

# 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. PROGNOSTICKÉ 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:  $\geq 15$  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:  $\geq 95$  % 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:  $\geq 95$  % 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:  $\geq 15$  g/l koncentrace M-proteinu v séru, patologický poměr FLC ( $< 0,26$  nebo  $> 1,65$ ), infiltrace kostní dřeni 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	<b>Nepřítomnost</b> C: S-Ca $< 2,75$ mmol/l R: S/kreatinín $< 177$ $\mu$ mol/l nebo CrCL $< 40$ ml/min A: Hb $> 100$ g/l B: kostního postižení + AL-amyloidózy	<b>Nepřítomnost</b> Hb $> 100$ g/l hyperviskozity hepatosplenomegálie lymfadenopatie + AL-amyloidózy	<b>Nepřítomnost</b> C: S-Ca $< 2,75$ mmol/l R: S/kreatinín $< 177$ $\mu$ 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 MW a nikoli do MM, 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 (Sanddecká, 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  $\geq 15$  g/l a u všech IgA a IgM typů MGUS. Zobrazovací vyšetření není běžně doporučováno u pacientů s M-proteinem typu IgG  $\leq 15$  g/l a při M-proteinu typu IgA  $\leq 10$  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 smoldering 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.