

Bölüm 3

MONOKLONAL GAMMOPATI TESPİTİ: KLİNİK TESTLER

Orhan Kemal YÜCEL¹

GİRİŞ

Monoklonal gammopatiler, paraprotein veya monoklonal protein (M-protein) olarak isimlendirilen, immünolojik olarak homojen bir protein üreten, tek bir plazma hücre klonunun artışı ile karakterize bir grup bozukluktur. Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati ('Monoclonal gammopathy of undetermined significance', MGUS) gibi premalign durumlardan semptomatik multiple myelom, malign lenfomalar ve kronik lenfositik lösemi gibi geniş bir hastalık yelpazesini içerir. İntak bir immunglobulin, aynı sınıftan 2 ağır zincir (Ig G, A, M, D, E) ve bu ağır zincirler ilişkili kappa veya lambda tipinde 2 aynı tip hafif zincirden oluşur. Monoklonal protein (M-protein) ise, intak immunglobulin, sadece hafif zincir veya nadiren sadece ağır zincir olabilir. Serum veya idrarda M-protein tespiti yapmak ve bu M-proteini ağır ve hafif zincir tipine göre tanımlamak hızlı, duyarlı ve güvenilir bir yöntem gerektirir (1). Bu bölümde bu amaç için var olan yöntemlerden bahsedilecektir.

M-PROTEİN TANIMI

M-protein (paraprotein, monoklonal protein, M-komponent) anormal şekilde çoğalmış plazma hücreleri tarafından salgılanan, serum ve/veya idrar veya nadiren diğer vücut sıvılarında (jejunum sıvısında alfa ağır zincir hastalığı gibi) immunfiksasyon yöntemi ile, veya serum hafif zincir ölçümü ile tespit edilebilen monoklonal bir immunglobulindir (2).

M-protein, tamamen intak immunglobulin (hem ağır hem de hafif zincir içeren), sadece hafif zincir (hafif zincir myelom, hafif zincir

¹ Dr. Orhan Kemal YÜCEL Dr. Öğretim Üyesi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, okyucel@hotmail.com

ve AL amiloidozda tam yanıt elde etmek için serum FLC oranı normalleşmiş olmalıdır (6,23).

Serum FLC ölçümü, monoklonal gammopati tespit oranını arttırsa da, klinisyenler testin sınırlamalarının farkında olmalıdır. İlk olarak, test monoklonal FLC'ler ile poliklonal FLC'ler arasında ayırım yapmaz. Normalden yüksek veya düşük FLC oranı durumunda monoklonal gammopati varlığı daha olasıdır. Bununla birlikte, bazı durumların minör anormalliklere neden olduğu bilinmektedir. En yaygın olanı böbrek yetmezliğidir. FLC'ler çoğunlukla böbreklerden atıldığı için, glomerüler filtrasyon hızındaki bir azalma FLC seviyelerinde bir artışa neden olacaktır. Ancak bu artış simetrik değildir, çünkü kappa FLC lambda FLC'den daha kolay temizlenir. Bu yüzden FLC'lerdeki asimetric artış, oranın artmasına neden olur. Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda, kappa/lambda oranı için bir renal referans aralığı (0.37-3.1) önerilmiştir (24). Kappa/lambda FLC oranı >3.1'in sadece böbrek yetmezliği ile olması olası değildir.

Sonuç

Monoklonal gammopati, başta multiple myelom olmak üzere plazma hücre hastalıkları, lenfoproliferatif hastalıklar ve diğer birçok hastalık (bağ dokusu hastalıkları, cilt hastalıkları gibi) ile ilişkili görülebilir. Monoklonal gammopati tespitindeki en iyi yaklaşımı tanımlamaya çalışan birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalar ışığında Uluslararası Myelom Çalışma Grubu SPE, İFE ve FLC ölçümünü M-protein tarama paneli olarak önermektedir. Ek olarak, M-protein tespit edilirse de idrar analizleri gerekli olabileceği belirtilmiştir. Özellikle serum FLC ölçümü ile birlikte serum FLC oranı son yıllarda monoklonal gammopati tespitindeki duyarlılığı arttırmış, multiple myelomda tanı kriterleri arasına girmiş ve özellikle görece düşük seviyede M-proteine sahip hastalığı olanların tanısında büyük yarar sağlamıştır.

Anahtar Kelimeler: Monoklonal gammopati, protein elektroforezi, immunofiksasyon elektroforezi, multiple myelom

KAYNAKÇA

1. Katzmann JA, Kyle RA. Immunochemical characterization of immunoglobulins in serum, urine, and cerebrospinal fluid. In: Manual of Molecular and Clinical Laboratory Immunology, 7th ed, Detrick B (Ed), American Society for Microbiology Press, Washington, DC 2006. p.88.
2. Bird J, Behrens J, Westin J, et al. UK Myeloma Forum (UKMF) and Nordic Myeloma Study Group (NMSG): guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). Br J Haematol 2009; 147:22.
3. Katzmann JA, Clark R, Wiegert E, et al. Identification of monoclonal proteins in serum: a quantitative comparison of acetate, agarose gel, and capillary electrophoresis. Electrophoresis 1997; 18:1775.

