

Dal meeting  
"Le proteine dal Laboratorio alla clinica"  
X edizione - Castrocaro, 24 - 26 ottobre 2001  
CEFAR – Centro Europeo per la Formazione e la Ricerca in Scienze Sanitarie e in Biotecnologie  
SIBioC – Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica

# Valutazione e Presentazione dei risultati di laboratorio in Pazienti con sospetto di Gammopatia Monoclonale

*Il valore delle Catene Leggere Libere  
nella ricerca delle proteine di Bence Jones*

Axel Regeniter <sup>a</sup>, Werner.H. Siede <sup>b</sup>

- a) Presenting Author: Central Laboratory, Kantonsspital Basel, Switzerland - Fax +41 61 265 4600  
E-mail: [aregeniter@uhbs.ch](mailto:aregeniter@uhbs.ch)
- b) Author for correspondence: Central Laboratory, Klinikum Lippe-Lemgo, Lemgo, Germany –  
E-mail: [Werner.Siede@klinikum-lippe.de](mailto:Werner.Siede@klinikum-lippe.de)

## *Indice*

- Introduzione
- Scopo dello studio
- Metodi
- Popolazione esaminata
- Risultati
- Conclusioni
- Figure
- Tabelle

## Introduzione

I pazienti con sospetto o diagnosi di gammopatia monoclonale accumulano un grande numero di dati: es. elettroforesi, immunofissazione, immunoglobuline, ecc. Dal 1998 noi presentiamo tutte le informazioni relative al siero e urine, inclusa una elettroforesi a colori-codificati, in una sola pagina cumulativa (Figura 1).

Le informazioni contenute in questa pagina coprono un intervallo fino a cinque anni.

Questa idea presenta diversi vantaggi, per esempio:

- tutte le informazioni significative, dopo un breve training, sono evidenti e auto-esplicanti.
- I problemi legati a campioni particolari sono evidenti. Una bassa concentrazione di creatinina segnala una invalidità pre-analitica del risultato.
- I risultati dei campioni siero e urina che pervengano al laboratorio in due giorni diversi sono riportati entrambi nello stesso referto.
- Il follow up a lungo termine dei pazienti, per esempio il check-up annuale dei pazienti con trapianto renale è semplificato.

La determinazione quantitativa delle Catene Leggere Libere può essere facilmente integrata in questo referto. Il risultato di tale test addizionale può essere paragonato con gli altri risultati.

## Scopo dello studio

Il metodo standard classico per la ricerca delle Catene Leggere Libere monoclonali in urine (Proteine di Bence Jones, BJP), la ImmunoFissazione (IFE) delle urine, è laboriosa e costosa.

Noi abbiamo valutato come metodo alternativo le Catene Leggere Libere kappa (FK) e lambda (FL) e il relativo rapporto  $F_{\kappa}/F_{\lambda}$ .

## Metodi

Sono state eseguite la Immunofissazione del siero e delle urine corrispondenti (Sebia) e la determinazione nefelometrica delle Catene Leggere Libere (limite di rilevazione 5 mg/l, New Scientific Company – Cormano (MI), Italia) su Immage (Beckman-Coulter).

Le Immunofissazioni urinarie con risultato incerto sono state esaminate visivamente in modo indipendente da una seconda persona e i campioni incerti sono stati ripetuti con antisieri differenti (Beckman-Coulter).

## Popolazione esaminata

Campioni di urine della routine dell'Ospedale Cantonale di Basilea.

Per tutti i pazienti era disponibile l'immunofissazione del siero.

Abbiamo valutato due sottogruppi:

Un gruppo costituito da campioni di pazienti inviati al Laboratorio per la differenziazione della proteinuria

(n=157). Molti di questi pazienti presentarono un aumento della concentrazione di Catene Leggere Libere dovuto alla disfunzione tubulare. Questo fu considerato il gruppo di controllo dato che l'immunofissazione di siero e urine risultò negativa per una gammopatia monoclonale.

I campioni del secondo gruppo furono quelli con un alto sospetto per presenza di BJP. Questo gruppo era costituito da pazienti con provata gammopatia monoclonale nel siero (n=147).

Entrambi i gruppi sono stati classificati in base ai risultati della determinazione delle Catene Leggere Libere (Classificazione).

## Risultati

Molti dei campioni con proteinuria (primo gruppo) hanno evidenziato un aumento della concentrazione di FLC con un rapporto  $F_{\kappa}/F_{\lambda}$  di 1.0 – 3.7.

I campioni BJP hanno presentato o un rapporto  $F_{\kappa}/F_{\lambda}$  inferiore a 1.0 (Catene Leggere Monoclonali lambda) o un rapporto  $F_{\kappa}/F_{\lambda}$  superiore a 3.7 (Catene Leggere Monoclonali kappa). La concentrazione di FLC lambda fu inferiore al limite di rilevazione in sei pazienti e quindi non fu possibile calcolare in rapporto  $F_{\kappa}/F_{\lambda}$ .

## Conclusioni

Nel nostro studio un rapporto  $f_{\kappa}/f_{\lambda}$  inferiore a 1.0 o superiore a 3.7 ha mostrato una sensibilità diagnostica del 98% e una specificità diagnostica dell'80% quando si paragona con la IFE delle urine a condizione che entrambe le Catene Leggere Libere siano misurabili. In questo caso è molto probabile che i pazienti abbiano una BJP. La IFE servirebbe come metodo di conferma.

