

# De waarde van $\beta$ 2-microglobuline bij auto-immuunziekten

Critically Appraised Topic

Stefanie Lefever

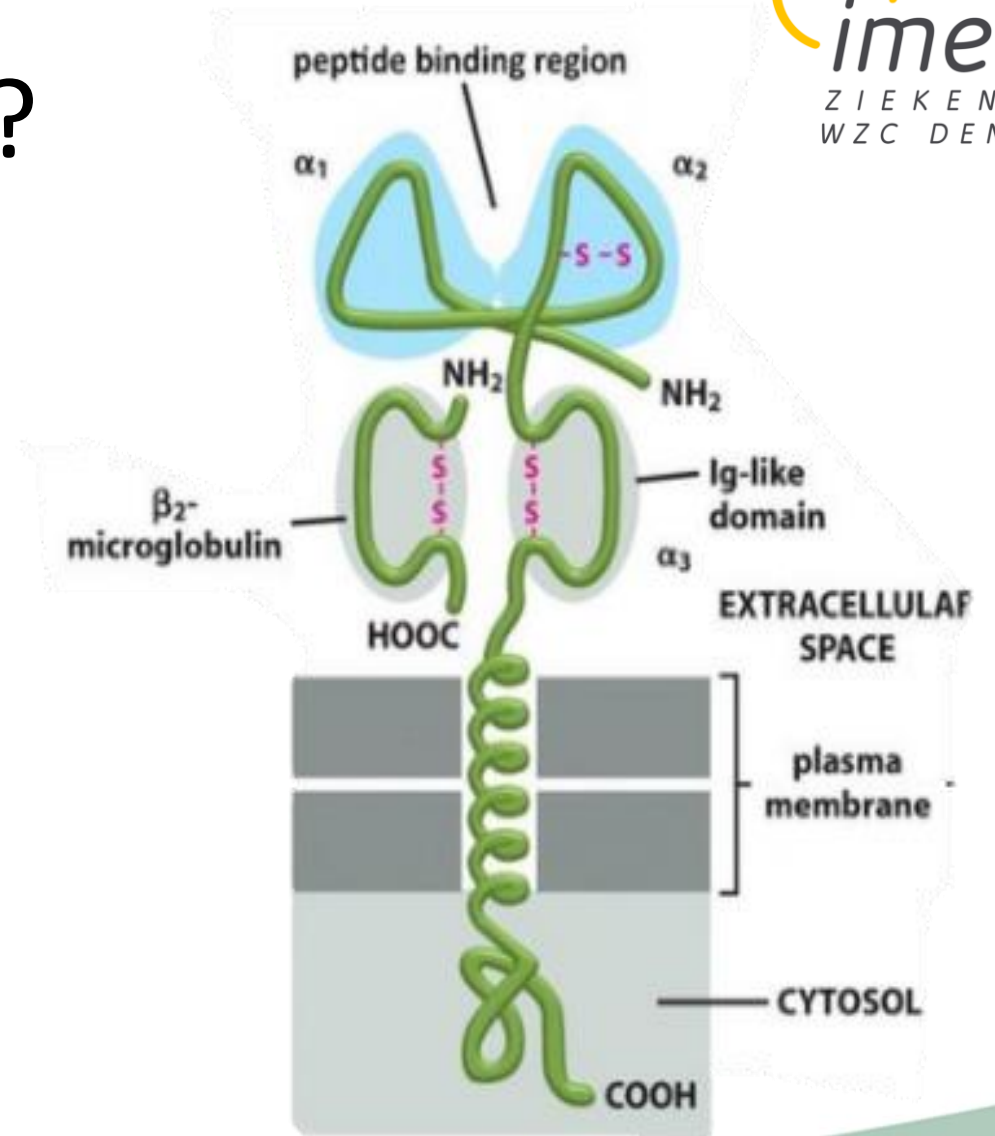
14/07/2020

Promotor: Edith Vermeulen

1. Wat is  $\beta$ 2-microglobuline en hoe wordt het gemeten?

# Wat is $\beta_2$ -microglobuline?

- Onderdeel MHC klasse I eiwit
- Turn-over lymfocyten
  - $\uparrow$  mono- en polyklonale activatie lymfocyten
  - $\uparrow$  lymfoproliferatie B-cel aandoeningen, infecties, chronische inflammatoire ziekten
- Klaring?
  - Glomerulaire filtratie met tubulaire reabsorptie
  - Vernietiging door proximale tubuli
  - $\uparrow$  nierinsufficiëntie
- Toepassing?
  - Prognostische merker bij multiple myeloom (ISS) en bij non-Hodgkin lymfomen
  - Auto-immuunziekten?



# Hoe wordt $\beta$ 2-microglobuline gemeten?

Methode	Toestel	Aantal
Immunoturbidimetrie	Cobas <sup>®</sup> Roche	6/24
Immunonefelometrie	BN ProSpec <sup>®</sup> Siemens	5/24
	Atellica <sup>®</sup> Siemens	2/24
	IMMAGE <sup>®</sup> Beckman Coulter	1/24
	Niet gespecificeerd	2/24
Chemiluminescentie immunoassay	IMMULITE <sup>®</sup> Siemens	2/24
	LIAISON <sup>®</sup> DiaSorin	2/24
	Niet gespecificeerd	1/24
Enzyme-linked Fluorescence immunoassay	VIDAS <sup>®</sup> bioMérieux	1/24
Luminescentie enhanced immunoenzymometrische assay	Niet gespecificeerd	1/24
Immunoluminometrische assay	Niet gespecificeerd	1/24

2. Bij welke auto-immuunziekten is er nog nood aan een nieuwe merker?

# Systemische lupus erythematosus (SLE)

Epidemiology and outcomes

**LUPUS**  
SCIENCE &  
MEDICINE™

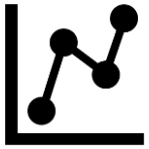
## Global consensus building and prioritisation of fundamental lupus challenges: the ALPHA project

