

## ORIGINAL

### Valor diagnóstico del cociente de cadenas ligeras libres de inmunoglobulinas en suero en las gammopatías monoclonales de significado incierto

Carmen Bermudo<sup>a,i</sup>, M.<sup>a</sup> Cruz Cárdenas<sup>b,i</sup>, Mariano Cortés<sup>c,i</sup>, María Fernández<sup>d,i</sup>,  
Cecilia Martínez-Brú<sup>c,i</sup>, David Pérez Surribas<sup>e,i,\*</sup>, Teresa Rodríguez<sup>f,i</sup>,  
Carmen Valldecabres<sup>g,i</sup>, José Antonio Viedma<sup>h,i</sup> y Edgar Zapico<sup>c,i</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Bioquímica, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

<sup>b</sup> Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

<sup>c</sup> Servei de Bioquímica, Hospital Universitari Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

<sup>d</sup> Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Carmen y Severo Ochoa, Asturias, España

<sup>e</sup> Laboratori Pasteur, Andorra la Vella, Andorra

<sup>f</sup> Servicio Análisis Clínicos, Hospital Universitario Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

<sup>g</sup> Servicio de Bioquímica, Hospital Universitario La Ribera, Alzira, Valencia

<sup>h</sup> Laboratorio de Análisis Clínicos, Hospital General y Universitario de Elche, Elche, Alicante, España

<sup>i</sup> Comisión de Proteínas de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC)

Recibido el 12 de septiembre de 2011; aceptado el 31 de diciembre de 2011

Disponible en Internet el 23 de febrero de 2012

#### PALABRAS CLAVE

Cadenas ligeras  
libres;  
Gammopatías  
monoclonales;  
Mieloma

#### Resumen

**Introducción:** La medida de la concentración de las cadenas ligeras libres de inmunoglobulinas en suero proporciona información clínicamente relevante en el diagnóstico, pronóstico y monitorización de pacientes con mieloma múltiple (MM) y con gammopatías monoclonales de significado incierto (GMSI). En este trabajo se ha calculado el valor predictivo negativo (VPN) del cociente kappa/lambda libres ( $\kappa/\lambda$ ) en un suero incluido dentro del rango diagnóstico (0,26–1,65), además de establecer unos nuevos valores discriminantes con un VPN del 100% en el grupo de pacientes estudiado.

**Material y métodos:** La medida de la concentración de cadenas ligeras libres en suero se realizó por nefelometría en 157 muestras de pacientes diagnosticados de MM o GMSI y se calculó el cociente  $\kappa/\lambda$  libres.

**Resultados:** El área bajo la curva de rendimiento diagnóstico para el cociente  $\kappa/\lambda$  libres fue de 0,885 en los pacientes con gammopatías con isotipo kappa y 0,879 en pacientes con gammopatías con isotipo lambda. El VPN para un cociente  $\kappa/\lambda$  libres entre 0,26 y 1,65 fue del 92%. Utilizando un intervalo de 0,36–1,0 se alcanzó un VPN del 100%.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [d.perez@laboratoripasteur.com](mailto:d.perez@laboratoripasteur.com) (D. Pérez Surribas).

**KEYWORDS**

Free-light chains;  
Monoclonal  
immunoproliferative  
disorders;  
Multiple myeloma

**Conclusiones:** La modificación del rango diagnóstico de 0,26-1,65 del cociente  $\kappa/\lambda$  libres por el comprendido entre 0,36 y 1,0, podría ser útil para obviar la realización de un aspirado de médula ósea en pacientes con criterios clínicos y analíticos de GMSI.

© 2011 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Diagnostic value of serum immunoglobulin free light chains ratio in monoclonal gammopathies of undetermined significance

**Abstract**

**Background:** Measurement of immunoglobulin free light chains provides relevant clinical information for the diagnosis, prognosis and monitoring of multiple myeloma (MM) and monoclonal gammopathies of undetermined significance (MGUS). We evaluated the negative predictive value (NPV) of a serum free kappa to lambda ( $\kappa/\lambda$ ) ratio included within the described reference range (0.26–1.65) and also set cut-off points for the ratio in order to ensure a 100% NPV.

**Methods:** Serum concentration of free light chains was measured by nephelometry in 157 individuals diagnosed as having MM or MGUS, and the free  $\kappa/\lambda$  ratio was calculated.

**Results:** The area under the curve of the free  $\kappa/\lambda$  ratio was 0.885 in the kappa type gammopathies subgroup, and 0.879 for the lambda subgroup. The NPV for a free  $\kappa/\lambda$  ratio between 0.26 and 1.65 was 92%. Using cut-off points of 0.36 and 1.0 for the ratio, achieved a 100% NPV.

