

단클론성 감마글로불린병증 감별을 위한 유리형 경쇄측정

박일중 · 조성란 · 이위교

아주대학교 의과대학 진단검사의학교실

Discrimination of Monoclonal Gammopathy Using Immunoassay for Free Light Chains

Il Joong Park, M.D., Sung Ran Cho, M.D., and Wee Gyo Lee, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Background : Immunoglobulins exist in the serum, mostly in a union type of heavy and light chains. Free light chain types exist in an extremely small quantity and are useful in the diagnosis and follow up of multiple myeloma, but are also increased in autoimmune diseases such as SLE. The aim of this study was to evaluate the usefulness of the serum free light chain in discriminating between monoclonal and polyclonal gammopathy.

Methods : Between January and June of 2003, we identified 15 patients with monoclonal gammopathy and 12 patients with polyclonal gammopathy on serum protein electrophoresis (SPEP) and immunofixation electrophoresis (IFE). We measured the serum concentration of the free light chain using Beckman Coulter IMAGE™ analyzer with FREELITE™ reagents and calculated the kappa/lambda (κ/λ) ratio. We also measured the free light chain of 35 healthy controls to establish a reference range.

Results : The reference ranges established in this study were 4.97-12.84 mg/L for kappa light chains, 6.71-18.09 mg/L for lambda light chains, and 0.46-1.01 for the κ/λ ratio. The free light chains were abnormal in all 27 but 2 patients with polyclonal gammopathy on SPEP. The κ/λ ratio was abnormal in 12 of the 15 patients with monoclonal gammopathy and in none of the 12 patients with polyclonal gammopathy.

Conclusions : Our results suggest that the κ/λ ratio can be a useful tool to discriminate between monoclonal and polyclonal gammopathy, especially in the case of vague SPEP results, or when monoclonal gammopathy is suspected in SPEP. (*Korean J Lab Med 2004; 24: 91-5*)

Key Words : Free light chain, Kappa/lambda ratio, Monoclonal gammopathy, Polyclonal gammopathy

서론

단클론성 감마글로불린병증을 확인하기 위하여 널리 사용되는

혈청단백전기영동검사는 혈청단백을 알부민, α_1 -, α_2 -, β -, γ -globulin의 5개 영역으로 분리하며, 각 영역은 다양한 단백질로 구성된다. 면역글로불린은 β 및 γ 영역에 위치하는데, 단클론성 띠는 정상단백과 명확히 구분되는 진하고 좁은 띠로 나타난다. 그러나 면역글로불린 이외의 단백질이 단클론성 띠로 오인되는 경우가 종종 있으며, 단클론성 띠가 작거나 비정상적인 띠가 관찰될 때, 또는 정상띠가 뚜렷한 증가를 보여 단클론성 감마글로불린병증이 의심될 때는 고해상 전기영동을 통한 immunoelectrophoresis (IEP) 혹은 immunofixation electrophoresis (IFE)를 시행하여 확인할

접 수 : 2003년 9월 16일 접수번호 : KJLM1706
수정본접수 : 2004년 3월 15일
교신저자 : 조성란
우 443-721 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5
아주대학교 의과대학 진단검사의학교실
전화 : 031-219-5780, Fax : 031-219-5778
E-mail : sungran@ajou.ac.kr

수 있다. 그러나, 이러한 방법은 비용과 시간이 많이 필요하다는 단점이 있다[1-3].

저자들은 최근에 도입된 유리형 경쇄측정시약을 사용하여 측정된 유리형 경쇄의 혈청농도와 유리형 경쇄비가 단클론성 감마글로불린병증과 다클론성 감마글로불린병증을 감별할 수 있는지, 특히 혈청단백전기영동검사서 단클론성 감마글로불린병증을 명확히 구별할 수 없는 환자에서 단클론성 감마글로불린병증을 감별하는데 도움을 줄 수 있는지를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

