


Beata Zwiernik

Otrzymano: 02.11.2025
Zaakceptowano: 08.12.2025
Opublikowano: 22.04.2026

Łańcuchy lekkie kappa w stwardnieniu rozsianym – marker diagnostyczny i potencjalny czynnik prognostyczny

Kappa free light chains in multiple sclerosis – a diagnostic marker and a potential prognostic factor

Katedra Neurologii i Neurochirurgii, Klinika Neurologii, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, Olsztyn, Polska
Adres do korespondencji: Beata Zwiernik, Katedra Neurologii i Neurochirurgii, Klinika Neurologii, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, ul. Warszawska 30, 10-081 Olsztyn, e-mail: zwiernik.beata@gmail.com

 <https://doi.org/10.15557/AN.2025.0024>

ORCID iD

Beata Zwiernik  <https://orcid.org/0000-0003-4106-6922>

Streszczenie

Stwardnienie rozsiane to autoimmunologiczne schorzenie ośrodkowego układu nerwowego związane z nieprawidłową aktywacją zarówno komórkowej, jak i humoralnej odpowiedzi układu immunologicznego. Istotną rolę w patomechanizmie choroby odgrywają limfocyty B, które przenikając przez uszkodzoną barierę krew–mózg, uwalniają w obrębie ośrodkowego układu nerwowego przeciwciała uczestniczące w reakcji zapalnej. Potwierdzeniem wewnątrzprzynowej syntezy immunoglobulin jest obecność prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym. Są one uznany markerem biochemicznym stwardnienia rozsianego. Mimo wysokiej swoistości i specyficzności mają pewne ograniczenia. Jako metoda jakościowa nie określają nasilenia procesu zapalnego, ich oznaczenie jest czasowo- i kosztochłonne, a interpretacja wyników może być subiektywna i zależna od doświadczenia diagnosty. W aktualizacji kryteriów McDonald z 2024 roku dopuszcza się oznaczanie indeksu wolnych łańcuchów lekkich kappa jako metody równoważnej lub alternatywnej dla oznaczania obecności prążków oligoklonalnych. Wolne łańcuchy kappa, będące składową immunoglobulin, są produkowane w określonym nadmiarze przez komórki plazmatyczne przy syntezie przeciwciał. Wykazują podobną do prążków oligoklonalnych przydatność w rozpoznawaniu choroby, przy czym ich oznaczenie jest prostsze, tańsze i ma charakter ilościowy. Obecność wolnych łańcuchów kappa w odpowiednim stężeniu spełnia kryteria rozsiania w czasie i pozwala na rozpoznanie stwardnienia rozsianego – również u pacjentów z zespołem radiologicznie izolowanym, zespołem klinicznie izolowanym i pierwotnie postępującą postacią choroby. Ponadto mogą dostarczać danych prognostycznych. Uważa się, że stężenie łańcuchów może określić czas do progresji radiologicznej lub klinicznego rzutu choroby, a także ryzyko narastania niesprawności. Parametr ten może być również pomocny w ocenie skuteczności terapii, szczególnie tych ukierunkowanych na limfocyty B. Wolne łańcuchy kappa, zwłaszcza wyliczony indeks odzwierciedlający nasilenie syntezy wewnątrzprzynowej immunoglobulin, są nową, wartą rozważenia opcją diagnostyczną w stwardnieniu rozsianym.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, biomarkery, wolne łańcuchy lekkie kappa

Abstract

Multiple sclerosis is an autoimmune disease of the central nervous system associated with abnormal activation of both cellular and humoral immune responses. B lymphocytes play a key role by crossing the damaged blood–brain barrier and releasing antibodies that contribute to inflammation within the central nervous system. The presence of oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid is evidence of intrathecal immunoglobulin synthesis and serves as a recognised biochemical marker of multiple sclerosis. Despite their high sensitivity and specificity, oligoclonal bands have certain limitations. As a qualitative test, they do not reflect the severity of inflammation, are time-consuming and costly, and their interpretation may be subjective and dependent on the experience of the diagnostician. The 2024 revision of the McDonald criteria allows the use of the kappa free light chain index as an equivalent or alternative to oligoclonal band detection. Free kappa light chains, produced in excess by plasma cells, are components of immunoglobulins. Their measurement offers a simpler, faster, and more affordable quantitative method with diagnostic value similar to oligoclonal bands. When present at appropriate levels, they fulfil the criterion of dissemination in time and enable the diagnosis of multiple sclerosis, including in patients with

radiologically isolated syndrome, clinically isolated syndrome, and primary progressive multiple sclerosis. Additionally, they may provide prognostic insight. It is suggested that their concentration may help estimate the time to radiological progression, disease relapse, or worsening of disability. Kappa free light chains, especially the calculated index reflecting intrathecal immunoglobulin synthesis within the central nervous system, represent a new and promising diagnostic option in multiple sclerosis, particularly in therapies targeting B lymphocytes.