**Conclusions:** A change from the cut-off point 0.26–1.65 to 0.36–1.0 for the free  $\kappa/\lambda$  ratio could be useful in order to avoid performing a bone marrow aspirate in patients with MGUS clinical and laboratory criteria.

© 2011 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

Las alteraciones linfoproliferativas monoclonales incluyen un amplio rango de enfermedades. Las gammapatías monoclonales de significado incierto (GMSI o MGUS) son las más frecuentemente diagnosticadas. La detección, identificación y cuantificación de la proteína monoclonal presente en cada una de las alteraciones es fundamental tanto para el diagnóstico como para el pronóstico y monitorización de la enfermedad<sup>1</sup>.

Diversos estudios han demostrado el potencial de la medida de la concentración de las cadenas ligeras libres kappa y lambda en suero en el manejo de las alteraciones linfoproliferativas, particularmente para la confirmación de la remisión completa estricta en pacientes con mieloma múltiple (MM) y para el pronóstico (cociente kappa/lambda libres) de todas las discrasias de células plasmáticas en el momento del diagnóstico<sup>2-8</sup>. Así, se han publicado varios trabajos en los que se evalúa la relevancia clínica tanto de la concentración de cadenas ligeras libres en suero como de su cociente ( $\kappa/\lambda$ ) en el diagnóstico de MM juntamente con la electroforesis de proteínas en suero y la inmunofijación (IF), inmunosustracción (IS) o inmunotipado (IT)<sup>2,9-13</sup>.

El objetivo de este estudio fue evaluar la sensibilidad y especificidad diagnósticas de la medida basal de la concentración de cadenas ligeras libres en suero y de su cociente en el momento de la detección del componente monoclonal en pacientes con GMSI y en pacientes con MM. Así mismo, evaluar el valor predictivo negativo de un cociente  $\kappa/\lambda$  libres dentro del rango diagnóstico publicado, además de establecer un nuevo rango con un valor predictivo negativo del 100%.

**Material y métodos**

Se incluyeron muestras de suero de pacientes de 6 centros hospitalarios (Hospital Carmen y Severo Ochoa, Cangas de Narcea, Asturias; Hospital Clínico San Carlos, Madrid; Hospital General y Universitario, Elche, Alicante; Hospital Universitario de La Ribera, Alzira, Valencia; Hospital Universitario Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas; Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona) con diagnóstico de GMSI o MM realizado según criterios clínicos estándar<sup>1</sup>. Las muestras se congelaron a -20 °C y se descongelaron en una sola ocasión para la cuantificación de las cadenas ligeras libres<sup>14</sup>. El resto de los procedimientos analíticos se realizó previamente a la congelación. El periodo de inclusión fue de 23 meses (febrero 2007 a diciembre 2008).

Para ambos grupos diagnósticos, se incluyeron únicamente nuevos pacientes diagnosticados (sintomáticos o no) antes del inicio de cualquier tratamiento.

En el grupo de GMSI se incluyeron pacientes de al menos un año de evolución desde el diagnóstico en el que no se evidenciaron procesos linfoproliferativos ni componentes monoclonales transitorios o enfermedades autoinmunes o infecciosas asociadas.

En el grupo de MM se excluyeron pacientes con mieloma de cadenas ligeras o mieloma de inmunoglobulinas intactas con presencia de componente monoclonal en suero de cadenas ligeras libres identificado por IF, IS o IT.

La medida de la concentración de las cadenas ligeras libres se centralizó en 3 centros y se realizó mediante nefelometría en un analizador ProSpec (Siemens Healthcare, Marburg, Alemania) utilizando reactivos FreeLite (The Binding Site, Birmingham, Gran Bretaña). Los 3 centros utilizaron los mismos lotes de reactivos, calibradores y controles

**Tabla 1** Características demográficas y analíticas de los pacientes incluidos en el estudio

	MM	GMSI
n	72	85
Hombre/Mujer	38/34	39/46
Edad (años) - mediana/rango	71/41-93	67,4/28-90
Creatinina ( $\mu\text{mol/L}$ ) - mediana/rango	94,6/54-864	79,9/27-115
$\beta_2$ -microglobulina (mg/L) - mediana/rango	4,5/1,5-35,2	2,4/0,27-4,5
Albumina (g/L) - mediana/rango	36,8/17-47	41,4/29,6-50
Componente monoclonal (g/L) - mediana/rango	35,5/3,7-98	12,4/2,0-30,6
Isotipo kappa libre, n	43	46
Isotipo lambda libre, n	29	39

