که بهتر است تمامی فاکتورهای ذکر شده در دوران عودورمیشن بیماری بررسی گردد و نقش اساسی آن‌ها در پیش‌آگهی و تشخیص بیماری مطرح شود که این خود احتیاج به مطالعات و تحقیقات بیشتری در این زمینه دارد.

کلمات کلیدی: منوکلونال گاماپاتی، بتا-۲ میکروگلوبولین، پروتئین-C فاز حاد کراتینین، الکتروفورز پروتئین،

ایمونوگلوبولین

تاریخ دریافت: ۱۴/۲/۱۷

تاریخ پذیرش: ۱۴/۵/۳۰

۱- مؤلف مسئول: کارشناس ارشد بیوشیمی بالینی - مری مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران - صندوق پستی ۱۱۵۷-۱۴۶۶۵

۲- کارشناس شیمی - مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران

۳- PhD ایمونولوژی - استادیار مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران

۴- متخصص آسیب‌شناسی بالینی و تشریحی - استادیار مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران

۵- متخصص آسیب‌شناسی بالینی و تشریحی - مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران

مقدمه

این تحقیق با هدف بررسی و اندازه گیری همزمان β2MG سرم به عنوان یکی از عوامل مهم پیش آگهی در مبتلایان به مولتیپل میلوما و اندازه گیری CRP، کراتینین، ایمونوگلوبولین ها و بررسی الکتروفوریتیک پروتئین های سرم در این بیماران انجام گرفت و ارتباط بین این پارامترها با یکدیگر بررسی گردید. در مطالعات قبلی، کمتر به اندازه گیری و بررسی همزمان این پارامترها در کنار یکدیگر اشاره شده است و این فرصتی بود که بتوانیم نگاهی دقیق تر به این مسئله داشته باشیم.

گاما پاتی ها به اختلال در ساخت ایمونوگلوبولین ها اطلاق می شود، گاما پاتی های پلی کلونال با افزایش پروتئین خون که بیشتر در بیماری های کلاژن، اختلالات کبدی و عفونت های مزمن دیده می شود همراه هستند در صورتی که گاما پاتی های منوکلونال با افزایش موضعی و یا عمومی در ایمونوگلوبولین ها همراه می باشند (۱).

۶۰ درصد پاراپروتئین ها به صورت مولتیپل میلوما هستند و این بیماری بر اثر پرولیفراسیون پلاسما سل ها در مغز استخوان رخ می دهد، در نتیجه سلول های دیگر مغز استخوان کاهش یافته و با عوارضی نظیر ترومبوسیتوپنی، آنمی و لوکوپنی همراه می باشد. وجود باندهای غیر طبیعی بتا-۲ میکروگلوبولین در الکتروفورز پروتئین های سرم و ادرار، مثبت بودن پروتئین بنس جونس، آنمی و افزایش اوره و کراتینین سرم برخی از یافته های آزمایشگاهی این بیماری می باشد (۲). ۵۵ درصد این بیماران مبتلا به IgG میلوما، ۲۰ درصد IgA میلوما، ۲۰ درصد میلوما زنجیره سبک (لامدا و کاپا) و ندرتا IgE و IgM می باشند. بررسی الکتروفوریتیک پروتئین ها و ایمونوگلوبولین های سرم و همچنین اندازه گیری میزان بتا-۲ میکروگلوبولین (β2MG) در این بیماران حایز اهمیت است (۳). بتا-۲ میکروگلوبولین، پروتئینی با وزن مولکولی ۱۱۸۰۰ دالتون بوده که اولین بار در ادرار بیماران کلیوی گزارش شده است (۴)، محدوده طبیعی غلظت سرمی آن کمتر از ۳ میلی گرم در لیتر است و افزایش غلظت سرمی آن در رد پیوند مغز استخوان، لوکمی لنفوسیتیک و مولتیپل میلوما (MM) گزارش شده است (۵،۶). افزایش سطح سرمی بتا-۲

میکروگلوبولین، ارتباط مستقیمی با وضعیت بیماری و طول عمر بیمار دارد (۳). بر طبق استانداردهای بین المللی که برای وضعیت بیماری MM در نظر گرفته شده است؛ در وضعیت ۱ بیماری میزان β2MG کمتر از ۳/۵ میلی گرم در لیتر با میانگین طول عمر بیماری ۶۲ ماه، در وضعیت ۲ بیماری، میزان β2MG بین ۳/۵ تا ۵/۵ میلی گرم در لیتر با میانگین طول عمر بیماری ۴۴ ماه و در وضعیت ۳ بیماری میزان β2MG بیشتر از ۵/۵ میلی گرم در لیتر با میانگین طول عمر بیماری ۲۹ ماه همراه می باشد (۷). یکی دیگر از عوامل پیش آگهی دهنده قوی در بیماران مبتلا به MM که با فاکتورهای دیگر نظیر β2MG و پرولیفراسیون سلول های میلومایی مغز استخوان در ارتباط می باشد، C-Reactive Protein (CRP) است (۸).

