

Valkude uuringute algoritm monoklonaalsete gammopaatiate korral

Eesti Laborimediitsiini Ühingu ja Eesti Hematoloogide Seltsi juhend

Kaja Vaagen¹, Katrin Reimand¹, Galina Zemtsovskaja²

Valkude elektroforeetilised uuringud ning vabade kapa- ja lambdaahelate suhte määramine on tänapäeval olulised monoklonaalsete gammopaatiate diagnostikas, ravi jälgimisel ja ravivastuse hindamisel. Monoklonaalsed gammopaatiad on rühm haigusi, mida iseloomustab ühe plasmaraku klooni patoloogiline proliferatsioon. Selle tulemusena produtseeritakse immunoloogiliselt homogeenset monoklonaalset valku (monoklonaalne komponent, M-komponent, monoklonaalne immuunglobuliin). Sellesse rühma kuuluvad haigused nagu müeloomtõbi, amüloidoos, Waldenströmi makroglobulineemia, aga ka ebaselge tähendusega monoklonaalne gammo-

paatia (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*, MGUS). Monoklonaalset valku võib esineda ka teiste vereloomehaiguste, näiteks lümfoomi, plasmotsütoomi, kroonilise lümfotsüüt leukeemia korral.

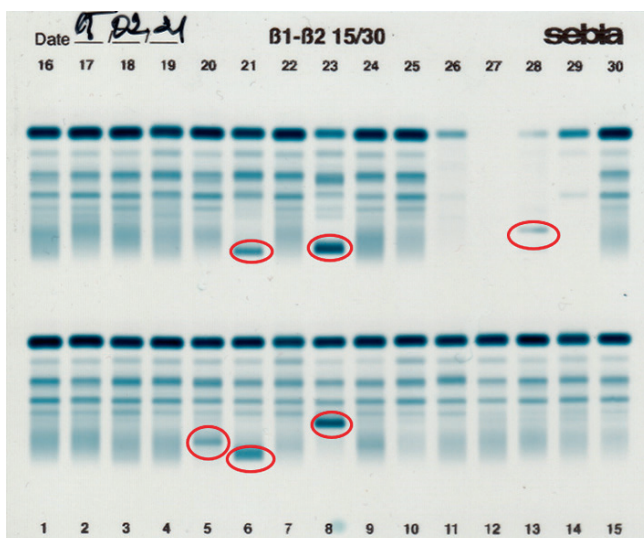
Monoklonaalse gammopaatia korral kasutatakse laboris järgmisi uuringuid: seerumivalkude fraktsioonide määramine ehk seerumivalkude elektroforees (vt joonis 1), monoklonaalsete immuunglobuliinide määramine seerumis – seerumivalkude immuunfiksatsioon (vt joonis 2) ning vabade kergete kapa- ja lambdaahelate suhte seerumis. Vajadusel lisandub nimetatud uuringutele ka valkude fraktsioonide ning monoklonaalsete immuunglobuliinide määramine uriinist.

Kuigi nimetatud uuringuid tehakse Eestis vaid kolmes laboris –

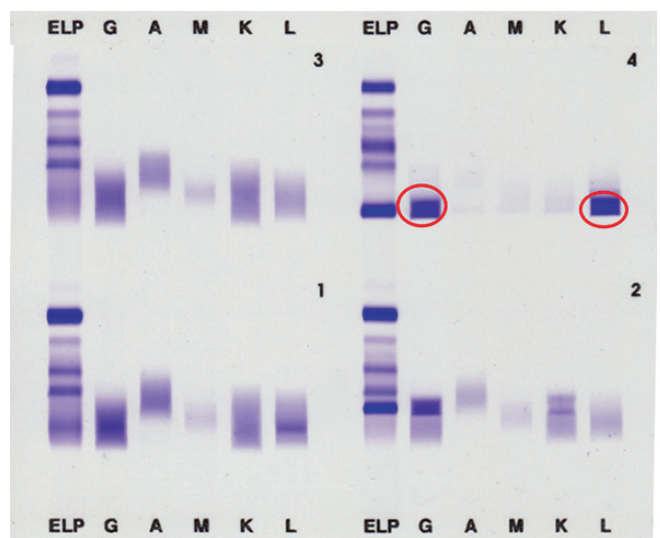
TÜ Kliinikumi ühendlaboris, Põhja-Eesti Regionaalhaigla laboris ja Ida-Tallinna Keskhaigla laboris –, ei olnud nende tellimine, valik ja teostamine alati ühetaoline ka ühe raviasutuse piires ega erinevate laborite vahel. Selleks, et monoklonaalse gammopaatia uuringute käsitlust laborites ühtlustada ja kindlustada, et iga patsient saaks alati vajalikud uuringud ning samas ei tehtaks ebavajalikke analüüse, töötas Eesti Laborimediitsiini Ühingu (ELMÜ) elektroforeetiliste uuringute töörühm koostöös Eesti Hematoloogide Seltsiga välja valkude uuringute algoritmi monoklonaalsete gammopaatiate diagnoosimiseks ja ravi jälgimiseks. Algoritm kinnitati 2021. aasta suvel ja praeguseks on seda kasutatud ligi kaks aastat.

