

Monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS)

Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS)

Sandecká V.¹, Pour L.¹, Adam Z.¹, Krejčí M.¹, Štork M.¹, Ševčíková S.², Král Z.¹

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

² Babákova myelomová skupina, Ústav patologické fyziologie, LF MU, Brno

Souhrn

Východiska: Monoklonální gamapatie nejasného významu (monoclonal gammopathy of undetermined significance – MGUS) patří mezi nejčastější premalignní stavy. Riziko maligní transformace je přibližně 1 % za rok. MGUS typu IgG a IgA jsou prekurzory pro mnohočetný myelom (MM), MGUS z lehkých řetězců (light-chain MGUS) pro MM z lehkých řetězců. IgM MGUS je prekurzor pro Morbus Waldenström (MW), nebo jiné lymfoproliferativní onemocnění. **Cíl:** Klinický průběh pacientů s asymptomatickou monoklonální gamapatií (MG) závisí na několika klíčových biomarkerech, mezi které patří – koncentrace a typ sérového paraproteinu (M proteinu) v séru, poměr volných lehkých řetězců v séru (free light chain ratio – FLC), infiltrace kostní dřeně plazmocyty, pokles jednoho nebo dvou polyklonálních imunoglobulinů (imunoparéza), stabilita koncentrace sérového M proteinu v čase (evolving a non-evolving typ MGUS), poměr fenotypové normálních a abnormálních populací plazmocyty v kostní dřeni za pomoci flowcytometrické analýzy a přítomnost cirkulujících plazmocyty v periferní krvi. V současné době jsou známy tři rizikové stratifikační modely predikce transformace MGUS do maligní formy monoklonální gamapatie – MAYO, PETHEMA a CMG model. Cílem všech tří modelů je správná identifikace prognostických markerů, na základě kterých lze MGUS pacienty rozdělit na pacienty s nízkým rizikem progresu (low-risk MGUS) a vysokým rizikem progresu (high-risk MGUS). **Závěr:** Tento přehledový článek přináší pohled na definici, patogenezi, diagnostický algoritmus, klinický význam a stratifikaci pacientů s MGUS s následným doporučením intervalů dispenzarizací podle rizikovosti pacienta.

Klíčová slova

monoklonální gamapatie nejasného významu – mnohočetný myelom – progresu – rizikové faktory

Summary

Background: Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is one of the most prevalent premalignant conditions associated with a risk of malignant transformation to multiple myeloma (MM) or other forms of lymphoproliferative disorders with risk of progression of approximately 1% per year. IgG and IgA MGUS are precursor conditions of multiple myeloma (MM), whereas light-chain MGUS is a precursor condition of light chain MM. IgM MGUS is a precursor condition of Waldenström macroglobulinemia (MW) or other lymphoproliferative diseases. **Aim:** Assessment of the risk of progression of patients with asymptomatic monoclonal gammopathies (MG) is based on various factors, including the serum paraprotein (M protein) concentration, isotype of M protein, serum free light chain ratio, infiltration of bone marrow plasmocytes, reduction of one or two non-involved immunoglobulin subtype levels (immunoparesis), evolving and non-evolving subtype of MGUS, ratio of normal/abnormal plasma cells in bone marrow identified by multiparametric flow cytometry techniques and number of circulating plasma cells in peripheral blood. Three risk stratification models have been constructed that are useful in daily practice for predicting risk of progression of MGUS into malignant forms of monoclonal gammopathy – MAYO, PETHEMA and CMG model. The goal of all three models is to identify correctly prognostic markers that can divide patients into low-risk MGUS and high-risk MGUS groups. **Conclusion:** This review provides a look at the definition, pathogenesis, diagnostic algorithm, clinical significance and stratification of MGUS patients, followed by recommendations for patient risk dispensarisation intervals.

Keywords

monoclonal gammopathy of undetermined significance – multiple myeloma – progression – risk factors

Tato práce byla podpořena grantem MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

This work was supported by grant of Ministry of Health, Czech Republic – Conceptual development of research organization (FNBr, 65269705).

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Viera Sandecká, Ph.D.
Interní hematologická a onkologická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: vsandecka@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 28. 3. 2018

