

Biologische Diagnose und Kontrolle von monoklonalen Immunglobulinen

P.-Y. Lovey, E. Dayer, R. Zenhäusern und M. Stalder, Consilia, Sitten

Monoklonales Immunglobulin (Ig) im Serum ist ein Hinweis auf das Vorhandensein klonaler B-Lymphozyten, deren Verlauf sehr unterschiedlich sein kann. In einer grossen amerikanischen Serie stellten die monoklonalen Gammopathien unbestimmter Signifikanz (MGUS) 56% dar, die Myelome 18%, die Lymphome 5%, die schwelenden 'smoldering' Myelome 4%, die Plasmazytome 3%, die chronischen Leukämien und die Waldenström je 3%.

Die Ig-Synthese von klonalen B-Lymphozyten führt zu einer starken Vermehrung eines Ig mit monoklonalem Erscheinungsbild, das sich von anderen, polyklonalen Ig unterscheidet. In der Praxis wird die Monoklonalität durch die Restriktion der Oberflächen-Og und die Isotypie (Typ leichte und schwere Kette) nachgewiesen.

SERUMPROTEIN-ELEKTROPHORESE (SPE)

Bei der SPE werden die verschiedenen Serumkomponenten auf einem Agarose-Träger nach Ladung und nach Grösse getrennt. Ein monoklonales Ig ergibt eine schmale Bande, in der Regel bei den γ -Globulinen, selten bei $\alpha 2$ - oder β -Globulinen. Die SPE ist jedoch nicht genügend empfindlich und eine Bande entspricht nicht unbedingt einem monoklonalen Ig. In der Praxis wird die SPE deshalb häufig durch die Immunfixation mit ihrem besseren negativen Vorhersagewert ersetzt.

IG-DOSIERUNG DURCH NEPHELOMETRIE (N)

Die N ermöglicht eine quantitative Messung des betreffenden Ig. Die mit dieser Methode erzielten Resultate hängen vom verwendeten Antiserum und vom Gerätetyp ab (Nachkontrollen müssen vom gleichen Laboratorium durchgeführt werden).

IMMUNFIXATION (IFE)

Die IFE umfasst die Phase der elektrophoretischen Trennung, gefolgt von einer Inkubation mit humanem Anti-Ig-Antiserum (spezifisch für die schwere oder leichte Kette). Ein dichte Bande, die sich von der hohen Aktivität der polyklonalen Ig unterscheidet, ist kennzeichnend für ein monoklonales Ig.

QUANTITATIVE ANALYSE DER SERUM-FREIEN LEICHTEN KETTEN (LK) MIT IMMUNOASSAY (FREELITE™)

Bei dieser Analyse werden gegen LK-Epitope gerichtete, in intakten Ig versteckte Antikörper verwendet und die freien Kappa- und Lambda-LK (nicht an die intakten Ig gebundene LK) quantifiziert. Die Nachweisgrenze liegt bei 0,5–1 mg/L. Ein von den Referenzintervallen (RI) (0,3–1,2) abweichendes Verhältnis von freien Kappa zu freien Lambda und freie Kappa (3,3–19,4 mg/L) oder freie Lambda (5,7–26,3 mg/L) oberhalb der Referenzintervalle sind ein Kennzeichen für Monoklonalität. Die Konzentration von freien polyklonalen LC ist bei bestimmten Autoimmunkrankheiten (Lupus) sowie bei chronischen Entzündungskrankheiten (Sarkoidose, Tuberkulose) hoch. In diesen Fällen werden zwar hohe Werte an freien LK (FLC), aber ein normales Kappa/Lambda-Verhältnis nachgewiesen.

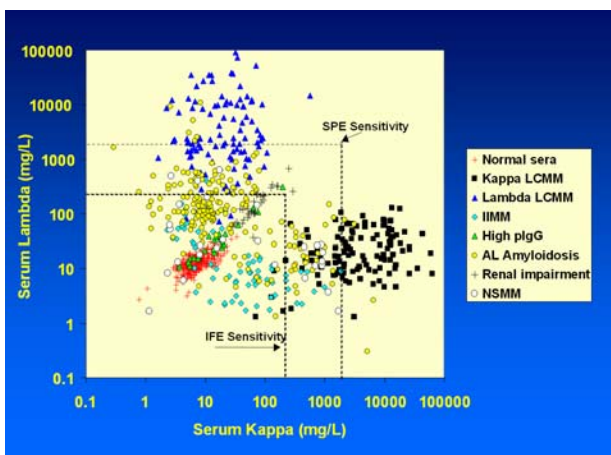


Abbildung 1: Nachweisempfindlichkeit der Ig mit verschiedenen Methoden

KLINISCHER NUTZEN DER DOSIERUNG DER FLK, FREELITE™

Die Dosierung der FLK erleichtert die Diagnose der monoklonalen Ig – besonders für mit IF nicht nachgewiesene Formen – und die Überwachung der Restkrankheit. Bei MGUS hat dies prognostische Bedeutung.