Keywords: multiple sclerosis, biomarkers, kappa free light chains

WSTĘP

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest zapalnym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego (OUN), zależnym od procesów autoimmunologicznych. Patomechanizm schorzenia, obok aktywacji odpowiedzi komórkowej realizowanej przez limfocyty T, jest związany z limfocytami B, które przenikają przez uszkodzoną barierę krew–mózg do OUN i tam produkują autoreaktywne przeciwciała. Właśnie na limfocyty B od kilku lat jest kładziony główny nacisk w badaniach naukowych nad SM. Oprócz intensywnych badań pozwalających poznać istotę schorzenia od kilkudziesięciu lat poszukuje się markerów umożliwiających pewne i szybkie rozpoznanie choroby. Wraz z rozwojem technik diagnostycznych klasyczne kryteria kliniczne uzupełnia się stopniowo o charakterystyczne zmiany w obrazie rezonansu magnetycznego oraz markery biochemiczne. Te ostatnie są szczególnie interesujące ze względu na to, że nie tylko wspierają rozpoznanie SM, ale mogą być także prognostykiem przebiegu choroby (Toscano *et al.*, 2023). Od czasu pierwszych kryteriów McDonalda i wsp. (2001) zmiany w płynie mózgowo-rdzeniowym potwierdzające obecność zapalenia w OUN należą do kryteriów rozpoznania SM. Z rekomendowanego wówczas oznaczania indeksu IgG oraz obecności prążków oligoklonalnych (*oligoclonal bands*, OCB) po aktualizacji w 2017 roku pozostały jedynie te drugie (Thompson *et al.*, 2018). W zaproponowanej w 2024 roku kolejnej aktualizacji kryteriów McDonalda alternatywą dla OCB ma być stwierdzenie podwyższonego stężenia wolnych łańcuchów kappa (*kappa free light chains*, kFLC) i wynikającego z niego indeksu kappa FLC, obliczanego jako stosunek kappa FLC w płynie mózgowo-rdzeniowym/surowicy do ilorazu odpowiadających albumin (Montalban *et al.*, 2025; Toscano *et al.*, 2023). Niniejsza praca ma na celu przedstawienie naukowych dowodów na przydatność łańcuchów lekkich kappa w diagnostyce i leczeniu SM.

HISTORIA BADAŃ NAD FLC

Przeciwciała, czyli immunoglobuliny, są głównym składnikiem odpowiedzi humoralnej. Produkowane w odpowiedzi na antygen przez komórki plazmatyczne, immunoglobuliny powstają z połączenia łańcuchów ciężkich i lekkich. Izotypy łańcuchów ciężkich determinują klasę immunoglobulin – IgG, IgA, IgM, IgE i IgD, natomiast łańcuchy lekkie należą do dwóch izotypów – kappa i lambda. Komórki

plazmatyczne, oprócz kompletnych immunoglobulin, uwalniają nadprodukcję (od 10 do 40%) kFLC w formie monomerycznej oraz wolnych łańcuchów lekkich lambda w postaci dimerów (Mix *et al.*, 2006).

Historia identyfikacji łańcuchów lekkich immunoglobulin sięga lat sześćdziesiątych XX wieku, kiedy udowodniono, że dwie podklasy białka Bence'a-Jonesa – nazywane od czasu badań Korngolda i Lipari (i na ich cześć) kappa i lambda – to łańcuchy lekkie immunoglobulin produkowane przez nowotworowe klony komórek plazmatycznych (Edelman i Gally, 1962). Odkrycie to pozwoliło na rozwój diagnostyki chorób mieloproliferacyjnych – szpiczaka mnogiego (w tym choroby łańcuchów lekkich), monoklonalnej gammopatii o nieokreślonym znaczeniu (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*, MGUS) oraz amyloidozy łańcuchów lekkich (amyloidoza lekka, AL). W tych schorzeniach oznaczanie FLC w surowicy krwi jest już od dawna standardem laboratoryjnym (Dispenzieri *et al.*, 2009). Podobnie w niektórych chorobach układu limfoproliferacyjnego, np. w przewlekłej białaczce limfocytowej czy chłoniakach niezrnowodnych, w tym również w pierwotnych chłoniakach OUN, udowodniono przydatność oznaczania FLC w rozpoznawaniu i przewidywaniu rozwoju choroby (Hu *et al.*, 2025). Obecnie FLC są rozważane jako potencjalne markery diagnostyczne kolejnych schorzeń. Zwiększone stężenie determinuje m.in. ryzyko rozwoju nefropatii cukrzycowej u chorych z cukrzycą typu 2 i jest wyrazem nasilenia procesów autoimmunologicznych w chorobach reumatycznych – reumatoidalnym zapaleniu stawów, zespole Sjögrena i toczeniu rumieniowatym układowym. Nieprawidłowe stężenia FLC są spotykane także w chorobach zapalnych, infekcjach wirusowych i nowotworach, a hamowanie ich aktywności może być celem terapeutycznym w leczeniu różnych schorzeń (Gudowska-Sawczuk i Mroczo, 2023).

