
MONOKLONALE GAMMOPATHIE (PARAPROTEINEMIE)

Colofon

ISBN 90-76906-08-4

© Copyright 2001

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

Postbus 20064

3502 LB Utrecht

E-mail: mwr@cbo.nl

Internet: <http://www.cbo.nl>

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd of openbaar worden gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.

Productie en realisatie:



Van Zuiden Communications B.V.

Postbus 2122, 2400 CC Alphen a/d Rijn

Tel: 0172-476191

Fax: 0172-471882

Design + DTP:

Hoenson grafische Producties, Alphen a/d Rijn

MONOKLONALE GAMMOPATHIE (PARAPROTEÏNEMIE)

Organisatie:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

In samenwerking met:

- Contactgroep Kahlerpatiënten
- Nederlands Huisartsen Genootschap
- Nederlandsche Internisten Vereeniging
- Nederlandse Vereniging voor Geriatrie
- Nederlandse Vereniging voor Haematologie
- Nederlandse Vereniging voor Immunologie
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie
- Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie
- Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie

SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

De werkgroep ‘Monoklonale gammopathie (paraproteïnemie)’ was samengesteld uit de volgende leden:

- Dr. P.W. Wijermans, internist-hematoloog, Ziekenhuis Leyenburg, 's-Gravenhage, *voorzitter*
- Mw. dr. A.M.J. Buiting, immunoloog, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, *secretaris*
- Mw. dr. M.H. Beunis, klinisch chemicus, Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie, St. Franciscus Gasthuis, Rotterdam
- G.J. Dinant, huisarts, Nederlands Huisartsen Genootschap, Maastricht
- Dr. R.B. Dinkelaar, arts klinische chemie, Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie, Albert Schweizer Ziekenhuis, Dordrecht
- Mw. dr. I.S. Klasen, medisch immunoloog, Nederlandse Vereniging voor Immunologie, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen
- Prof. dr. P.M. Kluin, patholoog-anatoom, Nederlandse Vereniging voor Pathologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Mw. dr. A.M. Lagaaij, internist-geriatrie, Nederlandse Vereniging voor Geriatrie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Dr. H.M. Lokhorst, internist-hematoloog, Nederlandsche Internisten Vereeniging en Nederlandse Vereniging voor Haematologie, Universitair Medisch Centrum, Utrecht
- W.M.C. Mallens, radioloog, Nederlandse Vereniging voor Radiologie, Ziekenhuis Leyenburg, 's-Gravenhage
- Dr. J.H. Meerwaldt, radiotherapeut, Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie, Medisch Spectrum Twente, Enschede
- Mw. dr. N.C. Notermans, neuroloog, Nederlandse Vereniging voor Neurologie, Universitair Medisch Centrum, Utrecht
- Mw. dr. F. Ong, radiotherapeut in opleiding, Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie, Nederlands Kanker Instituut / Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam
- Drs. T.H. Que, nucleair-geneeskundige, Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde, Academisch Ziekenhuis Groningen, Groningen
- Prof. dr. P. Sonneveld, internist-hematoloog, Nederlandsche Internisten Vereeniging en Nederlandse Vereniging van Haematologie, Academisch Ziekenhuis Rotterdam Dijkzigt, Rotterdam
- Dr. M.J.D. van Tol, immunoloog, Nederlandse Vereniging voor Immunologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

INHOUD

Inleiding	8
1. DEFINITIES	13
2. ZIEKTEN WAARBIJ EEN M-PROTEÏNE KAN VOORKOMEN	15
3. EPIDEMIOLOGIE	17
3.1 Monoklonale gammopathie	17
3.2 MGUS	18
3.3 Multipel myeloom	18
3.4 Monoklonale IgM-gammopathie	19
3.5 Amyloïd	19
4. MGUS (MONOCLONAL GAMMOPATHY OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE)	21
5. SMOULDERING MULTIPEL MYELOOM	25
6. WHO-CLASSIFICATIEVOORSTELLEN	27
7. MULTIPEL MYELOOM	29
7.1 Diagnose	29
7.1.1 Criteria volgens Salmon en Durie	29
7.2 Stadiëring	29
7.2.1 Stadiëring volgens Salmon en Durie	29
7.2.2 Overig onderzoek	30
8. INDICATIES VOOR GERICHT ONDERZOEK NAAR AANWEZIGHEID VAN EEN M-PROTEÏNE	31
9. MONOKLONALE GAMMOPATHIE ALS TOEVALSBEVINDING	33
9.1 IgG-, IgA-, IgD-monoklonale gammopathie	33
9.2 IgM-monoklonale gammopathie	34
9.3 Monoklonale lichte ketens (Bence-Jones-proteinurie)	35

10.	MYELOOMRISICOSCORE	37
11.	LABORATORIUMDIAGNOSTIEK	39
11.1	Vraagstelling	39
11.2	Onderzoek in serum	40
11.2.1	Eiwitspectrum (oriënterend onderzoek)	40
11.2.2	Gericht onderzoek naar M-proteïnen in serum	45
11.2.3	Kwantificering	47
11.2.4	Volgen M-proteïne in serum	48
11.3	Onderzoek in urine	49
11.3.1	Monoklonale vrije lichte ketens in de urine	49
11.3.2	Volgen monoklonale vrije lichte ketens in urine	51
11.4	Rapportage en archivering van M-proteïnen	52
12.	BEELDVORMING BIJ DIAGNOSTIEK VAN MONOKLONALE GAMMOPATHIE	55
12.1	Röntgenonderzoek bij differentiatie MGUS en multipel myeloom	55
12.2	Röntgenfoto's bij de follow-up	56
12.3	MRI	57
12.4	Osteopenie of osteoporose op de conventionele röntgenfoto	58
12.5	Botscintigrafie	59
13.	BEENMERGONDERZOEK BIJ MONOKLONALE GAMMOPATHIE	63
13.1	Cytologisch en histologisch onderzoek	63
13.2	Immunocytochemisch en immunohistologisch onderzoek	65
14.	CONSENSUS M-PROTEÏNE EN POLYNEUROPATHIE	71
14.1	Introductie	71
14.2	Polyneuropathie in samenhang met MGUS	72
14.3	Polyneuropathie in samenhang met IgM anti-MAG-antilichamen	73
14.4	Richtlijnen	73
BIJLAGE 1. ROC-CURVE MYELOOMRISICOSCORE		77

INLEIDING

Aanleiding

Het is nu al weer enige jaren geleden (1990) dat het CBO-rapport “ONDERZOEK BIJ PARAPROTEÏNEMIE” verscheen. Gezien de ontwikkelingen die zich de afgelopen jaren hebben voorgedaan, met name op het gebied van de diagnostiek, is dit rapport aan herziening toe. De werkgroep heeft geprobeerd richtlijnen te formuleren voor de diagnostiek en interpretatie van monoklonale eiwitten (M-proteïnen) en de consequenties hiervan voor de klinisch werkzame artsen in dit rapport op te nemen. Hierbij werd opnieuw duidelijk hoeveel disciplines betrokken zijn bij de diagnostiek en behandeling van patiënten met een monoklonale gammopathie.

Doelstelling

Deze richtlijn, en een CBO-richtlijn in het algemeen, is een document met aanbevelingen, adviezen en handelingsinstructies ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering in de gezondheidszorg. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek met daarop gebaseerde discussie en aansluitende meningsvorming gericht op het expliciteren van goed medisch handelen. Deze richtlijn beoogt een leidraad te geven voor het handelen in de dagelijkse praktijk in geval van een monoklonale gammopathie.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wetten, maar rechtsregels, (gedrags)normen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Vanuit hun medische professionele autonomie kunnen zorgverleners zonodig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen kan, als de situatie van de patiënt dat vereist, zelfs noodzakelijk zijn. Degene die van de richtlijn afwijkt, moet de gevolgde werkwijze wel documenteren en ook kunnen beargumenteren.

Definities

De commissie heeft zich ook gebogen over de juiste terminologie en meent dat de term paraproteïnemie eigenlijk nietszeggend is en beter vervangen kan worden

door monoklonale gammopathie. Deze naam impliceert enerzijds een begrip voor de pathofysiologische achtergrond, anderzijds sluit deze veel beter aan bij de internationaal gehanteerde naamgeving. De in deze richtlijn gehanteerde definities worden in hoofdstuk 4 weergegeven.

De term paraproteïne dient te worden vervangen door M-proteïne en bij aanwezigheid van een dergelijk (deel van een) monoklonaal immunoglobuline is het beter te spreken van een monoklonale gammopathie.

Bij de uitscheiding van de monoklonale lichte ketens van het immunoglobuline-molecuul (Bence-Jones-eiwitten) in de urine is het beter te spreken van monoklonale lichteketenproteïnurie.

Samenstelling werkgroep

Bij het samenstellen van de werkgroep is zoveel mogelijk rekening gehouden met een evenredige vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen, 'scholen' en academische achtergrond. Samenstelling van de werkgroep wordt weergegeven in hoofdstuk 2. De belangen van de Contactgroep Kahlerpatiënten (CKP) werden waargenomen door Dr. P.W. Wijermans, medisch adviseur van de CKP.

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging. Er was geen financiële belangenverstrengeling met de farmaceutische industrie.

Werkwijze werkgroep

De werkgroep werkte gedurende 2 jaar (10 vergaderingen) aan de totstandkoming van de conceptrichtlijn. De werkgroepleden zocht systematisch literatuur, beoordeelden en gaven de kwaliteit en inhoud ervan weer. Daarnaast schreven de werkgroepleden een paragraaf of hoofdstuk voor de conceptrichtlijn, waarin de gebruikte literatuur werd verwerkt. Tijdens de vergaderingen lichten zij hun teksten toe, dachten mee en discussieerden over andere hoofdstukken. De uiteindelijke teksten vormen samen de conceptrichtlijn die 31 mei 2000 naar de verschillende wetenschappelijke verenigingen alsmede aan de volgende personen, prof. dr. P.C. Huijgens, internist-hematoloog, mw. dr. J.C. Kluijn-Nelemans, internist-hematoloog, prof. dr. J.G. van den Tweel, patholoog, en mw. prof. dr. M.P. van Dieijen-Visser, klinisch chemicus

zijn toegestuurd ter becommentariëring. Daarnaast zijn de relevante hoofdstukken voor de klinisch chemici op de website van de NVKC geplaatst. Hierdoor kon op betrekkelijk eenvoudige manier de reacties en commentaren in het veld gepeild worden. Relevante op- en aanmerkingen zijn in de definitieve tekst van de richtlijn opgenomen.

Wetenschappelijke onderbouwing

Het is inmiddels een goed gebruik om in de rapporten van het CBO de beweringen en adviezen te staven met literatuurverwijzingen, waarbij gestreefd wordt dit te doen aan de hand van een beoordeling van de “zwaarte” van deze verwijzingen. Het is de werkgroep opgevallen dat in het onderhavige rapport vaak van literatuur gebruik gemaakt moest worden die niet een zogenaamd A1- of A2-niveau had. Toch menen de werkgroepleden dat zij op goede gronden een aantal praktische richtlijnen kunnen geven voor de arts en andere zorgverleners die betrokken zijn bij de diagnostiek van een “monoklonale gammopathie”.

Tabel 1: Indeling van de literatuur naar de mate van bewijskracht

Voor artikelen betreffende: diagnostiek

- | | |
|----|--|
| A1 | onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests; |
| A2 | onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multipale, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie; |
| B | vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd; |
| C | niet-vergelijkend onderzoek; |
| D | mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden. |

Niveau van bewijs van de conclusies

- | | |
|---|--|
| 1 | 1 systematische review (A1) of ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2 |
| 2 | ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B |
| 3 | 1 onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C |
| 4 | mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden |

Kosteneffectiviteit

Door toenemende aandacht voor kosten in de gezondheidszorg neemt het belang van richtlijnen die doelmatig handelen bevorderen toe. Het gaat daarbij om aanscherping van de indicatiestelling voor diagnostische en therapeutische interventies. De beoogde effecten van het medisch handelen blijven echter het belangrijkste criterium voor kwaliteit.

Implementatie

In alle fasen van de richtlijnontwikkeling is geprobeerd rekening te houden met de implementatie van de richtlijn en de invloed ervan op de keten van zorg. De richtlijn is gericht op de doelgroep geschreven. Daarbij werd expliciet gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. De richtlijn wordt gratis ter beschikking gesteld aan alle ziekenhuizen en de betrokken wetenschappelijke verenigingen. Daarnaast is de tekst verkrijgbaar bij de uitgever van deze richtlijn, Van Zuiden Communications B.V. te Alphen aan den Rijn.

Herziening

Uiterlijk in 2005 bepaalt de Medisch Wetenschappelijke Raad van het CBO of deze richtlijn nog actueel is. Zonodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. Veelal worden hiervoor dezelfde mensen benaderd als bij de ontwikkeling van de eerdere richtlijn.

1. DEFINITIES

We spreken van een **monoklonale gammopathie** wanneer bij een individu de aanwezigheid van een compleet of incompleet monoklonaal immunoglobuline = M-proteïne (paraproteïne) is vastgesteld.

Een **M-proteïne (paraproteïne)** is een structureel homogeen immunoglobuline of een deel daarvan dat wordt gesynthetiseerd en geseerneerd door een kloon van B-lymfocyten die gekarakteriseerd wordt door een unieke herschikking van het immunoglobulinegencomplex.

Een **biklonale gammopathie** is meestal een tweetal monoklonale immunoglobulines in het algemeen door twee B-celklonen gesynthetiseerd en geseerneerd. In zeer zeldzame gevallen kan één B-celkloon leiden tot een tweetal M-proteïnen.

Een **oligoklonale gammopathie** wordt veroorzaakt door de productie van een beperkt aantal (doch meer dan twee) immunoglobulines door B-celklonen. Er is dan meestal een immunologische dysregulatie.

Bence-Jones-eiwitten zijn vrije korte (lichte) ketens van een immunoglobuline-molecuul die geproduceerd worden als een rudimentair product door een kloon B-cellen of ontstaan door het uiteenvallen van het oorspronkelijke complete monoklonale immunoglobuline. Bij de uitscheiding van deze korte ketens in de urine is het beter te spreken van **monoklonale lichteketenproteïnurie**.

Cryoglobulines zijn immunoglobulines die de eigenschap hebben te precipiteren bij afkoeling van het serum en op te lossen indien het serum weer opgewarmd wordt. Ze kunnen de uiting zijn van een oligoklonale B-celproliferatie of van een monoklonale woekering.

Koude agglutinenen zijn antistoffen die de eigenschap hebben erythrocyten te doen agglutineren bij afkoeling. Ze kunnen een monoklonale achtergrond hebben, met name wanneer ze voortkomen uit een lymfoproliferatieve aandoening.

We spreken van een **MGUS = monoclonal gammopathy of undetermined significance (monoklonale gammopathie van onbekende betekenis)** in het geval van een (asymptomatische) aanwezigheid van een monoklonale gammopathie, waarbij de bekende oorzaken voor de aanwezigheid van een monoklonale gammopathie zijn uitgesloten. Sommigen gebruiken daarnaast het criterium dat het gevonden gehalte aan M-proteïne gedurende minimaal 6 maanden niet mag stijgen.

Een **multipel myeloom (ziekte van Kahler)** is een in principe multifocale maligne (monoklonale) woekering van plasmacellen in het beenmerg. Als uiting van deze monoklonale woekering bestaat meestal ook een monoklonale gammopathie.

2. **ZIEKTEN WAARBIJ EEN M-PROTEÏNE KAN VOORKOMEN**

Advies/Conclusie (niveau 1)

Een M-proteïne is een laboratoriumbevinding en geen diagnose.

Hematologische maligniteiten

Multipel myeloom
(Extramedullair) Plasmacytoom
Lichteketenziekte
Zwareketenziekte
Non-Hodgkin-lymfoom
Chronische lymfatische leukemie (CLL)

AL-amyloïdose (amyloïdose veroorzaakt door lichteketenantilichamen)

Monoklonale gammopathie van onbekende betekenis (MGUS)

Infecties

Chronische infecties als: HIV, toxoplasmose, virale hepatitis en Mycoplasma-pneumonie

Auto-immuunaandoeningen

Reumatoïde artritis
Systemische lupus erythematoses (SLE)
Primaire biliare cirrose
Vasculitis

Solide tumoren

Mamma-, ovarium-, long- en prostaatcarcinoom
Melanoom
Sarcoom

Neurologische aandoeningen

Polyneuropathie
Motorneuronaandoeningen
POEMS-syndroom

Huidziekten

Discoïde lupus erythematodes
Lichen myxoedematosus
Scleromyxoedeem

Diversen

Acute porfyrie
Sarcoïdose
Hyperparathyreoidie
Idiopathische longfibrose

Na orgaantransplantaties

3. EPIDEMIOLOGIE

Advies/Conclusie (niveau 1)

Prevalentie van monoklonale gammopathie is, vooral bij ouderen, hoog.

