

# Monoklonal Gamopatilerin Tanısında Basamaklı Test İstemi

## Stepwise Testing in the Diagnosis of Monoclonal Gammopathies

Özgür AYDIN<sup>1</sup>, İsmail ERTÜRK<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, Antalya, Türkiye

<sup>2</sup> Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Sayın Editör,

Monoklonal gamopatiler neoplastik plazma hücrelerinin monoklonal immüoglobulin yapısında proteinler (M protein) ürettiği bir grup hastalıktır (1). Bu hastalık grubunda ortak tanı aracı elektroforez testleri olup tanı, bu yöntem ile monoklonal immüoglobulinlerin poliklonal immüoglobulinlerden ayrılabilmesi prensibine dayanmaktadır. Bu hastalıklar Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan ICD tanı ve kod listesinde “C90: Multipl miyelom ve kötü huylu plazma hücreli neoplazmalar” başlığı altında sıralanmıştır. Bu kod genel olarak tanı almış hastalar için kullanılmaktadır. Tanı almamış şüpheli hastalardan şüphe duyulan klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguları uyarınca çok çeşitli ICD kodları ile elektroforez testleri istenebilmektedir. Dolayısıyla ilk defa elektroforez testi istenmiş hasta, testi çalışıp rapor edecek laboratuvar tarafından genel kapsamda “şüpheli monoklonal gamopati hastası” olarak kabul edilmek durumundadır.

Monoklonal gamopatilerin tanısında kullanılan testler: Serum protein elektroforezi (SPE), serum protein immüfiksasyon elektroforezi (SİFE), idrar protein elektroforezi (İPE), idrar protein immüfiksasyon elektroforezi (İİFE) testleridir. Ayrıca hasta serumunda immünonefelometri veya immünotürbidimetri yöntemleri ile ölçülen serum serbest hafif zincir (sFLC) testleri, serum immüoglobulin (slg) testleri ve serum ağır/hafif zincir (sHLC) testleri de elektroforez testlerini değerlendirmede yardımcı testlerdir (2). SPE ve İPE testleri agaroz jel elektroforez veya kapiller zon elektroforez yöntemlerinden biriyle çalışılabilir. Serumda ve idrarda immün çıkarım testleri SİFE ve İİFE testlerinin yerine kullanılabilir. Bu testlerin Sağlık Bakanlığı Uygulama Tebliği (SUT) kodları da aynıdır. Yaygın olarak kullanılmasa da kütle spektrometri de tanıda kullanılabilen hassas ve kesin bir yöntemdir (3).

Monoklonal gamopatilerin tanı aşamasında test istemini düzenleyen ulusal bir kılavuz mevcut değildir. Bu durum gereksiz test istemi, dolayısıyla fazla maliyet ve iş gücü kaybına neden olabilmektedir. Uluslararası alanda da elektroforez testlerinin tanı amaçlı kullanımında standardizasyon ve harmonizasyon tartışma konusudur (4). Az sayıda olsa da testi kullanan kliniklerin ve laboratuvarların uyumlu iş akışını düzenleyebilecek öneriler ortaya konabilmiştir (1,2,4). Bu öneriler temel olarak elektroforez testlerini ilgilendirmekle birlikte başta sFLC testleri olmak üzere tanıda yardımcı tüm testler bu konunun ayrılmaz parçası olarak kabul edilmelidir. İki binli yılların başında kullanıma giren sFLC testleri kısa zamanda etkinliğini ispatlamıştır. Bu durum sFLC testlerinin tanı ve tarama test kombinasyonlarına dahil edilmesine yol açmıştır (5).