2003년 1월부터 6월까지 아주대병원에서 혈청단백전기영동검사를 시행한 총 27명을 대상으로 하였다. 혈청단백전기영동검사의 결과에서 단클론성 띠가 명확하였던 환자 12명 중 10명에서 IFE를 시행하고 임상기록을 검토하여 단클론성 감마글로불린병증을 확인하였다. 나머지 2명의 환자는 조기 퇴원으로 IFE는 시행하지 못했으나, 임상기록 및 방사선 소견을 참고하여 단클론성 감마글로불린병증이 있는 것으로 구분하였다. 또한 단클론성 띠가 의심되어 IFE를 시행한 8명의 환자 중 3명에서 단클론성 감마글로불린병증이 있음을 확인하여, 총 15명의 환자에서 단클론성 감마글로불린병증을 보였다. 혈청단백전기영동검사서 7명의 환자가 다클론성 감마글로불린병증을 보였고, 5명의 환자는 단클론성 띠가 의심되었으나 IFE로 다클론성이 확인되어 총 12명에서 다클론성 감마글로불린병증을 보였다. 성별은 남자 12명, 여자 15명, 연령은 56 ± 15 세이었다. 유리형 경쇄와 유리형 경쇄비의 참고치 설정을 위하여 공혈자 검사결과가 정상이었던 혈액 공여자 35명을 대상으로 하였고, 성별은 남자 31명, 여자 4명, 연령은 30 ± 6 세이었다.

2. 방법

환자 27명과 정상인 35명의 혈청에서 FREELITE™ (The Binding Site Ltd., Birmingham, UK) 시약과 IMMAGE™ (Beckman Coulter, Brea, CA, USA) 장비를 사용하여 제조사의 지침에 따라 유리형 경쇄 kappa (κ)와 lambda (λ)를 측정하였다. 측정된 κ 의 농도를 λ 의 농도로 나누어 유리형 경쇄비 κ/λ (κ/λ)를 계산하였다. 정상인에서 측정된 κ , λ 와 유리형 경쇄비(κ/λ) 분포를 확인하기 위하여 SPSS (version 10.0, SPSS Inc., USA)를 사용하였고, Shapiro-Wilk test에서 κ , λ , 유리형 경쇄비(κ/λ)의 P -값이 각각 0.150, 0.371, 0.334로 0.05 이상을 보여 정규분포 하는 것을 확인 하였다. 각 항목의 참고치는 평균 \pm 2 표준편차로 설정하였다. 또한 대상 환자군의 각 경쇄농도와 유리형 경쇄비가 설정된 참고범위를 벗어나는 환자 빈도를 구하였고, 이를 토대로 경쇄비의 단클론성 감마글로불린병증의 진단

에서의 진단 민감도 및 특이도를 구하였다.

REP system (Helena laboratories, Beaumont, TX, USA)으로 환자 27명의 혈청단백전기영동검사를 실시하였으며, 이 중 단클론성 띠가 명확했던 12명의 환자 중 10명과 단클론성 띠가 의심되는 8명의 환자에서 단클론성 감마글로불린증의 확인을 위하여 IFE를 시행하였으며, 아주대병원 전산체계와 환자 기록지를 검토하여 환자의 병력을 조사하였다.

결 과

1. 유리형 경쇄 농도 및 유리형 경쇄비의 참고치

혈액공여자 35명을 대상으로 설정한 유리형 경쇄 농도의 참고치는 λ 가 4.97-12.84 mg/L, κ 가 6.71-18.09 mg/L이었고 유리형 경쇄비의 참고치는 0.46-1.01이었다.

2. 대상군의 유리형 경쇄 농도

총 27명의 유리형 κ 및 λ 농도는 각각 130.75 ± 385.16 mg/L, 184.47 ± 393.25 mg/L이었다.

단클론성 감마글로불린병증을 보인 15명의 κ 와 λ 의 농도는 각각 195.77 ± 512.12 mg/L, 279.39 ± 510.71 mg/L이었고, κ 와 λ 모두 증가한 경우는 7명, 하나만 증가한 경우는 8명, 두 가지 모두 정상인 경우는 없었다.

다클론성 감마글로불린병증을 보인 12명의 κ 와 λ 의 농도는 각각 49.48 ± 62.33 mg/L, 65.83 ± 76.95 mg/L이었고, κ 와 λ 모두 증가한 경우는 9명, 하나만 증가한 경우는 1명, 두 가지 모두 정상인 경우는 2명이었다(Table 1, 2).

