

Monoklonal gammopati med ubestemt signifikans

Niels Emil Ulrich Hermansen¹, Trine Silkjær², Charlotte Toftmann Hansen³, Thomas Granum Aagaard⁴ & Henrik Gregersen⁵

STATUSARTIKEL

- 1) Hæmatologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
- 2) Blodsygdomme, Aarhus Universitetshospital
- 3) Hæmatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- 4) Afdeling for Blodsygdomme, Herlev og Gentofte Hospital
- 5) Hæmatologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Ugeskr Læger
2020;182:V08190428

Når patienter med uspecifikke symptomer på alvorlig sygdom, der kunne være kræft, undersøges i det diagnostiske pakkeforløb, resulterer det ikke sjældent i fund af en M-komponent [1]. Det kan være tegn på en hæmatologisk kræftsygdom som f.eks. myelomatose eller malignt lymfom. I de fleste tilfælde er der dog ikke tale om kræft, men den præmaligne tilstand monoklonal gammopati med ubestemt signifikans (MGUS).

En M-komponent (også kaldet paraprotein) er et immunoglobulin eller en fri let kæde, som kan påvises i blod og/eller urin, og som secernerer af monoklonale B-celler. Denne klon opstår ved genskade undervejs i B-cellens naturlige modning til antistofproducerende lymfocyt eller plasmacelle. Især gør de fysiologiske DNA-forandringer i lymfeknudens kimcenter B-cellen sårbar for translokationer af immunoglobulinogenet *IGH* eller for abnorm celledeling med afvigende kromosomantal (aneuploidi). Disse skader faciliterer eventuelle yderligere mutationer, som kan udløse malign progression [2, 3]. Men så længe M-komponent og B-celleklon er relativt små og ikke medfører malign organskade, er der tale om MGUS.

MGUS inddeles i immunoglobulin (Ig)M-MGUS (15%), som fortrinsvis udgår fra klonale B-lymfocytter, og non-IgM-MGUS (85%), som udgår fra klonale plasmaceller. Hyppigst blandt sidstnævnte er IgG-MGUS (65%) og letkæde-MGUS (25%) [2, 3].

De vigtigste risikofaktorer for udvikling af MGUS er alder, køn og afstamning. Slægtninge til patienter med

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Ca. 5% af befolkningen over 70 år har monoklonal gammopati med ubestemt signifikans, der som oftest findes ved udredning på mistanke om kræft.
- ▶ Varig opfølgning tilrådes pga. en livslang risiko på ca. 1% årligt for malign progression.
- ▶ I særlige tilfælde behandles nonmaligne komplikationer.

malignt lymfom eller myelomatose er en smule disponerede, men MGUS er nærmest aldrig arveligt. Prævalensen stiger med alderen og er ca. 5% hos befolkningen over 70 år. MGUS er således en meget hyppig tilstand [2, 3]. MGUS ses oftere hos mænd end hos kvinder og hyppigere blandt vestafrikanere end nord-europæere, inkl. efterkommere [4]. Hos 2-5% er MGUS en lille, forbigående M-komponent, som er opstået i forbindelse med infektion [5].

MGUS er anmeldelsespligtig til Cancerregisteret under »Tumorer af usikker eller ukendt karakter« med ICD-koden DD472 [6].

DIAGNOSTIK OG DIFFERENTIALDIAGNOSER

MGUS skal forstås som en tilstand med asymptomatisk og relativt lille M-komponent eller letkædeabnormitet defineret som vist i **Tabel 1** [2, 3, 7, 8]. Diagnosen stilles ved udelukkelse af malign paraproteinæmi, dvs. i

TABEL 1 / WHO-kriterier for monoklonal gammopati med ubestemt signifikans [2, 7, 8].