مواد و روش ها

مطالعه انجام شده از نوع توصیفی بود که در آن ۸ بیمار مبتلا به گاما پاتی در طول مدت ۳ ماه که جهت انجام آزمایش های ایمونولوژیک به آزمایشگاه مراجعه کرده بودند به روش نمونه گیری غیر تصادفی مورد بررسی قرار گرفتند. ارتباط همبستگی بین دو پارامتر β2MG و CRP سرم با استفاده از ضریب اسپیرمن (Spearman) مورد تفسیر آماری قرار گرفت. بدین ترتیب، ۱۰ میلی لیتر خون در داخل لوله لخته از بیماران گرفته شد و سرم بیماران از خون کامل توسط سانتریفوژ جدا گردید که جهت انجام آزمایش های β2MG، CRP، کراتینین، اندازه گیری ایمونوگلوبولین ها و بررسی پروتئین های سرم به روش الکتروفورز مورد تجزیه قرار گرفت.

اندازه گیری میزان β2MG به روش الیزا با استفاده از کیت دیاگنوستیکا، بررسی میزان CRP با استفاده از کیت انیسان به روش آگلوتیناسیون لاتکس بر اساس واکنش آنتی بادی اختصاصی ضد CRP، میزان کراتینین سرم با استفاده از کیت شرکت دارواش بر اساس واکنش رنگ سنجی ژافه توسط اتو آنالیزر بیوشیمی و جداسازی پروتئین های سرم نیز به روش الکتروفورز سلولز استات در pH قلبایی (pH= ۸/۴) در ۱۸۰ ولت به مدت ۱۵ دقیقه انجام گرفت. در این فرآیند (الکتروفورز سلولز استات در

میکروگلوبولین سرم مشاهده گردید که سطح سرمی CRP نیز به ترتیب ۱+، ۲+ و ۳+ افزایش داشت (نمودار ۱). طبق نتایج به دست آمده، غلظت سرمی $\beta 2MG$ و CRP در بیماران به صورت معنی داری افزایش یافته و همبستگی قوی بین آن‌ها وجود داشت ($Rho=0/693$ ، $p<0/05$) (جدول ۱). در ۴۰ درصد از بیماران، افزایش غلظت سرمی کراتینین و بتا-۲ میکروگلوبولین به صورت هم زمان مشاهده شد. در منحنی الکتروفورز پروتئین به روش سلولز استات، پیک بسیار بلندی در محدوده بتا-۲ گلوبولین در بیماری که مبتلا به منوکلونال گاما پاتی (بیمار شماره ۴ طبق تابلوی نتایج) و نارسایی کلیه بود ($Cr=13/6$ mg/dl) مشاهده گردید که این بستگی به ساخت غیرطبیعی ایمونوگلوبولین و یا نوع ساخت زنجیره سبک و یا زنجیره سنگین در ساختار ایمونوگلوبولین دارد (شکل ۱).

البته در این بیمار، افزایش میزان IgG تا حدود ۲ برابر حد طبیعی ($IgG = 26/7$ mg/l) وجود داشت. میزان بتا-۲ میکروگلوبولین نیز در این بیمار با افزایش حدود ۲۵ برابر

pH قلیایی) که بر پایه شارژ الکتریکی پروتئین‌ها و قدرت یونی بافر می‌باشد، پروتئین‌ها از یکدیگر جدا می‌شوند. بدین ترتیب، اجزای مختلف که شامل آلبومین، آلفاگلوبولین، بتاگلوبولین و گاماگلوبولین می‌باشند، پس از جداسازی توسط الکتروفورز و انجام مراحل رنگ آمیزی و شفاف سازی در طول موج ۵۲۵ نانومتر توسط دستگاه دانسیتومتر براساس غلظت باندهای به دست آمده، اسکن شده که بدین ترتیب ارزیابی تک تک پروتئین‌ها به صورت منحنی الکتروفورز صورت می‌گیرد. اندازه گیری ایمونوگلوبولین‌ها نیز با استفاده از روش رادیال ایمونودیفیوژن (RID) بر روی پلیت آگار براساس اندازه قطر رسوب کمپلکس آنتی ژن-آنتی بادی (precipitation zone) انجام گرفت.