	Isotipo kappa	Isotipo lambda	Isotipo kappa	Isotipo lambda
Kappa libre (mg/L)- mediana/rango	82,7/13,9-1.870	7,7/1,1-64,1	28,7/10,1-506	11,5/1,1-38,2
Lambda libre (mg/L)-mediana/rango	6,9/0,28-24,6	180/24,1-8530	12,8/1,5-85	36,5/8,2-1.440
Cociente $\kappa/\lambda$ libres-mediana/rango	19,2/1,01-589,9	0,02/0,000-0,36	2,4/0,8-216,2	0,35/0,01-2,3

GMSI; gammapatia monoclonal de significado incierto; MM:mieloma múltiple; n:número de casos.

para minimizar la variabilidad analítica. Así mismo, la calibración, control interno y análisis de las muestras se realizaron el mismo día. Los reactivos, calibradores y controles fueron provistos por The Binding Site.

El análisis de los datos se realizó teniendo en cuenta los valores de referencia recomendados por el fabricante (kappa libre 3,3-19,4 mg/L; lambda libre 5,7-26,3 mg/L;  $\kappa/\lambda$  0,26-1,65) y publicados previamente<sup>2</sup>.

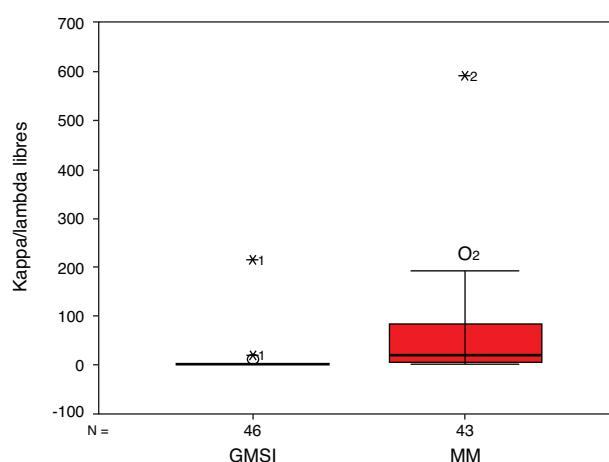
Se estimó la sensibilidad y especificidad diagnósticas, y el valor predictivo positivo y negativo. Además se estimaron las áreas bajo las curvas de rendimiento diagnóstico (AUC). El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el software SPSS 17.0 (Illinois, EE.UU.).

## Resultados

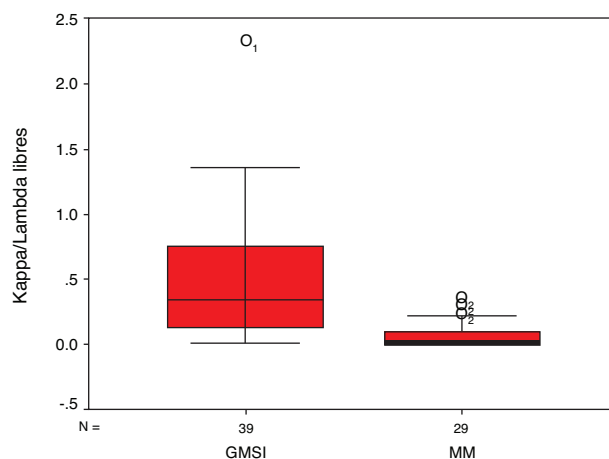
Ciento ochenta y dos pacientes cumplieron los criterios de inclusión del estudio. Después de la revisión de los datos clínicos y de laboratorio, se excluyeron 25 por falta de algún dato clave quedando una muestra de 157 pacientes. La [tabla 1](#) resume las principales características de los pacientes clasificados según su grupo diagnóstico. No se observaron diferencias en los parámetros estudiados. Las [figuras 1 y 2](#) muestran los diagramas de caja de los cocientes  $\kappa/\lambda$  libres.

Las características diagnósticas de la medida de la concentración de las cadenas ligeras libres se evaluaron asociando los pacientes según el isotipo de cadena ligera identificada por inmunofijación en cada grupo de pacientes (GMSI o MM). En las gammopatías kappa, el AUC fue de 0,816 (IC 95% 0,726 a 0,907) para la concentración sérica de cadenas kappa libres y de 0,885 (IC 95% 0,812 a 0,959) para el cociente  $\kappa/\lambda$  libres ([fig. 3](#)). En las gammopatías lambda, el AUC fue de 0,834 (0,738 a 0,929) para la concentración sérica de cadenas lambda libres y de 0,879 (IC95% 0,799 a 0,958) para el cociente  $\kappa/\lambda$  libres ([fig. 4](#)).

