



Ospedale Fatebenefratelli "S. Giovanni Calibita"

Isola Tiberina" Piazza Fatebenefratelli 1 00186 Roma

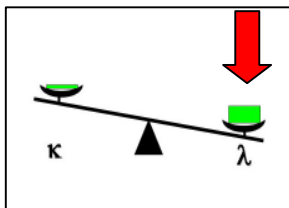
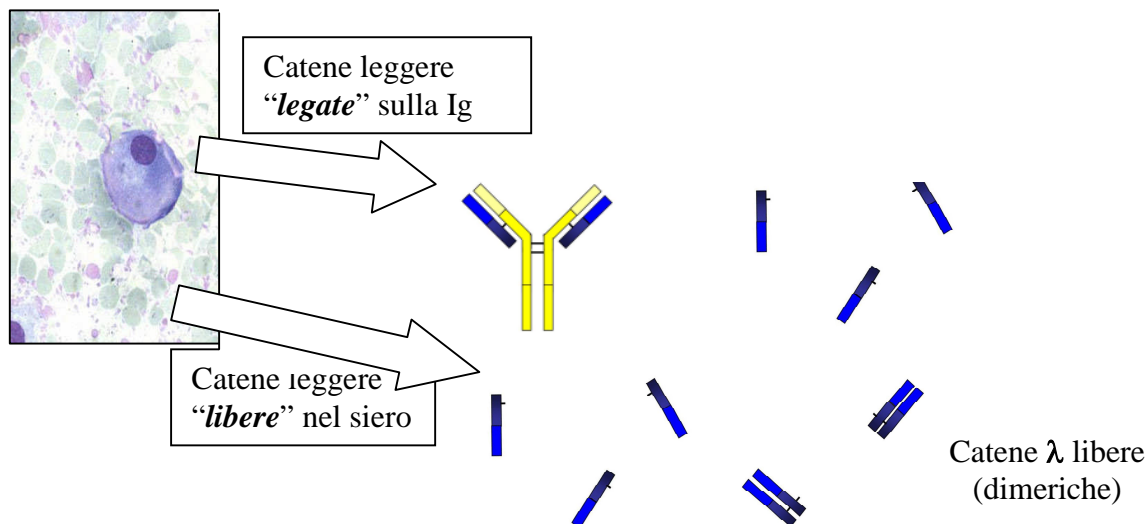
Ambulatorio per lo studio ed il follow up delle amiloidosi sistemiche e delle gammopatie monoclonali

Presidio di riferimento regionale per le Malattie rare D.G. Regione Lazio n 655 del 19 settembre 2008 ai sensi dell'art. 5 comma 1, lettera b) del Decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124" ed ai requisiti previsti all'art. 2, comma 2, e art. 5, commi 1,2,3,4 del Decreto Ministero Sanità 18 maggio 2001, n. 279-

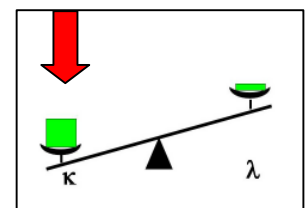
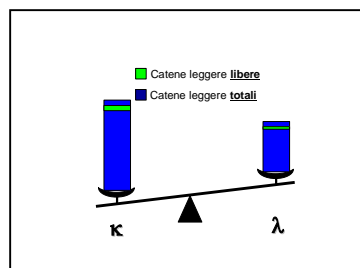
Le catene leggere libere sieriche (FLC o Free Light Chains) Metabolismo e loro uso nella pratica clinica

Nel midollo osseo e nei linfonodi vengono prodotte le catene leggere (L.C. o **Light Chains**) che in gran parte vengono "montate" per formare le immunoglobuline complete e in piccola parte vengono prodotte in eccesso, in forma libera, (**Free Light Chains**). Quando si chiede al laboratorio il "dosaggio delle catene leggere" solitamente ci viene dato il dosaggio delle catene leggere totali (somma delle LC che sono "legate" sulle Ig complete + le CL libere)
La produzione giornaliera di FLC (free light chains), nel midollo osseo e linfonodi, è di circa **500 mg/die**

Le catene κ (cromosoma 2) sono monomeriche mentre le catene λ (cromosoma 22) sono dimeriche.



Eccesso di catene leggere libere λ
FLC ratio $< 0,26$



Eccesso di catene leggere libere κ
FLC ratio $> 1,65$

| <i>Valori di riferimento</i> | | | |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------|
| <i>Free</i> Ligth Chains (FLC) sieriche | | <i>Total</i> Light Chains (TLC) sieriche | |
| | <i>Valori normali</i> | | <i>Valori normali</i> |
| κ libere | 0,73 mg/dl (0,33 -1,94) 7,3 mg/l (3,3 -19,4 mg/l) | κ totali | 252,0 mg/dl 2520 mg/l |
| λ libere | 1,2 mg/dl (0,57 -2,63) 12,7 mg/l (5,7 -26,3mg/l) | λ totali | 143,0 mg/dl 1430 mg/l |
| ratio κ/λ | 0,26-1,65 | | |
| <i>Eccesso patologico di FLC λ</i> | | <i>Eccesso patologico di FLC κ</i> | |
| FLC ratio < 0,26 | | FLC ratio > 1,65 | |

Le FLC arrivano rapidamente al rene ove vengono filtrate dal glomerulo e totalmente riassorbite in poco tempo nel tubulo prossimale, in condizioni normali (le catene κ in 2-4 ore e le catene λ in 3-6 ore).