3. 대상군의 유리형 경쇄비(κ/λ)

단클론성 감마글로불린병증을 보인 15명의 유리형 경쇄비는 16.48 ± 53.44 이며, 유리형 경쇄비가 증가 혹은 감소한 경우는 12명으로 단클론성 감마글로불린병증의 진단 민감도는 80%이었다. 단클론성 감마글로불린병증이 의심되었으나 IFE상 다클론성으로 확인된 환자 5명을 포함하여, 다클론성 감마글로불린병증을 보인 환자 12명의 유리형 경쇄비는 0.78 ± 0.12 이며, 유리형 경쇄비가 증가 혹은 감소한 경우는 없어서 단클론성 감마글로불린병증의 진단 특이도는 100%이었다(Table 1-3).

고 찰

면역글로불린은 B 림프구에서 유래된 형질세포에서 생산되며, 그 구성은 중쇄와 경쇄의 결합형으로 되어있고, 혈청내 유리형 경

Table 1. Clinical and laboratory data of 27 patients

No. Case	Kappa (mg/L)	Lambda (mg/L)	K/L ratio	SPEP	IFE	Diagnosis
1*	29.30	272.00	0.11	MG	LL	MM
2*	33.60	76.50	0.44	MG	GL	MGUS, AML
3*	16.50	13.50	1.22	MG	GK	MM
4*	11.60	626.00	0.02	MG	GL	MM
5*	28.70	6.07	4.73	MG	ND [†]	R/O MM
6*	6.50	122.00	0.05	MG	GL	MM
7*	18.50	268.00	0.07	MG	GL	MM
8*	688.00	26.40	26.06	MG	ND [†]	R/O MM
9*	7.82	605.00	0.01	MG	AL	MM
10*	8.80	1970.00	0.00	MG	GL	MM
11*	26.80	39.50	0.68	MG	GL	MM
12*	34.00	8.10	4.20	MG	GK	MM
13*	31.70	32.50	0.98	R/O MG	GK	NHL
14*	1940.00	9.32	208.15	R/O MG	AK	MM
15*	54.70	116.00	0.47	R/O MG	AL	MGUS, LC
16	91.50	166.10	0.55	R/O MG	PG	Endometritis
17	14.70	20.90	0.70	R/O MG	PG	Blepharoptosis
18	15.10	17.60	0.86	R/O MG	PG	Polyneuropathy
19	19.20	19.10	1.01	R/O MG	PG	MND
20	12.30	14.70	0.84	R/O MG	PG	MND
21	36.60	52.60	0.70	PG		SLE
22	40.90	48.50	0.84	PG		SLE
23	26.90	35.50	0.76	PG		Polymyositis
24	11.60	15.50	0.75	PG		Chronic gastritis
25	232.00	266.00	0.87	PG		LC, hepatoma
26	26.90	35.50	0.76	PG		Seizure
27	66.00	97.90	0.67	PG		SLE
HC	4.97-12.84	6.71-18.09	0.46-1.01			

*Cases of monoclonal gammopathy by SPEP or IFE. [†]Diagnosed by clinical information and radiologic study.

Abbreviations: MG, monoclonal gammopathy; R/O, rule out; PG, polyclonal gammopathy; LL, lambda light chain type; GL, IgG, lambda light chain type; GK, IgG, kappa light chain type; AK, IgA, kappa light chain type; AL, IgA, lambda light chain type; ND, not done; MM, multiple myeloma; MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance; AML, acute myelogenous leukemia; NHL, non-Hodgkin's lymphoma; LC, liver cirrhosis; MND, motor neuron disease; HC, healthy control.

쇄는 극히 소량으로 존재한다[4]. 이는 정상적인 형질세포는 중쇄와 경쇄를 거의 균형 있게 생산하지만 경쇄를 조금 많이 생산하기 때문이다[5, 6]. 그러나 병적인 상태에서는 이러한 균형이 상실되고, 단클론성 경쇄가 대량 생산되어 소변으로 배출되며, 이러한 Bence-Jones protein은 다양한 림프증식성 질환에서 보고되어 왔다[7, 8]. 일반적으로 림프계열의 세포에서 생성되는 경쇄는 κ 가 λ 보다 2배 많으나, 혈청내에 존재하는 유리형 경쇄는 λ 가 κ 보다 높은 농도를 보인다. 이러한 이유는 κ 는 25 kDa의 단량체로 존재하고 λ 는 50 kDa의 이합체로 존재하여, 사구체를 통한 배설이 κ 가 많기 때문이다[9].

