

Il kappa index nella gestione del paziente con sclerosi multipla: l'esperienza dell'Ospedale di Careggi

Francesco Rossi¹, Maria Di Cristinzi², Alessandra Aldinucci¹, Alessandra Murri¹, Marco Brogi¹, Pamela Nardiello¹, Luisa Lanzilao¹, Alessandra Fanelli¹, Anna Maria Repice², Tiziana Biagioli¹

¹Laboratorio di Biochimica, Dipartimento di Diagnostica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

²Unità Neurologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

Questo contributo è stato in parte presentato al WorldLab EuromedLab di Roma, 21-25 maggio 2023, sotto forma di abstract

ABSTRACT

Kappa index in the management of the patient with multiple sclerosis: the experience of Careggi Hospital - Firenze, Italy

Introduction: kappa index (ratio between cerebrospinal fluid (CSF)/serum kappa free light chains and CSF/serum albumin) is an emerging CSF biomarker, easily and quickly evaluable using a complete automatic technique that offers a quantitative result, to integrate the qualitative assessment of oligoclonal bands (OCB). These parameters can be further supplemented with the central vein sign (CVS), an imaging parameter indicative of inflammatory injury in the white matter in patients with Multiple Sclerosis (MS).

Methods: we analyzed CSF biomarkers, OCB and kappa index in patients who underwent on CSF examination in our MS Center in Firenze (Italy) during 2020-2022. The patients were divided in MS and not MS (nMS) groups and further divided in OCB+ or OCB-, kappa index+ or kappa index-, and CVS+ or CVS- patients.

Results: the study population is composed by 114 patients (77 women and 37 men) with an average age of 42.2 years. Among the 114 participants, 68 (59.6%) were MS and 46 (40.4%) nMS. We also analyzed a subgroup of 49 patients with 3T Magnetic Resonance (n=31 MS and n=18 nMS). When the kappa index was compared between the two groups, it showed higher sensitivity, Positive Predictive Value and Negative Predictive Value than OCB; the combination of CVS and kappa index showed the best ratio of sensitivity to specificity compared with the other groups analyzed.

Discussion: these results also suggest that kappa index can be used as a screening test in MS even before performing OCB, in a reflex approach that can improve MS diagnosis. Using both MRI and CSF biomarkers ameliorate remarkably the MS diagnosis.

Parole chiave: sclerosi multipla, kappa index, catene leggere libere

INTRODUZIONE

La sclerosi multipla (SM) è una malattia infiammatoria cronica demielinizzante del sistema nervoso centrale ed è la principale causa di disabilità nelle persone giovani adulte nel mondo sviluppato (1). Nonostante l'esistenza di criteri diagnostici definiti, basati su analisi cliniche, radiologiche e di laboratorio, come il rilevamento di bande oligoclonali (OCB) nel liquido cerebrospinale (CSF), a dimostrazione di una sintesi intratecale (2), la diagnosi di SM è resa difficoltosa nella pratica clinica a causa di malattie che mimano la SM stessa (3).

La revisione del 2017 dei criteri diagnostici di McDonald permette una diagnosi di SM con una sensibilità più elevata ma una specificità più bassa rispetto ai precedenti

criteri (3); questa revisione ha infatti reintrodotta l'analisi biochimica del CSF, in particolare la ricerca delle OCB, fra i criteri diagnostici di SM. Le nuove caratteristiche dei criteri, che sono state concepite per facilitare una diagnosi più precoce della SM, includono appunto il riconoscimento di OCB nel CSF come possibile marcatore della disseminazione nel tempo (DIT), l'introduzione delle lesioni sintomatiche come parametro per dimostrare la diffusione spaziale o temporale della patologia, e la verifica di lesioni corticali per dimostrare la diffusione nello spazio. Per migliorare questi criteri diagnostici e aiutare a distinguere la SM da malattie che la mimano, sono state proposte e sono in corso di valutazione nuove caratteristiche radiologiche e di laboratorio come possibili marcatori aggiuntivi di malattia (4).

Corrispondenza a: Francesco Rossi, Laboratorio di Biochimica, Dipartimento di Diagnostica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze Largo Giovanni Alessandro Brambilla, 3, 50134 Firenze. email: fra.rossi@unifi.it