FLC W SCHORZENIACH OUN

FLC obecne w płynie mózgowo-rdzeniowym, podobnie jak immunoglobuliny, mogą mieć dwojakie pochodzenie. W niewielkich ilościach są przesączem z osocza po przekroczeniu bariery krew–mózg, zgodnie z gradientem stężeń. Ilość łańcuchów lekkich pochodzących z osocza jest zazwyczaj za mała, aby wykryć je za pomocą powszechnie stosowanych testów. To tłumaczy fakt, że pacjenci ze schorzeniami zapalnymi przebiegającymi poza OUN nie mają wykrywanych FLC w płynie mózgowo-rdzeniowym. Nawet w przypadku obecności w płynie mózgowo-rdzeniowym

OCB pochodzących z surowicy nie znajdowano odpowiadających im łańcuchów lekkich (Hegen *et al.*, 2019; Lamers *et al.*, 1995; Reiber i Felgenhauer, 1987; Sindic i Laterre, 1991). W opozycji do tych danych stoją wyniki badania, w którym w każdym przypadku obecności OCB w płynie mózgowo-rdzeniowym wykrywano obecność FLC, niemniej jednak ich stężenie było znacząco niższe w przypadku współwystępowania typu 1 i 4 OCB, uznawanych za wyraz przenikania immunoglobulin przez barierę krew–mózg. Rozbieżności te można wytłumaczyć rosnącą czułością testów laboratoryjnych (Gudowska-Sawczuk *et al.*, 2020). Występowanie FLC pochodzących z wewnątrzpłynowej syntezy w przypadku chorób układu nerwowego jest dobrze udokumentowane. Wysokie stężenia FLC występują w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów z zapalnymi chorobami OUN – gruźliczym i pneumokokowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, kiłą układu nerwowego oraz AIDS z zajęciem układu nerwowego. Wysokie stężenia FLC obserwuje się u połowy chorych z neuroobrelizją. Jednocześnie FLC są wykrywane jedynie w niektórych zakażeniach wirusowych, takich jak zakażenie cytomegalowirusem czy wścieklizna, natomiast nie stwierdza się ich w aseptycznym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych (Hegen *et al.*, 2019; Sindic i Laterre, 1991). Zaskakującym znaleziskiem jest epizodyczne wykrywanie FLC w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych z chorobami niezapalnymi układu nerwowego, takimi jak choroba Huntingtona, stwardnienie zanikowe boczne, udar niedokrwienny mózgu, padaczka, niezapalna polineuropatia czy rwa kulszowa. Zazwyczaj jednak w takich przypadkach nie stwierdza się odpowiadających OCB. Fakt ten nie znalazł dotychczas wyjaśnienia. Natomiast obecność jedynie FLC u niektórych pacjentów z zapalnymi chorobami układu nerwowego, bez odpowiadających im OCB, próbuje się tłumaczyć tym, że na wczesnych etapach zapalenia w płynie mózgowo-rdzeniowym występuje większe stężenie składowych części immunoglobulin (wolnych łańcuchów lekkich i ciężkich) niż kompletnych przeciwciał. Dodatkowo u pacjentów z chorobami zapalnymi prądków odzwierciedlają jedynie syntezę IgG, podczas gdy łańcuchy lekkie kappa mogą pochodzić także z syntezy IgA i IgM, która – jako dominująca – może występować w chorobach zapalnych (Konen *et al.*, 2022; Sindic i Laterre 1991).

FLC W SM

Główną przyczyną zainteresowania FLC w neurologii pozostaje jednak, znana od lat 70. XX wieku, ich obecność w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów z SM (Link i Muller, 1970). Pierwsze badania nad FLC w SM były rozbieżne co do czułości i specyficzności obu izotypów FLC względem siebie i w porównaniu z OCB. W różnych doniesieniach raportowano, że jedynie u 25–66% pacjentów z SM i dodatnimi kFLC współwystępowały lambda FLC. Istotne różnice w wynikach może tłumaczyć, podnoszone przez Sindica i Laterre'a, wykorzystywanie różnych testów laboratoryjnych

