

บทความพิเศษ

ภาวะแอมมาโกลบูลินในเลือดสูง (Hypergammaglobulinemia)

นนทกร ยันตระกูล

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทนำ

ภาวะแอมมาโกลบูลินในเลือดสูง (hypergammaglobulinemia) เป็นภาวะที่เกิดจากการสร้างอิมมูโนโกลบูลินมากกว่าปกติ โดยทั่วไปแล้วจะแบ่งเป็น การสูงขึ้นผิดปกติของแอมมาโกลบูลินโคลนเดี่ยว (monoclonal gammopathy) และการสูงขึ้นผิดปกติของแอมมาโกลบูลินหลายโคลน (polyclonal gammopathy) โดยการแยกสองภาวะดังกล่าวสามารถตรวจได้ด้วยการตรวจ protein electrophoresis จากเลือดหรือปัสสาวะ [serum protein electrophoresis (SPEP), urine protein electrophoresis (UPEP)], immunofixation electrophoresis หรือการตรวจ serum free light chain จากเลือด¹ ซึ่งส่วนใหญ่แล้วมักจะพบการสูงขึ้นของแอมมาโกลบูลินโคลนเดี่ยว (monoclonal gammopathy) ได้บ่อยกว่าหากผู้ป่วยมีระดับโปรตีนในเลือดสูง จากการศึกษาก่อนของ Paricaud K. พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับโปรตีนในเลือดสูงกว่า 10 กรัม/เดซิลิตร สามารถพบการสูงขึ้นของแอมมาโกลบูลินโคลนเดี่ยวได้ถึงประมาณร้อยละ 74 และเป็นการสูงขึ้นผิดปกติของแอมมาโกลบูลินหลายโคลนร้อยละ 26² โดยปัญหานี้เองมักเป็นปัญหาที่ได้รับความสนใจสำหรับอายุรแพทย์ และโลหิตแพทย์³ ความรู้ความเข้าใจของทั้ง 2 ภาวะจะนำไปสู่การสืบค้นเพิ่มเติมอย่างเหมาะสม และการวินิจฉัยหาสาเหตุอย่างถูกต้อง

การสูงขึ้นผิดปกติของแอมมาโกลบูลินหลายโคลน (Polyclonal gammopathy)

สาเหตุของแอมมาโกลบูลินสูงขึ้นหลายโคลนแยกตามชนิดของอิมมูโนโกลบูลินแสดงใน Table 1 โดยสาเหตุต่าง ๆ ที่พบบ่อย ได้แก่ โรคตับ โรคติดเชื้อ โรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง และกลุ่มโรคหลอดเลือดอักเสบ (autoimmune disease and vasculitis) โรคทางโลหิตวิทยา กลุ่มโรคมะเร็ง เป็นต้น และยังมีสาเหตุอื่น ๆ ที่พบบ่อย ได้แก่ โรคกลุ่ม autoinflammatory disease กลุ่มโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immunodeficiency syndrome) และโรค IgG4-related disease เป็นต้น

ดังนั้นการซักประวัติ การทบทวนประวัติอย่างเป็นระบบ (systemic review) รวมถึงการตรวจร่างกายอย่างเหมาะสมจะทำให้สามารถให้การวินิจฉัยแยกโรค (Table 2) และเลือกการตรวจเพิ่มเติมอย่างเหมาะสมได้

การสูงขึ้นผิดปกติของแอมมาโกลบูลินโคลนเดี่ยว (Monoclonal gammopathy)

ภาวะ monoclonal gammopathy เป็นภาวะที่เกิดจากแอมมาโกลบูลินสูงขึ้นเฉพาะโคลนใดโคลนหนึ่ง เกิดจากการสร้างที่ผิดปกติจากบีลิมโฟไซต์ (B lymphocyte) หรือพลาสมาเซลล์ที่ผิดปกติ สัมพันธ์กับหลายกลุ่มโรค ได้แก่ กลุ่มโรคความผิดปกติของ

Table 1 แสดงสาเหตุของแอมมาโกลบูลินสูงขึ้นหลายโคลนตามชนิดของอิมมูโนโกลบูลิน⁴ (ดัดแปลงจาก Zhao EJ, et, al.)