Susan Manzi,<sup>1</sup> Sandra Raymond,<sup>2</sup> Karin Tse,<sup>2</sup> Yaritza Peña,<sup>3</sup> Annick Anderson,<sup>3</sup> Kathleen Arntsen,<sup>4</sup> Sang-Cheol Bae,<sup>5</sup> Ian Bruce,<sup>6</sup> Thomas Dörner,<sup>7</sup> Kenneth Getz,<sup>3</sup> Leslie Hanrahan,<sup>2</sup> Amy Kao,<sup>8</sup> Eric Morand,<sup>9</sup> Brad Rovin,<sup>10</sup> Laura Eve Schanberg,<sup>11</sup> Joan M Von Feldt,<sup>12</sup> Victoria P Werth,<sup>13</sup> Karen Costenbader<sup>14</sup>

- Gebrek aan objectieve biomerkers voor ziekteactiviteit en opvolging therapeutische respons
- Stratificatie in klinische trials (entry criteria) en definiëring van eindpunten
- Gebrek aan ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen

imelda omringt je met zorg

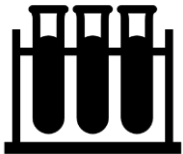
# Primair Sjögren syndroom (pSS)



Verloop: Sicca → systemische klachten



Predictieve merkers voor ontwikkeling lymfoom



Gebruik CRP en ERS beperkt



Opvolging respons immunomodulerende middelen

# 3. Welke waarde heeft de bepaling van $\beta$ 2-microglobuline bij SLE en pSS?

Systemische Lupus Erythematosus



# Letter: Serum beta2-microglobulin and SLE

M Weissel, O Scherak, H Fritzsche, G Kolarz

PMID: 61035 DOI: 10.1002/art.1780190532

## To the Editor:

$\beta$ 2-microglobulin serum level elevations above normal have been found to be the result of impairment of glomerular filtration rate (GFR) (1). More recently they were reported to be increased in autoimmune disorders, such as Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis, especially when associated with lymphoproliferation. This increase was interpreted to be a consequence of excessive benign or malignant proliferation of lymphocytes (2).

We have investigated  $\beta$ 2-microglobulin serum levels (Pharmacia Phadebas Kit) in 29 patients suffering from systemic lupus erythematosus (SLE) with or without renal involvement. Kidney function was assessed by urinalysis (microhematuria, proteinuria) and by GFR determination (endogenous creatinine clearance and/or  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA clearance). Kidney biopsy for histologic

Table 1

Diagnosis	N	Age	$\beta$ 2-microglobulin ( $\mu\text{g/ml}$ serum)	P
SLE nephritis	10	41 $\pm$ 15	6.56 $\pm$ 3.5	<0.001
SLE without renal involvement	19	38 $\pm$ 16	2.81 $\pm$ 1.3	<0.05
Control	9	38 $\pm$ 16	1.40 $\pm$ 0.3	—

## Serum Beta 2-microglobulin as a Marker of Activity in Systemic Lupus Erythematosus

J Font, A Coca, R Molina, A Ballesta, F Cardellach, M Ingelmo, A Balague, A Balcells

PMID: 3529374 DOI: [10.3109/03009748609102089](https://doi.org/10.3109/03009748609102089)

### Abstract

A prospective study of 62 patients with systemic lupus erythematosus (SLE) was performed in order to establish whether serum beta 2m could be a good marker of clinical activity. beta 2m was determined by radio-immunoassay and the values compared with a control group of healthy individuals. The mean value of beta 2m in the control group was 1.48 +/- 0.52 mg/l and 2.87 +/- 2.19 mg/l (p less than 0.001) in the SLE group, 4.53 +/- 2.89 mg/l in the 22 patients with active disease and 2.40 +/- 1.80 mg/l (p less than 0.001) in the 40 patients with inactive disease. High beta 2m values (greater than or equal to 3 mg/l) were observed in 64% of the patients with active SLE, VS. only 12% of the patients with inactive disease (p less than 0.001). Significant differences were also observed when beta 2m of the patients with inactive SLE was compared with the control group (p less than 0.001). The beta 2m with a sensitivity of 64%, a specificity of 87%, and an efficiency of 79% could be a good parameter to detect SLE clinical activity.

Correlatie met ziekteactiviteitsscores

- ECLAM
- SLEDAI

Daling na succesvolle therapie

# β2MG concentraties

Studie	Systemische lupus erythematosus			Gezonde controles	
	Subgroep	N	β2MG (mg/L)	N	β2MG (mg/L)
Font <i>et al.</i> (1986)	Totale groep	62	2.87 ± 2.19	-	1.48 ± 0.52
	Actief	22	4.53 ± 2.89		
	Niet-actief	40	2.40 ± 1.80		
Samsonov <i>et al.</i> (1995)	-	52	3.35 ± 2.71	-	-
Castro <i>et al.</i> (2003)	-	25	2.1 ± 0.5	30	1.4 ± 0.8
Kim <i>et al.</i> (2010)	-	100	2.64 ± 0.11	50	2.14 ± 0.04
Hermansen <i>et al.</i> (2012)	-	62	2.8 (1.1 – 21.6)	10	1.2 (0.9 – 1.7)
Wakabayashi <i>et al.</i> (2013)	Actief	16	3.7 ± 1.6	-	-
	Niet actief	16	2.2 ± 0.8		
Zychowska <i>et al.</i> (2018)	-	69	3.0 ± 1.2	-	-
Aghdashi <i>et al.</i> (2019)	-	50	6.52 ± 0.77	25	2.80 ± 0.26

# Correlatie met andere SLE-markers

Studie	Anti-dsDNA titer	C3	C4	Inflammatoire cytokines
Kim <i>et al.</i> (2010)	Positieve correlatie	Negatieve correlatie	-	-
Hermansen <i>et al.</i> (2012)	Geen correlatie	Negatieve correlatie	-	Positieve correlatie
Skare <i>et al.</i> (2014)	-	Negatieve correlatie	-	-
Zychowska <i>et al.</i> (2018)	Positieve correlatie	Geen correlatie	Negatieve correlatie	-

# 3. Welke waarde heeft de bepaling van $\beta$ 2-microglobuline bij SLE en pSS?

Primair Sjögren Syndroom

# Beta2 Microglobulin and Lymphocytic Infiltration in Sjögren's Syndrome

J P Michalski, T E Daniels, N Talal, H M Grey

PMID: 52841 DOI: [10.1056/NEJM197512112932404](https://doi.org/10.1056/NEJM197512112932404)

## Abstract

We measured salivary beta2 microglobulin concentrations in 49 patients evaluated for Sjögren's syndrome with a labial salivary-gland biopsy. The salivary concentration was elevated and a significant correlation (P less than 0.001) was found between the concentration and the degree of inflammation seen in the biopsy. Serum concentrations were increased in 135 patients with Sjögren's syndrome. Striking elevations were seen in patients with associated renal or lymphoproliferative complications. Three patients have an increase in serum beta2 microglobulin concentration in association with exacerbation of their disease, and six a decrease after clinically efficacious therapy. These data indicate that determination of beta2 microglobulin in saliva may provide a simple, noninvasive technic for estimation of the degree of local inflammation in autoimmune disease.



