

Diagnostik och uppföljning av patienter med små M-komponenter

Med sikte på att undvika transformation till malign sjukdom



INGEMAR TURESSON, överläkare, docent, VO hematologi Malmö–Lund, Universitetssjukhuset MAS, Malmö
JAN WESTIN, överläkare, docent,

hematologisektionen, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg
jan.westin@medic.gu.se

Störningar i den normala plasmacellutvecklingen i benmärgen, vilket leder till abnorma kloner av celler, är ett fenomen som ses i ökande frekvens med stigande ålder. Identifikationen av en sådan onormal cellklon underlättas av att den nästan alltid producerar ett mycket specifikt immunglobulin, som när koncentrationen når en viss nivå manifesterar sig som ett smalt band vid elektroforetisk separation av proteiner i serum (och i vissa fall i urin), en sk M-komponent. I vissa fall markerar M-komponenten (oftast i hög koncentration) närvaron av en malignt prolifererande klon, såsom vid myelom och Waldenströms sjukdom (makroglobulinemi).

Incidensen av dessa tillstånd är i Sverige ca 6/100 000 respektive <1/100 000 och år. Flertalet patienter hos vilka en (oftast liten) M-komponent påvisas har dock ingen proliferativ sjukdom, även om en sådan senare kan utvecklas. Dessa tillstånd kallades tidigare i svensk nomenklatur »benigna« eller »essentiella« M-komponenter [1], men i dag används vanligen det internationellt vedertagna begreppet »monoclonal gammopathy of undetermined significance« (MGUS) (monoklonal gammopati av oklar signifikans) [2].

Som exempel kan anges att bland 930 patienter med nyupptäckta M-komponenter i Malmö under perioden 1975–1989 blev den primära diagnosen MGUS hos 72 procent, myelom 19 procent, Waldenströms sjukdom 2 procent, annan lymfoproliferativ sjukdom 6 procent och amyloidosis hos 1 procent [3].

Initial bedömning ofta i primärvården

Den årliga incidensen av MGUS är inte känd, men screeningstudier visar att prevalensen i totalbefolkningen ligger på ungefär 1 procent och stiger kraftigt med ökande ålder. Hos personer 70 år och äldre är siffran 3 procent [4], och hos ännu äldre har prevalenser på över 10 procent beskrivits [5]. Nyare data från en populationsbaserad prospektiv studie i USA [6] talar starkt för att myelom alltid föregås av ett MGUS-stadium, som i de flesta fall inte har diagnostiserats. Det stora flertalet patienter med MGUS kommer däremot aldrig att utveckla myelom (se nedan).

Utredning och diagnostik av patienter med M-komponenter sker ofta mot bakgrund av att ett onormalt band iakttagits vid en serumelektrofores, som utförts som led i utredning av misstanke om andra sjukdomar, hög SR eller hälsokontroll. I några få fall finns redan primärt misstanke om hematologisk malignitet. I flertalet fall sker den initiala bedömningen inom primärvården eller hos andra icke-hematologiska specialister. För korrekt handläggning är det viktigt att de läkare som konstaterar närvaron av en M-komponent har kännedom om hur långt de själva ska bedriva den primära diagnostiken, vilka patienter som bör remitteras direkt till hematolog för vidare utredning och hur patienter med små, till synes oskyldiga M-komponenter fortsättningsvis ska följas upp.

Utredning och diagnostik av patienter med M-komponenter sker ofta mot bakgrund av att ett onormalt band iakttagits vid en serumelektrofores, som utförts som led i utredning av misstanke om andra sjukdomar, hög SR eller hälsokontroll. I några få fall finns redan primärt misstanke om hematologisk malignitet. I flertalet fall sker den initiala bedömningen inom primärvården eller hos andra icke-hematologiska specialister. För korrekt handläggning är det viktigt att de läkare som konstaterar närvaron av en M-komponent har kännedom om hur långt de själva ska bedriva den primära diagnostiken, vilka patienter som bör remitteras direkt till hematolog för vidare utredning och hur patienter med små, till synes oskyldiga M-komponenter fortsättningsvis ska följas upp.

