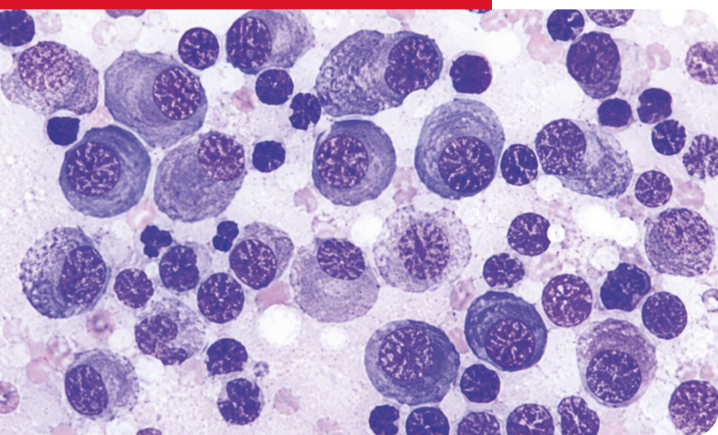




medische laboratoria
medina | cma | lko-lmc | akl



Monoklonale gammopathieën van MGUS tot multipel myeloom

Margo Olbrecht, Apr. Klinisch Bioloog

Monoklonale gammopathieën vormen een spectrum van plasmacel-aandoeningen, van asymptomatische pre-maligne stadia tot multipel myeloom. Vroege herkenning en gerichte opvolging zijn essentieel in de eerstelijnszorg. Deze nieuwsbrief biedt een overzicht van monoklonale gammopathieën (MGUS, SMM en MM) volgens de recente richtlijnen van de International Myeloma Foundation.

MyLab-tip

Patiëntcontactgegevens snel bij de hand

Met het ⓘ-icoon naast de naam van de patiënt kunt u in MyResults onmiddellijk het telefoonnummer en e-mailadres weergeven, indien deze gegevens in het dossier gekend zijn.

Hierdoor hoeft u niet eerst over te schakelen naar uw medisch pakket om contactgegevens op te zoeken. Een praktische functie die tijd bespaart en het eenvoudiger maakt om patiënten snel te contacteren voor de bespreking of opvolging van hun resultaten.

Wat zijn MGUS, SMM en multipel myeloom?

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is de eerste stap in het spectrum en komt voor bij 3–5% van de bevolking boven 50 jaar. Deze aandoening wordt gekenmerkt door:

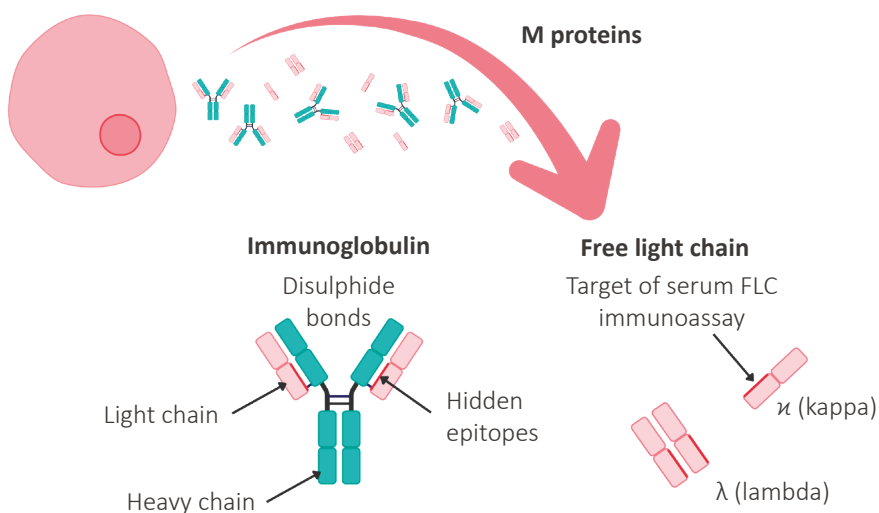
- M-proteïne < 30 g/L in serum,
- < 10% monoklonale plasmacellen in het beenmerg,
- Geen CRAB-criteria.

Hoewel MGUS doorgaans goedaardig is, bestaat er een jaarlijks progressierisico van ongeveer 1% naar MM.

Smoldering multiple myeloma (SMM) is een intermediair stadium, asymptomatisch, maar met hogere niveaus van M-proteïne (≥ 30 g/L) en/of beenmerginfiltratie tussen 10% en 60% plasmacellen. De kans op progressie naar MM bedraagt gemiddeld 10% per jaar.