β2MG ↑ speeksel

β2MG ↑ serum

# Speeksel

Studie	Subgroep	Sjögren syndroom		Gezonde controles	
		N	$\beta$ 2MG (mg/L)	N	$\beta$ 2MG (mg/L)
Swaak <i>et al.</i> (1988)	pSS	19	$1.13 \pm 0.58$	20	$0.53 \pm 0.22$
	sSS	15	$1.39 \pm 0.69$		
Castro <i>et al.</i> (2003)	pSS	19	$2.1 \pm 0.3$	30	$0.7 \pm 0.1$
	sSS	15	$2.1 \pm 0.4$		
Asashima <i>et al.</i> (2012)	pSS	1	32.8	-	-
Asashima <i>et al.</i> (2013)	pSS	71	$5.3 \pm 4.6$	75	$1.2 \pm 0.7$
	sSS	50	$5.1 \pm 2.0$		
Garza-García <i>et al.</i> (2017)	pSS	71	0.00067	-	-
Riega-Torres <i>et al.</i> (2017)	pSS	64	0.00071	63	0.00035
	sSS	64	0.00076		

# Serum

Studie	Subgroep	Sjögren syndroom			Gezonde controles	
		N	$\beta$ 2MG (mg/L)	N	$\beta$ 2MG (mg/L)	
Krejsek <i>et al.</i> (1997)	pSS	-	4.4 ± 1.5	-	1.3 ± 0.38	
	sSS	-	4.4 ± 2.67	-		
Davidson <i>et al.</i> (1999)	pSS: sero-	32	1.8 ± 0.5	-	-	
	pSS: ANA/RF	23	1.9 ± 0.4	-		
	pSS: anti-SSa/SSb	19	4.2 ± 1.6	-		
Pertovaara <i>et al.</i> (1999)	pSS met dRTA	18	3.3 ± 1.6	-	-	
	pSS zonder dRTA	37	2.6 ± 0.6	-		
Pertovaara <i>et al.</i> (2001)	pSS	110	3.10 ± 1.50	-	-	
Pertovaara <i>et al.</i> (2001)	pSS met dRTA	-	3.1 ± 1.1	-	-	
	pSS zonder dRTA	-	2.6 ± 0.8	-		
Castro <i>et al.</i> (2003)	pSS	19	2.8 ± 0.7	30	1.4 ± 0.8	
	sSS	15	4.7 ± 1.3	-		
Pertovaara <i>et al.</i> (2004)	pSS	19	3.07 ± 0.96	-	-	
Gottenberg <i>et al.</i> (2005)	pSS	154	1.9 ± 0.9	-	-	
Gottenberg <i>et al.</i> (2013)	pSS	395	2.2 ± 1.4	-	-	
Pertovaara <i>et al.</i> (2014)	pSS	90	2.38 ± 0.70	-	-	
Lee <i>et al.</i> (2016)	pSS	69	1.57 ± 0.08	22	1.19 ± 0.08 (Sicca)	
Jülich <i>et al.</i> (2018)	SS	46	2.76	-	-	
Caraba <i>et al.</i> (2019)	pSS	32	2.84 ± 0.55	32	1.86 ± 0.44	



# $\beta$ 2-microglobuline bij pSS

- Correlatie met ziekteactiviteitsscores
  - ESSDAI, ESSPRI, ClinESSDAI
- Associatie met extraglandulaire manifestaties pSS
  - Pulmonale en renale aantasting
- ↓  $\beta$ 2MG na klinisch effectieve therapie
- $\beta$ 2MG hoger bij anti-SSa en/of anti-SSb antistoffen

# Ontwikkeling lymfoom

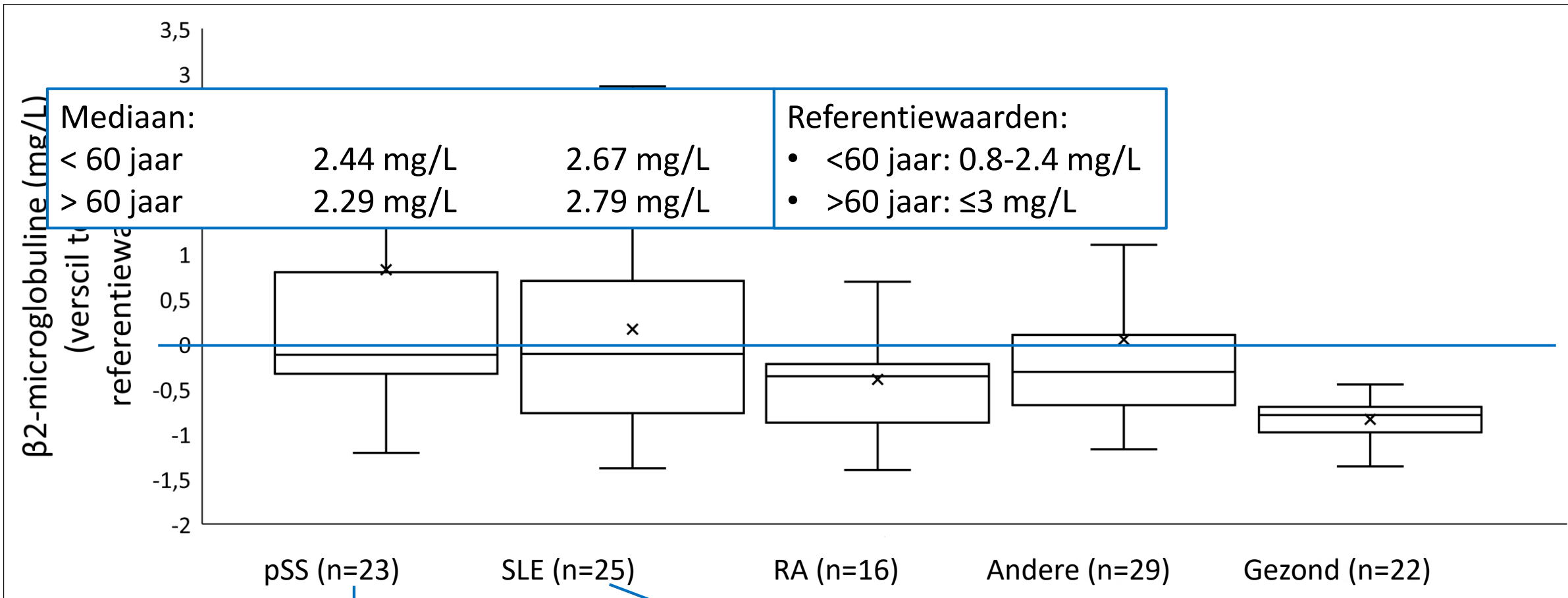
- Verschillende factoren predictief:
  - Persisterend vergrote speekselklieren, adenopathie, monoklonale gammopathie, ...
- Verhoogd  $\beta$ 2MG?
  - Mogelijk onafhankelijk predictieve factor
  - Petrovaara *et al.* (2001): follow-up Fins cohorte pSS-patiënten (n = 110)
    - $\beta$ 2MG baseline: ontwikkeling lymfoom >> geen ontwikkeling lymfoom (5.4 mg/L vs 3.2 mg/L)