**Makale atfı:** Aydın Ö, Ertürk İ. Monoklonal gamopatilerin tanısında basamaklı test istemi. LLM Dergi 2023;7(1):40-42.

### Yazışma Adresi

Dr. Özgür AYDIN

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı,  
Antalya-Türkiye

Geliş: 29.11.2022 - Kabul: 03.03.2023

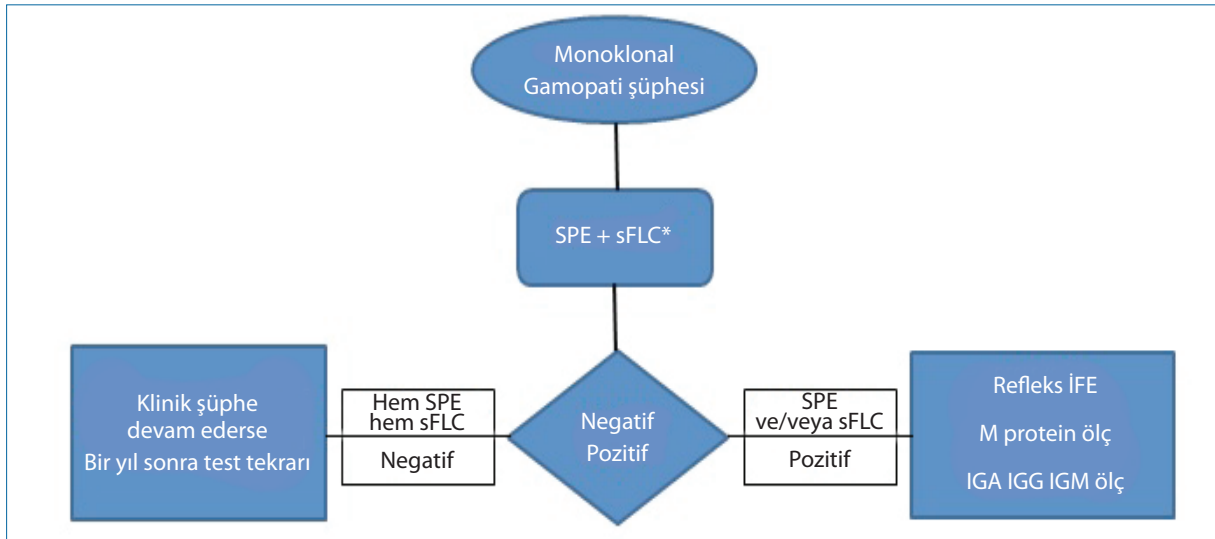
E-posta: belozgur@hotmail.com

İki bin yirmi iki yılında CAP (College of American Pathologists) tarafından oluşturulan Uluslararası Miyelom Derneği Miyelom Çalışma Grubunu da içeren çok geniş bir uzman kadrosu elektroforez testlerinin tanısallık amaçlı kullanımındaki karmaşayı ortadan kaldırmak üzere kanıta dayalı önerilerden oluşan bir test istem şablonu yayımlamıştır (Şekil 1) (2). Beş bin yüz doksan dokuz çalışma içerisinde seçilen 25 çalışmadan elde edilen veriler çerçevesinde; monoklonal gamopati yönünden şüpheli değerlendirilen her hastadan SPE + sFLC test kombinasyonu mutlaka istenmesi gereken ilk basamak testleri olarak önerilmektedir. Bu ilk basamak testlerini takiben bu iki testten birinde yahut her ikisinde şüpheli bulgu saptandığı takdirde ikinci basamak testi olarak İFE çalışılması önerilmektedir. Yazarlar monoklonal gamopati tanı ve taramasında bu iki basamaklı elektroforez test istemini en akılcı yol olarak önerirken iki hasta grubuna dikkat çekmektedirler. Bunların biri monoklonal hafif zincir hastalığı (MFLC) olguları diğeryse amiloidoz olgularıdır. MFLC olgularında tümör tarafından sentezlenen M protein, molekül ağırlığı düşük olduğundan dolaşımdan hızla temizlenmekte, dolayısıyla hasta kanında SPE testinde saptanamayacak kadar düşük konsantrasyonda olabilmektedir. Bu hastalarda İPE ve İİFE hassas yöntemler olmakla birlikte 24 saatlik idrar testlerinin zorlukları nedeniyle bu testlerin kullanımının düşüklüğüne vurgu yapılmaktadır. İdrar numunesinde yaşanan zorluklar ile birlikte Katzmann ve ark.'nın 2002 yılındaki çalışmalarında yayımladıkları pozitif görüşlerle birlikte sFLC testleri idrar elektroforez testlerinin yerini almaktadır (6).

SPE + sFLC kombinasyonundan oluşan ilk basamak test isteminde bu iki test birbirlerinin zayıflıklarını kapa-

arak tercih edilir bir seçenek haline gelmektedir. Şöyle ki: SPE'nin yetersiz kaldığı MFLC olgularında pozitif sFLC testleri sonraki doğrulama İFE testi için uyarıcı olmakta, SPE ise sFLC testlerinin yalancı negatifliklerine karşı korumaktadır. Bu noktada laboratuvarında kullanılacak sFLC testlerinin total değil serbest hafif zincirleri ölçmesi gerektiği ve serbest hafif zincir miktarlarından ziyade kappa/lambda hafif zincir oranındaki bozulmanın değerli olduğu akılda tutulmalıdır. Yine bir hafif zincir hastalığı olan amiloidoz, amiloid hafif zincirlerinden oluşan M proteinin kardiyak, renal, gastrointestinal sistem başta olmak üzere dokularda yaygın olarak birikmesiyle karakterize tedavisi olmayan sistemik bir hastalıktır. Kesin tanı, amiloid birikimin doku biyopsisinde gösterilmesi ile konulmaktadır. Şüpheli hastada biyopsi öncesi elektroforez testleri ile tarama uygulamasında genel öneriden farklı olarak ilk basamakta SPE, SİFE, İİFE ve sFLC testlerinin birlikte kullanımı önerilmektedir. Bunun dışında nihayet M protein varlığını saptamak üzerine kurulu bu testlerin saptama sınırının altında M protein sentez eden oligo-sekretuar veya hiç M protein sentez etmeyen non-sekretuar monoklonal gamopatilerin tanısında etkili olacakları gerçeği de akılda tutulmalıdır.