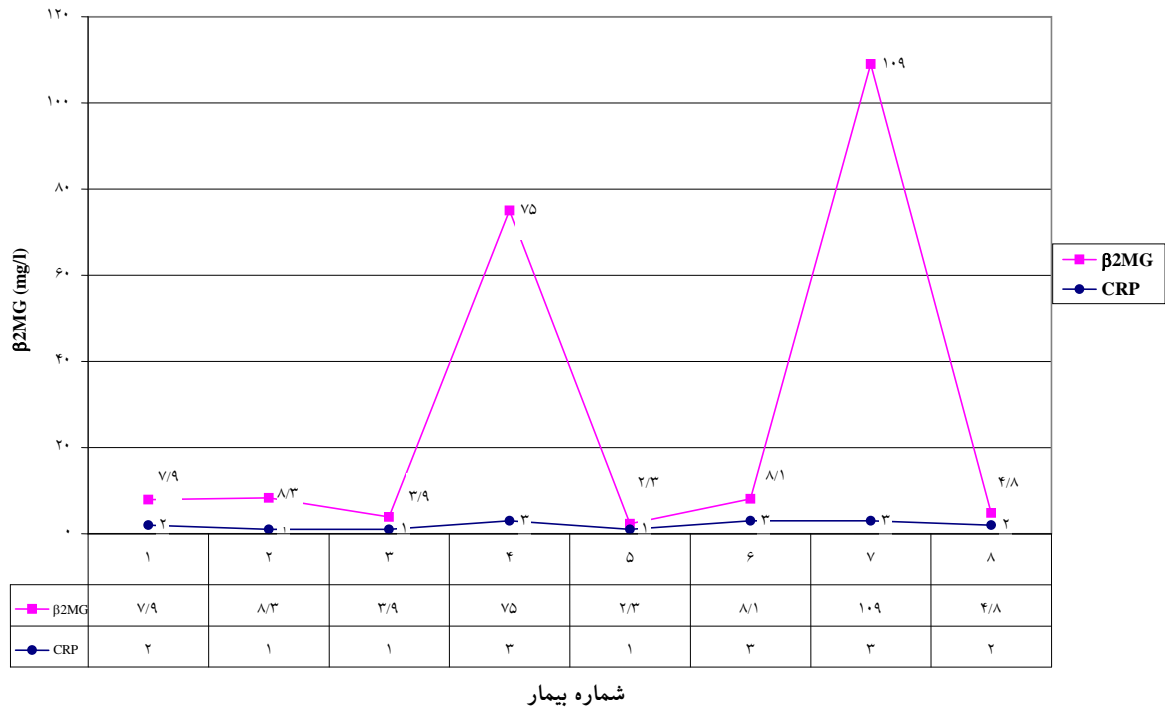
یافته ها

در مطالعات انجام شده بر روی بیماران مبتلا به گاما پاتی منوکلونال، در ۸۷/۵ درصد از بیماران، افزایش میزان بتا-۲

جدول ۱: بررسی پارامترهای بیوشیمیایی و ایمونولوژیک در مبتلایان به منوکلونال و پلی کلونال گاما پاتی

