

# Monoklonale Gammopathien: Anwendung des Freie-Leichtketten-Serumtests

Dr. Vincent Aubert<sup>a</sup>, Prof. Michel A. Duchosal<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Laboratoire de diagnostic, Service d'Immunologie et Allergie, CHUV

<sup>b</sup> Service et Laboratoire Central d'Hématologie, CHUV



Dr. Vincent  
Aubert



Prof. Michel A.  
Duchosal

Die Konzentration freier Leichtketten (FLC) im Serum ist ein relativ neuer Biomarker in der Diagnostik monoklonaler Gammopathien. In dieser Ausgabe des «Swiss Medical Forum» berichtet Dr. Rivier detailliert über deren Ursache, Diagnostik und klinische Relevanz. Tatsächlich wird durch den FLC-Serumtest eine genaue Bestimmung der Konzentration freier Kappa- oder Lambda-Leichtketten im Serum in mg/l möglich, die über Antikörper erfolgt, welche spezifisch nur FLC anhand ihrer Antigen-Determinanten (Epitope) erkennen. Letztere sind im intakten Immunglobulinmolekül im Innern versteckt, bei freien Leichtketten jedoch zugänglich.

Der FLC-Serumtest hat zur Hinterfragung der Gepflogenheiten bei der Anwendung des 24-Stunden-Urinstests geführt. Denn FLC sind nur im Urin nachweisbar, wenn sie in ausreichender Menge im Blut vorhanden sind, da sie erst nach glomerulärer Filtration und tubulärem Abbau (bzw. Rückresorption der Fragmente) im Urin vorliegen. Da die renalen Abbau-/Rückresorptionsprozesse sehr effektiv sind, bedarf es einer relativ hohen Konzentration von FLC im Blut, damit diese im Urin messbar sind. Diese Feststellung sowie die hohe Sensitivität der Methode zur FLC-Bestimmung im Serum zeigen die Leistungsfähigkeit des Tests bei der Behandlung von Patienten mit monoklonalen Gammopathien auf. Der Nachweis einer sehr hohen FLC-Konzentration (freie Lambda- oder Kappa-LK) im Serum kann nicht nur mit einem FLC-bildenden Plasmazellklon assoziiert sein, zum Beispiel einem multiplen Leichtkettenmyelom (MM) oder einer AL-Amyloidose, sondern ebenfalls, wenn auch weniger häufig, mit einem Plasmazellklon, der ein intaktes Immunglobulin produziert. Die letzte Beobachtung kann insbesondere damit erklärt werden, dass eine Plasmazelle bei der Synthese eines Immunglobulins mehr leichte als schwere Ketten produziert.

Der Nachweis von FLC im Serum ist demzufolge essentiell für die Diagnostik und Verlaufsbeurteilung von multiplen Leichtkettenmyelomen (Bence-Jones-Krankheit) und AL-Amyloidosen und wird bei der Mehrheit der Patienten mit Plasmazell-Dyskrasien angewendet. Dank der gesteigerten diagnostischen Sensitivität des FLC-Serumtests als Ergänzung zur Proteinelektrophorese und/oder Immunfixation/-subtraktion im Serum kann bei der Untersuchung auf ein MM auf eine Sammlung des 24-Stunden-Urins verzichtet werden. Bei der Verlaufsbeurteilung von Patienten mit MM und im Urin nachweisbaren monoklonalen Immunglobulinen wird eine 24-Stunden-Urinsammlung zur Durchführung einer Elektrophorese und/oder Immunfixation jedoch weiterhin empfohlen. Mit dem FLC-Serumtest kann auch bei Plasmazell-Dyskrasien mit geringer sekretorischer Akti-

vität oftmals die Produktion monoklonaler Proteine nachgewiesen werden [1]. Die Sensitivität der Methode ermöglicht bei diesen Erkrankungsformen eine bessere Diagnostik und vor allem eine genauere Verlaufskontrolle unter Therapie.

