

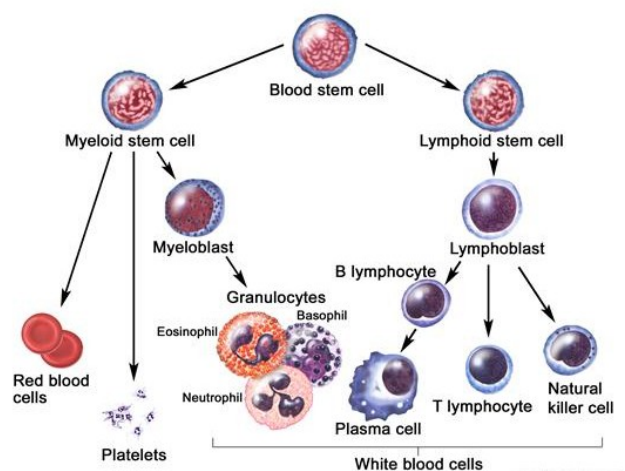
Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)

Daan Dierickx
Oudenaarde, 18 november 2014

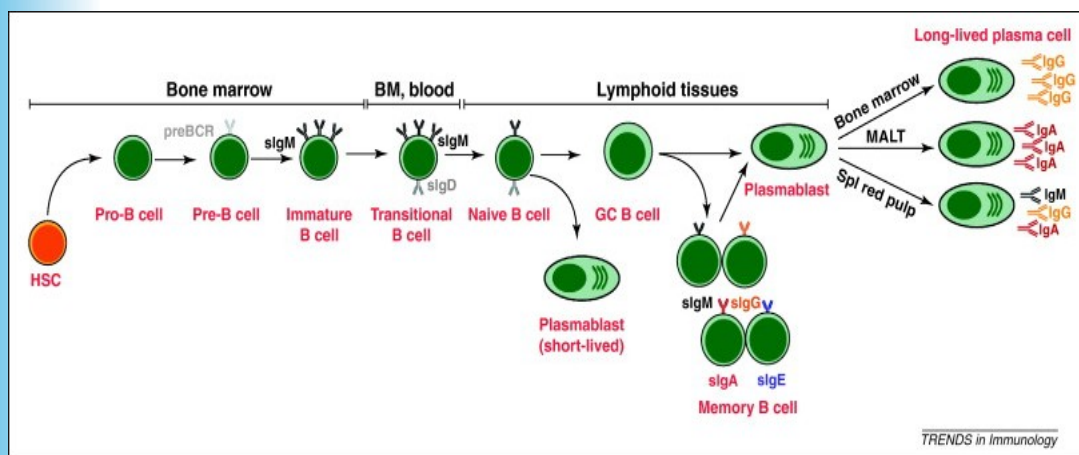
MGUS

- **Basisprincipes: plasmacellen, immuunglobulines, zware en lichte ketens**
- **MGUS – SMM – MM – WM – AL amyloidose**
- **Risicostratificatie MGUS**
- **Problemen geassocieerd met MGUS**
- **Populatiescreening**
- **Richtlijnen voor diagnose en follow up**
- **SMM en MBL**

- **Basisprincipes: plasmacellen, immuunglobulines, zware en lichte ketens**
- MGUS – SMM – MM – WM – AL amyloidose
- Risicostratificatie MGUS
- Problemen geassocieerd met MGUS
- Populatiescreening
- Richtlijnen voor diagnose en follow up
- SMM en MBL

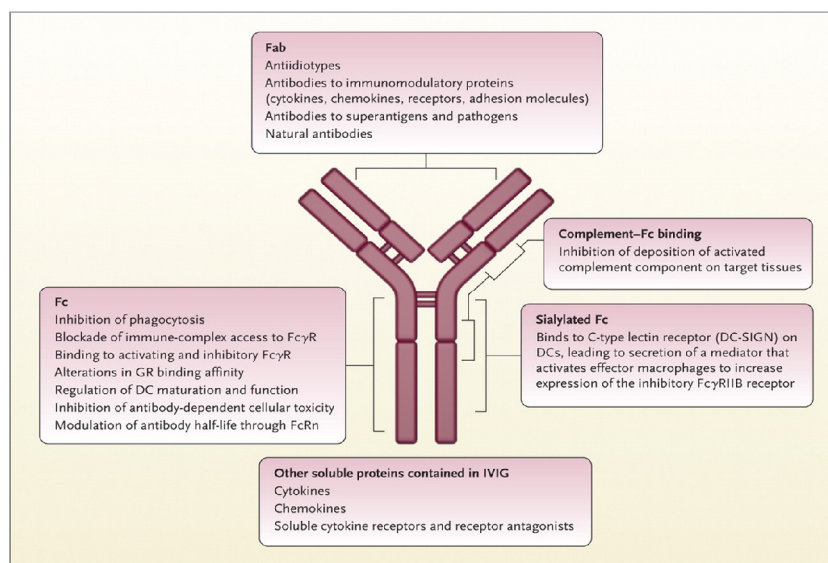
Basisprincipes

Basisprincipes



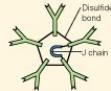
Tangye SG. *Trends Immunol* 2011;32:595-602

Basisprincipes



Gelfand EW. *N Engl J Med* 2012;367:2015-25

Basisprincipes

TABLE 17.1 A Summary of Immunoglobulin Classes					
Characteristics	IgG	IgM	IgA	IgD	IgE
					
Structure	Monomer	Pentamer	Dimer (with secretory component)	Monomer	Monomer
Percentage of total serum antibody	80%	5–10%	10–15%*	0.2%	0.002%
Location	Blood, lymph, intestine	Blood, lymph, B cell surface (as monomer)	Secretions (tears, saliva, mucus, intestine, milk), blood, lymph	B cell surface, blood, lymph	Bound to mast and basophil cells throughout body, blood
Molecular weight	150,000	970,000	405,000	175,000	190,000
Half-life in serum	23 days	5 days	6 days	3 days	2 days
Complement fixation	Yes	Yes	No [†]	No	No
Placental transfer	Yes	No	No	No	No
Known functions	Enhances phagocytosis; neutralizes toxins and viruses; protects fetus and newborn	Especially effective against microorganisms and agglutinating antigens; first antibodies produced in response to initial infection	Localized protection on mucosal surfaces	Serum function not known; presence on B cells functions in initiation of immune response	Allergic reactions; possibly lysis of parasitic worms

*Percentage in serum only; if mucous membranes and body secretions are included, percentage is much higher.

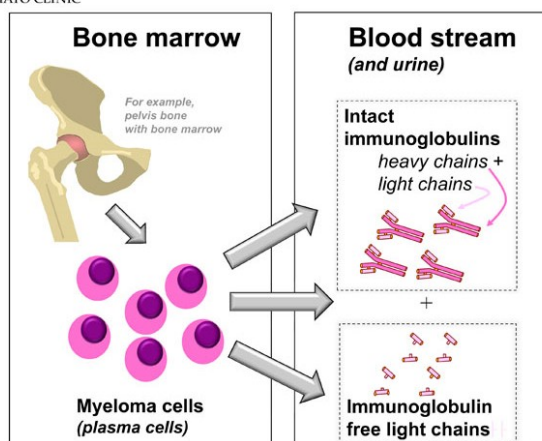
[†]May be yes via alternate pathway.

Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

<http://classes.midlandstech.edu/>

Basisprincipes

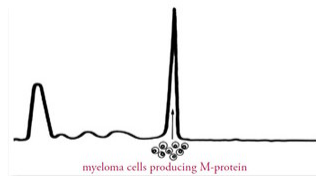
MAYO CLINIC



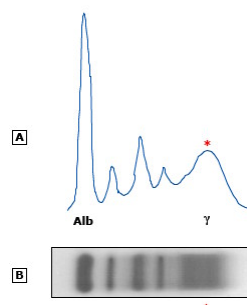
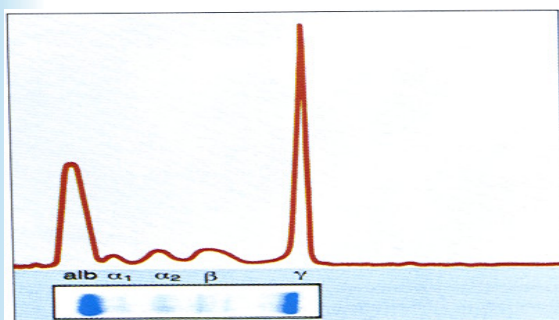
<http://myeloma.org/>

M-proteïne

- Monoclonaal proteïne
- Geproduceerd door een abnormale kloon van plasmacellen ($\leftrightarrow$ polyclonaal: ten gevolge van infectie, inflammatie, autoimmuun proces,,,))
- Kan bestaan uit:
 - Intact immunoglobuline
 - Enkel lichte ketens
 - (zz) Enkel zware ketens

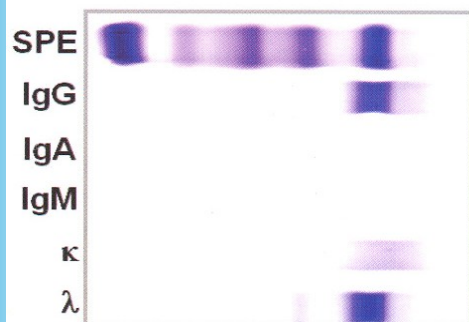


Detectie van M-proteïne: serum proteïne eiwitelectroforese (SPEP)



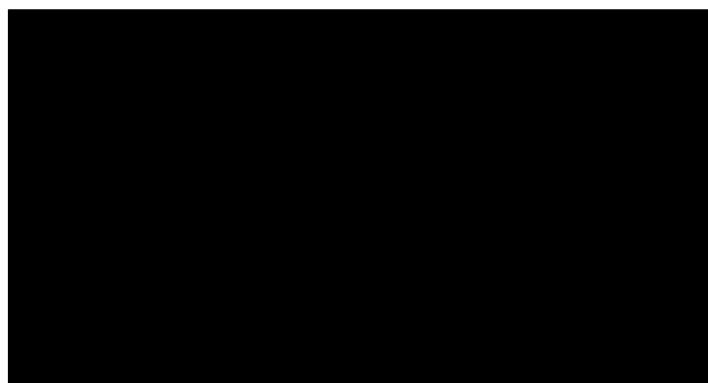
- screeningsprocedure
- kan gekwantificeerd worden
- 24 uur UPEP

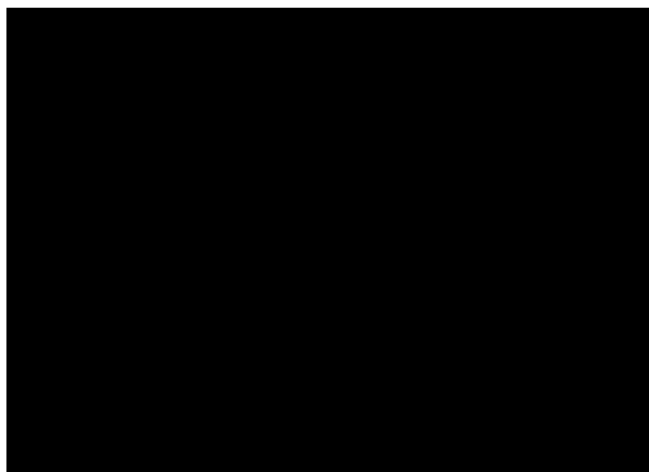
Detectie van M-proteïne: immunofixatie



- ter bepaling van monoclonaliteit (zware en lichte keten)
- meer sensitief dan SPEP
- geen kwantificatie
- immunofixatie negativiteit is belangrijk criterium ter bepalen van complete respons in patiënten met multiple myeloom
- ook in urine

Detectie van M-proteïne: sFLC

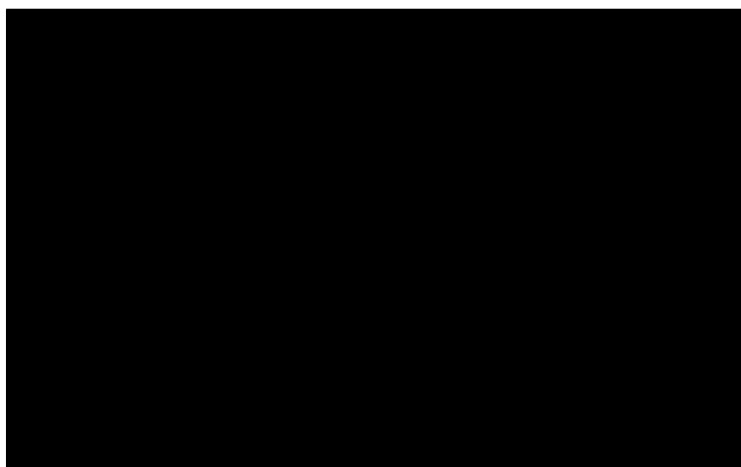


Detectie van M-proteïne: sFLC

Bhole MV, et al. Ann Clin Biochem 2014;51:528-42

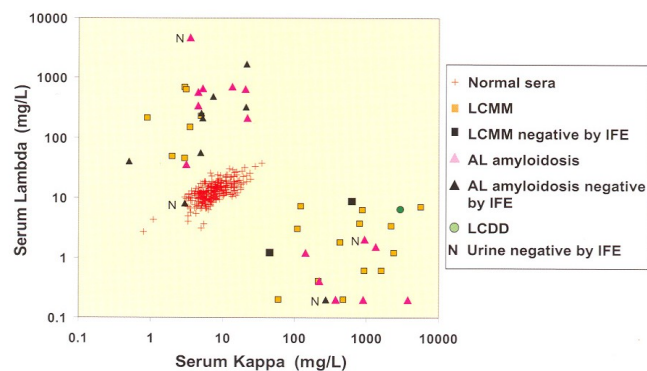
Detectie van M-proteïne: sFLC

500 mg/d



Basisprincipes

Detectie van M-proteïne: sFLC

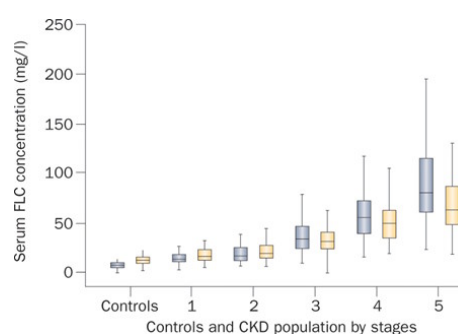


Katzmann JA, et al. Clin Chem 2002;48:1437-44

Basisprincipes

Detectie van M-proteïne: sFLC

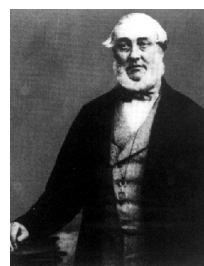
Hutchison CA, et al, Nat Rev Nephrol 2009;5:621-8