İki bin yirmi iki yılı Sağlık Uygulama Tebliği'nde (SUT) elektroforez testleri ve serum serbest hafif zincir testleri Biyokimya Laboratuvar İşlemleri kapsamındadır. Klinik biyokimya uzmanı testlerin ihale sürecinden testlerin laboratuvarında doğru uygulanması ve doğru raporlanmasına kadar tüm aşamalardan sorumludur. Her laboratuvar bilimsel veriler ışığında testi kullanan kliniklerle koordineli olarak kendi test istem şablonlarını oluşturmalıdır.



**Şekil 1.** Monoklonal gamopatilerin tanısı için test istem algoritması.

\*: Nöropati ile ilişkili monoklonal gamopati durumunda ek olarak SİFE, amiloidoz şüphesinde ek olarak SİFE ve İİFE istenmelidir. SPE: Serum protein elektroforezi, sFLC: Serum serbest hafif zincir testleri, İFE: İmmünfiksasyon elektroforezi, IGA: Serum immünglobulin A, IGG: Serum immünglobulin G, IGM: Serum immünglobulin M. (Bu şekil 2 numaralı kaynaktan adapte edilmiştir.)

Önerilen basamaklı test istemi refleks ve reflektif test uygulamalarını zorunlu kılmaktadır. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü 95966346 sayılı "Akılcı Laboratuvar Kullanımı Refleks Test ve Reflektif Test Uygulamaları Hakkında" konulu yazısında refleks test ve reflektif test uygulamaları hastadan invaziv veya invaziv olmayan yöntemler ile yeniden numune alınmadan yapılacak ek test istemi olarak tarif edilmiştir. Buna göre; refleks test, hasta numunesindeki ilk sonuçlara göre belli algoritmalar kapsamında yeni test(ler)in otomatik olarak eklenmesi işlemi; reflektif test ise hasta numunesindeki sonuçlara göre, hastanın diğer klinik ve laboratuvar bilgileri de değerlendirilerek, klinisyenin bilgisi dahilinde, aynı hasta numunesinde yeni testlerin çalışılması işlemidir. Basamaklı test isteminde sonraki basamak testlerinde hastadan tekrar numune alınmasına mani olmak üzere bu iki seçenekten uygun olanı seçilebilir.

### ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

### KAYNAKLAR

1. Willrich MA, Katzmann JA. Laboratory testing requirements for diagnosis and follow-up of MM and related plasma cell dyscrasias. *Clin Chem Lab Med* 2016;54(6):907-19. <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0580>
2. Keren DF, Bocsi G, Billman BL, Ezzell J, Faix J, Kumar S, et al. Laboratory detection and initial diagnosis of monoclonal gammopathies: Guideline from the College of American pathologists in collaboration with the American Association for clinical chemistry and the American Society for clinical pathology. *Arch Path Lab Med* 2022;146:575-90. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0794-CP>
3. Milani P, Murray DL, Barnidge DR, Kohlhagen MC, Mills JR, Merlini G, et al. The utility of MASS-FIX to detect and monitor monoclonal proteins in the clinic. *Am J Hematol* 2017;92(8):772-9. <https://doi.org/10.1002/ajh.24772>
4. Genzen JR, Murray DL, Abel G, Meng QH, Baltaro RJ, Rhoads DD, et al. Screening and diagnosis of monoclonal gammopathies: An international survey of laboratory practice. *Arch Path Lab Med* 2018;142:507-15. <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0128-CP>
5. Singh G. Serum and urine protein electrophoresis and serum-free light chain assays in the diagnosis and monitoring of monoclonal gammopathies. *J Appl Lab Med* 2020;5:1358-71. <https://doi.org/10.1093/jalm/jfaa153>
6. 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 Chem* 2002; 48(9):1437-44. <https://doi.org/10.1093/clinchem/48.9.1437>