Types of Immunoglobulins	Causes of polyclonal elevation
IgG	Autoimmune and autoinflammatory disease and vasculitis, hematologic disorders, iatrogenic (from intravenous immunoglobulin administration), IgG4-related disease, immunodeficiency, infection, liver disease, non-hematological malignancy
IgM	Acute infection, hyper-IgM syndrome, impaired B-cell immunoglobulin class switching
IgA	Alcohol excess, autoimmune disease (eg, celiac disease, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus), HIV infection, IgA nephropathy, IgA vasculitis (eg, Henoch Schönlein purpura), liver disease
IgD	Hyper-IgD syndrome
IgE	Allergy, lymphoma, hyper-IgE syndrome

Table 2 แสดงแนวทางการซักประวัติ ตรวจร่างกายสำหรับภาวะเกมมาโกลบูลินสูงขึ้นหลายโคลน

Diseases	History and physical examination
Liver disease	Risks of hepatitis infection, risks of steatohepatitis (both alcoholic and non-alcoholic), signs of chronic liver diseases
Autoimmune disease and vasculitis	Signs of autoimmune disease (e.g., rash, arthritis), unexplained multiorgan involvement
Infectious causes	Fever, exposure to risks of infection
Hematological disorders	
- Malignancy	Prolonged fever, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly
- Non-malignancy (e.g., histiocytic disorder)	
Malignancies	Mass and compressive symptom
Immunodeficiency syndrome	Family history of immunodeficiency, history of recurrent infection
IgG4-related disease	Swelling of lacrimal, salivary, and parotid glands

พลาสมาเซลล์ หรือโรคกลุ่ม lymphoproliferative disorder บางโรค เช่น มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติไมyeloma หรือเอ็มเอ็ม (multiple myeloma, MM) โรคอะมัยลอยโดซิส (amyloidosis) โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองบางชนิด โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดลิมโฟไซต์ (chronic lymphocytic leukemia, CLL) เป็นต้น⁵ การแยกโรคกลุ่มความผิดปกติของพลาสมาเซลล์ดังแสดงตาม Table 3

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) และ Monoclonal gammopathy of clinical significance (MGCS)

MGUS คือภาวะที่ตรวจพบ monoclonal protein ในปริมาณไม่เกิน 3 กรัม/เดซิลิตร มีปริมาณของพลาสมาเซลล์ในไขกระดูกไม่เกินร้อยละ 10 ไม่พบโรคกลุ่ม lymphoproliferative disorder อื่น ๆ และที่ไม่มีอาการความผิดปกติตามอวัยวะต่าง ๆ⁶ โดยความสำคัญของภาวะนี้ คือ มีความเสี่ยงที่ผู้ป่วยจะพัฒนาไปเป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติไมyeloma หรือโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ในอนาคต^{7,8}

ในปัจจุบันมีการศึกษาภาวะนี้มากขึ้น และพบว่าปริมาณ monoclonal protein ที่ไม่มากมีความสัมพันธ์กับอาการทางคลินิก โดยเริ่มจากการค้นพบความผิดปกติของไตที่สัมพันธ์กับ monoclonal protein เรียกว่า monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS)⁹ และได้ค้นพบความสัมพันธ์ดังกล่าวกับอาการทางคลินิกอื่น ๆ โดยเรียกโดยภาพรวมว่า monoclonal gammopathy of clinical significance (MGCS)¹⁰ โดยอาการที่พบบ่อยได้แก่ ไต ระบบประสาท และผิวหนัง

โรคทางระบบประสาทที่สัมพันธ์กับ monoclonal protein (Neurological MGCS)^{12,13}

กลุ่มโรค MGCS ที่สัมพันธ์กับอาการทางระบบประสาทส่วนใหญ่มักจะเป็นอาการของระบบประสาทส่วนปลาย (peripheral neuropathy) โดยโรคที่พบได้ ได้แก่ โรคอะมัยลอยโดซิสชนิด AL (amyloid light chain amyloidosis, AL amyloidosis) กลุ่มอาการ POEMS (polyradiculoneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal plasma cell disorder, and skin changes syndrome) โรค cryoglobulinemia โรค CONOMAD (chronic ataxic neuropathy, ophthalmoplegia, immunoglobulin M [IgM] paraprotein, cold agglutinins, and disialosyl antibodies) และโรค DADS-M (distal acquired demyelinating symmetric neuropathy with M protein) เป็นต้น