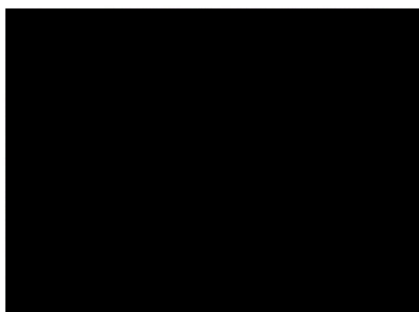
Kappa	Lambda	K/L ratio	Situatie
Normaal	Normaal	Normaal	Normaal
Verhoogd	Normaal	Verhoogd	K M-gammopathie
Normaal	Verhoogd	Verlaagd	L M-gammopathie
Verhoogd	Verhoogd	Normaal	Nierfunctie-probleem of polyclonaal

Detectie van M-proteïne: sFLC

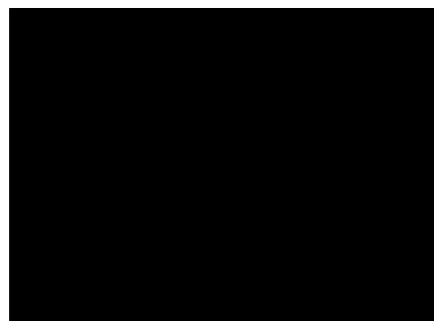
- Meer sensitief dan urine immunofixatie voor detectie van monoclonale FLCs
- Vooral nuttig bij patiënten met enkel productie van Bence Jones proteïne / AL amyloïdosis
- Kan dienen als vervanging voor 24 uur urinecollectie met kwantificeren van vrije lichte ketens

**Detectie van M-proteïne: plasmacellen**

MGUS



MM



Detectie van M-proteïne: andere tests

- **Kwantitieve immuunglobulinedosage**

- Meet zowel monoclonaal als polyclonaal Ig
- Ter kwantificatie hypogammaglobulinemie
- Ter detectie 'immunoparese'

- **Dipsticks**

- Meten albumine, geen Bence-Jones eiwitten

- Basisprincipes: plasmacellen, immuunglobulines, zware en lichte ketens
- **MGUS – SMM – MM – WM – AL amyloidose**
- Risicofactoren MGUS
- Problemen geassocieerd met MGUS
- Populatiescreening
- Richtlijnen voor diagnose en follow up
- SMM en MBL

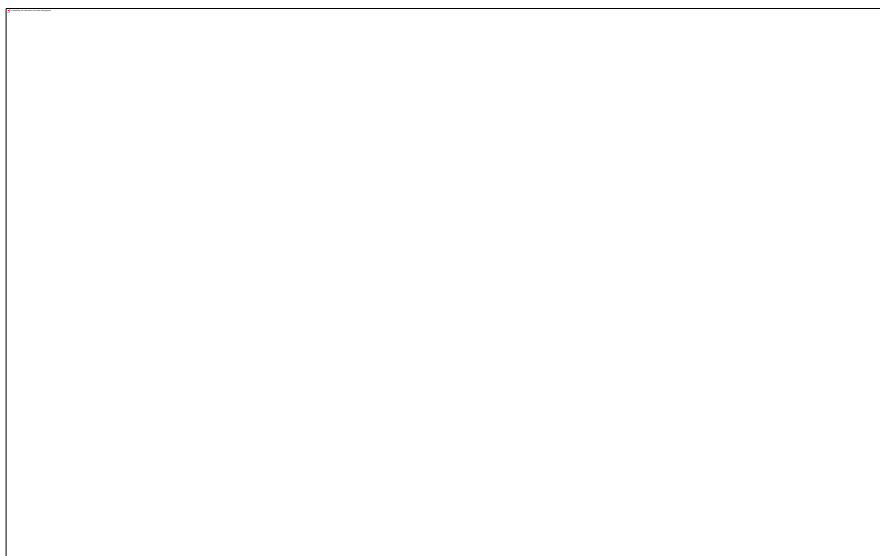
- **1961** Jan Waldenström: vaststelling van ‘hypergammaglobulinemie’ zonder argumenten voor MM, WM of andere maligne aandoening
→ **“benigne monoclonal gammopathy”**
- **1978** Robert Kyle: patiënten met benigne monoclonale gammopathie at risk voor ontwikkelen van MM, WM, AL amyloidose of gerelateerde aandoening



“monoclonal gammopathy of undetermined significance”

- Meestal toevallige bevinding
- maar niet zomaar goedaardige monoclonale gammopathie
- kan evolueren naar kwaadaardige hematopoïetische aandoening

MGUS: definitie



Korde N, et al. Blood 2011;117:5573-81

MGUS: diagnostische criteria

Variable		SMM	MM	WM	Primary Amyloidosis
BM plasmacytosis		≥10%	≥10%	> 10%*	< 10%
		and/or	and/or	and	and
Circulating M-protein		≥ 30 g/l	≥ 30 g/l	> 30 g/l	< 30 g/l
Clinical signs/symptoms		Absent	Present ¹	Present ²	Present ³

* > 10% lymphoplasmacytoid cells

1. increased serum calcium, renal failure, anemia, skeletal involvement (lytic lesions or osteoporosis with compression fractures), recurrent bacterial infections(>2/year), extramedullary plasmacytomas (ROTI and CRAB)

2. anemia, mucocutaneous bleeding, hepatosplenomegaly

3. fatigue, weight loss, nephrotic syndrome, congestive heart failure, peripheral neuropathy, autonomic neuropathy, hepatomegaly, bleeding

The International Myeloma Working Group; Br J Haematol. 2003;121:749-57

MGUS: diagnostische criteria

Variable	MGUS		MM	WM	Primary Amyloidosis
BM plasmacytosis	< 10%		≥10%	> 10%*	< 10%
	and		and/or	and	and
Circulating M-protein	< 30 g/l		≥ 30 g/l	> 30 g/l	< 30 g/l
Clinical signs/symptoms	Absent		Present ¹	Present ²	Present ³

* > 10% lymphoplasmacytoid cells

1. increased serum calcium, renal failure, anemia, skeletal involvement (lytic lesions or osteoporosis with compression fractures), recurrent bacterial infections(>2/year), extramedullary plasmacytomas (ROT1 and CRAB)