w poszczególnych badaniach, różniących się czułością, a nawet przynoszących fałszywie dodatnie wyniki związane z wykrywaniem łańcuchów lekkich wbudowanych w immunoglobuliny. Dodatkowo pierwotnie pomijana ze względu na niskie stężenie populacja FLC pochodzących z przesączu z osocza w przypadku niewielkiego stężenia wewnątrzpłynowej syntezy mogła znacząco zaburzać pomiar (Ferraro *et al.*, 2020; Hegen *et al.*, 2019; Sindic i Laterre 1991). Istotną przewagą kappa FLC jest fakt, że choć podobnie jak lambda FLC ich stężenie rośnie w większości zapalnych schorzeń układu nerwowego, to w przypadku izolowanego zespołu klinicznego (*clinically isolated syndrome*, CIS) i SM wzrost ten jest nieproporcjonalnie większy. Dlatego też wśród badaczy zarysował się wyraźny trend do wykorzystywania kFLC jako markera SM (DeCarli *et al.*, 1987; Hegen *et al.*, 2019). Ilościowe oznaczanie stężenia kFLC stało się możliwe z chwilą wynalezienia przeciwciał detekcyjnych skierowanych przeciwko unikalnym epitopom FLC i wprowadzenia, obok testu immunoenzymatycznego (*enzyme-linked immunoassay*, ELISA), metod nefelometrii i turbidymetrii, wykorzystujących zjawisko rozpraszania światła przez wytrącone z płynu kompleksy FLC i przeciwciał. Dowiedziono, że nefelometria i turbidymetria są porównywalne pod względem czułości i specyficzności, a jednocześnie bardziej dokładne niż ELISA (Dekeyser *et al.*, 2024; Hegen *et al.*, 2023a; Jegorović *et al.*, 2023; Maisin *et al.*, 2013; Natali *et al.*, 2022). Jednocześnie poddawano ocenie różne wskaźniki kFLC – od prostego pomiaru ich stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym po formuły dokładnego określenia wewnątrzpłynowej syntezy. W tym drugim przypadku stosuje się dwa wskaźniki: indeks kFLC oraz wskaźnik frakcji wewnątrzpłynowej kFLC (*intrathecal fraction*, IF). Indeks kFLC oblicza się, porównując stężenia kappa FLC i albuminy w płynie mózgowo-rdzeniowym w stosunku do ich stężeń w surowicy. Wskaźnik IF kFLC oblicza się przy użyciu nieliniowych wzorów, które uwzględniają zarówno kFLC w płynie mózgowo-rdzeniowym i surowicy, jak i stężenie albuminy w obu tych płynach; najczęściej stosowana jest metoda Reibera. Przeprowadzono wiele badań porównujących oba wskaźniki wewnątrzpłynowej syntezy kappa FLC, nie znajdując istotnych różnic w ich czułości i specyficzności. Z tego względu ogólnie stosuje się indeks kFLC jako prostszy do wyliczenia (Hegen *et al.*, 2023c, 2019; Levraut *et al.*, 2023). W 2022 roku ukazała się metaanaliza oparta na 32 badaniach obejmujących łącznie 3322 pacjentów z CIS lub SM oraz 5849 pacjentów z innymi zapalnymi i niezapalnymi chorobami układu nerwowego. Wszystkie badania wykazywały istotnie podwyższony indeks kFLC u pacjentów z CIS i SM w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej. Czułość i swoistość diagnostyczna indeksu kFLC i OCB były porównywalne. Jednocześnie indeks kFLC, z ustalonym dla całego badania punktem odcięcia wynoszącym 6,1, wykazywał wysoką dokładność diagnostyczną w odróżnianiu pacjentów z CIS i SM od chorych z innymi chorobami neurologicznymi. Potencjał indeksu FLC jako nowego biomarkera w SM został wyraźnie wykazany, co stało się

podstawą do wydania rekomendacji uznających kFLC i OCB jako metody równoważne, zaakceptowanych następnie przez autorów rewizji kryteriów McDonalda z 2024 roku (Hegen *et al.*, 2023a, 2023c; Montalban *et al.*, 2025). Jednakże zarówno autorzy konsensusu, jak i inni badacze uważają, że w przypadku granicznego indeksu kFLC (np. według Toscano z sugerowanym zakresem indeksu 4,25–6,6) należy poszukiwać OCB, aby przy ich stwierdzeniu uzyskać pewność rozpoznania SM (Hegen *et al.*, 2023c; Toscano *et al.*, 2023). Pojawiają się też głosy, że kFLC nie pozwalają na rozróżnienie wewnątrzpłynowej syntezy IgG od innych immunoglobulin, jak ma to miejsce w przypadku OCB. Ponadto ich stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym może się zmieniać pod wpływem leczenia, np. steroidów lub terapii immunomodulującej. Z tych powodów sugeruje się wykonywanie OCB jako metody podstawowej, a kFLC jako testu uzupełniającego w przypadkach wątpliwych (Konen *et al.*, 2025). Z kolei Hegen i wsp. (2023b), na podstawie danych z 11 ośrodków, dokonali oceny przydatności indeksu kFLC u pacjentów z pierwotnie postępującą postacią SM (*primary progressive multiple sclerosis*, PPMS). Zgodność między indeksem kFLC a OCB osiągnięto w 93% przypadków i nie zauważono różnicy w czułości diagnostycznej obu biomarkerów. Udowodniono, że oba badania wykazują podobną skuteczność diagnostyczną u pacjentów z PPMS. Istnieją również dane wskazujące, że kFLC mogą być pomocne w diagnostyce innych chorób demielinizacyjnych OUN, takich jak choroba związana z przeciwciałami przeciwko glikoproteinie mieliny oligodendrocytów (*myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease*, MOGAD) oraz zaburzenia ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (*neuromyelitis optica spectrum disorder*, NMOSD). Opublikowane dane wskazują, że koncentracja kFLC i powiązany z nimi indeks kFLC pomagają rozróżnić wyżej wymienione schorzenia od siebie i od SM. Szczególnie przydatne jest to w przypadku pozagąłkowego zapalenia nerwu wzrokowego, który występuje we wszystkich tych schorzeniach. Indeks kFLC nie wyższy niż 4,9 przemawia za MOGAD, natomiast wyższy od tej wartości silnie wskazuje na SM. Niestety kFLC nie pozwala na odróżnianie NMOSD od pozostałych schorzeń (Demortiere *et al.*, 2025).