Přijato/Accepted: 11. 6. 2018

doi: 10.14735/amko2018270

Úvod

Termín monoklonální gamapatie nejasného významu (monoclonal gammopathy of undetermined significance – MGUS) je definován na základě přítomnosti monoklonálního proteinu (M proteinu), který lze detekovat v séru nebo v moči pacienta, a současně nejsou splněna diagnostická kritéria mnohočetného myelomu (MM), Waldenströmovy makroglobulinemie (WM), primární AL amyloidózy (AL) či jiného maligního lymfoproliferativního onemocnění [1]. V podstatě jde o klinicky němý, bezpříznakový stav vyznačující se pozvolnou klonální a nezhoubnou proliferací plazmatických buněk produkujících M protein, který je ale potenciálně maligní [2]. Každému MM předchází vývojové stadium MGUS [3]. Název MGUS byl zaveden v roce 1976 Kylem. Jde o nejčastěji se vyskytující MG [4]. V současné době jsou popsány dva druhy MGUS – lymfoidní typ (nebo lymfoplazmocytární typ) a plazmocytární typ. Přibližně 15–20 % pacientů z celkového počtu MGUS produkuje IgM typ M proteinu a má lymfoidní nebo lymfoplazmocytární fenotyp. Naopak většina non IgM pacientů s MGUS má plazmocytární fenotyp. Incidence M proteinu klesá následovně – IgG > IgA > Ig z lehkých řetězců > IgD > IgE. Osoby s plazmocytárním typem MGUS mají vyšší riziko progresu do MM nebo jiných plazmocelulárních nemocí. Osoby s lymfoidním typem MGUS mohou progredovat do MW, lymfomů nebo jiných maligních lymfoproliferativních nemocí [3,5].

Epidemiologie MGUS

Výskyt MGUS je rozdílný u různých etnických skupin. U černochů je vyšší nežli u bělochů, nejméně se vyskytuje u Japonců, což potvrzuje klinická studie, kde výskyt M proteinu byl u 8,6 % černochů z 916 osob ve srovnání s 3,6 % u bělochů a 2,7 % u Japonců [6]. Rozdílná se jeví i prevalence MGUS v souvislosti s věkem. U černochů v ghanské populaci je prevalence stejná, s věkem se nezvyšuje (5,33 % v 50–54 letech, 5,38 % v 70–74 letech), na rozdíl od obyvatelů USA (běloši i Afroameričané), kde prevalence MGUS s věkem stoupá [3]. U osob mladších 50 let se vyskytuje

v 0,2 %, nad 50 let v 1–1,7 %, nad 70 let již v 3 % a v období nad 80 let dokonce ve 4–5 % [7]. Nemalelou úlohu v incidenci MGUS sehrávají genetické změny. Genetická predispozice pro výskyt MGUS je opřena o skutečnost, že u příbuzných 1. linie osob s MGUS je výskyt MM 3,7× častější než u běžné populace. Nicméně typická mendelovská dědičnost není známa [8].

Patogeneze MGUS

Základní biologické, molekulární a genetické mechanismy vzniku MGUS nejsou zatím plně objasněny. Vliv životního prostředí, fyzikálních a chemických faktorů (expozice azbestu, hnojivům, minerálním olejům, pesticidům, radiaci, obezita) zřejmě souvisí s vývojem MGUS a MM [9]. Podobně časté nebo chronické infekce, autoimunitní onemocnění mohou také souviset s patogenezí onemocnění a jsou spojované s vyšší frekvencí jak u MGUS, tak u MM. Malik et al uvádí, že u 39 (66 %) z 59 pacientů diagnóze MGUS předcházela infekce *Helicobacter pylori* [10]. Studie s menším počtem pacientů z Olmsted County naopak neidentifikovala vyšší výskyt *Helicobacter pylori* u pacientů s MGUS [11].

Řada studií prokázala, že stejně jako jiné nádorové choroby je i MM typický výskytem specifických genetických odchylek. Podstatnými nálezy jsou především chromozomové aberace, a to translokace zahrnující gen pro těžký řetězec Ig (immunoglobulin heavy chain – IGH), početné chromozomové změny rozdělující pacienty na hyperdiploidní (HD) a non-HD (NHD) skupinu či delece zahrnující tumor-supresorové geny *RB1* a *TP53*. Cílené vyšetření těchto chromozomových změn je doporučováno v rámci rutinních analýz při stanovení diagnózy a je také součástí rizikové stratifikace pacientů s MM [12,13]. Díky prokázané biologické příbuznosti MGUS a MM není překvapivé, že stejné chromozomové aberace jsou detekovány i u pacientů s MGUS. Zatímco u MM jsou tyto abnormality spojeny se známou prognostickou či prediktivní hodnotou, význam jejich přítomnosti ve stadiu MGUS zůstává nejistý. Výskyt genových mutací a jejich prognostický význam je u diagnózy MGUS stejně neprobádanou

oblastí jako v případě chromozomových aberací [14].

Diagnostika MGUS

Elektroforéza bílkovin

Analýza séra a moči je nezbytná u všech paraproteinemií. Nejlepším laboratorním screeningem pro průkaz M proteinu v séru a v moči zůstává kvalitní elektroforéza bílkovin. Jako dělicí médium (nosič) se nejčastěji využívá agaróza a acetylovaná celulóza. V posledních letech proniká do velkých rutinních laboratoří klinické biochemie kapilární elektroforéza (capillary electrophoresis – CE). Současné elektroforetické metody jsou velmi citlivé a dokážou zachytit M-gradienty kolem 0,5 g/l [15].