# 4. Studie Imeldaziekenhuis: Bepaling van $\beta$ 2-microglobuline bij SLE en pSS.

# Studie-opzet

- Meting  $\beta$ 2-microglobuline: Tina-Quant<sup>®</sup> immunoassay Cobas<sup>®</sup>6000
- Retrospectieve bepaling op serum (of heparine) uit seratheek
- Referentiewaarden bijsluiter:
  - <60 jaar: 0.8-2.4 mg/L
  - >60 jaar:  $\leq 3$  mg/L
- Statistiek: Analyse-it<sup>®</sup> Excel 2013
  - 5% significantieniveau

# Algemeen

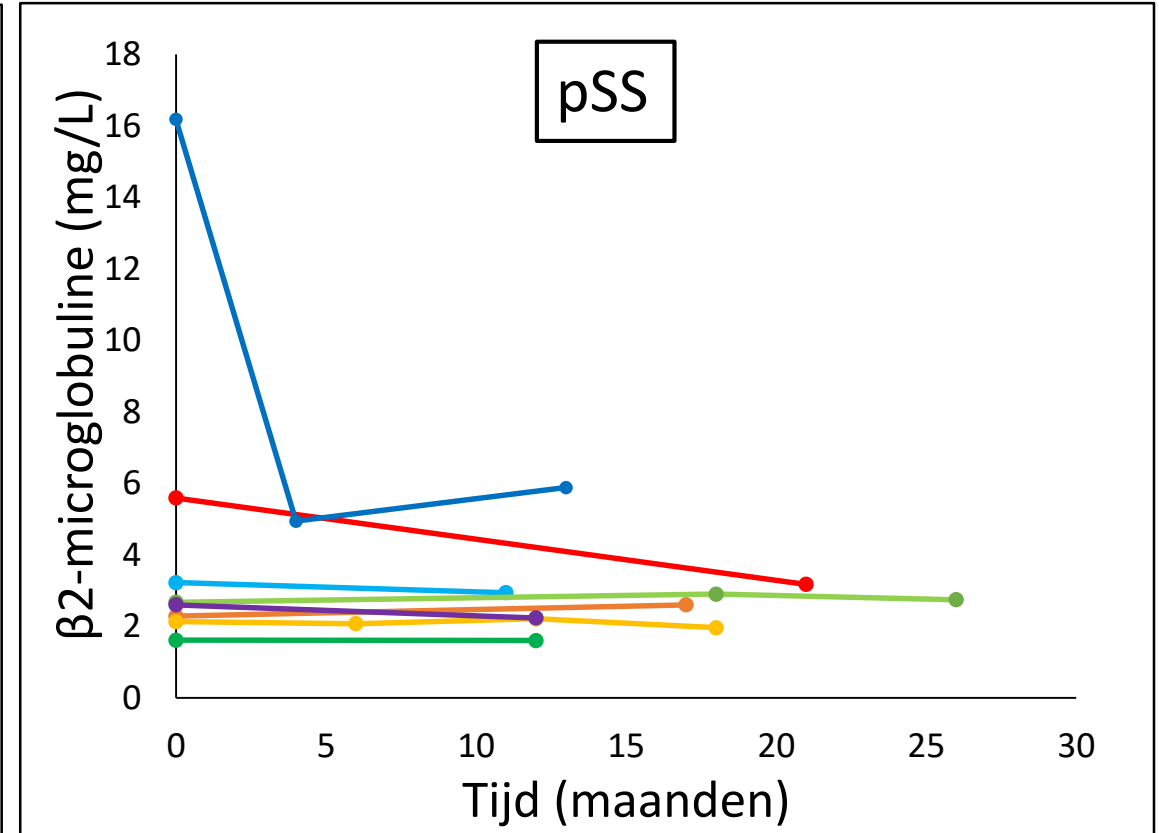
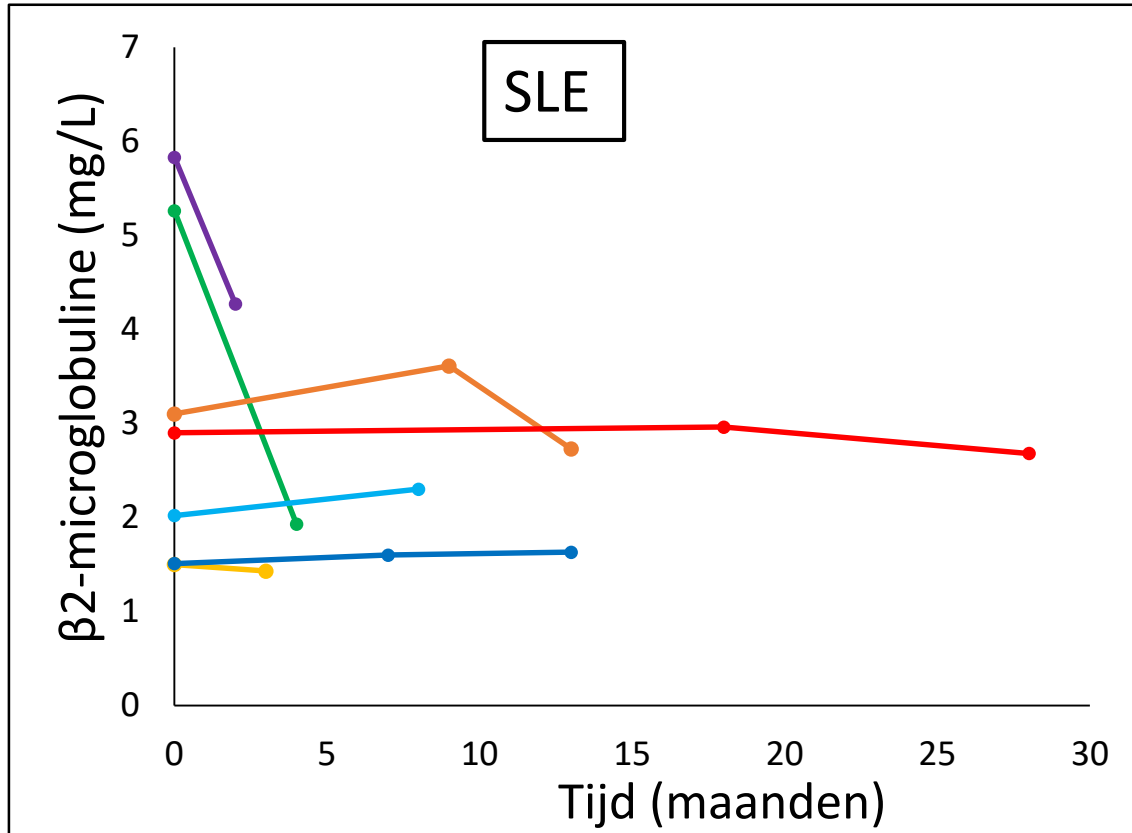