INDEKS KAPPA FLC JAKO CZYNNIK PROGNOSTYCZNY

Ponieważ oznaczanie kFLC, w odróżnieniu od OCB, jest metodą ilościową, badana jest możliwość, czy ich stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym jest predyktorem rozwoju i postępu SM. Jak dotąd wiadomo, że 50% pacjentów z radiologicznym zespołem izolowanym (*radiologically isolated syndrome*, RIS) rozwinię SM w ciągu 10 lat, a ryzyko to wzrasta o 30% przy obecności OCB (Lebrun-Frenay *et al.*, 2020). Z kolei ponad 60% chorych z CIS i obecnymi OCB rozwinię SM, podczas gdy przy braku OCB wartość ta wynosi 20% (Masjuan *et al.*, 2006). Natomiast dane na temat wartości prognostycznej indeksu kFLC,

choć ograniczone, dostarczają dodatkowych informacji. W jednym z badań odnotowano, że ryzyko pojawienia się nowego ogniska w czasie T2-zależnym w badaniu rezonansu magnetycznego u pacjentów z CIS i RIS wzrasta odpowiednio o 6% i 8% za każdym razem, gdy indeks kFLC wzrasta o 10 punktów. W przypadku pacjentów z CIS ryzyko drugiego rzutu wzrasta o 4% za każdym razem, gdy indeks kFLC rośnie o 10 punktów (Levrault *et al.*, 2022). Zbliżone dane były raportowane we wcześniejszym badaniu, w którym wykazano, że ryzyko drugiego rzutu (z CIS do SM lub drugi rzut SM) zwiększa się o 13% przy każdym wzroście wartości indeksu kFLC o 10 punktów. Zmierzona mediana czasu do drugiego ataku wynosiła 11 miesięcy u pacjentów z wysokim indeksem kFLC (ponad 100) oraz 36 miesięcy u pacjentów z niskim indeksem kFLC (poniżej 100) (Berek *et al.*, 2021). Kolejnym badaniem obecnie zagadnieniem jest możliwość wykorzystania kFLC do przewidywania przebiegu SM. Jeśli rzeczywiście byłoby to możliwe, umożliwiłoby personalizację leczenia immunomodulującego – na przykład prognoza agresywnej postaci SM byłaby podstawą do stosowania wysoce efektywnych terapii już od momentu rozpoznania. Arroyo-Pereiro i wsp. (2023), obserwując przez prawie 20 lat grupę 35 pacjentów podzielonych w trakcie badania na łagodną i agresywną postać SM (zdefiniowane odpowiednio jako wynik w Rozszerzonej Skali Niepełnosprawności – Expanded Disability Status Scale, EDSS – do 3,0 po 10 latach oraz EDSS co najmniej 6,0 po 10 latach choroby), nie stwierdzili pomiędzy grupami statystycznie istotnych różnic w wartościach mierzonego na początku badania indeksu kFLC. Autorzy ocenili, że nawet mimo możliwych błędów wynikających z niewielkiej liczebności badanej grupy jest mało prawdopodobne, aby indeks kFLC był wiarygodnym i silnym markerem długoterminowego rokowania w SM. Jednak nowsze, podobnie zaprojektowane, ale obejmujące większą grupę (82 pacjentów) badanie Miklušovej i wsp. (2024) wykazało, że stężenie kFLC jest jednak powiązane z ryzykiem progresji SM. W ciągu 24 miesięcy obserwacji odnotowano statystycznie znaczące różnice w stężeniu kFLC pomiędzy wyodrębnionymi w trakcie badania grupami chorych: bez progresji, z umiarkowaną progresją mierzoną za pomocą EDSS do 3,0 po kolejnym rzucie oraz z poważną progresją (EDSS powyżej 3,0). Jednak ze względu na stwierdzaną niską czułość przy rozróżnianiu grupy bez progresji i z progresją autorzy zaproponowali powiązanie wartości kFLC z danymi radiologicznymi (lokalizacją zmian demielinizacyjnych) i demograficznymi (płcią). Dzięki temu czułość kombinowanego predyktora osiągnęła wartość 91%. Natomiast Berek i wsp. (2025) w najnowszym jak dotąd opublikowanym badaniu zidentyfikowali indeks kFLC jako niezależny predyktor długoterminowej aktywności SM. Po dziesięcioletnim okresie obserwacji pacjentów z CIS i pierwszym rzucie postaci rzutowo-remisyjnej SM wyliczono, że każdy wzrost indeksu kFLC o 10 punktów wiązał się z dodatkowym 5-procentowym ryzykiem narastania niesprawności w ciągu roku.