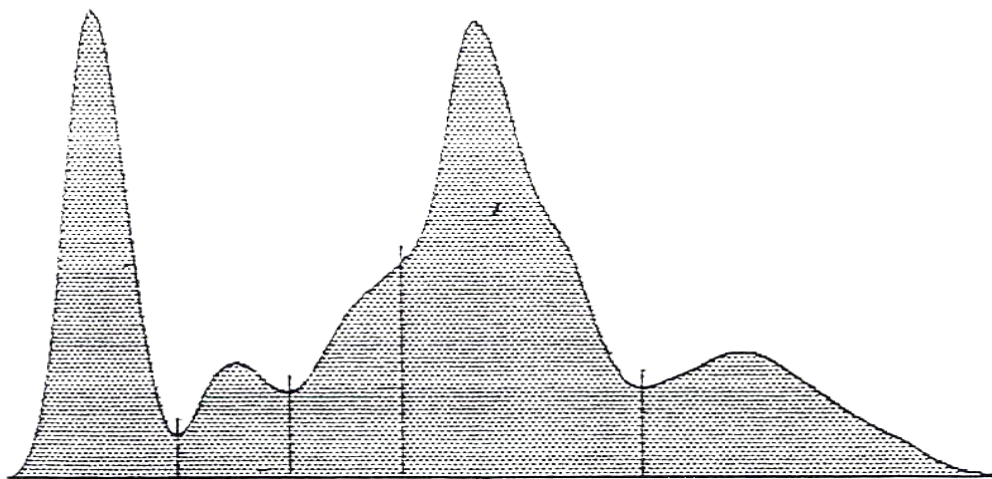
| شماره بیمار | $\beta 2MG$ mg/l | کراتینین CRP | IgG g/l | IgM g/l | IgA g/l | پروتئین توتال g/dl | آلبومین g/dl | فراکشن بتا و گاما |
|-------------|------------------|--------------|---------|---------|---------|--------------------|--------------|--------------------|
| ۱ | ۷/۹ | ۲+ | ۱۳/۵ | ۰/۴ | ۰/۹ | ۷/۶ | ۴/۱ | Beta: N & Gamma: I |
| ۲ | ۸/۳ | ۱+ | ۱۳ | ۱۲/۵ | - | ۷/۳ | ۳/۸ | Beta: N & Gamma: I |
| ۳ | ۳/۹ | ۱+ | ۱۴/۱ | - | - | ۶/۶ | ۳/۳ | Beta: N & Gamma: I |
| ۴ | ۷۵ | ۳+ | ۱۳/۶ | ۲۶/۷ | ۰/۳ | ۲ | ۷/۷ | Beta: I & Gamma: N |
| ۵ | ۲/۳ | ۱+ | ۱۶ | ۰/۶ | ۰/۷ | ۷ | ۴ | Beta: N & Gamma: I |
| ۶ | ۸/۱ | ۳+ | ۱۰ | ۲/۱ | ۰/۴ | ۷/۳ | ۴/۱ | Beta: I & Gamma: N |
| ۷ | ۱۰۹ | ۳+ | ۲۸/۶ | ۰/۷ | ۰/۹۵ | ۷/۷ | ۲/۴ | Beta: N & Gamma: I |
| ۸ | ۴/۸ | ۲+ | ۰/۷ | - | - | ۶/۳ | ۴ | Beta: I & Gamma: I |

منفی: (محدوده طبیعی برای) کراتینین $0/6-1/5$ mg/l
 افزایش I: $6/5-16$ g/l
 طبیعی N: $0/4-3/5$ g/l
 IgG (محدوده طبیعی برای) $0/6-16$ g/l
 IgA (محدوده طبیعی برای) $0/4-3/5$ g/l
 IgM (محدوده طبیعی برای) $0-3$ g/l
 $\beta 2MG$ (محدوده طبیعی برای) <3 mg/l



نمودار ۱: ارتباط بین سطح سرمی β2MG و CRP سرم در مبتلایان به منوکلونال گاما پاتی

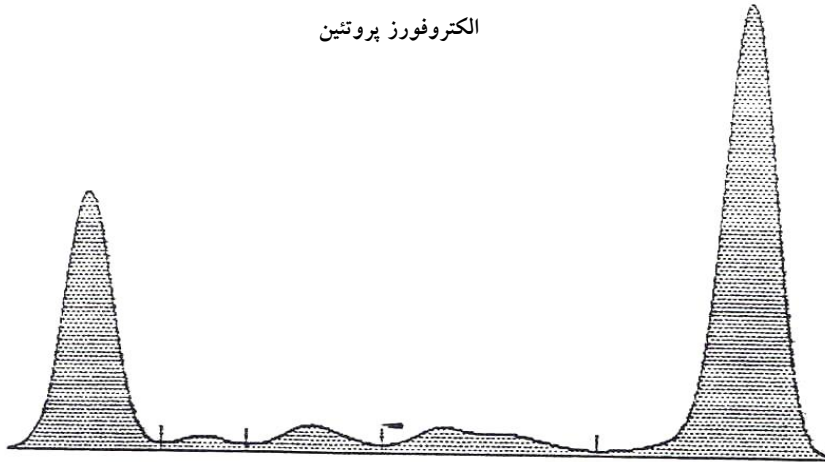
الکتروفورز پروتئین



| FRACTION | NORMAL | RANGE | G/DL |
|-----------------------------|--------|-------------|-----------|
| ALBUMINE | 24.0 L | 53.0 – 63.0 | 3.2 – 5.0 |
| ALPHA 1 | 6.9 H | 1.5 – 4.5 | 0.1 – 0.4 |
| ALPHA 2 | 11.2 | 6.0 – 12.0 | 0.6 – 1.0 |
| BETA | 41.9 H | 11.0 – 17.0 | 0.6 – 1.3 |
| GAMMA | 16.1 | 12.0 – 20.0 | 0.7 – 1.5 |
| Ratio of Albumin/Globulines | 0.32 | | |

شکل ۱: منحنی الکتروفورز پروتئین به روش سلولز استات در بیمار مبتلا به منوکلونال گاما پاتی و نارسایی کلیه . پیک بسیار بلندی در محدوده بتا-۲ میکروگلوبولین مشاهده شد.