유리형 경쇄의 측정방법의 개발과 더불어 연구자마다 다양한 범위의 참고치가 보고되고 있으며[9-15], 본 연구에서 유리형 경쇄의 참고치는 κ 가 4.97-12.84 mg/L, λ 가 6.71-18.09 mg/L이었고 유리형 경쇄비(κ/λ)는 0.46-1.01이었다. 이것은 Bradwell 등

Table 2. Mean values of kappa, lambda light chains and K/L ratio in 27 patients

	Kappa (mg/L) mean \pm SD	Lambda (mg/L) mean \pm SD	K/L ratio mean \pm SD
MG (n=15)	195.77 \pm 512.12	279.39 \pm 510.71	16.48 \pm 53.44
PG (n=12)	49.48 \pm 62.33	65.83 \pm 76.95	0.78 \pm 0.12
HC (n=35)	8.90 \pm 1.97	12.40 \pm 2.84	0.73 \pm 0.14

Abbreviations: MG, monoclonal gammopathy; PG, polyclonal gammopathy; HC, healthy control.

Table 3. Number of cases according to K/L ratio by clonality

K/L ratio	MG (n=15)	PG (n=12)
Normal (0.46-1.01)	3	12
Abnormal (<0.46 or >1.01)	12	0
Total	15	12

Abbreviations: MG, monoclonal gammopathy; PG, polyclonal gammopathy.

[9]이 본 연구와 동일한 기준을 사용하여 보고한 κ , 5.7-11.1 mg/L; λ , 10.1-18.9 mg/L와 유사하였지만, 본 연구에서는 공혈자를 대상으로 참고범위를 설정한 까닭에 젊은 연령과 남자가 주류를 이루는 한계가 있었다. 추후에 연령과 성별을 고려한 참고치의 검증이 필요하겠으며, 각 검사기관은 검사방법, 기종 및 시약 그리고 인종에 따른 차이를 고려하여 적절한 참고범위를 설정하여야 할 것으로 사료된다.

유리형 경쇄의 혈청내 농도는 과도한 단클론성 경쇄의 생산과 연관되어 있는 다발성 골수종, 아밀로이드증과 같은 질환에서 증가하며, 이들 질환의 진단 및 추적관찰에 유용하다[16-20]. 그러나, 유리형 경쇄는 이와 같은 단클론성 감마글로불린병증 이외에 전신성홍반성낭창(SLE)와 같은 자가면역질환, 사르코이드증(sarcoidosis), 결핵과 같은 만성 염증성 질환, 인슐린의존성 당뇨병에서 증가할 수 있다[21-25]. 본 연구에서도 유리형 경쇄는 단클론성 감마글로불린병증과 다클론성 감마글로불린병증 모두 증가하였다. 농도의 증가만으로 단클론성인지 다클론성인지는 감별할 수 없지만, 증가되는 정도가 단클론성 감마글로불린병증에서 크게 나타났으며, 두 가지 유리형 경쇄 중 하나만 증가한 경우가 단클론성 감마글로불린병증에서는 15명 중 8명(53%)에서, 다클론성 감마글로불린병증에서는 10명 중 1명(10%)에서만 나타나 그 양상 차이가 있음을 보여주었다.

유리형 경쇄의 농도는 클론성을 결정할 수 없다. 물론 유리형 경쇄비를 통하여 클론성을 강하게 추정할 수 있지만, 확정지을 수는 없으므로 대부분 클론성의 확인은 전기영동을 통하여 이루어진다[15]. 본 연구에서 유리형 경쇄비는 단클론성 감마글로불린병증으로 확인된 15명 중 12명에서 증가 혹은 감소하였고, 다클론성 감마글로불린병증으로 확인된 12명 모두 참고범위 이내로 80%의 민감도와 100%의 특이도를 보였다. 혈청단백전기영동검사서 단클론성 감마글로불린병증이 명확했던 1명과 IFE를 통하여 단클론성