Multipel myeloom (MM) is een maligne aandoening van de plasmacellen met symptomen en orgaanschade. Typische klachten zijn botpijn, vermoeidheid,

Malignant plasma cell



recidiverende infecties en anemie. De diagnose vereist $\geq 10\%$ plasmacellen in het beenmerg én ten minste één myeloom-definiërend kenmerk (CRAB-criteria).

Waldenström-macroglobulinemie (WM) is een lymfoplasma-cytair lymfoom van het beenmerg, gekenmerkt door een monoklonale IgM-gammopathie in het serum. In tegenstelling tot asymptomatische IgM-MGUS kan WM gepaard gaan met symptomen zoals hyperviscositeit, lymfadenopathie en/of

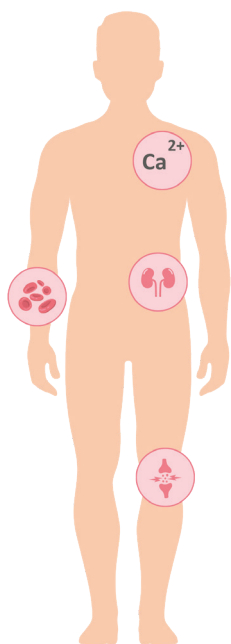
splenomegalie. De vrije lichte keten ratio (FLC) is vaker afwijkend bij WM dan bij IgM-MGUS. MYD88-mutaties komen voor in beide entiteiten. Diagnostische criteria zijn:

- IgM-gammopathie in het serum (ongeacht de concentratie)
- $\geq 10\%$ lymfoplasmacytaire cellen in het beenmerg

Bij **smoldering WM** zijn de diagnostische criteria van WM aanwezig, maar zonder orgaanschade of symptomen. Deze patiënten vereisen regelmatige opvolging.

Zou het multipel myeloom zijn?

Herken vroege alarmsignalen van multipel myeloom



Waarschuwingssignalen	CRAB-criteria
Braken, misselijkheid, constipatie, verwardheid, botpijn en polyurie	Hypercalciëmie Serum calcium > 2.7 mmol/L of 0.25 mmol/L boven de bovengrens van normaal
Verhoogd creatinine	Renale insufficiëntie serum creatinine > 2 mg/dL (> 177 μ mol/L) of egfr < 40 mL/min
Vermoeidheid en kortademigheid	Anemie Hb < 10 g/dL of Hb > 2 g/dL onder de ondergrens van normaal
Botpijn, verlies van lichaamslengte, pathologische fractuur en compressie van het ruggenmerg	Botlaesies ≥ 1 osteolytische laesies op RX, CT of PET-CT

Figuur 2: Diagnostische CRAB-criteria en alarmsignalen van MM. (REF 1, 2)

De **CRAB-criteria** vormen een essentieel diagnostisch ankerpunt voor actief multipel myeloom. Elk onderdeel wijst op orgaanschade door de maligne plasmacellen. Daarnaast kunnen er andere tekenen van immuundisfunctie of amyloïdose zijn, zoals neuropathie, bloedingsneiging of infectiegevoeligheid.

De symptomen van multipel myeloom zijn vaak **specifiek** en kunnen lijken op klachten die gepaard gaan met veroudering

of veelvoorkomende aandoeningen in de eerstelijnszorg, zoals diabetes, hypertensie of hartziekten. Patiënten presenteren zich vaak met klachten zoals rug- of botpijn, spierpijn, algemene malaise of vermoeidheid.

Wanneer deze klachten onverklaard blijven of persisteren ondanks behandeling, is het belangrijk alert te zijn op mogelijke vroege tekenen van multipel myeloom.

Waarom is een tijdige diagnose essentieel?

Meer dan 50% van de patiënten krijgt pas na 6 maanden of langer een diagnose in de eerste lijn, wat bij meer dan 70% leidt tot complicaties zoals botletsels of nierfalen.

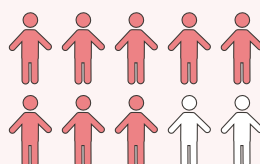
Bij monoklonale gammopathieën is een tijdige diagnose cruciaal omdat de aandoening dan kan worden vastgesteld vóór er onomkeerbare orgaanschade ontstaat. Vroege herkenning maakt een snelle opstart van de behandeling mogelijk en vermindert het risico op ernstige complicaties. Een tijdige diagnose voorkomt deze complicaties, verbetert de levenskwaliteit en verhoogt de vijfjaarsoverleving.