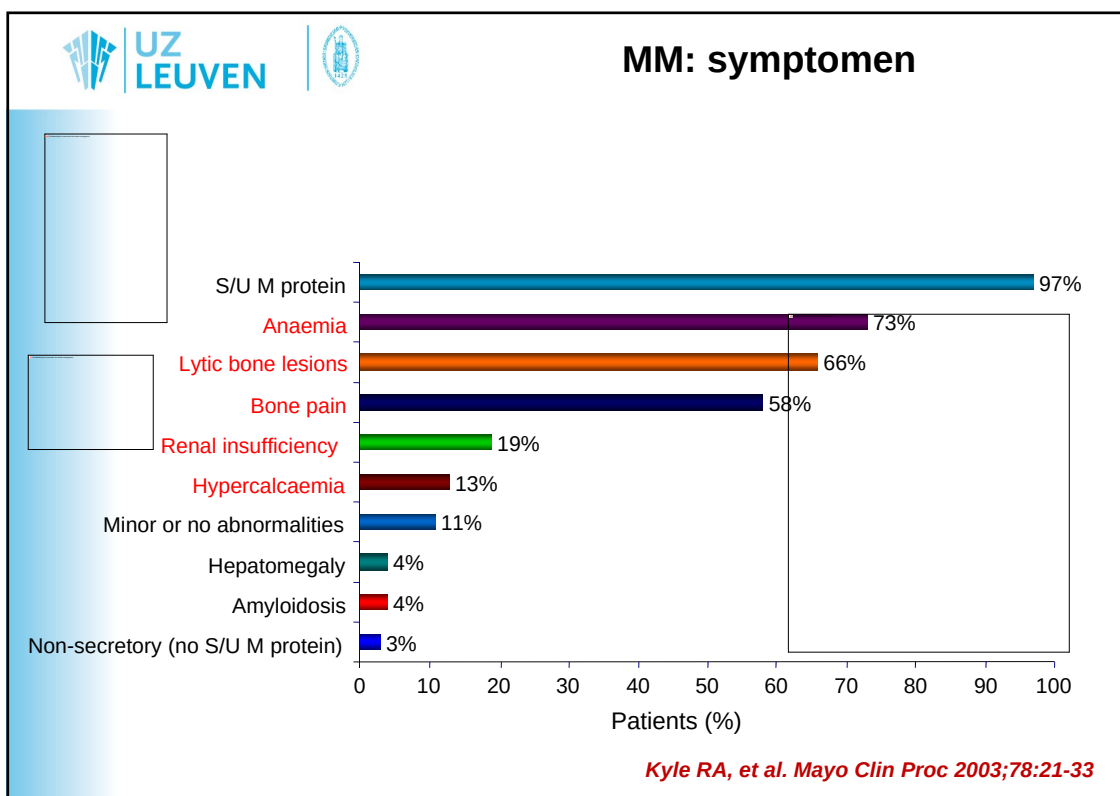
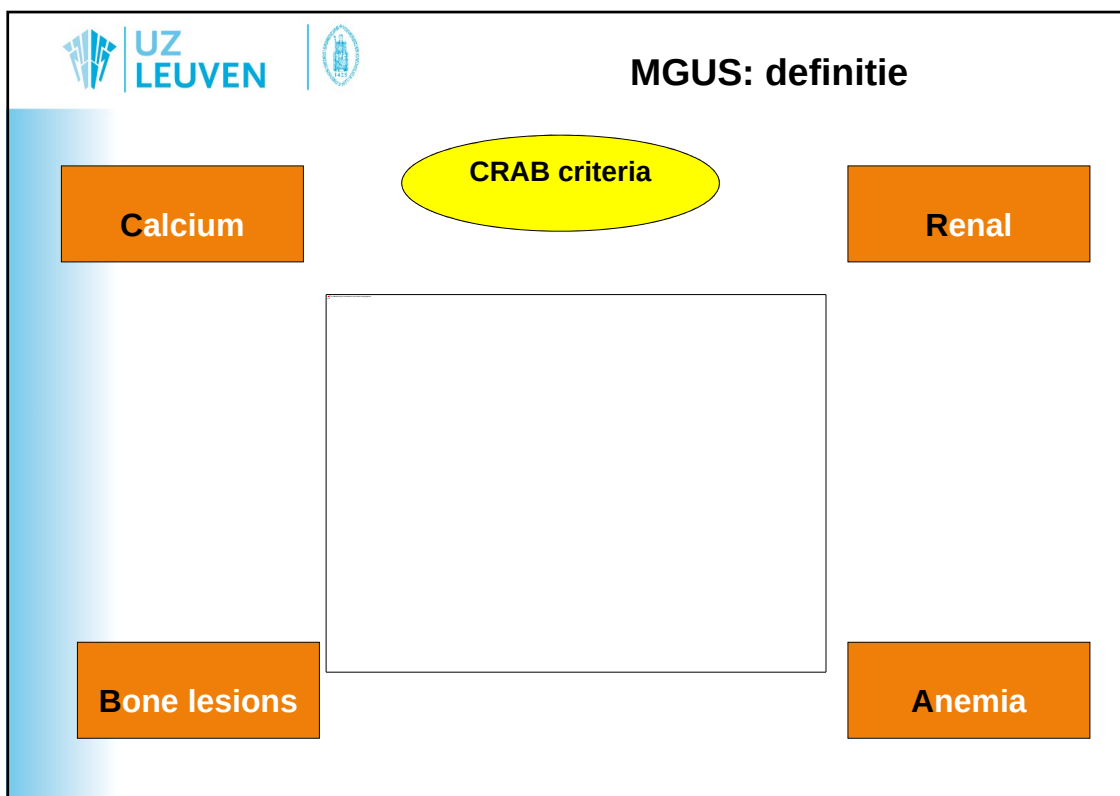
2. anemia, mucocutaneous bleeding, hepatosplenomegaly

3. fatigue, weight loss, nephrotic syndrome, congestive heart failure, peripheral neuropathy, autonomic neuropathy, hepatomegaly, bleeding

The International Myeloma Working Group; Br J Haematol. 2003;121:749-57

MGUS: definitie

Multiple myeloom (vooral IgG en IgA; kappa>lambda)	Waldenström macroglobulinemie (IgM)	AL amyloidose (bijna uitsluitend IgG/A lambda)
CRAB criteria	Cytopenieën	Nefrotisch syndroom
Extramedullaire localisaties	Adenopathieën	Cardiale klachten
Recurrente bacteriële infecties	Hepatosplenomegalie	Neuropathie
	B-symptomen	Hepatosplenomegalie
		Gastrointestinale klachten



MGUS: definitie

Multiple myeloom (vooral IgG en IgA; kappa>lambda)	Waldenström macroglobulinemie (IgM)	AL amyloidose (bijna uitsluitend IgG/A lambda)
CRAB criteria	Cytopenieën	Nefrotisch syndroom
Extramedullaire localisaties	Adenopathieën	Cardiale klachten
Recurrente bacteriële infecties	Hepatosplenomegalie	Neuropathie
	B-symptomen	Hepatosplenomegalie
		Gastrointestinale klachten