N.B. la rimozione di una IgG richiede 21 giorni.

In corso di mieloma multiplo con grave insufficienza renale la rimozione delle catene leggere può prolungarsi fino a 2-3 giorni.

In condizioni normali, anche se tutte le FLC vengono riassorbite nel tubulo prossimale (processo così efficiente che riesce a riassorbire fino a 10.000-30.000 mg/die di FLC), una piccola quantità di FLC (5-10 mg/die) si ritrova nelle urine (prodotta forse dalla superficie mucosa della parte distale del nefrone e dell'uretra assieme alle IgA secretorie, parte del sistema di difesa mucoso verso le infezioni urinarie).

Se i tubuli prossimali dei nefroni sono danneggiati, le FLC filtrate dal glomerulo possono non essere completamente riassorbite dal tubulo e piccole quantità si ritrovano nelle urine (le FLC monomeriche κκ, per le loro più piccole dimensioni, vengono metabolizzate tre volte più rapidamente delle FLC dimeriche λλλλ).

Dato che la produzione di catene κκ libere è doppia rispetto alle catene λ, la rimozione più rapida (2-4 h) assicura che la concentrazione sierica di esse [κ = 7,3 mg/l] (range 3,3 - 19,4) sia comunque circa il 50% più bassa delle catene λlibere [λ = 12,7 mg/l] (range 5,7 -26,3).

A causa del caratteristico riassorbimento nel tubulo prossimale, la quantità di FLC nelle urine, anche quando la produzione midollare è considerevolmente aumentata (come si osserva nelle patologie plasmacellulari), è più dipendente dalla funzione renale che dalla sintesi tumorale. Come conseguenza la concentrazione delle FLC nel siero e nelle urine può essere simile durante le prime fasi dell'evoluzione di un mieloma ma, quando la sintesi di FLC supera i 10-30 g/die (più di 30 volte la produzione normale) c'è un'eccesso di proteinuria .

Le FLC che superano le capacità di riassorbimento del tubulo prossimale entrano nel tubulo distale e possono causare infiammazione o precipitare in forma di cristalli. Questi a loro volta possono bloccare il flusso urinario causando la morte dei rispettivi nefroni.

La concentrazione sierica delle FLC pertanto aumenta e sono i nefroni residui che devono provvedere al loro metabolismo con un circolo vizioso che accelera il danno renale con successivo ulteriore incremento delle FLC sieriche. Questo processo ne allunga l'emivita cosicché la concentrazione sierica aumenta rapidamente , mentre l'escrezione urinaria si riduce man mano che peggiora l'insufficienza renale.

Negli ultimi stati della malattia il livello delle FLC nel siero e nelle urine diverge (vedi grafico) : mentre l'aumento della concentrazione sierica delle FLC indica progressione di

malattia, la diminuzione della concentrazione urinaria delle FLC può erroneamente suggerire stabilità o miglioramento della malattia.

L'inevitabile conclusione è che nei pazienti con gammopatie monoclonali il dosaggio della concentrazione delle FLC nel siero è preferibile a quello della concentrazione delle FLC nelle urine.

Interpretazione dei risultati del dosaggio delle catene leggere libere (FLC) sieriche

| Kappa | Lambda | κ/λ ratio | Interpretazione |
|--------------|---------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Normale | Normale | Normale | Siero normale |
| Basso | Basso | Normale | Funzione midollare ridotta, senza CM |
| | | Alto | Gammopatia monoclonale |
| | | Basso | |
| | Normale | Normale | Siero normale |
| | | Basso | Gammopatia monoclonale |
| Alto | Basso | | |
| Normale | Basso | Alto | Siero normale |
| | | Normale | |
| | Normale | Alto | Gammopatia monoclonale |
| | | Basso | |
| | Alto | Normale | Ig policlonale o insufficienza renale |
| | | Basso | Gammopatia monoclonale |
| Alto | Basso | Alto | Gammopatia monoclonale |
| | | Alto | Gammopatia monoclonale |
| | Normale | Normale | Ig policlonale o insufficienza renale |
| | | Normale | |
| | Alto | Alto | Gammopatia monoclonale con insufficienza renale |
| | | Basso | |

Attualmente in molti laboratori di analisi cliniche quando si richiede "il dosaggio delle catene leggere" viene effettuato il dosaggio delle catene leggere totali e non delle catene leggere libere che, al momento non sono ancora state inserite nel tariffario regionale delle analisi di laboratorio previste dal Servizio Sanitario e per le quali è indicata l'esenzione (nei casi previsti) o una partecipazione alla spesa.

Le FLC, secondo le attuali conoscenze, rispetto alle catene leggere totali, possono offrire alcuni vantaggi nell'applicazione clinica, perché il loro dosaggio:

- Permette di rilevare quantitativi di catene leggere molto piccole
- Consente una valutazione precoce del reale equilibrio della produzione delle catene leggere
- Risente in modo poco significativo di un'alterata funzionalità renale
- Permette una precoce valutazione della risposta alla terapia
- Identifica una recidiva in modo più rapido di altri marker di malattia
- Identifica molto bene il passaggio da MGUS a smoldering myeloma