감마글로불린병증으로 확인된 2명에서 유리형 경쇄비가 정상으로 나타나 단클론성 감마글로불린병증을 감별하기 위하여 유리형 경쇄비의 측정을 단독으로 사용할 수는 없다. 그러나, 혈청단백전기영동검사상 단클론성 감마글로불린병증이 의심되어 IFE를 시행하였으나 다클론성 감마글로불린병증으로 판명된 5명에서 유리형 경쇄비가 모두 정상을 보여 단클론성 감마글로불린병증의 감별을 위한 보조적 수단으로 유용할 것으로 판단된다. 즉, 혈청단백전기영동검사서 클론성이 명확하지 않으나 유리형 경쇄비가 정상인 경우는 IFE로 확인이 필요하다. 그러나, 유리형 경쇄비가 비정상인 경우는 단클론성을 강하게 시사하고, 추가의 IFE 검사는 단클론성의 유형 확인을 위하여 시행할 수 있을 것으로 사료된다. 그러나, monoclonal gammopathy of undetermined significance 환자 32명을 대상으로 한 연구에서 유리형 경쇄비 단독으로는 정상인과 감별할 수 없다는 보고가 있으며[26], 본 연구에서 대상군의 수가 제한되어 보다 많은 대상을 통한 추가 연구를 통하여 정확한 검증이 필요하리라 판단된다.

결론적으로 유리형 경쇄 농도는 단클론성 질환을 구분하는데 도움이 되지 않았지만, 유리형 경쇄비를 통하여 클론성을 강하게 추정할 수 있었다. 특히, 혈청단백전기영동검사서 클론성이 명확하지 않을 때, 유리형 경쇄비가 비정상인 경우 단클론성을 강하게 시사하므로, 보다 신속한 단클론성 감마글로불린병증의 확인을 위해 도움이 될 것으로 사료된다.

요 약

배경 : 혈청에 존재하는 면역글로불린은 대부분 중쇄와 경쇄의 결합형으로 존재하고 유리형 경쇄는 극히 소량으로 존재한다. 유리형 경쇄는 다발성골수종, 특히 경쇄질환과 비분비형 골수종의 진단 및 추적관찰에 유용하고 기타 단클론성감마글로불린증에서도 증가하지만 전신성홍반성낭창과 같은 자가면역질환에서도 증가하는 것으로 알려져 있다. 저자들은 유리형 경쇄의 혈청농도나 비가 단클론성 질환과 다클론성 질환을 감별하는데 유용한지를 알아보 고자 하였다

방법 : 2003년 1월부터 6월까지 아주대병원에서 시행된 혈청단백전기영동검사와 IFE 결과에서 단클론성 감마글로불린병증을 보인 환자 15명과 다클론성 감마글로불린병증을 보인 환자 12명을 대상으로 하였다. 대상 환자의 혈청에서 FREELITE™ 시약과 Beckman Coulter IMMAGE™ 장비를 사용하여 제조사의 지침에 따라 유리형 경쇄의 농도를 측정하고, 그 비(κ/λ)를 계산하였다. 또한 유리형 경쇄의 참고범위를 설정하기 위하여 당시 내원한 혈액 공여자 35명의 유리형 경쇄 농도를 측정하였다.

결과 : 본 연구에서 설정된 유리형 경쇄의 참고치는 κ 가 4.97-12.84 mg/L, λ 가 6.71-18.09 mg/L, 유리형 경쇄비 (κ/λ)의 참고치는 0.46-1.01이었다. 유리형 경쇄의 농도는 다클론성 감마글로불린병증의 2명을 제외한 25명의 환자에서 한 가지

이상이 증가하였다. 유리형 경쇄비는 단클론성 감마글로불린병증의 12명에서 비정상하였고, 단클론성 감마글로불린병증의 3명과 다클론성 감마글로불린병증의 12명에서는 정상이었다.

결론 : 유리형 경쇄비의 측정은 단클론성 감마글로불린병증과 다클론성 감마글로불린병증의 감별에 도움을 준다. 특히, 혈청단백전기영동검사상 단클론성 감마글로불린병증이 의심되거나 결과가 모호할 때 중요한 역할을 할 것으로 기대된다.