Type	Plasma	Døgnurin ^a	Knoglemarv ^b	Obligate krav
IgM	M-komponent koncentration < 30 g/l	-	< 10% klonale B-celler	Fravær af organskade, som kan tilskrives monoklonal B-cellesygdom: Feber af ukendt årsag, profus nattesved, utilsigtet vægttab (B-symptomer) Anæmi, hyperkalcæmi, osteolytiske foci, tumorvækst: tænk myelomatose Lymfadenopati, hepatosplenomegali, hyperviskositet: tænk malignt lymfom Primær amyloidose: amyloid letkædeamyloidose
Non-IgM	M-komponent koncentration < 30 g/l	-	< 10% klonale plasmaceller	Se IgM
Letkæde	Abnorm kappa/lambdaratio ^c	Monoklonal fri letkæde < 500 mg/døgn	< 10% klonale plasmaceller	Se IgM

Ig = immunoglobulin.

a) Undersøges kun ved konkret mistanke om myelomatose eller amyloidose.

b) Kan evt. udelades.

c) Ved abnormt forhøjet ratio skal kappaniveaueet også være forhøjet, mens lambdaniveaueet tilsvarende skal være forhøjet ved abnormt lav ratio.

prioriteret rækkefølge: 1) Myelomatose: Når mængden af M-komponent eller monoklonale plasmaceller i knoglemarven overskrider grænserne for MGUS. Evt. med vævsskade i form af anæmi, nyresygdom, hyperkalcæmi og/eller osteolytiske skeletfoci. 2) Waldenströms makroglobulinæmi, som per definition har IgM-M-komponent. 3) Kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) og andre non-Hodgkin-lymfomer: ca. 20% har M-komponent. 4) Solitært plasmacytom: isoleret plasmacelluetumor. 5) Primær amyloidose (AL-amyloidose): Når monoklonale lette kæder aflejres ekstracellulært som amyloide fibriller, som kan medføre vævsskade. Alvorligst er nyresygdom og hjertesvigt, men alle organer kan rammes. Makroglossi (se efter tandmærker) og periorbital purpura (*raccoon eyes*) er patognomiske. Aflejringssygdomme med nonamyloide immunoglobulinaflejringer ses sjældnere, men har fuldstændigt tilsvarende klinik. 6) Polyneuropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal gammopati og hudforandringer (POEMS-syndrom): M-komponent og demyeliniserende polyneuropati er obligate krav; ofte ledsaget af osteosklerotiske foci. Dette syndrom forekommer sjældent. 7) Teleangiectasier, forhøjet erythropoietin med polycytæmi, monoklonal gammopati, perirenale væskeansamlinger og intrapulmonal shunt (TEMPI-syndrom). Dette syndrom forekommer ekstremt sjældent.

UDREDNINGSPROGRAM

Alle patienter med påvist M-komponent eller abnorme frie lette kæder bør konfereres med eller henvises til en hæmatologisk afdeling. Ved M-komponent < 30 g/l og fravær af åbenlyst maligne sygdomstegn foregår udredningen sekventielt [5, 9]: 1) Anamnese: spørg til almensymptomer, knoglesmerter, neuropati og utilsigtet vægttab. 2) Objektiv undersøgelse: Bemærk gangfunktion, lymfadenopati, organomegali og ødemer. 3) Biokemi: Niveauerne af M-komponent, immunoglobuliner og frie lette kæder samt C-reaktivt protein, hæmatologi, ioniseret kalcium, levertal og nyretal skal måles. 4) EKG. Ved uforklaret low voltage (QRS-amplitude < 5 mm i ekstremitetsafledninger), arytmi eller patologiske Q-takker henvises til kardiell udredning på mistanke om kardiell amyloidose. 5) Der skal tages spoturin til måling af albumin/kreatininratio (UACR), normalt < 30 mg/g. Herved screenes for proteinuri, som kan være tegn på glomerulonefritis eller renal aflejringssygdom [10]. Tiltag ved uforklaret høj UACR: UACR \geq 300 mg/g: Der henvises til nefrologisk udredning af svær albuminuri. UACR 30-300 mg/g: Gentag UACR og suppler med urinstiks samt blodprøver til måling af fosfat, urat og total CO₂. Ved fortsat abnorme fund konfereres der med en nefrologisk afdeling. 6) Måling af M-komponent i urinen anvendes ikke længere ved screening for M-komponentsygdom, for blodprøven frie lette kæder er lige så følsom [11].