4. Katzmann JA, Clark R, Sanders E, et al. Prospective study of serum protein capillary zone electrophoresis and immunotyping of monoclonal proteins by immunosubtraction. *Am J Clin Pathol* 1998; 110:503.
5. O'Connell TX, Horita TJ, Kasravi B. Understanding and interpreting serum protein electrophoresis. *Am Fam Physician* 71: 105–112, 2005.
6. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, Dimopoulos M, Westin J, Sonneveld P, Ludwig H, Gahrton G, Beksac M, Crowley J, Belch A, Boccadaro M, Cavo M, Turesson I, Joshua D, Vesole D, Kyle R, Alexanian R, Tricot G, Attal M, Merlini G, Powles R, Richardson P, Shimizu K, Tosi P, Morgan G, Rajkumar SV. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 20: 1467–1473, 2006.
7. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastritis E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, LeLeu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BG, Miguel JF. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology* 15: e538–e548, 2014.
8. Gay-Bellile C, Bengoufa D, Houze P, Le Carrer D, Benlakehal M, Bousquet B, Gourmel B, Le Bricon T. Automated multicapillary electrophoresis for analysis of human serum proteins. *Clin Chem* 49: 1909– 1915, 2003.
9. Katzmann JA, Kyle RA, Benson J, Larson DR, Snyder MR, Lust JA, Rajkumar SV, Dispenzieri A. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *Clin Chem* 55: 1517–1522, 2009.
10. Leung N. Clinical Tests for Monoclonal Proteins. *Onco-Nephrology Curriculum*. American Society of Nephrology. 2016.
11. McTaggart MP, Lindsay J, Kearney EM. Replacing urine protein electrophoresis with serum free light chain analysis as a first-line test for detecting plasma cell disorders offers increased diagnostic accuracy and potential health benefit to patients. *Am J Clin Pathol* 140: 890–897, 2013.
12. Leung N, Gertz M, Kyle RA, Fervenza FC, Irazabal MV, Eirin A, Kumar S, Cha SS, Rajkumar SV, Lacy MQ, Zeldenrust SR, Buadi FK, Hayman SR, Nasr SH, Sethi S, Ramirez-Alvarado M, Witzig TE, Herrmann SM, Dispenzieri A. Urinary albumin excretion patterns of patients with cast nephropathy and other monoclonal gammopathy-related kidney diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 7: 1964–1968, 2012.
13. Drayson M, Begum G, Basu S, Makkuni S, Dunn J, Barth N, Child JA. Effects of paraprotein heavy and light chain types and free light chain load on survival in myeloma: An analysis of patients receiving conventional-dose chemotherapy in Medical Research Council UK multiple myeloma trials. *Blood* 108: 2013–2019, 2006.
14. Willrich MA, Katzmann JA. Laboratory testing requirements for diagnosis and follow-up of multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias. *Clin Chem Lab Med*. 2016 Jun 1;54(6):907-19. doi: 10.1515/cclm-2015-0580.
15. Solomon A. Light chains of human immunoglobulins. *Methods Enzymol* 1985;116:101–21.
16. Waldmann TA, Strober W, Mogielnicki RP. The renal handling of low molecular weight proteins. II. Disorders of serum protein catabolism in patients with tubular proteinuria, the nephrotic syndrome, or uremia. *J Clin Invest* 1972;51:2162–74.
17. 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.
18. Dispenzieri A, Zhang L, Katzmann JA, Snyder M, Blood E, DeGoey R, et al. Appraisal of immunoglobulin free light chain as a marker of response. *Blood* 2008;111:4908–15.
19. Katzmann JA, Abraham RS, Dispenzieri A, Lust JA, Kyle RA. Diagnostic performance of quantitative kappa and lambda free light chain assays in clinical practice. *Clin Chem* 2005;51:878–81.

20. Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, Bryant S, Lymp JF, Bradwell AR, et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chema* 2002;48:1437-44.
21. Palladini G, Russo P, Bosoni T, Verga L, Sarais G, Lavatelli F, et al. Identification of amyloidogenic light chains requires the combination of serum-free light chain assay with immunofixation of serum and urine. *Clin Chem* 2009;55:499-504.
22. Hutchison CA, Cockwell P, Stringer S, Bradwell A, Cook M, Gertz MA, Dispenzieri A, Winters JL, Kumar S, Rajkumar SV, Kyle RA, Leung N. Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. *J Am Soc Nephrol* 22: 1129-1136, 2011.
23. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, Schonland S, Hegenbart U, Comenzo R, Kastritis E, Dimopoulos MA, Jaccard A, Klersy C, Merlini G. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol* 30: 4541-4549, 2012 .
24. Hutchison CA, Plant T, Drayson M, Cockwell P, Kountouri M, Basnayake K, Harding S, Bradwell AR, Mead G. Serum free light chain measurement aids the diagnosis of myeloma in patients with severe renal failure. *BMC Nephrol* 9: 11, 2008 .