Voor een goede interpretatie van studies naar de incidentie en prevalentie van een monoklonale gammopathie en plasmacelwoekeringen is het van belang te onderscheiden welke techniek (gevoeligheid!) gebruikt is voor de bepaling van de eventuele aanwezigheid van een monoklonale gammopathie en welke de samenstelling is van de onderzochte populatie omdat deze variabelen van grote invloed kunnen zijn op de bevindingen. Voorts is het van belang te beseffen dat de meeste studies niet echt “population based” zijn, maar onderzoek betreffen dat is uitgevoerd op sera afkomstig van ziekenhuispopulaties.

3.1 MONOKLONALE GAMMOPATHIE

In twee studies bij een populatie die volledig uit kaukasische (blanke) personen bestond, werden prevalentiegetallen gevonden van 2% (bij 70–79 jarigen) tot 6% (bij 80 plussers).^{1,2} In een groot Amerikaans onderzoek werd een ruim tweemaal hogere prevalentie bij negroïde personen (8,4%) aangetroffen dan bij kaukasische personen (3,8%),³ een gegeven dat bevestigd werd in een zeer groot onderzoek onder meer dan 360.000 personen (Multiple Risk Factor Intervention Trial).⁴ Bij Japanners ligt de prevalentie echter aanzienlijk lager.⁵ Monoklonale gammopathie wordt iets vaker gevonden bij mannen dan bij vrouwen.

Voor de Nederlandse situatie zijn ook adequate gegevens voorhanden. In de regio van het Integraal Kankercentrum West (IKW) werd een registratieonderzoek opgezet van alle nieuw gevonden monoklonale gammopathieën. In 3 jaar (1991–1993) werd bij 1.464 patiënten een monoklonale gammopathie vastgesteld. De incidentie

van een monoklonale gammopathie in deze “ziekenhuispopulatie” was in 1992 30/100.000 (= 0,03%) inwoners en 189/100.000 (= 0,2%) bij inwoners van 70 jaar en ouder.

3.2 MGUS

Onderstaande tabel geeft aan welke diagnose ten grondslag heeft gelegen aan de geobserveerde monoklonale gammopathie in het hierboven genoemde IKW-onderzoek. Bij een substantieel aantal van de patiënten kon de diagnose MGUS officieel niet gesteld worden omdat het hiervoor benodigde beenmergonderzoek niet was verricht, terwijl een skeletonderzoek zelfs buiten beschouwing werd gelaten. Een substantieel deel van de patiëntencategorie “geen diagnose” zal evenwel een MGUS hebben.⁶

Tabel 1: Diagnoses die ten grondslag lagen aan de monoklonale gammopathie bij de IKW- patiënten

Multipel myeloom/plasmacytoom	261 (18%)
MGUS	207 (14%)
Andere hematologische aandoeningen	159 (11%)
Met gammopathie samenhangende interne aandoeningen	210 (14%)
Geen definitieve diagnose	627 (43%)

3.3 MULTIEPEL MYELOOM

Uit een groot Zweeds onderzoek bleek een multipel myeloomincidentie van 4,9/100.000 (0,005%) voor mannen en 3,7/100.000 (0,004%) voor vrouwen.⁷ In dit onderzoek deed zich eveneens een sterke toename van de incidentie met de leeftijd voor zoals gezien werd voor monoklonale gammopathie. Bij personen boven de 80 jaar was de incidentie voor mannen 64,5/100.000 (0,06%) en 36,6/100.000 (0,04%) voor vrouwen.

Uit gegevens van de Nederlandse Kankerregistratie, zoals samengevat in het rapport van Snijder en Coeberg,⁸ bleek een incidentie van multipel myeloom van ongeveer 700 patiënten per jaar, met een ESR van ongeveer 5,1 voor mannen en 3,6 voor vrouwen (ESR = European standardized rate per 100.000 persons). Tussen 1989 en 1995 werd volgens deze registratie in totaal bij 4945 personen de diagnose multipel myeloom gesteld.

De leeftijdsverdeling staat in tabel 2. Het is mogelijk dat de bestaande Nederlandse Kankerregistratie, die alleen van gegevens uit PALGRA gebruik maakt, een te laag aantal multipel myeloom patiënten registreert omdat voor het stellen van de diagnose officieel geen botbiopt noodzakelijk is.

Tabel 2: Aantallen en leeftijdsverdeling patiënten met multipel myeloom volgens de Nederlandse Kankerregistratie

	Totaal	0-49 jaar	50-69 jaar	70+ jaar
Mannen	2553	221	1140	1192
Vrouwen	2392	135	843	1414

Tabel 3: De onderstaande mortaliteitsgegevens kwamen uit hun onderzoek naar voren

Overlevingspercentage na diagnose multipel myeloom					
Leeftijd	1 jaar	2 jaar	3 jaar	4 jaar	5 jaar
0-49	100	87	76	71	54
50-69	74	57	46	35	26
70+	60	39	28	18	12
Totaal	68	50	38	29	21

3.4 MONOKLONALE IGM-GAMMOPATHIE

Betrouwbare gegevens omtrent de incidentie van het non-Hodgkin-lymfoom (NHL) type immunocytoom, waarvan de ziekte van Waldenström een onderdeel is, zijn in Nederland niet voorhanden. Wij weten uit het overzicht van de Integrale Kankercentra in Nederland dat er per jaar bij ongeveer 2000 nieuwe patiënten de diagnose NHL wordt gesteld. Slechts bij een zeer klein aantal van hen is er sprake van een NHL met een IgM monoklonale gammopathie. Uit bovengenoemd onderzoek binnen de IKW-regio bleek 16% van de gevonden monoklonale gammopathieën te berusten op de aanwezigheid van een IgM.

In de Verenigde Staten wordt het aantal patiënten met een zogenaamde “Waldenström-macroglobulinemie” geschat op 3,4 per miljoen inwoners voor mannen en 1,7 per miljoen voor vrouwen per jaar.⁹ Ook hier is een sterke toename met de leeftijd gevonden. Dit zou voor Nederland inhouden dat er per jaar bij 70-80 nieuwe patiënten de diagnose ziekte van Waldenström gesteld wordt. Mannen lijken een 2 maal grotere kans te hebben op het krijgen van deze aandoening dan vrouwen. De mediane leeftijd van een groep patiënten in de USA was 65 jaar met een spreiding van 18-92 jaar.

3.5 AMYLOÏD

Amyloïdose is een aandoening die zich kenmerkt door specifieke neerslagen van eiwitten in diverse organen. De aard van het pro-amyloïdeiwit kan sterk verschillen. Bij de zogenaamde AL-amyloidosis betreft het de neerslag van lichte ketens van het immuunglobulinemolecuul (N-terminale deel van de aminozuurketen van het variabele deel van de lichte keten) en is het een uiting van een lymfoproliferatieve aandoening. Bij ongeveer 20% van de patiënten kan een dergelijke proliferatieve aandoening ook werkelijk aangetoond worden (multipel myeloom of non-Hodgkin-lymfoom).

Literatuur

1. Axelsson U, Bachmann R, Hällén J. Frequencies of pathological proteins (M-components) in 6995 sera from an adult population. *Acta Med Scan* 1988;179: 235-47.
2. Kyle RA, Finkelstein S, Elvenback LR, Kurland LT. Incidence of monoclonal proteins in a Minnesota community with a cluster of multiple myeloma. *Blood* 1972; 40: 719-24.
3. Cohen HJ, Crawford J, Rao MK, Pieper CF, Currie MS. Racial differences in the prevalence of monoclonal gammopathy in a community-based sample of the elderly. *Am J Med* 1998; 104: 439-4.
4. Smith GD, Neaton JD, Wentworth D, Stamler R for the MRFIT research group. Mortality differences between black and white men in the USA: contribution of income and other risk factors among men screened for the MRFIT. *Lancet* 1998; 351: 934-9.
5. Bowden M, Crawford J, Cohen HJ, Noyama O. A comparative study of monoclonal gammopathies and immunoglobulin levels in Japanese and United States elderly. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 11-4.
6. Schaar C, Ong F, Snijder S, Wijermans PW, Franck PFH, Kluin-Nelemans JC. De kans op de ziekte van Kahler (multipel myeloom) bij patiënten met een paraproteïne: myeloomrisicoscore, ontwikkeld in de regio van het Integraal Kankercentrum West. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142: 1591-5.
7. Turesson I, Zettervall O, Cuzick J, Waldenstrom JG, Velez R. Comparison of trends in the incidence of multiple myeloma in Malmo, Sweden, and other countries. *N Engl J Med* 1984; 310: 421-4.
8. Netherlands Cancer Registry. Haematological malignancies in the Netherlands 1989-1995.
9. Groves FD, Travis IB, Devesa SS, Ries LAG, Fraumeni JF Jr. Waldenstrom's macroglobulinemia: incidence patterns in the United States 1988-1994. *Cancer* 1998; 82: 1078-81.

4. MGUS (MONOCLONAL GAMMOPATHY OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE)

Advies/Conclusie (niveau 1)

Een monoklonale gammopathie is geen diagnose maar een bevinding.

Vaak zal er een monoklonale gammopathie worden vastgesteld zonder dat er aanwijzingen zijn voor een onderliggende aandoening. Wij spreken van een MGUS indien er geen andere oorzaken aan een dergelijke bevinding ten grondslag liggen. Door velen wordt tevens vereist dat zich gedurende enige tijd (1/2 jaar) geen progressie van de monoklonale gammopathie heeft voorgedaan alvorens men van een MGUS mag spreken.^{1,2}

Gezien het feit dat er voor het stellen van de diagnose MGUS onderzoek van het beenmerg (inclusief beenmergbiopsie) en radiologisch onderzoek van het skelet vereist zijn, welke in de dagelijkse praktijk vaak niet verricht worden, zal bij veel patiënten deze diagnose eigenlijk officieel niet gesteld kunnen worden. Dit bleek ook uit het bovengenoemde onderzoek van het IKW.³ Bij een groep van 1.464 patiënten met een monoklonale gammopathie werd bij 43% een passende diagnose gesteld, en was bij 14% voldoende onderzoek (excl. röntgenonderzoek) verricht om tot de diagnose MGUS te kunnen komen. Bij het merendeel van de overgebleven 43% achtte de behandelend arts verder onderzoek naar de etiologie van het gevonden M-proteïne niet noodzakelijk.

Tabel 4: Definitie MGUS

	Durie en Salmon^{4,5}	Kyle en Greipp⁶⁻⁸	BCCA⁹
Gammopathie	IgG ≤35 g/l of IgA ≤20 g/l of Bence-Jones < 1 g/24 uur	<30 g/l	Aanwezig
Plasmacellen in beenmerg	<10%	<10%	<10%
Botlaesies	Afwezig	Geen Zonder hypercalciëmie	Afwezig
	Geen andere symptomen	Geen andere laboratoriumafwijkingen	

Advies/Conclusie (niveau 1)

Gezien de frequentie van progressie naar multipel myeloom adviseert de werkgroep een controlefrequentie bij patiënten met een MGUS van minimaal 2 maal per jaar.

Een MGUS wordt beschouwd als een premaligne aandoening waarbij de pathologische kloon B-cellen stabiel is. De term MGUS werd door Kyle geïntroduceerd toen bleek dat, in een patiëntenpopulatie die langdurig door hem werd gevolgd (meer dan 20 jaar), er bij 24% van de patiënten zich een hematologische aandoening voordeed. Het was niet van tevoren te voorspellen bij wie zich progressie van de (pre)maligne kloon zou voordoen. Uit series van de Mayo Clinic blijkt bij 26% van de 241 patiënten na een observatieperiode van 24-38 jaar progressie naar multipel myeloom of aanverwante aandoeningen zoals amyloïdose en NHL op te treden. Progressie van de monoklonale gammopathie naar waarden >30 g/l zonder dat de diagnose multipel myeloom gesteld kon worden, deed zich bij nog eens 23 patiënten (10%) voor. Andere studies komen tot vergelijkbare percentages of zelfs nog hogere. Blade et al. vonden een progressie van ruim 10% na een mediane follow-up van 56 maanden terwijl Pasqualetti et al. een maligne transformatie vonden bij respectievelijk 6,1%, 15,4% en zelfs 31,3% van de patiënten na respectievelijk 5,10 en 20 jaar follow up.^{10,11} Uit Nederlandse gegevens blijkt een ongeveer gelijke cumulatieve incidentie van maligne ontaarding, namelijk 11% in 14 jaar.¹²

Literatuur

1. Kyle RA, Lust JA. Monoclonal Gammopathies of Undetermined Significance. *Semin Haematol* 1989; 26: 176-200.
2. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance MGUS. *Bailliere's Clin Haematol* 1995; 8: 4761-82.
3. Ong F, Hermans J, Noordijk EM, Kieviet W de, Wijermans PW, Seelen PJ, Snijder S, Oostindiër MJ, Kluin-Nelemans JC. Developing a population-based registry for patients with paraproteinaemias or multiple myeloma. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 909-15.
4. Durie BMG, Salmon SE. Multiple myeloma, macroglobulinemia and monoclonal gammopathies. In: Hoffbrand AV, Brain MC, Hirsch J (eds). *Recent advances in hematology*, vol 2. Churchill-Livingstone, Edinburgh, 1977 pp. 243-61.
5. Durie BGM. Staging and kinetics of multiple myeloma. *Semin Oncol* 1986; 13: 300-9.
6. Greipp PR. Monoclonal gammopathies: new approaches to clinical problems in diagnosis and prognosis. *Blood Rev* 1989; 69: 895-902.
7. Greipp PR. Advances in the diagnosis and management of myeloma. *Semin Hematol* 1992; 29: 24-45.
8. Kyle RA, Greipp PR. Plasma cell dyscrasias: current status. *Crit Rev Oncol Hematol* 1988; 8: 93-152.
9. Lymphoma Tumor Group. Plasma cell disorders. In: *Cancer Treatment Policies*. British Columbia Cancer Agency. 1992, 4-6.
10. Blade J, Lopez-Guillermo A.L, Rozman C, Cervantes F, Salgado C, Aguilar J.L, et al. Malignant transformation and life expectancy in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 1992; 81: 391-4.
11. Pasqualetti P, Festuccia V, Collacciani A, Casale R. The natural history of monoclonal gammopathy of undetermined significance. A 5- to 20 year follow-up of 263 cases. *Acta Haematol* 1995; 97: 174-9.
12. Van de Poel MHW, Coebergh JWW, Hillen HFP. Malignant transformation of monoclonal gammopathy of undetermined significance among out-patients of a community hospital in Southeastern Netherlands. *Br J Haematol* 1995; 91: 121-5.

5. SMOULDERING MULTIPEL MYELOOM

Advies/Conclusie (niveau 4)

De werkgroep is van mening dat het hanteren van het begrip “smouldering myeloom” en “indolent myeloom” klinisch niet zinvol is en dat deze patiënten beschouwd en beoordeeld moeten worden als een multipel myeloom stadium I A.

De progressie van een patiënt met een monoklonale gammopathie naar een multipel myeloom is sterk afhankelijk van het aantal plasmacellen in het beenmerg. Baldini beschreef een progressie van MGUS patiënten tot een multipel myeloom van 7% na een mediane follow-up periode van 70 maanden.¹ Wanneer het plasmacelpercentage echter bij diagnose lag tussen de 10%-30%, was de progressie naar multipel myeloom 37% na 51 maanden. Anderen beschreven dat binnen 1 jaar de helft van hun patiënten met een dergelijke toename van plasmacellen progressie naar een multipel myeloom vertoonde.²⁻⁴ Het is dan ook duidelijk waarom zowel Durie en Salmon als Kyle en Greipp een aparte definitie voor deze groep patiënten maken; het zogenaamde smouldering myeloom. Durie en Salmon onderscheiden daarnaast nog een categorie “indolent myeloom”. De klinische relevantie daarvan is echter zeer gering, maar de entiteit is wel gedefinieerd door het adviescollege van de WHO en opgenomen in hun nieuwe classificatiesysteem.⁵

Tabel 5: Definitie smouldering myeloom

	Durie en Salmon	Kyle en Greipp
Monoklonale gammopathie	IgG <70 g/l IgA <50 g/l	>30 g/l
Plasmacellen	10 - 30%	≥10%; botbiopt geen haarden
Botlaesies	Geen	Geen
Laboratorium	Hb >6,8; kreat <170; calcium normaal	Normaal Hb, kreat. en calcium Lichte ketens <0,5 g/l β-2-microglobuline normaal
	Karnofsky index >70%	Geen plasmablasten

Onlangs heeft de WHO een voorstel gedaan voor een nieuwe classificatie van hemato-oncologische aandoeningen.⁵ De hieronder volgende indeling van de plasmacelaandoeningen wordt door de WHO-adviescommissie voorgesteld.