Wszystkie trzy wymienione powyżej badania oceniały postęp niesprawności zależny od rzutu choroby (*relapse-associated worsening*, RAW). Jednocześnie badane są właściwości prognostyczne kFLC w ocenie postępu niezależnego od rzutu choroby (*progression independent of relapse activity*, PIRA). Rosenstein i wsp. (2023) udowodnili, że indeks kFLC jest niezależnym czynnikiem rozwoju PIRA. Indeks kFLC był znacznie wyższy u pacjentów z PIRA, przy wartościach powyżej 100 pacjenci mieli czterokrotnie wyższe ryzyko rozwoju PIRA. Indeks kFLC był też czynnikiem prognostycznym EDA-3 (*evidence of disease activity-3*), czyli dowodów na aktywność choroby obejmującą rzuty choroby, postęp niesprawności i zmiany w rezonansie magnetycznym. Pacjenci, u których wystąpiło zdarzenie EDA-3 (w większości nowa zmiana w rezonansie magnetycznym), mieli wyjściowo wyższy indeks kFLC niż pacjenci stabilni.

KFLC W MONITOROWANIU LECZENIA

Hipotetycznie stężenie kFLC może się zmieniać w odpowiedzi na stosowane w SM leczenie zmniejszające pulę komórek plazmatycznych w OUN. Dane dotyczące wartości kFLC jako wskaźnika skuteczności leczenia w SM są jak dotąd nieliczne i ograniczone. Wiadomo jednak, że leki zaliczane do wysoko skutecznych terapii immunomodulujących, takie jak alemtuzumab, natalizumab, rytuksymab, okrelizumab czy mitoksantron, powodują wyraźne obniżenie stężenia kFLC w porównaniu z innymi terapiami (Suße *et al.*, 2022). Leczenie steroidami w rzucie SM również prowadzi do zmniejszenia stężenia kFLC (Konen *et al.*, 2020). Jedną z najnowszych prac raportuje istotny spadek stężenia kFLC także u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu oraz po przeszczepie komórek hematopoetycznych. Innym spostrzeżeniem z tego badania jest fakt, że spadek stężenia kFLC podczas leczenia rytuksymabem był rozłożony w czasie i nie zależał od liczby podanych dawek leku, lecz od czasu, jaki upłynął od rozpoczęcia terapii. Na tej podstawie wysunięto wniosek, że punktu uchwytu terapii należy szukać poza OUN – jeszcze przed migracją pobudzonych limfocytów do OUN (Duell *et al.*, 2025).

ZALETY EKONOMICZNE FLC

W warunkach rachunku ekonomicznego istotnym aspektem diagnostyki są generowane przez nią koszty. OCB są wykrywane za pomocą metody ogniskowania izoelektrycznego na żelu agarozowym. Procedura ta wymaga przygotowania podłoża – rozpuszczenia agarozy poprzez jej ogrzanie, następnie schłodzenie i odczekanie na polimeryzację. Na tak przygotowane podłoże nakłada się uprzednio przygotowane próbki płynu mózgowo-rdzeniowego i poddaje je działaniu napięcia elektrycznego. Migracja immunoglobulin trwa 1–2 godziny. Następnie dokonuje się wizualnej oceny rozłożenia prążków na żelu w świetle lampy UV lub – alternatywnie – po odcisnięciu żelu

na bibule. Całość procesu zajmuje kilka godzin i wymaga dużego doświadczenia osoby oceniającej. Natomiast badanie nefelometrii i turbidymetrii jest bardzo szybkie i zautomatyzowane – trwa do kilkudziesięciu minut – oraz pozbawione błędów obserwatora (Leurs *et al.*, 2020). Szacuje się, że w porównaniu z OCB samo określenie indeksu kFLC pozwala na uzyskanie 60% oszczędności kosztów. Wykonywanie indeksu kFLC jako badania podstawowego, a następnie uzupełnianie diagnostyki o badanie OCB jedynie w przypadku wyniku wątpliwego pozwala na redukcję kosztów o 20% (Crespi *et al.*, 2017).