Imunofixace

Při průkazu M-gradientu nebo podezření na jeho přítomnost v elektroforeogramu by pro potvrzení nebo vyloučení M proteinu měla následovat imunofixační elektroforéza séra nebo moči. Imunofixace je nezbytná pro určení imunoglobulinové třídy M proteinu a pro určení antigenního typu lehkých řetězců Ig (immunoglobulin light chain – IGL) [16].

Stanovení volných lehkých řetězců

Denní produkce polyklonálních volných lehkých řetězců Ig (free light chains – FLC) u zdravých jedinců je asi 500 mg. Tyto lehké řetězce jsou vylučovány glomeruly a prakticky kompletně absorbovány v proximálních tubulech, takže denně je vylučováno močí asi 1–10 mg FLC. Zvýšené hodnoty polyklonálních FLC mohou být spojeny s autoimunitními onemocněními. Zvýšené hodnoty monoklonálních FLC a jejich indexu K/L bývají spojeny s maligní proliferací plazmatických buněk, AL amyloidózou a nemocí z lehkých řetězců. Vysoká citlivost metody na stanovení koncentrace FLC v séru i v moči umožňuje jinak obtížnou diagnostiku tzv. nesekrečního myelomu. U těchto nemocných a dále i u MM z lehkých řetězců a u AL amyloidózy se jeví jako výhodné sledování koncentrace FLC v séru, případně v moči. Metoda používá protilátku zaměřenou na vnitřní epitop lehkého řetězce, a tak odliší FLC od vázaných. Jde o citlivou metodu, která stanoví koncentraci FLC od 2 mg/l [17–19].

Vyšetření párů těžkých/lehkých řetězců imunoglobulinu (Hevylite™ assay)

Hevylite (heavy/light chain – HLC) je analytická metoda rozšiřující dosavadní možnosti diagnostiky, typizace a monitorování průběhu maligních MG a dalších B buněčných lymfoproliferativních stavů vč. primární systémové AL amyloidózy, primární MW a potenciálně i non-hodgkinských lymfomů. Jsou popsána východiska této nové techniky a metodické aspekty automatizované kvantitativní imunochemické analýzy využívající vysoce specifické avidní polyklonální ovčí HLC protilátky s významným potlačením zkřížené reaktivity, jejichž terčem jsou unikátní junkční epitopy umístěné mezi konstantními doménami molekul IGH a IGL. Tato nová metoda poskytuje reproductibilní výsledky i v případě nízké hodnoty Mlg a FLC v séru nebo i v situaci „překrytí“ M proteinu např. transferinem, haptoglobinem nebo C3 složkou komplementu v rámci standardní elektroforézy bílkovin séra. Vyšetření HLC rozšiřuje dosavadní možnosti nejen v oblasti diagnostiky, ale i ve sféře monitorování průběhu maligních MG s možností včasné detekce remise, relapsu či progresu nemoci a nepostrádá ani prognostický potenciál. Skutečné postavení HLC metody ovšem vyplyne teprve z výsledků dalších prospektivních randomizovaných studií a ze zkušeností reálné klinické praxe [20,21].

Fenotypová charakteristika nádorových plazmatických buněk a možnosti jejich separace

Plazmatické buňky (plasma cells – PC) vystavují na svém povrchu charakteristické typy antigenů, které slouží k jejich identifikaci. Základním znakem všech PC je vysoká exprese antigenu CD38 [22]. Nádorově změněné PC však mohou tento antigen exprimovat velmi slabě [23]. Pro rozpoznání PC u MG je proto vhodnější antigen CD138, který je exprimován na fyziologických i patologických PC [24]. Pro rozlišení normálních (normal plasma cells – nPC) a nádorově změněných (antigen plasma cells – aPC) plazmatických buněk se využívají antigeny CD19 a CD56 [25]. Pomocí průtokové cytometrie je u MG možné odlišit dvě základní

buněčné populace – nPC (CD138+ CD19+ CD56–) a aPC (CD138+ CD19– CD56+/-). Využití protilátek proti známým charakteristickým fenotypovým rysům PC pak umožňuje separovat PC do samostatné suspenze. Tyto protilátky mohou být konjugovány buď s magnetickými částicemi (magneticky aktivovaná separace buněk (magnetic activated cell sorting – MACS)), nebo s fluorochromy (fluorescenčně aktivovaná separace buněk (fluorescence activated cell sorting – FACS)) [26,27]. Právě separace PC technikou FACS je v současnosti nejdokonalejším postupem v izolaci nádorových buněk u pacientů s MGUS. Naše výzkumná skupina prokázala, že u vzorků s nízkou vstupní infiltrační PC dosahuje FACS ve srovnání s MACS vyšší čistoty neboli vyššího výstupního zastoupení PC v získané buněčné suspenzi [28]. Navíc FACS umožňuje separaci dle více povrchových buněčných markerů, a tedy pomocí různě fluorescenčně značených protilátek proti CD138, CD19 a CD56 oddělení frakce aPC a nPC. Bylo zjištěno, že nPC tvoří u pacientů s MGUS významnější podíl všech PC než u pacientů s MM [29]. Přítomnost nPC při nedostatečné separaci může pak významně podhodnocovat výsledky následných molekulárních analýz.