Literatuur

1. Baldini L, Guffanti A, Cesana B.M, Colombi M, Chiorboli O, Damilano I, et al. Role of hematologic variables in defining the risk of malignant transformation in monoclonal gammopathy. *Blood* 1996; 87: 912-8.
2. Kyle RA, Greipp PR. Smoldering myeloma. *N Engl J Med* 1980; 302: 1347-9.
3. Conklin R, Alexanian R. Clinical classification of plasmacell myeloma. *Arch Intern Med* 1979;135:139-43.
4. Dimopoulos MA, Moulopoulos A, Smith T, Delasalle KB, Alexanian R. Risk of disease progression in asymptomatic multiple myeloma. *Am J Med* 1993; 94: 57-61.
5. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. The World Health Organization Classification of Hematological Malignancies. Report of the Clinical Advisory Committee Meeting Airlie House, Virginia, November, 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3835-49.

6. WHO-CLASSIFICATIEVOORSTELLEN

De hieronder vermelde classificatie van de WHO voor de plasmacelaandoeningen en de immuunsecretoire aandoeningen bevindt zich op het moment van uitkomen van deze richtlijn nog in een voorstelfase. Gezien de actualiteit ervan menen wij haar toch in deze richtlijn te moeten opnemen.

Tabel 6: Plasmacel aandoeningen

Monoklonale gammopathie of undetermined significance (MGUS)	
Plasmacelmyeloomvarianten	Indolent myeloom Smouldering myeloom Osteosclerotisch myeloma (POEMS-syndroom) Plasmacelleukemie Niet-secretoir myeloom
Plasmacytoomvarianten	Solitair plasmacytoom van het bot Extramedullair plasmacytoom

Tabel 7: Immuunsecretoire aandoeningen

Ziekte van Waldenström		Lymfoplasmacytoïd lymfoom
Zwareketenziekte	γ-zwareketenziekte α-zwareketenziekte μ-zwareketenziekte	Lymfoplasmacytoïd lymfoom Lymfoplasmacytoïd lymfoom Chronische lymfatische leukemie
Ziekten met neerslag van immunoglobulinen	Lichteketenziekte Primaire amyloidosis	Myeloom Myeloom

7. **MULTEPEL MYELOOM**

7.1 **DIAGNOSE**

7.1.1 **Criteria volgens Salmon en Durie**

Salmon en Durie hebben internationaal geaccepteerde criteria vastgelegd om tot de diagnose multipel myeloom te komen. Deze zijn onderverdeeld in minor en major criteria.

Tabel 8: Diagnostische criteria van Salmon en Durie

Major criteria:

- Plasmacytoom in weefselbiopt
- Plasmacelinfiltratie van het beenmerg >30%
- M-proteïne type IgG >35 g/l of IgA >20 g/l of lichteketenuitscheiding in de 24-uursurine (Bence-Jones-proteïnurie) >1,0 g/24 uur.

Minor criteria:

- Plasmacelinfiltratie in het beenmerg >10% maar <30%
 - M-proteïne type IgG <35 g/l of IgA <20 g/l, Bence-Jones-proteïnurie <1,0 g/24 uur.
 - Lytische bothaarden
 - Secundaire verlagings van de (andere) immunoglobulinen IgM <0,5 g/l, IgA <1 g/l en IgG <6 g/l.
-

Om tot de diagnose multipel myeloom te komen dient aan de volgende voorwaarden voldaan te zijn:

1 major + 1 minor criterium;

3 minor criteria met minimaal >10% plasmacellen in het beenmerg en een M-proteïne.

7.2 **STADIËRING**

7.2.1 **Stadiëring volgens Salmon en Durie**

Wanneer aan voldoende criteria is voldaan om de diagnose multipel myeloom te stellen kan de aandoening ingedeeld worden in drie stadia. Deze indeling (oorspronkelijk ook opgesteld door Salmon en Durie) is niet alleen van prognostisch, maar ook van therapeutisch belang. Stadium IA multipel myeloom kan jaren een stabiel karakter hebben en behoeft daarom niet direct bij diagnose behandeld te worden.

Tabel 9: Stadiumindeling multipel myeloom volgens Salmon en Durie.

	Stadium I	Stadium II	Stadium III
Hb (mmol/l)	>6,2	5,3 - 6,2	<5,3
Ca (mmol/l)	<2,6	2,6 - 3,0	>3,0
IgG; IgA g/l resp	<50 IgG resp. <30 IgA	50 - 70 IgG resp. 30 - 50 IgA	>70 IgG of >50 IgA
Bence-Jones (g/24 uur)	<4	4 - 12	>12
Bothaarden	Max. 1 laesie		>2 laesies

Bij een creatinine < 170 µmol/l wordt gesproken van stadium A en bij een waarde > 170 µmol/l van stadium B

7.2.2 Overig onderzoek

Nadat de diagnose multipel myeloom is gesteld, dient verder onderzoek van de volgende laboratoriumparameters te worden verricht:

- urinezuur
- β -2-microglobuline

Daarnaast wordt met name het cytogenetisch onderzoek sterk geadviseerd. Dit onderzoek heeft niet alleen veel inzicht verschaft in de pathogenese, maar lijkt ook duidelijk afwijkingen aan het licht te brengen die een voorspellende waarde hebben voor het klinisch beloop en de overleving.^{1,2} De waarde van cytogenetisch onderzoek kan nog sterk verhoogd worden met FISH-onderzoek.³ Naar het zich laat aanzien is er zelfs een voorspelling te doen welke patiënten een versterkte neovascularisatie van het beenmerg hebben en mogelijk met antiangiogenesetherapie behandeld zouden kunnen worden.⁴

Literatuur

1. Fonseca R, Coignet L.J, Dewald G.W. Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13; 1169-80.
2. Rajkumar S, Fonseca R, Lacy M, Witzig T, Lust J, Greipp P et al. Abnormal cytogenetics predict poor survival after high dose therapy and autologous blood cell transplantation in multiple myeloma. *Bone Marrow transplant* 1999;24; 497-503.
3. Konigsberg R, Zojer N, Ackermann J, Kromer E, Fritz E et al. Predictive role of interphase cytogenetics for survival of patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2000; 18; 804-12.
4. Schreiber S, Ackermann J, Obermair A, Kaufmann H et al. Multiple myeloma with deletion of chromosome 13q is characterized by increased bone marrow neovascularization. *Br J Haematol* 2000; 110; 605-09.

8. INDICATIES VOOR GERICHT ONDERZOEK NAAR AANWEZIGHEID VAN EEN M-PROTEÏNE

Vaak zal de aanwezigheid van een M-proteïne met een onderzoek van het eiwit-spectrum worden vastgesteld. Meestal zal het om een toevalsbevinding gaan. Er is echter een aantal redenen om een gericht onderzoek te verrichten naar de aanwezigheid van een monoklonale gammopathie. Deze indicaties zijn onder te verdelen in klinische symptomen waarbij onderzoek naar een M-proteïne van diagnostische waarde is of klinische bevindingen of diagnoses waarbij de aanwezigheid van een M-proteïne de diagnose ondersteunt. Voorts kunnen laboratoriumbevindingen een verder onderzoek naar de aanwezigheid van een M-proteïne rechtvaardigen.

1. Klinische symptomen die aanleiding zijn voor onderzoek naar de aanwezigheid van een M-proteïne.

- onverklaarde ernstige vermoeidheid
- rugpijn
- spontaan optredende fractures
- recidiverende infecties
- hyperviscositeitsklachten

2. Klinische bevindingen/diagnoses die aanleiding vormen voor verder onderzoek naar de aanwezigheid van een M-proteïne.

- B-celmyeloproliferatieve aandoeningen
- immunodeficiënties
- osteoporose
- nierinsufficiëntie
- nefrotisch syndroom
- polyneuropathie
- amyloidosis

3. Laboratoriumbevindingen die verder onderzoek naar de aanwezigheid naar een M-proteïne noodzakelijk maken.

- verhoogde BSE zonder ontstekingsverschijnselen of aanwijzingen voor infecties.
- onbegrepen normocytair, normochrome anemie.
- hypercalciëmie
- hoog totaal eiwit
- hypogammaglobulinemie
- onverklaarde proteïnurie

Het onderzoek dat minimaal verricht dient te worden indien er een indicatie bestaat tot het gericht zoeken naar de aanwezigheid van een monoklonale gammopathie is vermeld onder 11.2.2.

9. MONOKLONALE GAMMOPATHIE ALS TOEVALSBEVINDING

De clinicus wordt vaak geconfronteerd met een M-proteïne die in een onderzoek zonder een specifieke aanvraag gevonden is.

Het dan te volgen beleid wordt vooral bepaald door twee gegevens:

1. past de bevinding bij de diagnose/klinische bevinding
2. het type en de omvang (=gehalte) van de monoklonale gammopathie.

9.1 IgG-, IgA-, IgD-MONOKLONALE GAMMOPATHIE

Past de gevonden monoklonale gammopathie op generlei wijze bij de in de individuele patiënt vastgestelde diagnoses, dan wordt het verder te voeren beleid bepaald door het type en de omvang van de gevonden monoklonale gammopathie.

In het geval van een monoklonale gammopathie IgG en IgA wordt het volgende onderzoek geadviseerd:

bij IgA, IgG <10 g/l:

- lichamelijk onderzoek
- bloedbeeld (Hb, leukocyten, trombocyten en leukocyten differentiatie)
- kreatinine
- calcium, albumine
- LDH
- urine screening
- overige immuunglobulines kwantitatief

In geval van een hypogammaglobulinemie, hypercalciëmie, kreatinine- of LDH-stijging onderzoek uitbreiden met een beenmergonderzoek (aspiraats + biopsie), een skeletonderzoek (zie hoofdstuk 15) en 24-uursurineonderzoek naar de aard en hoeveelheid van eventuele monoklonale lichte ketens.

bij IgA, IgG ≥ 10 g/l en IgD of monoklonale lichte ketens in serum:

lichamelijk onderzoek
 bloedbeeld (Hb, leukocyten, trombocyten en leukocytendifferentiatie)
 kreatinine
 calcium, albumine
 LDH
 urinescreening
 overige immuunglobulines kwantitatief
 beenmergonderzoek (aspiraats + biopsie)
 radiologisch onderzoek van het skelet (zie hoofdstuk 15)
 24-uursurineonderzoek op de aanwezigheid van monoklonale lichte ketens.

9.2 IgM-MONOKLONALE GAMMOPATHIE

In het geval van een IgM monoklonale gammopathie wordt het volgende onderzoek geadviseerd:

bij IgM < 10 gram:

lichamelijk onderzoek
 bloedbeeld (Hb, leukocyten, trombocyten en leukocytendifferentiatie)
 LDH
 overige immuunglobulines kwantitatief

bij IgM ≥ 10 gram:

lichamelijk onderzoek
 bloedbeeld (Hb, leukocyten, trombocyten en leukocytendifferentiatie)
 LDH
 overige immuunglobulines kwantitatief
 beenmergonderzoek (aspiraats + biopsie; NHL?)
 radiologisch onderzoek als bij stadiëring voor non-Hodgkin-lymfoom

In het geval dat een M-proteïne wordt aangetroffen bij patiënten met een polyneuropathie dient in een aantal situaties altijd verder onderzoek verricht te worden ongeacht de hoogte van de M-proteïne (zie het desbetreffende hoofdstuk).

9.3 MONOKLONALE LICHTE KETENS (BENCE-JONES-PROTEÏNURIE)

Grenswaarden monoklonale lichte ketens (Bence-Jones-eiwit):

<0,2/1: verdere kwantificering en typering niet nodig.

Bij vermoeden van amyloïdose of polyneuropathie dienen altijd een verdere kwantificering en typering plaats te vinden.

≥0,2/1: verdere typering en kwantificering.

Wordt deze bevinding gedaan dan wordt geadviseerd het volgende onderzoek te verrichten:

lichamelijk onderzoek

bloedbeeld (Hb, leukocyten, trombocyten en leukocytendifferentiatie)

kreatinine

calcium, albumine

LDH

kwantitatief serumonderzoek op IgG, IgA en IgM

beenmergonderzoek (aspiraats + biopt)

radiologisch onderzoek van het skelet

onderzoek bloed op M-proteïne

10. MYELOOMRISICOSCORE

Advies/Conclusie (niveau 3)

De werkgroep is van mening dat de myeloomrisicoscore adequaat kan inschatten of bij een patiënt met een monoklonale gammopathie een dusdanig hoog risico op een multipel myeloom bestaat dat verder onderzoek noodzakelijk is.

Hoewel alle in de literatuur beschreven diagnostische systemen voor monoklonale gammopathieën beenmergonderzoek en een skeletstatusonderzoek verplicht stellen, blijkt dat in Nederland zelden deze aanvullende onderzoeken worden verricht bij patiënten bij wie al dan niet bij toeval een monoklonale gammopathie wordt gevonden. Zo kon bij slechts 294 van de 1.464 patiënten (20%) een diagnose volgens tenminste één van de drie belangrijkste systemen worden gesteld.

Omdat een beenmergonderzoek en een skeletstatusonderzoek voor de patiënt nogal belastend zijn en de nodige kosten met zich meebrengen, is getracht om met alleen laboratoriumonderzoek een scoresysteem te creëren waarmee de arts kan schatten of het verantwoord is om deze onderzoeken achterwege te laten. Voor deze analyse werd de paraproteïneregistratie van het IKW gebruikt. De myeloomrisicoscore werd geconstrueerd met behulp van de gegevens van een steekproef van ruim 400 patiënten genomen uit deze registratie (zie tabel). Daarna werd de score gevalideerd met behulp van de gegevens van de overige 200 patiënten voor wie de diagnose bekend was. Bij een puntentotaal van twee of meer bestaat er een aanzienlijke kans dat de patiënt een multipel myeloom heeft. Bij deze patiënten is het verrichten van een beenmergonderzoek en een skeletstatusonderzoek dan ook aan te bevelen. Het bleek dat met behulp van de concentratie en het type van de monoklonale component een sensitiviteit van 91% en een specificiteit van 89% kon worden bereikt.

Tabel 10: Myeloomrisicoscore

Immuunglobuline	M-proteïneconcentratie	
	<10 g/l = 0 punten	≥10 g/l = 1 punt
IgG of IgA (1 punt)	1	2
IgD of lichte ketens (2 punten)	2	3

Bij een score ≥ 2 wordt geadviseerd beenmerg- en skeletonderzoek te verrichten.

Uit de ROC-curve in bijlage 1 is te zien dat de myeloomrisicoscore (MRS) krachtiger is dan de gangbare laboratoriumtesten om patiënten met een multipel myeloom te onderscheiden van patiënten die niet aan de ziekte lijden. De sensitiviteit en specificiteit zijn zelfs vergelijkbaar met die van het percentage plasmacellen in het beenmerg.

Er moet wel opgemerkt worden dat de myeloomrisicoscore, zoals zijn naam aangeeft, geconstrueerd is om bij een patiënt met een monoklonale gammopathie te kunnen schatten of er een hoog risico bestaat op een multipel myeloom (en er derhalve verder onderzoek noodzakelijk is), en dat patiënten met bijvoorbeeld een non-Hodgkin-lymfoom hiermee niet kunnen worden opgespoord.

Bij een IgM M-proteïne moet veeleer gedacht worden aan een non-Hodgkin-lymfoom en niet aan een myeloom. Mogelijk geldt ook hier de vuistregel dat een M-proteïnegehalte van ≥ 10 g/l een indicatie vormt voor nader onderzoek naar een non-Hodgkin-lymfoom.

Literatuur

Ong F, Hermans J, Noordijk EM, De Kieviet W, Seelen PJ, Wijermans PW et al. Development of a myeloma risk score using a population based registry on paraproteinemia and myeloma. *Leukemia Lymphoma* 1997; 27: 495-501.

11. LABORATORIUMDIAGNOSTIEK

11.1 VRAAGSTELLING

Er worden in Nederland op aanvraagformulieren voor laboratoriumonderzoek verschillende termen gehanteerd voor onderzoek naar M-proteïne*. Vaak wordt een methode of techniek genoemd en niet de klinische vraagstelling. Dit kan het inzetten van de verkeerde testen tot gevolg hebben.

Het gebruik van een te gevoelige techniek bij ongeselecteerde patiënten kan leiden tot veel onrust en overbodig onderzoek; anderzijds is het voor een geselecteerde patiëntengroep juist nodig een zeer gevoelige techniek toe te passen, omdat anders de diagnose kan worden gemist. Dit betekent dat het gewenst is de sensitiviteit en specificiteit van de test af te stemmen op de achterliggende vraagstelling om zowel fout-positieve als fout-negatieve uitslagen te voorkomen.

Aanvraagmogelijkheid	Aantal	%
Eiwitspectrum, geen aanvullende mogelijkheden	18	32%
Combinatie van eiwitspectrum en immuunglobulinen	5	9%
Paraproteïne-onderzoek	22	39%
Paraproteïne volgen	5	9%
Immuunfixatie/immuno-elektroforese	17	30%

Voor de aanvrager kunnen er verschillende redenen zijn om laboratoriumonderzoek betreffende een eventueel M-proteïne aan te vragen.

* Inventarisatie van aanvraagformulieren (onder deelnemers van de landelijke Stichting Kwaliteitsbewaking Ziekenhuis Laboratoria (SKZL)/Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Immunologie (SKMI) kwaliteitsbewakingsrondes) gaf de volgende aanvraagmogelijkheden:

Aantal inzenders: 56 van de 62.