Abbiamo anche trovato Catene Leggere Libere monoclonali in sei pazienti in cui il rapporto  $F_{\kappa}/F_{\lambda}$  non poteva essere calcolato poiché la lambda erano inferiori al limite di rilevazione.

Se vi è il sospetto clinico di BJP, la IFE è comunque indicata.

Tuttavia, il limite di rilevazione della IFE (20 mg/l) è superiore a quello della nefelometria (5 mg/l) e perciò la IFE in questi casi non può essere considerata un standard eccellente.

La conclusione più importante è che la presenza di BJP può essere scartata con il 99% di specificità nei casi in cui il rapporto  $F_{\kappa}/F_{\lambda}$  è compreso tra 1.0 e 3.7.

Quindi, l'immunofissazione urinaria poteva essere evitata in 130 (42,7%) dei 304 campioni.

E' necessario sottolineare che l'immunofissazione del siero è sempre indispensabile per confermare o escludere una gammopatia monoclonale.

Figura 1

Kantonsspital Basel Universitätskliniken Dep. Zentrallaboratorium		Proteinelektrophorese und Immunfixation		Chemielabor Petersgraben 4, CH-4031 Basel Tel. 061 265 4226 Fax 061 265 4600	
<b>Zellersatzambulatorium</b>					
Pat.		<b>B..... M.....</b>			
Geb./Geschl.		<b>00.00.1900 / W</b>			
Fall-Nr.		<b>00000000000000</b>			
Pat.-Nr.		<b>011111111111</b>			
Druckdatum		10.10.01			
<b>Auftrag-Nr.</b> 5132337		<b>Labor-Nr.</b> PR000035 / 20.09.01		<b>Entnahme</b> 20.09.01 12:24	
<b>Diagnose/Fragestellung</b>					
11.06.2001	09.07.2001	17.07.2001	20.09.2001	20.09.2001	<b>Serum</b>
60.0 - 37.4 62.4% 1.9 3.2% 8.5 14.1% + 6.8 11.4% 5.3 - 8.9% -		50.0 - 29.0 57.9% 2.5 4.9% + 9.1 18.1% + 7.2 14.3% + 2.4 - 4.8% -	57.0 - 29.7 52.1% - 2.9 5.0% + 11.1 + 19.5% + 6.2 10.9% 7.1 12.4%		<b>Analyse</b> Totalprotein 62-80g/l Albumin 34.7-56.0g/l 56.0-70.0% Alpha-1 1.0-2.9g/l 1.6-3.6% Alpha-2 5.0-10.4g/l 8.0-13.0% Beta 5.0-11.2g/l 8.0-14.0% Gamma 6.2-14.4g/l 10.0-18.0% <b>Leichtketten- Nachweis</b> M Gradient g/l
		negativ	IgG Kappa 2.90		<b>IgA</b> 0.70-3.80g/l <b>IgG</b> 6.50-15.00g/l <b>IgM</b> 0.50-2.60g/l
0.63 - 4.11 - 0.66		0.13 - 2.01 - 0.10 -	1.43 6.93 0.36 -		<b>Urin</b> Urinvolumen -2000ml <b>Kreatinin</b> 7.00-18.00mmol/l <b>Totalprotein</b> <0.07g/l
	ka 2.48 -	keine Ang. ka 1.39 - 0.06		2.Morg.U. ka 2.83 - <0.04	<b>Leichtketten- Nachweis</b> <b>Kappa, frei</b> 5mg/l <0.57mg/mmol <b>Lambda, frei</b> 5mg/l
	negativ 4.0 1.6 + <4	negativ 6.0 + 4.3 + <4		negativ 8.0 + 2.8 + <4	
<b>Beurteilung</b>					
<b>Unterschrift</b> Dr.med. A. Regeniter					
Legende: - erniedrigt + erhöht, nb nicht bestimmbar, nbr nicht berechenbar					

<b>Tabella 1 - Classificazione</b>				
		<b>Proteinuria N = 157 (Controllo)</b>	<b>BJP Sospetti N = 147</b>	
<b>Gruppo</b>	<b>Catene Leggere Libere</b>		<b>No BJP</b>	<b>con BJP</b>
<b>A</b>	FK e FL < 5 mg/l	10	34	0
<b>B</b>	FK tra 5-25 mg/l , FL <5 mg/l	37	23	6
<b>C</b>	FK/FL Rapporto > 3.7	1	1	29
<b>D</b>	FK/FL Rapporto < 1.0	8	3	22
<b>E</b>	FK/FL Rapporto tra 1.0 and 3.7	101	28	*1

\* Paziente con gammopatia biclonale e contemporanea escrezione di catene FK e FL

<b>Tabella 2</b>			
<b>Gruppo</b>	<b>Associazione Casistiche (N = 304)</b>	<b>Numero Totale</b>	<b>con BJP</b>
<b>A</b>	FK and FL < 5 mg /l	44	0
<b>B</b>	FK between 5-25 mg/l , FL <5 mg/l	66	6
<b>C</b>	FK/FL ratio > 3.7	31	29
<b>D</b>	FK/FL ratio < 1.0	33	22
<b>E</b>	FK/FL ratio (KL 1.0- 3.7)	130	*1

\* Paziente con gammopatia biclonale e contemporanea escrezione di catene FK e FL