Nordisk-brittisk arbetsgrupp

I början av 2007 tillsattes en gemensam arbetsgrupp med representanter från Nordic Myeloma Study Group (NMSG) och UK Myeloma Forum (UKMF) med målsättning att utarbeta riktlinjer för utredning av patienter med nyupptäckta M-komponenter och uppföljning av MGUS. Arbetet är en uppföljning av de riktlinjer, som grupperna tillsammans tidigare publicerat rörande diagnostik och behandling av myelom [7]. Efter knappt två års arbete kunde grupperna tidigare i år enas om ett gemensamt dokument, som nyligen publicerats i British Journal of Haematology [3] och som också är tillgängligt på webbadressen <http://www.bcshguidelines.com/pdf/MGUS_Guidelines_Final_090209.pdf>.

Vi har ingått som svenska representanter i denna arbetsgrupp och vill här lämna ett sammandrag av riktlinjerna, anpassat framför allt för läkare som primärt handlägger denna typ av patienter, i flertalet fall allmänläkare.

Att skilja MGUS från myelom och annan malign sjukdom

Nyligen har modifierade kriterier för diagnoserna symptomatiskt respektive asymtomatiskt myelom samt MGUS fastställts av en internationell arbetsgrupp [8] (Tabell D). För att uppfylla kriterierna för MGUS krävs sålunda att M-kompo-

SAMMANFATTAT

Monoklonala immunglobuliner (M-komponenter) i serum/urin är ett karakteristiskt kriterium vid de maligna blodsjukdomarna multipelt myelom och Waldenströms sjukdom (makroglobulinemi). M-komponenter kan även förekomma vid andra B-cellslymfom. **MGUS** (monoklonal gammopati av oklar signifikans) karakteriseras av närvaro av M-komponent utan samtidig förekomst av någon av de ovan nämnda sjukdomarna. **MGUS** är i de flesta fall ett godartat tillstånd men är förknippat med en risk för transformation till malign sjukdom på ca 1 procent per år. Risken är bestående. **Risikfaktorer** för transforma-

tion är hög koncentration av M-komponenten, Ig-klass annan än IgG och avvikande kappa/lambda-ratio vid bestämning av fria lätta immunglobulinkedjor i serum. **Information** till patienten och planering av uppföljning bör individualiseras med hänsyn till prognostiska faktorer, ålder och interkurrenta sjukdomar. **Riktlinjer** för handläggning av patienter med nyupptäckta M-komponenter och uppföljning av patienter med MGUS har nyligen utarbetats av en arbetsgrupp från Nordic Myeloma Study Group och UK Myeloma Forum. Artikeln sammanfattar dessa rekommendationer.

TABELL 1. Kriterier för diagnoserna MGUS (monoklonal gammopati av oklar signifikans), asymtomatiskt och symtomatiskt myelom, fastställda av International Myeloma Working Group 2003 [8].

MGUS	Asymtomatiskt myelom	Symtomatiskt myelom
M-komponent i serum <30 g/l	M-komponent i serum ≥30 g/l	Närvaro av M-komponent i serum eller urin
och andelen (klonala) plasmaceller i benmärg <10 procent ¹	och/eller andelen (klonala) plasmaceller i benmärg ≥10 procent ¹	och närvaro av (klonala) plasmaceller i benmärg ¹
Inga tecken till myelom-relaterad organ- eller vävnadsskada ²	Inga tecken till myelom-relaterad organ- eller vävnadsskada ²	Närvaro av myelom-relaterad organ- eller vävnadsskada ²
Inga tecken till annan lymfoproliferativ B-cells-sjukdom, amyloidos eller annan Ig-relaterad vävnadsskada		

¹ Kraftigt ökad närvaro av plasmaceller i utstryk eller biopsi från benmärg innebär i princip alltid att dessa celler är klonala. I svårbedömda situationer bör immunologisk analys av plasmacellerna göras för att fastställa deras klonala natur.