WM: symptomen

- Maligne proliferatie van lymfoplasmocytoïde cellen met productie van monoclonale IgM
- Behoort tot de indolente B-cel Non-Hodgkin lymfomen
 - Gedraagt zich als een indolent B-cel NHL (lymfeklieren, B-symptomen, geen botletsels, organomegalie) ↔ Ziekte van Kahler (maligne woekering van plasmacellen)
 - Gemiddelde overleving: 5-10 jaar
 - Behandeling
- Ziekte van middelbare tot oudere leeftijd (63-68 jaar)

Vijay A, Gertz MA. Blood 2007;109:5096-103

1. Gerelateerd aan tumorinfiltratie

- Cytopenieën
- B-symptomen
- Adenopathieën
- Organomegalie

Vijay A, Gertz MA. Blood 2007;109:5096-103

2. Gerelateerd aan circulerend IgM

- Hyperviscositeit (<15% bij diagnose)
 - Duizeligheid
 - Hoofdpijn
 - Visusstoornissen
 - Oorsuizen
 - Bloedingen
 - Neurologische stoornissen
- Interactie met circulerende eiwitten: oa. stollingsstoornissen
- Priapisme
- ...

Vijay A, Gertz MA. Blood 2007;109:5096-103

3. Gerelateerd aan depositie IgM

- Proteïnurie
- Huidletsels
- Diarree
- Amyloidosis
- ...

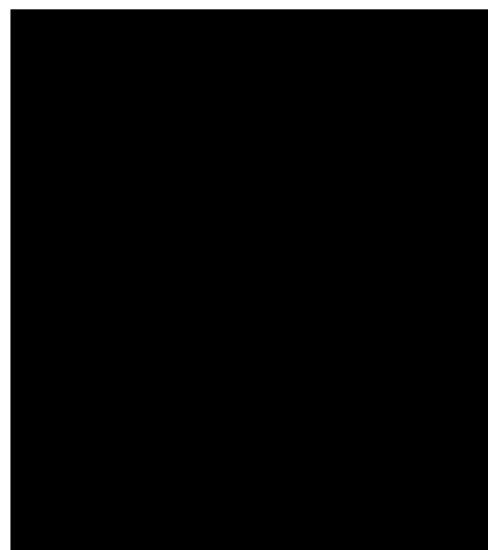
Vijay A, Gertz MA. Blood 2007;109:5096-103

Multiple myeloom (vooral IgG en IgA; kappa>lambda)	Waldenström macroglobulinemie (IgM)	AL amyloidose (bijna uitsluitend IgG/A lambda)
CRAB criteria	Cytopenieën	Nefrotisch syndroom
Extramedullaire localisaties	Adenopathieën	Cardiale klachten
Recurrente bacteriële infecties	Hepatosplenomegalie	Neuropathie
	B-symptomen	Hepatosplenomegalie
		Gastrointestinale klachten

AL amyloidosis: symptomen

**Extracellulaire
neerslag van
pathologische
onoplosbare fibrillaire
eiwitten in organen en
weefsels**

**Primaire (AL) versus
secundaire (AA)
amyloidose**



Falk R. NEJM 1997;337:899-909

Chalagain CP, et al, Curr Hematol Malig Rep 2013;8:291-8

MGUS: prevalentie

Age	Men	Women	Total
50-59 y	84/4038 (2%)	59/4335 (1.4%)	141/8387 (1.7%)
60-69 y	105/2864 (3.7%)	73/3155 (2.3%)	178/6019 (3.0%)
70-79 y	104/1858 (5.6%)	101/2650 (3.8%)	205/4508 (4.6%)
≥ 80 y	59/709 (8.3%)	111/1854 (6%)	170/2563 (6.6%)
Total	350/9469 (3.7%)*	344/11,994 (2.9%)*	649/21,463 (3.2%)*

* Prevalence was age (and sex-) adjusted to the 2,000 US population

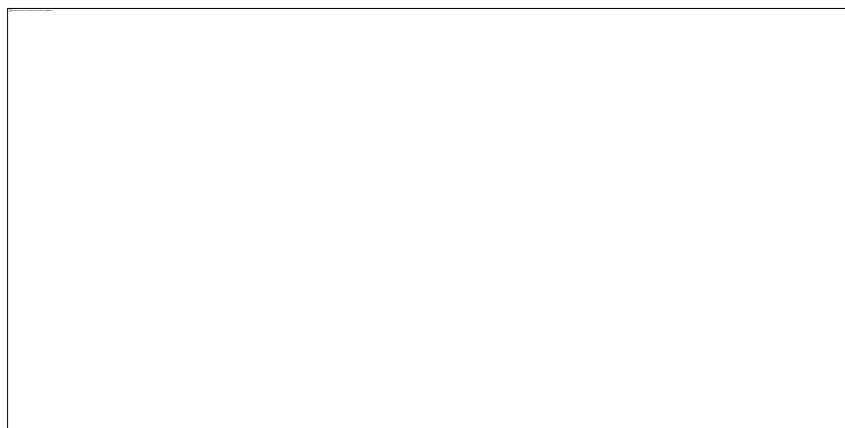
Genetische predispositie:

- zwarte ras (3,9%) > blanke ras (2,1%)
- eerste graads relatieven: hoger risico

Kyle et al. 2006. NEJM;354:1362-1369

Median age at diagnosis is
70 years

Kyle RA, et al. N Engl J Med 354:1362-9



Ogmundsdottir HM, et al, Br J Haematol 2002;118:166-73

 **UZ
LEUVEN** 

MGUS: type paraproteïne

Database of the Mayo Clinic (n = 1383)

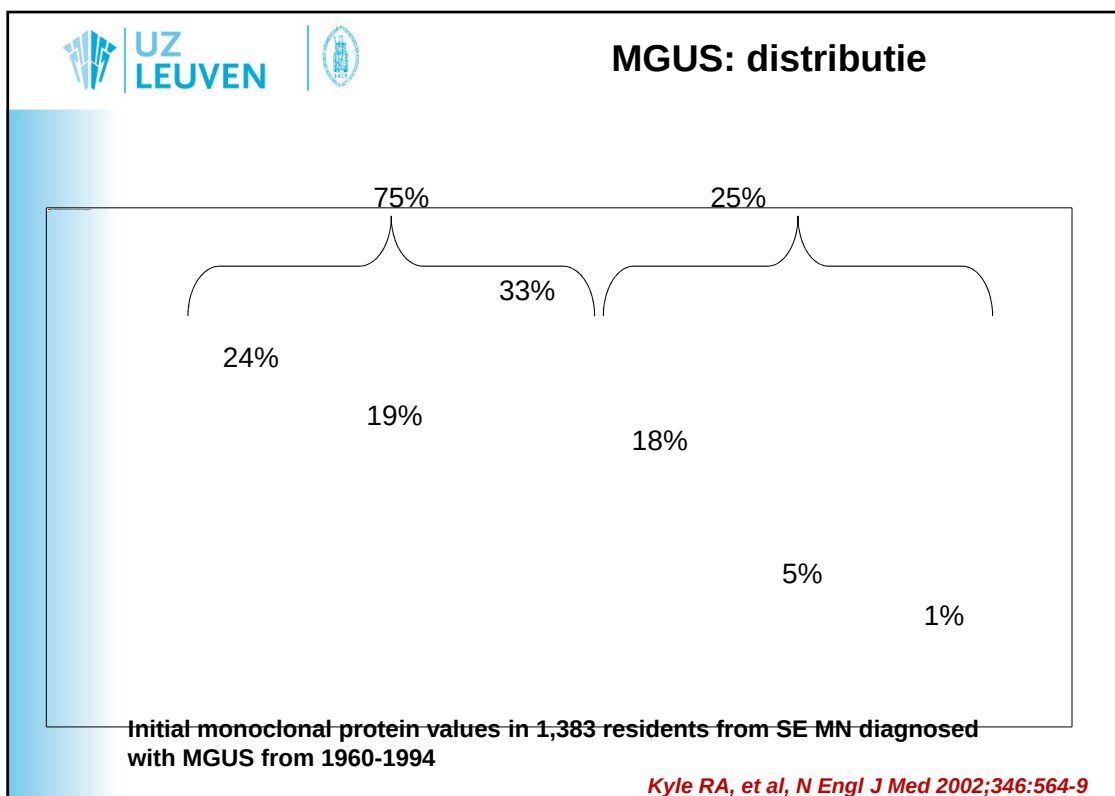
Kyle RA, et al, Br J Haematol 2006;134:573-89