الکتروفورز پروتئین



| FRACTION | % | NORMAL | RANGE | G/DL |
|-----------------------------|--------|--------|-------|-----------|
| ALBUMINE | 31.3 L | 53.0 | 63.0 | 3.2 - 5.0 |
| ALPHA 1 | 1.8 | 1.5 | 4.5 | 0.1 - 0.4 |
| ALPHA 2 | 4.4 L | 6.0 | 12.0 | 0.6 - 1.0 |
| EBTA | 6.6 L | 11.0 | 17.0 | 0.6 - 1.3 |
| GAMMA | 55.9 H | 12.0 | 20.0 | 0.7 - 1.5 |
| Ratio of Albumin/Globulines | 0.45 | | | |

شکل ۲: منحنی الکتروفورز پروتئین به روش سلولز استات در بیمار مبتلا به مونوکلونال گاما پاتی که افزایش باند گاما گلوبولین مشاهده می شود

گزارش گردید و این خود یک بار دیگر ارتباط بین این پارامترها را با یکدیگر نشان می دهد، در این بیمار، نسبت آلبومین به گلوبولین (A/G= ۰/۴۵) به دست آمد.

بحث

طبق نتایج به دست آمده از این مطالعه و نتایج مشابه که از طرف محققان گزارش شده، بررسی ارتباط بین دو متغیر $\beta 2MG$ و CRP در بیماران مبتلا به مولتیپل میلوما از نظر آماری معنی داری بوده و همبستگی شدیدی بین این دو پارامتر وجود داشته است ($Rho=0/693$, $p<0/05$) که این نتایج با نتایج تحقیقات قبلی مطابقت دارد (۸). این واقعیت وجود دارد که سلول های میلومایی انسان و پلاسماسل های میلومایی، خود تولید کننده $\beta 2MG$ هستند و افزایش میزان آن نه تنها در اندازه توده بلکه در برآورد میزان فعالیت سلول های میلومایی نیز به عنوان یک شاخص مطرح می باشد (۹).

همان طور که در گزارش های قبلی توسط برخی از

حد طبیعی ($\beta 2MG=75$ mg/l) همراه بود. میزان CRP نیز افزایش یافته بود و ۳ مثبت به دست آمد ($CRP=3+$). نسبت آلبومین به گلوبولین نیز کاهش یافته بود ($A/G=0/32$) که این خود نشانگر ساخت بیش از حد گلوبولین نسبت به آلبومین می باشد. با توجه به یافته های فوق، استنباط می شود که بتا-۲ میکروگلوبولین در این افراد از طریق سلول های میلومایی تولید می شود (۵). از طرفی پروتئین CRP نیز که جزو پروتئین های فاز حاد می باشد در این افراد افزایش می یابد و در نتیجه آن، درصد افزایش باند بتا-۲ گلوبولین در اسلاید الکتروفورز پروتئین های سرم مشاهده می گردد که این مطلب، همبستگی بین افزایش میزان بتا-۲ میکروگلوبولین سرم و افزایش میزان CRP سرم را در باند بتا-۲ گلوبولین نشان می دهد. در بیمار شماره ۷ نیز (مورد دیگر مونوکلونال گاما پاتی) افزایش میزان $\beta 2MG$ (109 mg/l)، افزایش کراتینین سرم ($1/6$ mg/dl)، افزایش IgG ($28/8$ g/l) و افزایش باند گاما گلوبولین مشاهده می شود (شکل ۲). میزان CRP نیز به صورت ۳ مثبت

β2MG در ۷۰ درصد بیماران مبتلا به MM گزارش نمودند (۱۸). در نتایج به دست آمده، افزایش میزان پروتئین CRP نیز به عنوان یکی از پروتئین‌های فاز حاد به همراه افزایش میزان β2MG که هر دو در منطقه بتا و گاماگلوبولین قرار دارند مشاهده می‌شود که بدین ترتیب در منحنی‌های الکتروفورز پروتئین‌های سرم افزایش بانند بتا و گاماگلوبولین کاملاً واضح است و یکبار دیگر همبستگی این پارامترها را با یکدیگر نشان می‌دهد. بدین ترتیب می‌توان با بررسی میزان β2MG در کنار پارامترهای دیگر، روش درمان را نیز در این بیماران برنامه‌ریزی کرد (۸). در این بیماران قبل از درمان می‌بایست به عوامل دیگری نظیر بررسی وضعیت کلیه‌ها با اندازه‌گیری میزان اوره و کراتینین سرم و همچنین بررسی میزان کلسیم، اسیداوریک، هموگلوبین و اندکس‌های سلول‌های میلومایی مغزاستخوان توجه داشت.