² Med myelomrelaterad organ- eller vävnadsskada avses i första hand hyperkalcemi, anemi, njurinsufficiens, skelettsmärter och/eller röntgenförändringar samt hyperviskositet.

zenten i serum inte överstiger 30 g/l, att andelen plasmaceller i benmärgsutstryk är mindre än 10 procent och att symtom på proliferativ plasmacellssjukdom (myelom-relaterad organ or tissue impairment, ROTI) saknas. Det får heller inte finnas tecken till annan lymfoproliferativ B-cellsjukdom, amyloidos eller annan Ig-relaterad vävnadsskada.

I typfallet har patienter med små M-komponenter MGUS; vid myelom, Waldenströms sjukdom och andra lymfoproliferativa sjukdomar är däremot M-komponentens koncentration vanligen hög. Undantag finns dock: såväl vid myelom som vid tex solitära plasmocytom och AL-amyloidos (A=amyloid, L=lätt kedja) kan M-komponenten i serum vara mycket liten eller till och med saknas helt. Diagnosen är då beroende av andra avvikande laboratoriefynd och/eller symtom hos patienten (Fakta 1). M-komponenten är vid myelom nästan alltid av typ IgG eller IgA, i sällsynta fall av typ IgD, IgE eller IgM.

Waldenströms sjukdom karakteriseras av M-komponent i serum typ IgM och samtidigt en infiltration i benmärgen av lymfoplasmacytoida celler, som har en karakteristisk immunfenotyp. M-komponentens koncentration är ofta hög (>30 g/l), men fall av lägre nivå är inte ovanliga. Vid andra lymfoproliferativa sjukdomar (tex kronisk lymfatisk leukemi och vissa typer av maligna lymfom) kan också en M-komponent, vanligen av typ IgM, förekomma.

Även vid en rad andra sjukdomar finns fynd av M-komponenter beskrivna, tex vid reumatoid artrit och andra bindvävs-, hud- och leversjukdomar. Handläggningen i de fall M-komponenten är förenad med närvaro av annan sjukdom skiljer sig dock i princip inte från vad som rekommenderas för patienter med MGUS.

På senare tid har laboriemetoder som mäter koncentrationen av fria lätta immunoglobulinkedjor i serum introducerats (FLC [free light chains]). En abnorm kappa/lambda-ratio kan betraktas som en surrogatmarkör för produktion av monoklonala lätta kedjor. Vissa metodologiska svårigheter föreligger dock, och metoden är ännu inte etablerad på samtliga sjukhus i landet. FLC-ratio är ett tänkbart alternativ till urinelektrofores vid screening, men vid fynd av abnorm ratio bör urinen alltid undersökas med elektrofores och immunfixation.

Mot bakgrund av den information som erhålls vid denna primära utredning bör ställning tas till om patienten bör remitteras till specialist (hematolog) för vidare utredning eller kan behållas för lokal kontroll. Även om vi i Fakta 2 anger distinkta gränser för när patienten bör remitteras, måste också stor individuell hänsyn tas till bl a patientens ålder, övriga hälsotillstånd och också till behandlande läkares erfarenhet av liknande fall. Vid osäkerhet om handläggningen rekom-

FAKTA 1. Diagnostiska åtgärder

Patienter med nypupptäckt M-komponent bör bli föremål för följande primära utredning:

- Anamnes och undersökning med fokus på tecken talande för malign plasmacellssjukdom eller lymfoproliferativ sjukdom (för myelom främst hyperkalcemi, njursvikt, anemi och skelettsmärter; för lymfoproliferativ sjukdom främst lymfkörtelförstoring, förstoring av