Klasické cytogenetické metody

Klasické cytogenetické vyšetření karyotypu založené na analýze metafázních chromozomů je zlatým standardem u mnoha hematologických malignit, avšak u MG je obecně problematické. Abnormální klon PC má v časných stadiích MG často nízkou proliferační aktivitu a většina kultivací získaných hodnotitelných metafází pochází z jiných buněk kostní dřeně. I když má tedy klasická cytogenetická analýza u MM své specifické místo a je často součástí rutinní diagnostiky v řadě laboratoří, aplikace tohoto postupu u celkově malého, pomalu se dělicího klonu PC u pacientů s MGUS není v souvislosti s jejich prognózou příliš vypovídající [30].

Vyšetření specifických chromozomových aberací pomocí fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH)

Metoda I-FISH je u MG v současnosti nejrozšířenější molekulárně-cytogenetickou

technikou umožňující cílené testování specifických chromozomových aberací [12]. Pomocí metody I-FISH je u pacientů s MM možné zachytit chromozomové abnormality až v 90 % případů [31].

Stanovení diagnózy MGUS

Diagnóza MGUS se stanovuje „per exclusionem“, tzn. na podkladě splnění všech vytyčených laboratorních kritérií a po vyloučení jiné MG, příp. jiného zhoubného B lymfoproliferativního onemocnění [2]. Diagnostická kritéria byla dle International Myeloma Working Group (IMWG) aktualizována v roce 2016. Hodnota M proteinu v séru (non-IgM typ) musí být pod 30 g/l, počet klonálních plazmocytů (PCs) v kostní dřeni nesmí přesáhnout hodnotu 10 %, u MGUS z lehkých řetězců musí být přítomná abnormální hodnota FLC poměru (< 0,26 nebo > 1,65) a nejsou známky orgánového poškození (CRAB symptomy), které by souvisely s plazmocelulárním onemocněním (tab. 1) [32].

Prognostické faktory maligní transformace MGUS

Riziko maligní transformace MGUS do MM nebo jiných asociovaných nemocí je přibližně 1 % ročně [33,34]. Pro MGUS typu IgM je riziko maligní transformace 1,5 % ročně [35]. V minulosti již byla publikována řada studií popisujících různé potenciálně rizikové faktory maligní transformace MGUS. Jako významné prognostické faktory byly prokázány především následující parametry:

- koncentrace sérového Mlg [36,37];
- stabilita koncentrace sérového Mlg v čase (evolving a non-evolving typ MGUS) [38];
- izotyp těžkého řetězce Mlg [36,37];
- poměr FLC v séru (FLC ratio) [39];
- přítomnost B-J proteinurie [36];
- infiltrace kostní dřeně PC [14,36,38];
- imunoparéza neklonálních Ig [36,40,41];
- poměr fenotypově normálních a abnormálních populací PC za pomoci flowcytometrické analýzy [42];
- přítomnost cirkulujících PC v periferní krvi [43];
- stanovení IGH metodikou hevylite [20,21];

Tab. 1. Diagnostická kritéria MGUS, upraveno podle [32].

	Non IgM MGUS	IgM MGUS	Light chain MGUS
M protein	< 30 g/l	< 30 g/l	sérum – 0 g/l negativní imunofixace moč < 500 mg/24 hod
FLC poměr	–	–	< 0,26 nebo > 1,65
Infiltrace KD PC	< 10 % klonálních PC	< 10 % lymfoplazmocytů	< 10 % klonálních PC
Orgánové postižení	nepřítomnost C: S/Ca < 2,75 mmol/l R: S/kreatinin < 177 μmol/l nebo CrCL < 40 ml/min A: Hb > 100 g/l B: osteolytických lézí/ osteoporózy a kompresivních fraktur	nepřítomnost anémie hyperviskozita hepatosplenomegalie lymfadenopatie	nepřítomnost C: S/Ca < 2,75 mmol/l R: S/kreatinin < 177 μmol/l nebo CrCL < 40 ml/min A: Hb > 100 g/l B: osteolytických lézí/ osteoporózy a kompresivních fraktur

MGUS – monoklonální gamapatie nejasného významu, M protein – monoklonální protein, FLC – free light chains poměr, KD – kostní dřeň, PC – plazmocyty, CRAB (orgánové postižení při mnohočetném myelomu – C – calcium, R – renální insuficience, A – anémie, B – bone lesions), Ca – kalcium (mmol/l), CrCL – klírens kreatininu (ml/min), Hb – hemoglobin (g/l)

- DNA aneuploidia a cytogenetické změny [30,31].

Ze zobrazovacích vyšetření mají své místo v predikci rizika maligní transformace vyšetření MRI a vyšetření pozitronová emisní tomografie (PET/CT) [44,45]. Naneštěstí však žádný z doposud známých prognostických markerů nedokáže zcela samostatně a jednoznačně individuální prognózu jedince s MGUS stanovit.