Gottenberg *et al.* (2013) (n = 395)  
→ mediane β2MG = 2.2 mg/L

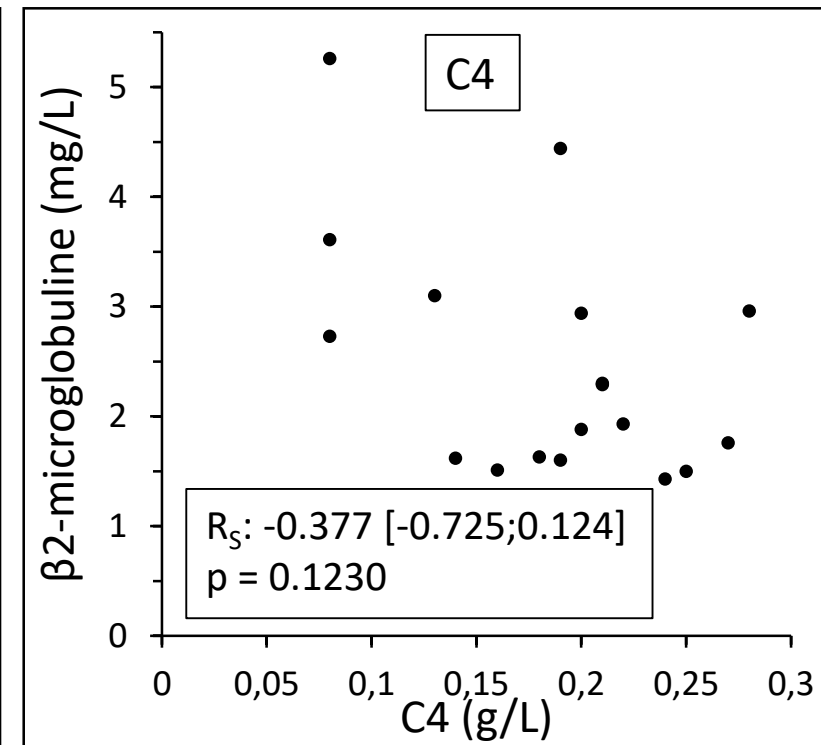
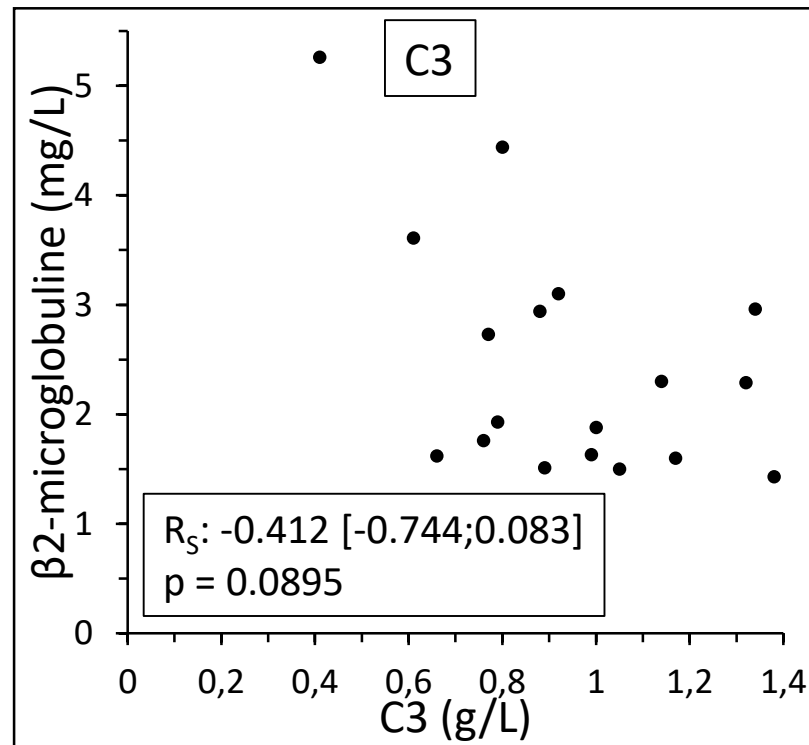
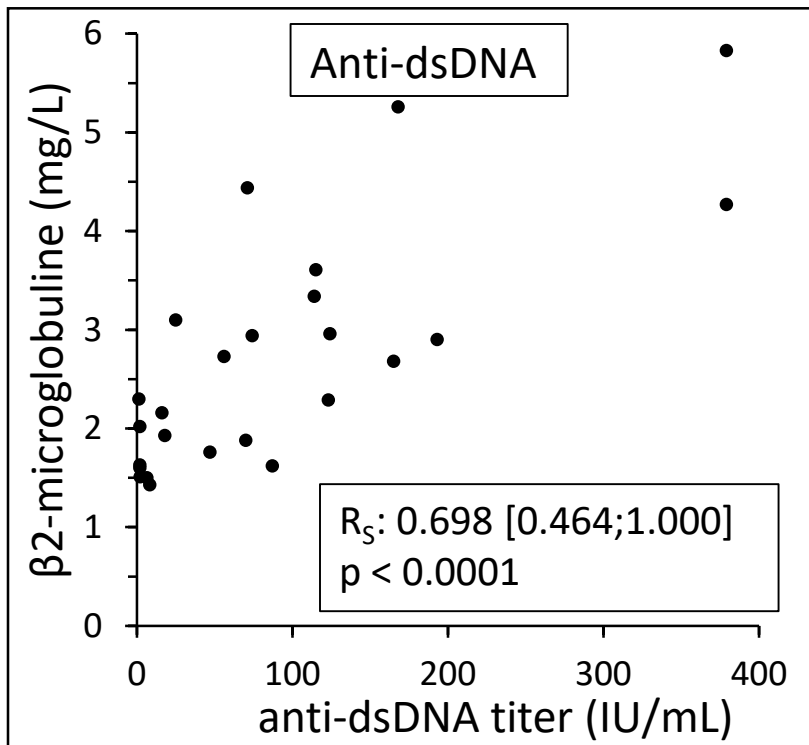
Kim *et al.* (2010) (n = 100)  
→ mediane β2MG = 2.64 mg/L