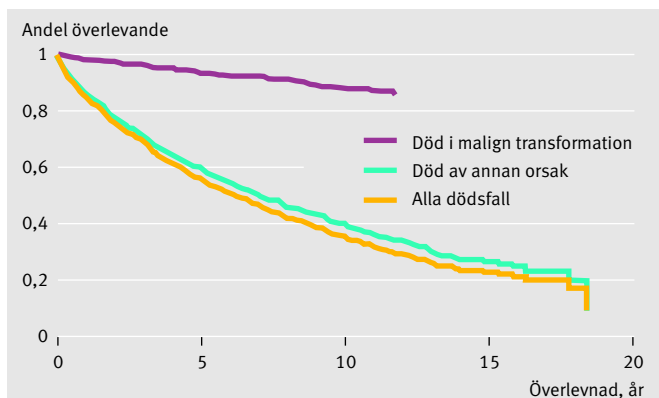
- lever och/eller mjälte, hyperviskositet, anemi och allmänsymtom; för amyloidos främst makroglossi, hjärtpåverkan, neuropati och nefros)
- Fastställande av M-komponentens Ig-klass (immunfixation)
- Serum-Ig-nivåer
- Urinelektrofores
- S-kreatinin
- S-kalcium

FAKTA 2. Remittering till hematologspecialist

Samråd med hematolog eller hematologiskt inriktad invärtesmedicinare rekommenderas vid osäkerhet om handläggningen. Patienter med följande symtom och fynd bör alltid bli föremål för remiss till hematolog eller hematologiskt inriktad invärtesmedicinare:

- Symtom som kan antyda myelom eller annan malign sjukdom

- Onormala laboratoriefynd (i synnerhet s k ROTI-tecken [myelom-relaterad organ or tissue impairment])
- Signifikant Bence Jones' proteinuri (tex >500 mg/l)
- M-komponent av typ IgD eller IgE, oavsett koncentration
- M-komponent av typ IgG och ≥15 g/l
- M-komponent av typ IgA och ≥10 g/l



Figur 1. Sannolikheten för överlevnad i en kohort av 1324 danska patienter med MGUS (monoklonal gammopati av oklar signifikans), från Gregersen et al [10].

menderas alltid samråd med hematolog eller hematologiskt inriktad invärtesmedicinare.

I vissa situationer bör man vara speciellt vaksam, t ex där fyndet av en M-komponent är förenat med närvaro av nedsatt njurfunktion (viktigt att utesluta amyloidosis), där en patient med inflammatorisk sjukdom och »anemia of chronic disease« också har en M-komponent (viktigt att säkerställa orsaken till värk/smärtor i skelettet) eller där osteoporos/osteopeni med eller utan kotkompression är förenat med närvaro av M-komponent (viktigt att detaljstudera skelettet för att utesluta myelom).

Gemensamma svenska riktlinjer för hur patienter ska utredas vid misstanke om myelom har nyligen utarbetats av Svensk förening för hematologi/diagnosgrupp myelom och är tillgängliga på [http://www.sfhem.se/Filarkiv/EJ-SFH-AeGDA-Dokument/Nationella-riktlinjer/\(offset\)/10](http://www.sfhem.se/Filarkiv/EJ-SFH-AeGDA-Dokument/Nationella-riktlinjer/(offset)/10).

Risken för att MGUS utvecklas till malign sjukdom (myelom)

Närvaron av MGUS innebär att patienten löper ökad risk att utveckla en malign blodsjukdom (vid M-komponent typ IgG, IgA, IgD, IgE vanligen myelom; vid M-komponent typ IgM oftast Waldenströms sjukdom) jämfört med friska jämnåriga individer. I ett stort material av MGUS från Minnesota kunde

TABELL II. Sambandet mellan M-komponentens koncentration vid diagnostillfället och risken att utveckla malign sjukdom under en 20-årsperiod, baserat på ett material från Mayo-kliniken [9].

M-komponentens koncentration, g/l	Risk för malign transformation, procent
≤5	14
5–10	16
11–15	25
16–20	41
21–25	49
26–30	64

Kyle och medarbetare [9] fastställa att risken var 10 procent vid 10 år, 21 procent vid 20 år och 26 procent vid 25 år. Grovt sett kan man räkna med att risken för malign transformation är 1 procent per levnadsår och oförändrad över tiden.

Eftersom medianåldern vid diagnosen av MGUS är hög, kommer flertalet patienter aldrig att utveckla någon malign transformation. Gregersen och medarbetare [10] fann i en kohort danska patienter (n=1324) med MGUS en reducerad överlevnad; transformation till myelom eller Waldenströms sjukdom svarade dock för endast 20 procent av den ökade mortaliteten, och flertalet patienter dog av sjukdomar ej relaterade till M-komponenten (Figur 1).

