

Doel

Kennis over MGUS.

Onderwerp

Monoclonale gammopathie (MGUS)

Patiëntenpopulatie

Indicatie voor het bepalen van een M-proteïne is breed, o.a.

- Een verhoogde bezinking
- De verdenking op een plasmaceldyscrasie
- Een polyneuropathie
- Maligne lymfoom

Bij een sterke verdenking op multipel myeloom is een M-proteïne-bepaling niet voldoende om deze ziekte uit te sluiten.

- Ook lichte ketens in serum dienen bepaald te worden, indien negatief ook in urine
- Overweeg dan ook een botbiopt om een non-secreting multipel myeloom uit te sluiten

Epidemiologie

M-proteïne in het algemeen

Komt bij \pm 2% van de volwassenen voor

- Met name op oudere leeftijd, mediane leeftijd is 65-70 jaar
- Onder de 40-50 is het een zeldzaam fenomeen
- Betrokken zware keten: IgG 69%, IgM 17%, IgA 11%, IgD <1%, biklonaal 3%
- Betrokken lichte keten: kappa 62%, lambda 38%

Geassocieerde hematologische maligniteiten betreffen afhankelijk van het type M-proteïne:

- IgG, IgA, IgD, lichte ketens: multipel myeloom.
- IgM: lymfoplasmacellulair lymfoom (macroglobulinemie van Waldenström), zeer zeldzaam een IgM-Multipel myeloom.
- Alle typen M-proteïne: AL amyloïdose en light/heavy chain deposition disease
- Alle typen M-proteïne: lymfoproliferatieve ziekte anders dan WM

Een M-proteïne kan ook (passagère) optreden in het kader van

- Een infectie, of
- Systeemziekte
- Zeldzaam: TEMPI-syndroom en C1-esteraseremmerdeficiëntie

Definities

CRAB-criteria. De volgende symptomen gelden als CRAB-criterium indien zij te wijten zijn aan het multipel myeloom:

- Hb < 6,3 mmol/L
- Kreatinine > 173 μ mol/L
- Calcium > 2,75 mmol/L zonder andere oorzaak
- Osteolytische botlaesies > 5 mm

Niet als criterium gelden: osteoporose +/- inzakkingsfracturen, FDG-aviditeit, hyperviscositeit, amyloïdose, >2 infecties per jaar, neuropathie.

Anamnese en lichamelijk onderzoek

Alarmtekens die niet passen bij MGUS (maar bij multipel myeloom / amyloïdose) zijn o.a.:

- Moeheid / zwakte
- B-symptomen
- Neurologische klachten
 - polyneuropathie
 - hoofdpijn, duizeligheid, visusklachten; passend bij hyperviscositeit
- Bloedingsneiging
- Klachten passend bij amyloïdose: macroglossie, proteïnurie, cardiomyopathie, hepatomegalie, verhoogd NT-proBNP e.c.i.
- Lymfadenopathie, hepatomegalie, splenomegalie
- Afwijkingen bij algemeen internistisch laboratoriumonderzoek:
- Hyperviscositeitssyndroom (met klachten zoals dyspnoe, visusklachten, verwardheid, sufheid
 - Hyperviscositeit treedt zelden op bij een IgM <30 g/L, een IgG <40 g/L of een IgA <60 g/L, omdat het hyperviscositeitssyndroom een uiting is van een extreme concentratie "grote eiwitten" in het bloed.

Diagnostiek

Een M-proteïne kan de bepaling van HDL, bilirubine en fosfaat storen.

Work-up non-IgM M-proteïne

Deze begint met een risico-inschatting van de kans op een hematologische maligniteit:

- Bloedbeeld
- Calcium/albumine, leverintegraal, kreatinine
- Serum elektroforese/immunofixatie, vrije lichte ketens in serum, totaal IgG/IgA/IgM
- 24 uren-urine op eiwit, kreatinine en lichte/zware ketens

Indien geen

- "CRAB"-criteria, of
- M-proteïne >15 g/L, of
- Non-IgG M-proteïne, of
- Afwijkende FLC-ratio (>1.65 of <0.26 en bij nierinsufficiëntie tot 2-3x verhoging van beide lichte ketens), of
- Alarmsymptomen m.b.t. de verdenking multipel myeloom, zie boven
--> laag risico op hematologische maligniteit en **diagnose** low-risk MGUS

Anders: Volledig aanvullend onderzoek alsof het multipel myeloom betreft:

- Standaard internistisch (SEH-)laboratoriumonderzoek inclusief LDH en CRP (en evt. alvast tumorlysisparameters)
- Beenmergonderzoek met aspiraats (morfologie, immunofenotypering B-cellen/plasmacellen) en botbiopt met Congo-roodkleuring
- CT-skelet, bij twijfel aanvullende MRI
- Beta2-microglobuline (een verhoogd b2-microglobuline zonder nierfunctiestoornis is suggestief voor multipel myeloom.
- Eenvoudig onderzoek dat een aanwijzing voor amyloïdose kan opleveren
 - Troponine-T/pro-BNP
 - aPTT/PT
 - ECG
- Eventueel bij klinische verdenking op cryoglobulinemie cryoglobulinen

Bij de verdenking amyloïdose toevoegen:

- Vetaspiraats (met PA-formulier kan men patiënt zonder afspraak naar afdeling pathologie OLVG) of huidbiopt via dermatoloog
- Echo cor
- Fundoscopie
- Biopt aangedaan orgaan: rectum, nier, lever, nervus suralis

Bij een "frail elderly" kan bij korte levensverwachting / comorbiditeit en een laag ingeschatte kans op een maligniteit evt. de lat wat hoger gelegd worden.