TABEL 2 / Differentieret udredningsprogram.

M-komponent	Plasmakonzentration	Knoglemarvsundersøgelse ^a	CT	
			totalskelet ^b	thorax og abdomen
IgG	< 15 g/l	Nej ^c	Nej ^c	-
	\geq 15 g/l	Ja	Ja	
IgA	< 10 g/l	Ja	Nej ^d	-
	\geq 10 g/l	Ja	Ja	
IgD eller IgE	-	Ja	Ja	-
IgM	< 15 g/l	Ja	Nej ^c	Nej ^d
	\geq 15 g/l	Ja	Nej ^c	Ja
Letkæde	Kappa/lambdaratio 0,10-10	Nej ^c	Nej ^c	-
	Kappa/lambdaratio < 0,10 eller > 10	Ja	Ja	
Biklonal	Udredningen målrettes M-komponenten med det bredest tilhørende udredningsprogram			

Ig = immunoglobulin.

a) Bør omfatte biopsi, udstryg og amyloidfarvning. Flowcytometri er ikke obligat. Ved tegn til myelomatose bør der suppleres med fluorescerende in situ-hybridiseringsanalyse for risikomarkører [8, 12].

b) Lavdosis-CT af det aksiale skelet og proksimale ekstremiteter [13].

c) Bør dog altid gøres ved knoglesmerter eller tegn til knoglesygdom inkl. osteoporose, nylige sammenfald og/eller lavenergifrakture [5, 9].

d) Kan udelades ved fravær af lymfadenopati eller hepatosplenomegali, i stedet foretages røntgenundersøgelse af thorax og UL-undersøgelse af abdomen [12].

Næste skridt er knoglemarvsundersøgelse og billeddiagnostik, som udføres efter bestemte kriterier af hensyn til en rimelig balance mellem antal undersøgelser og antal falsk negative resultater (**Tabel 2**) [5, 8, 9, 12, 13].

Blandt symptomfri patienter er det nemlig kun 5% af dem med IgG-M-komponent < 15 g/l, som har myelomatose. Tilsvarende ses osteolytiske læsioner kun hos hhv. 1% og 2% af patienterne med M-komponent af typen IgG < 15 g/l respektive IgA < 10 g/l [14].

Anbefalingen om udeladelse af knoglemarvsundersøgelse og billeddiagnostik ved kappa/lambdaratio i intervallet 0,1-10 er ikke begrundet i diagnostiske studier, men på internationale ekspertskøn [5, 9]. Hos asymptomatiske patienter med IgM-M-komponent < 15 g/l bygger anbefalingen om ultralydundersøgelse af abdomen og røntgenoptagelse af thorax i stedet for CT af thorax og abdomen på et kvalificeret skøn i de danske lymfomguidelines [12].

MALIGNE KOMPLIKATIONER

MGUS indebærer en gennemsnitlig årlig risiko på 1% for malign progression svarende til ca. 10% livstidsrisiko. IgM-MGUS progredierer fortrinsvis til Waldenströms makroglobulinæmi, mens non-IgM-MGUS som regel udvikler sig til myelomatose eller primær amyloidose [2, 5, 7, 15-20].

Progressionsrisikoen varierer betragteligt alt efter M-komponenttype og -koncentration samt kappa/lambdaratio. Patienterne klassificeres som værende i

TABEL 3 / Opfølgningsprogram.