แนวทางวินิจฉัยเบื้องต้นให้หาสาเหตุที่เป็นไปได้ของ peripheral neuropathy ก่อน เช่น โรคเบาหวาน ยาหรือเคมีบำบัดที่ส่งผลต่อปลายประสาท พิษสุราเรื้อรัง หรือกลุ่มโรคหลอดเลือดอักเสบ (vasculitis syndrome) เป็นต้น เนื่องจาก monoclonal protein ที่ตรวจพบอาจไม่ได้เป็นสาเหตุที่แท้จริงของอาการผู้ป่วย หากไม่มีสาเหตุดังกล่าว ให้มองหาอาการที่สามารถพบได้บ่อยที่สัมพันธ์กับ monoclonal protein คือ กลุ่มอาการ POEMS และโรคอะมัยลอยโดซิสชนิด AL แต่ถ้าหากไม่มีหลักฐานของโรคอะมัยลอยโดซิสชนิด AL และไม่เข้าเกณฑ์ของกลุ่มอาการ POEMS ให้พิจารณาชนิดของ monoclonal protein เนื่องจากอาการทางระบบประสาทมักเกิดจาก monoclonal protein ชนิด IgM ซึ่งสัมพันธ์กับแอนติบอดีต่อ myelin-associated glycoprotein

Table 3 แสดงกลุ่มโรคที่เกิดจากความผิดปกติของพลาสมาเซลล์ และแนวทางการวินิจฉัยตาม International Myeloma Working Group (IMWG)¹¹

Diseases	Definition
Non-IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance	- Serum monoclonal protein (non-IgM type) < 3 g/dL - Clonal bone marrow plasma cell < 10% - Absence of end-organ damage such as hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, and bone lesions (CRAB) or amyloidosis that can be attributed to the plasma cell proliferative disorder
IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance	- Serum IgM monoclonal protein < 3 g/dL - Bone marrow lymphoplasmacytic infiltration < 10% - No evidence of anemia constitutional symptoms, hyperviscosity, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, or other end-organ damage that can be attributed to the underlying lymphoproliferative disorder
Light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance	- Abnormal free light chain ration (< 0.26 or > 1.65) - Increase level of the appropriate involved light chain (increase κ free light chain in patients with ratio > 1.65 and increase λ free light chain in patients with ratio < 0.26) - No immunoglobulin heavy chain expression on immunofixation - Absence of end-organ damage such as hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, and bone lesions (CRAB) or amyloidosis that can be attributed to the plasma cell proliferative disorder - Clonal bone marrow plasma cells < 10% - Urinary monoclonal protein < 500 mg/24 hr
Smoldering multiple myeloma	- Serum monoclonal protein (IgG or IgA) $\geq$ 3 g/dL or urinary monoclonal protein $\geq$ 500 mg per 24 hours and/or clonal bone marrow plasma cell 10-60% - Absence of myeloma defining events or amyloidosis
Multiple myeloma	- Clonal bone marrow plasma cells $\geq$ 10% or biopsy-proven bony or extramedullary plasmacytoma and any one or more of the following myeloma defining events: Myeloma defining events: - Evidence of end-organ damage that can be attribute to the underlying plasma cell proliferative disorder, specifically: - Hypercalcemia: serum calcium > 1 mg/dL higher than the upper normal limit of normal or > 11 mg/dL - Renal insufficiency: creatinine clearance < 40 mL/min or serum creatinine > 2 mg/dL - Anemia: hemoglobin value of > 2 g/dL below the lower limit or normal, or a hemoglobin value < 10 g/dL - Bone lesions: one or more osteolytic lesions on skeletal radiography, CT, or PET-CT (If bone marrow has less than 10% clonal plasma cells, more than one bone lesion is required to distinguish from solitary plasmacytoma with minimal marrow involvement) - Any one or more of the following biomarkers of malignancy: - Clonal bone marrow plasma cell $\geq$ 60% - Involved:uninvolved serum free light chain ration $\geq$ 100 - > 1 focal lesion on MRI studies (each focal lesion must be 5 mm or more in size)
Solitary plasmacytoma	- Biopsy-proven solitary lesion of bone or soft tissue with evidence of clonal plasma cells - Normal bone marrow with no evidence of clonal plasma cells - Normal skeletal survey and MRI (or CT) of spine and pelvis (except for the primary solitary lesion) - Absence of end-organ damage such as hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, or bone lesions (CRAB) that can be attributed to a lymphoplasma cell proliferative disorder