¹ TÜ Kliinikumi ühendlabor,

² Põhja-Eesti Regionaalhaigla laboratoorium



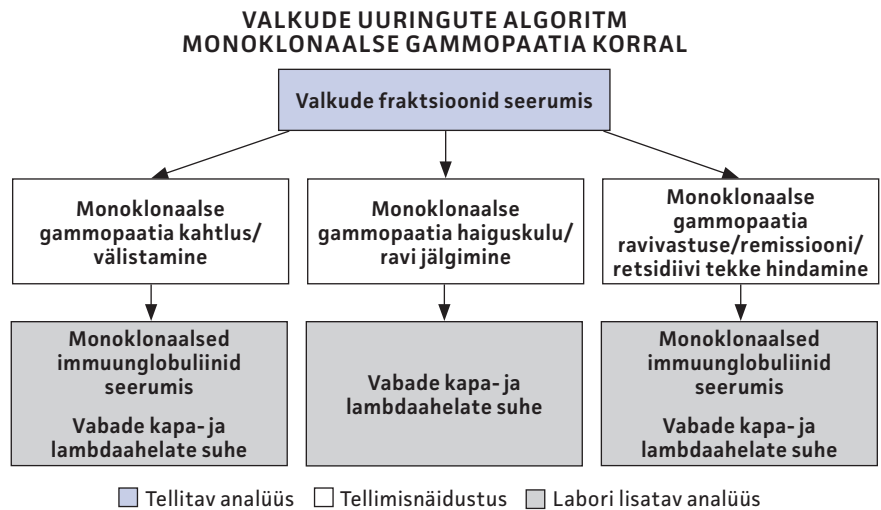
Joonis 1. Valkude elektroforees agarosgeelil. Punase ringiga on tähistatud monoklonaalsed komponendid.



Joonis 2. Seerumivalkude immuunfiksatsioon agarosgeelil. Punase ringiga on tähistatud monoklonaalne IgG lambda.

Algoritmist lähtudes oleneb uuringute valik tellimise näidustusest, milleks on kas monoklonaalse gammopaatia kahtlus, juba teadaoleva monoklonaalse gammopaatia jälgimine või ravivastuse hindamine. Algoritmi kohaselt on raviarsti jaoks tellitavaks uuringuks seerumivalkude elektroforees, millele ta peab lisama uuringu näidustuse eeldefineeritud valikute hulgast. Olenevalt näidustusest lisab laboriarst vajadusel seerumivalkude immuunfiksatsiooni ning vabade kergete ahelate suhte uuringud, arvestades seejuures ka eelnevate uuringute leidu ja dünaamikat. Lihtsustatud algoritmi skeem on toodud joonisel 3.

Algoritmi rakendamine on uuringute teostamise selles valdkonnas muutnud tunduvalt süstematiseeritumaks ja tõendus põhiseemaks.



Joonis 3. Valkude uuringute algoritmi lihtsustatud skeem.

Siiski on kohati jäänud probleemiks uuringute tellimine juhtudel, kus monoklonaalse gammopaatia esinemine on ebatõenäoline. Algoritmi on

edaspidi plaanis perioodiliselt ülevaadata, ajakohastada, täiendada ning parandada. Praegu on kehtiv algoritmi teine versioon.

Kooskõlastatud Eesti Hematoloogide Seltsiga 29.06.2021,
kinnitatud Eesti Laborimeditsiini Ühingu juhatuses 31.08.2021

VALKUDE UURINGUTE ALGORITM MONOKLONAALSETE GAMMOPAATIATE KORRAL

Eesti Laborimeditsiini Ühingu ja Eesti Hematoloogide Seltsi juhendmaterjal

Juhendis on käsitletud järgmisi uuringuid:

- 1) valkude fraktsioonid seerumis (SPEP),
- 2) monoklonaalsed immuunglobuliinid seerumis (IFE),
- 3) vabade kapa- ja lambdaahelate suhe seerumis (FLC),
- 4) valkude fraktsioonid uriinis (UPEP),
- 5) monoklonaalsed immuunglobuliinid uriinis (UIFE).

Juhendi eesmärk on nimetatud uuringute preanalüütilise (näidustused) ja analüütilise (uuringute valik, jätku-uuringud) etapi ühtlustamine Eestis.