Ricevuto: 30.12.2023

Rivisto: 18.01.2024

Accettato: 29.02.2024

Published on-line: 12.03.2024

DOI: 19186/BC_2024.016

L'analisi del CSF è importante per la diagnosi differenziale della SM in quanto, anche se indirettamente, delucida alcuni meccanismi patogenetici che intervengono nel sistema nervoso centrale (SNC). La sintesi di immunoglobuline G (IgG) intratecali dimostra la natura infiammatoria compartimentale della SM. Le OCB eseguite su CSF e siero sono l'espressione della sintesi intratecale di IgG e sono un biomarcatore qualitativo incluso nei criteri diagnostici di McDonald per la SM del 2017, rappresentativo della DIT e segno di cronicità della malattia. Attualmente il gold standard per l'analisi biochimica del CSF e la ricerca delle OCB, è l'isoelettrofocalizzazione (IEF) su gel di agarosio (5,6), una tecnica che richiede molto tempo e un'interpretazione soggettiva della morfologia del tracciato, quindi operatore-dipendente, suscettibile di errori umani e con un tempo medio di elaborazione analitica di oltre 4 ore. Tutti questi fattori influiscono in modo significativo sull'accuratezza diagnostica dell'esame, e rendono necessaria l'esecuzione dello stesso da parte di personale specificamente formato. Inoltre, le OCB possono essere positive anche in altri disturbi del SNC, tra cui condizioni anticorpo-mediate, infiammatorie, infettive e più raramente neurodegenerative (6) il che ne diminuisce la specificità.

Storicamente, la sintesi intratecale di IgG viene misurata e dimostrata anche attraverso indici quantitativi come la funzione iperbolica di Reiber e l'Indice di Link. L'Indice di Link, uno dei più utilizzati perché più semplice da calcolare, è un indice lineare dato dal rapporto tra il quoziente di IgG (IgG CSF/IgG siero) e il quoziente albuminico (albumina CSF/albumina siero) (7). Recentemente, in seguito alla disponibilità di saggi turbidimetrici per la misura delle catene leggere libere delle immunoglobuline, su siero e CSF, queste (in particolare le catene leggere kappa, k-FLC) sono divenute oggetto di studio come nuovo biomarcatore di SM. Le FLC sono un frammento proteico prodotto in eccesso del 10%-40% rispetto alle catene pesanti delle immunoglobuline e si accumulano come forme libere nel CSF nel caso di malattie infiammatorie croniche del sistema nervoso centrale come la SM (8). È stato proposto e validato da molti studi il kappa index come biomarcatore liquorale in grado di dimostrare la sintesi intratecale di k-FLC in corso di SM. Il kappa index, è un indice lineare, al pari dell'indice di Link, calcolato come rapporto tra il quoziente di k-FLC (k-FLC CSF/k-FLC siero) e il quoziente albuminico (albumina CSF/albumina siero), ed è stato proposto come alternativa all'indice di Link, le cui prestazioni diagnostiche si sono dimostrate inferiori (8,9). Il vantaggio dell'utilizzo di una metrica lineare rispetto all'analisi qualitativa delle OCB è rappresentato dal fatto che è facilmente e rapidamente valutabile attraverso un analizzatore automatico, che offre un risultato rapido e non richiede personale particolarmente specializzato. Inoltre, sono ormai molti i dati di letteratura che mostrano come la misura delle k-FLC nella diagnosi di SM abbia un'elevata accuratezza diagnostica, con specificità e sensibilità paragonabili alle OCB (9). Ad oggi, il limite per l'utilizzo del kappa index come biomarcatore di SM è la

manca di un consenso validato su un valore soglia da utilizzare per la diagnosi di SM. Infatti, anche se i dati di letteratura sono concordi nel dimostrare l'attendibilità del kappa index come biomarcatore di SM, è riportata una elevata variabilità dei valori soglia utilizzati nei diversi studi. Questo potrebbe essere in parte dovuto alle diverse metodiche utilizzate per la misura delle k-FLC, in parte alla tipologia di pazienti oggetto di studio (10).

Un ulteriore biomarcatore per la diagnosi differenziale della SM è il segno della vena centrale (CVS), un biomarcatore neuroradiologico, manifestazione della natura perivenulare delle placche demielinizzanti, con evidenza di elevata sensibilità e specificità per la SM (11,12). La SM è caratterizzata da sintomi neurologici ricorrenti che iniziano nella giovane età adulta, associati a lesioni focali sparse nel sistema nervoso centrale. Dal punto di vista patologico, le lesioni della sostanza bianca corrispondono a infiltrati infiammatori perivenulari costituiti principalmente da cellule mononucleate che si accumulano e si distribuiscono nel SNC a seguito di ricorrenti ondate di invasione dal sangue periferico (12). Il CVS non è patognomonico per la SM ma può essere utile per aiutare a differenziarla da malattie che la mimano, come la malattia dei piccoli vasi cerebrali, la neuromielite ottica, l'emigrania e le vasculopatie infiammatorie (ad esempio il *lupus*). Le lesioni della SM valutate in sequenze di Risonanza Magnetica gradient-echo hanno mostrato un tasso più elevato di CVS intralesionale rispetto ad altre lesioni non-SM. L'individuazione di oltre il 50% delle lesioni di SM con CVS ha migliorato la specificità della diagnosi di SM (12).