# Follow-up

Stabiel tijdens ziekteverloop  
Respons op therapie opvolgen?



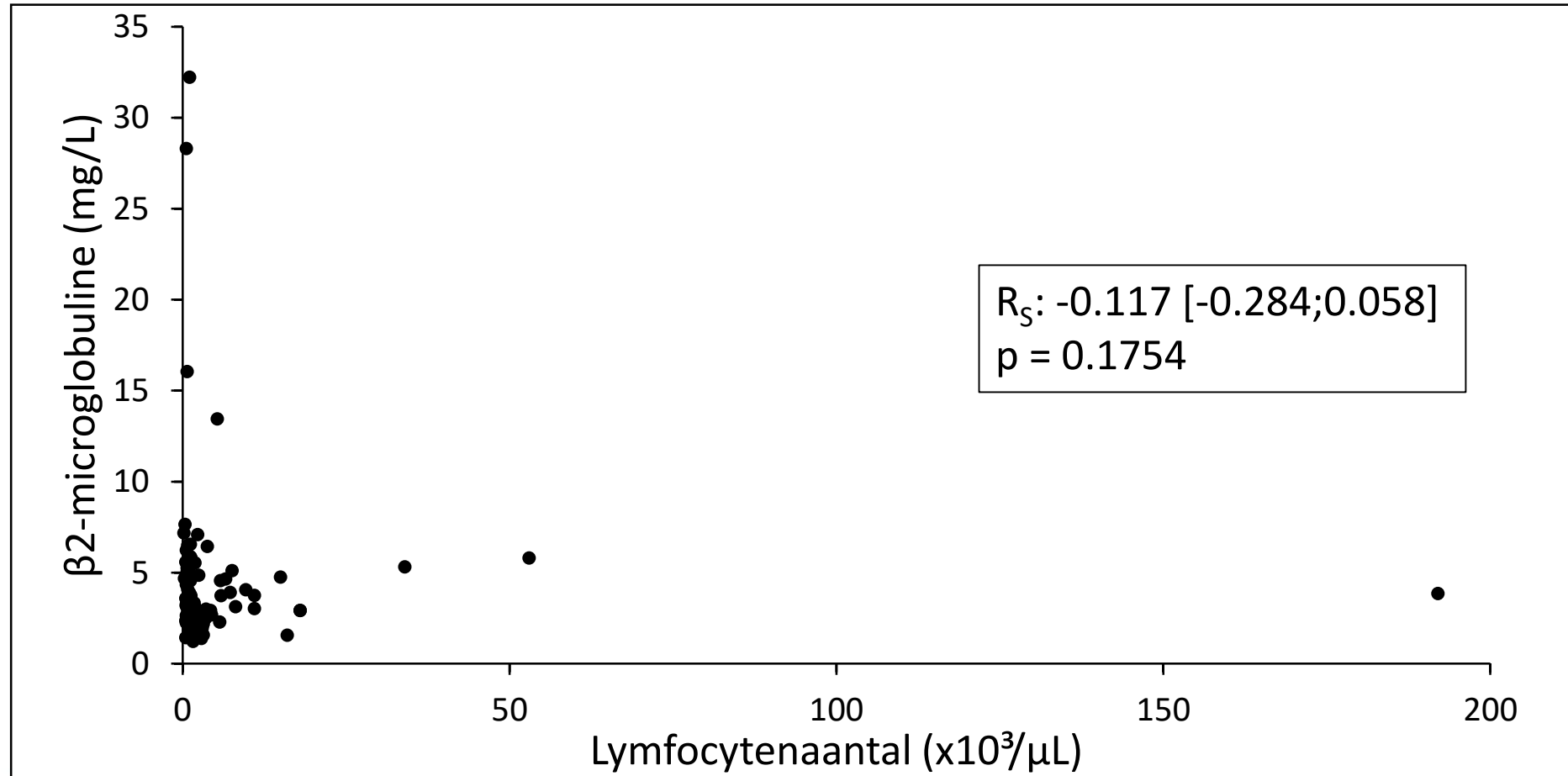
# Correlatie andere biomerkers (SLE)