A. Raviarst saab tellida SPEP-uuringu, lisades igale tellimusele järgmise näidustuse:

- 1) monoklonaalse gammopaatia kahtlus/välistamine,
- 2) monoklonaalse gammopaatia haiguskuulu/ravi jälgimine,
- 3) monoklonaalse gammopaatia ravivastuse/remissiooni hindamine,
- 4) monoklonaalse gammopaatia retsidiivi tekke hindamine.

Muudel näidustustel uuringut ei tehta.

NB! Kui toimub ravi monoklonaalsete antikehadega (daratumumab), tuleb ka see info tellimusele lisada.

Uuringu näidustuse ja daratumumabravi info lisamise tehnilise poole tagab iga labor, lähtudes oma haigla infosüsteemi võimalustest ja eripäradest.

B. Laboris tehtavad uuringud raviarsti näidustusest lähtudes

1. **Monoklonaalse gammopaatia kahtlus/välistamine**
 - Raviarst tellib SPEP-uuringu, labor lisab alati IFE- ja FLC-uuringu (kui seda pole juba tellitud).

Kui seerumiuuringutega (SPEP, IFE ja FLC) monoklonaalse gammopaatia olemasolu kinnitust ei leia, pole uriiniuuringuid vaja teha (v.a juhul, kui arst kahtlustab AL-amüloidoosi ehk kergahela amüloidoosi).

Kui seerumiuuringud on olnud korras, siis on uuringute minimaalne kordamisintervall üldjuhul 6 kuud (kui uuringud on tellitud lühema ajavahemiku järel, on laboril õigus need tühistada).

Kui seerumiuuringutega kinnitatakse monoklonaalse gammopaatia olemasolu, on edasise diagnoosimise protsessis vaja teha 24 tunni uriinist UPEP- ja UIFE-uuring, mille põhjal arvutatakse vajadusel välja vabade kergete ahelate hulk uriinis.

Kui valgu kontsentratsioon uriinis on alla määramispiiri, siis UPEP- ja UIFE-uuringuid ei tehta.

2. **Monoklonaalse gammopaatia haiguskuulu/ravi jälgimine**

Selle punkti all on mõeldud patsiendi haiguskuulu jälgimist (nt MGUSi korral) ja raviaegset jälgimist.

- Raviarst tellib SPEP-uuringu, labor lisab FLC määramise (kui seda pole juba tellitud).
- Labor lisab IFE määramise, kui see osutub vajalikuks (SPEP- või FLC-uuringul esineb oluline uus muutus, mida eelnevatel uuringutel ei täheldatud).

Uriini SPEP ja UIFE määramine ei ole haiguskulu/ravi jälgimise etapis üldjuhul vajalikud, v.a juhul, kui ainus M-komponendi leid oligi uriinis või tekib/süveneb neerupuudulikkus.

3. Monoklonaalse gammopaatia ravivastuse/remissiooni hindamine

- Raviarst tellib SPEP-uuringu, labor lisab FLC (kui seda pole juba tellitud) ja IFE määramise (kui M-komponent on SPEP-uuringul tuvastatav, siis IFE-uuringut ei ole vaja lisada).

Kui patsiendi ravivastus ei ole täielik ja M-komponent jääb SPEP-uuringul nähtavaks, toimuvad edaspidi selle patsiendi uuringud jälle näidustusega „Monoklonaalse gammopaatia haiguskulu/ravi jälgimine“.

Kui näidustuseks on täieliku ravivastuse hindamine, on vaja määrata ka UPEP ja UIFE.

Uuringute kordamisintervall on ravivastuse hindamise eri etappidel erinev, kuid üldjuhul ei

korrata uuringuid mitte sagedamini kui 2–3 nädala tagant.

4. Monoklonaalse gammopaatia retsidiivi tekke hindamine

- Raviarst tellib SPEP-uuringu, labor lisab alati IFE ja FLC määramise (kui seda pole juba tellitud).

Märkus: kokkuleppe täitmise tehnilise poole tagab iga labor oma haigla infosüsteemi võimalustest ja eripäradest lähtudes.

KIRJANDUS

1. Willrich AV, Katzmann A. Laboratory testing requirements for diagnosis and follow-up of multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias. *Clin Chem Lab Med* 2016;54:907–19.
2. 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;23:215–24.
3. Caers J, Garderet L, Kortüm M, et al. European Myeloma Network recommendations on tools for the diagnosis and monitoring of multiple myeloma: what to use and when. *Haematologica* 2018;103:1772–84.
4. Rajkumar SV. Laboratory methods for analyzing monoclonal proteins. UpToDate. Literature review Aug 2020. Last updated Jun 12, 2020.
5. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Ann Oncol* 2021;32:309–22.

TÄNUAVALDUS

Täname Eesti LaborimeditSiini Ühingu elektroforeetiliste uuringute töörühma ja Eesti Hematoloogide Seltsi liikmeid, kes juhendi valmimisel osalesid.