5-Year Survival Rate

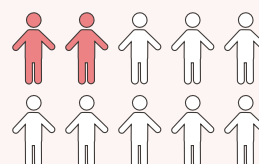
Earlier Stage Diagnosis

Advanced Stage Diagnosis

84%

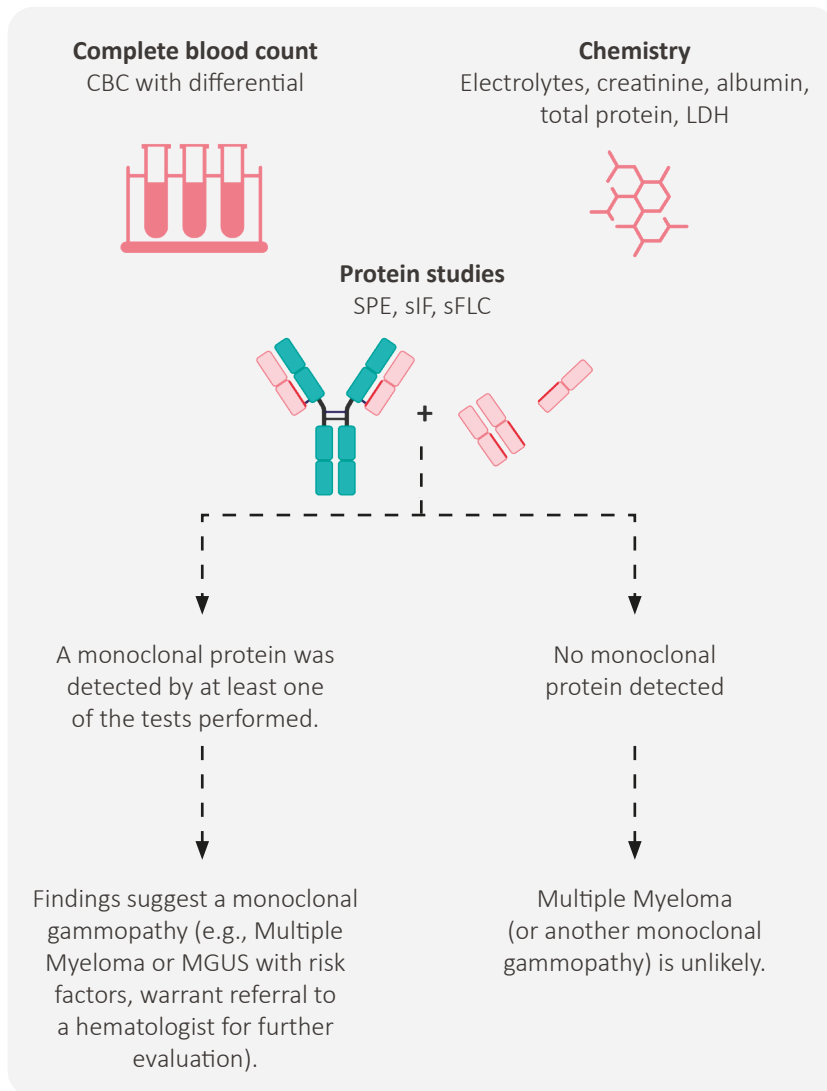


26%



Figuur 3: 5-jaarsoverlevingspercentage bij diagnose in een vroeger en vergevorderd stadium. (REF 1,2,6)

Hoe test je op multipel myeloom?



Figuur 4: Diagnostische aanpak in de eerste lijn. (REF 1)



Bij klinisch vermoeden van een monoklonale gammopathie (bv. bij onverklaarde anemie, hypercalciëmie, verhoogd totaal eiwit of recidiverende infecties, ...) wordt een combinatie van **SPE, sIF** en **sFLC** aanbevolen ter screening.

- Serumproteïne-elektroforese (SPE) en serumimmunofixatie (sIF), laten toe een monoklaal immunoglobuline (M-proteïne) in het serum te detecteren.
- Aanvullend wordt de bepaling van vrije lichte ketens (free light chains, FLC) in serum uitgevoerd, waarbij vooral de kappa/lambda-ratio diagnostisch informatief is.

De combinatie van SPE en sFLC-analyse biedt een zeer hoge diagnostische sensitiviteit (tot 100%) voor de detectie van monoklonale gammopathieën en maakt urineonderzoek (24-uurs of portie voor opsporing van Bence-Jones-eiwitten) overbodig. **1 op 8 patiënten** met multipel myeloom kan worden gemist als alleen SPE wordt uitgevoerd.

Tabel 1: Diagnostische sensitiviteit van verschillende screeningsalgoritmen voor multipel myeloom. (sFLC = serum free light chains; sIF = serumimmunofixatie; SPE = serumproteïne elektroforese; uIF = urineimmunofixatie.) (REF 1)

Screeningsalgoritme	Diagnostische sensitiviteit
SPE	87.6%
SPE + sIF + uIF	98.7%
SPE + sIF + sFLC	100%
SPE + sFLC	100%

SPE terugbetaling is beperkt tot één bepaling per kalenderjaar. Een uitzondering hierop geldt bij patiënten met een monoklonale gammopathie, waarbij er geen beperking is op het aantal.