L'uso del kappa index e un CVS positivo per più del 50% delle lesioni rilevate alla risonanza magnetica 3T, potrebbero essere strumenti importanti per la diagnosi differenziale tra la SM e altre malattie infiammatorie del sistema nervoso centrale, contribuendo a fornire ai pazienti terapie più specifiche e mirate.

Lo scopo del presente lavoro è valutare se l'introduzione nell'algoritmo diagnostico della SM dei biomarcatori specifici kappa index e CVS possa facilitare la diagnosi di SM nella nostra popolazione.

METODI

Pazienti

Per questo studio retrospettivo, sono stati arruolati 114 pazienti (pz), seguiti dal Centro SM (Centro di Riferimento Regionale per Il trattamento della Sclerosi Multipla) dell'Ospedale Careggi di Firenze nel periodo 2020-2022. Tutti questi pazienti sono stati sottoposti a rachicentesi e analisi del CSF a scopo diagnostico e sono stati suddivisi in due sottogruppi in base alla malattia secondo i criteri diagnostici McDonald: soggetti con diagnosi di SM e soggetti non SM (nSM) con altre malattie infiammatorie/vascolari/neurodegenerative del SNC, composti rispettivamente da 68 (59,6%) e 46 (40,4%) soggetti. Il gruppo di pazienti nMS è stato ulteriormente suddiviso in due sottogruppi: INDC (inflammatory neurological disease control) da 31 soggetti (67%) e NINDC (non inflammatory neurological

disease control) da 15 soggetti (33%) (Figura 1).

Per ogni paziente è stata congelata e conservata nel nostro laboratorio un'aliquota di liquor e sono stati analizzati i biomarcatori liquorali OCB e kappa index. È stato inoltre analizzato un sottogruppo di 49 pazienti (31 SM e 18 nSM) che hanno eseguito almeno una risonanza magnetica 3T con sequenze SWI.

Le caratteristiche demografiche della popolazione analizzata sono riportate nella Tabella 1.

Tutti i pazienti hanno rilasciato il consenso informato all'esecuzione della procedura e per tale studio sono stati utilizzati solo campioni di scarto dopo aver eseguito le indagini diagnostiche e resi anonimi in modo da non poter risalire all'identità dei pazienti arruolati.

Procedure di laboratorio

Le OCB sono state rilevate mediante IEF su gel di agarosio seguita da immunofissazione specifica IgG con strumentazione semiautomatica (Hydrasys 2 SCAN, Sebia, Francia). L'analisi è stata condotta simultaneamente su campioni di CSF e siero del paziente.

È stato esaminato da personale esperto il pattern delle OCB e i risultati sono stati refertati secondo i 5 tipi previsti dal consensus europeo (13). Sono considerati positivi i campioni in cui sono presenti almeno due bande nel CSF non presenti nel siero.

Le k-FLC sono state analizzate su campioni di 0,5 mL di CSF e siero mediante tecnica turbidimetrica su piattaforma Optilite utilizzando i kit di Freelite (The Binding site). Il kappa index è stato calcolato come descritto sopra. Albumina del CSF e del siero sono state misurate mediante tecnica turbidimetrica su piattaforma Optilite.

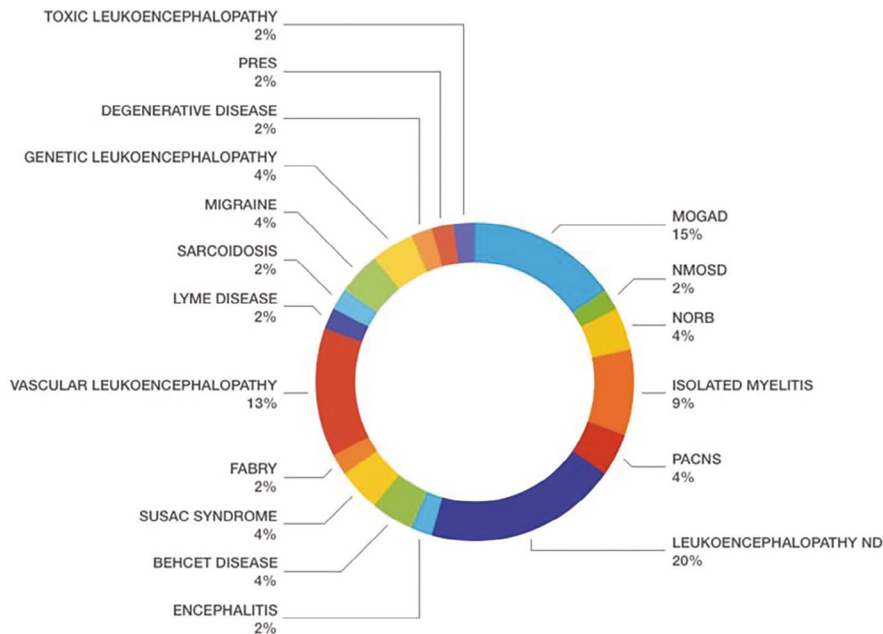


Figura 1
 Distribuzione delle patologie nel gruppo non sclerosi multipla (nMS)
 PRES, Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome; MOGAD, Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease; NMOSD, Neuromyelitis optica spectrum disorder; NORB, Neurite ottica retrobulbare; PACNS, Primary angiitis of the central nervous system.