Rizikové modely maligní transformace MGUS

MAYO model

V roce 2005 byl Mayo klinikou navržen první rizikové stratifikační model (MAYO model) predikce maligního zvratu MGUS. Tento model byl založen na detekci tří rizikových faktorů – koncentrace sérového Mlg ≥ 15 g/l, non-IgG izotyp těžkého řetězce Mlg a abnormální (< 0,26 nebo > 1,65) poměr FLC v séru. Bylo zjištěno, že 58 % pacientů s těmito třemi faktory v rizikových hodnotách progreduje během 20 let od stanovení diagnózy [39].

PETHEMA model

V roce 2007 byl Pethema skupinou publikován rizikové stratifikační model (PETHEMA model) maligní transformace

pacientů s MGUS založený na stanovení procenta fenotypově abnormálních PC aPC v rámci všech PC kostní dřeně a aneuploidní změny (tzv. DNA index) pomocí průtokové cytometrie [42]. Autoři této studie zjistili, že pacienti s MGUS, u nichž je ≥ 95 % PC kostní dřeně abnormálního fenotypu a zároveň je přítomna aneuploidie, mají 46% riziko maligního zvratu v nadcházejících 5 letech sledování.

O 3 roky později publikovala tatáž výzkumná skupina podobný rizikové stratifikační model progresu pacientů s MGUS, který zahrnoval analýzu proporce aPC, stejně jako předchozí model a kontinuální hodnocení stability množství sérového M proteinu v čase. Vyvíjející se MGUS, tzv. „evolving“, byl definován jako minimálně 10% zvýšení koncentrace M proteinu v séru během 3 let, jež bylo potvrzeno dvěma následujícími měřeními po nejméně 1 měsíci. Bylo popsáno, že 72 % pacientů s MGUS s ≥ 95 % proporcí aPC v rámci všech PC v kostní dřeni a „evolving“ charakterem progreduje během následujících 7 let od stanovení diagnózy [46], viz tab. 2.

CMG model

V roce 2017 byl Českou myelomovou skupinou navržen třetí rizikové stratifi-

kační model (CMG model) predikce maligního zvratu MGUS do MM nebo jiné hematologické malignity. Model byl postaven na pěti rizikových faktorech – koncentrace M proteinu v séru ≥ 15 g/l, patologický poměr FLC < 0,26 nebo > 1,65, infiltrace kostní dřeně plazmocyty (bone marrow plasma cell – BMPC) > 5 %, imunoparéza a hodnota sérového hemoglobinu < 120 g/l. Riziko progresu při 10letém sledování bylo 1,6 % pro skupinu bez rizikového faktoru; 16,9 % pro skupinu s 1 rizikovým faktorem; 22,9 % pro skupinu se 2 rizikovými faktory; 39,4 % pro skupinu se 3 rizikovými faktory a 52,3 %, pokud bylo přítomno 4–5 rizikových faktorů ($p < 0,001$). MGUS skupina, která měla 4–5 rizikových faktorů, měla 63x vyšší riziko progresu při porovnání s referenční skupinou ($p < 0,001$), viz tab. 2 [47].

Diagnostický algoritmus MGUS

Správné určení diagnózy MGUS vyžaduje nejenom odlišení od iniciálních forem maligních MG, ale i od MG asociovaných s B lymfoproliferativními nebo jinými nemaligními nemocemi. V průběhu sledování osoby s MGUS je doporučen standardní panel vyšetření (krevní obraz, základní biochemické vy-

Tab. 2. Srovnání rizika maligní transformace MGUS do MM nebo jiné hematologické malignity v různých modelech, upraveno podle [39,42,46,47].

Počet rizikových faktorů	MAYO model (2005) riziko progresse ve 20 letech (%)	PETHEMA model (2007) riziko progresse v 5 letech (%)	PETHEMA model (2010) riziko progresse v 7 letech (%)	CMG model (2017) riziko progresse v 10 letech (%)
low-risk MGUS	5	2	2	1,6
low-intermediate MGUS	21	10	16	17
high-intermediate MGUS	37	46	72	23
high-risk MGUS	58	–	–	39
ultra high-risk MGUS	–	–	–	52

MAYO model (2005) – čtyři rizikové skupiny pacientů s MGUS definovány na základě přítomnosti 0–3 rizikových faktorů: ≥ 15 g/l koncentrace sérového MIG, non-IgG izotyp těžkého řetězce Mlg a abnormální poměr FLC v séru. **PETHEMA model (2007)** – dvě rizikové skupiny pacientů s MGUS definovány na základě 0–2 rizikových faktorů: $\geq 95\%$ proporce aPC v rámci všech PC v kostní dřeni a aneuploidie DNA. **PETHEMA model (2010)** – tři rizikové skupiny pacientů s MGUS definovány na základě 0–2 rizikových faktorů: $\geq 95\%$ proporce aPC v rámci všech PC v kostní dřeni a „evolving“ povaha sérového MIG. **CMG model (2017)** – pět rizikových skupin pacientů s MGUS definovány na základě přítomnosti 0–5 rizikových faktorů: koncentrace M proteinu v séru ≥ 15 g/l, patologický poměr FLC $< 0,26$ or $> 1,65$, infiltrace kostní dřene plazmocytů (BMPC) $> 5\%$, imunoparéza a hodnota sérového hemoglobinu < 120 g/l.