افزایش هم‌زمان β2MG و کراتینین سرم در یک بیمار مبتلا به منوکلونال گاما پاتی با نارسایی کلیه مشاهده گردید (بیمار شماره ۴) که با نتیجه گزارش‌های باتایل و همکاران (مطابقت دارد) (۱۱). یکی دیگر از فاکتورهایی که می‌تواند در کنار β2MG در طبقه‌بندی وضعیت بیماری مطرح باشد، میزان آلبومین سرم است (۷). طبق نتایج به دست آمده از این مطالعه، میزان آلبومین در بیماران شماره ۴ و ۷ به طور واضحی کاهش داشته که این خود از وضعیت بسیار بد و شدید بیماری در این بیماران بحث می‌کند (جدول ۱).

در این طرح در مقطع محدودی از زمان تعداد محدودی بیمار مبتلا به گاما پاتی مورد بررسی قرار گرفتند و در طرح‌های بعدی می‌توان در مقطع زمانی وسیع‌تر تعداد بیشتری بیمار مبتلا به گاما پاتی منوکلونال را در دوران عود و رمیشن بیماری بررسی کرد و پارامترهایی که می‌توانند در رابطه با وضعیت و طول عمر بیماری مطرح باشند مورد تجزیه و تحلیل قرار داد.

نتیجه گیری

بتا-۲ میکروگلوبولین، معرف بسیار مفیدی در بررسی وضعیت تغییرات توده تومور و فعالیت پروليفراتیو می‌باشد

محققان ارایه شده، β2MG می‌تواند به عنوان یک مارکر جهت بررسی وضعیت بیماری و پیگیری آن در بیماران مبتلا به MM مطرح باشد و می‌بایست خاطر نشان ساخت که افزایش β2MG در این بیماران با طول عمر مبتلایان به MM نیز ارتباط دارد (۱۲، ۱۱، ۱۰، ۷). به طور مثال، بیمارانی که در آن‌ها سطح سرمی β2MG بالاتر باشد، دارای طول عمر کمتری خواهند بود (۱۱). میزان β2MG در بیمارانی با توده وسیع سلول‌های میلومایی (stage III)، نسبت به مرحله ۲ و ۱ با توده کمتر بسیار بالاتر بوده است (۱۳). همچنین طبق نتایج به دست آمده از مطالعه کراج و همکاران، میانگین طول عمر بیمارانی که میزان β2MG آن‌ها کمتر از ۵ میلی‌گرم در لیتر بوده، ۵۲ ماه می‌باشد و این در حالی است که در بیمارانی که میزان β2MG آن‌ها بیشتر از ۸ میلی‌گرم در لیتر بوده، طول عمر بیماری حدود ۲۴ ماه بوده است (۱۴).

افزایش هم‌زمان β2MG و CRP در بیماران مبتلا به مولتیپل میلومای فعال در عود بیماری، به مراتب خیلی بیشتر از مقدار آن در مولتیپل میلومای غیرفعال در رمیشن بیماری است. در نهایت β2MG و CRP هم‌زمان می‌توانند به عنوان مارکرهای پیش‌آگهی دهنده قوی جهت تعیین وضعیت و طول عمر بیمار مطرح باشند (۸، ۱۵). از طرف دیگر ارتباط بین β2MG و CRP در مبتلایان به MM که بیشترین علت مرگ و میر آن‌ها در اثر نارسایی کلیه و عفونت‌ها می‌باشد، روزه‌روز از اهمیت بیشتری برخوردار می‌شود به خصوص که اندازه‌گیری این دو عامل مهم پیش‌آگهی دهنده در MM، سریع، قابل اطمینان و ارزان می‌باشد (۲۰-۱۷، ۱۶، ۷۸). نکته جالب توجه دیگری که در مطالعه فوق متوجه آن شدیم، همبستگی بین β2MG و پروتئین منوکلونال بود که از طرف سلول‌های میلومایی تولید می‌شود و در الکتروفورز پروتئین‌های سرم به صورت پیک بلند در منطقه بتا و گاما گلوبولین مشاهده می‌گردد و مقدار آن به میزان توده سلول‌های میلومایی بستگی دارد. نکته فوق می‌تواند یکبار دیگر این واقعیت را ثابت کند که خود سلول‌های میلومایی تولیدکننده β2MG می‌باشند (۹). این نتیجه با مطالعه سینکلیر و همکارانش مطابقت دارد، آن‌ها نیز همبستگی قوی بین پاراپروتئین سرم و میزان

زمینه دارد.