 **UZ
LEUVEN** 

MGUS: distributie

Database of the Mayo Clinic (n = 1510)

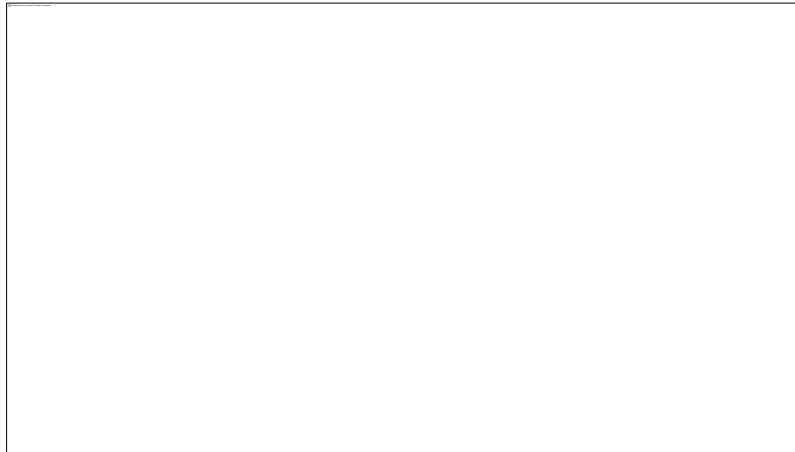
Kyle RA, et al, Br J Haematol 2006;134:573-89



MGUS: lange termijn uitkomst

	Number (%) of Patients	Interval to Disease (y) Median	Range
Multiple myeloma	44 (69)	10.6	1–32
Ziekte van Waldenström	7 (11)	10.3	4–16
AL Amyloidosis	8 (12)	9.0	6–19
Lymphoproliferative disease	5 (8)	8.0	4–19
Total	64 (100)	10.4	1–32

Kyle RA et al. Hematol Oncol Clin N Am 201;28:775-90



Kyle RA, Rajkumar SV, Br J Haematol 2006;134:573-89

- Basisprincipes: plasmacellen, immuunglobulines, zware en lichte ketens
- MGUS – SMM – MM – WM – AL amyloidose
- **Risicostratificatie MGUS**
- Problemen geassocieerd met MGUS
- Populatiescreening
- Richtlijnen voor diagnose en follow up
- SMM en MBL

Kunnen we voorspellen welke patiënten met MGUS een groter risico hebben op progressie naar maligne aandoening?

Nood aan risicomodel (len)

- **Isotype**

– Verschillende studies: IgA >> IgM(?) > IgG

Ig klasse	Man O/E	Vrouw O/E
IgA	27.8	62.1
IgG	6.59	16.5
IgM	6.88	11.2
Niet gekend	5.61	2,83
Totaal	8.28	14.70

Ogmundsdottir HM, et al, Br J Haematol 2002;118:166-73

- **Kwantificatie M-piek**

– >25 gr/L: 20jr risico op progressie = 49%

↔ < 5 gr/L: 14%

– Evolutie: progressieve stijging eerste jaren van follow up

Rosinol L, et al, Mayo Clin Proc 2007;82:428-34

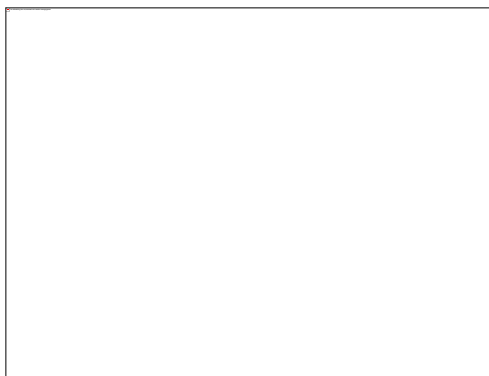
- **Kwantificatie M-piek**

- >25 gr/L: 20jr risico op progressie = 49%
- ↔ < 5 gr/L: 14%
- Evolutie: progressieve stijging eerste jaren van follow up

Decaux O, et al. Presse Med 2006;35:1143-50

- **Serum FLC**

- Abnormale K/L ratio >> normale K/L ratio



Rajkumar SV, et al. Blood 2005;106:812-7

- **Mayo Clinic Score**

Rajkumar SV, et al. Blood 2005;106:812-7

- **Mayo Clinic Score: extensie?**

Turesson I, et al. Blood 2014;123:338-45

- **Salamanca Score**

Aberrante plasmacellen in beenmerg (op basis van flow cytometrie)

