

CADEIAS LEVES LIVRES - FREELITE®

Eficiência no diagnóstico das gamopatias

As cadeias leves livres de imunoglobulinas monoclonais (CLLs) são um importante marcador diagnóstico para gamopatias monoclonais e, por mais de 150 anos, a presença da proteína Bence Jones na urina foi o principal indicador da produção monoclonal de CLLs. No entanto, durante na última década, houve uma mudança de paradigma com a disponibilidade de imunoenaios automatizados que medem independentemente as cadeias leves livres kappa (κ) e lambda (λ) no soro. Embora existam outras técnicas de medição, várias diretrizes de sociedades científicas citam especificamente os estudos com o ensaio Freelite®, sobre o qual tratamos nesse informativo.

O que é o ensaio Freelite®?



É um teste de anticorpos policlonais séricos para gamopatias monoclonais, incluindo o mieloma múltiplo (MM), que mede as cadeias leves livres (CLLs) kappa e lambda das imunoglobulinas.

O MM é o segundo tipo mais comum de doença hematológica maligna (neoplasia de células plasmáticas), caracterizada por proliferação anormal de células plasmáticas na medula óssea.

São métodos para a confirmação do diagnóstico do mieloma múltiplo:

- Paciente com MM sintomático (mais de 10% dos plasmócitos na medula óssea + proteína monoclonal no sangue ou na urina + presença de um ou mais os seguintes sintomas: anemia, lesões ósseas líticas, hipercalcemia, insuficiência renal).
- Análise do mielograma, eletroforese e imunofixação de proteínas séricas e urinárias, medição sem soro concentração de cadeia leve. (Hungria VT et al, 2013)

A pesquisa de cadeias leves livres monoclonais séricas deve ser feita ao diagnóstico e tem valor prognóstico para as diversas formas de neoplasia de células plasmáticas. Será anormal em dois terços dos pacientes com MM que têm imunofixação sérica e urinária negativas. O ensaio de cadeias leves livres mede os níveis de kappa e lambda livres com anticorpos policlonais dirigidos contra aqueles epítomos que estariam escondidos se a cadeia leve estivesse ligada à pesada.

Quando o Freelite® está indicado?

Recomendado pelo guia brasileiro e pela portaria número 708 do Ministério da Saúde aprovada em 06 de agosto de 2015, no diagnóstico, monitoramento e prognóstico para pacientes com MM e outras.

Em resumo, o teste fornece resultados rápidos e altamente sensíveis, desempenhando um importante papel em:

- **Diagnóstico de gamopatias monoclonais:** Mieloma múltiplo de cadeia leve (MMCL); Mieloma múltiplo de imunoglobulina intacta (MMII); Mieloma múltiplo assintomático (MMA); Mieloma múltiplo não secretor (MMNS); Amiloidose (AL); Gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI).
- **Monitoramento da terapêutica:** Os pacientes que apresentam uma resposta completa após o tratamento e são avaliados pelo imunofenotipagem e CLLs ou imunofixação podem apresentar um melhor desfecho do que os que apresentam uma resposta parcial (Hungria VT et al, 2013).
- **Prognóstico:** Análise de pacientes com risco de progressão de MM assintomático (MMA) ou gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI), para MM ou outras doenças mais graves como a amiloidose.

Cadeias leves livres *versus* cadeias leves totais

O ensaio de cadeia leve livre em soro (Freelite®) são anticorpos policlonais purificados altamente sensíveis e específicos. O epítipo alvo é específico para cadeias leves kappa livre (k) e lambda livre (λ) que circulam como monômeros e dímeros e não são ligadas às cadeias pesadas das imunoglobulinas. Por outro lado, os ensaios de cadeias leves totais NÃO são sensíveis para a detecção de distúrbios plasmáticos associados às cadeias leves, porque a relação κ/λ mede imunoglobulinas que, quando agregadas, podem ocultar as cadeias leves livres.

O ensaio Freelite® é quantitativo e mede as cadeias leves livres (CLLs) kappa e lambda das imunoglobulinas, em mg/L. As concentrações de cadeias leves livres em soro podem ser detectadas a partir de 0,3 mg/L (kappa) e 0,4 mg/L (lambda), enquanto que as concentrações de cadeias leves totais apenas podem ser detectadas a partir de 111 mg/L (Kappa) e 300 mg/L (lambda). Esses valores podem ser expressos de várias formas diferentes para avaliar um paciente com alguma gamopatia monoclonal, sendo considerados intervalos de referência (95%) para o ensaio Freelite®:

Soro adulto normal	Na faixa de 95%
CLL k	3,30 - 19,40 (mg/L)
CLL λ	5,71 - 26,30 (mg/L)
Relação de CLL κ/λ	0,26 - 1,65(*)

(*) Para pacientes com insuficiência renal é sugerida uma faixa de referência maior da relação de Freelite® CLL κ/λ: 0,37-3,1.

Uma relação anormal de CLL κ/λ é um indicador altamente sensível de CLL monoclonal κ ou λ no soro.

IMPORTANTE

Todos os testes nefelométricos e turbidimétricos para a quantificação de imunoglobulinas totais (IgG, IgA e IgM) usam antissoro policlonal devido à variabilidade inerente nessas moléculas.

Do mesmo modo, CLLs sérico k e λ são altamente polimórficos. Os testes de CLLs baseados em antissoro policlonal são necessários para garantir o reconhecimento completo e medições precisas. Testes com outros antissoros não possuem o mesmo desempenho, portanto, os valores absolutos dos resultados dos testes Freelite® e outros testes com Látex não são comparáveis.

Devido a essas diferenças inerentes, as diretrizes internacionais baseadas no teste Freelite® policlonal não podem ser aplicadas ao teste Látex CLL monoclonal para doença mensurável em Mieloma múltiplo e amiloidose.

Edição 08. Agosto/2022
Assessoria Médica – Lab Rede

Referências

- Hungria VT, et al. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma treatment: Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia e Terapia Celular Project guidelines: Associação Médica Brasileira - 2012. Rev Bras Hematol Hemoter 2013; 35:201-217.
- Freelite®. Disponível em <https://www.bindingsite.com/pt-br/our-products/freelite-and-hevylite/freelite/overview/freelite>. Última consulta em 10/08/2022.
- Jenner E. Serum free light chains in clinical laboratory diagnostics. Clin Chim Acta. 2014 Jan 1;427:15-20. doi: 10.1016/j.cca.2013.08.018. Epub 2013 Aug 30. PMID: 23999048.
- PORTARIA Nº 708, DE 6 DE AGOSTO DE 2015, Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. Disponível em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/ddt_mieloma-multiplo.pdf. Última consulta em 10/08/2022.
- Josie Evans, PhD; Fiona Kilvington, MSc; Stephen Harding, PhD. The Binding Site Group Ltd, Birmingham, UK. Teste policlonal Freelite® Padrão de excelência na quantificação precisa de cadeias leves livres. Disponível em https://freelite.com.br/wp-content/uploads/2020/10/INC262_1-teste-policlonal-freelite.pdf. Última consulta em 10/08/2022.