Beenmergonderzoek en skeletstatus

- Dus niet altijd noodzakelijk
- Wel laagdrempelig verrichten
- Vanwege de invasiviteit en klinische consequenties skeletstatus laagdrempeliger dan BM-onderzoek

Diagnose MGUS:

- Geen CRAB-criteria
- M-proteïne > 30 g/L, of indien geen zware keten M-proteïne indien de FLC-ratio afwijkend is en de lichte keten concentratie verhoogd
- Bij botbiopt > 10% plasmacellen
- FLC-ratio > 100, of
- MRI meer dan 1 focale laesie

Bij twijfel over of er sprake is van een symptomatisch multipel myeloom kan soms een afwachtend beleid over 2-3 maanden aangewezen zijn.

Workup IgM M-proteïne

- Bij lymfadenopathie, organomegalie, M-proteïne >20 g/L of niet-verklaarde anemie: CT hals t/m liezen
- Beenmergonderzoek
 - indien de plasmacellen monoklonaal zijn / de bron van het paraproteïne: verder als bij multipel myeloom)
- De MYD88-mutatie wordt ook bij IgM MGUS gevonden, en bewijst geen Waldenström

Therapie

Beleid

Goede uitleg over bovenstaande alarmsymptomen is van belang: progressie naar multipel myeloom kan abrupt verlopen, bij deze klachten op korte termijn contact met een arts opnemen. Verder eenmalig poliklinische controle met 3 maanden, daarna jaarlijks zoals bij multipel myeloom. Een toename van >25% van de meetbare parameter geldt als progressie. Bij een "low-risk MGUS" is laboratoriumonderzoek niet per se verplicht; de kans op progressie is slechts 5% met 20 jaar. Anamnese en lichamelijk onderzoek volstaan dan.

De controles kunnen in overleg met patiënt en huisarts aan de huisarts overgedragen worden.

Voorbeeldbrief:

MGUS komt bij ongeveer 3% van de mensen boven de 50 jaar voor. Het is een risicofactor voor het ontwikkelen van een multipel myeloom, wat per jaar bij ongeveer 1% van de patienten gebeurt. De mediane overleving van patienten met een MGUS benadert die van op leeftijd gematchte controlepersonen.

Mede op verzoek van patiente dragen wij de controle van haar MGUS graag weer aan u over. Het advies is jaarlijks op progressie tot multipel myeloom te controleren. Dit kan d.m.v. anamnese en eenvoudig laboratoriumonderzoek, te weten een bloedbeeld, calcium, albumine, kreatinine en paraproteïne. Zaken die bij progressie passen zijn o.a. constitutionele klachten, anaemie (vermoeidheid en dyspnoe), hypercalciemie (polyurie), osteolytische bothaarden met botpijn, nierinsufficiëntie en een oplopend paraproteïne.

Uiteraard kan progressie ook tussentijds en acuut optreden. Wij adviseerden bij klachten contact met u op te nemen. Wij zijn te allen tijde beschikbaar voor overleg.

Andere plasmaceldyscrasieën dan multipel myeloom

Idiopathische Bence-Jones proteinurie

- Monoclonale lichte maar geen zware ketens in urine
- Geen CRAB of andere tekenen van MM, WM, amyloïdose

- Eigenlijk de "smouldering myeloma van de lichte keten MGUS"

Solitair plasmacytoma van het bot

- Geen (of bij 50% klein) M-proteïne
- Indien geen remissie na radiotherapie voorspeller van recidief
- Solitair gebied van botdestructie door klonale plasmacellen
- Geen monoklonale plasmacellen bij beenmergonderzoek
- Geen andere osteolytische lesies bij X-skelet (en MRI/CT wervelkolom/bekken als verricht)
- Belangrijke voorspeller van recidief na lokale radiotherapie
- Dan smouldering myeloma
- Geen CRAB-criteria

Therapie: 40-50 Gy radiotherapie

Prognose: ongeveer 50% geen curatie na radiotherapie, progressie tot 15 jaar na radiotherapie beschreven.

Extramedullair plasmacytoma

- Geen (of bij 50% klein) M-proteïne.
- Extramedullaire tumor van plasmacellen. Vaak IgA.
- Geen klonale plasmacellen bij beenmergonderzoek.
- Geen andere osteolytische lesies bij X-skelet (en MRI/CT wervelkolom/bekken als verricht).
- Geen CRAB.

Therapie: 40-50 Gy radiotherapie.

Prognose: 15% progressie tot multipel myeloom.

Multipel solitair plasmacytoma

- Geen (of klein) M-proteïne
- Geen monoklonale plasmacelpopulatie bij beenmergonderzoek.
- Geen andere osteolytische lesies bij X-skelet (en MRI/CT wervelkolom/bekken als verricht).
- Geen CRAB.
- Meer dan 1 extramedullair plasmacytoma of plasmacytoma van het bot.