

MIGLIORAMENTO DEL MONITORAGGIO DELLE GAMMOPATIE MONOCLONALI MEDIANTE DOSAGGIO HEVYLITE™ DELLE IMMUNOGLOBULINE COMPLETE

Informazioni scientifiche

■ Autore

Dr Daniel Marchetti
Specialista FAMH in Immunologia Clinica

■ Introduzione

Hevylite™ (HLC) è un test che quantifica le immunoglobuline monoclonali complete (IgGκ, IgGλ, IgAκ, IgAλ, IgMκ, IgMλ), messe in evidenza in precedenza sotto forma di picco stretto all'elettroforesi delle proteine sieriche.

Il test quantifica, inoltre, la soppressione della sintesi delle immunoglobuline policlonali dello stesso isotipo e della catena leggera opposta, misurando così un fenomeno finora non quantificabile.

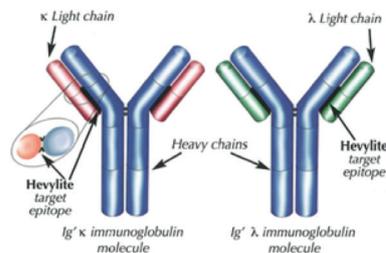
■ Contesto

Questo nuovo test fa parte del regolare monitoraggio delle gammopatie monoclonali.

Grazie a una performance superiore, esso mira a migliorare la stima della concentrazione delle immunoglobuline monoclonali mediante integrazione del picco presente all'elettroforesi delle proteine, finora considerato di default il migliore biomarcatore diagnostico. Quest'ultimo, infatti, resta critico da determinare, in particolare nei casi in cui l'immunoglobulina monoclonale è mascherata da un'altra frazione oppure presente in bassa concentrazione.

■ Metodo

Gli anticorpi policlonali Hevylite™ altamente specifici riconoscono i quattro epitopi unici alla giunzione tra catene pesanti e leggere delle immunoglobuline complete. Essi consentono, perciò, di eseguire i dosaggi individuali delle IgGκ, IgGλ, IgAκ, IgAλ, IgMκ, IgMλ e dei relativi rapporti IgGκ/IgGλ, IgAκ/IgAλ or IgMκ/IgMλ, precisando la concentrazione dell'immunoglobulina monoclonale indipendentemente dalle dimensioni e dal risultato dell'elettroforesi delle proteine sieriche.



■ Importanza clinica

Numerosi studi recenti hanno sottolineato l'importanza dei dosaggi HLC nei seguenti casi:

Controllo dei mielomi e monitoraggio della malattia residua:
Rapporto Ig κ/Ig λ anormale in 8 pazienti in remissione completa in una serie di 31 pazienti. In un paziente, si è potuta fermare la recidiva prima che l'immunofissazione diventasse positiva [1].

Prognosi del mieloma: L'associazione dei dosaggi HLC e beta-2-microglobulina costituisce un modello di stratificazione prognostica più discriminante rispetto alla classificazione dell'International Staging System [2].

Valutazione del rischio di progressione da MGUS a mieloma: Nel quadro di una MGUS IgG lambda, ad esempio, la soppressione della sintesi delle IgG kappa rappresenta un fattore di rischio indipendente di evoluzione patologica [3].

Strumento diagnostico rapido di una malattia delle catene pesanti: finora, la presenza di questa gammopatia monoclonale di scarsa frequenza poteva essere provata solo con una tecnica manuale lunga e delicata, l'immunoselezione.

■ Vantaggi e indicazioni del dosaggio Hevylite™

In caso di picco monoclonale difficile da quantificare, Hevylite™ offre:

- Una sensibilità superiore all'elettroforesi delle proteine sieriche per l'individuazione e il monitoraggio delle immunoglobuline monoclonali.

Si ricorda che la stima quantitativa del picco monoclonale all'elettroforesi è imprecisa al di sotto di 20 g/l [4].

- La quantificazione precisa delle immunoglobuline monoclonali in bassa concentrazione, invisibili all'elettroforesi (co-migrazione al livello di una delle frazioni elettroforetiche), come nel caso di circa il 50% delle IgA e il 5% delle IgM, monoclonali [1].

- Per la prognosi dei mielomi [1]:

- il monitoraggio preciso della risposta al trattamento
- la stima della malattia residua
- l'individuazione precoce di eventuali recidive.

- Per distinguere i pazienti affetti da macroglobulinemia di Waldenström tra coloro che presentano una gammopatia monoclonale di significato indeterminato (GMSI) o (MGUS) [5].

Il rapporto Igκ/Igλ:

- presenta un valore prognostico, in correlazione con la soppressione della sintesi dell'altra coppia dello stesso isotipo.

- non è interessato dalla volemia, dall'ematocrito e dalle alterazioni metaboliche che influenzano gli attuali test delle immunoglobuline sieriche.

- fornisce informazioni relative alla diminuzione della percentuale di cellule tumorali specifiche, rispetto alla soppressione delle plasmacellule non tumorali. La valutazione della riduzione del tumore facilita la stima dell'efficacia delle chemioterapie.