Table 3 แสดงกลุ่มโรคที่เกิดจากความผิดปกติของพลาสมาเซลล์ และแนวทางการวินิจฉัยตาม International Myeloma Working Group (IMWG)¹¹ (ต่อ)

Diseases	Definition
Solitary plasmacytoma with minimal marrow involvement	- Biopsy-proven solitary lesion of bone or soft tissue with evidence of clonal plasma cells - Clonal bone marrow plasma cells < 10% - Normal skeletal survey and MRI (or CT) of spine and pelvis (except for the primary solitary lesion) - Absence of end-organ damage such as hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, or bone lesions (CRAB) that can be attributed to a lymphoplasma cell proliferative disorder
POEMs syndrome (polyradiculoneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal plasma cell disorder, and skin changes)	- Polyneuropathy - Monoclonal plasma cell proliferative disorder (almost always λ) - Any one of the following three other major criteria: - Sclerotic bone lesion - Castleman's disease - Elevated levels of VEGF - Any one of the following six minor criteria: - Organomegaly (splenomegaly, hepatomegaly, or lymphadenopathy) - Extravascular volume overload (edema, pleural effusion, or ascites) - Endocrinopathy (adrenal, thyroid, pituitary, gonadal, parathyroid, pancreatic) - Skin changes (hyperpigmentation, hypertrichosis, glomeruloid hemangiomas, plethora, acrocyanosis, flushing, white nails) - Papilledema - Thrombocytosis/polycythemia
Systemic AL amyloidosis	- Presence of an amyloid-related systemic syndrome (eg, renal, liver, heart, gastrointestinal tract, or peripheral nerve involvement) - Positive amyloid staining by Congo red in any tissue (eg, fat aspiration, bone marrow, or organ biopsy) - Evidence that amyloid is light-chain-related established by direct examination of the amyloid using mass spectrometry-based proteomic analysis, or immunoelectronmicroscopy, and - Evidence of a monoclonal plasma cell proliferative disorder (serum or urine monoclonal protein, abnormal free light-chain ratio, or clonal plasma cells in the bone marrow)

AL, amyloid light chain; CT, computerized tomography scan; MRI, magnetic resonance imaging; VEGF, vascular endothelial growth factor

(Anti-MAG) ดังนั้นถ้าหาก monoclonal protein เป็นชนิดอื่นให้พิจารณาหาสาเหตุอื่นร่วมด้วย¹³

โรคทางไตที่สัมพันธ์กับ monoclonal protein (Monoclonal gammopathy of renal significance, MGRS)¹⁴

โรคกลุ่มนี้สามารถวินิจฉัยได้จากการตรวจทางพยาธิวิทยาของไตร่วมกับไม่มีอาการในระบบอื่น ๆ และต้องไม่เข้ากับกลุ่มโรคความผิดปกติของพลาสมาเซลล์ หรือโรคกลุ่ม lymphoproliferative disorder อื่น ๆ โดยลักษณะทางพยาธิวิทยาขึ้นอยู่กับชนิดของ monoclonal protein ลักษณะของ monoclonal protein ที่ไปสะสม ได้แก่ organized, non-organized หรือไม่มีการสะสมของ monoclonal protein (absent deposits) และตำแหน่งของรอยโรคที่ไตซึ่งโดยส่วนใหญ่จะเป็นตำแหน่งของหน่วยไต (glomerulus) หรือท่อไตส่วนต้น (proximal tubule) โดยมักตรวจพบโปรตีนรั่ว

ในทางเดินปัสสาวะ (proteinuria) มีเม็ดเลือดแดงปนมากับปัสสาวะ (microscopic hematuria) หรือมีการทำงานของไตลดลง ร่วมกับตรวจพบ monoclonal protein

