

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and monoclonal gammopathy of clinical significance (MGCS)

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is characterized by the presence of a monoclonal protein (M-protein) without evidence of multiple myeloma (MM), Waldenström's macroglobulinemia (WM), amyloidosis (AL), or a related plasma cell proliferative disorder. MGUS is found in approximately 3 % of persons > 70 years of age and in about 1 % of those > 50 years old. At Mayo Clinic from 1960 through 1994, the risk of progression was 1 % per year. This risk of progression continued even after of a stable M-protein. The risk for developing MM, WM, or AL was increased 25-fold, 46-fold, and 8.4-fold, respectively. The concentration of the serum M-protein, abnormal serum free light-chain ratio, and the presence an immunoglobulin (Ig) M or an IgA M-protein were risk factors for progression. The presence of a urine M-protein was not a risk factor for disease progression. Variants of MGUS consist of IgM MGUS, biclonal gammopathies, triclonal gammopathies, idiopathic Bence Jones (light-chain) proteinuria, and IgD MGUS. Monoclonal gammopathy of undetermined significance may be associated with many disorders, including lymphoproliferative diseases, leukemia, von Willebrand's disease, connective tissue diseases, and neurologic disorders. MGUS results from a small and/or quiescent secreting B-cell clone, is completely asymptomatic, and requires regular monitoring only. Sometimes, although plasma cell are quiescent and not requiring any treatment per se, the clone is associated with potentially severe organ damage due to the toxicity of the monoclonal immunoglobulin or to other mechanisms. The latter situation is increasingly observed but still poorly recognized and frequently undertreated, although it often requires rapid specific intervention to preserve involved organ function. To improve early recognition and management of these small B-cell clone-related disorders, authors from Mayo Clinic proposed to introduce the concept of monoclonal gammopathy of clinical significance (MGCS). This report identifies the spectrum of MGCSs that are classified according to mechanisms of tissue injury. It highlights the diversity of these disorders for which diagnosis and treatment are often challenging in clinical practice and require a multidisciplinary approach. Principles of management, including main diagnostic and therapeutic procedures, are also described. Importantly, efficient control of the underlying B-cell clone usually results in organ improvement. Currently, it relies mainly on chemotherapy and other anti-B-cell/plasma cell agents, which should aim the best hematological response. Combinations of daratumumab with other anti-myeloma drugs may be best solution. High immunomodulatory dosis of IVIGs can help in failure of the anti-plasma cell therapy.

Key words: monoclonal gammopathy of undetermined significance, monoclonal gammopathy of clinical significance, daratumumab, IVIG.

1 Úvod

Termín monoklonální gamapatie se používá v medicíně ve dvou významech:

- pro skupinové označení naprosto všech klinických jednotek jak benigních, tak maligních, pro něž je charakteristická přítomnost monoklonálního imunoglobulinu.
- pro pojmenování situace, kdy je přítomen monoklonální imunoglobulin nevysoké koncentrace a morfologické vyšetření kostní dřeně nenaplní kritéria maligní choroby, tedy mnohočetného myelomu (MM) nebo Waldenströmovy makroglobulinemie (MW).

V tomto textu budeme termín monoklonální gamapatie používat pro označení situace, kdy je biochemicky prokazatelný monoklonální imunoglobulin (M-Ig), anebo jeho částí, ale morfologicky není průkaz maligní choroby typu MM, MW či jiné lymfoproliferace. V kostní dřeni samozřejmě existuje populace klonálních plazmocytů či lymfoplazmocytů, která

produkuje M-Ig, ale těchto buněk je relativně málo, takže svým počtem nenaplní morfologická kritéria těchto nemocí.

Takto definovaná monoklonální gamapatie (přítomnost M-Ig nebo jeho částí bez naplnění kritérií MM, WM či jiné maligní lymfoproliferace) může nabývat dvou klinických forem:

- monoklonální imunoglobulin je přítomen v nízké koncentraci a nepoškozuje svého nositele. Tento stav se označuje jako monoklonální gamapatie nejistého významu – MGUS. Slova nejistého významu říkají, že se neví, zda tato odchylka v dalším čase ovlivní či neovlivní zdraví a délku života svého nositele, zda nedojde k transformaci do MM či MW či jiné maligní lymfoproliferace (1).
- Monoklonální imunoglobulin je přítomen v nízké koncentraci a poškozuje svého nositele. Pro tento stav použijeme termín autorů z Mayo Clinic – monoklonální gamapatie klinického významu (*Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance* – MGCS) (2).

Protože MGCS je podstatně vzácnější než MGUS, v odborné literatuře je pro takto definované skupiny jednotek použito více synonym například *monoclonal immunoglobulin related disease*, *monoclonal immunoglobulin associated disease* (2).

Členění termínu MGCS

Termín MGCS je zastřešujícím názvem a patří pod něj skupiny nemocí, kde se již objevuje označení poškozeného orgánu. Nejčastěji se v literatuře objevují následující tři, protože kůže, ledviny a nervová vlákna jsou nejčastěji poškozovány:

- *monoclonal gammopathy of cutaneous (skin) significance* (3),
- *monoclonal gammopathy of renal significance* (4),
- *monoclonal gammopathy of neurological significance* (5).

Obě tyto jednotky MGUS a MGCS jsou dvěma stranami jedné mince. Na jedné straně mince je panna (MGUS) a na druhé