PODSUMOWANIE

Wykazano, że jak najwcześniejsze rozpoznanie SM, a co za tym idzie – wdrożenie leczenia, daje chorym szansę na spowolnienie przebiegu choroby (Duell *et al.*, 2025; Konen *et al.*, 2020; Suße *et al.*, 2022). Z tego względu poszukuje się nowych markerów SM, bardziej czułych niż manifestacja kliniczna. Pojawienie się kFLC w najnowszych kryteriach McDonalda wynika z kilku przesłanek (Montalban *et al.*, 2025). Stwierdzono, że mają one wysoką, porównywalną z OCB czułość w diagnozowaniu SM u pacjentów po pierwszym epizodzie klinicznym (Hegen *et al.*, 2023a, 2023c; Toscano *et al.*, 2023). Wykazują również podobną czułość w rozpoznawaniu SM u chorych z RIS (Levrault *et al.*, 2022). Oprócz tego mogą odgrywać rolę w diagnostyce różnicowej chorób demielinizacyjnych OUN. Niestety, o ile są pomocne w różnicowaniu z MOGAD, o tyle nie wykazują takiej siły diagnostycznej w przypadku NMOSD, w którym odnotowuje się 20–40% przypadków seronegatywnych (Demortiere *et al.*, 2025). Kolejne zalety wynikają z ilościowego charakteru oznaczania kFLC. Na podstawie ich stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym można przewidywać kilka najważniejszych zjawisk związanych z postępem choroby – pojawienie się nowych ognisk T2-zależnych w badaniu rezonansu magnetycznego i rzutów klinicznych (Berek *et al.*, 2021; Levrault *et al.*, 2022). Możliwe jest także oszacowanie z dużym prawdopodobieństwem długoterminowego przebiegu klinicznego – narastania niesprawności zarówno RAW, jak i PIRA (Berek *et al.*, 2025; Miklusova *et al.*, 2024; Rosenstein *et al.*, 2023). Oprócz tego można rozważyć przydatność kFLC w procesie personalizacji leczenia. Dobór leku w bilansie zysku i strat może być ułatwiony po dokładnym oszacowaniu ryzyka postępu choroby odzwierciedlonego stężeniem kFLC. Pod uwagę można też brać wpływ stosowanego leczenia na stężenie kFLC jako wykładnika skuteczności (Duell *et al.*, 2025; Konen *et al.*, 2020; Suße *et al.*, 2022). W dobie rachunku ekonomicznego w medycynie ważny jest koszt badania kFLC – ponad dwukrotnie mniejszy niż w przypadku OCB (Crespi *et al.*, 2017; Leurs *et al.*, 2020). Podsumowując, wprowadzenie kFLC do kryteriów McDonalda dostarczyło neurologom niedrogiego, użytecznego narzędzia do wczesnego rozpoznawania SM, a potencjalnie także do przewidywania przebiegu choroby i personalizowania leczenia.

Konflikt interesów

Autorka nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Wkład autorów

Koncepcja i projekt badania; gromadzenie i/lub zestawianie danych; analiza i interpretacja danych; napisanie artykułu; krytyczne zrecenzowanie artykułu; zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu. BZ.