โรคทางผิวหนังที่สัมพันธ์กับ monoclonal protein (Cutaneous MGCS)¹²

โรคกลุ่มนี้ได้แก่ กลุ่มอาการ Schnitzler (Schnitzler syndrome) โรค scleromyxedema โรค necrobiotic xanthogranuloma (NXG) กลุ่มอาการ TEMPI (telangiectasias, elevated erythropoietin and erythropoiesis, monoclonal gammopathy, perinephric fluid, intrapulmonary shunting, TEMPI syndrome) โรค cryoglobulinemia กลุ่มอาการ systemic capillary leak (systemic capillary leak syndrome, SCLS) และกลุ่มอาการ POEMS เป็นต้น โดยส่วนใหญ่จะเป็นกลุ่มโรคที่มี

เกณฑ์การวินิจฉัยที่ชัดเจน และมักมีอาการอื่นๆ นอกจากอาการทางผิวหนังร่วมด้วย

ในปัจจุบันโรคกลุ่ม MGCS ยังไม่มีมาตรฐานหลักในการรักษา หลักฐานในการรักษาส่วนใหญ่เป็นข้อมูลจาก case series โดยการรักษาส่วนใหญ่จะเป็นการให้ immunoglobulin (IVIG), rituximab, การทำ plasmapheresis หรือให้การรักษาด้วยยาที่ใช้รักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโบลมา¹²

โดยทั่วไปภาวะ MGUS ที่ไม่มีอาการจะมีความเสี่ยงต่อการดำเนินโรคไปเป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโบลมาดังที่กล่าวไปในข้างต้น การพยากรณ์โรคขึ้นกับปริมาณของ monoclonal pro-

tein ชนิดของ monoclonal protein และอัตราส่วนของ free light chain ในเลือด ดังแสดงตาม Table 4 โดยทั่วไปมักตรวจติดตามอาการ และผลเลือดทุก 6-12 เดือน¹⁵

Smoldering myeloma (SMM)

Smoldering myeloma เป็นโรคความผิดปกติของพลาสมาเซลล์ที่ไม่มีอาการ ถือเป็นระยะก่อนที่จะเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโบลมา¹⁷ การพยากรณ์โรคขึ้นกับความเสี่ยงดังแสดงใน Table 5¹⁸⁻²⁰

Table 4 แสดงการพยากรณ์โรคตามความเสี่ยงในภาวะ MGUS (Mayo clinic risk model)¹⁶

Risk factors	Relative risk	Risk of progression within 20 years (%)
Low risk		
- Serum M protein < 1.5 g/dL	1	5
- IgG subtype		
- normal free light chain ratio		
Low-intermediate risk (Any 1 factor abnormal)	5.4	21
High-intermediate (Any 2 factors abnormal)	10.1	37
High risk	20.8	58

Table 5 แสดงการประเมินการพยากรณ์โรคของ smoldering myeloma ตามแบบจำลองการพยากรณ์โรคในรูปแบบต่าง ๆ

Model	Risk stratification		Progression rate	Median time to progression
PETHEMA 2007¹⁸				
- ≥ 95% abnormal plasma cells in bone marrow	Hight risk	2 risk factors	5-year, 72%	23 months
- Immunoparesis (a reduction in the levels of 1 or 2 immunoglobulins (Ig), with respect to the values of the corresponding uninvolved Ig)	Intermediate risk	1 risk factors	5-year, 46%	73 months
	Low risk	No risk factor	5-year, 4%	Not reached
MAYO 2008¹⁹				
- Monoclonal protein ≥ 3 g/dL	Hight risk	3 risk factors	2-year, 52% 5-year, 76%	1.9 years
- ≥ 10% clonal bone marrow plasma cells	Intermediate risk	2 risk factors	2-year, 27%	5.1 years
- Free light chain ratio < 0.125 or > 8			5-year, 51%	
	Low risk	1 risk factors	2-year, 12% 5-year, 25%	10 years
MAYO 2018 (20-20-20 scoring system)²⁰				
- Monoclonal protein > 2 g/dL (20 g/L)	Hight risk	≥ 2 risk factors	2-year, 47.4% 5-year, 81.5%	29.2 months
- > 20% clonal bone marrow plasma cells	Intermediate risk	1 risk factors	2-year, 26.3%	67.8 months
- Free light chain ratio > 20			5-year, 46.7%	
	Low risk	No risk factor	2-year, 9.7% 5-year, 22.5%	109.8 months