Klinische vraagstelling	Laboratoriumonderzoek in serum
Oorzaak hoge bezinking, hoog totaal eiwit of onverklaarbaar laag albumine of algemene malaise	Eiwitscreening
Vermoeden van hematologische maligniteit (inclusief multipel myeloom), polyneuropathie	M-proteïne
Volgen bekend M-proteïne	Vervolg M-proteïne

Klinische vraagstelling	Laboratoriumonderzoek in urine
Oorzaak eiwit in urine?	Eiwitscreening
Vermoeden van vrije lichte ketens in urine	M-proteïne
Volgen uitscheiding monoklonale lichte ketens in urine	Volg M-proteïne

De werkgroep adviseert om op de laboratoriumaanvraagformulieren alleen bovengenoemde vraagstellingen/indicaties te vermelden.

Conclusie/advies (niveau 4)

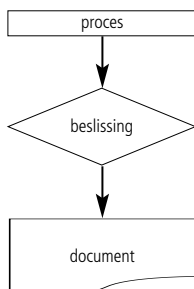
De werkgroep is van mening dat het gebruik van met technieken samenhangende termen t.b.v. het onderzoek naar M-proteïnen op het aanvraagformulier tot verwarring kan leiden. De klinische vraagstelling in de linkerkolom dient uitgangspunt te zijn voor het onderzoek, waarbij de tekst voor het aangevraagde onderzoek in de rechterkolom wordt gehanteerd.

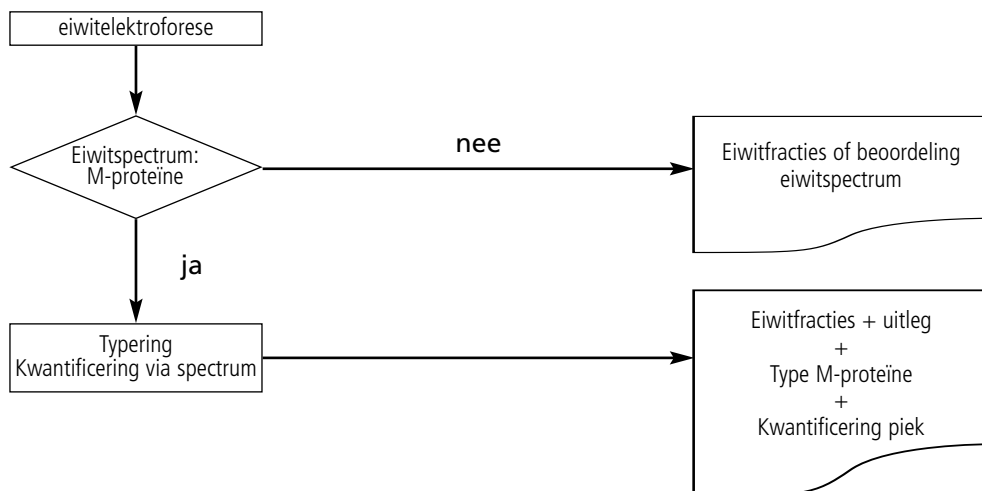
11.2 ONDERZOEK IN SERUM

11.2.1 Eiwitspectrum (oriënterend onderzoek)

Bij de aanvraag eiwitscreening wordt het laboratoriumonderzoek als volgt uitgevoerd:**

** Toelichting bij de stroomdiagrammen:





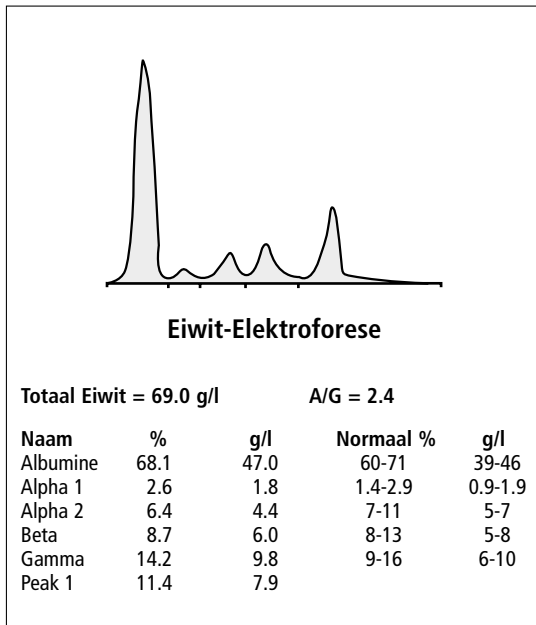
Bij de aanvraag **‘eiwitspectrum’** wordt na eiwitelektroforese een indruk verkregen over de relatieve verhouding tussen de verschillende eiwitcomponenten in het serum. De eiwitten worden doorgaans gescheiden in een vijf categorieën: albumine, α -1-, α -2-, β - en γ -globulinen. Bij de meeste technieken kunnen M-proteïnen ≥ 10 g/l gemakkelijk worden aangetoond. Soms kan een relevant M-proteïne worden gemist, bijvoorbeeld wanneer ze verscholen ligt achter een normaal aanwezige eiwitfractie (voorbeeld: IgA in de β -fractie). De gebruikte technieken verschillen in de mate van resolutie van de eiwitfracties en dus ook in de gevoeligheid m.b.t. het aantonen van M-proteïnen. Wanneer bij deze vraagstelling in het eiwitspectrum een M-proteïne wordt gevonden, mag deze informatie niet aan de clinicus worden onthouden. Het is echter bekend dat een groot aantal van deze gevonden M-proteïnen, zeker als de concentratie laag is, geen directe klinische consequenties heeft (zie ook hoofdstuk 12).

Indien een M-proteïne wordt gevonden, wordt dit getypeerd d.m.v. immunofixatie. In de laboratoriumrapportage zou informatie gegeven moeten worden over het type en de plaats en concentratie van het M-proteïne in het eiwitspectrum. Een aantal werkgroepleden is van mening dat de bovengenoemde ongerichte aanvraag ‘eiwitspectrum’ geen nuttig doel dient, en beter door specifieke eiwitbepalingen vervangen kan worden.

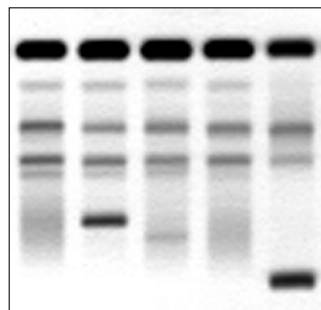
Technieken:

★ Eiwitspectrum (agarose-elektroforese):

Met dit onderzoek wordt een indruk verkregen over de relatieve verhouding van de verschillende eiwitcomponenten (zie figuur 1). Eiwitten in serum of urine wordt op grond van lading en grootte doorgaans gescheiden in een vijftal categorieën: albumine, α -1-, α -2-, β - en γ -globulinen. M-proteïnen bevinden zich als band in het normaliter diffuse gammagebied en kunnen in sommige gevallen verstopt liggen in het β -gebied. Er zijn grote verschillen in de gevoeligheid van de diverse dragermaterialen.



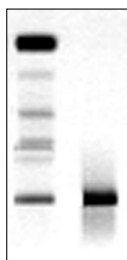
Figuur 1.
Scanrapport eiwit-elektroforese



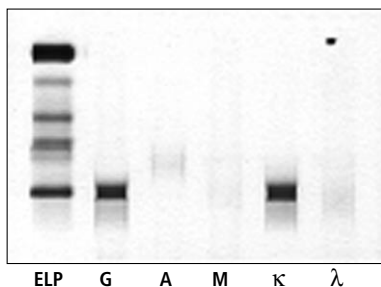
Figuur 2.
Eiwitelektroforese

★ Immunofixatie:

Na elektroforese worden de eiwitten met specifieke antilichamen ter plekke geprecipiteerd. Niet-geprecipiteerde eiwitten worden uitgewassen. In het geval van de typering van M-proteïnen vindt precipitatie plaats met antilichamen gericht tegen de zware en lichte ketens van de immunoglobulines.



Figuur 3.
Screening met immunofixatie

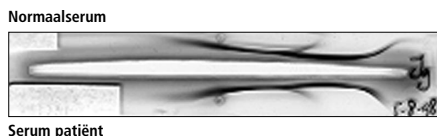


Figuur 4.
Typering met immunofixatie

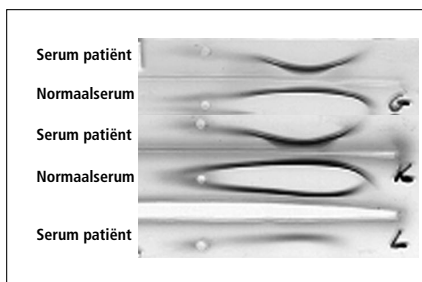
★ Immuno-elektroforese:

Na elektroforese worden de eiwitten met specifieke antilichamen geprecipiteerd. De eiwitten (vanuit het eigen punt in het elektrisch veld) en antisera (vanuit de goot) diffunderen naar elkaar toe en bij een optimale verhouding antilichaam-antigeen ontstaat een precipitatieboog. Een M-proteïne uit zich als een extra uitbochting in de precipitatieboog.

Immuno-elektroforese wordt steeds minder uitgevoerd en is meestal minder gevoelig dan immunofixatie.



Figuur 5.
Screening met immuno-elektroforese



Figuur 6.
Typering met immuno-elektroforese

Technische kanttekeningen

Indien een lichte-ketenband gevonden wordt die niet reageert met antisera gericht tegen vrije lichte ketens (getoetst op goede kwaliteit), en waarbij geen bijbehorende α -, β - of γ -zware keten gevonden wordt, moet een IgD-M-proteïne worden uitgesloten. In de Amerikaanse literatuur² wordt in zo een geval geadviseerd ook naar epsilon zware ketens te kijken. De werkgroep acht dit, gezien de geringe frequentie waarmee IgE M-proteïnen optreden, niet noodzakelijk.

Een M-proteïne kan cryoglobulineactiviteit bezitten, cryoglobulinen zijn daarentegen niet altijd afkomstig van een M-proteïne. Aan cryoglobulinemie moet worden gedacht bij een vermoeden op een B-celmaligniteit terwijl in het serum geen M-proteïne gevonden wordt. Dit is vooral het geval wanneer er klinisch tevens sprake is van perifere cyanose, ischemie, huidulcera of nierinsufficiëntie, of wanneer in het laboratorium koude agglutinen of reumafactoractiviteit gevonden is. Ook zonder deze klinische verschijnselen kan er sprake zijn van cryoglobulinemie. Indien cryoglobulineactiviteit vermoed wordt, is het van belang dat het bloed bij 37°C afgenomen, gecentrifugeerd en bewerkt wordt.²⁴ Ook niet-immunoglobulinen kunnen banden geven in het gammagebied van de agarose-elektroforese, zoals fibrinogeen (diagnostiek van M-proteïnen dient daarom altijd in serum plaats te vinden) en C-reactive protein (CRP).

IgM-M-proteïnen kunnen in sommige gevallen complexen vormen die niet van de opbrengplaats af migreren en de illusie geven dat het slechts om een geringe hoeveelheid M-proteïne gaat, of ze kunnen zelfs gemist worden. Behandeling met β -mercaptoethanol splitst de complexen, waarna ze wel van de opbrengplaats af migreren.

Reumafactoractiviteit van een M-proteïne kan bij gebruik van konijnenantisera fout-positieve banden geven doordat het M-proteïne de konijnenantilichamen bindt. Het M-proteïne reageert dan met alle gebruikte antisera.

Meerdere banden, m.n. van IgA, kunnen veroorzaakt worden door di- (of multi)meervorming. Bij kwantificering vanuit de agarose-elektroforese mogen de concentraties van de banden opgeteld worden.

Het bij -20°C invriezen van urinemonsters kan een dramatisch verlies van eiwitten geven.^{21,22}

Vrije lichte ketens kunnen moeilijk typeerbaar zijn, afhankelijk van de specificiteit van de antisera. Indien een bandje in het gammagebied van een urine-eiwitspectrum niet reageert met de gebruikte Bence-Jones-antisera (en dat niet afkomstig is van een intact immunoglobuline), is het aan te bevelen meerdere Bence-Jones-antisera te gebruiken. Met een goede immunofixatie kunnen ook in ongeconcentreerde urine vrije lichte ketens voldoende gevoelig bepaald worden. Colloïdale goudkleuring of immunoblotting na elektroforese kan het eiwitspectrum voor kwantificering voldoende gevoelig maken, maar wordt routinematig weinig gebruikt.

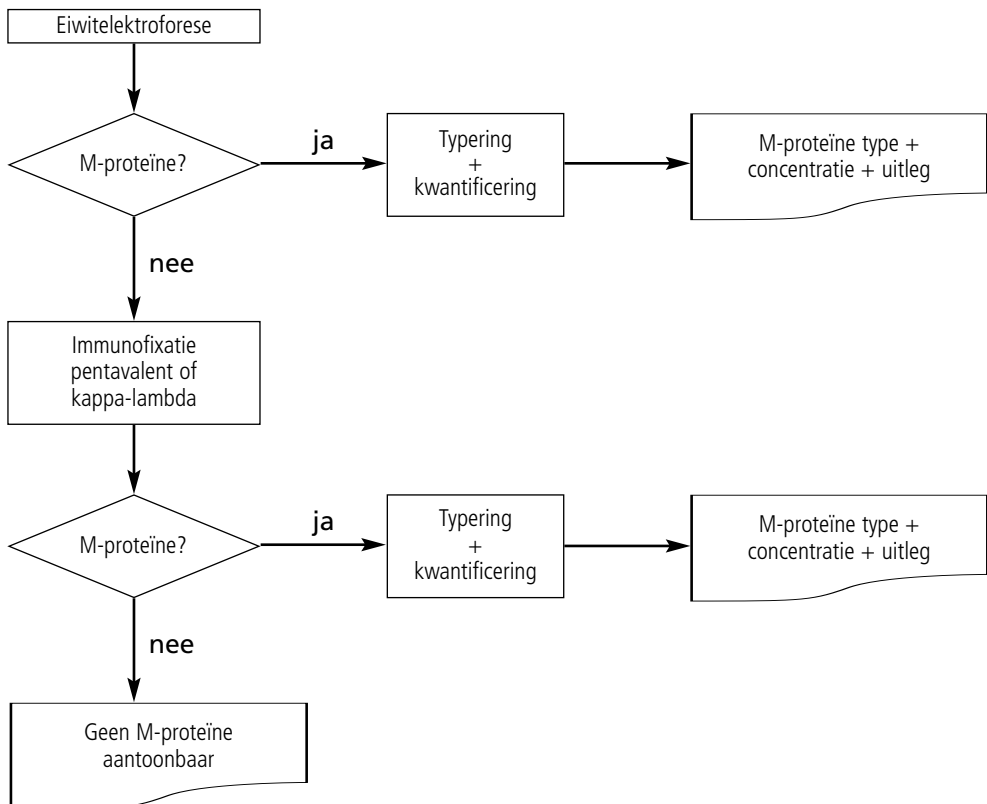
Speciale polyacrylamidegels zijn beschikbaar voor bestudering van proteïnurie. Groot nadeel is hierbij dat op molecuulgrootte gescheiden wordt en polyklonale lichte ketens ook één band geven. Dit geeft dan aanleiding tot onnodige typering. Deze gels zijn eerder bedoeld voor het onderzoeken van de nierfunctie en het patroon van de proteïnurie.

Advies/conclusie (niveau 1)

Urine voor de meting van monoklonale vrije lichte ketens dient in de koelkast te worden bewaard. Invriezen bij -20°C leidt tot een aanzienlijk verlies van vrije lichte ketens.

11.2.2 Gericht onderzoek naar M-proteïnen in serum

Bij de aanvraag M-proteïne in serum wordt het laboratoriumonderzoek als volgt uitgevoerd:



De vraagstelling: ‘**M-proteïne?**’ is bedoeld voor de aanvrager die een gericht vermoeden heeft van de aanwezigheid van een M-proteïne. Hiertoe wordt niet alleen het vermoeden van hematologische maligniteiten gerekend, maar deze aanvraagmogelijkheid is ook bedoeld voor die patiëntengroepen waarin M-proteïnen van geringe omvang relevant zijn, zoals bij polyneuropathie, immuundeficiënties, na transplantatie etc.