MGUS – monoklonální gamapatie nejasného významu, MM – mnohočetný myelom, Mlg – monoklonální imunoglobulin, aPC – nádorově změněné plazmatické buňky

šetření zahrnující vyšetření urey, kreatinu, vápníku, celkové bílkoviny, C reaktivního proteinu, B2 mikroglobulinu, albuminu, laktát dehydrogenázy, jaterních enzymů, glukózy, kvantitativní stanovení Ig, FLC vyšetření, imunoelktroforézy séra a moči). Vyšetření kostní dřene není nutné u asymptomatických pacientů se zjevným IgG MGUS, jestliže sérový M protein je ≤ 15 g/l a nejsou známky orgánového poškození. Na druhé straně vyšetření kostní dřene by mělo být součástí diagnostického algoritmu pro všechny pacienty s MGUS typu IgA a IgM. Zobrazovací vyšetření není běžně doporučováno u pacientů s M proteinem typu IgG ≤ 15 g/l a při M proteinu typu IgA ≤ 10 g/l bez kostních bolestí. U všech ostatních pacientů je vhodné provedení RTG celého skeletu, celotělové MRI, PET/CT nebo PET/MRI vyšetření [14].

Dispenzarizace MGUS pacientů

Vzhledem k tomu, že u pacientů s MGUS s délkou sledování nedochází ke snížení rizika progresse, je doporučeno jejich celoživotní sledování. V prvním roce sledování je doporučeno upřesnit dynamiku nárůstu M proteinu (např. pravidelné vyšetření à 2., 4., 7. a 12. měsíc v 1 roce) pro určení dynamiky MGUS. Pacienti s nízkým rizikem by měli být sledováni po 6 měsících, a pokud jde o stabilní stav bez známek progresse, pak stačí kontrola již pouze každé 2–3 roky. Všichni ostatní pacienti s MGUS by měli být kontrolováni v intervalu po 4–6 měsících, a pokud jde o stabilní stav, pak jednou ročně [14,47].

Obecně platí, že s délkou sledování při stabilním MGUS může klesat počet kontrol. Minimální interval 1 roku mezi kontrolami se zdá z praktického hlediska optimální dobou, neboť při větším rozvolnění intervalů se pacienti častěji ztrácejí ze systému dispenzarizace.

MGUS a jiné nemoci

Správné určení diagnózy MGUS vyžaduje odlišení od iniciálních forem maligních MG, ale i od MG asociovaných s B lymfoproliferativními nebo jinými nemaligními nemocemi. Poměrně často je M protein přítomen u nonhodgkinských lymfomů a chronické lymfatické leukemie. U nenádorových krevních onemocnění byla přítomnost M proteinu ve zvýšené míře pozorována u von Willebrandovy a Gaucherovy nemoci a u perniciozní anémie [48,49]. Přítomnost M proteinu je poměrně často asociována s periferní neuropatií a s nemocemi pojiva, zejména revmatoidní artritidou, lupus erythematodus, ankylozující spon-

dylitidou a revmatickou polymyalgií. Asociace M proteinu s kožními nemocemi je známá. I když M proteiny se ve většině případů nevážou na žádné tělu vlastní antigeny, existují stavy, kdy navázání M proteinu (IgA typu) v epidermis na tělu vlastní antigen způsobí poškození imunitního mechanismu s výsledkem vezikulopustulózního kožního onemocnění s názvem IgA pemphigus, který je podobný subkorneální pustulární dermatóze [50]. Mezi další kožní nemoci asociované s MG patří nemoci ze skupiny mucinóz typu skleredému a skleromyxedému [51]. Chronická kopřivka a přítomnost M proteinu jsou příznaky systémové nemoci zvané Schnitzlerův syndrom [52]. S výskytem M proteinu, někdy jenom přechodným, je třeba počítat u imunodeficientních stavů, např. pro transplantaci ledvin či jater [2].

Závěr

Včasná a správná identifikace vysoce rizikových MGUS pacientů, u kterých hrozí maligní transformace do MM nebo vznik jiných hematologických malignit, je nevyhnutelná. Rizikově stratifikační modely vč. CMG modelu přinášejí jasnou identifikaci rizikových faktorů, na základě kterých můžeme MGUS pacienty rozdělit do rizikových

skupin. Všichni pacienti by měli podléhat dispenzarizaci ve specializovaných hematologických centrech, k čemuž by měl pomoci Registr monoklonálních gamapatií (RMG), představený Českou myelomovou skupinou roku 2007 [54]. Z uvedeného plyne, že problematika kolem diagnózy MGUS je aktuální a živá a že nové znalosti v identifikaci rizikových faktorů by mohly MGUS pacientům přinést prospěch z hlediska oddálení, popř. až zabránění maligní transformace.