Tabella 1
 Caratteristiche demografiche della popolazione

	Popolazione (114 pazienti)	SM (68 pazienti)	nSM (46 pazienti)
Sesso (%)	77 F (67,5)	50 F (73,5)	27 F (58,7)
Età in anni al primo sintomo, media (DS)	38,4 (15,7)	34,9 (12,5)	43,4 (14,4)
Età in anni alla puntura lombare, media (DS)	42,2 (15,9)	39,6 (13,4)	46,1 (14,3)
Tempo medio in mesi (DS) dal primo sintomo alla diagnosi	46 (66,3)	56,7 (94,6)	32,1 (62,4)

DS, deviazione standard; SM, sclerosi multipla; nSM, non sclerosi multipla.

Il valore è stato considerato positivo (kappa index+) se $\geq 6,49$ e negativo (kappa index-) se $< 6,49$. Il valore decisionale scelto è lo stesso di quello ottenuto in un precedente studio multicentrico italiano che ha visto coinvolto il Centro, equiparabile sia per metodiche analitiche che per criteri di selezione dei pazienti (14).

È stato poi valutato da neuroradiologi esperti il CVS, quando disponibili immagini di risonanza magnetica 3T in sequenze Susceptibility weighted imaging (SWI). La vena centrale intralasionale è stata definita secondo i criteri della North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative: la vena doveva attraversare il bordo della lesione in 1 o 2 punti e percorrere la lesione in equidistanza dai suoi bordi. Nelle lesioni ovoidali, la vena doveva seguire l'asse maggiore della lesione. Il CVS è stato considerato positivo (CVS+) quando la percentuale di lesioni presentanti una vena centrale è risultata superiore al 50% delle lesioni totali e negativo (CVS-) quando la percentuale è risultata inferiore al 50%. Sono state escluse le lesioni di dimensioni inferiori a 3 mm e le lesioni confluenti a causa della scarsa valutabilità.

Metodi statistici

Specificità, sensibilità, valore predittivo positivo (VPP), valore predittivo negativo (VPN), Receiver Operating Characteristic (ROC) curve, considerando un intervallo di confidenza pari al 95% (IC95%). Sono stati calcolati utilizzando SPSS 23.0 e Microsoft Excel 2021.

RISULTATI

La distribuzione dei biomarcatori liquorali kappa index e OCB nei due sottogruppi di pazienti è riportata nella Tabella 2: nel gruppo SM la maggior parte dei pazienti presenta OCB+ e kappa index+ (76,5%), mentre nel gruppo nMS la prevalenza è OCB- e kappa index- (58,7%).

Sensibilità, specificità, VPP e VPN sono stati calcolati per ciascun parametro del CSF e sono riportati nella Tabella 3.

Tabella 2

Distribuzione di kappa index e bande oligoclonali (OCB) nei pazienti con sclerosi multipla (SM) e non sclerosi multipla (nSM).

kappa index	OCB	SM	nSM
		(68 pazienti) numero - %	(46 pazienti) numero - %
Positivo		59 - 86,8	14 - 30,4
	Positivo	54 - 79,4	14 - 30,4
Positivo	Positivo	52 - 76,5	9 - 19,6
Positivo	Negativo	7 - 10,3	5 - 10,9
Negativo	Positivo	2 - 2,9	5 - 10,9
Negativo	Negativo	7 - 10,3	27 - 58,7

Tabella 3

Confronto tra kappa index, bande oligoclonali (OCB) e kappa index + bande oligoclonali (OCB).