Ett antal faktorer påverkar risken för att det hos en patient med MGUS ska utvecklas en malign sjukdom. Sålunda är risken för myelomutveckling större hos patienter med M-komponent av typ IgA än av typ IgG [9]. Koncentrationen av M-komponenten vid diagnostillfället har ännu större betydelse för transformationsrisken (Tabell II). Ju högre koncentration av M-komponenten, desto större risk. Graden av plasmacellsinfiltration i benmärgen har också viss betydelse: patienter med 6–9 procent plasmaceller har högre risk än de med 0–5 procent. Däremot har – möjligen något förvånande – andra faktorer, såsom fyndet av klonala cytogenetiska avvikelser, inte visat sig ha någon prognostisk betydelse.

Studier på Mayoklinikens stora MGUS-material har nyligen visat att kvoten kappa-/lambda-kedjor (FLC-ratio) har stor prognostisk betydelse [11]. En abnorm FLC-ratio indikerar högre risk för malign proliferation. Rajkumar och medarbete-

TABELL III. Föreslagen modell för riskstratifiering av patienter med MGUS (monoklonal gammopati av oklar signifikans) med hänsyn tagen till M-komponentens typ och koncentration och normal/onormal FLC-ratio (free light chains), baserat på ett material från Mayokliniken [11].

Riskgrupp	Antal patienter	Risk för malign progression under en 20-årsperiod, procent	Risk för malign progression inom 20 år efter korrektion för död av annan orsak, procent
<i>Låg risk</i> (M-komponent <15 g/l, typ IgG, FLC-ratio normal)	449	5	2
<i>Låg–intermediär risk</i> (någon faktor avvikande från lågriskgruppen)	420	21	10
<i>Hög–intermediär risk</i> (två faktorer avvikande från lågriskgruppen)	226	37	18
<i>Hög risk</i> (alla faktorer avvikande från lågriskgruppen)	53	58	27

FAKTA 3. Uppföljning av MGUS

Frekvensen i uppföljning av patienter med MGUS (monoklonal gammopati av oklar signifikans) bör individualiseras med hänsyn till främst patientens ålder/förväntade återstående livslängd och M-komponentens storlek. Följande principer bör dock gälla:

- En välinformerad patient är kanske den viktigaste beståndsdel i uppföljningen
- Patienter med små M-komponenter (IgG <15 g/l, IgA <10 g/l) bör följas var 3:e–4:e månad första året och därefter med glesare (6–12 månaders) intervall. Ingen patient bör släppas helt från kontroll
- Patienter med större M-

komponenter (IgG ≥15 g/l, IgA ≥10 g/l; alla med annan Ig-klass) bör ägnas särskild uppmärksamhet och bli föremål för tätare kontroller, hos hematolog eller hematologiskt inriktad invärtesmedicinare

- Patienter med abnorm FLC-ratio (free light chains) och/eller signifikant Bence Jones' proteinuri löper ökad risk och kräver tätare kontroller
- En ökning av M-komponenten med ≥25 procent under en 3-månadersperiod bör uppfattas som signifikant och föranleda utvidgad utredning och eventuellt behandlingsstart

re har därför föreslagit att patienter med MGUS bör stratifieras vad avser risk för transformation med hänsyn till typ av M-komponent, M-komponentens koncentration och FLC-ratio (Tabell III). Patienter i högriskgruppen bör följas med speciell vaksamhet. Studier pågår också av om man medikamentellt kan påverka/fördröja övergången till proliferativt myelom hos dessa patienter.

Uppföljning av patienter med MGUS

Målsättningen med uppföljning av patienter med MGUS är att så tidigt som möjligt upptäcka tecken på malign transformation, i synnerhet innan skelettdestruktioner och njurinsufficiens uppträder och så tidigt att patienten tål aktiv behandling. Som tidigare påpekat är risken oförändrad över tiden och minskar alltså inte trots att patienten kanske gått med sin M-komponent oförändrad i ett decennium eller mer.