Kriterier	Årlig risiko for malign progression	1. kontrol efter	Kontrolhyppighed ved stabile forhold
IgG-MGUS Og M-komponent-koncentration < 15 g/l Og Normal kappa/lambdaratio	0,4%: lav	6 mdr.	Hvert 2. år
IgA- eller IgM-MGUS Og M-komponent-koncentration ≥ 15 g/l Og Abnorm kappa/lambdaratio ^a	3,6%: høj	6 mdr.	Årligt
Letkæde-MGUS	0,3%: lav	6 mdr.	Årligt
IgD- eller IgE-MGUS	Ukendt	6 mdr.	Individuel vurdering
Alle øvrige	1-2%: intermediær	6 mdr.	Årligt

Ig = immunglobulin; MGUS = monoklonal gammopati med ubestemt signifikans.

a) Ved abnormt forhøjet ratio skal kappaniveauet også være forhøjet, mens lambdaniveauet tilsvarende skal være forhøjet ved abnormt lav ratio.

enten lav, intermediær eller høj risiko (**Tabel 3**) [15, 18, 21]. Letkæde-MGUS og biklonal MGUS er forbundet med hhv. lav og intermediær risiko [16, 17]. Progressionsrisikoen ved hhv. IgD- og IgE-MGUS kendes ikke [2].

Andre risikomodeller baseret på f.eks. hypogammaglobulinæmi (immunparese), afvigende cytogenetik eller abnorm flowcytometri er ikke prognostisk stærkere end ovennævnte risikoscore. Alder, køn og plasmakoncentration af hhv. albumin, beta-2-mikroglobulin og kreatinin er ikke korreleret til progression [5, 22].

NONMALIGNE KOMPLIKATIONER

M-komponenten eller den monoklonale klon kan optræde vævstoksisk, uden at der er tale om malignitet. Disse nonmaligne komplikationer er ofte autoimmune, som vist i **Tabel 4** [2, 9, 23, 24].

Risikoen er lav, men tilstandene er uden tvivl



Monoklonal gammopati med ubestemt signifikans er karakteriseret af relativt få monoklonale plasmaceller i knoglemarven, som secernerer M-komponent. Tilstanden er almindelig og oftest fredelig, men opfølgning tilrådes pga. risikoen for komplikationer.

underdiagnosticerede. Mistanken bør rejses ved udvikling af autoimmunitet eller usædvanlige sygdomstegn, specielt i huden [23, 24].

Nonmaligne komplikationer kan have overlappende sygdomsbilleder med monoklonal aflejrings sygdom. Dette gælder især ved renal involvering, hvorfor betegnelsen monoklonal gammopati med renal signifikans (MGRS) er begyndt at vinde indpas [24]. MGRS er ikke en del af WHO-klassifikationen fra 2017 [2].

OPFØLGNING

Ved diagnosesamtalen informeres patienterne om varselssymptomer, hvorved de bør søge læge: 1) uventede og konstante smerter (især rygsmerter), hvilket kan være tegn på malign knoglesygdom eller tumorvækst. 2) Skranten eller uventet væggtab over flere uger. Ordet skranten er bevidst uspecifikt, da det omfatter symptomerne på mulig malign organpåvirkning. 3) Udvikling af forstørrede lymfeknuder ved IgM-MGUS.

De fleste patienters forløb i hæmatologisk regi vil herefter kunne afsluttes til videre opfølgning i almen praksis. Det gælder især for patienter uden særlig komorbiditet og med lav eller intermediær progressionsrisiko uden tegn til komplikationer.

Patienterne bør møde til første planmæssige kontrol efter seks måneder og herefter som vist i Tabel 3. Ved opfølgning måles M-komponent i plasma samt hæmatologi, levertal, nyretal og ioniseret calciumniveau. Ved letkæde-MGUS eller MGUS med høj letkædebyrde suppleres med måling af frie lette kæder i plasma samt EKG og UACR; de to sidstnævnte pga. øget risiko for kardiell og renal aflejrings sygdom. Analyserne vurderes som ved udredning [5, 9].

