

## Serumproteinelektrophorese, Immunfixation und Bestimmung der freien Leichtketten: Indikationen und Interpretation

L. Arlettaz, P.-Y. Lovey, C. Maniu, Zentralinstitut der Spitäler, Spital Wallis, Sitten

Im Jahr 2014 (1) sind die Diagnosekriterien für ein multiples Myelom (MM) aktualisiert worden. Zu den CRAB-Kriterien (Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsionen) sind die Biomarker hinzugekommen. Die Bestimmung der freien Leichtketten (FLK) ist ein Teil davon (Abb. 1). Wir stellen hier die Methoden für die Labor-Diagnose der Expansion klonaler Plasmazellen: Proteinelektrophorese (PEP), Immunfixation und Bestimmung der FLK.



Indolentes Myelom oder «Smoldering»: 1 der folgenden Kriterien, in Abwesenheit von Kriterien CRAB und/oder von erhöhtem Biomarker

- Monoklonales Serum IgG, IgA > 30 g/L
- Monoklonale Proteine im Urin > 500 mg/24 Stunden
- Monoklonale medulläre Plasmazytose zwischen 10 und 60 %

Abb. 1 : Kriterien gemäss IMWG, gemäss (3), adaptiert von (1)

**PEP der Serumproteine:** Migration sämtlicher Serumproteine - gemäss ihrer Ladung - auf Agarosegel. Rund fünfzehn Proteine sind «sichtbar», aufgeteilt auf 5 Fraktionen: (1) **Albumin**, (2) **Alpha1** (α1Antitrypsin, Orosomukoid, α1-Anti-Chymotrypsin), (3) **Alpha2** (Haptoglobin, Coeruloplasmin, α2-Makroglobulin, Gc-Globulin und α-Lipoprotein), (4) **Beta** (Transferrin, Hämopexin, β-Lipoprotein, C3-Komplement und (5) **Gamma** (IgG, IgA, IgM (IgD und IgE)).

**Indikationen:** einfache und günstige Technik, aber wenig spezifisch und nicht sehr sensibel. Die Verhältnisse zwischen den Fraktionen variieren je nach Erkrankung. Das Profil der Elektrophorese kann zum Beispiel an eine Leberzelleninsuffizienz, ein nephrotisches Syndrom, eine systemische Entzündung oder eine Hypogammaglobulinämie denken lassen. Auf der Grundlage der Elektrophorese kann auch der Verdacht auf eine monoklonale Gammopathie entstehen. Wenn die Elektrophorese isoliert durchgeführt wird, ist ihre Sensibilität für die Diagnose der monoklonalen Gammopathie mit rund 80% gering. Im Fall eines monoklonalen Spitzenwerts bei der PEP müssen eine Immunfixation und eine Bestimmung der FLK erfolgen (3).

**Immunfixation der Serumproteine:** parallel 5 Migrationen des Serums auf Agarosegel pro Patient, anschliessend Ansetzen der Antikörper Anti-IgG, -IgA, -IgM, (manchmal -IgD und -IgE), -kappa und -lambda auf jeder Migration. Mit diesen Antikörpern kann die Verteilung der IgG, IgA, IgM, kappa und lambda präzise visualisiert werden.

**Indikationen:** Suche nach Monoklonalität und Charakterisierung des Typs der monoklonalen Gammopathie. Die Sensibilität dieses Tests ist mit rund 90% höher als diejenige der PEP. Die nicht sekretierenden Myelome, welche nicht mit einer Überproduktion von kompletten Immunglobulinen in Verbindung stehen, sowie gewisse Leichtkettenmyelome können mit dieser Methode nicht sichtbar gemacht werden. Die Bestimmung der freien Leichtketten wird in diesen Fällen empfohlen (siehe unten).

**Bestimmung der freien Leichtketten:** möglich geworden durch die Entwicklung von Antikörpern, die nur gegen Epitope gerichtet sind, welche versteckt sind, wenn die Leichtkette mit der Schwereketten verbunden ist. Diese Epitope werden sichtbar, wenn die Leichtkette frei ist (Abb. 2). Die Bestimmung erfolgt durch die sehr sensible Methode der Nephelometrie (Nachweissschwelle: rund 1 und 3 mg/L für kappa bzw. lambda). Die physiologischen Raten der FLC betragen 3.3 bis 19.4 mg/L für die kappa und 5.7 bis 26.3 mg/L für die lambda. Diese Raten ergeben sich aus dem Gleichgewicht zwischen Produktion und Eliminierung. Die FLC werden im Verhältnis zu den kompletten Immunglobulinen im Überschuss produziert (rund 0.5 bis 1 g/T), aber sie werden rasch von den Nieren filtriert und dann in den proximalen Tubuli rückresorbiert und metabolisiert (Serum-Halbwertszeit 2-4 Std.). Unter physiologischen Bedingungen gibt es aufgrund der schwachen Sekretion in den distalen Harnwegen nur Spuren von FLK im Urin.