In de literatuur worden verschillende methoden beschreven: in een onlangs gepubliceerde Amerikaanse richtlijn wordt geadviseerd altijd gebruik te maken van een elektroforese op een agarosegel, met een zodanige resolutie dat in ieder geval de β -1- en -2-band goed te onderscheiden zijn.¹⁻³ Dit is niet bij alle media het geval. Er dient gebruik te worden gemaakt van een techniek waarmee M-proteïnen van circa 0,5 tot 1 g/l makkelijk kunnen worden gedetecteerd. Celluloseacetaat en sommige low-resolutionagarosen voldoen vaak niet aan deze specificaties en dienen derhalve niet voor dit doel te worden gebruikt.⁴ Daarentegen voldoet de steeds meer toegepaste geautomatiseerde capillairelektroforese met een hoge resolutie aan de gestelde eisen.⁵⁻¹⁰

Indien met hoge resolutie-elektroforese geen band wordt gevonden, dient bij deze aanvraag altijd een gevoeliger immunochemische techniek te worden ingezet, bijvoorbeeld immunofixatie met anti-totaal-kappa- en anti-totaal-lambda-antisera, of dient een mengsel van anti-kappa, anti-lambda, anti-A, anti-G en anti-M (zgn. pentavalent antiserum) gebruikt te worden.¹¹⁻¹³ Soms wordt in plaats van immunofixatie gebruik gemaakt van immuno-elektroforese met een antiserum gericht tegen GAM $\kappa\lambda$. Capillaire elektroforese met immunosubtractie is voor dit specifieke doel nog onvoldoende gevalideerd.¹⁴

Advies/conclusie (niveau 1)

Als de aanvraag gericht is op het aantonen of uitsluiten van een M-proteïne dient naast een elektroforese een aanvullende techniek te worden toegepast.

Advies/conclusie (niveau 4)

Indien een band wordt gevonden, die niet reageert met antisera gericht tegen vrije lichte ketens en waarbij geen bijbehorende γ -, α - of μ -zwarte keten wordt gevonden, moet naar de mening van de werkgroep een IgD-M-proteïne worden uitgesloten.

11.2.3 Kwantificering

De concentratie van het M-proteïne wordt gebruikt als een criterium bij de indeling van monoklonale gammopathie (zie hoofdstuk 10). Een juiste kwantificering in grammen per liter is dus van belang. Indien mogelijk wordt het M-proteïne gekwantificeerd door de piek in het eiwitspectrum te relateren aan het totaal eiwitgehalte.⁴ Bij een hoge M-proteïne moet het serum zo nodig verdund worden, zodanig dat de scanner in het lineaire gebied zit. Indien dit niet mogelijk is, bijvoorbeeld omdat een M-proteïne in het β -gebied van het spectrum ligt, wordt het M-proteïne immunochemisch, bij voorkeur door nefelometrie of turbidimetrie, bepaald. Radiale immunodiffusie is door problemen met standaardisatie en polymeervorming minder geschikt.

De immunochemische kwantificering van M-proteïnen heeft de volgende nadelen:^{15,16}

- zowel het monoklonaal als het polyklonaal immuunglobuline wordt gemeten;
- door verschillende lotnummers van het reagens kunnen de kwantitatieve resultaten variëren;
- door selectieve uitputting van het reagens en/of door de unieke antigene samenstelling van het M-proteïne reageren deze eiwitten vaak anders met de gebruikte antistofmengsels dan polyklonale immuunglobulinen, waardoor vaak in vergelijking met scanning te hoge waarden worden gemeten en de gemeten concentratie afhankelijk is van de toegepaste serumverdunding.

Bij de rapportage van het eiwitspectrum moet duidelijk zijn of het gammagebied is weergegeven in- of exclusief het M-proteïne. Bij een gerichte vraagstelling dienen ook kleine bandjes te worden gerapporteerd. De kwantificering van het gammagebied uit de scan van het eiwitspectrum en het totaal eiwit geeft een aanwijzing van mogelijke verdringing van de polyklonale immuunglobulinen. Het is wenselijk tevens de overgebleven polyklonale immuunglobulinen immunochemisch (nefelo- of turbidimetrisch) te bepalen.^{2,17} Verdringing van de polyklonale immuunglobulinen komt meer voor bij het multipel myeloom dan bij MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance), maar kan niet gebruikt worden om MGUS van MM te onderscheiden.¹⁸ Daarnaast is de aanwezigheid van secundaire immuunglobulinedeficiëntie één van de minor criteria bij de diagnostiek van het multipel myeloom.

In verband met de follow-up legt het laboratorium vast hoe het M-proteïne is gekwantificeerd.

Advies/conclusie (niveau 1)

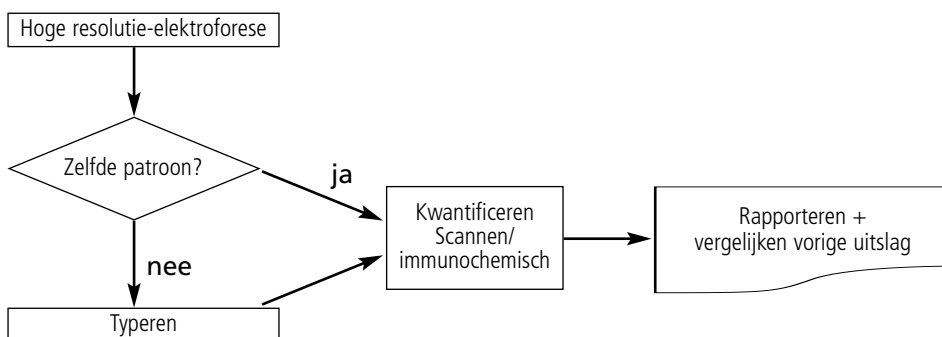
Men dient M-proteïnen waar mogelijk te kwantificeren d.m.v. densitometrie. Immunochemische bepalingmethoden zijn ontwikkeld voor het meten van polyklonale immuunglobulinen en kunnen bij M-proteïnen tot onjuiste conclusies leiden. De immunochemische kwantificering van een M-proteïne is alleen geïndiceerd als andere methoden niet mogelijk zijn.

Advies/conclusie (niveau 1)

Bij het onderzoek en de follow-up van een patiënt met een M-proteïne heeft het bepalen van de hoeveelheid overig polyklonaal immuunglobuline toegevoegde waarde.

11.2.4 Volgen M-proteïne in serum

Bij deze aanvraag geeft de clinicus aan een al eerder getypeerd M-proteïne kwantitatief en kwalitatief te willen volgen. Het laboratorium voert het volgende onderzoek uit:



Eiwitelektroforese wordt ingezet en het verkregen spectrum wordt vergeleken met het vorige spectrum. Door het resultaat te vergelijken met de vorige resultaten, wordt in het laboratorium bepaald hoe het M-proteïne gekwantificeerd moet worden en of een nieuwe typering noodzakelijk is. Een nieuwe typering is alleen van belang als het patroon veranderd is.²

Na het instellen van een therapie wordt in verband met de halfwaardetijd van M-proteïnen geadviseerd een periode van tenminste 6 weken aan te houden voordat een nieuwe meting wordt ingezet.²

Een verschil in concentratie van >25% (met een minimum van 5 g/l, IgD uitgezonderd) wordt door klinici meestal als significant beschouwd. Dit is ruim boven de normale interlaboratoriumvariatie van de bepaling die onder gunstige omstandigheden minder dan 10% zal bedragen.⁵ De interlaboratoriumvariatie is overigens sterk afhankelijk van de hoeveelheid M-proteïne en de plaats en achtergrond waar de extra band zich bevindt.

Advies/conclusie (niveau 1)

Bij een ongewijzigd elektroforesepatroon behoeft het typeringsonderzoek niet te worden herhaald. Er kan worden volstaan met de kwantificering van het M-proteïne.

11.3 ONDERZOEK IN URINE

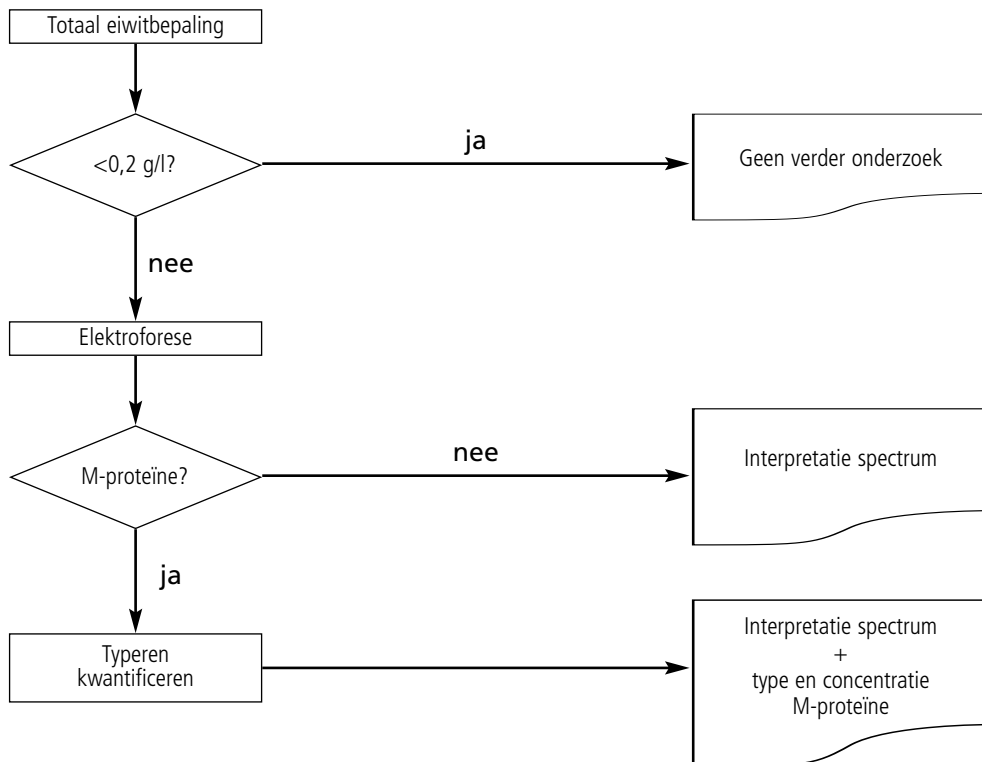
11.3.1 Monoklonale vrije lichte ketens in de urine

Aanbevolen wordt om urine te laten onderzoeken op de aanwezigheid van monoklonale vrije lichte ketens:

- bij elke patiënt bekend met een M-proteïne in het bloed,
- bij een sterk vermoeden van monoklonale gammopathie
- bij een eiwitconcentratie van meer dan 0,2 g/l in urine met onbekende oorzaak.²

In de literatuur is onderzoek gedaan naar het verschil in sensitiviteit tussen de bepaling in 24-uursurine en in een portie.^{19,20} In beide gevallen kan een proteïnurie met monoklonale vrije lichte ketens (Bence-Jones-eiwitten) worden gemist. Er blijkt in het algemeen een goede correlatie tussen de uitscheiding in een ochtend portie en die in 24-uursurine te bestaan. Derhalve is het te verdedigen om voor screeningsdoeleinden gebruik te maken van een portie ochtendurine. Bij follow-up wordt in het algemeen van 24-uursurine gebruik gemaakt.

Het laboratorium voert de volgende onderzoeken uit.



In eerste instantie wordt het totaal eiwit bepaald met een techniek die een gevoeligheid heeft van minimaal 0,2 g/l en in staat is vrije lichte ketens aan te tonen (bv. pyragolol).^{17,21} Een voorscreening met urinestrips wordt afgeraden omdat deze fout-negatieve uitslagen kan geven.^{2,23} De gangbare teststroken zijn voornamelijk gevoelig voor albumine, zodat vrije lichte ketens makkelijk kunnen worden gemist. Voor elektroforese wordt meestal dezelfde techniek gebruikt als die welke voor serum wordt toegepast. Indien het totaal eiwit meer is dan 0,2 g/l wordt een eiwitspectrum ingezet, bij voorkeur na concentratie tot circa 30 g/l of tenminste 100 x. Er zijn kleurtechnieken (colloïdaal goud e.d.) waarbij concentratie niet nodig is. Bij eiwitconcentraties kleiner dan 0,2 g/l kan elektroforese achterwege worden gelaten.²⁰

Eventueel gevonden M-proteïnen worden nader gekarakteriseerd m.b.v. immunofixatie, waarbij gebruik gemaakt moet worden van krachtige antisera die lichte ketens in vrije en gebonden toestand herkennen én van antisera die specifiek gericht zijn tegen epitopen die in het intacte molecuul verborgen zijn. Vrije lichte ketens kunnen o.a. door multimeervorming soms meerdere banden geven.

Het detecteren van monoklonale vrije lichte ketens in aanwezigheid van een M-proteïne in het serum geeft een sterkere aanwijzing dat het niet om een MGUS gaat. Kwantificering van monoklonale vrije lichte ketens vindt plaats door het scannen van de 'spike' in het spectrum ten opzichte van de concentratie van het totaal eiwit in urine.

Advies/conclusie (niveau 2)

Bij elke patiënt bekend met een M-proteïne in het bloed of meer dan 0,2 g/l eiwit in urine met onbekende oorzaak, dient de urine te worden onderzocht op de aanwezigheid van vrije lichte ketens.

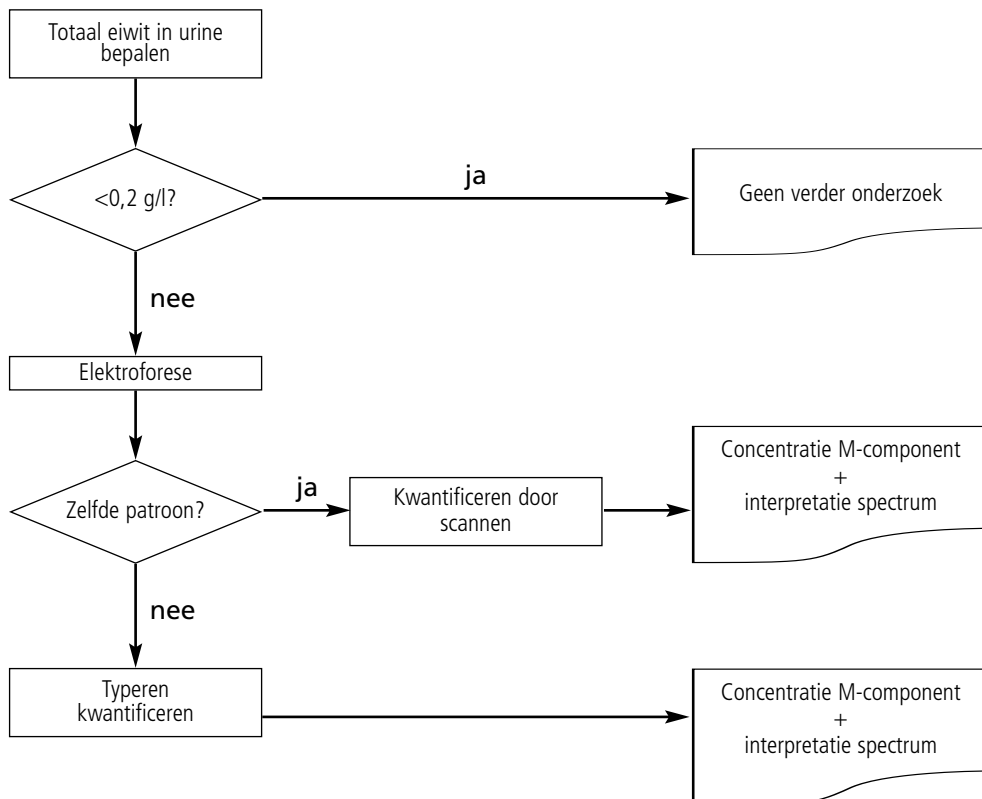
Advies/conclusie (niveau 1)

Voor screeningsdoeleinden kan gebruik gemaakt worden van een monster ochtendurine.

11.3.2 Volgen monoklonale vrije lichte ketens in urine

Voor het kwantitatief volgen van de uitscheiding van monoklonale vrije lichte ketens in urine is de bepaling in 24-uurs urine betrouwbaarder dan in een monster. De bepaling van de hoeveelheid uitgescheiden lichte ketens, is in principe iets minder nauwkeurig dan de bepaling van serum, omdat meestal een concentratiestap in de analytische procedure is toegevoegd. Verder is het van belang te bedenken dat een belangrijk deel van de vrije lichte ketens na uitscheiding door de glomerulus direct in de tubulus wordt geresorbeerd. Alleen het surplus komt in de urine terecht. Bij behandeling is het dus te verwachten dat de lichteketenuitscheiding in de urine veel sneller daalt dan de hoeveelheid M-proteïne in het serum.

Het laboratorium voert de volgende onderzoeken uit:



11.4 RAPPORTAGE EN ARCHIVERING VAN M-PROTEÏNEN

De wijze waarop M-proteïnen worden gerapporteerd, is veelal niet eenduidig. Een kleine inventarisatie gaf: bandje, gradiënt, lokalisatie, homogene component. Geadviseerd wordt de term M-proteïne te gebruiken voor een bandje dat getypeerd is als een monoklonaal proteïne.

Bij de rapportage van een M-proteïne dient de lichte keten en de zware keten te worden gespecificeerd. De hoeveelheid M-proteïne wordt in grammen per liter of grammen per 24 uur aangegeven, waarbij gecorrigeerd wordt voor de polyklonale achtergrond. Indien dit niet mogelijk is, moet dit expliciet worden aangegeven. Indien het niet mogelijk is het M-proteïne d.m.v. scanning te kwantificeren dient bij de uitslag te worden vermeld op welke wijze kwantificering heeft plaatsgevonden en wat daarvan met betrekking tot de interpretatie de mogelijke consequenties zijn.