Mistanke om malign progression rejses ved: 1) udvikling af anæmi, nyresygdom, hyperkalcæmi eller knoglesmerter uden anden oplagt forklaring, 2) stigning i M-komponent med ≥ 25%, dog minimum 5 g/l (f.eks. fra 1,3 til 6,3 g/l), 3) stigning i forskellen mellem kappa- og lambdaletkæde med ≥ 25%, dog minimum 100 mg/l (f.eks. fra 50 mg/l til 150 mg/l) eller 4) udvikling af nyresygdom eller hjertesvigt, som bør medføre mistanke om monoklonal aflejrings sygdom.

Disse fund fordrer yderligere udredning, evt. henvisning til en hæmatologisk afdeling [5, 9].

Ved mindre end fem års forventet restlevetid er sandsynligheden for at dø af anden årsag større end risikoen for progression. Det frarådes derfor at kontrollere disse patienter rutinemæssigt [5]. Vejledende gælder det i Danmark kvinder over 89 år, mænd over 87 år samt visse patienter med svær komorbiditet [25].

ASSOCIERET KOMORBITET OG MORTALITET

MGUS er korreleret til øget forekomst af: 1) infektioner, især hos de ca. 30% af patienterne, som har hypo-

gammaglobulinæmi (immunparese). Ved hyppige infektioner kan pneumokokvaccination og evt. også immunglobulinsubstitution være indiceret [5].

2) Osteoporose og vertebrale sammenfald. Ved tegn til osteopeni henvises til dexa-skanning. Osteoporose ved MGUS er at betragte som nonmalign. Videre udredning og profylaktisk behandling bør derfor foregå i almen praksis eller endokrinologisk regi [26]. 3) Venøs og arteriel trombose. Primær antitrombotisk profylakse er dog ikke indiceret pga. lav absolut risiko [27].

Patienter, der har MGUS, lever i gennemsnit fire år kortere end baggrundsbefolkningen. Men da MGUS som regel diagnosticeres hos patienter, som er under udredning pga. anden sygdom, er det uklart, om den højere mortalitet skyldes MGUS i sig selv eller selektionsbias [15, 18].

BEHANDLING

Trods øget morbiditet og mortalitet er MGUS ikke behandlingskrævende. Der er ingen evidens for, at behandling skulle kunne nedsætte risikoen for malign progression. Behandling kan dog være indiceret i sær-

lige tilfælde med aggressive eller invaliderende non-maligne komplikationer. I så fald behandles IgM-MGUS som malignt lymfom og non-IgM-MGUS som myelomatose [5, 9, 23].

PERSPEKTIVER

De allerfleste patienter med M-komponent har MGUS, som langt overvejende forløber fredeligt, og hvor der indtil videre ikke er evidens for primær behandling. Følgelig ville det være uhensigtsmæssigt at screene befolkningen for M-komponent.

Det kan diskuteres, om symptomfrie patienter med en lille IgG-M-komponent (f.eks. < 2 g/l) og normale frie lette kæder overhovedet behøver udredning eller opfølgning. Imidlertid kan selv helt små M-komponenter være udtryk for amyloidose eller andre sjældne og alvorlige komplikationer, som kolleger uden for hæmatologien ikke kan forventes at have samme rutine i. Dansk Myelomatose Studie Gruppe anbefaler derfor, at alle patienterne med påvist M-komponent eller abnorme frie lette kæder enten konfereres med eller henvises til en hæmatologisk afdeling. Desuden giver den

TABEL 4 / Nonmaligne komplikationer til monoklonal gammopati med ubestemt signifikans. Adapteret efter [9, 23, 24], men frasorteret tilstande med Ig-aflejringer, som jf. WHO må henregnes som varianter af de maligne aflejrings sygdomme [2].