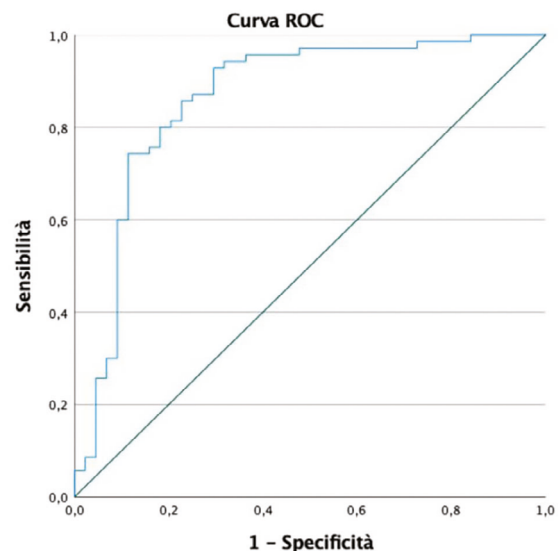
	Sensibilità (IC95%)	Specificità (IC95%)	VPP	VPN
kappa index	0,87 (0,79-0,95)	0,72 (0,59-0,86)	0,80	0,73
OCB	0,79 (0,71-0,89)	0,72 (0,59-0,86)	0,79	0,73
kappa index + OCB	0,77 (0,67-0,87)	0,84 (0,73-0,95)	0,77	0,87

VPP, valore predittivo positivo; VPN, valore predittivo negativo; IC95%, intervallo di confidenza al 95%.

L'inclusione del kappa index in aggiunta alle OCB migliora la specificità (0,84 *versus* 0,73).

Il kappa index per la diagnosi di SM ha mostrato un'area sotto la curva (AUC) di 0,863 e il valore decisionale scelto è pari a 4,97 (Figura 2).

È stata poi integrata l'analisi del CVS su sequenze RM-SWI 3T. In particolare, è stato analizzato un sottogruppo di 49 pazienti (31 SM e 18 nSM). Per quanto riguarda le nMS, 11/18 sono INDC e 7/18 sono NINDC.



Area sotto la curva

Variabile/i del risultato del test: K index

Area	Errore standard ^a	Sign. asintotica ^b	Intervallo di confidenza asintotica 95%	
			Limite inferiore	Limite superiore
,863	,040	,000	,785	,941

a. In base all'ipotesi non parametrica

b. Ipotesi nulla: true, area = 0,5

Figura 2
Curva ROC del kappa index

Il 64% dei pazienti SM e il 5,6% dei pazienti nSM sono risultati tripli positivi (OCB+, kappa index+ e CVS+) e il 3,2% dei pazienti SM e il 38,9% dei pazienti nSM sono risultati tripli negativi (OCB-, kappa index- e CVS-).

La sensibilità, la specificità, il VPP e il VPN sono stati calcolati per la combinazione dei dati radiologici e del liquor (CVS + kappa index e CVS + OCB) e per l'associazione di tali parametri considerati insieme. La combinazione di CVS e kappa index ha mostrato il miglior rapporto tra sensibilità e specificità rispetto agli altri (Tabella 4).

DISCUSSIONE

Sono numerose le evidenze che dimostrano la natura infiammatoria compartimentale della SM, come ad esempio l'analisi delle OCB eseguite su CSF, considerato il gold standard per la valutazione della sintesi intratecale di IgG. Negli ultimi anni, un altro indicatore di questa natura compartimentale della SM è risultato essere la misura delle k-FLC. Il kappa index, è un metodo di quantificazione delle k-FLC che riflette un'aumentata concentrazione delle k-FLC in sede intratecale dovuta ad una loro aumentata produzione *in loco* e non ad un passaggio dal compartimento vascolare per aumentata permeabilità della barriera emato-encefalica. Dal punto di vista del laboratorio, la misurazione dei livelli di k-FLC presenta vantaggi pratici rispetto all'esame delle OCB, come la completa automatizzazione della tecnica, il risultato quantitativo oggettivo finale e la minore dipendenza dall'esperienza del personale di laboratorio. Inoltre, secondo i dati pubblicati in numerosi studi, il kappa index raggiunge una sensibilità e una specificità paragonabili a quelle delle OCB per la diagnosi di SM (9).

Il valore soglia del kappa index di 6,49 qui utilizzato ha mostrato una sensibilità del 87% e una specificità del 72% per la diagnosi di SM. Valori di kappa index >6,49 sono presenti nell'86,8% dei pazienti SM e solo nel 30,4% dei pazienti nSM. Più del 10% di pazienti SM con OCB negative aveva elevati valori di kappa index, sottolineando l'importanza nell'utilizzo del kappa index in questa sottoclasse di soggetti, in accordo con numerosi studi (15,16,17).

Tabella 4
Confronto tra parametri radiologici e liquorali

	Sensibilità	Specificità	VPP	VPN
CVS	0,9	0,5	0,76	0,75
CVS + OCB	0,65	0,78	0,84	0,56
CVS + Kappa index	0,8	0,95	0,96	0,74
CVS + OCB + Kappa index	0,64	0,95	0,95	0,6

CVS, segno della vena centrale; OCB, bande oligoclonali; VPP, valore predittivo positivo; VPN, valore predittivo negativo.