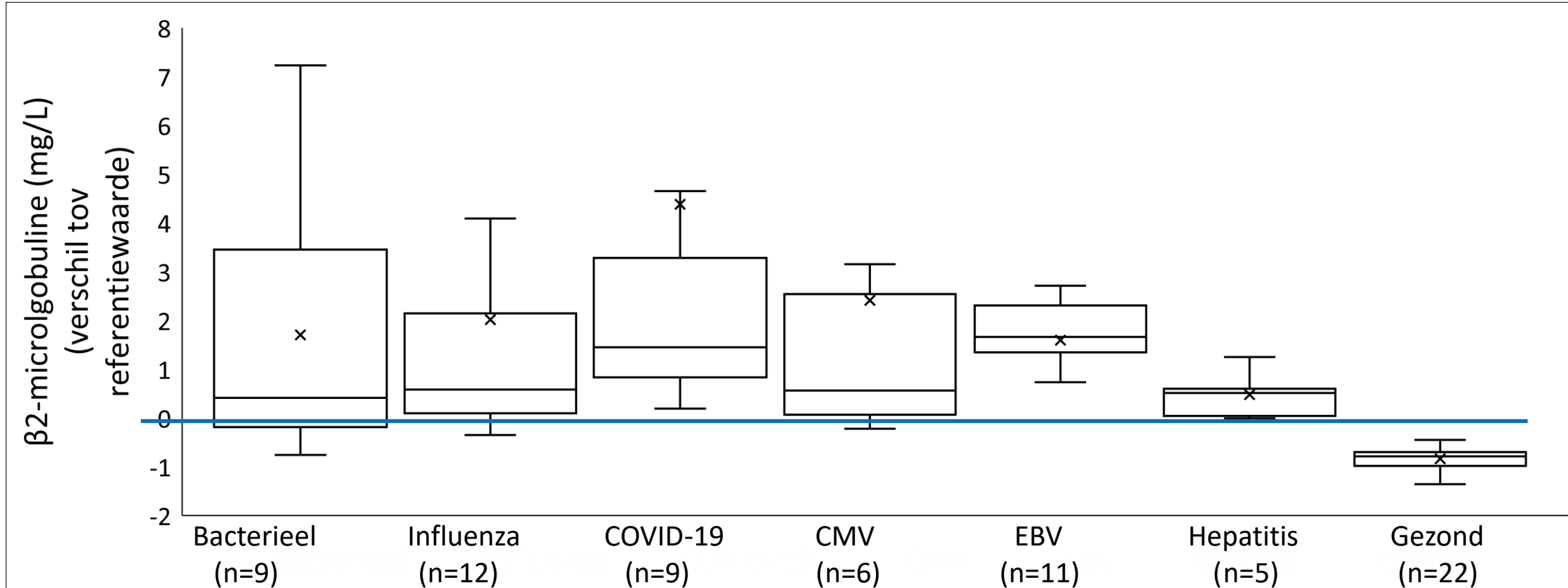
5. Is  $\beta$ 2-microglobuline een onafhankelijke merker voor ziekteactiviteit bij SLE en pSS?