Poděkování

Děkuji všem pracovníkům hematologických center ČR za sběr klinických dat v rámci Registru monoklonálních gamapatií a jejich poskytnutí pro účely analýz. Také děkuji statistikům za pomoc při zpracovávání a interpretaci výsledků.

Literatura

- Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18(4): 689–707. doi: 10.1016/j.beha.2005.01.025.
- Krízalkovicová V, Maisnar V, Pour L et al. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Klin Onkol* 2008; 21(4): 160–164.
- Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 2009; 113(22): 5412–5417. doi: 10.1182/blood-2008-12-194241.
- Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Baillieres Clin Haematol* 1995; 8(4): 761–781.
- Korde N, Kristinsson SY, Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM): novel biological insights and development of early treatment strategies. *Blood* 2011; 117(21): 5573–5581. doi: 10.1182/blood-2011-01-270140.
- Cohen HJ, Crawford J, Rao MK et al. Racial differences in the prevalence of monoclonal gammopathy in a community-based sample of the elderly. *Am J Med* 1998; 104(5): 439–444.
- Therneau TM, Kyle RA, Melton LJ 3rd et al. Incidence of monoclonal gammopathy of undetermined significance and estimation of duration before first clinical recognition. *Mayo Clin Proc* 2012; 87(11): 1071–1079. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.06.014.
- Davis FE, Dring AM, Li C et al. Insights into the multistep transformation of MGUS to myeloma using microarray expression analysis. *Blood* 2003; 102(13): 4504–4511.
- Bladé J. Clinical practice. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006; 355(26): 2765–2770.
- Malik AA, Ganti AK, Potti A et al. Role of *Helicobacter pylori* infection in the incidence and clinical course of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(6): 1371–1374.
- Rajkumar SV, Kyle RA, Plevak MF et al. *Helicobacter pylori* infection and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 2002; 119(3): 706–708.
- Ross FM, Avet-Loiseau H, Amez G et al. Report from the European Myeloma Network on interphase FISH in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica* 2012; 97(8): 1272–1277.
- Mikhael JR, Dingli D, Roy V et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. *Mayo Clin Proc* 2013; 88(4): 360–376. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.01.019.
- van de Donk NW, Palumbo A, Johnsen HE et al. The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network. *Haematologica* 2014; 99(6): 984–996. doi: 10.3324/haematol.2013.100552.
- Tichý M, Maisnar V. Laboratorní průkaz monoklonálních imunoglobulinů. *Vnitř Lék* 2006; 52 (Suppl 2): 41–45.
- Tichý M, Friedecký B, Vávrová J et al. Standardizace biochemických laboratorních vyšetření u mnohočetného myelomu. *Klin Biochem Metab* 2006; 14(35): 8–13.
- Radocha J, Pour L, Pika T et al. Multicentered patient-based evidence of the role of free light chain ratio normalization in multiple myeloma disease relapse. *Eur J Haematol* 2016; 96(2): 119–127. doi: 10.1111/ejh.12556.
- Ščudla V, Minařík J, Schneiderka P et al. Význam sérových hladin volných lehkých řetězců imunoglobulinu v diagnostice a hodnocení aktivity mnohočetného myelomu z vybraných monoklonálních gamapatií. *Vnitř Lék* 2005; 51(11): 1249–1259.
- Pika T, Minařík J, Lochman P et al. Přinos vyšetření sérových hladin volných lehkých řetězců pro subklasifikaci nesekretorické formy mnohočetného myelomu. *Klin Biochem Metab* 2010; 18(39): 77–79.
- Radocha J. HevyLite™ – nová metoda detekce monoklonálních imunoglobulinů – editorial. *Vnitř Lék* 2015; 61(1): 13–14.
- Ščudla V, Pika T, Heřmanová Z. Hevylite – nová analytická metoda v diagnostice a hodnocení průběhu monoklonálních gamapatií. *Klin Biochem Metab* 2010; 18(39): 62–68.
- Jackson N, Ling NR, Ball J et al. An analysis of myeloma plasma cell phenotype using antibodies defined at the IIIrd International Workshop on Human Leucocyte Differentiation Antigens. *Clin Exp Immunol* 1988; 72(3): 351–356.
- Lima M, Teixeira Mdos A, Fonseca S et al. Immunophenotypic aberrations, DNA content, and cell cycle analysis of plasma cells in patients with myeloma and monoclonal gammopathies. *Blood Cells Mol Dis* 2000; 26(6): 634–645.
- Maisnar V, Tusková M, Tichý M et al. The significance of soluble CD138 in diagnosis of monoclonal gammopathies. *Neoplasma* 2006; 53(1): 26–29.
- Bataille R, Jégo G, Robillard N et al. The phenotype of normal, reactive and malignant plasma cells. Identification of „many and multiple myelomas“ and of new targets for myeloma therapy. *Haematologica* 2006; 91(9): 1234–1240.
- Miltenyi S, Müller W, Weichel W et al. High gradient magnetic cell separation with MACS. *Cytometry* 1990; 11(2): 231–238.
- Herzenberg LA, Parks D, Sahaf B et al. The history and future of the fluorescence activated cell sorter and flow cytometry: a view from Stanford. *Clin Chem* 2002; 48(10): 1819–1827.
- Buresova I, Cumova J, Kovarova L et al. Bone marrow plasma cell separation – validation of separation algorithm. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50(6): 1139–1140. doi: 10.1515/cclm-2012-8837.
- Kovarova L, Buresova I, Buchler T et al. Phenotype of plasma cells in multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Neoplasma* 2009; 56(6): 526–532.
- Seong C, Delasalle K, Hayes K et al. Prognostic value of cytogenetics in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1998; 101(1): 189–194.
- Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood* 2007; 109(8): 3489–3495.
- Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2016; 91(7): 719–734. doi: 10.1002/ajh.24402.
- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002; 346(8): 564–569.
- Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma: emphasis on risk factors for progression. *Br J Haematol* 2007; 139(5): 730–743.
- Kyle RA, Rajkumar SV, Therneau TM et al. Prognostic factors and predictors of outcome of immunoglobulin M monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Clin Lymphoma* 2005; 5(4): 257–260.
- Cesana C, Klersy C, Barbarano L et al. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20(6): 1625–1634.
- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al. Long-term follow-up of 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: the original Mayo Clinic series 25 years later. *Mayo Clin Proc* 2004; 79(7): 859–866.
- Rosiñol L, Cibeira MT, Montoto S et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: predictors of malignant transformation and recognition of an evolving type characterized by a progressive increase in M protein size. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(4): 428–434.
- Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005; 106(3): 812–817.
- Pika T, Lochman P, Sandecka V et al. Immunoparesis in MGUS – Relationship of uninvolved immunoglobulin pair suppression and polyclonal immunoglobulin levels to MGUS risk categories. *Neoplasma* 2015; 62(5): 827–832. doi: 10.4149/neo_2015_100.
- Katzmann JA, Clark R, Kyle RA et al. Suppression of uninvolved immunoglobulins defined by heavy/light chain pair suppression is a risk factor for progression of MGUS. *Leukemia* 2013; 27(1): 208–212. doi: 10.1038/leu.2012.189.
- Pérez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood* 2007; 110(7): 2586–2592.
- Kumar S, Rajkumar SV, Kyle RA et al. Prognostic value of circulating plasma cells in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Clin Oncol* 2005; 23(24): 5668–5674.
- Hillengass J, Weber MA, Kilik K et al. Prognostic significance of whole-body MRI in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia* 2014; 28(1): 174–178. doi: 10.1038/leu.2013.244.
- Heuck C, Sexton R, Dhodapkar MV et al. SWOG S0120 observational trial for MGUS and asymptomatic multiple myeloma (AMM): imaging predictors of progression for patients treated at UAMS. *Blood* 2011; 118: 3955.
- Pérez-Persona E, Mateo G, García-Sanz R et al. Risk of progression in smoldering myeloma and monoclonal gammopathies of unknown significance: compara-