De terugbetaling van sFLC is uitsluitend van toepassing bij de opvolging van primaire amyloïdose, lichte keten myeloom, niet-secreterend myeloom en dialysepatiënten met een myeloom en beperkt tot 12x per kalenderjaar.

Risicostratificatie en follow-up MGUS

Risicostratificatie gebeurt op basis van serum-M-proteïne-concentratie, isotype (niet-IgG verhoogt het risico), en de vrije lichte keten ratio (FLC). Patiënten met een laag risico (bv. IgG-MGUS < 15 g/L en normale lichte keten ratio) vereisen enkel jaarlijkse opvolging, terwijl patiënten met hogere risicoprofielen frequenter gemonitord worden en doorverwijzing aangeraden is. Adequate follow-up is essentieel om tijdige progressie naar een maligniteit te detecteren.

MGUS-patiënten worden gewoonlijk om de 6 tot 12 maanden opgevolgd met herhaling van SPE + sFLC. Een stabiele M-proteïnespiegel en afwezigheid van symptomen laten langere intervallen toe. Voor MGUS zijn volgende factoren geassocieerd met verhoogd risico op progressie naar MM:

- M-proteïne > 15 g/L,
- IgA- of IgM-type,
- Abnormale FLC-ratio.

IMWG MGUS guidelines: risk stratification & follow-up

MGUS progression risk factors at diagnosis

1. Serum M-protein size > 15 g/L

2. Serum M-protein type IgA or IgM

3. κ/λ sFLC ratio < 0.26 or > 1.65

Number of risk factors at diagnosis?

N	Risk of Progression	Risk of progression at 20 years	Recommended follow-up
0	Low	5%	6 months initially, then if stable, follow-up every 2 - 3 years or when symptoms suggestive of a plasma cell malignancy arise
1	Low-intermediate	21%	6 months initially, then annually and upon change in the patient's clinical condition
2	High-intermediate	37%	
3	High	58%	

Figuur 5: Diagnostische aanpak in de eerste lijn. (REF 1, 2)

Klinische relevantie voor de huisarts

De rol van de huisarts is cruciaal bij het vroegtijdig herkennen van waarschuwingssignalen (anemie, botpijn, infecties) en bij het initiëren van de eerste diagnostiek. Een systematische aanpak verhoogt de kans op tijdige diagnose en start van de behandeling. Wenst u overleg over een specifiek geval of interpretatie van laboratoriumresultaten? Ons klinisch laboratoriumteam staat steeds ter beschikking.

— Margo Olbrecht, Apr. Klinisch Bioloog



Referenties

1

Mikhael, J., Bhutani, M., & Cole, C. E. (2023). Multiple Myeloma for the Primary Care Provider: A Practical Review to Promote Earlier Diagnosis Among Diverse Populations. The American journal of medicine, 136(1), 33–41. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2022.08.030>

2

Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Palumbo, A., Blade, J., Merlini, G., Mateos, M. V., Kumar, S., Hillengass, J., Kastritis, E., Richardson, P., Landgren, O., Paiva, B., Dispenzieri, A., Weiss, B., LeLeu, X., Zweegman, S., Lonial, S., Rosinol, L., Zamagni, E., Jagannath, S., ... Miguel, J. F. (2014). International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. The Lancet. Oncology, 15(12), e538–e548. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)

3

Howell, D., Smith, A., Appleton, S., Bagguley, T., Macleod, U., Cook, G., Patmore, R., & Roman, E. (2017). Multiple myeloma: routes to diagnosis, clinical characteristics and survival- findings from a UK population-based study. British journal of haematology, 177(1), 67–71. <https://doi.org/10.1111/bjh.14513>

4

International Myeloma Foundation. (2025). What Are MGUS, Smoldering and Active Myeloma? Geraadpleegd van: <https://www.myeloma.org/what-are-mgus-smm-mm>

5

Kyle, R. A., Durie, B. G., Rajkumar, S. V., Landgren, O., Blade, J., Merlini, G., Kröger, N., Einsele, H., Vesole, D. H., Dimopoulos, M., San Miguel, J., Avet-Loiseau, H., Hajeck, R., Chen, W. M., Anderson, K. C., Ludwig, H., Sonneveld, P., Pavlovsky, S., Palumbo, A., Richardson, P. G., ... International Myeloma Working Group (2010). Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. Leukemia, 24(6), 1121–1127. <https://doi.org/10.1038/leu.2010.60>

6

Binding Site. (2025). Multiple Myeloma Diagnosis Criteria for Primary Care Providers Geraadpleegd van: <https://www.thermofisher.com/binding-site/wo/en/expert-insights/multiple-myeloma-diagnosis-criteria.html>