Bij zeer kleine bandjes is het soms in het geheel niet mogelijk tot een verantwoorde kwantificering te komen. Een kwalitatieve beschrijving van de gevonden afwijking is dan op zijn plaats.

Indien het gammagebied van een eiwitspectrum wordt gerapporteerd, dient duidelijk te zijn of dit met of zonder meenemen van het M-proteïne is.

De werkgroep adviseert scans in het laboratorium fysiek zodanig lang te bewaren dat bij follow-up-onderzoek het patroon met het vorige kan worden vergeleken. Indien mogelijk kan het patroon ook in elektronische vorm worden bewaard.

Literatuur

1. Goeken JA, Keren DF. Introduction to the Report of the consensus conference on monoclonal gammopathies. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 104.
2. Keren DF, Alexanian R, Goeken JA, Gorevic PD, Kyle RA, Tomar RH. Guidelines for clinical and laboratory evaluation of patients with monoclonal gammopathies. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 106-7.
3. Keren DF. Detection and characterization of monoclonal components in serum and urine. *Clin Chem* 1998; 44: 1143-5.
4. Keren DF. Procedures for the evaluation of monoclonal immunoglobulins. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 126-32.
5. Wijnen PAHM, van Dieijen-Visser MP. Capillary electrophoresis of serum proteins. Reproducibility, comparison with agarose gel electrophoresis and a review of the literature. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996; 34: 535-45.
6. Henskens YMC, De Winter J, Pekelharing M, Ponjee G. Detection and identification of monoclonal gammopathies by capillary electrophoresis. *Clin Chem* 1998;44: 1184-90.
7. Bossuyt X, Schiettekatte G, Bogaerts A, Blanckaert N. Serum protein electrophoresis by CZE 2000 clinical capillary electrophoresis system. *Clin Chem* 1998; 44: 749-59.
8. Doelman CJA, Siebelder CWM, Penders TJ. Routine serum protein analysis using capillary electrophoresis. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35: 393-4.
9. Chu SY, MacLeod JE, Bocci L, Monteith M. Characterization of small monoclonal protein bands with Beckman's "Paragon" immunofixation system. *Clin Chem* 1987; 33: 617.
10. Bienvenu J, Graziani MS, Arpin F, Bernon H, Blessum C, Marchetti C, et al. Multicentre evaluation of the Paragon CZE 2000 capillary zone electrophoresis system for serum protein electrophoresis and monoclonal component typing. *Clin Chem* 1998; 44: 599-605.
11. Duc J, Morel B, Peitrequin R, Frei PC. Identification of monoclonal gammopathies: a comparison of immunofixation, immunoelectrophoresis and measurements of kappa and lambda immunoglobulin levels. *J Clin Lab Immunol* 1988; 26: 141-6.
12. Guinan JEC, Kenny DF, Gatenby P. Detection and typing of paraproteins: comparison of different methods in a routine diagnostic laboratory. *Pathology* 1989; 21: 35-41.
13. Vrethem M, Larsson B, von Schenck H, Ernerudh J. Immunofixation is superior to plasma agarose electrophoresis in detecting small M-components in patients with polyneuropathy. *J Neurol Sci* 1993; 120: 93-8.
14. Bossuyt X, Schiettekatte G, Bogaerts A, Blanckaert N. Detection and classification of paraproteins by capillary immunofixation/substraction. *Clin Chem* 1998; 44: 760-4.
15. Riches PG, Sheldon J, Smith AM, Hobbs JR. Overestimation of monoclonal immunoglobulin by immunochemical methods. *Ann Clin Biochem* 1991; 28: 253-9.

16. Bush D, Keren DF. Over-and underestimation of monoclonal gammopathies by quantification of kappa and lambda containing immunoglobulins in serum. *Clin Chem* 1992; 38: 315-6.
17. Kyle RA. Sequence of testing for monoclonal gammopathies. Serum and urine assays. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123:114-8.
18. Moller-Petersen J, Schmidt EB. Diagnostic value of the concentration of M-component in initial classification of monoclonal gammopathy. *Scand J Haematol.* 1986; 36(3): 295-301.
19. Pascalli E. Urine collection for the detection of Bence Jones proteinuria. *Am J Clin Pathol* 1991; 95: 266-7.
20. Bridgen ML, Neal ED, McNeely MDD, Hoag GN. The optimum urine collections for the detection and monitoring of Bence Jones proteinuria. *Am J Clin Pathol* 1990; 93: 689-93.
21. Tencer J, Thysell H, Andersson K, Grubb A. Long-term stability of albumin, protein HC, immunoglobulin G, kappa- and lambda-chain-immunoreactivitiy, orosomuroid and alpha 1-antitrypsin in urine stored at -20 degrees C. *Scand J Urol Nephrol* 1997; 31: 67-71.
22. Klasen IS, Reichert LJ, de Kat Angelino CM, Wetzels JF. Quantitative determination of low and high molecular weight proteins in human urine: influence of temperature and storage time. *Clin Chem* 1999; 45: 430-2.
23. Hinberg IH, Katz L, Waddell L. Sensitivity of in vitro diagnostic dipstick tests to urinary protein. *Clin Biochem* 1978; 11: 62.
24. Kallemuchikkal U, Gorevic PD. Evaluation of cryoglobulins. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 119-25.

12. BEELDVORMING BIJ DIAGNOSTIEK VAN MONOKLONALE GAMMOPATHIE

Advies/conclusie (niveau 1)

Het vaststellen van de mate van aantasting van het skelet met conventioneel röntgenonderzoek is één van de criteria waarop de stadiumindeling volgens Salmon en Durie berust. Bij deze stadiumindeling mogen eventuele MRI-afwijkingen niet betrokken worden.

Onderzoek naar skeletafwijkingen is een belangrijk onderdeel van de diagnostiek bij monoklonale gammopathie. Het is van belang zowel bij het onderscheid tussen multipel myeloom en MGUS als bij de stadiumindeling van het multipel myeloom. Het vaststellen van de mate van aantasting van het skelet met behulp van conventioneel röntgenonderzoek is één van de criteria waarop de stadiumindeling volgens Salmon en Durie¹ berust. Dit stadiëringsschema, stammend uit 1975 en nog steeds het meest gebruikt in de kliniek, berust op een schatting van de tumormassa op basis van conventionele röntgenologische skeletafwijkingen, hemoglobinegehalte, serumcalciumspiegel en de hoogte van het M-proteïne in serum en urine.

12.1 RÖNTGENONDERZOEK BIJ DIFFERENTIATIE MGUS EN MULTIEPEL MYELOOM

Conventioneel röntgenonderzoek dient te bestaan uit: schedel posteroanterieur (p.a.) en lateraal; ribben a.p. aangevuld met details a.p. van de onderste ribben (2 schuine opnamen); wervelkolom (cervicale, thoracale, lumbale wervelkolom) a.p. en lateraal; bekken a.p.; humeri a.p. en femora a.p.

Dit röntgenonderzoek is van belang voor de diagnostiek, voor de stadiumindeling, als uitgangswaarde om verdere progressie te volgen en om de kans op pathologische fracturen te schatten.^{2,3}

De laesies ontstaan meestal in het beenmerg en eroderen de cortex van binnenuit. Wanneer er minstens 2 duidelijke “uitgeponste” lytische botlaesies worden gevonden, wijst dit op een multipel myeloom stadium III.⁴

Ongeveer 70% van de patiënten met een multipel myeloom worden geclassificeerd als stadium III.

Advies/conclusie (niveau 2)

Indien een laag M-proteïne in het serum (<10 g/l) en/of urine (<0,2 g/l) wordt gevonden en er verder geen verdachte klinische symptomen en laboratoriumafwijkingen zijn, is de kans op aanwezigheid van een multipel myeloom uiterst klein en is er geen indicatie voor het verrichten van conventioneel röntgenonderzoek of MRI.

Advies/conclusie (niveau 2)

Is de M-proteïne in het serum ≥ 10 g/l en in de urine $\geq 0,2$ g/l of zijn er bij het lage M-proteïne verdachte klinische symptomen of laboratoriumwaarden, dan is een conventioneel röntgenonderzoek van het skelet voor het aantonen van osteolytische botlaesies geïndiceerd.

12.2 RÖNTGENFOTO'S BIJ DE FOLLOW-UP

Bij patiënten met een MGUS wordt alleen bij een significante stijging van de M-proteïne of bij het ontstaan van verdachte klinische symptomen/laboratoriumuitslagen, röntgenonderzoek gedaan/herhaald.

Bij multipel myeloom patiënten (alle stadia) wordt het conventioneel röntgenonderzoek 1 maal per jaar herhaald, of eerder herhaald bij tekenen van progressie.² Indien eerder lokale klachten worden aangegeven, dienen gerichte conventionele röntgenfoto's van de aangegeven lokalisaties vervaardigd te worden.

12.3 MRI

MRI maakt een directe afbeelding van het beenmerg mogelijk en is een gevoeliger techniek voor het opsporen van hematologische beenmergmaligniteiten dan röntgenfoto's en CT-scan.^{5,6} Bij 50% van de asymptomatische myeloompatiënten is een afwijkend beenmerg met de MRI aangetoond.⁶

Ook bij patiënten met een multipel myeloom stadium I toonde MRI van de wervelkolom en het bekken meer laesies aan dan de conventionele röntgenserie.⁷ Bij stadium-I-patiënten met afwijkingen op de MRI treedt bovendien eerder progressie op,⁸ maar deze progressie kan ook op andere manieren (kliniek/laboratorium) worden gevolgd.

Uit praktisch oogpunt is MRI van de wervelkolom en bekken, waarmee 70% van het bloedvormend beenmerg wordt afgebeeld, voorlopig het maximaal haalbare.

In een studie, waarbij de stadiumindeling met behulp van de conventionele röntgenserie vergeleken werd met een stadiumindeling met behulp van MRI van de wervelkolom en het bekken, leidde het vervangen van de röntgenserie door de MRI bij 10% van de patiënten die volgens bloedtesten en de conventionele röntgenserie in een multipel myeloom stadium III zouden zijn ingedeeld dan ook tot een lagere stadiumindeling.⁴ Vooral schedel en ribben bleken hierbij van belang.

Ook bij stadium III is de prognostische betekenis van abnormale MRI-bevindingen aangetoond: patiënten met diffuse of focale MRI-afwijkingen hebben een slechtere prognose (slechte respons op chemotherapie, kortere overleving) dan patiënten met een normale MRI.⁹ Omdat MRI-afwijkingen berusten op een relatief hoge tumorcelmassa zal dit echter ook blijken uit andere prognostisch ongunstige factoren zoals een hoog β_2 -microglobulinegehalte in het serum. Overigens hadden 24% van de patiënten met stadium III geen afwijkingen op een MRI⁹, hetgeen verklaard wordt door de bovengenoemde beperkte sensitiviteit.

De therapeutische implicatie van aangetoonde MRI-afwijkingen bij patiënten waarbij de röntgenfoto's geen afwijkingen laten zien, is momenteel nog niet voldoende uitgekristalliseerd. In één studie is echter een gunstig effect beschreven van vroegdetectie van laesies met MRI, bestaande uit een langetermijneffect van lokale radiotherapie, bestaande uit een afgenomen incidentie van wervelfracturen en focale merglaesies.¹⁰

Advies/conclusie (niveau 4)

Een absolute spoedindicatie voor MRI is de multipelmyeloompatiënt met de symptomen van radriculaire prikkeling dan wel een (dreigende) dwarslaesie.

Advies/conclusie (niveau 4)

Ook bij multipel myeloompatiënten, waarbij met het bovengenoemd standaard röntgenonderzoek geen afwijkingen aangetoond worden, terwijl er toch ernstige klinische symptomen zijn (bv. ernstige rugklachten, waarvoor geen verklaring aanwezig is), is er een indicatie voor een gericht MRI-onderzoek, met name indien dit voor de behandeling van belang is (lokale radiotherapie).

Advies/conclusie (niveau 4)

Behalve de bovengenoemde indicaties is er geen indicatie voor het routinematig aanvragen van MRI-onderzoek bij patiënten met een monoklonale gammopathie.

Advies/conclusie (niveau 1)

MRI-afwijkingen mogen niet betrokken worden bij de huidige stadiëring volgens Durie en Salmon.

12.4 OSTEOPENIE OF OSTEOPOROSE OP DE CONVENTIONELE RÖNTGENFOTO

Diffuse osteoporose kan een uiting zijn van een multipel myeloom.³

De meeste wervelcompressiefracturen bij patiënten met een multipel myeloom lijken benigne op de MRI en de distributie komt overeen met die van osteoporotische wervelfracturen.¹⁰

Derhalve mag de mogelijkheid van multipel myeloom niet worden uitgesloten wanneer er op de MRI een benigne osteoporotische wervelinzakking aanwezig lijkt.

Advies/conclusie (niveau 3)

Bij ernstige osteopenie of osteoporose op de röntgenfoto en/of onverklaarde snelle progressie hiervan dient een multipel myeloom uitgesloten te worden, in eerste instantie door middel van laboratoriumonderzoek.

Advies/conclusie (niveau 3)

Indien er radiologisch twijfel is of een niet traumatische (wervel)fractuur ontstaan is ten gevolge van osteoporose of ten gevolge van een metastase of een multipel myeloom, dient een multipel myeloom door laboratoriumonderzoek te worden uitgesloten.

12.5 BOTSCINTIGRAFIE

Advies/conclusie (niveau 2)

De botscintigrafie is vergeleken met conventioneel röntgenonderzoek minder betrouwbaar om osteolytische botlaesies aan te tonen en is daarom niet geschikt als screeningstechniek voor de detectie van osteolytische botlaesies.

Het aantonen van botafwijkingen met de botscintigrafie berust op stapeling van radioactief gelabelde fosfonaatverbindingen op plaatsen waar onder invloed van osteoblastenactiviteit sprake is van verhoogde botaanmaak. Hierdoor worden gebieden met verhoogde botaanmaak op de botscan zichtbaar als “hot spots”. Bij lytische botafwijkingen, zoals gezien wordt bij het multipel myeloom, is er vooral osteoclastenactiviteit, d.w.z. botafbraak. De osteoblastenactiviteit is bij het multipel myeloom vaak nauwelijks verhoogd. Lytische haarden zonder osteoblastenactiviteit worden om deze reden niet zichtbaar op de botscan als “hot spot”, maar hoogstens als een “koud” gebied, een defect.

Diverse, veelal oudere studies hebben laten zien dat bij het multipel myeloom de conventionele radiologie superieur is aan de botscintigrafie. In een directe vergelijking tussen beide technieken bleek van de 179 met myeloom samenhangende afwijkingen er 163 gedetecteerd te kunnen worden met de conventionele radiologie tegen 82 met de botscintigrafie.¹² Andere studies laten vergelijkbare resultaten zien.¹³⁻¹⁶ Onlangs zijn andere nucleair-geneeskundige technieken beschreven om ziekteactiviteit van het multipel myeloom aan te tonen zoals scintigrafie met Tc-99m-sestamibi¹⁷ en positronemissietomografie (PET) met F-18-fluoro-desoxyglucose (FDG).¹⁸ Voor routinematige toepassing van deze technieken is er op dit moment geen indicatie.

Literatuur

1. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma: correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. *Cancer* 1975; 36: 842-54.
2. Salmon SE, Cassady JR. Plasma cell neoplasms; In *Cancer: Principles and practice of oncology* chapter 56 : p1984. DeVita Jr. VT, Hellman S, Rosenberg SA. Eds. Lippincott Comp. 1993.
3. Healy JC, Armstrong P. Radiology of myeloma; In *Myeloma: Biology and management*. chapter 9:p 222 Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA. Eds. Oxford University Press 1995.
4. Lecouvet FE, Malghem J, Michaux L, Maldague B, Ferrant A, Michaux JL, et al. Skeletal survey in advanced multiple myeloma: radiographic versus MR imaging survey. *Brit J Haematol* 1999; 106: 35-9.
5. Terti R, Alanen A, Remes K. The value of magnetic resonance imaging in screening myeloma lesions of the lumbar spine. *Brit J Haematol* 1995; 91: 658-60.
6. Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Smith TL, Weber DM, Delasalle KB, Libshitz HI, et al. Prognostic significance of Magnetic Resonance Imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 251-6.
7. Van de Berg BC, Lecouvet FE, Michaux L, Labaisse M, Malghem J, Jamart J, et al. Stage I multiple myeloma: value of MR imaging of the bone marrow in the determination of prognosis. *Radiology* 1996; 201: 243-6.
8. Mariette X, Zagdanski AM, Guermazi A, Bergot C, Arnould A, Fria J, et al., Prognostic value of vertebral lesions detected by magnetic resonance imaging in patients with stage I multiple myeloma. *Brit J Haematol* 1999;104: 723-9.
9. Lecouvet FE, Vande Berg BC, Michaux L, Malghem J, Maldague BE, Jamart J, et al. Stage III multiple myeloma: Clinical and prognostic value of spinal bone marrow MR imaging. *Radiology* 1998; 209: 653-60.
10. Lecouvet FE, Richard F, Vande Berg B, Malghem J, Maldague B, Jamart J, et al. Long-term effects of localized spinal radiation therapy on vertebral fractures and focal lesions appearance in patients with multiple myeloma. *Brit J Haematol* 1997;96;743-5.
11. Lecouvet FE, Vande Berg BC, Maldague BE, Michaux L, Laterre E, Michaux JL, et al. Vertebral compression fractures in multiple myeloma. Part I. Distribution and appearance at MR imaging. *Radiology* 1997;204;195-9.
12. Ludwig H, Kumpan W, Sinzinger H. Radiography and bone scintigraphy in multiple myeloma: a comparative analysis. *Br J Radiol.* 1982; 55: 173-81.
13. Bataille R, Chevalier J, Rossi M, Sany J. Bone scintigraphy in plasma-cell myeloma. A prospective study of 70 patients. *Radiology.* 1982;145: 801-4.
14. Wahner HW, Kyle RA, Beabout JW. Scintigraphic evaluation of the skeleton in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 1980; 55: 739-46.
15. Lindström E, Lindström FD. Skeletal scintigraphy with technetium diphosphonate in multiple myeloma - a comparison with skeletal X-ray. *Acta Med Scand.* 1980; 208: 289-91.