- tive analysis of the evolution of monoclonal component and multiparameter flow cytometry of bone marrow plasma cells. *Br J Haematol* 2010; 148(1): 110–114. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07929.x.
47. Sandecká V, Hájek R, Pour L et al. A first Czech analysis of 1887 cases with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Eur J Haematol* 2017; 99(1): 80–90. doi: 10.1111/ejh.12894.
48. Alexanian R. Monoclonal gammopathy in lymphoma. *Arch Intern Med* 1975; 135(1): 62–66.
49. Lambole V, Zabraniecki L, Sie P et al. Myeloma and monoclonal gammopathy of uncertain significance associated with acquired von Willebrand's syndrome. Seven new cases with a literature review. *Joint Bone Spine* 2002; 69(1): 62–67.
50. Ropper AH, Gorson KC. Neuropathies associated with paraproteinemia. *N Engl J Med* 1998; 338(22): 1601–1607.
51. Adam Z, Feit J, Krejčí M et al. IgA pemphigus a monoklonální gamapatie, je zde souvislost? *Dermatol praxi* 2010; 4(4): 221–224.
52. Viktorinová M, Ditrichová D. Kožní projevy interních chorob. *Int Med* 2005; 7(5) 242–249.
53. Adam Z, Šedivá H, Koukalová R et al. Schnitzlerové syndrom: Diferenciální diagnostika, přehled léčebných možností a popis 5 případů léčených anakinrou. *Vnitř Lék* 2016; 62(9): 491–499.
54. Myeloma.cz. Česká myelomové skupina. [online]. Dostupné na: <http://www.myeloma.cz/index.php?pg=registr-rmg-registry-of-monoclonal-gammopathies>.