Table 6 แสดงผลของงานวิจัยในระยัยที่ 3 สำหรับการรักษาสmolering myeloma

Clinical trial	Treatment	Results	Adverse events (Grade 3-4)
QuiReDex ^{21, 22} (Phase 3, n = 119)	Intervention (n = 57) Induction: 28 day-cycle (C1-9) - Lenalidomide 25mg day 1-21 + Dexamethasone 20mg day 1-4, 12-15 Maintenance: 28 day-cycle (C1-24) - Lenalidomide 10mg day 1-21 Observation (n = 62)	- ORR: 79% (after induction), 90% (after maintenance) - Median TTP: NR vs. 23 months (HR 0.24; 95% CI 0.14-0.41; $p < 0.0001$) - Median OS: NR vs. 117.6 months (HR 0.43; 95% CI 0.20-0.90; $p = 0.027$)	- Infection 6% - Asthenia 6% - Neutropenia 5% - Rash 3%
SWOG E3A06 ²³ (Phase 3, n = 182)	Intervention (n = 90) Continuous therapy: Lenalidomide 25mg day 1-21 Observation (n = 92)	- ORR: 50% - 3-year PFS: 91% vs. 66% ($p = 0.002$)	- Neutropenia (13.6%) - Infection (10.2%) - Fatigue (6.8%) - Skin rash (5.7%)

CI, confidence interval; Dexamethasone, dexamethasone; HR, hazard ratio; NR, not reached; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; TTP, time to progression

การรักษามะเร็ง SMM ในปัจจุบัน จากข้อมูลการศึกษาในระยัยที่ 3 พบว่าการให้ยา Lenalidomide มีข้อมูลว่าช่วยชะลอการดำเนินโรคได้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง โดยจาก QuiReDex study^{21,22} จะเป็นผู้ป่วยที่มีปริมาณพลาสมาเซลล์ในไขกระดูกอย่างน้อยร้อยละ 10 และมีปริมาณ monoclonal protein สูงตามเกณฑ์ที่กำหนด ($\text{IgG} \geq 3$ กรัม/เดซิลิตร หรือ $\text{IgA} \geq 2$ กรัม/เดซิลิตร หรือปริมาณโปรตีน Bence Jones ในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมใน 24 ชั่วโมง) หรือเข้าเกณฑ์ความเสี่ยงสูงตาม PETHEMA study¹⁸ และจาก SWOG E3A06 study²³ จะเป็นผู้ป่วยที่มีปริมาณพลาสมาเซลล์ในไขกระดูกอย่างน้อยร้อยละ 10 และมีอัตราส่วนของ free light chain ในเลือด < 0.26 หรือ > 1.65 ข้อมูลรายละเอียดของงานวิจัยดังแสดงใน Table 6 ซึ่งการเลือกที่จะรักษาด้วยยาหรือติดตามอาการ และผลเลือดทุก 3-12 เดือน¹⁵ (ความถี่ขึ้นกับความเสี่ยงของผู้ป่วย) ขึ้นกับแพทย์ผู้รักษาและผู้ป่วยเป็นหลัก

มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโกลมาหรือเอ็มเอ็ม (multiple myeloma, MM)¹⁵

เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของพลาสมาเซลล์ทำให้เกิดความผิดปกติของอวัยวะหลายระบบ ได้แก่ ระดับแคลเซียมในเลือดสูง การทำงานของไตที่ลดลง ภาวะซีด และมีการทำลายของกระดูก

โดยในปัจจุบันการรักษาประกอบไปด้วยการใช้ยาที่ออกฤทธิ์มุ่งเป้าหลายชนิด การรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด ร่วมกับการให้ยาเพื่อรักษาอาการต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นเพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิต รวมถึงอาจเพิ่มอัตราการรอดชีพได้ เช่น การให้ยาปรับมวลกระดูกชนิด bisphosphonate²⁴ เป็นต้น โดยรายละเอียดของโรคนี้จะไม่ได้อธิบายในบทความนี้

