

## Patiëntenpopulatie

De indicatie voor het bepalen van een M-proteïne is breed, o.a. bij een verhoogde bezinking, de verdenking op een plasmaceldyscrasie, een polyneuropathie en een maligne lymfoom. Bij een sterke verdenking op multipel myeloom is een M-proteïne-bepaling niet voldoende maar dienen ook lichte ketens in serum bepaald te worden (en indien negatief ook in urine, evt. zelfs een botbiopt om een non-secreting multipel myeloom uit te sluiten).

## Epidemiologie

### M-proteïne in het algemeen

Komt bij +/- 2% van de volwassen voor, met name op oudere leeftijd, onder de 40-50 is het een zeldzaam fenomeen, mediane leeftijd is 65-70 jaar (en gaat dan gepaard met normale levensverwachting).. Onderscheid dient gemaakt te worden tussen een M-proteïne zonder geassocieerde hematologische ziekte (MGUS) en een M-proteïne in het kader van een hematologische maligniteit.

Zware keten: IgG 69%, IgM 17%, IgA 11%, IgD <1%, biklonaal 3%. Lichte keten: kappa 62%, lambda 38%.

De geassocieerde hematologische maligniteiten betreffen afhankelijk van het type M-proteïne:

- IgG, IgA, IgD, lichte ketens: multipel myeloom.
- IgM: lymfoplasmocellulair lymfoom (macroglobulinemie van Waldenström, WM), en zeer zeldzaam een IgM-multipel myeloom.
- alle typen M-proteïne kunnen leiden tot AL amyloidose en light/heavy chain deposition disease
- alle typen M-proteïne kunnen optreden in het kader van een lymfoproliferatieve ziekte (anders dan WM)

Een M-proteïne kan ook optreden in het kader van een infectie of systeemziekte, en kan dan passagiere zijn. Zeldzame ziekten geassocieerd met M-proteïne zijn het TEMPI-syndroom en C1-esteraseremmerdeficiëntie.

### CRAB-criteria en classificatie plasmaceldyscrasie

- Hb <6,3 mmol/L
- kreatinine >173 umol/L
- calcium >2,75 mmol/L zonder andere oorzaak
- osteolytische botlesies >5 mm
- osteoporose +/- inzakkingsfracturen, FDG-aviditeit, hyperviscositeit, amyloidose, >2 infecties per jaar, neuropathie gelden niet als criterium
- lees: belangrijk is dat de afwijkingen te wijten zijn aan het multipel myeloom, dit vereist dus het uitsluiten van andere oorzaken wat soms lastig kan zijn, ondanks het grote verschil in therapie, bij geringe lichte ketenexcretie (<1 g/L) in 24 uurs-urine dient een nierbiopt overwogen te worden

## Anamnese

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

- moeheid / zwakte
- B-symptomen
- neurologische klachten
  - polyneuropathie
  - hoofdpijn, duizeligheid, visusklachten; passend bij hyperviscositeit
- bloedingsneiging
- klachten passend bij amyloidose: macroglossie, proteïnurie, cardiomyopathie, hepatomegalie, verhoogd NT-proBNP e.c.i.
- lymfadenopathie, hepatomegalie, splenomegalie
- afwijkingen bij algemeen internistisch laboratoriumonderzoek:
  - afwijkend bloedbeeld
  - nierfunctiestoornis
  - hypercalciemie
  - afwijkende leverintegraal

Hyperviscositeit treedt zelden op bij een IgM <30 g/L, een IgG <40 g/L of een IgA <60 g/L, omdat het hyperviscositeitsyndroom een uiting is van een extreme concentratie grote eiwitten in het bloed.

## Diagnostiek

### Work-up paraproteïne

Het aanvullend onderzoek om bij een M-proteïne een goede risico-inschatting te maken van de kans op een hematologische maligniteit betreft: een bloedbeeld, calcium/albumine, leverintegraal, kreatinine, serum elektroforese/immunofixatie, FLC-ratio, totaal IgG/IgA/IgM en 24 uurs-urine op eiwit, kreatinine en lichte/zware ketens.

### Flowdiagram non-IgM M-proteïne

Indien

- “CRAB”-criteria aanwezig (zie stadiëring multipel myeloom hieronder), of
- M-proteïne >15 g/L, of
- non-IgG M-proteïne, of
- afwijkende FLC-ratio, of
- alarmsymptomen m.b.t. de verdenking multipel myeloom, zie boven  
→ verdenking multipel myeloom → aanvullend onderzoek alsof het “multipel myeloom” betreft, zie work-

up multipel myeloom hieronder

Zo niet: diagnose low-risk MGUS.

Beenmergonderzoek en een skeletstatus zijn dus niet in alle gevallen noodzakelijk om de diagnose MGUS te stellen.

Het advies is deze wel laagdrempelig in te zetten; vanwege de invasiviteit en de klinische consequenties de skeletstatus laagdrempeliger dan het beenmergonderzoek.

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

Een verhoogd b2-microglobuline zonder nierfunctiestoornis is suggestief voor multipel myeloom.