16. Agren B, Lonnqvist B, Bjorkstrand B, Rudberg U, Aspelin P. Radiography and bone scintigraphy in bone marrow transplant multiple myeloma patients. *Acta Radiol.* 1997; 38: 144-50.
17. Pace L, Catalano L, Pinto A, De Renzo A, Di Gennara F, Califano C et al. Different patterns of technetium-99m sestamibi uptake in multiple myeloma. *Eur J Nucl Med.* 1998; 25: 714-20.
18. El-Shirbiny AM, Yeung H, Imbriaco M, Michaeli J, Macapinlac H, Larson SM. Technetium-99m-MIBI versus fluorine-18-FDG in diffuse multiple myeloma. *J. Nucl. Med.* 1997; 38: 1208-10.

13. **BEENMERGONDERZOEK BIJ MONOKLONALE GAMMOPATHIE**

Advies (niveau 1)

Naast cytologisch onderzoek is histologisch onderzoek van een beenmergbiopsie een essentieel onderdeel van de differentiële diagnostiek tussen MGUS en het multipel myeloom.

Advies (niveau 2)

Cytologisch en histologisch beenmergonderzoek dienen alleen verricht te worden bij een hoge mate van vermoeden van een multipel myeloom, d.w.z. bij klinische symptomatologie en/ of een myeloomrisicoscore ≥ 2 .

13.1 CYTOLOGISCH EN HISTOLOGISCH ONDERZOEK

Beenmergonderzoek bij de diagnostiek van monoklonale gammopathie, en met name bij het multipel myeloom, kan de volgende morfologische technieken omvatten:

- cytologisch beenmergonderzoek van een beenmergaspiraats, al of niet inclusief de beenmergvlokjes, en kleuring volgens (May-Grünwald) Giemsa.

- histologisch onderzoek van een aspiraatspoor door de beenmergvlokjes te fixeren en in paraffine of plastic in te sluiten; deze vlokjes worden met met routinekleuringen zoals hematoxyline-eosine, Giemsa, etc. gekleurd.*
- histologisch onderzoek van een beenmergbiopsie (dat meestal verkregen is met een Jamshidi-naald) waarbij het biopsie na fixatie wordt ontkalkt en in paraffine ingesloten, of wel direct in plastic wordt ingesloten. Na het snijden van de coupes worden deze gekleurd met de hierboven genoemde kleuringen.

Cytologisch onderzoek is een integraal onderdeel van alle classificatiesystemen bij de diagnostiek van MGUS en het multipel myeloom (zie tabellen 8, 9 en 10), maar, zoals reeds aangegeven, is er in het algemeen slechts een indicatie bij een hoog risico op myeloom, d.w.z. bij een risicoscore van ≥ 2 . Het percentage plasmacellen dient in het cytologisch materiaal te worden bepaald, bij voorkeur op tenminste 200 kernhoudende beenmergcellen. Het is niet ongebruikelijk dat de infiltratie hardvormig is, zodat meerdere uitstrijkjes beoordeeld dienen te worden.

Terwijl er vrij veel literatuur is over de prognostische waarde van histologisch onderzoek bij het multipel myeloom, is er slechts een gering aantal publicaties over de bijdrage van het beenmergbiopsie in de differentiaaldiagnostiek van MGUS, het multipel myeloom en primaire amyloïdose. In een multicentrumstudie bij 295 MGUS- en 266 multipel myeloom-patiënten,¹ was bij 82% van de multipel myeloom-patiënten en bij 56% van de MGUS-patiënten een beenmergbiopsie afgenomen. In alle biopsies werden 2.000 beenmergcellen geteld. Een multipel myeloom werd vastgesteld bij de aanwezigheid van een monoklonale component in serum of urine, meer dan 20% plasmacellen in het beenmergbiopsie en de aanwezigheid van osteolytische laesies op röntgenfoto's. Bij 5% van de patiënten was er een discrepantie van meer dan 20% plasmacellen tussen het cytologisch en histologisch beenmergonderzoek. Bij 7,5% van de patiënten lag het verschil rond de door de auteurs gehanteerde grens van 20% plasmacellen, zodat dit zou leiden tot een discrepante diagnose, namelijk MGUS versus een multipel myeloom. Er werd geen uitspraak gedaan over de betekenis van eventuele hardjes plasmacellen en de criteria die hiervoor zouden moeten gelden. De resultaten van deze studie zijn zeker niet zomaar naar de huidige Nederlandse situatie te extrapoleren, daar er in deze studie gebruik werd gemaakt van niet gangbare criteria, en de histologische veranderingen erg globaal werden beschreven.

* Het voordeel van een beenmergbiopsie boven de vlokjetechniek is dat geen 'sampling error' kan optreden omdat niet alleen de gemakkelijk te aspireren centraal gelegen delen van de mergvelden, maar het gehele beenmerg inclusief de paratrabeculaire gebieden beoordeeld wordt.

Advies (niveau 4)

Bij de differentiële diagnostiek tussen MGUS en het multipel myeloom, is er geen plaats voor routinematig immunocytochemisch of immunohistologisch onderzoek van intracytoplasmatische immunoglobulinen in beenmergplasmacellen. Dit omdat in het algemeen het gehalte van het M-proteïne en de achtergrond van normale immunoglobulinen een goede afspiegeling zijn van de plasmacelpopulaties in het beenmerg, en omdat deze parameters niet vermeld worden in de huidige classificaties. Uitzonderingen zijn situaties waarbij plasmacellen morfologisch slecht te herkennen zijn en er dus geen betrouwbare celtelling mogelijk is, of waarbij er mogelijk een niet-secretoir myeloom is.

13.2 IMMUNOCYTOCHEMISCH EN IMMUNOHISTOLOGISCH ONDERZOEK

Geen van de hieronder te bespreken technieken heeft een officiële plaats in de differentiële diagnostiek van monoklonale gammopathie. Het onderzoek kan gebruikt worden om (A) plasmacellen beter te herkennen, hetgeen bij bijvoorbeeld zeer atypische vormen van een myeloom een probleem kan zijn, (B) immunoglobuline(Ig)-expressie (polykloonaal versus monokloonaal etc) te onderzoeken, of (C) andere aspecten van plasmacellen nader te karakteriseren. Een van de belangrijkste kenmerken van plasmacellen is de aanwezigheid van intracytoplasmatisch Ig bij zwakke aanwezigheid of afwezigheid van membraangebonden Ig. De immunologische cellulaire technieken die kunnen worden toegepast voor identificatie en karakterisatie van plasmacellen zijn divers:

- Immunofluorescentieonderzoek op geaspireerde, gesuspenderde en op glas gecentrifugeerde beenmergcellen, met name ter beoordeling van intracytoplasmatisch Ig, maar ook markers als CD38, CD138, CD56, of Ki-67, etc. Voor detectie van Ig zal meestal gebruik gemaakt worden van rechtstreeks met fluorochroom gelabelde, bij voorkeur polyklonale antisera tegen immunoglobulinedeterminanten.
- Flowcytometrisch onderzoek van membraan- of cytoplasmatische antigenen, eventueel na permeabilisatie van de celmembranen; dit onderzoek wordt bij MGUS en het multipel myeloom relatief weinig toegepast.

- Immunohistochemisch onderzoek op coupes van de hierboven beschreven beenmergvlokjes of beenmergbipt ter beoordeling van markers als CD138 en intracytoplasmatisch Ig. Meestal wordt een vorm van immunohistochemie (immunoperoxidase of alkalische fosfatase-anti-alkalische fosfatase) toegepast. In een enkel laboratorium wordt ook tweekleurenimmunofluorescentie toegepast. Dit laatste onderzoek heeft als groot voordeel dat specifieke van aspecifieke aankleuring kan worden onderscheiden, en de kappa/lambdaratio veel nauwkeuriger bepaald kan worden.

Hieronder volgt een bespreking van de belangrijkste indicaties:

(A) Identificatie van plasmacellen. Het blijkt dat immunologisch onderzoek nuttig kan zijn, bijvoorbeeld in het geval van zeer kleine plasmacellen die cytologisch of histologisch gemakkelijk over het hoofd gezien kunnen worden, waardoor een te laag percentage plasmacellen zou worden afgegeven. Voor dit doel kunnen markers als CD38, CD138 maar ook cytoplasmatisch Ig gebruikt worden.

(B) Bepaling van monoklonaliteit versus polyklonaliteit. Van primair belang is dat bij verreweg de meeste patiënten het serum- en urineonderzoek van de M-proteïne reeds vóór het beenmergonderzoek verricht zal zijn, en dat het profiel in het serum (in combinatie met urine) bijna steeds een afspiegeling is van wat zich in het beenmerg afspeelt. Dit wil zeggen dat hetgeen wij met immunofluorescentie op cellulair niveau willen onderzoeken heel vaak eigenlijk al bekend is of zal worden uit het klinisch-chemisch onderzoek. Dit geldt ook voor de karakterisatie van de “achtergrond” van resterende normale plasmacellen die bij MGUS veelal aanwezig is, maar bij multipel myeloom meestal ontbreekt of sterk verminderd is.

Ocqueteau et al.² toonden in een serie van 76 MGUS- en 65 myeloompatiënten aan dat juist de bepaling van deze polyklonale achtergrond de sterkste discriminator is voor MGUS versus het myeloom: slechts 1,5% van de myeloompatiënten had meer dan 3% polyklonale plasmacellen tegen 98% van de MGUS-patiënten. Dit betekent dat alleen bepaling van de lichtketenexpressie onvoldoende is en dat juist ook de bepaling van Ig-zwareketenexpressie extra waardevolle informatie verschaft.

Slechts enkele studies gaan in op de waarde van immuunhistochemie op weefselcoupes bij de diagnostiek van MGUS en primaire amyloïdose. Peterson³ analyseerde de waarde van de immuunhistochemie voor kappa- en lambdaketen, en met name de ratio tussen beide in relatie tot de monoklonale component in het serum en de criteria van Greipp en Kyle voor het multipel myeloom. De studie omvatte bipten van 24 MGUS-, 23 multipel myeloom-patiënten, 5 patiënten met amyloïdose en 9 patiënten met een solitair plasmacytoom. Zij vonden geen correlatie tussen het percentage plasmacellen en de lichtketenratio (κ/λ of λ/κ) in dezelfde

plasmacellen, noch enige correlatie tussen de grootte van de monoklonale component en deze ratio. In de 8 controlepatiënten werd een lichteketenratio van ten hoogste 4:1 gevonden. Zestien van de 24 patiënten met een MGUS hadden een hogere ratio. Van de 23 patiënten met een multipel myeloom hadden 22 een lichteketenratio van méér dan 16:1. Negen patiënten hadden een IgM-monoklonale component; twee van hen hadden een immunocytoom (ziekte van Waldenström), beiden met een lichteketenratio van méér dan 16:1; één patiënt met koude-agglutinines had een ratio van 15:1; de andere patiënten zonder duidelijke maligniteit hadden allen een lagere of normale ratio. Tenslotte hadden 4 van de 5 patiënten met een primaire amyloïdose een ratio van boven de 4:1.

Wolff et al.⁴ bestudeerden de mate van concordantie tussen serumimmuno-elektroforese en beenmergimmunohistochemie in biopten van 226 patiënten (waaronder 7 met MGUS, 69 met een multipel myeloom en 68 met primaire amyloïdose). Helaas werd in deze studie de drempelwaarde van de lichteketenratio niet vermeld. In 24 gevallen werd “monoklonaliteit” in het beenmergbiopt gezien zonder dat een monoklonale component in het serum kon worden vastgesteld (16 amyloïdose, 3 multipel myeloom, 1 lokaal plasmacytoom, 1 lymfoom, 3 reactief). Bij 16 patiënten werd wel een monoklonale component, maar immuunhistochemisch geen abnormale lichteketenratio vastgesteld (6 primaire amyloïdose, 1 multipel myeloom, 1 lymfoom, 2 MGUS, 6 reactief beeld). De laatste discrepantie werd vooral gezien bij lage percentages plasmacellen (5-25%), hetgeen erop duidt dat immuunhistochemie onbetrouwbaarder wordt naarmate de percentages plasmacellen lager zijn.

Om dit verder te onderzoeken hebben Menke et al. uit de Mayo Clinic⁵ zich beperkt tot beenmergmonsters met <10% plasmacellen, waarbij ze immunofluorescentie op celsuspensie hebben vergeleken met immunohistochemie op coupes. Helaas is hier in de aspiraten wel, maar in de biopten niet echt geteld; hierbij werd alleen een schatting gemaakt. In 15 van de 27 biopten was er discordantie tussen beide technieken (polyklonaal versus monoklonaal, of bij monoklonaliteit discordantie in lichteketenexpressie). De conclusie van deze studie is dan ook dat immuunhistochemie juist bij lage percentages plasmacellen geen zin heeft. Hierbij moet worden aangetekend dat dit een vrij oude studie betreft, en dat er mogelijk aanzienlijke verbetering te bewerkstelligen is door tweekleurenimmunofluorescentie toe te passen waarbij de lichteketenratio veel nauwkeuriger is vast te stellen.

In een studie van Thiry⁶ waarbij helaas wederom geen duidelijke kwantitatieve criteria werden aangegeven, kwamen deze auteurs tot eenzelfde conclusie, namelijk dat beenmergonderzoek, inclusief immunohistologie, onnauwkeurig wordt bij plasmacelpercentages van 10% of minder.

(C) Andere bepalingen. In enkele artikelen wordt de mogelijke waarde van de Ki-67-labelingsindex ter onderscheid van MGUS versus multipel myeloom beschreven. Sonneveld et al.⁷ vonden een significant hogere index in 25 multipel myeloom (2,23%; SD 1,75%) dan in 15 MGUS (0%). Deze bepaling wordt op beenmergsuspensies verricht, met name omdat dubbelkleuring (Ki-67 en CD38/CD138) noodzakelijk is. Hoewel door initieel onderzoek anders gesuggereerd werd, heeft de bepaling van CD56 op de plasmacellen slechts beperkte betekenis in het onderscheid tussen MGUS en een multipel myeloom.⁸

P.S. Aangezien de diagnostiek bij het multipel myeloom buiten het bestek van dit rapport valt, wordt de literatuur ten aanzien van de waarde van histologisch onderzoek van beenmerg als prognostische marker bij deze ziekte slechts zeer kort besproken. Zoals te verwachten, is er een relatie tussen de tumorload zoals gemeten in het aspiraats of biopt, de grootte van de monoklonale component en prognose (gemeten als overall survival). In twee studies van Bartl et al.^{9,10} bij respectievelijk 420 en 674 patiënten, werd dit met behulp van o.a. morfometrie duidelijk aangetoond. Overigens blijkt het beenmergbiopsie superieur te zijn aan het beenmergaspiraats wanneer het erom gaat de tumorload te schatten.¹¹ Naast deze en de talrijke klinische parameters die de prognose bij een multipel myeloom bepalen, zijn er twee andere morfologische aspecten die (onafhankelijke) prognostische betekenis ten aanzien van de overall survival lijken te hebben: de plasmablastaire morfologie en beenmergfibrose. De morfologische criteria en klinische betekenis van de plasmablastaire variant van multipel myeloom zijn o.a. bestudeerd door Fritz et al.,¹² Greipp et al.,¹³ Paule et al.,¹⁴ Bartl et al.,^{9,10} Carter et al.¹⁵ De betekenis van fibrose is beschreven door Krzyzaniak et al.¹⁶ en Bartl et al.⁹ De prognostische betekenis van CD56-, CD138- en Ki-67- expressie in het multipel myeloom wordt hier niet besproken.