สรุป

ภาวะเกมมาโกลบูลินในเลือดสูงเกิดได้จากหลายภาวะ ผู้มีพจนธ์ได้สรุปแนวทางการวินิจฉัยตาม Figure 1 ซึ่งความรู้และความเข้าใจภาวะดังกล่าวจะนำไปสู่การหาสาเหตุที่ซ่อนอยู่อย่างเหมาะสม ทั้งกลุ่มที่เกิดจากเกมมาโกลบูลินสูงขึ้นหลายโคลนที่ส่วนใหญ่เกิดจากโรคเรื้อรังหลายอย่าง และกลุ่มที่เกมมาโกลบูลินสูงขึ้นโคลนเดียวซึ่งมักมีสาเหตุมาจากโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยา และระยะก่อนมะเร็ง โดยเฉพาะกลุ่มโรคความผิดปกติของพลาสมาเซลล์ การดูแลติดตาม และตรวจเพิ่มเติมอย่างเหมาะสมจะนำไปสู่การรักษาผู้ป่วยได้อย่างถูกต้อง

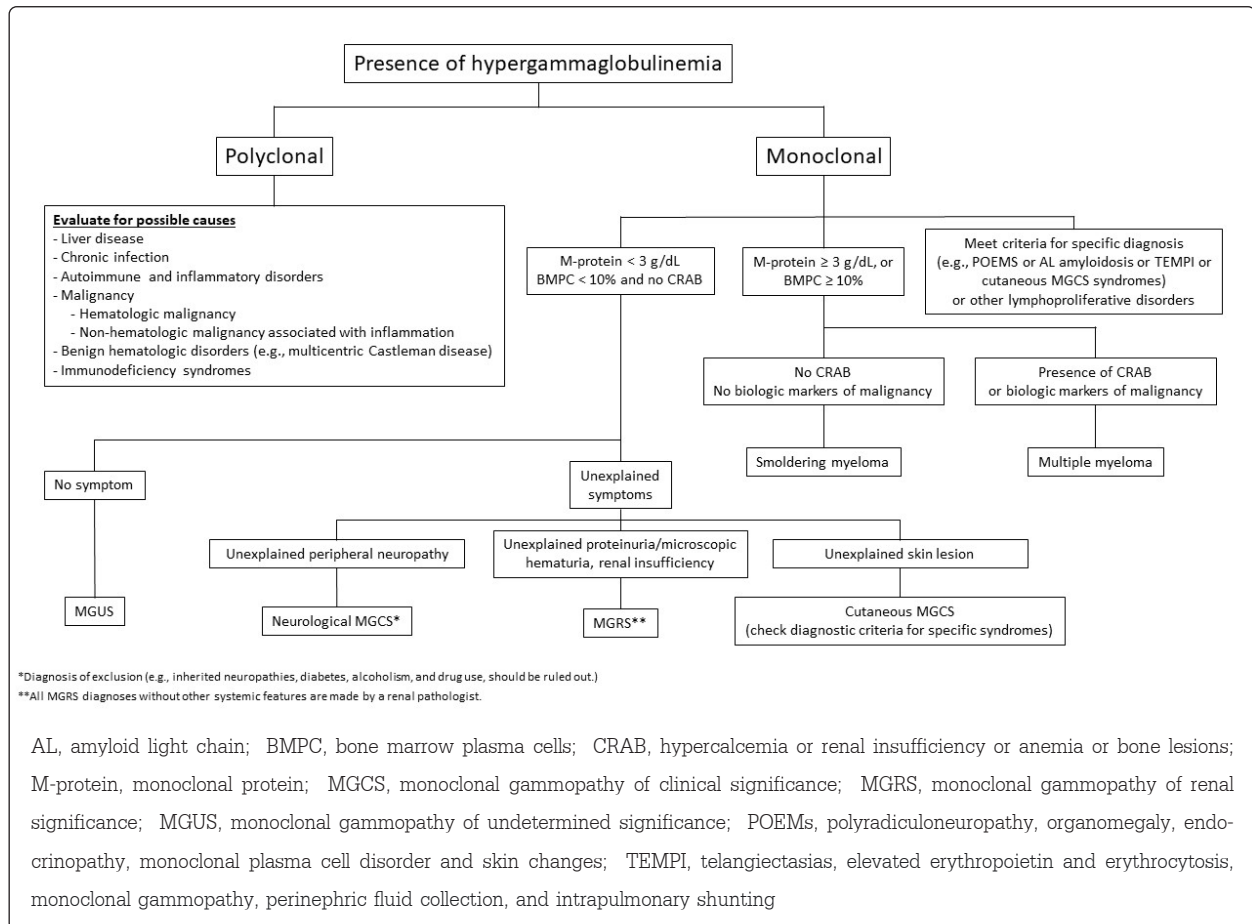


Figure 1 แสดงแนวทางวินิจฉัยภาวะแอมมาโกลบูลินในเลือดสูง

เอกสารอ้างอิง

- Katzmann JA, Kyle RA, Benson J, Larson DR, Snyder MR, Lust JA, et al. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *Clin Chem*. 2009;55:1517-22.
- Paricaud K, Moulis G, Combis MS, Sailer L, Arlet P. Causes of protidemia above 100g/L. *Eur J Intern Med*. 2014;25:e123.
- Doyle LM, Gundrum JD, Farnen JP, Wright LJ, Kranig JAI, Go RS. Determining Why and Which Clinicians Order Serum Protein Electrophoresis (SPEP), Subsequent diagnoses based on indications, and clinical significance of routine follow-up: a study of patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Blood*. 2009;114:4883.
- Zhao EJ, Cheng CV, Mattman A, Chen LYC. Polyclonal hypergammaglobulinaemia: assessment, clinical interpretation, and management. *The Lancet Haematology*. 2021;8:e365-75.
- Bladé J. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2006;355:2765-70.
- Group IMW. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*. 2003;121:749-57.
- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2002;346:564-9.
- Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, Larson DR, Melton LJ, 3rd Colby C, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance a retrospective population-based cohort study. *Lancet*. 2010;375:1721-8.
- Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, Nasr SH, Cockwell P, Fermand JP, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood*. 2012;120:4292-5.
- Fermand JP, Bridoux F, Dispenzieri A, Jaccard A, Kyle RA, Leung N, et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood*. 2018;132:1478-85.
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2014;15:e538-48.
