

Le misura delle catene leggere libere nel liquor: uno strumento diagnostico in evoluzione

Emilio Ciusani¹, Maria Stella Graziani²

¹Dipartimento di Diagnostica e Tecnologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

²Sezione di Biochimica Clinica, Università di Verona

La scoperta delle alterazioni nel profilo immunoglobulinico nel liquido cerebrospinale (CSF) dei pazienti affetti da malattie neurologiche risale agli anni '70 del secolo scorso. Tali alterazioni sono state dimostrate tramite metodi elettroforetici influenzando profondamente l'approccio di laboratorio e la ricerca nel campo specifico, nonché la gestione dei pazienti. Così, l'analisi delle bande oligoclonali (BO) tramite isoelettrofocalizzazione e immunoblot delle IgG è diventata rapidamente l'esame di riferimento per la diagnosi della sintesi intratecale di immunoglobuline. La presenza di BO è entrata nei criteri diagnostici della sclerosi multipla (SM) già nel 1980 (1).

La determinazione delle catene leggere libere (FLC) nel CSF e il loro potenziale ruolo come marcatori di malattia nella SM hanno catturato l'attenzione della comunità scientifica già negli anni immediatamente successivi. Tuttavia, nonostante le promettenti segnalazioni presenti nella letteratura specialistica (2,3), questo parametro non ha ottenuto il successo sperato, in parte a causa della complessità della misura delle FLC, che all'epoca veniva eseguita tramite tecniche basate sull'utilizzo di isotopi radiomarcanti.

In anni più recenti, lo sviluppo di anticorpi mirati contro gli antigeni specifici delle FLC ha permesso l'introduzione di nuovi saggi immunochimici in turbidimetria e nefelometria in fase liquida, su siero e su liquor. Attualmente, la misura delle FLC nei due liquidi biologici e il calcolo dei loro indici rappresentano strumenti diagnostici rapidi, affidabili e utilissimi nella diagnostica delle malattie neurologiche. Un numero crescente di pubblicazioni, tra cui alcune recenti provenienti da gruppi italiani (4,5) nonché i due contributi presenti in questo numero di Biochimica Clinica (6,7) confermano l'utilità del rapporto FLC-kappa siero/CSF (kappa index) nella diagnosi della SM, con livelli di sensibilità e specificità paragonabili a quelli delle BO, ma con numerosi vantaggi pratici in termini di rapidità, affidabilità e riproducibilità dei risultati.

Il kappa index non è stato ancora formalmente introdotto nei criteri diagnostici per la SM anche a causa di una certa eterogeneità dei valori decisionali riportati nei vari studi e nelle modalità di calcolo dell'Index per il quale sono state proposte diverse opzioni.

Alcuni autori infatti esprimono il kappa index come rapporto del quoziente kappa CSF/siero ($Qk = \frac{FLC_{csf}}{FLC_{siero}}$) corretto per il danno di barriera emato-liquorale espresso come QAlb ($\frac{Alb_{csf}}{Alb_{siero}}$) analogamente a ciò che si fa per il calcolo dell'IgG-Index. Sono state proposte però anche altre modalità di calcolo che, seppur con formule non lineari diverse, fanno tutti ricorso al quoziente limite delle FLC-k (Qk_{lim}), cioè il valore massimo del Qk in funzione del QAlb (8).

Nonostante le similitudini tra il kappa index e le BO in termini di significato biologico e sensibilità diagnostica nella SM, i due esami non sono interscambiabili, ma piuttosto da considerare complementari: un aumento del kappa index potrebbe infatti derivare dalla sintesi intratecale di IgA, IgM e/o IgG, e non fornisce indicazioni sulla clonalità della produzione di immunoglobuline. Tuttavia, a differenza delle BO, il kappa Index fornisce una valutazione quantitativa che potrebbe essere preziosa nella valutazione dell'attività della malattia, mentre l'analisi delle BO è limitata alla indicazione della presenza o assenza delle bande stesse. D'altro canto, con la determinazione delle BO è possibile distinguere tra infiammazione sistemica con coinvolgimento del sistema nervoso centrale (pattern di tipo 3) dall'infiammazione intratecale isolata (pattern di tipo 2), mentre il kappa index non offre questa informazione. Nella diagnostica delle malattie neurologiche, tutte queste informazioni possono essere importanti.

Corrispondenza a: Emilio Ciusani, SSD Medicina di Laboratorio, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, via Celoria 11, 20133 Milano, E-mail e.ciusani@istituto-besta.it

Ricevuto: 23.04.2024

Accettato: 24.04.2024

Pubblicato on-line: 06.05.2024

DOI: 10.19186/BC_2024.021

In un recente studio su un gruppo di pazienti con encefalite autoimmune con esordio neuropsichiatrico, il kappa index e le BO hanno dimostrato una specificità analoga nell'identificare il processo infiammatorio del sistema nervoso centrale, ma il kappa index ha mostrato una sensibilità superiore (9).