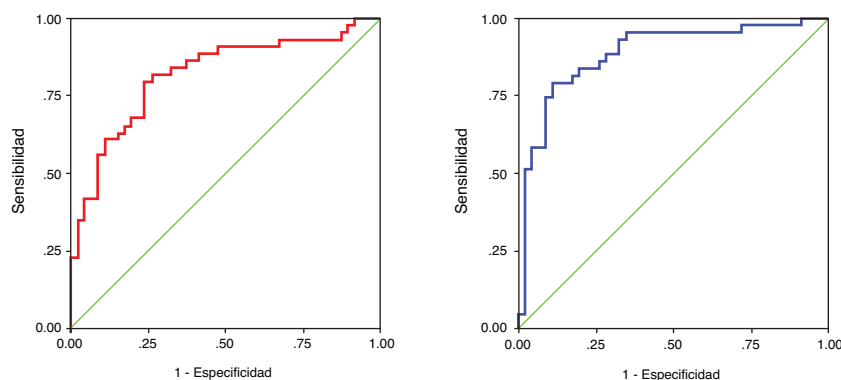
Teniendo en cuenta unos valores discriminantes de 0,26-1,65 para el cociente  $\kappa/\lambda$  libres, la sensibilidad y especificidad diagnósticas y los valores predictivos positivo y negativo para el conjunto de pacientes fueron respectivamente de 95,8, 42,4, 58,4 y 92%. En el caso de los valores



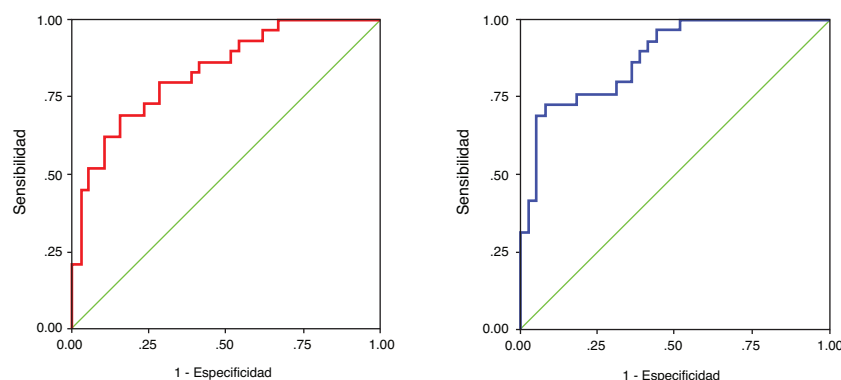
**Figura 1** Diagrama de caja del cociente  $\kappa/\lambda$  libres en gammopatías kappa. GMSI: gammapatia monoclonal de significado incierto; MM: mieloma múltiple.



**Figura 2** Diagrama de caja del cociente  $\kappa/\lambda$  libres en gammopatías lambda. GMSI: gammapatia monoclonal de significado incierto; MM: mieloma múltiple.



**Figura 3** Curvas de rendimiento diagnóstico en gammopatías kappa. Izquierda: AUC kappa libre. Derecha: AUC cociente/lambda libres. AUC: área bajo la curva de rendimiento diagnóstico.



**Figura 4** Curvas de rendimiento diagnóstico en gammopatías lambda. Izquierda: AUC lambda libre. Derecha: cociente kappa/lambda libres. AUC: área bajo la curva de rendimiento diagnóstico.

discriminantes 0,36–1,0, estos mismos parámetros fueron 100, 27,0, 53,7 y 100% respectivamente.

## Discusión

El diagnóstico diferencial entre MM y GMSI raramente ofrece dudas diagnósticas ya que habitualmente el MM presenta signos y síntomas clínicos en el momento de su detección. En el caso de MM asintomático, el diagnóstico se realiza por la confirmación de un infiltrado de células plasmáticas en la médula ósea. Además, en los pacientes sin signos o síntomas clínicos, la concentración sérica del componente monoclonal y la presencia de proteinuria de Bence-Jones ayuda a su diagnóstico diferencial.

El cociente  $\kappa/\lambda$  libres podría utilizarse como una alternativa diagnóstica al aspirado de médula ósea en gammopatías monoclonales de nuevo diagnóstico juntamente con la electroforesis de proteínas séricas, la IF y la cuantificación del componente monoclonal. Sin embargo, en nuestra serie de pacientes, 3/72 pacientes (4,2%) fueron falsos negativos.