Infatti, nonostante il kappa index e le OCB abbiano dimostrato la stessa specificità, il kappa index ha mostrato sensibilità e VPP più elevati rispetto alle OCB (Tabelle 2,3). La combinazione di kappa index e OCB ha mostrato un aumento della specificità e del VPN a discapito della sensibilità (Tabella 3).

Il valore decisionale utilizzato deriva dai dati di un altro studio multicentrico italiano che ha visto coinvolto il nostro centro SM in cui sono stati utilizzati gli stessi criteri di selezione dei pazienti e le stesse piattaforme analitiche per la misura delle k-FLC, suggerendo dunque la applicabilità di questo valore per la diagnosi di SM per gli utilizzatori del sistema analitico Optilite (Binding Site) (14). Tale valore è comunque in linea con quello ottenuto in altri studi: Presslauer et al. (18) hanno stabilito un valore di 5,9 in uno studio condotto su 438 pazienti e Leurs et al. (19) hanno calcolato un valore di 6,6 in un recente studio multicentrico condotto su 745 pazienti. Il valore di 4,97 calcolato mediante analisi della curva ROC (Figura 2) è ottenuto da una popolazione di 114 soggetti; la differenza di tale valore rispetto al valore di 6,49 utilizzato è in parte imputabile alla differente rappresentatività numerica del gruppo analizzato rispetto a quelli dei lavori sopracitati e ci aspettiamo un allineamento agli stessi ampliando la casistica.

Per quanto riguarda le λ -FLC, la letteratura riporta risultati discordanti (14,15) e il loro utilizzo nella pratica clinica non è ancora ben definito. Considerato che nella maggior parte dei pazienti le λ -FLC non sono misurabili nel CSF, non possiamo trarre conclusioni certe sulla loro effettiva utilità (15).

Molti autori suggeriscono che la determinazione della sintesi intratecale di k-FLC potrebbe essere utilizzata come esame di screening di prima linea nella SM prima ancora delle OCB. Crespi et al. (8) hanno individuato un valore soglia di 5,0 con livelli di sensibilità tali da poter proporre l'utilizzo del kappa index come esame biochimico di screening, all'interno di un algoritmo diagnostico che prevede, in successione, l'esecuzione della misura del kappa index e, solo in caso di risultato positivo, la ricerca delle OCB nel CSF. Più recentemente Hegen et al. (9) hanno pubblicato un consensus statement sull'utilizzo del kappa index nella diagnosi di SM e propongono un algoritmo (Figura 3) che considera due punti di valori decisionali e riporta i risultati in caso di valori chiaramente negativi o chiaramente positivi. Il valore basso dovrebbe garantire che i pazienti con un risultato negativo non abbiano segni di attività intratecale, mentre il valore più elevato dovrebbe identificare inequivocabilmente i pazienti con attività delle cellule B intratecali. Secondo gli autori la esecuzione delle OCB dovrebbe essere limitata ai soli casi di pazienti che hanno un kappa index all'interno della zona grigia (>2,4 o <20) (9).

L'applicazione retrospettiva di questo algoritmo alla nostra casistica di 114 pazienti (Figura 4) ha mostrato che l'11% dei pazienti con SM è stato perso dall'algoritmo stesso.