MGUS: Ein anomales Verhältnis von freien Kappa zu freien Lambda gilt als von anderen Faktoren unabhängiger Prognosefaktor für eine Progression. Die Kombination dieses Verhältnisses mit der Konzentration und dem Typ des monoklonalen Ig ermöglicht eine Stratifizierung des Progressionsrisikos [2]. Die Gruppe mit niedrigem Risiko (monoklonales Ig <15 g/L, Subtyp IgG und Verhältnis freie Kappa/freie Lambda im RI) weist nach 20 Jahren ein Progressionsrisiko von nur 5% auf gegenüber 58% in der Gruppe mit hohem Risiko (monoklonales Ig >15 g/L, Subtyp Nicht-IgG und anomales Verhältnis freie Kappa/freie Lambda).

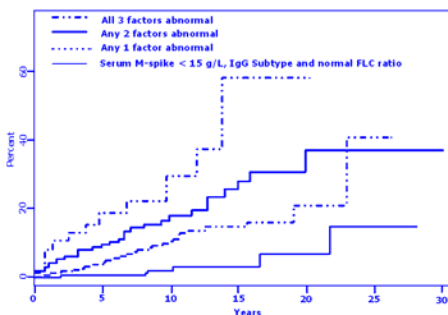


Abbildung 2: Risiko der Myelom-Progression der MGUS nach dem Risikostratifizierungs-Modell unter Einbezug des Verhältnisses freie Kappa/freie Lambda

Amyloidose AL: In rund 20% der Fälle ist das monoklonale Ig nicht nachweisbar. Die Menge von FLK ist in 95% der Fälle erhöht; sie ermöglicht eine genauere Bewertung des Therapieansprechens.

Leichtketten-Myelom: Der diagnostische Wert der FLK ist gleich gut wie die IF des Urins. Da die Nachweissschwelle unter der Nierenschwelle liegt, lassen sich Rückfälle früher diagnostizieren und der Verlauf besser monitorisieren.

Nicht sekretorisches Myelom (1–5% der Myelome): Das monoklonale Ig im Serum und im Urin ist mit den üblichen Methoden nicht nachweisbar. Die Diagnose beruht bislang auf den klinischen Kriterien und der Knochenmarkbiopsie. Die Serumdosierung der FLK ist in rund 75% der Fälle anomal und ermöglicht die Diagnosestellung [1].

Schwerketten-Myelom: 83% der Patienten mit multiplem Myelom produzieren zwar ein vollständiges monoklonales Ig, aber die meisten (95%) weisen auch einen anomalen Anteil an freien LK auf. Das Therapieansprechen lässt sich besser beurteilen, weil die Konzentration der freien LK wegen der kurzen Halbwertszeit schneller sinkt als jene des monoklonalen Ig. Ausserdem ermöglicht die Dosierung eine bessere Überwachung der Restkrankheit bei Patienten, deren IF sich normalisiert hat. Ein anomales Verhältnis von freien Kappa zu freien Lambda deutet auf einen frühen Rückfall und niedrigere Überlebenschancen hin.

MATERIAL UND TARIF DER FREELITE™-ANALYSE

7,5 ml Nativ-Blut oder Serum (braune Monovette®):

Labortarif: 8323.00, 8323.01: je CHF 50.00.

REFERENZEN

- M Drayson et al. Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. Blood 2001;97:2900-2902
- SV Rajkumar et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood 2005;106:812-817.

ANSPRECHPARTNER

Dr. Pierre-Yves Lovey pyves.lovey@consilia-sa.ch
 Dr. Eric Dayer eric.dayer@consilia-sa.ch
 Dr. Reinhard Zenhäusern reinhard.zenhausern@consilia-sa.ch
 Dr. Michèle Stalder michele.stalder@consilia-sa.ch

ANALYSENAUFTRAG UND TRANSPORT

CONSILIA Laboratorien und medizinische Beratung AG Tel. : 0848 603 603