La letteratura scientifica conferma la robustezza del kappa index, quindi forse è arrivato il momento di promuovere la sua introduzione nei criteri diagnostici della SM, tanto che al prossimo congresso della CSF Society (che si terrà a Barcellona a giugno di quest'anno) è previsto un dibattito sull'argomento (<http://www.neurochem.info/html/home>).

E il lambda index? Sebbene sembri consolidato che il lambda index non sia particolarmente rilevante nella diagnosi di SM, questo parametro potrebbe essere correlato ad altre patologie infiammatorie/infettive del SNC. Valori elevati di kappa index e lambda index sono stati descritti in pazienti con neuroborreliosi: in questo gruppo di pazienti, la specificità del lambda index era decisamente superiore a quella del kappa index (10). Valori elevati di lambda index sono stati recentemente riportati nelle infezioni virali del SNC (11). Naturalmente ulteriori ricerche saranno necessarie per confermare l'utilità di questo indice nella pratica clinica, ma i dati fino ad ora disponibili sono promettenti. SM a parte, è un fatto che mentre per molte malattie neurologiche si conosce la frequenza della presenza o assenza delle BO, ancora pochi dati sono disponibili per kappa index e lambda index.

Parte della difficoltà risiede nella non sempre ottimale sensibilità dei metodi attualmente in commercio. In un certo numero di campioni di CSF infatti non è possibile misurare con accuratezza la concentrazione delle FLC a causa di valori inferiori al limite di quantificazione (LoQ) del metodo. Per ovviare a ciò, alcuni laboratori hanno introdotto ulteriori punti di calibrazione abbassando il LoQ e permettendo così la misura in una più ampia percentuale di campioni (5). Per la risoluzione definitiva del problema è auspicabile un intervento da parte delle aziende produttrici.

Un rilevante obiettivo futuro dovrebbe essere una maggiore armonizzazione nella refertazione di questo parametro e possibilmente la formulazione di linee guida contenenti specifiche indicazioni; in questa direzione, il lavoro di Hegen et al. rappresenta un apprezzabile contributo (8).

Ulteriori ricerche e nuovi dati sperimentali sono dunque necessari per chiarire meglio il ruolo delle FLC nell'affascinante mondo della diagnostica neurologica. I contributi di Gioiello et al. (6) e di Rossi et al. (7) inclusi in questo numero della rivista rappresentano un ulteriore prezioso tassello alle necessarie conoscenze.

BIBLIOGRAFIA

1. Bauer H. IMAB-enquete concerning the diagnostic criteria for MS. In: Bauer H, Poser S, Ritter G, editors. *Progress in Multiple Sclerosis Research*. Berlin: Springer Verlag; 1980. p. 555–63.
2. DeCarli C, Menegus MA, Rudick RA. Free light chains in multiple sclerosis and infections of the CNS. *Neurology* 1987;37:1334–8.
3. Rudick RA, French CA, Breton D, Williams GW. Relative diagnostic value of cerebrospinal fluid kappa chains in MS: comparison with other immunoglobulin tests. *Neurology* 1989;39:964–8.
4. 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.
5. Michetti L, Maffina F, Ravasio R, Barcella V, Radaelli M, Chiudinelli L, et al. Free light chains as a reliable biomarker of intrathecal synthesis in the diagnosis of CNS inflammatory diseases. *J Neuroimmuno* 2023;379:578091.
6. Gioiello G, Lombardo F, Mangioni M, Limoncelli S, Canavese C, Mengozzi G, et al. Valutazione del kappa index nelle patologie infiammatorie del sistema nervoso centrale nella popolazione pediatrica. *Biochim Clin* 2024;48:155–62.
7. Rossi F, Di Cristinzi M, Aldinucci A, Murri A, Brogi M, Nardiello P, et al. Il kappa index nella gestione del paziente con sclerosi multipla: l'esperienza dell'Ospedale di Careggi. *Biochim Clin* 2024;48:163–9.
8. 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.
9. Bertram D, Tsaktanis T, Berthele A, Korn T. The role of intrathecal free light chains kappa for the detection of autoimmune encephalitis in subacute onset neuropsychiatric syndromes. *Sci Rep* 2023;13:17224.
10. Hegen H, Milosavljevic D, Schnabl C, Manowiecka A, Walde J, Deisenhammer F, et al. Cerebrospinal fluid free light chains as diagnostic biomarker in neuroborreliosis. *Clin Chem Lab Med* 2018;56:1383–91.
11. Gudowska-Sawczuk M, Czupryna P, Moniuszko-Malinowska A, Pancewicz S, Mroczo B. Free Immunoglobulin Light Chains in Patients with Tick-Borne Encephalitis: Before and after Treatment. *J Clin Med* 2021;10:2922.