### Work-up IgM paraproteïne

- bij lymfadenopathie, organomegalie, M-proteïne >20 g/L of niet-verklaarde anemie: CT hals t/m liezen
- beenmergonderzoek
  - indien de plasmacellen monokonaal zijn / de bron van het paraproteïne: verder als bij multipel myeloom
- definitie IgM MGUS
  - geen CRAB-criteria
  - <10% plasmacellen/lymfoplasmacytoïde cellen bij botbiopt
  - IgM M-proteïne <30 g/L
- de MYD88-mutatie wordt ook bij IgM MGUS gevonden, en bewijst geen Waldenström

## Stadiërend onderzoek multipel myeloom

Het volgende onderzoek:

- standaard internistisch routine laboratoriumonderzoek inclusief LDH, CRP, tumorlysisparameters
- beenmergonderzoek met aspiraats (morfologie, immunofenotypering B-cellen/plasmacellen) en botbiopt, indien <65 geen contra-indicatie voor allogene stamceltransplantatie cytogenetica/FISH
- CT-skelet, bij twijfel MRI te overwegen
- beta2-microglobuline
- 24 uurs-urine op eiwit en Bence-Jones
- eenvoudig onderzoek dat een aanwijzing voor amyloidose kan opleveren
  - Congo-roodkleuring op beenmerg
  - troponine-T/pro-BNP
  - aPTT/PT
  - ECG

### Eventueel, afhankelijk van klachten:

- MRI
- Cryoglobulinen

### Bij verdenking amyloidose overwegen:

- vetaspiraats (met PA-formulier kan men zonder afspraak naar afdeling pathologie OLVG) of huidbiopt via dermatoloog
- echo cor
- fundoscopie
- biopt aangedaan orgaan: rectum, nier, lever, nervus suralis

### Classificatie plasmaceldyscrasien bij aangetoonde monoklonale plasmacelpopulatie

- CRAB-criteria → **diagnose symptomatisch multipel myeloom ongeacht % plasmacellen in beenmerg**
- toch diagnose symptomatisch multipel myeloom ondanks geen CRAB-criteria, als
  - M-proteïne >30 g/L, of
  - bij botbiopt >60% plasmacellen (progressie naar MM in mediaan 7 maanden), of
  - FLC-ratio >100, of
  - MRI meer dan 1 focale lesie
- **Anders:**
  - bij 10-60% plasmacellen in het botbiopt: → diagnose smouldering myeloma
  - <10% plasmacellen: → diagnose MGUS
    - criteria lichte keten MGUS
      - afwijkende FLC-ratio en verhoogde concentratie lichte ketens (anders betreft het waarschijnlijk een verhoging t.g.v. een nierfunctiestoornis)
      - geen zware keten M-proteïne gedetecteerd bij immunofixatie serum en urine
- bij twijfel over of er sprake is van een symptomatisch multipel myeloom kan soms een afwachtend beleid over 2-3 maanden aangewezen zijn

## Andere plasmaceldyscrasieën dan multipel myeloom

### Idiopathische Bence-Jones proteinurie

- monoklonale lichte maar geen zware ketens in urine
- geen CRAB of andere tekenen van MM, WM, amyloidose
- eigenlijk de "smouldering myeloma van de lichte keten MGUS"

### Solitair plasmocytoom 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 lokale radiotherapie.

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

### Extramedullair plasmocytoom

- 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 plasmocytoom

- 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 plasmocytoom of plasmocytoom van het bot.

## Therapie

### MGUS

Stoort bepaling HDL, bilirubine en fosfaat .

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 een half jaar, daarna jaarlijks zoals bij multipel myeloom (maar zonder jaarlijkse skeletstatus), een toename van >25% van de meetbare parameter geldt als progressie. Bij een "low-risk MGUS" is laboratoriumonderzoek niet per se verplicht; kans op progressie slechts 5% met 20 jaar. Anamnese en lichamelijk onderzoek volstaan dan.

### Multipel myeloom

#### Prognostische classificatie

- volgens ISS middels b2-microglobuline en albumine
- bij pre-existente nierfunctiestoornis waarde van ISS minder niet duidelijk, dan Salmon and Durie te overwegen

#### Responsevaluatie

- bij meetbaar paraproteïne: middels kwantificering van M-proteïne en totaal IgA/IgG/IgM
- indien deze niet aantoonbaar zijn (denk aan IgD): enkel middels vrije lichte ketens
- indien deze niet aantoonbaar zijn: middels botbiopt (en bij FU skeletstatus, evt. 1x/half jaar i.p.v. 1x jaar)
- responsevaluatie o.b.v. 24 uurs-urine alleen
  - om sCR aan te tonen (dan ook immunofixatie perifeer bloed)
  - in studieverband

#### Beleid

- bij symptomatisch multipel myeloom systemische therapie volgens meest recente HOVON-richtlijnen en 2 jaar 1x/maand APD 30 mg i.v. (evt. oraal indien geen osteolytische lesies)
- denk ook aan:
  - radiotherapie ter pijnstilling
  - nefroprotectie bij contrastbelasting
  - (ook bij alleen steroïden) tumorlysisprofylaxe
  - tromboseprofylaxe
  - evt. immuunglobuline-suppletie te overwegen bij reciverende bacteriële infecties
  - cave bloedtransfusie bij tekenen van hyperviscositeit
  - tekenen van dwarslesie/caudasyndroom (incontinentie, gevoelstoornis, etc.)

## Vervolgbeleid

#### Poliklinische controle multipel myeloom

In principe minimaal à 4 maanden:

- volledig bloedbeeld
- kreatinine
- calcium
- meetbare parameter, zie boven

1x/jaar skeletstatus te overwegen