

19. Monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS) – doporučení pro diagnostiku a sledování

Monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS) je klinicky němý, bezpříznakový a potenciálně maligní stav, který se vyznačuje pozvolnou a klonální proliferací plazmatických buněk produkujících monoklonální protein (M-protein) (Sandecká, 2018). Termín MGUS je definován na základě přítomnosti M-proteinu, který lze detekovat v séru nebo v moči pacienta a současně nejsou splněna diagnostická kritéria mnohočetného myelomu (MM), Waldenströmovy makroglobulinémie (WM), primární AL-amyloidózy (AL) či jiného maligního lymfoproliferativního onemocnění (Kyle, 2002; Rajkumar, 2014 a 2016). V populaci bělochů a afroameričanů prevalence MGUS s věkem stoupá. U osob mladších 50 let se vyskytuje v 0,2 %, nad 50 let v 1,0–1,7 %, nad 70 let již ve 3 % a v období nad 80 let dokonce ve 4–5 % (Landgren, 2014; Therneau, 2012).

19.1. STANOVENÍ DIAGNÓZY MGUS

Diagnóza MGUS se stanovuje per exclusionem, to znamená na podkladě splnění všech vytyčených laboratorních kritérií a po vyloučení jiné benigní a ma-

ligní monoklonální gamapatie (Rajkumar, 2014 a 2016; Ronald, 2018).

Rozlišujeme 3 typy MGUS (tab. 19.1).

19.2. PROGNOTICKÉ MODELY MALIGNÍ TRANSFORMACE MGUS

Osoby s non-IgM MGUS (IgG, IgA, IgD) mohou progredovat do maligních forem plazmocelulárních nemocí, nejčastěji do MM, přičemž riziko maligní transformace je přibližně 1 % ročně (Kyle, 2002 a 2007). Osoby s IgM MGUS mohou progredovat do MW, AL-amyloidózy, lymfomů, nebo jiných maligních lymfoproliferativních nemocí a riziko maligní transformace je o něco vyšší – 1,5 % ročně (Kyle, 2005).

Mezi významné rizikovo-stratifikační modely maligní transformace MGUS patří:

- Mayo model – čtyři rizikové skupiny pacientů s MGUS definovány na základě přítomnosti 0–3 rizikových faktorů: ≥ 15 g/l koncentrace sérového M-proteinu, non-IgG izotyp těžkého řetězce M-proteinu a abnormální poměr FLC v séru (Rajkumar, 2005).
- Pérez-Persona model (2007) – dvě rizikové skupiny pacientů s MGUS defi-

novány na základě 0–2 rizikových faktorů: ≥ 95 % proporce aPC v rámci všech PC v kostní dřeni a aneuploidie DNA (Perez-Persona, 2007).

- Pérez-Persona model (2010) – tři rizikové skupiny pacientů s MGUS definovány na základě 0–2 rizikových faktorů: ≥ 95 % proporce aPC v rámci všech PC v kostní dřeni a evolving povaha sérového M-proteinu (Perez-Persona, 2010).
- CMG model – definován na základě 0–5 rizikových faktorů: ≥ 15 g/l koncentrace M-proteinu v séru, patologický poměr FLC ($< 0,26$ nebo $> 1,65$), infiltrace kostní dřene aPC > 5 %, přítomnost imunoparézy jednoho nebo více imunoglobulinů, < 120 g/l hodnota sérového hemoglobinu (Sandecká, 2017).

19.3. DIAGNOSTICKÝ ALGORITMUS MGUS

Doporučený standardní panel vyšetření u všech pacientů s podezřením na MGUS nebo v průběhu sledování osob s MGUS

- 1) krevní obraz + diferenciální rozpočet buněk

Tab. 19.1. Diagnostická kritéria MGUS (převzato a upraveno dle Rajkumar 2016).

	Non-IgM MGUS	IgM MGUS	Light-chain MGUS
M-protein (g/l)	< 30 g/l	< 30 g/l	0 g/l v séru negativní imunofixace séra M-protein v moči < 500 mg/24 h
FLC	–	–	$< 0,26$ 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 μ mol/l nebo CrCL < 40 ml/min A: Hb > 100 g/l B: kostního postižení + AL-amyloidózy	Nepřítomnost Hb > 100 g/l hyperviskozity hepatosplenomegálie lymfadenopatie + AL-amyloidózy	Nepřítomnost C: S-Ca $< 2,75$ mmol/l R: S/kreatinin < 177 μ mol/l Nebo CrCL < 40 ml/min A: Hb > 100 g/l B: kostního poškození + AL-amyloidózy

2) základní biochemické vyšetření zahrnující stanovení sérových koncentrací urey, kreatinu, vápníku, celkové bílkoviny, C-reaktivního proteinu, beta2-mikroglobulinu, albuminu, laktátdehydrogenázy, jaterních enzymů, glukosy, kvantitativní stanovení imunoglobulinů a volných lehkých řetězců (FLC) v séru vč. stanovení jejich poměru, elektroforézu, případně imunofixaci séra a moči. Při pozitivním vyšetření na proteinurii by měla být vyšetřena proteinurie kvantitativně (za 24 h) (Jain, 2019; van de Donk, 2016).