Die Bestimmung der FLK muss den absoluten Wert jeder FLK sowie das Verhältnis zwischen den 2 FLK berücksichtigen: Erhöhung der absoluten Werte ohne Änderung des Verhältnisses K/L: Entzündung, Infektion und Niereninsuffizienz (hier erhöhen sich die kappa etwas stärker als die lambda). Erhöhung der FLK mit Änderung des Verhältnisses K/L: im Fall einer Expansion der klonalen Plasmazellen. Ein Verhältnis K/L oder L/K >100 stellt gemäss (1) ein Diagnosekriterium für ein multiples Myelom dar.

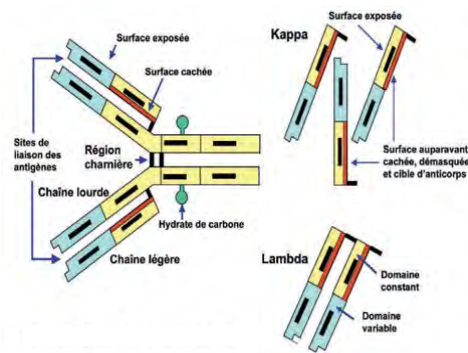


Abb 2 : freie Leichtketten, gemäss Forum Med Suisse 2012;12(29-30):585

**Indikationen:** Verdacht auf monoklonale Gammopathie, Nachkontrolle von behandelten multiplen Myelomen (Rückfälle oft nur mit der Erhöhung der FLK verbunden), Verdacht auf Amyloidose, periphere Polyneuropathie unklarer Ursach oder Nachweis von Niereninsuffizienz oder Anämie.

Zusammenfassend ermöglicht die Verbindung von zwei Methoden (Immunfixation und FLK) das Auffinden von 98% der monoklonalen Gammopathien. Die Suche nach Bence-Jones im Urin wird für die Diagnose von monoklonalen Gammopathien nicht mehr empfohlen. Einerseits ist das Sammeln von Urin über 24 Stunden nicht immer optimal und andererseits ist die Sensibilität der Bestimmung der FLK höher als die Bestimmung über den Urin (die Kapazität der Reabsorption der FLK durch die proximalen Tubuli beträgt rund 10-30 g/24Std.! Die FLK können also im Urin nicht vorhanden sein und im Serum stark erhöht sein).

### Wann nach einer monoklonalen Gammopathie suchen?

- Symptome, die an multiples Myelom erinnern (CRAB)
- Iterative Infektionen, Hypogammaglobulinämie (manchmal in Verbindung mit einem Leichtkettenmyelom)
- Nachweis einer Anämie
- Diskordanz zwischen einer erhöhten VS und einer normalen CRP
- Verdacht auf Amyloidose
- Unklare Niereninsuffizienz
- Autoimmunhämolytische Anämie
- Unklare Polyneuropathie
- Hyperproteinämie, Proteinurie
- Symptome, die an ein Syndrom erhöhter Viskosität denken lassen: Asthenie, Kopfschmerzen, Schwindel, Bewusstseinsstörungen
- Anomalie (Spitzenwert) bei einer Elektrophorese, die aus einem anderen Grund durchgeführt worden ist.

### Wie nach einer monoklonalen Gammopathie suchen?

Die Methode mit der höchsten Sensibilität besteht aus einer Immunfixation der Serumproteine und einer Bestimmung der FLK. Man kann auch eine PEP und eine Bestimmung der FLK anfordern. Diese Tests sind etwas weniger sensibel und benötigen anschliessend die Durchführung einer Immunfixation, um die monoklonale Gammopathie zu charakterisieren.

### Literatur

- Rajkumar SV et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:e538-48
- Willrich MAV and Katzmann JA. Laboratory testing requirements for diagnosis and follow-up of multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias. *Clin Chem Lab Med* 2016;54(6):907-919
- Dayer E, Arlettaz L. Des lettres de noblesse pour le dosage sérique des chaînes légères libres (CLL) Pipette. 2016;1:14-16

### Kontaktpersonen

Dr Lionel Arlettaz  
Dr Pierre-Yves Lovey  
Dr Christa Maniu

lionel.arlettaz@hopitalvs.ch  
pyves.lovey@hopitalvs.ch  
christa.maniu@hopitalvs.ch