- Dispenzieri A. Monoclonal gammopathies of clinical significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020:380-8.

13. Chaudhry HM, Mauermann ML, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy-associated peripheral neuropathy: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc.* 2017;92:838-50.
14. Leung N, Bridoux F, Nasr SH. Monoclonal gammopathy of renal significance. *N Engl J Med.* 2021;384:1931-41.
15. van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma. *Lancet.* 2021;397:410-27.
16. Rajkumar SV, Kyle RA, Buadi FK. Advances in the diagnosis, classification, risk stratification, and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance: implications for recategorizing disease entities in the presence of evolving scientific evidence. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:945-8.
17. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2007;356:2582-90.
18. Perez-Persona E, Vidrales MB, Mateo G, Garcia-Sanz R, Mateos MV, de Coca AG, et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood.* 2007;110:2586-92.
19. Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Therneau TM, Larson D, Benson J, et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood.* 2008;111:785-9.
20. Lakshman A, Rajkumar SV, Buadi FK, Binder M, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria. *Blood Cancer J.* 2018;8:59.
21. Mateos MV, Hernandez MT, Giraldo P, de la Rubia J, de Arriba F, Lopez Corral L, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2013;369:438-47.
22. Mateos M-V, Hernández M-T, Giraldo P, de la Rubia J, de Arriba F, Corral LL, et al. Lenalidomide plus dexamethasone versus observation in patients with high-risk smoldering multiple myeloma (QuiRedex): long-term follow-up of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncology.* 2016;17:1127-36.
23. Lonial S, Jacobus S, Fonseca R, Weiss M, Kumar S, Orlowski R, et al. Randomized trial of lenalidomide versus observation in smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2020;38:1126-37.
24. Anderson K, Ismaila N, Flynn PJ, Halabi S, Jagannath S, Ogaily MS, et al. Bone-modifying agents in multiple myeloma: american society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2018;36:812-8.