■ Complementarità dei dosaggi Freelite™ e Hevylite™

Freelite™ e Hevylite™ sono due marcatori indipendenti per il monitoraggio dei mielomi multipli: Freelite (FLC) per monitorare la produzione di catene leggere libere e Hevylite (HLC) per il monitoraggio delle Ig complete.

Il midollo osseo dei pazienti affetti da mieloma multiplo presenta dei cloni cellulari in grado di produrre:

- solo immunoglobuline complete,
 - solo catene leggere libere,
 - immunoglobuline complete e catene leggere libere,
- suggerendo che i dosaggi FLC e HLC sono complementari nel monitoraggio dell'evoluzione di queste patologie.

■ Diagnosi e controllo delle gammopatie monoclonali

- Elettroforesi delle proteine sieriche
- Immunofissazione/immunotipizzazione delle proteine
- Dosaggio delle immunoglobuline (IgG, IgA, IgM, IgD)
- Dosaggio delle catene leggere libere κ e λ
- Dosaggio delle immunoglobuline complete κ e λ

Nei casi in cui l'immuno-elettroforesi delle proteine mette in evidenza la presenza di una paraproteina e/o un rapporto κ/λ patologico, la determinazione delle corrispondenti immunoglobuline complete (Hevylite™) ha un valore diagnostico riconosciuto.^{[1][6]}

Queste analisi rappresentano dei marcatori biologici indipendenti e sono indicatori predittivi della progressione delle disglobulinemie monoclonali.

■ Valori attesi

SIERO NORMALE DI UN ADULTO (g/L)	MEDIA	MEDIANA	GAMMA 95 PERCENTILE
IgG κ	7.10	6.75	3.84 - 12.07
IgG λ	3.95	3.90	1.91 - 6.74
Rapport IgG κ /IgG λ	1.84	1.74	1.12 - 3.21
IgA κ	1.35	1.37	0.57 - 2.08
IgA λ	1.18	1.25	0.44 - 2.04
Rapport IgA κ /IgA λ	1.20	1.18	0.78 - 1.94
IgM κ	0.71	0.63	0.19 - 1.63
IgM λ	0.39	0.35	0.12 - 1.01
Rapport IgM κ /IgM λ	1.85	1.81	1.18 - 2.74

■ Per informazioni

Dr Daniel Marchetti 022 716 20 17
Specialista FAMH in Immunologia Clinica
daniel.marchetti@unilabs.com

■ Redazione

Dr Matthias Kaelin, CMO,
Direttore Medico

■ Riepilogo

• Le cellule mielomatose di uno stesso paziente possono produrre vari cloni cellulari in grado di sintetizzare immunoglobuline complete, catene leggere libere, oppure entrambe.

• Hevylite™ è un test diagnostico estremamente sensibile, utile per monitorare l'evoluzione in tutti gli stadi di sviluppo delle discrasie plasmocitarie (dalla MGUS fino al mieloma).

• Siccome i dosaggi Hevylite (immunoglobuline complete) e Freelite (catene leggere libere) individuano ciascuno dei biomarcatori indipendenti dell'attività della malattia, è importante monitorare i pazienti con entrambi i test.

• I rapporti HLC e FLC consentono la stratificazione dei pazienti con e senza malattia residua (MRD+ / MRD-). Inoltre, essi forniscono informazioni sull'efficacia del trattamento in corso e sulla strategia da adottare.

• Quando l'immunofissazione mette in evidenza un'immunoglobulina monoclonale e/o un rapporto κ/λ patologico, il dosaggio delle immunoglobuline complete rafforza il monitoraggio delle gammopatie monoclonali.

■ Prelievo

Siero (0,2 ml)

■ Prezzo

CHF 96.-

■ Riferimenti bibliografici

^[1] Immunoglobulin heavy/light chain ratios improve paraprotein detection and monitoring, identify residual disease and correlate with survival in multiple myeloma patients. Ludwig, H et al. Leuk (2013); 27 : 213-219

^[2] Prognostic utility of intact immunoglobulin Ig κ /Ig λ ratios in multiple myeloma. Bradwell A, Harding S et al. Leuk (2013); 27: 202-207

^[3] Suppression of uninvolved immunoglobulins defined by heavy/light chain pair suppression is a risk factor for progression of MGUS. Katzmann JA et al. Leuk (2013); 27:208-212

^[4] Long-Term Biological Variation of Serum Protein Electrophoresis M-Spike, Urine M-Spike and Monoclonal Serum Free Light Chain Quantification : Implications for Monitoring Monoclonal Gammopathies. Clin Chem (2011), 57 : 1687-1692.

^[5] Heavy/Light Chain Ratio as a Biomarker for Monitoring Patients with IgM Monoclonal Gammopathy and Anti-MAG Neuropathy. Planche V et al. J Hematol Thrombo Dis (2014), 2 :3

^[6] Ludwig H. in Myeloma Today Summer 2014 - MT143, 12