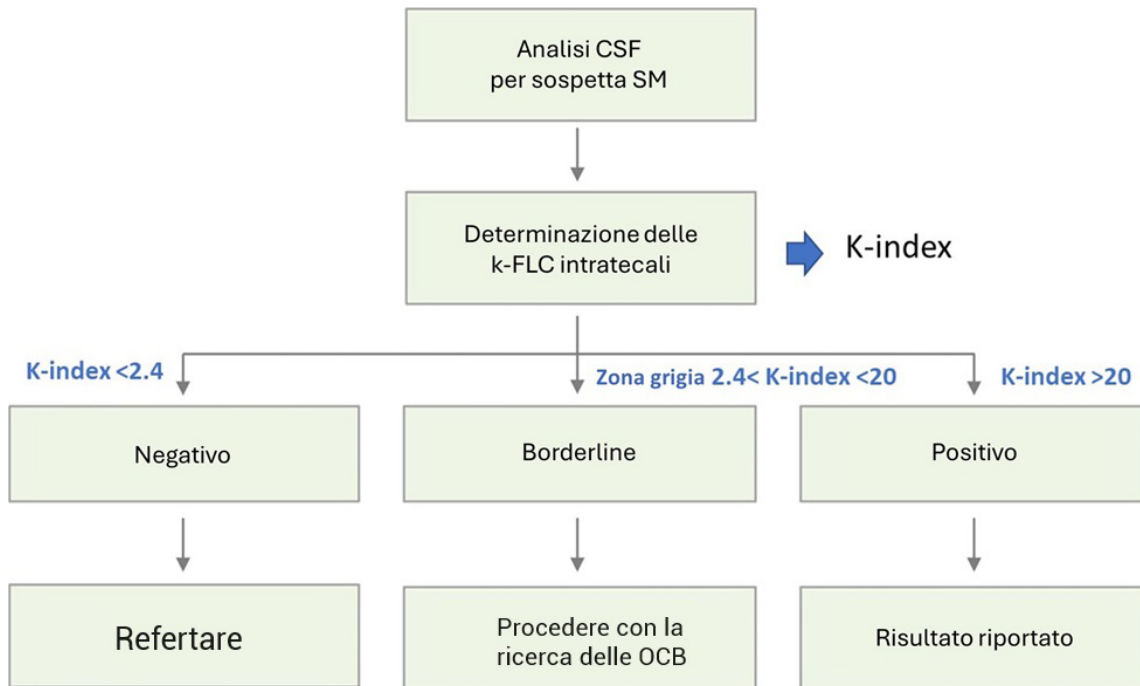


Figura 3
 Algoritmo tratto da Hegen et al. (9).
 CSF, Fluido Cerebrospinale; k-FLC, catene leggere kappa; OCB, bande oligoclonali; SM, sclerosi multipla.

Nel complesso, considerando che per il kappa index non abbiamo ancora un valore decisionale univoco e che le informazioni fornite da kappa index e OCB possono essere complementari, allo stato attuale l'approccio più informativo potrebbe essere quello di considerare il contributo di più biomarcatori piuttosto che utilizzare un test riflesso.

In questo contesto probabilmente l'integrazione di CVS, RMN e analisi dei biomarcatori del CSF potrebbe offrire un vantaggio nella identificazione dei pazienti con SM.

La SM è caratterizzata da lesioni focali sparse nel sistema nervoso centrale. Dal punto di vista patologico, le lesioni della sostanza bianca corrispondono a infiltrati infiammatori perivenulari costituiti principalmente cellule mononucleate che si accumulano e si distribuiscono nel SNC a seguito di ricorrenti ondate di invasione dal sangue periferico (12). La relazione fisica tra queste lesioni e le venule può essere visualizzata in RM tramite il CVS, un biomarcatore neuroradiologico con elevata sensibilità e specificità per la SM (11-12).

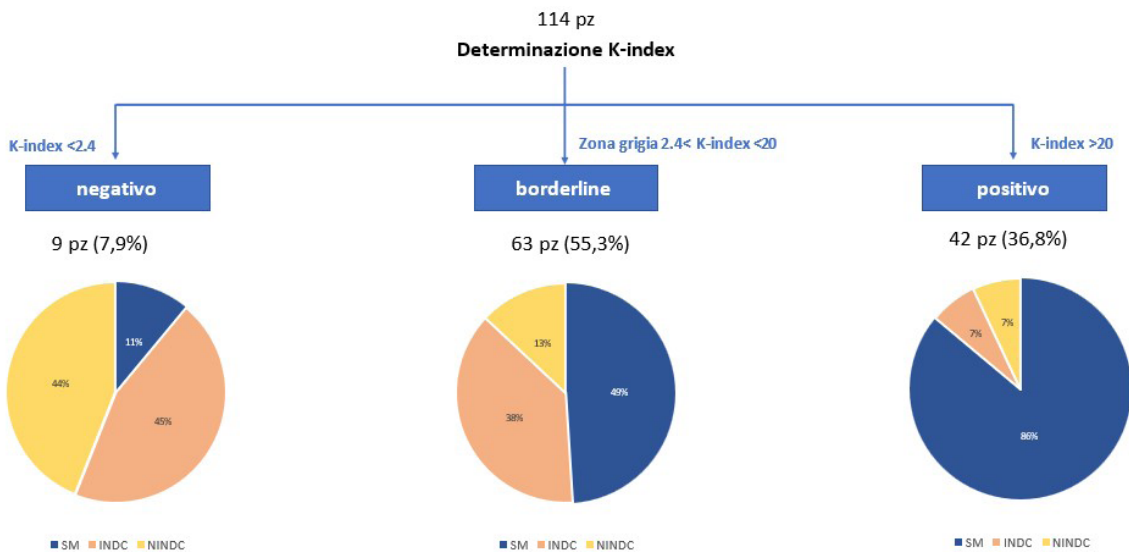


Figura 4
 Algoritmo di Hegen et al (9) applicato alla nostra casistica.