Se ha descrito anteriormente que la medida de la concentración de cadenas ligeras libres en suero y el cálculo del cociente  $\kappa/\lambda$  tiene valor pronóstico de evolución de GMSI hacia MM (pacientes con cociente  $\kappa/\lambda$  libres fuera del intervalo 0,26–1,65). El diagnóstico de GMSI necesita demostrar un infiltrado por células plasmáticas en médula ósea

inferior al 10%<sup>3</sup>. Por ello, la confirmación de que la medida de la concentración de cadenas ligeras libres en suero puede identificar estos pacientes supondría la sustitución del aspirado medular, que es una técnica diagnóstica invasiva.

En nuestra serie de pacientes, el valor predictivo negativo del cociente  $\kappa/\lambda$  libres para el diagnóstico de evolución de GMSI a MM fue del 92%. Con el fin de obtener un valor predictivo negativo del 100%, debería usarse un valor discriminante para el cociente  $\kappa/\lambda$  libres de 0,36–1,01. Obviamente, la utilización de este intervalo disminuiría la especificidad diagnóstica hasta límites poco razonables (27,0%), aunque para los pacientes con GMSI que presentarían un cociente fuera del intervalo de referencia (falso positivo) no representaría ninguna variación en la estrategia diagnóstica ya que la realización de aspirado de médula ósea es una práctica habitual. Katzmann et al.<sup>14</sup> describieron un valor predictivo negativo idéntico para el intervalo 0,3–1,2, parecido al propuesto en nuestro estudio.

En definitiva, el uso de un cociente  $\kappa/\lambda$  libres 0,26–1,65 tendría un valor pronóstico en los pacientes con GMSI<sup>3</sup>, mientras que el empleo de un cociente  $\kappa/\lambda$  libres de 0,36–1,01 permitiría excluir la realización de un aspirado medular para un significativo número de estos pacientes.

Las conclusiones de este trabajo deberán ser verificadas por nuevos estudios que incluyan un mayor número de pacientes.

## Financiación

Los envases de reactivos FreeLite fueron cedidos por The Binding Site España (calle Balmes 243, 4º 3ª, 08006 Barcelona).

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

The Binding Site España.

## Bibliografía

1. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*. 2003;121:749–57.
2. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, SanMiguel J, Ludwig H, Hajek R, et al., on behalf of the International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group guidelines for serum free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*. 2009;23:215–24.
3. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ, Bradwell AR, Clark RJ, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2005;106:812–7.
4. Van Rhee F, Bolejack V, Hollmig K, Pineda-Roman M, Anaissie E, Epstein J, et al. High serum free light chain levels and their rapid reduction in response to therapy define an aggressive multiple myeloma subtype with poor prognosis. *Blood*. 2007;110:827–32.
5. Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JQ, Therneau TM, Larson D, Benson J, et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood*. 2008;111:785–9.
6. Drayson M, Tang LX, Drew R, Mead GP, Carr-Smith H, Bradwell A. Serum free light chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. *Blood*. 2001;97:2900–2.
7. Jagannath S. Value of serum free light chain testing for the diagnosis and monitoring of monoclonal gammopathies in haematology. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2007;7:518–23.
8. Dispenzieri A, Zhang L, Katzmann JA, Zinder M, Blood E, DeGoey R, et al. Appraisal of immunoglobulin free light chain as a marker of response. *Blood*. 2008;111:4908–15.
9. Katzmann JA, Dispenzieri A. Screening algorithms for monoclonal gammopathies [Editorial]. *ClinChem*. 2008;54:1753–5.
10. PehlerAp, Gulbrandsen N, Kierulf P, Urdal P. Quantitation of serum free light chains in combination with protein electrophoresis and clinical information for diagnosing multiple myeloma in a general hospital population. *ClinChem*. 2008;54:1823–30.
11. Katzmann JA, Kyle RA, Benson J, Larson DR, Snyder MR, Lust JA, et al. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *ClinChem*. 2009;55:1517–22.
12. Harding SJ, Mead GP, Bradwell AR, Berard AM. Serum free light chain immunoassay as an adjunct to serum protein electrophoresis and immunofixation electrophoresis in the detection of multiple myeloma and other B-cell malignancies. *ClinChem Lab Med*. 2009;47:302–4.
13. Katzmann JA, Abraham RS, Dispenzieri A, Lust JA, Kyle RA. Diagnostic performance of quantitative  $\kappa$  and  $\lambda$  free light chain assays in clinical practice. *ClinChem*. 2005;51:878–81.
14. Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, Bryant S, Lymp JF, Bradwell AR, et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free  $\kappa$  and free  $\lambda$  immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *ClinChem*. 2002;48:1437–44.