Piśmiennictwo

- Arroyo-Pereiro P, García-Serrano L, Morandeira F et al.: Kappa free light chains index in multiple sclerosis very long-term prognosis. *Front Immunol* 2023; 14: 1223514.
- Berek K, Bsteh G, Auer M et al.: Kappa-free light chains in CSF predict early multiple sclerosis disease activity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021; 8: e1005.
- Berek K, Schmidauer M, Bsteh G et al.: Kappa free light chain index predicts long-term disease activity and disability accrual in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2025; 31: 1187–1194.
- Crespi I, Sulas MG, Mora R et al.: Combined use of kappa free light chain index and isoelectrofocusing of cerebro-spinal fluid in diagnosing multiple sclerosis: performances and costs. *Clin Lab* 2017; 63: 551–559.
- DeCarli C, Menegus MA, Rudick RA: Free light chains in multiple sclerosis and infections of the CNS. *Neurology* 1987; 37: 1334–1338.
- Dekeyser C, De Kesel P, Cambron M et al.: Inter-assay diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid kappa free light chains for the diagnosis of multiple sclerosis. *Front Immunol* 2024; 15: 1385231.
- Demortiere S, Stolowy N, Perriguet M et al.: Diagnostic utility of kappa free light chain index in adults with inaugural optic neuritis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2025; 12: e200386.
- Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G et al.: International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009; 23: 215–224.
- Duell F, Högelin KA, Vlad B et al.: Kappa free light chain index correlates with prognostic biomarkers in multiple sclerosis and decreases slowly following treatment. *Eur J Neurol* 2025; 32: e70291.
- Edelman GM, Gally JA: The nature of Bence-Jones proteins: chemical similarities to polypeptide chains of myeloma globulins and normal gammaglobulins. *J Exp Med* 1962; 116: 207–227.
- Ferraro D, Trovati A, Bedin R et al.: Cerebrospinal fluid kappa and lambda free light chains in oligoclonal band-negative patients with suspected multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2020; 27: 46–467.
- Gudowska-Sawczuk M, Mroczko B: Free light chains κ and λ as new biomarkers of selected diseases. *Int J Mol Sci* 2023; 24: 9531.
- Gudowska-Sawczuk M, Tarasiuk J, Kulakowska A et al.: Kappa free light chains and IgG combined in a novel algorithm for the detection of multiple sclerosis. *Brain Sci* 2020; 10: 324.
- Hegen H, Arrambide G, Gnanapavan S et al.: Cerebrospinal fluid kappa free light chains for the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Mult Scler* 2023a; 29: 182–195.
- Hegen H, Berek K, Cavalla P et al.: Diagnostic value of kappa free light chain index in patients with primary progressive multiple sclerosis – a multicentre study. *Front Immunol* 2023b; 14: 1327947.
- Hegen H, Walde J, Berek K et al.: Cerebrospinal fluid kappa free light chains for the diagnosis of multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler* 2023c; 29: 169–181.
- Hegen H, Walde J, Milosavljevic D et al.: Free light chains in the cerebrospinal fluid. Comparison of different methods to determine intrathecal synthesis. *Clin Chem Lab Med* 2019; 57: 1574–1586.
- Hu W, Landgren O, Bassig BA et al.: Pre-diagnostic serum concentrations of free light chains and risk of non-Hodgkin lymphoma in a population-based prospective study. *Leuk Lymphoma* 2025; 66: 2046–2053.
- Jegorović B, Milinković N, Sarić Matutinović M et al.: Comparison of the ELISA method with the nephelometric method for determination of serum amyloid A in patients with COVID 19. *Scand J Clin Lab Invest* 2023; 83: 60–63.
- Konen FF, Schwenkenbecher P, Jendretzky KF et al.: Kappa free light chains in cerebrospinal fluid in inflammatory and non-inflammatory neurological diseases. *Brain Sci* 2022; 12: 475.
- Konen FF, Wurster U, Schwenkenbecher P et al.: Oligoclonal bands and kappa free light chains: competing parameters or complementary biomarkers? *Autoimmun Rev* 2025; 24: 103765.
- Konen FF, Wurster U, Witte T et al.: The impact of immunomodulatory treatment on kappa free light chains as biomarker in neuroinflammation. *Cells* 2020; 9: 842.
- Lamers KJ, de Jong JG, Jongen PJ et al.: Cerebrospinal fluid free kappa light chains versus IgG findings in neurological disorders: qualitative and quantitative measurements. *J Neuroimmunol* 1995; 62: 19–25.
- Lebrun-Frenay C, Kantarci O, Siva A et al.: Radiologically isolated syndrome: 10-year risk estimate of a clinical event. *Ann Neurol* 2020; 88: 407–417.
- Leurs CE, Twaalfhoven H, Lissenberg-Witte BI et al.: Kappa free light chains is a valid tool in the diagnostics of MS: a large multicenter study. *Mult Scler* 2020; 26: 912–923.
- Levraut M, Laurent-Chabalier S, Aygnac X et al.: Kappa free light chain biomarkers are efficient for the diagnosis of multiple sclerosis: a large multicenter cohort study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2022; 10: e2000049.
- Link H, Müller R: Immunoglobulins in multiple sclerosis and infections of the nervous system. *Arch Neurol* 1971; 25: 326–344.
- Maisin D, Lepoutre T, Gruson D et al.: Quantification of serum free light chain kappa and lambda by the SPAPLUS analyser. *Clin Biochem* 2013; 46: 622–626.
- Masjuan J, Alvarez-Cermeño JC, García-Barragán N et al.: Clinically isolated syndromes: a new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. *Neurology* 2006; 66: 576–578.
- McDonald WI, Compston A, Edan G et al.: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121–127.
- Miklušová M, Fürst T, Zimek D et al.: Prognostic value of cerebrospinal fluid biomarkers in multiple sclerosis: the key role of kappa free light chains and a multivariate predictor for disease progression. *Mult Scler Relat Disord* 2024; 82: 105402.
- Mix E, Goertsches R, Zett UK: Immunoglobulins – basic considerations. *J Neurol* 2006; 253 Suppl 5: V9–V17.
- Montalban X, Lebrun-Frenay C, Oh J et al.: Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2025; 24: 850–865.
- Natali P, Bedin R, Bernardi G et al.: Inter-laboratory concordance of cerebrospinal fluid and serum kappa free light chain measurements. *Biomolecules* 2022; 12: 677.
- Reiber H, Felgenhauer K: Protein transfer at the blood cerebrospinal fluid barrier and the quantitation of the humoral immune response within the central nervous system. *Clin Chim Acta* 1987; 163: 319–328.
- Rosenstein I, Axelsson M, Novakova L et al.: Intrathecal kappa free light chain synthesis is associated with worse prognosis in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2023; 270: 4800–4811.
- Sindic CJ, Laterre EC: Oligoclonal free kappa and lambda bands in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis and other neurological diseases. an immunoaffinity-mediated capillary blot study. *J Neuroimmunol* 1991; 33: 63–72.
- Süße M, Konen FF, Schwenkenbecher P et al.: Decreased intrathecal concentrations of free light chains kappa in multiple sclerosis patients taking very high effective disease-modifying treatment. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12: 720.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F et al.: Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162–173.
- Toscano S, Chisari CG, Lo Fermo S et al.: A dynamic interpretation of κ FLC index for the diagnosis of multiple sclerosis: a change of perspective. *J Neurol* 2023; 270: 6010–6020.