참고문헌

- Hutchison RE and Davey FR. Leukocytic disorders. In: Henry JB, 19th ed. Clinical diagnosis and management by laboratory methods. 20th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001: 586-662.
- Lindsey BJ. Amino acids and proteins. In: Bishop ML, Duben-Engelkirk JL, et al. eds. Clinical chemistry. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996: 167-206.
- Keren DF ed. High resolution electrophoresis and immunofixation. 1st ed. Stoneham: Butterworth Publishers, 1987: 107-30.
- Goodman JW. Immunoglobulin structure and function. In: Stites DP and Terr AI, eds. Basic and clinical immunology. 7th ed. East Norwalk: Lange Medical Publications, 1991: 109-21.
- Askonas BA and Williamson AR. Balanced synthesis of light and heavy chains of immunoglobulin G. Nature 1967; 216: 264-7.
- Solling K. Normal values for free light chains in serum different age groups. Scand J Clin Lab Invest 1977; 37: 21-5.
- Pruzanski W and Ogryzlo MA. Abnormal proteinuria in malignant diseases. Adv Clin Chem 1970; 13: 335-82.
- Lindstrom FD, Williams RC Jr, Theologides A. Urinary light chain excretion in leukaemia and lymphoma. Clin Exp Immunol 1969; 5: 83-90.
- Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Tang LX, Showell PJ, Drayson MT, et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. Clin Chem 2001; 47: 673-80.
- Brouwer J, Otting-van de Ruit M, Busking-van der Lely H. Estimation of free light chains of immunoglobulins by enzyme immunoassay. Clin Chim Acta 1985; 150: 267-74.
- Axiak SM, Krishnamoorthy L, Guinan J, Raison RL. Quantitation of free kappa light chains in serum and urine using a monoclonal antibody based inhibition enzyme-linked immunoassay. J Immunol Methods 1987; 99: 141-7.
- Wakusugi K, Sasaki M, Suzuki M, Azuma N, Nobuto T. Increased concentrations of free light chain lambda in sera from chronic hemodialysis patients. Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol 1991; 19: 97-109.

13. Nelson M, Brown RD, Gibson J, Joshua DE. Measurement of free kappa and lambda chains in serum and the significance of their ratio in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 1992; 81: 223-30.
14. Wakasugi K, Suzuki H, Imai A, Konishi S, Kishioka H. Immunoglobulin free light chain assay using latex agglutination. *Int J Clin Lab Res* 1995; 25: 211-5.
15. Abe M, Goto T, Kosaka M, Wolfenbarger D, Weiss DT, Solomon A. Differences in kappa to lambda (kappa:lambda) ratios of serum and urinary free light chains. *Clin Exp Immunol* 1998; 111: 457-62.
16. Solling K. Free light chains of immunoglobulins in normal serum and urine determined by radioimmunoassay. *Scand J Clin Lab Invest* 1975; 35: 407-12.
17. Solling K. Normal values for free light chains in serum different age groups. *Scand J Clin Lab Invest* 1977; 37: 21-5.
18. Solling K, Nielsen JL, Solling J, Ellegaard J. Free light chains of immunoglobulins in serum from patients with leukaemias and multiple myeloma. *Scand J Haematol* 1982; 28: 309-18.
19. Nelson M, Brown RD, Gibson J, Joshua DE. Measurement of free kappa and lambda chains in serum and the significance of their ratio in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 1992; 81: 223-30.
20. Keren DF, Alexanian R, Goeken JA, Gorevic PD, Kyle RA, Tomar RH. Guidelines for clinical and laboratory evaluation patients with monoclonal gammopathies. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 106-7.
21. Hopper JE, Golbus J, Meyer C, Ferrer GA. Urine free light chains in SLE: clonal markers of B-cell activity and potential link to in vivo secreted Ig. *J Clin Immunol* 2000; 20: 123-37.
22. Epstein WV and Tan M. Increase of L-chain proteins in the sera of patients with systemic lupus erythematosus and the synovial fluids of patients with peripheral rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1966; 9: 713-9.
23. Hopper JE, Sequeira W, Martellotto J, Papagiannes E, Perna L, Skosey JL. Clinical relapse in systemic lupus erythematosus: correlation with antecedent elevation of urinary free light-chain immunoglobulin. *J Clin Immunol* 1989; 9: 338-50.
24. Groop L, Makiperna A, Stenman S, DeFronzo RA, Teppo AM. Urinary excretion of kappa light chains in patients with diabetes mellitus. *Kidney Int* 1990; 37: 1120-5.
25. Solling K, Solling J, Romer FK. Free light chains of immunoglobulins in serum from patients with rheumatoid arthritis, sarcoidosis, chronic infections and pulmonary cancer. *Acta Med Scand* 1981; 209: 473-7.
26. Tate JR, Gill D, Cobcroft R, Hickman PE. Practical considerations for the measurement of free light chains in serum. *Clin Chem* 2003; 49: 1252-7.