Nella nostra casistica siamo stati in grado di integrare le informazioni dei dati biochimici su CSF con i dati del CVS in un sottogruppo di 49 pazienti (31 SM e 18 nSM); dopo aver valutato tutte le possibili combinazioni di CVS con gli altri biomarcatori (kappa index e OCB), è risultato che la combinazione di CVS e kappa index ha mostrato il miglior rapporto tra sensibilità (80%) e specificità (95%) rispetto agli altri (Tabella 4). Il limite di questa analisi è rappresentato dal basso numero di pazienti con RMN 3T con sequenze SWI rendendo necessario l'ampliamento della casistica, ma i dati preliminari suggeriscono che l'integrazione di parametri radiologici come il CVS con biomarcatori liquorali, possa essere utile nella diagnosi di SM e nella diagnosi differenziale da altre patologie simili.

I nostri dati confermano dunque che il kappa index e le OCB hanno un'accuratezza diagnostica simile per la diagnosi di SM, nonostante il kappa index si sia dimostrato leggermente più sensibile delle OCB a parità di specificità. Pertanto il kappa index può essere in grado di rafforzare notevolmente la diagnosi di SM e la diagnosi differenziale tra SM e malattie simili. L'integrazione con parametri radiologici come il CVS si è dimostrata altrettanto utile nel work up diagnostico della SM ma saranno sicuramente necessari ulteriori studi per poter confermare questi dati.

CONFLITTO DI INTERESSE

Nessuno

BIBLIOGRAFIA

- Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* 2010;9:520-32.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17:162-73.
- Solomon AJ, Naismith RT, Cross AH. Misdiagnosis of multiple sclerosis: Impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice. *Neurology* 2019;92:26-33.
- Zipp F, Oh J, Fragoso YD, Waubant E. Implementing the 2017 McDonald criteria for the diagnosis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2019;15:441-5.
- Keren DF. Procedures for the evaluation of monoclonal immunoglobulins. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:126-32.
- Link H, Huang YM. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol* 2006;180:17-28.
- Link H. The value of cerebrospinal fluid immunoglobulin analysis in clinical neurology. *Riv Patol Nerv Ment* 1976;97:323-40.
- Crespi I, Vecchio D, Serino R, Saliva E, Virgilio E, Sulas MG, et al. K Index is a reliable marker of intrathecal synthesis, and an alternative to IgG Index in multiple sclerosis diagnostic work-up. *J Clin Med* 2019;8:446.
- Hegen H, Arrambide G, Gnanapavan S, Kaplan B, Khalil M, Saadeh R, et al. Cerebrospinal fluid kappa free light chains for the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Mult Scler* 2023;29:182-95.
- Menéndez-Valladares P, García-Sánchez M, Martínez M, De Veas Silva J, Bermudo Guitarte C, Izquierdo Ayuso G. Validation and meta-analysis of kappa index biomarker in multiple sclerosis diagnosis. *Autoimmun Rev* 2019;1:43-9
- Maggi P, Absinta M, Sati P, Perrotta G, Massacesi L, Dachy B, et al. The "central vein sign" in patients with diagnostic "red flags" for multiple sclerosis: A prospective multicenter 3T study. *Mult Scler* 2020;26:421-32.
- Maggi P, Absinta M, Grammatico M, Vuolo L, Emmi G, Carlucci G, et al. Central vein sign differentiates Multiple Sclerosis from central nervous system inflammatory vasculopathies. *Ann Neurol* 2018;83:283-94.
- Andersson M, Alvarez-Cermeño J, Bernardi G, Cogato I, Frederiksen J et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:897-902.
- Bernardi G, Biagioli T, Malpassi P, De Michele T, Vecchio D, Repice AM et al. The contribute of cerebrospinal fluid free light-chain assay in the diagnosis of multiple sclerosis and other neurological diseases in an Italian multicenter study. *Mult Scler* 2022 28:1364-72
- Ferraro D, Trovati A, Bedin R, Natali P, Franciotta D, Santangelo M, et al. Cerebrospinal fluid kappa and lambda free light chains in oligoclonal band-negative patients with suspected multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2020;27:461-7.
- Duranti F, Pieri M, Centonze D, Buttari F, Bernardini S, Dessi M. Determination of κFLC and κ Index in cerebrospinal fluid: a valid alternative to assess intrathecal immunoglobulin synthesis. *J Neuroimmunol* 2013;263:116-20.
- Senel M, Tumani H, Lauda F, Presslauer S, Mojib-Yezdani R, Otto M, et al. Cerebrospinal fluid immunoglobulin kappa light chain in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *PLoS One* 2014;9:e88680.
- Presslauer S, Milosavljevic D, Brücke T, Bayer P, Hübl W. Elevated levels of kappa free light chains in CSF support the diagnosis of multiple sclerosis. *J Neurol* 2008;255:1508-14.
- Leurs CE, Twaalfhoven H, Lissenberg-Witte BI, van Pesch V, Dujmovic I, Drulovic J, et al. Kappa free light chains is a valid tool in the diagnostics of MS: a large multicenter study. *Mult Scler* 2020;26:912-23.