Förloppet vid transformationen kan växla: det kan ske en långsam eller snabb ökning av M-komponenten, antingen direkt efter diagnos eller efter en längre tids stabil nivå. Ofta, men inte alltid, signaleras den maligna progressionen samtidigt av andra fynd som skelettsmärta, lytiska skelettförändringar, anemi, njurpåverkan, ökning av M-komponenten i urinen, splenomegali och lymfkörtelförstoring. Hos en fraktion

av patienterna sker detta trots att M-komponentens koncentration i serum är oförändrad. Vid skelettsmärta bör konventionell röntgen eller datortomografi alltid utföras, inkluderande axialskelett.

Hur tätt man än lägger uppföljningskontrollerna av en patient med MGUS kan tecken på progression uppträda under mellantiden. Det är därför av största vikt att patienten är välinformerad och själv kan ge akt på eventuella tecken till att sjukdomen ändrar karaktär. På sätt och vis kan man säga att patienten själv spelar den viktigaste rollen för uppföljningen. Det är förstas en grannliga uppgift att ge patienten tydlig och förståelig information om tänkbara framtida förlopp av tillståndet utan att samtidigt oro och skapa en alltför påträngande självobservans. Vår uppfattning är dock att det lönar sig att redan vid diagnosen ge utförlig information till patienten och gärna vid tillfälle upprepa denna.

Principerna för uppföljning skiljer sig egentligen inte åt, antingen patienten följs inom primärvärden eller hos hematolog eller annan specialist (Fakta 3). Risken för transformation är som tidigare sagts liten om den är av typ IgG och <15 g/l respektive av typ IgA och <10 g/l. Det stora flertalet hör till denna kategori.

Det finns inga publicerade riktlinjer på vilka man kan basera rekommendationer om frekvensen av kontroller. Den tidigare nämnda arbetsgruppen har stannat för ett intervall på 3–4 månader första året och därefter glesare. Det är dock viktigt att individualisera kontrollerna med hänsyn till bl a ålder och närvaro av andra sjukdomar. Hos patienter med reducerad förväntad överlevnad på grund av mycket hög ålder eller samtidig allvarlig annan sjukdom kan det ibland vara berättigat att helt avstå från kontroller.

Hos patienter med större M-komponenter och där man haft möjlighet konstatera närvaro av en abnorm FLC-ratio eller där signifikant Bence Jones' proteinuri föreligger bör man vara särskilt observant och i varje fall inledningsvis följa patienten oftare. Upprepad bestämning av FLC-ratio under uppföljningen har dock inget visat prognostiskt värde.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se

REFERENSER

1. Waldenström J. Studies on conditions associated with disturbed gamma globulin formation (gammopathies). *Harvey Lect.* 1961;56: 211–31.
2. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: natural history in 241 cases. *Am J Med.* 1978;64:814–26.
3. Bird J, Behrens J, Westin J, Turesson I, Drayson M, Beetham R, et al. UK Myeloma Forum (UKMF) and Nordic Myeloma Study Group (NMSG) guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Br J Haematol.* 2009;147(1):22–42.
4. Axelsson U, Bachmann R, Hällén J. Frequency of pathological proteins (M-components) in 6995 sera from an adult population. *Acta Med Scand.* 1966;179:235–47.
5. Crawford J, Eye MK, Cohen HJ. Evaluation of monoclonal gammopathies in the »well« elderly. *Am J Med.* 1987;82:39–45.
6. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood.* 2009;113: 5412–7.
7. Smith A, Wislöff F, Samson D; on behalf of the UK Myeloma Forum, Nordic Myeloma Study Group and British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2005;132:410–51.
8. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* 2003;121:749–57.
9. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *New Engl J Med.* 2002;346: 564–9.
10. Gregersen H, Ibsen JS, Mellemkjaer L, Dahlerup JF, Olsen JH, Sorensen HT. Mortality and causes of death in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol.* 2001;112:353–7.
11. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ 3rd, Bradwell AR, Clark RJ. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood.* 2005;106:812–7.