

Valkude uuringute algoritm monoklonaalsete gammopaatiate korral

ELMÜ elektroforeesi
töörühma nimel

Kaja Vaagen

Katrin Reimand

Galina Zemtsovskaja

Valkude elektroforeetilised uuringud ning vabade kapa- ja lambdaahelate määramine on tänapäeval olulised monoklonaalsete gammopaatiate diagnostikas, ravi jälgimisel ja ravivastuse hindamisel.

Monoklonaalsed gammopaatid on grupp haiguseid, mida iseloomustab ühe plasmaraku kloni proliferatsioon. Selle tulemusena produtseeritakse immunoloogiliselt homogeenset monoklonaalset valku (monoklonaalne komponent, M-komponent, monoklonaalne immuunglobuliin). Sellesse gruppi kuuluvad sellised haigused nagu müeloomtõbi, amüloidoos, Waldenströmi makroglobulineemia, aga ka ebaselge tähendusega monoklonaalne gammopaatia (MGUS). Monoklonaalset valku võib esineda ka teiste vereloome haiguste, nt lümfoomi, plasmotsütoomi, kroonilise lümfotsüüt-leukeemia korral.

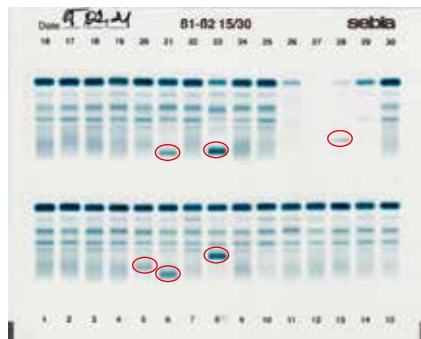
Monoklonaalse gammopaatia kahtluse korral on esmaste uuringutena vajalik teha valkude fraksioonide uuring seerumist e seerumi valkude elektroforees (joonis 1), monoklonaalsed immuunglobuliinid seerumis e seerumi valkude immuunifikatsioon (joonis 2) ning vabade kergete kapa- ja lambdaahelate suhe seerumis. Vajadusel lisandub nimetatud uuringutele ka valkude fraksioonide ning monoklonaalsete immuunglobuliinide määramine uriinist. Uuringute valik sõltub tellimise näidustusest: kas monoklonaalse gammopaatia kahtlus, juba teadaoleva monoklonaalse gammopaatia jälgimine või ravivastuse hindamine.

Kuigi nimetatud uuringuid tehakse Eestis vaid kolmes laboris – Tartu Üli-

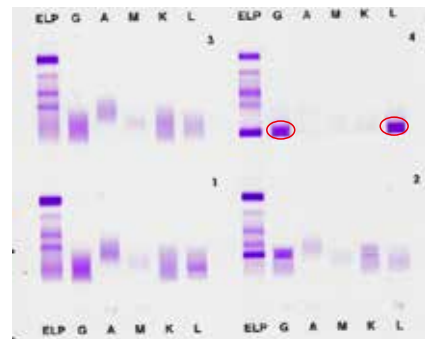
kooli Kliinikumi ühendlaboris, Põhja-Eesti Regionaalhaigla laboris ja Ida-Tallinna Keskhaigla laboris – ei olnud nende tellimine, valik ja teostamine alati üheaoline ei ühe raviasutuse piires ega ka eri laborite vahel. Selleks, et monoklonaalse gammopaatia uuringute käsitlust laborites ühtlustada ja kindlustada, et iga patsient saaks alati vajalikud uuringud, ning samas ei tehtaks ebavajalikke analüüse, moodustasime Eesti Laborimedit-siini Ühingu juurde valkude elektroforeetiliste uuringute töörühma. Sellesse kuuluvad Galina Zemtsovskaja (töörühma asutaja ja juhataja), Kaja Vaagen, Katrin Reimand, Marika Pikta, Karel Tomberg, Liisa Kuhi ja Piret Kedars. ELMÜ töörühm koostöös Eesti Hematoloogide Seltsi esindajatega töötas välja valkude uuringute algoritmi monoklonaal-

sete gammopaatiate korral. 2021. a suvel sai algoritm heakskiidu ja kinnituse nii ELMÜ juhatuse kui hematoloogide seltsi poolt ja nüüdseks on seda algoritmi rakendatud umbes pool aastat. Algoritmi kohaselt lisab raviarst valkude elektroforeesi tellimusele uuringu näidustuse, mille põhjal labor otsustab edasiste uuringute valiku ja vajaduse üle. Lihtsustatud algoritmi skeem on toodud joonisel 3.

Algoritmi rakendamine on labori töö selles valdkonnas muutnud tunduvalt süstematiseeritumaks ja tõenduspõhisemaks. Samas on igapäevase töö käigus ilmnenud nii mõnedki probleemid ja küsimused nii laboriarstide, hematoloogide kui sisearstide poolt, mistõttu ei ole algoritm sugugi lõplikult valmis, vaid seda on edaspidi plaanis perioodiliselt üle vaadata, nüüdisajastada, täiendada ning parandada.