Literatuur

1. Riccardi A, Ucci G, Luoni R, Castello A, Coci A, Magrini U, et al. Bone marrow biopsy in monoclonal gammopathies: correlations between pathological findings and clinical data. The Cooperative Group for Study and Treatment of Multiple Myeloma. *J Clin Pathol* 1990; 43: 469-75.
2. Ocqueteau M, Orfao A, Almeida J, Blade J, Gonzalez M, Garcia Sanz R, et al. Immunophenotypic characterization of plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance patients. Implications for the differential diagnosis between MGUS and multiple myeloma. *Am J Pathol* 1998;152:1655-65.
3. Peterson LC, Brown BA, Crosson JT, Mladenovic J. Application of the immunoperoxidase technic to bone marrow trephine biopsies in the classification of patients with monoclonal gammopathies. *Am J Clin Pathol* 1986; 85: 688-93.
4. Wolf BC, Brady K, O'Murchadha MT, Neiman RS. An evaluation of immunohistologic stains for immunoglobulin light chains in bone marrow biopsies in benign and malignant plasma cell proliferations. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 742-6.
5. Menke DM, Greipp PR, Colon Otero G, Solberg LA, Jr., Cockerill KJ, Hook CC, et al. Bone marrow aspirate immunofluorescent and bone marrow biopsy immunoperoxidase staining of plasma cells in histologically occult plasma cell proliferative marrow disorders. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118: 811-4.

6. Thiry A, Delvenne P, Fontaine MA, Boniver J. Comparison of bone marrow sections, smears and immunohistological staining for immunoglobulin light chains in the diagnosis of benign and malignant plasma cell proliferations. *Histopathol* 1993; 22: 423-8.
7. Sonneveld P, Durie BG, Lokhorst HM, Frutiger Y, Schoester M, Vela EE. Analysis of multidrug-resistance (MDR-1) glycoprotein and CD56 expression to separate monoclonal gammopathy from multiple myeloma. *Br J Haematol* 1993; 83: 63-7.
8. Mathew P, Ahmann GJ, Witzig TE, Roche PC, Kyle RA, Greipp PR. Clinicopathological correlates of CD56 expression in multiple myeloma: a unique entity? *Br J Haematol* 1995; 90: 459-61.
9. Bartl R, Frisch B, Burkhardt R, Fateh Moghadam A, Mahl G, Gierster P, et al. Bone marrow histology in myeloma: its importance in diagnosis, prognosis, classification and staging. *Br J Haematol* 1982; 51: 361-75.
10. Bartl R, Frisch B, Fateh Moghadam A, Kettner G, Jaeger K, Sommerfeld W. Histologic classification and staging of multiple myeloma. A retrospective and prospective study of 674 cases. *Am J Clin Pathol* 1987; 87: 342-55.
11. Terpstra WE, Lokhorst HM, Blomjous F, Meuwissen OJ, Dekker AW. Comparison of plasma cell infiltration in bone marrow biopsies and aspirates in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 1992; 82: 46-9.
12. Fritz E, Ludwig H, Kundi M. Prognostic relevance of cellular morphology in multiple myeloma. *Blood* 1984; 63: 1072-9.
13. Greipp PR, Raymond NM, Kyle RA, O'Fallon WM. Multiple myeloma: significance of plasmablastic subtype in morphological classification. *Blood* 1985; 65: 305-10.
14. Paule B, Quillard J, Bisson M, Kahn MF, Massias P. Prognostic significance of plasma cell morphology in multiple myeloma. *Nouv Rev Fr Hematol* 1988; 30: 209-12.
15. Carter A, Hocherman I, Linn S, Cohen Y, Tatarsky I. Prognostic significance of plasma cell morphology in multiple myeloma. *Cancer* 1987; 60: 1060-5.
16. Krzyzaniak RL, Buss DH, Cooper MR, Wells HB. Marrow fibrosis and multiple myeloma. *Am J Clin Pathol* 1988; 89: 63-8.

14. CONSENSUS M-PROTEÏNE EN POLYNEUROPATHIE

Advies/conclusie (niveau 4)

In het geval van polyneuropathie dient naar de mening van de werkgroep onderzoek naar de aanwezigheid van een M-proteïne verricht te worden.

14.1 INTRODUCTIE

De incidentie van polyneuropathie wordt geschat op 40 per 100.000 inwoners per jaar.¹ Polyneuropathie heeft vele oorzaken, zo kan ook een M-proteïne een polyneuropathie veroorzaken.^{2,3} Bij 0,1- 3% van de bevolking komt een M-proteïne voor zonder dat er een polyneuropathie is.⁴ Ondanks het vóórkomen van een M-proteïne in de normale bevolking is er een aantal argumenten om te veronderstellen dat een relatie tussen het M-proteïne en de polyneuropathie aannemelijk is.

1. De incidentie van M-proteïne in een groep patiënten met idiopathische polyneuropathie is vele malen hoger (10%) dan in een normale populatie (0,1-3%).
2. Op myelinescheden van perifere zenuwen van patiënten met IgM-M-proteïne zijn immuundeposities aangetoond.⁶ Bij de helft van de patiënten met een IgM-M-proteïne en een polyneuropathie zijn antilichamen tegen het myelin-associated glycoprotein (MAG) gevonden.⁷⁻⁹ (Een enkele keer worden andere autoantilichamen tegen zenuwweefsel gevonden zoals anti-sulfatideantilichamen bij een sensibele neuropathie en anti-gangliosideantilichamen bij een overwegend motorische neuropathie.)^{3,10}
3. Uit proefdieronderzoek bleek intraneurale injectie van IgM met anti-MAG-activiteit bij gezonde katten selectieve demyelinisatie van de nervus ischiadicus te induceren.¹¹

Zowel in het kader van een hematologische maligniteit, als bij een ‘benigne’ M-proteïne (MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance) kan een polyneuropathie voorkomen. Er is geen relatie tussen de hoogte van het M-proteïne en de polyneuropathie. Met andere woorden: de aanwezigheid van een M-proteïne in een concentratie van 1 gram per liter kan al een polyneuropathie veroorzaken.¹²

De relatie tussen het IgM-M-proteïne en polyneuropathie is veel duidelijker aangetoond dan tussen een IgG- en IgA-M-proteïne.^{2,3}

14.2 POLYNEUROPATHIE IN SAMENHANG MET MGUS

Over het klinische beeld van polyneuropathie in samenhang met MGUS zijn inmiddels enkele studies verschenen.^{12,13} De gemiddelde leeftijd waarop de klachten beginnen is 57 jaar. Mannen zijn vaker aangedaan dan vrouwen (2:1). De polyneuropathie is vaak sensorimotorisch, waarbij sensibele klachten op de voorgrond staan. Het is vaak een dikkevezelneuropathie, soms zelfs met atactische verschijnselen.³ Het beloop is over het algemeen langzaam progressief. De polyneuropathie kan demyeliniserend, axonaal of gemengd zijn.

Indien er plotseling een toename van de polyneuropathie optreedt, moet er altijd aan een progressie van de onderliggende lymfoproliferatieve aandoening (bij IgM) of naar een ontarding in een multipel myeloom (IgG/IgA) worden gedacht.¹² Er zal opnieuw uitgebreide hematologische screening moeten plaatsvinden.

Advies/conclusie (niveau 1)

Bij een onbegrepen polyneuropathie en de aanwezigheid van een M-proteïne van het IgM-type wordt geadviseerd te kijken naar een specificiteit voor MAG.

Advies/conclusie (niveau 1)

Bij een plotselinge achteruitgang van een polyneuropathie in samenhang met een M-proteïne, dient altijd naar een hematologische maligniteit te worden gezocht.

14.3 POLYNEUROPATHIE IN SAMENHANG MET IGM ANTI-MAG-ANTILICHAMEN

De polyneuropathie in samenhang met een IgM-proteïne met anti-MAG-reactiviteit, is een duidelijke ziekte-entiteit.^{2,3,6} De klachten en verschijnselen zijn meer sensibel dan motorisch. Bij neurofysiologisch onderzoek worden met name demyeliniserende kenmerken gevonden, met vaak sterk verlengde distale motorische latentie. Bij neuropathologische onderzoek kan er depositie van IgM op de zenuw worden aangetoond en zijn de myeline lamellen verwijd.^{6,15}

Onderverdeling in de polyneuropathie in samenhang met M-proteïne op grond van neurofysiologische kenmerken.

Demyeliniserend

Behalve dat de polyneuropathie in samenhang met MGUS demyeliniserend kan zijn, is ook de chronisch inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP) een demyeliniserende polyneuropathie.¹⁶ Dit maakt het onderscheid tussen beide neuropathieën moeilijk, te meer daar bij CIDP een M-proteïne coincidenteel kan voorkomen.³ Het onderscheid tussen beide polyneuropathieën gebeurt op klinische gronden. Patiënten met een MGUS-neuropathie hebben gemiddeld een hogere leeftijd, meer sensible afwijkingen, geen relapsing en remitting beloop, de piek tot de maximale uitval duurt langer en er is zelden hersenzenuwuitval.¹⁶⁻¹⁹

Axonaal

Bij een zuiver axonale polyneuropathie zijn slechts zelden autoantilichamen gevonden.³ De kans dat het M-proteïne bij een axonale polyneuropathie op toeval berust, is dan ook groter dan bij een demyeliniserende neuropathie.^{20,21} Er moet uitgebreid naar andere oorzaken voor polyneuropathie worden gezocht, zoals diabetes mellitus, alcoholintoxicatie of vasculitis.

14.4 RICHTLIJNEN

Indien er sprake is van een polyneuropathie, dient onderzoek naar het bestaan van een M-proteïne plaats te vinden (IgM/IgG/IgA) en de hoogte hiervan bepaald te worden.

Indien IgM

Onderzoek of er anti-MAG antilichamen aanwezig zijn.

Indien IgM-M-proteïne met anti-MAG-antilichamen

(er is een zekere relatie tussen de polyneuropathie en het M-proteïne)

1. Verricht een EMG, is er inderdaad een demyeliniserende polyneuropathie?
2. Consult hematoloog voor verdere diagnostiek ter uitsluiting van een maligniteit.
3. Tweemaal per jaar controle M-proteïnegehalte (bij plotselinge achteruitgang polyneuropathie eerder).

Indien IgM-M-proteïne zonder anti-MAG-antilichamen of indien IgG- of IgA-M-proteïne

(de relatie tussen de polyneuropathie en het M-proteïne is waarschijnlijk)

1. Verricht een EMG, is er een demyeliniserende of axonale polyneuropathie?

Demyeliniserende polyneuropathie: differentiaaldiagnostisch moet ook aan een chronisch inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie worden gedacht (met name als de afwijkingen meer motorisch dan sensibel zijn en meer proximaal dan distaal).

Axonale polyneuropathie: Differentiaaldiagnostisch moet gedacht worden aan chronisch idiopathische axonale polyneuropathie, cryoglobulinemie, vasculitis, ziekte van Castleman, amyloïdneuropathie.

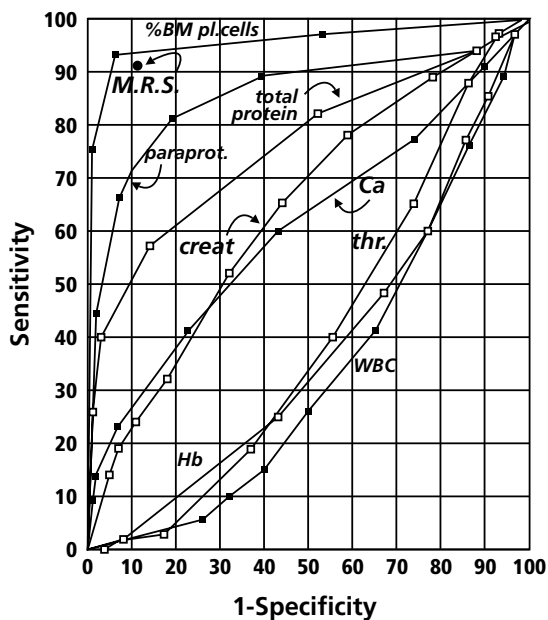
2. Consult hematoloog voor verdere diagnostiek (beenmerg) ter uitsluiting van een maligniteit.
3. Tweemaal per jaar controle M-proteïnegehalte (bij plotselinge achteruitgang polyneuropathie eerder).

Literatuur

1. Oosterhuis HJGH. Incidentie en prevalentie van niet-erfelijke neuromusculaire ziekten in Nederland. *NMZ bull* 1994; 5: 5-6.
2. Ropper AH, Gorson KC. Neuropathies associated with paraproteinemia. *N Engl Med* 1998; 338: 1601-7.
3. Latov N. Pathogenesis and therapy of neuropathies associated with monoclonal gammopathies. *Ann Neurol* 1995; 37(SI): S32-S42.
4. Axelsson U, Bachman R, Hallen J. Frequency of pathological proteins (M-components) in 6995 sera from an adult population. *Acta Med Scand* 1966; 179: 235-47.
5. Kelly JJ, Kyle RA, O'Brien PC, Dyck PJ. The prevalence of monoclonal gammopathy in peripheral neuropathy. *Neurology* 1981; 31: 1480-3.
6. Ellie E, Vital A, Steck A, Boiron J-M, Vital C, Julien J. Neuropathy associated with benign anti-myelin associated glycoprotein IgM gammopathy: clinical, immunological, neurophysiological, pathological findings and response to treatment in 33 cases. *J Neurol* 1996; 234-43.
7. Latov N, Hays AP, Sherman WH. Peripheral neuropathy and anti-MAG antibodies. *Crit Rev Neurobiol* 1988; 3: 301-32.
8. Nobile-Orazio E, Manfredini A, Carpo M, Meucci N, Monaco S, Ferrari S et al. Frequency and clinical correlates of anti-neural IgM antibodies in neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy. *Ann Neurol* 1994; 36: 416-24.
9. Mendell JR, Sahenk Z, Whitaker JN, Trapp BD, Yates AJ, Griggs RC, et al. Polyneuropathy and IgM monoclonal gammopathy: studies on the pathogenic role of anti-MAG antibody. *Ann Neurol* 1985; 17: 243-54.
10. Lopate G, Parks BJ, Goldstein JM, Yee W-C, Friesenhahn GM, Pestronk A. Polyneuropathies associated with high titre anti-sulphatide antibodies: characteristics of patients with and without serum monoclonal proteins. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 581-5.
11. Hays AP, Latov N, Takatsu M, Sherman WH. Experimental demyelination of nerve induced by serum of patients with neuropathy and an anti-MAG IgM Mprotein. *Neurology* 1987; 37: 242-56.

12. Notermans NC, Wokke JHJ, Lokhorst H, Franssen H, Graaf Y van der, Jennekens FGI. A prospective study of polyneuropathy associated with benign gammopathy. Clinical features, laboratory parameters and their prognostic value. *Brain* 1994;117: 1385-93.
13. Gosselin SG, Kyle RA, Dyck PJ. Neuropathy associated with monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Neurol* 1991; 30: 54-61.
14. Kaku DA, England JD, Sumner AJ. Distal accentuation of conduction slowing in polyneuropathy associated with antibodies to MAG and sulphated glucuronyl paragloboside. *Brain* 1994; 117: 941-7.
15. Monaco S, Bonetti B, Ferrari S, Moretto G, Nardelli E, Tedesco F et al. Complement dependent demyelination in patients with IgM monoclonal gammopathy and polyneuropathy. *N Engl J Med* 1990; 322: 844-52.
16. Meche FGA van der, Doorn PA van. Guillain-Barré syndrome and Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: immune mechanisms and update on current therapies. *Ann Neurol* 1995; 37(SI): S14-S31.
17. Simmons Z, Albers JW, Bromberg M, Feldman EL. Presentation and initial course in patients with CIDP: comparison of patients without and with monoclonal gammopathy. *Neurology* 1993; 16: 1129-30.
18. Simmons Z, Albers JW, Bromberg M, Feldman EL. Longterm follow-up of patients with CIDP, without and with monoclonal gammopathy. *Brain* 1995; 118: 359-68.
19. Notermans NC, Franssen H, Eurlings H, Graaf Y van der, Wokke JHJ. Diagnostic criteria to distinguish demyelinating polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance from chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle and Nerve* 2000; 23: 79-9.
20. Notermans NC, Wokke JHJ, Berg LH van den, Graaf Y van der, Franssen H, Teunissen LL, et al. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy: comparison with and without gammopathy. *Brain* 1996; 119: 421-8.
21. Gorson KC, Ropper AH. Axonal neuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 163-8.

BIJLAGE 1. ROC-CURVE MYELOMRISICOSCORE



Figuur 1: 'Receiver operating characteristics' (ROC)-curves voor de concentratie van het M-proteïne (paraprot.), hemoglobine (Hb), leukocyten (WBC), trombocyten (thr.), kreatinine (creat), serumcalcium, gecorrigeerd voor albumineconcentratie (Ca) en totaal eiwit (totaal proteïne) en het percentage plasmacellen in het beenmergaspiraats (% BM pl.cells). MRS: Myeloomrisicoscore.

Sensitiviteit en specificiteit werden voor de verschillende afkapwaarden berekend en in de grafiek uitgezet om de waarde van de verschillende tests in het differentiëren tussen patiënten met een multipel myeloom en patiënten zonder deze ziekte te kunnen evalueren.