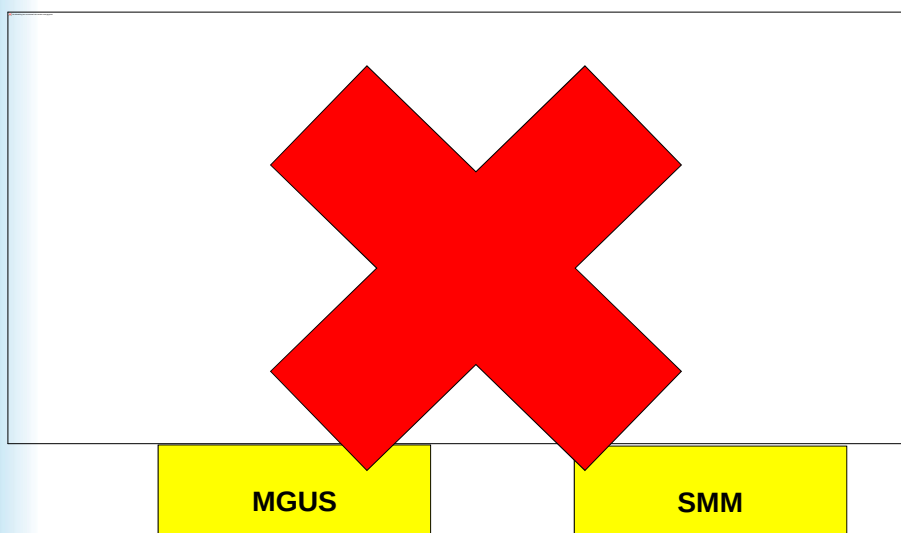
DNA aneuploidie

Immunoparese

MGUS	SMM
aPC in BM	aPC in BM
DNA aneuploidie	Immunoparese

Perez-Persona E, et al, Blood 2007;110:2586-92

- **Salamanca Score**



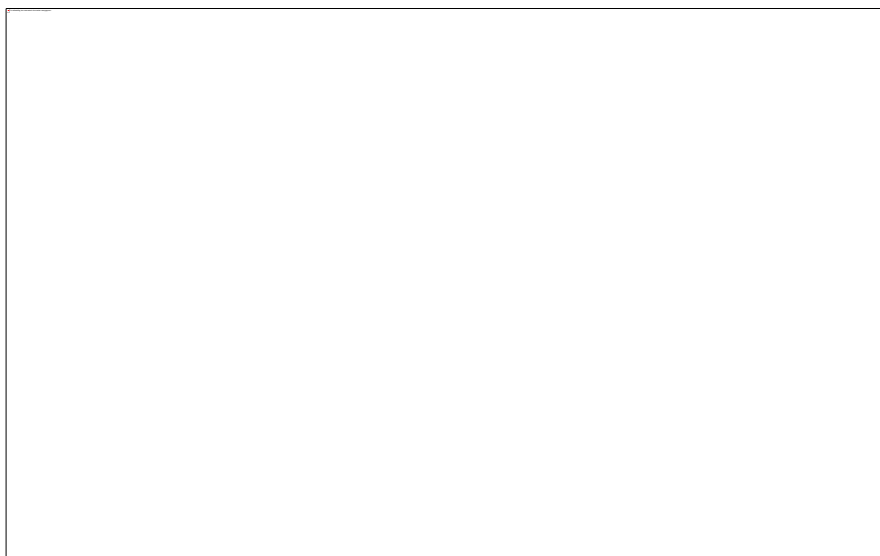
Perez-Persona E, et al, Blood 2007;110:2586-92

- Basisprincipes: plasmacellen, immuunglobulines, zware en lichte ketens
- MGUS – SMM – MM – WM – AL amyloidose
- Risicostratificatie MGUS
- **Problemen geassocieerd met MGUS**
- Populatiescreening
- Richtlijnen voor diagnose en follow up
- SMM en MBL

- **Risico op progressie naar maligne aandoening**
- **MGUS-geassocieerde aandoeningen zonder direct verband met M-proteïne**
 - Verhoogde infectieneiging
 - Osteoporosis
 - Verhoogd risico op ontwikkelen van hematologische en niet-hematologische maligniteiten
 - Verhoogd (veneus) thromboserisico
 - Verkorte overleving (8,1 jaar vs 11,8 jaar)

Van de Donck N, et al, Haematologica 2014;99:984-96

Kyle RA, et al, NEJM 2002;346:564-9



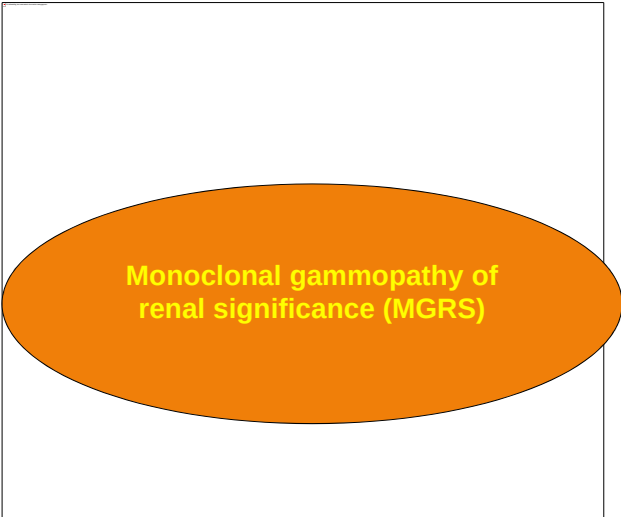
Korde N, et al. Blood 2011;117:5573-81

- **MGUS-geassocieerde aandoeningen rechtstreeks gerelateerd aan het M-proteïne**
 - Systemische manifestaties: cryoglobulinemie, AL amyloïdose, POEMS syndroom
 - Demyeliniserende polyneuropathie (anti-MAG antistoffen)
 - Bloedziekten: ITP, CAD
 - Huidaandoeningen: POEMS syndroom, Schnitzler syndroom
 - Nieraandoeningen

Van de Donck N, et al, Haematologica 2014;99:984-96

 **UZ
LEUVEN** 

MGUS: klinische relevantie



Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS)

Leung N, et al, Blood 2012;120:4292-5
Ferland JP, et al, Blood 2013;122:3583-90

 **UZ
LEUVEN** 

MGUS: klinische relevantie



Merlini G Blood 2014;123:305-307

Merlini G. Blood 2014;123:205-7

©2014 by American Society of Hematology

- Basisprincipes: plasmacellen, immuunglobulines, zware en lichte ketens
- MGUS – SMM – MM – WM – AL amyloidose
- Risicofactoren MGUS
- Problemen geassocieerd met MGUS
- **Populatiescreening**
- Richtlijnen voor diagnose en follow up
- SMM en MBL

Op dit moment: niet als zinvol beschouwd

- Laag risico op progressie

Op dit moment: niet als zinvol beschouwd

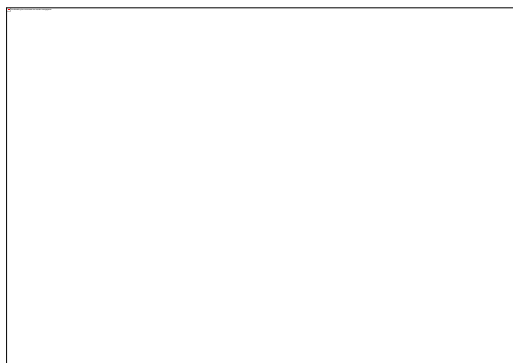
- Emotionele weerslag



Merlini G, Blood 2014;123:305-7

Op dit moment: niet als zinvol beschouwd

- Geen effectieve interventies



Merlini G, Blood 2014;123:305-7

- Basisprincipes: plasmacellen, immuunglobulines, zware en lichte ketens
- MGUS – SMM – MM – WM – AL amyloidose
- Risicostratificatie MGUS
- Problemen geassocieerd met MGUS
- Populatiescreening
- **Richtlijnen voor diagnose en follow up**
- SMM en MBL

IgG, M-piek<15 g/L	IgG, M-piek>15 g/L IgA	IgM
Compleet Nierfunctie Eiwitelectroforese Calcium Immuunfixatie serum en urine (24 uur) Ig dosage RX Kahler skelet	Compleet Nierfunctie Eiwitelectroforese Calcium Immuunfixatie serum en urine (24 uur) Ig dosage RX Kahler skelet Beenmergpunctie	Compleet Nierfunctie Eiwitelectroforese Calcium Immuunfixatie serum en urine (24 uur) Ig dosage RX Kahler skelet Beenmergpunctie RX thorax Echografie abdomen
Serum FLC	Serum FLC	Serum FLC CT thorax/abdomen
<i>Caers J, et al. Ann Med 2013;45:413-22</i> <i>Van de Donck N, et al, Haematologica 2014;99:984-96</i>		