Doporučený standardní panel vyšetření u vybraných pacientů s podezřením na MGUS nebo v průběhu sledování osob s MGUS:

- 3) Vyšetření kostní dřeně (sternální punkce nebo trepanobiopsie) je indikováno u všech pacientů s IgG MGUS, při sérové hodnotě M-proteinu >15 g/l nebo abnormálním poměru FLC (Maciocia, 2017). Odběr kostní dřeně by měl zahrnovat morfologické vyšetření, analýzu průtokovou cytometrií, histologické vyšetření (koagulum / kostní váleček), FISH analýzu k detekci del (17q13), t (11;14), t (4;14), t (14;16). Na zvážení je doplnění vyšetření zisku/amplifikace 1q a delece 1p32 (Merz, 2018).
- 4) Zobrazovací vyšetření je doporučováno pouze u vysoce rizikové skupiny MGUS (Hillengas, 2019). Za nejvhodnější zobrazovací vyšetření je považováno celotělové low-dose CT, případně celotělové MRI, PET/CT nebo PET/MR vyšetření (Kaseb, 2022). Vzhledem k tomu, že IgM-MGUS obvykle progreduje do MM a nikoli do MGUS, rutinní zobrazování kostí se nedoporučuje (Kaur, 2023).

19.4. DISPENZARIZACE MGUS PACIENTŮ

Vzhledem k tomu, že u pacientů s MGUS nedochází s délkou sledování ke snížení rizika progresu, je doporučeno jejich celoživotní sledování. Při diagnostikování MGUS je vhodná stratifikace pacienta do

rizikové skupiny. K upřesnění dynamiky nárůstu M-proteinu, event. FLC se vyšetření 3. a 6. měsíc v prvním roce. Pacienti s nízkým rizikem by měli být dále sledováni po 6 měsících. Pokud jde o stabilní stav bez známek progresu, pak stačí dále již jen každé 2–3 roky. Všichni ostatní pacienti s MGUS, by měli být kontrolováni po 6 měsících. Pokud jde o stabilní stav, pacienti s nižším středním a vyšším středním rizikem stačí sledovat jednu ročně. Vysoce rizikové pacienti by měli být kontrolováni každých 6 měsíců (Sandecká, 2018; Kaur 2023).

19.5. DOPORUČENÍ PRO DIAGNOSTIKU A SLEDOVÁNÍ PACIENTŮ S MGUS

- Po vyloučení jiného typu monoklonální gamapatie musí být pro stanovení diagnózy MGUS splněna kritéria dle IMWG z roku 2018 (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Optimálním diagnostickým výstupem je zápis obsahující: typ M-proteinu, určení rizika transformace s doporučenou frekvencí sledování (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Doporučený panel vyšetření v rámci sledování zahrnuje: krevní obraz, základní biochemické vyšetření zahrnující stanovení sérových koncentrací urey, kreatinu, vápníku, celkové bílkoviny, C-reaktivního proteinu, beta2-mikroglobulinu, albuminu, laktátdehydrogenázy, jaterních enzymů, glukózy, dále kvantitativní stanovení imunoglobulinů a FLC v séru vč. stanovení jejich poměru, elektroforézu, případně imunofixaci séra a moči, proteinurii. Vyšetření kostní dřeně je doporučeno u IgG MGUS v případě sérového M-proteinu ≥ 15 g/l a u všech IgA a IgM typů MGUS. 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 low-

-dose CT, případně celotělového MRI, PET/CT či PET/MRI vyšetření (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

- Frekvence sledování v prvním roce upřesňuje dynamiku MGUS (interval 3–6 měsíců). Kontrolní vyšetření od druhého roku sledování z jsou v intervalech od 3 do 36 měsíců v závislosti na míře rizika transformace (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

Literatura

1. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol.* 2019;20(6):302–312.
2. Jain A, Haynes R, Kothari J, Khera A, Soares M, Ramasamy K. Pathophysiology and management of monoclonal gammopathy of renal significance. *Blood Adv.* 2019;3(15):2409–2423.
3. Kaur J, Valisekka SS, Hameed M, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a comprehensive review, *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2023;23(5):195–212.
4. Kyle RA, Rajkumar V. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Myeloma.* London: Martin Dunitz Ltd 2002: 415–432.
5. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *New Engl J Med.* 2002;346(8):564–569.
6. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smouldering multiple myeloma: emphasis on risk factors for progression. *Brit J Haematol.* 2007;139(5):730–743.
7. 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.
8. Landgren O, Graubard BI, Katzmann JA, et al. Racial disparities in the prevalence of monoclonal gammopathies: a population – based study of 12 482 persons from the national health and nutritional examination survey. *Leukemia.* 2014;28(7):1537–1542.
9. Maciocia N, Wechalekar A, Yong K. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering myeloma (SMM): a practical guide to management. *Hematol Oncol.* 2017;35(4):432–439.
10. Merz M, Hielscher T, Hoffmann K, et al. Cytogenetic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia.* 2018;32(12):2717–2719.
11. Perez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G, et al. New criteria to identify risk of progres-

ssion in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood*. 2007;110:2586–2592.

12. Pérez-Persona E, Mateo G, García-Sanz R, et al. Risk of progression in smouldering myeloma and monoclonal gammopathies of unknown significance: comparative analysis of the evolution of monoclonal component and multiparameter flow cytometry of bone marrow plasma cells. *Br J Haematol*. 2010;148(1):110–114.

13. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International myeloma working group up-

dated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15:538–548.

14. Rajkumar SV. CME Information: multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-factors and management. *Am J Hematol*. 2016;91:719–734.

15. Ronald S, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2018;131(2):163–173.

16. 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.

17. Sandecká V, Pour L, Adam Z, et al. Monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS). *Klin Onkol*. 2018;31(4):270–276.

18. Therneau TM, Kyle RA, Melton LJ, et al. Incidence of monoclonal gammopathy of undetermined significance and estimation of duration before first clinical recognition. *Mayo Clin Proc*. 2012;87:1071–1079.

19. Van de Donk NW, Mutis T, Poddighe PJ, Lokhorst HM, Zweegman S. Diagnosis, risk stratification and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Int J Lab Hematol*. 2016;38(Suppl 1):110–122.

20. Kaseb H, Annamaraju P, Babiker HM. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing 2022.