Es muss darauf hingewiesen werden, dass einzig die Kappa/Lambda-Ratio und insbesondere deren Verschiebung ( $<0,26$  oder  $>3,1$ ) einen Indikator für eine monoklonale FLC-Produktion darstellt, eine hohe FLC-Konzentration allein jedoch nicht zwingend auf eine Produktion monoklonaler Proteine hindeutet. Anhand des Tests ist keine Unterscheidung zwischen polyklonalen und monoklonalen freien Leichtketten möglich. Bei einigen Patienten, z.B. mit Autoimmunerkrankungen wie systemischem Lupus erythematodes, chronischen bakteriellen Infektionen wie Tuberkulose, entzündlichen Erkrankungen, insulinabhängigem Diabetes usw., können polyklonale freie Leichtketten im Serum vorliegen. So kann die Kappa/Lambda-Ratio verfälscht werden, wenn das monoklonale Protein nur in schwacher Konzentration im Serum vorhanden ist, während die Werte der intakten polyklonalen Immunglobuline normal oder leicht erhöht sind. Dies kann auch bei einer monoklonalen Gammopathie unspezifischer Signifikanz (MGUS) der Fall sein. In diesen Fällen wird die Durchführung einer Proteinelektrophorese empfohlen.

In den internationalen Empfehlungen wird für Patienten mit monoklonalen Gammopathien noch immer zur Anwendung der Proteinelektrophorese im Urin geraten. Aufgrund einiger aktueller Studienergebnisse geht der derzeitige Trend jedoch dahin, stattdessen einen FLC-Serumtest durchzuführen.

Sowohl Kliniker als auch Biologen müssen sich jedoch bewusst sein, dass der FLC-Serumtest eine äusserst sensitive Analysemethode mit einem Variationskoeffizienten von bis zu 20% zwischen verschiedenen Reagenschargen und einer nicht immer guten Linearität im Fall von Verdünnungen darstellt, was zu (häufig unterschätzten) Fehlinterpretationen bei der Diagnostik oder Verlaufsbeurteilung der Patienten führen kann [2]. Bei der Interpretation von Ergebnissen verschiedener Labore ist daher Vorsicht geboten. Deshalb wird dringend empfohlen, bei der Verlaufskontrolle der Patienten den FLC-Serumtest immer im selben Labor durchführen zu lassen. Um auf der sicheren Seite zu sein, sollte man dennoch bei FLC-Konzentrationen im Serum von  $<100$  mg/l eine Immunfixation im Urin (IFUR) durchführen lassen. Bei Patienten, die nach der Diagnostizierung eines MM oder einer AL-Amyloidose behandelt wurden, waren trotz einer normalen Kappa/Lambda-Ratio im Serum freie Leichtketten im Urin nachweisbar [3]. Dies hängt wahr-

scheinlich von einer geringeren Zahl der Antigen-Determinanten auf den FLC und einem höheren Vorkommen fehlerhafter Amyloid-Leichtketten ab. Dieses Beispiel zeigt die Notwendigkeit, den FLC-Serumtest und die IFUR in Kombination anzuwenden.

Der Labornachweis monoklonaler Gammopathien beruht demzufolge auf Strategien und Algorithmen unterschiedlicher Methoden der qualitativen und quantitativen Diagnostik. Der FLC-Serumtest sollte in Kombination mit der Proteinelektrophorese und Immunfixation im Serum sowie dem Test auf Bence-Jones-Proteine im Urin angewendet werden, um Ergebnisse, die einer klinischen Behandlung bedürfen, korrekt zu interpretieren.

---

**Korrespondenz:**

Prof. Michel A. Duchosal  
Service et Laboratoire Central d'Hématologie  
CHUV

[Michel.Duchosal\[at\]chuv.ch](mailto:Michel.Duchosal[at]chuv.ch)

---

**Literatur**

- 1 Dispenzieri A, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*. 2009;23:215–24.
- 2 Tate J, et al. Quantitative Serum Free Light Chain Assay – Analytical Issues. *Clinical Chimica Acta*. 2007;376:30–6.
- 3 Levinson SS. Complementarily of urine analysis and serum free light chain assay for assessing response treatment response: illustrated by three case examples. *Clinical Chimica Acta*. 2011;412:2206–10.