- **Levenslang risico op maligne transformatie**
→ **blijvende opvolging noodzakelijk**
- **Beste en meest praktische risicomodel: Mayo Clinic score**
 - **Laag risico MGUS:** labo (compleet, nierfunctie, calcium en SPEP) na 6 maand, Zo stabiel: idem om de 2 jaar
 - **Intermediair en hoog risico MGUS:** labo (compleet, nierfunctie, calcium en SPEP) na 6 maand, Zo stabiel: idem om het jaar

Kyle RA, et al. Leukemia 2010;25:1121-7

Van de Donck N, et al, Haematologica 2014;99:984-96



Kyle RA, et al. Leukemia 2010;25:1121-7

Van de Donck N, et al, Haematologica 2014;99:984-96

- Basisprincipes: plasmacellen, immuunglobulines, zware en lichte ketens
- MGUS – SMM – MM – WM – AL amyloidose
- Risicostratificatie MGUS
- Problemen geassocieerd met MGUS
- Populatiescreening
- Richtlijnen voor diagnose en follow up
- **SMM en MBL**

Variable	MGUS		MM	WM	Primary Amyloidosis
BM plasmacytosis	< 10%		≥10%	> 10%*	< 10%
	and		and/or	and	and
Circulating M-protein	< 30 g/l		≥ 30 g/l	> 30 g/l	< 30 g/l
Clinical signs/symptoms	Absent		Present ¹	Present ²	Present ³

* > 10% lymphoplasmacytoid cells

1. increased serum calcium, renal failure, anemia, skeletal involvement (lytic lesions or osteoporosis with compression fractures), recurrent bacterial infections(>2/year), extramedullary plasmacytomas (ROT1 and CRAB)

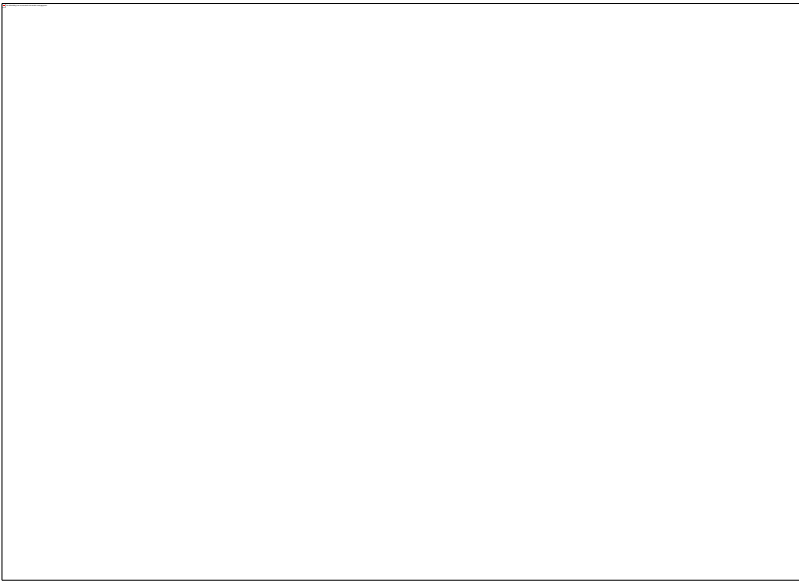
2. anemia, mucocutaneous bleeding, hepatosplenomegaly

3. fatigue, weight loss, nephrotic syndrome, congestive heart failure, peripheral neuropathy, autonomic neuropathy, hepatomegaly, bleeding

The International Myeloma Working Group; Br J Haematol. 2003;121:749-57

 **UZ
LEUVEN** 

SMM: risicostratificatie



Rajkumar SV, Kyle RA, Nat Rev Clin Oncol 2013;10:554-5

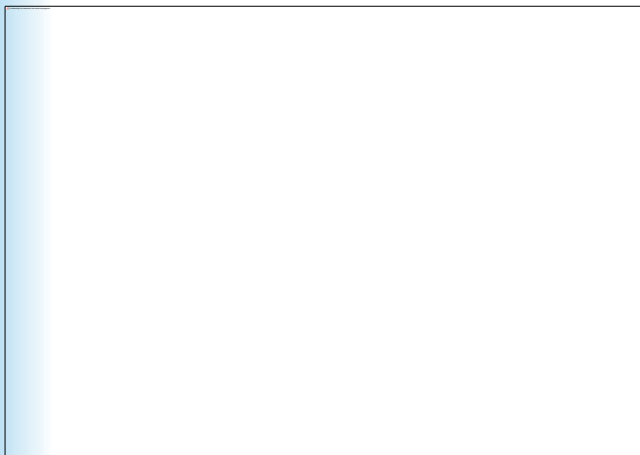
 **UZ
LEUVEN** 

SMM: risicostratificatie



Mateos M, et al. N Engl J Med 2013;369:438-47

SMM: risicostratificatie

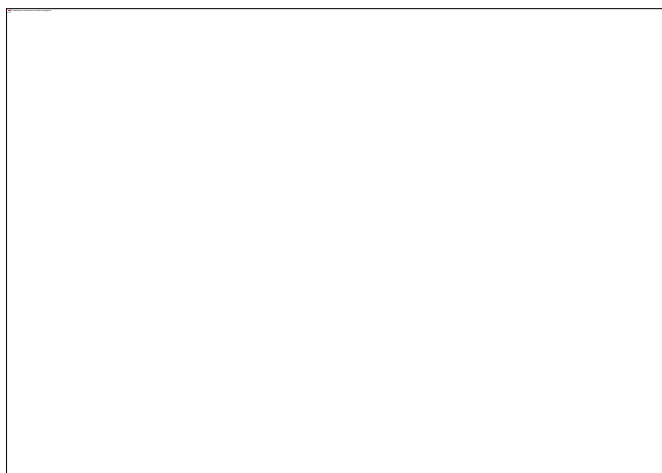


Progressierisico:

- 10%/jaar eerste 5 jaar
- 3%/jaar volgende 5 jaar
- 1%/jaar volgende 10 jaar

Kyle RA, et al, N Engl J Med 2007;356:2582-90

MBL (“MLUS”)



Karube K, et al. Semin Cancer Biol 2014;24:3-14

- MGUS: niet altijd onschuldig
 - Progressierisico
 - Andere M-proteïne gerelateerde en ongerelateerde problemen
- Uitwerken M-proteïne steeds noodzakelijk (spectrum polyclonaal – MGUS – maligne onttaarding)
- Nood aan verder ontwikkelen risicomodellen
- Toenemende complexiteit ten gevolge van nieuwe inzichten pathogenese
- Levenslange opvolging (in functie van risicoprofiel) noodzakelijk, behalve zo sterk gereduceerde levensverwachting