از دیگر پارامترهایی که در ابتلای این بیماران به سمت نارسایی کلیه، به عنوان یکی از عوامل مرگ و میر در این گروه، مطرح می‌باشد، اندازه‌گیری هم زمان $\beta 2MG$ و کراتینین سرم و ارتباط بین این دو پارامتر است که می‌توان با مطالعه بر روی تعداد بیشتری بیمار مبتلا به منوکلونال گاماپاتی، ارتباط بین این دو پارامتر را مورد بررسی قرار داد. همچنین می‌توان با اندازه‌گیری کلیه پارامترهایی که در این مطالعه آمده است (اندازه‌گیری $\beta 2MG$ سرم، CRP، کراتینین، اندازه‌گیری ایمونوگلوبولین‌ها و بررسی الکتروفورسیک پروتئین و آلبومین سرم) در دوران عود و رمیشن بیماری در تعداد بیشتری بیمار نقش آن‌ها را در پیش آگهی و تشخیص بیماری بررسی کرد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از همکاران محترم آزمایشگاه‌های ایمونولوژی و بیوشیمی سازمان انتقال خون ایران که ما را در این تحقیق یاری نمودند صمیمانه تشکر و قدردانی می‌نماییم.

و بر طبق آن، میزان $\beta 2MG$ در بیمارانی که در وضعیت پرولیفراسیون فعال می‌باشند به مراتب بالاتر از بیمارانی که در مرحله پرولیفراتیو ثابت و یا در حالت رمیشن بیماری هستند می‌باشد (۱۴).

اندازه‌گیری میزان $\beta 2MG$ بر اساس استاندارد بین‌المللی جهت تعیین وضعیت بیماران مبتلا به MM به عنوان معرف معتبر معرفی شده است. $\beta 2MG$ همچنین به عنوان یکی از مهم‌ترین فاکتورهای نشان دهنده طول عمر و سیر بیماری در این بیماران مطرح می‌باشد. میزان CRP و آلبومین سرم نیز می‌تواند به عنوان فاکتورهای نشان‌دهنده طول عمر و سیر بیماری مطرح باشند (۱۷).

از این مطالعه می‌توان نتیجه گرفت که از مارکرهایی نظیر اندازه‌گیری $\beta 2MG$ ، CRP، کراتینین و همچنین درصد باند پروتئین منوکلونال که در اسلاید پروتئین الکتروفورز مشاهده می‌شود، می‌توان به عنوان مارکرهای تشخیصی در تعیین وضعیت و طول عمر بیماران مبتلا به منوکلونال گاماپاتی استفاده کرد که بهتراست تمام فاکتورهای ذکر شده در دوران عود و رمیشن بیماری بررسی گردد و نقش اساسی آن‌ها در پیش آگهی و تشخیص بیماری مطرح شود و این خود احتیاج به تحقیق و مطالعه بیشتری در این

References:

- 1- Burits CA, Ashwood ER. Tietz textbook of clinical chemistry, 2 nd ed. 1994: 683-684.
- 2- Nimart B, Russell H. Laboratory evaluation of immunoglobulin function and humoral immunity. Clin diagnosis and management by lab methods. 19 th ed. 1996: 923-924.
- 3- Davey FR, Henry JB. Hematology, coagulation and transfusion medicine, multiple myeloma. Clin diagnosis and management by lab methods. 19 the ed. 1996: 693-694.
- 4- Berggard I, Bearn AG. Isolation and properties of a low molecular weight beta-2 globulin occurring in human biological fluids. J Biol Chem 1968; 243:4095- 420.
- 5- Evrin PE, Wibell L. Serum beta-2 microglobulin in various disorders. Clin Chem Acta 1973; 43:183.
- 6- Shuster J, Gold P, Poulik MD. β2MG levels in cancerous and other disease state. Clin chim Acta 1976; 67- 307.
- 7- Greipp PR, San Migual J, Duire BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, *et al.* International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005; 20, 23 (15): 3412-3.
- 8- Bataille R, Boccadoro M, Klein BC. Reactive protein and Beta-2 microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. Blood 1992; 80(3): 733-737.
- 9- Bataille R, Magub M, Grenier J, Donnadio D, Sany J.
- 10- Serum Beta-2 microglobulin in multiple myeloma: Relation to presenting features and clinical status. Eu J Cancer Clin Oncol 1982; 15:59.
- 11- Min R, Epstein J, Barlogie B. Beta-2 microglobulin as a negative growth regulator of myeloma cells. Br J Hematol 2002; 118 (2): 495-505.
- 12- Sinclair D, Cranfiled T, Gancza Kowski M: Paraprotein and beta-2 microglobulin analysis in multiple myeloma. Clin Lab 2003; 49 (3-4): 129-34.
- 13- Bataille R, Durie BG, Grenier G. Serum beta-2 microglobulin and survival duration in multiple myeloma: A simple reliable marker for staging, British journal of hematology 1983; 55: 439-447.
- 14- Bataille R, Grenier J, Sany J. Beta-2 microglobulin in Myeloma: Optional use for staging, prognosis and treatment-a prospective study of 160 patients. Blood 1984; 63(2): 468-476.
- 15- Kraj M, Maj S, Poglod R, Rost K. Clinical usefulness of serum beta-2 microglobulin determination in patients with multiple myeloma. Acta Haematol Pol 1989; 20(2): 140-5.
- 16- Patriarca F, Fanin R, Silvestri F. Clinical features and outcome of multiple myeloma arising from the transformation of a monoclonal gammopathy of undetermined significance, level lymphoma. 1999; 34 (5-6): 591-6.
- 17- Vincent C, Bozet N, Revilland JP. Plasma Beta-2 microglobulin turnover in renal insufficiency. Acta Clinica Belgica 1980; 135: 2-13.
- 18- Bettini R, Redaelli S, Maino C, Bertuols S, Costantini C, Lazzarini A, *et al.* Prognostic value of serum β2MG in multiple myeloma. Recent Prog Med 2005; 96 (2): 81-6.
- 19- Alexanian R, Barlogie B, Fritsche H. Beta-2 microglobulin in multiple myeloma. Am J Hematol 1985; 20: 345-51.
- 20- Litom P, Swan F, Cabarillas F, Tucker SL, McLaughlin P, Hagemester FB, *et al.* Prognostic value of serum Beta-2 microglobulin in low grade lymphoma. Annals of Int Med 1991; 114: 885-860.

