

Utilidad diagnóstica del Índice Kappa en Esclerosis Múltiple

Los ensayos FreeLite son pruebas altamente sensibles y específicas para determinar cadenas ligeras libres kappa y lambda que forman parte de la estructura de la inmunoglobulina, junto con las cadenas pesadas que definen los distintos isotipos de las Inmunoglobulinas. Se basan en anticuerpos policlonales purificados y adheridos a proteínas de látex que nos permiten determinar cadenas ligeras libres (CLL) kappa y cadenas ligeras libres (CLL) lambda.

Se ha demostrado en numerosos estudios que el análisis cuantitativo de las CLL kappa podría ser de gran ayuda en la predicción de la evolución del Síndrome Neurológico Aislado (SNA) que suele ser el primer brote clínico que puede derivar en el diagnóstico de Esclerosis Múltiple (EM). La EM es la enfermedad inflamatoria crónica desmielinizante más común del sistema nervioso central (SNC) causante de una discapacidad importante en población adulta joven. Afecta a 2,3 millones de personas, siendo más prevalente en personas de raza blanca del norte de Europa y EEUU, y afectando más frecuentemente a mujeres. En el curso de la enfermedad, algunos pacientes se verán afectados mínimamente y otros progresarán de manera desigual debido a la heterogeneidad en la expresión fenotípica de la enfermedad.

Mediante las técnicas de imagen es posible detectar y demostrar las lesiones en la materia blanca del cerebro, siendo una herramienta fundamental utilizada por los neurólogos. También se ha vuelto a incluir en los criterios de Mc Donald el estudio de Bandas Oligoclonales (BOC) IgG en líquido cefalorraquídeo (LCR), siendo el perfil analítico del LCR clave en la confirmación del diagnóstico definitivo, puesto que apoya los hallazgos encontrados en la clínica del paciente. Estos criterios permiten establecer el diagnóstico de EM con solo un episodio clínico, y sin necesidad de resonancia magnética. En el análisis del LCR de pacientes con EM se han encontrado concentraciones elevadas de inmunoglobulinas, así como la presencia de BOC en más del 90 % de los pacientes. Además, se utiliza la prueba de potenciales evocados (PE), que es un estudio electrofisiológico empleado para medir la capacidad de respuesta del SNC a los estímulos visuales, somatosensoriales y auditivos aportando información valiosa en el diagnóstico de esta patología.

En la actualidad no existen biomarcadores que nos permitan identificar a todos los afectados por EM, si bien es cierto que se encuentran descritos en la literatura biomarcadores útiles en diagnóstico y pronóstico para diferenciar formas clínicas, e incluso respuesta al tratamiento. Un biomarcador óptimo tendría que ser sensible, específico, reproducible y estable en el tiempo. Uno de estos marcadores apoyado por numerosos estudios, y que se está evaluando de manera rutinaria en algunos hospitales de referencia, son las CLL kappa en LCR y el cálculo del índice kappa (IK) que definiremos en este documento.

Catlab Informa

En condiciones patológicas la producción de CLL está aumentada, y su análisis puede ayudar, ya que hay diversos estudios que demuestran que la producción de **CLL kappa >0.53 mg/L** en LCR, apoyando el diagnóstico de EM y probando la producción de síntesis intratecal de CLL permitiendo predecir la conversión de SNA a EM clínicamente bien definida.

La búsqueda de biomarcadores capaces de predecir el diagnóstico y el curso de la enfermedad es, por tanto, esencial para iniciar el tratamiento y para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas en las formas progresivas. La Resonancia Magnética (RM) ha mejorado mucho el manejo de pacientes con EM, si bien no es capaz de diferenciar entre las formas clínicas. Otros criterios paraclínicos como las BOC, además de requerir pruebas invasivas, carecen de especificidad durante las etapas tempranas de la enfermedad, y tampoco sirven para discriminar entre formas clínicas. Este hecho es importante, ya que para las formas progresivas no se dispone de tratamientos eficaces en la actualidad, y la mayoría de las terapias utilizadas producen efectos adversos en los pacientes.

En nuestro laboratorio, recientemente, disponemos de la determinación del **Índice Kappa** que, además de la determinación de CLL kappa en LCR y suero, también analiza la concentración de albúmina en suero y LCR, considerando la rotura de la barrera hematoencefálica (BHE), incrementando la precisión y permitiendo reducir los falsos positivos por alteración grave de la BH. La ecuación es la siguiente:

IK=(CLL κ en LCR/ CLL κ en suero)/(albúmina en LCR/albúmina en suero)

Lo medimos en aquellos pacientes con sospecha de EM, realizándose en paralelo con las BOC, disponiendo del resultado el mismo día que se reciben las muestras en el laboratorio, con la ventaja que esto supone para el clínico en el enfoque diagnóstico y en la toma de decisiones terapéuticas.

En estudios recientes se ha visto que un índice kappa incrementado (**Índice Kappa > 10,62**) predice la conversión de SNA a EM con una especificidad del 95,7%, y una sensibilidad del 93,1%. También se ha observado que aquellos pacientes con SNA con índice kappa > 10,62 tienen una probabilidad de conversión a EM mayor que los pacientes con un índice kappa inferior (Menéndez-Valladares P, 2015).

Una de las principales ventajas que presenta la determinación de CLL mediante turbidimetría o nefelometría es que son métodos con buena linealidad y reproducibilidad, son cuantitativos, automatizables y no dependen de la habilidad y experiencia del personal de laboratorio en la interpretación, por ejemplo de las BOG IgG o aquellas más complejas como las BOC IgM. Esto permite que puedan estandarizarse y emplearse de forma rutinaria en los laboratorios clínicos.

Según los resultados que hemos obtenido hasta ahora en la determinación del IK podemos confirmar lo publicado en la literatura, que lo define como un parámetro con una excelente concordancia frente al estudio de BOC y una sensibilidad y especificidad del 91,7 y del 100% en el diagnóstico de EM en una serie de pacientes testados en

Catlab Informa

nuestro laboratorio, si bien, son necesarios más estudios para validar el punto de corte con pacientes de nuestra población.

Por tanto, existe una necesidad urgente en identificar y predecir la evolución de los pacientes con EM para permitir un abordaje precoz y específico del tratamiento que, si bien no cura la enfermedad, pueda frenar el avance de la discapacidad. Y en este sentido, la determinación del IK puede aportar un valor considerable, según numerosas publicaciones y la experiencia propia en el Área de Inmunología, en el manejo de esta patología desmielinizante cada vez más prevalente.

Bibliografía:

- *Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria.* Alan J Thompson, Brenda L Banwell, et al.
- *2017 McDonald diagnostic criteria: A review of the evidence.* N McNicholas a, M Hutchinson , C McGuigan , J.Chataway, et al
- *Free kappa light chains in cerebrospinal fluids a biomarker to assess risk conversion to multiple sclerosis.* P Menéndez-Valladares, MI García-Sánchez, et al.
- *Cerebrospinal fluid free kappa light chains and kappa index perform equal to oligoclonal bands in the diagnosis of multiple sclerosis.* Mikael Christiansen, Mikkel Carstensen Gjelstrup, Morten Stilund, Tove Christensen, Thor Petersen and Holger Jon Møller*
- *Validation and meta-analysis of kappa index biomarker in multiple sclerosis diagnosis.* Paloma Menéndez-Valladares, María Isabel García-Sánchez

Arturo Garijo
Resident Análisis Clínicos
CATLAB

Paco Pujalte
FEA Inmunología
CATLAB