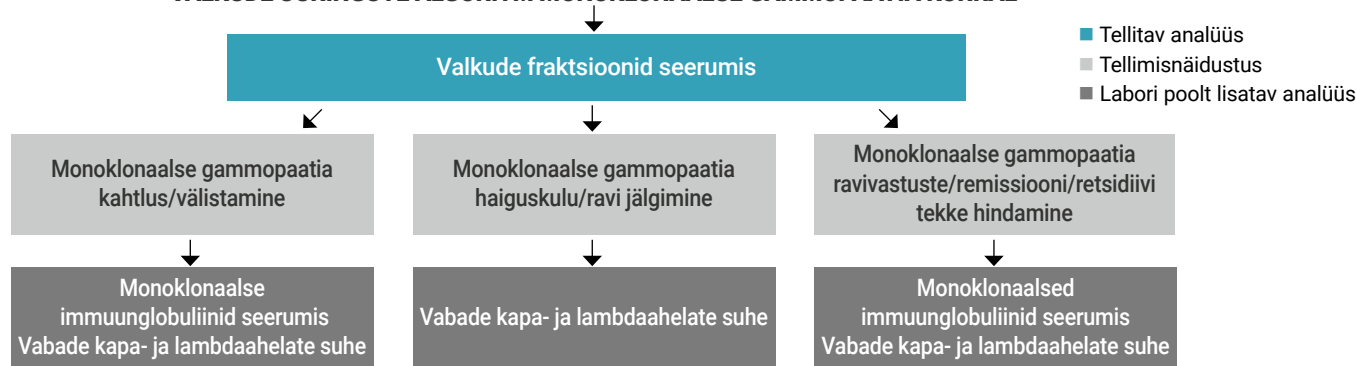


JOONIS 1. Valkude elektroforees agarosgeelil. Punasega tähistatud monoklonaalsed komponendid.



JOONIS 2. Seerumi valkude immuunifikatsioon agarosgeelil. Punasega tähistatud monoklonaalne IgG lambda.

VALKUDE UURINGUTE ALGORITM MONOKLONAALSE GAMMOPAATIA KORRAL



JOONIS 3. Valkude uuringute algoritmi lihtsustatud skeem.

Valkude uuringute algoritm monoklonaalsete gammopaatiate korral

Eesti Laborimediitsiini Ühingu ja Eesti Hematoloogide Seltsi juhendmaterjal

Juhis käsitleb 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 (uurimise valik, jätku-uuringud) etapi harmoneerimine Eestis.

A. Raviarsti tellib SPEP-i. Raviarst lisab igale SPEP-tellimusele uuringu näidustuse, kas:

- 1) monoklonaalse gammopaatia kahtlus/välistamine;
- 2) monoklonaalse gammopaatia haiguskulu/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 daratumumab-ravi info lisamise tehnilise poole tagab iga labor vastavalt oma haigla infosüsteemi võimalustele ja eripäradele.

B. Laboris teostatavad uuringud vastavalt raviarsti esitatud näidustusele**1. Monoklonaalse gammopaatia kahtlus/välistamine**

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

Kui seerumiuurimistega (SPEP, IFE ja FLC) monoklonaalse gammopaatia ole-

masolu ei saa kinnitust, pole uriiniuurimist vaja (v.a juhul, kui arst kahtlustab AL-amüloidioosi).

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

Kui seerumiuurimistega leiab kinnitust monoklonaalse gammopaatia olemasolu, on edasises diagnoosimise protsessis vajalik teha 24 h uriinist UPEP ja UIFE, 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 haiguskulu/ravi jälgimine

Selle punkti all mõistetakse patsiendi haiguskulu jälgimist (nt MGUS-i korral) ja raviärgset jälgimist.

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

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

3. Monoklonaalse gammopaatia ravivastuse/remissiooni hindamine

- Raviarst tellib SPEP-i, labor lisab FLC (kui seda pole juba tellitud) ja IFE (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, siis edaspidi toimuvad selle

patsiendi uuringud jälle näidustusega "Monoklonaalse gammopaatia haiguskulu/ravi jälgimine".

Kui näidustuseks on täieliku ravivastuse hindamine, on vajalik teha ka UPEP ja UIFE.

Uuringute kordamisintervall on ravivastuse hindamise etappidel erinev, kuid üldjuhul mitte sagedamini kui 2–3 nädala tagant.

4. Monoklonaalse gammopaatia retsidiivi tekke hindamine

- Raviarst tellib SPEP-i, labor lisab alati IFE ja FLC (kui seda pole juba tellitud). Märkus: kokkuleppe täitmise tehnilise poole tagab iga labor vastavalt oma haigla infosüsteemi võimalustele ja eripäradele.

Kasutatud kirjandus

1. Willrich A.V, Katzmann A. Laboratory testing requirements for diagnosis and follow-up of multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias. Clin Chem Lab Med 2016; 54(6):907-919
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(2):215-24
3. Caers J, Garderet L, Kortüm M et al. European Myeloma Network recommendations on Mar; 32(3):309-322
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 Mar; 32(3):309-322