Evaluation of serumic beta-2 microglobulin (β 2MG) in patients with monoclonal and polyclonal Gammopathy

Deyhim M.R.¹(MS), Tarabadi F.¹(BS), Shaiegan M.¹(PhD), Aghaeipour M.¹(MD), Refua S.¹(MD)

¹Iranian Blood Transfusion Organization-Research Center

Abstract

Background and Objectives

Beta-2 microglobulin (β 2MG) is a low weight molecular protein (mol wt: 11800) synthesized by all nucleated cells and originally isolated from human urine in patients with renal failure. Increased β 2MG levels have been reported in rejection of transplantation, in patients with lymphocytic leukemia, hematological malignant disease and especially in patients with multiple myeloma. The aim of this study is to evaluate serum β 2MG and some related factors in patients with monoclonal and polyclonal gammopathy.

Materials and Methods

This study is a cross - sectional study and we select patients by non - random method. We studied 8 patients with gammopathy for 3 months. They were 10-26 years old. Serum β 2MG concentration was measured by ELISA method and serum CRP was done by qualitative latex method. Serum creatinine level was measured according to colotimetric Jaffe reaction. The separation of serum globulins was conducted by cellulose acetate protein electrophoresis. Immunoglobulin levels were measured by Radial Immunodiffusion (RID) method. We use SPSS statistic program and spearman's index (Rho) to estimate correlation between parameters in this study.

Results

Serum β 2MG levels increased in 87.5% of patients with monoclonal gammopathy. Serum CRP levels also increased in patients with monoclonal gammopathy. According to statistical results, there was a high correlation between increased CRP and β 2MG levels in patients (Rho=0.693, $p < 0.05$). However, serum β 2MG and creatinine levels both had been increased only in 40% of patients. In evaluation of serum protein electrophoresis, in one patient with renal failure, there was a sharp peak in gamma globulin region.

Conclusions

This study indicated that quantitative measurement of serum creatinine, serum β 2MG, serum CRP and evaluation of monoclonal band in serum protein electrophoresis can be strong factors for staging the disease and predicting the survival and prognosis in patients with monoclonal gammopathy. So evaluation of these factors is recommended for follow up of patients in relapse and remission stages. It is better to further evaluate and study the main role of these factors in predicting and diagnosing multiple myeloma as well.

Key words: Monoclonal gammopathy, Beta2 microglobulin, C-Reactive Protein (CRP), Creatinine, Electrophoresis, Immunoglobulin

SJIBTO 2006; 3(1): 63-71

Received: 7 May 2005

Accepted: 21 Aug 2005

Correspondence: Deyhim M.R., MS of Clinical Biochemistry, IBTO-Research Center
P.O.Box: 14665-1157, Tehran, Iran. Tel: (+9821) 88601501; Fax: (+9821) 88601555
E-mail: mrdeyhim@yahoo.com