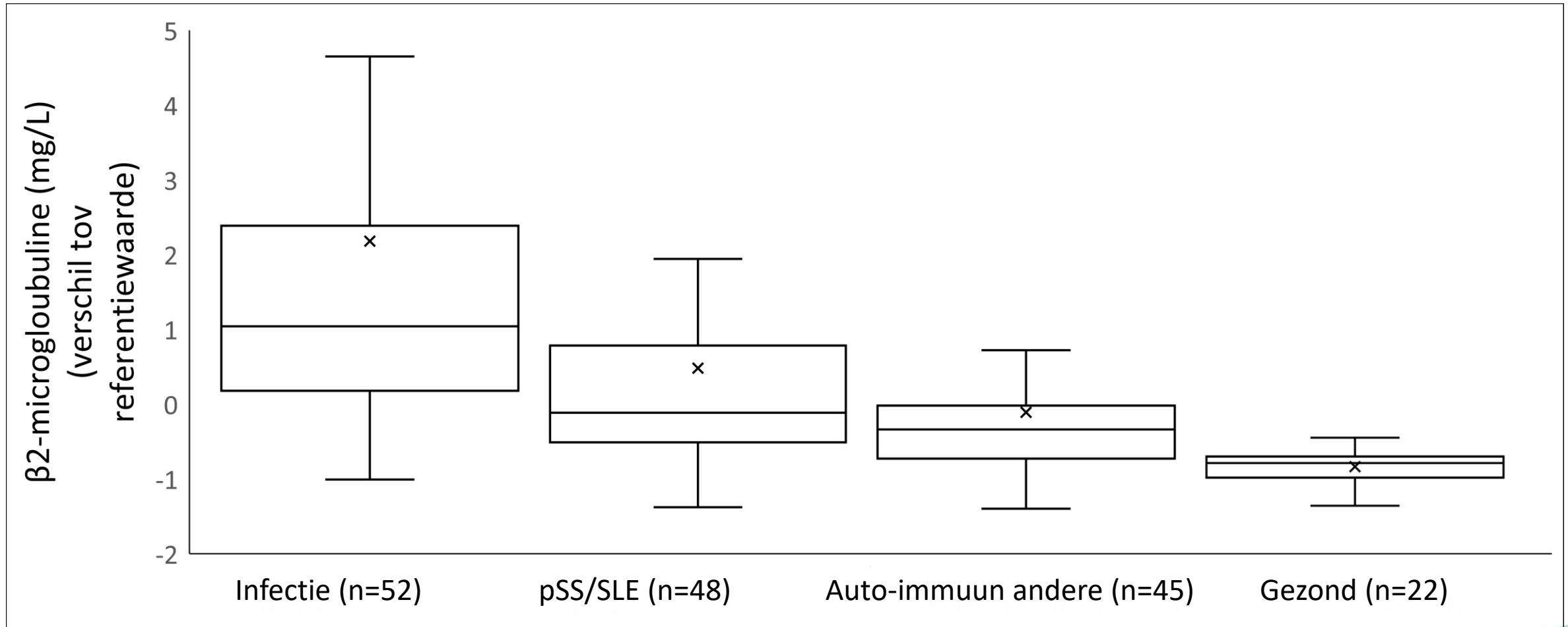
# Geen correlatie met lymfocytenaantal



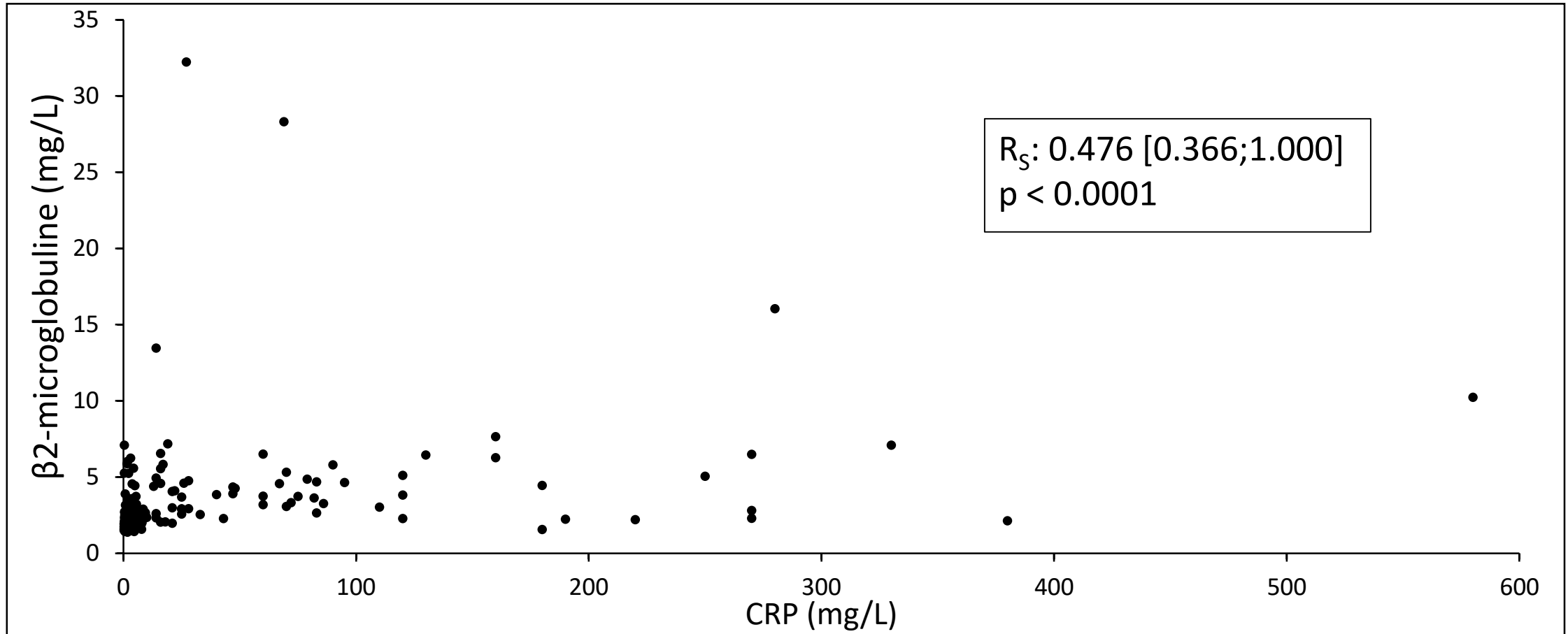
# Invloed van acute infectie



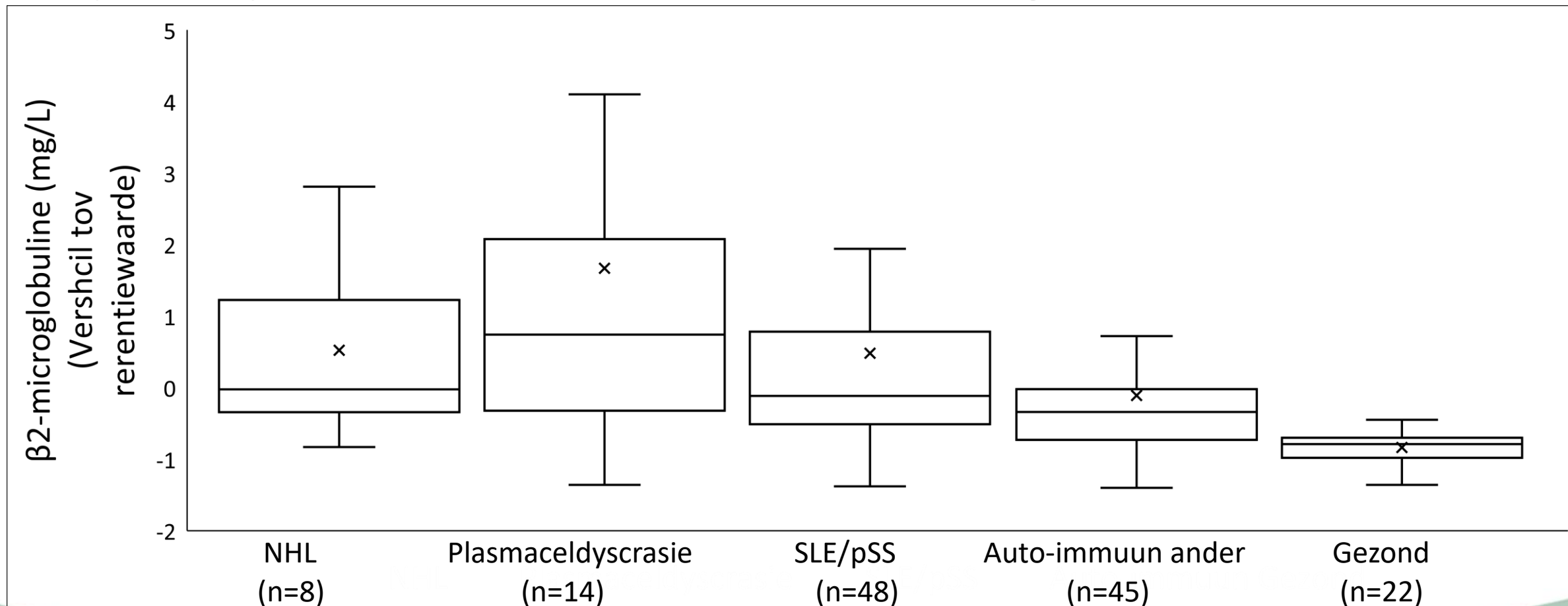
# Invloed van acute infectie



# Invloed van infectie



# Lymfoproliferatieve aandoeningen



# To do/acties

- Verdere opvolging  $\beta$ 2-microglobuline bij patiënten met SLE en pSS
  - Grote groepen
  - Evolutie tijdens ziekteverloop?
  - Voorspellend voor lymfoom?
- Verificatie referentiewaarden?
- Invloed nierfunctie

# Take home messages

- Mogelijk waarde bij opvolging ziekteactiviteit/therapeutische respons bij pSS/SLE
- Predictief voor lymfoom bij pSS?
- Onafhankelijk van het lymfocytenaantal
- Sterk verhoogd bij acute infectie

# Bedankt voor de aandacht!



imelda omringt je met zorg