

# Freie kappa Immunglobulin-Leichtketten (kappaFLC) im Liquor

## Ein Schritt weiter für den quantitativen Nachweis einer intrathekalen Immunglobulin-Synthese

### Klinischer Hintergrund

Zahlreiche Studien berichten über eine vielversprechende hohe Empfindlichkeit der freien kappa Immunglobulin-Leichtketten (kappaFLC) im Liquor zum Nachweis einer intrathekalen humoralen Immunantwort. Diese ist insbesondere bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS) von diagnostischer Bedeutung, obgleich eine intrathekale Immunglobulin-Synthese auch bei anderen entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS) auftreten kann.

Die MS, auch Enzephalomyelitis disseminata genannt, ist eine der häufigsten neurologischen Autoimmunerkrankung des ZNS bei jungen Erwachsenen. Eine schnelle Diagnose ist besonders wichtig für das klinische Management von Patienten, da krankheitsmodifizierende Therapien im Frühstadium der Krankheit am effektivsten sind. Der Nachweis von intrathekalem Immunglobulin G, das von im ZNS ansässigen B-Zellen produziert wird, ist neben der Kernspintomographie ein wichtiger Teil der Zusatzdiagnostik für MS.

Als Goldstandard für den Nachweis einer intrathekalen IgG-Synthese gilt die qualitative Analyse von oligoklonalen Banden (OKB) im Liquor mittels isoelektrischer Fokussierung. Die OKB sind bei MS in ca. 95 % nachweisbar und somit hoch sensitiv. Für die frühen Phasen der MS ist aber die Sensitivität der OKB niedriger (70-80 %).

Mit der Entwicklung einer quantitativen nephelometrischen oder turbidimetrischen Proteinanalyse, gewannen die kappaFLC im Liquor neues Interesse. Laut mehreren Studien wurde in > 50 % aller MS-Fälle mit negativen OKB eine intrathekale kappaFLC-Synthese nachgewiesen.

### Das Wichtigste auf einen Blick

Die kappaFLC werden als vielversprechender Parameter zum Nachweis der intrathekalen Immunglobulin-Synthese angesehen, da die kappaFLC bei ähnlicher diagnostischer Sensitivität technisch weniger anspruchsvoll und kostengünstiger sind, als die isoelektrische Fokussierung bzw. die oligoklonalen Banden (OKB).

Trotz einer vergleichbar guten Sensitivität, können die kappaFLC die OKB noch nicht ersetzen. In bestimmten Fällen können diese aber ein unterstützender, quantitativer Parameter sein, z.B. in OKB-negativen MS-Fällen oder bei nicht eindeutigen OKB-Befunden.

### Freie Immunglobulin-Leichtketten

Die freien Immunglobulin-Leichtketten (FLC) sind „Nebenprodukte“ der Immunglobulin-Synthese durch B-Lymphozyten. Menschliche Immunglobulin-Moleküle enthalten zwei identische Schwereketten ( $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\gamma$  oder  $\mu$ ) und zwei identische Leichtketten, die als kappa- oder lambda-Isotypen existieren und durch kovalente Bindungen mit schweren Ketten verbunden sind. Während der Produktion von intakten Immunglobulinen, produzieren Plasmazellen einen Überschuss an kappa- und lambda-Leichtketten, die als FLC sekretiert werden. Aufgrund der hohen fraktionierten Ausscheidung und des Katabolismus der Nieren beträgt die Halbwertszeit von FLC im Humanserum nur wenige Stunden. Stattdessen ist bei Liquor die Clearance langsamer und sogar ein geringer Anstieg der FLC kann erkennbar sein.

Der kappa-Typ der FLC, die vorwiegend als Monomer (22 kDa) im Blut und Liquor zirkulieren, gewann in der Neurologie eine größere diagnostische Relevanz als sein immunologischer Partner, der lambda-Typ der FLC.

## Indikation

Eine intrathekale Immunglobulin-Synthese ist eine klinisch häufige und diagnostisch wichtige Fragestellung. Sowohl im Rahmen einer Autoimmunerkrankung (wie MS) als auch im Rahmen einer Infektion (wie eine virale oder eine bakterielle Meningitis) kann es zu einer Immunglobulin-Synthese kommen. In beiden Fällen ist die schnelle und zuverlässige Diagnostik wichtig.

Die Bestimmung der kappaFLC im Liquor ist eine schnelle und zuverlässige Methode, welche aktuell komplementär zur isoelektrischen Fokussierung bzw. OKB zum Nachweis einer intrathekalen IgG-Synthese angewendet wird.

## Befundbewertung

Es gibt verschiedene Ansätze zur Bestimmung der intrathekalen kappaFLC-Fraktion. Die gebräuchlichste Methode ist die Berechnung des Liquor/Serum-Quotienten unter Bezugnahme auf Albumin Liquor/Serum Quotienten (QKFLC/QAlb), den sogenannten **kappaFLC-Index**.

Kürzlich entwickelte Prof. Reiber und Kollegen, im Gegensatz zum nicht-physiologischen linearen Index, eine theoretisch und empirisch fundierte **hyperbolische Funktion**, ähnlich seiner gut etablierten hyperbolischen Funktion für die Immunglobuline G, A, M - mit dem Ziel, die diagnostische Sensitivität und Spezifität für die Bestimmung einer intrathekalen kappaFLC zu verbessern. Ähnlich wie bei Reiber-Diagrammen für die intrathekale Synthese von Immunglobulinen kann angenommen werden, dass der Liquor/Serum-kappaFLC-Quotient (Q-kappaFLC) über der hyperbolischen Grenzlinie Q-kappaFLC(lim) liegt.

Für die Diagnose von MS weist die quantitative kappaFLC-Analyse, ähnlich wie die OKB, eine Sensitivität von > 90 % auf.

## Hinweise zu Präanalytik und Abrechnung

<b>Probenmaterial</b>	0,5 ml Liquor und 0,5 ml Serum (gleichzeitige Abnahme!)				
<b>Probentransport</b>	Standardtransport (Postversand möglich)				
<b>Methode</b>	Nephelometrie				
	<b>EBM</b>		<b>GOÄ</b>	<b>1,0-fach</b>	<b>1,15-fach</b>
<b>kappaFLC im Serum</b>	32446	12,60 €	A3741	11,66 €	13,41 €
<b>kappaFLC im Liquor</b>	32446	12,60 €	A3741	11,66 €	13,41 €
<b>Albumin im Serum</b>	32435	3,40 €	3735	8,74 €	10,05 €
<b>Albumin im Liquor</b>	32435	3,40 €	3735	8,74 €	10,05 €

### Autoren:

Doctor-medic R. Mara, MVZ Labor Ravensburg  
Prof. Dr. med. H. Tumani, RKU Ulm, Fachklinik für Neurologie Dietenbronn

### Literatur:

- Lumbalpunktion und Liquordiagnostik, Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, DGN 2019
- M.Senel, F.Mojib-Yezdani, U.Braisch, F.Bachhuber, J.Lewerenz, A.Ludolph, M.Otto, H.Tumani, CSF Free Light Chains as a Marker of Intrathecal Immunoglobulin Synthesis in Multiple Sclerosis: A Blood-CSF Barrier Related Evaluation in a Large Cohort. *Frontiers in Immunology*, 2019, Volume 10, Article 641
- M.Senel, H.Tumani, F.Lauda, S.Presslauer, R. Mojib-Yezdani, M.Otto, J.Brettschneider, Cerebrospinal Fluid Immunoglobulin Kappa Light Chain in Clinically Isolated Syndrome and Multiple Sclerosis, *Plos one*, 2014, Volume 9
- H.Reiber, D.Zeman, P.Kusnierova, E.Mundwiler, L.Bernasconi, Diagnostic relevance of free light chains in cerebrospinal fluid - The hyperbolic reference range for reliable data interpretation in quotient diagrams. *Clinica Chimica Acta* 497 (2019) 153-162
- P.Schwenkenbecher, F.Konen, U.Wurster, T.Witte, S.Gingele, K.Sühs, M.Stangel, T.Skripuletz, Reiber's Diagram for Kappa Free Light Chains: The New Standard for Assessing Intrathecal Synthesis? *Diagnostics* 2019, 9, 194
- G.Hassan-Smith, L.Durant, A.Tsentemidou, L.Assi, J.Faint, S.Kalra, M.Douglas, S.Curnow, High sensitivity and specificity of elevated cerebrospinal fluid kappa free light chains in suspected multiple sclerosis, *Journal of Neurology* 276 (2014) 175-179

Stand: November 2020

**Ihr Ansprechpartner:**  
**Fachärzte für Laboratoriumsmedizin**  
**Abteilung Immunologie**  
E-Mail: [info@labor-gaertner.de](mailto:info@labor-gaertner.de)  
Telefon: +49 751 502 0