Tilstand	Primært påvirkede organsystemer	Klinisk præsentation	Patofysiologi
Autoimmunt insulinsyndrom	CNS	Anfaldsvis hypoglykæmi	Inaktiverende antistof mod insulin
C3-glomerulopati	Nyrer	Hæmaturi, proteinuri	Antistof mod C3-konvertase eller komplementfaktor B, H eller I Medfører glomerulære C3-aflejringer
CANOMAD-syndrom	CNS	Kronisk ataktisk polyneuropati, oftalmoplegi, kuldeagglutinin	Antistof, oftest IgM, mod disialosylgangliosid
Capillary leak syndrome ^a	Kredsløbet	Recidiverende hypovolæmisk shock med generaliseret ødem	Uafklaret
Cutis laxa, erhvervet	Hud	Elastolyse af huden som ved aldring	Uafklaret, som regel IgG
Kryoglobulinæmi type 1	Hud, nyrer, nerver	Akrocyanose, purpura, kutant ulcus, perifer neuropati, artralgi, glomerulonefritis	Udfældning af immunkomplekser medfører hyperviskositet eller vaskulitis
Kuldeagglutinin syndrom	Hud, blod	Akrocyanose, anæmi	Antistof, oftest IgM-kappa, mod erythrocyt-antigenerne Komplementfaktor I medfører komplement-aktivering med C3-positiv hæmolyse
Nekrobiotisk xantogranulom	Hud	Gule-orange elementer eller ulcerationer, evt. med proptose og kardiopulmonal involvering	Uafklaret, som regel IgG
Polyneuropati	Perifere nervesystem	Distal, demyeliniserende, symmetrisk neuropati: sensorisk ataksi, typisk mild motorisk involvering	Antistof, oftest IgM, mod myelinassocieret glykoprotein, gangliosid eller asialo-GM1
Quinckes ødem	Hud	Recidiverende angioødem uden kløe eller urticaria	Antistof mod C1-inhibitor
Schnitzlers syndrom	Hud	Kronisk urticaria, feber, knoglesmerter	Uafklaret, som regel IgM
Skleromyksødem	Hud, led, lunger, CNS	Voksagtige papler eller plaques, ledsmerter, restriktiv lungesygdom, krampeanfald	Uafklaret, som regel IgG-lambda
Sporadic late-onset nemaline myopathy ^a	Muskler	Muskelsvaghed og -atrofi som ofte giver head drop, respirationsinsufficiens og hjertesvigt	Uafklaret
von Willebrands syndrom, erhvervet	Hud, slimhinder	Øget tendens til blå mærker og slimhindeblødninger, evt. led- og muskelblødninger	Inaktiverende antistof mod vWF, ledsagende faktor VIII-mangel

CNS = centralnervesystemet; GM = gangliosid monosialsyre; Ig = immunglobulin; vWF = von Willebrand-faktor.

a) I fravær af entydigt dansk navn er engelsk navn bragt.

gældende prognosemodel ikke sikkerhed for, at disse patienter reelt har mindre progressionsrisiko, end hvis M-komponenten var f.eks. 14 g/l, som alt andet lige også grupperes som lavrisiko.

Med gradvist flere ældre i befolkningen og et øget politisk fokus på tidlig opsporing af kræft risikerer indsatsen over for MGUS-patienterne at dræne ressourcer fra de behandlingskrævende patienter. Der er således behov for løbende opmærksomhed på, hvorledes udrednings- og opfølgingsprogrammerne justeres, så patienter uden komplikationer tilbydes et forsvarligt minimum af undersøgelser og kontrolbesøg.

SUMMARY

Niels Emil Ulrich Hermansen, Trine Silkjær, Charlotte Toftmann Hansen, Thomas Granum Aagaard & Henrik Gregersen:

Monoclonal gammopathy of undetermined significance
Ugeskr Læger 2020;182:Vo8190,428

This review summarises the work-up of patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). In persons above 70 years of age, around 5% have MGUS, a premalignant state with a monoclonal plasma immunoglobulin or light chain (M protein) in blood and/or urine. Continuous follow-up is recommended due to a risk of malignant progression of around 1% per year. Immunoglobulin M MGUS primarily progresses to Waldenström's macroglobulinaemia, whereas non-immunoglobulin M MGUS typically progresses to multiple myeloma or amyloid light-chain amyloidosis. Treatment is unnecessary unless in rare cases of severe non-malignant complications. Screening is not advised.

KORRESPONDANCE: Niels Emil Ulrich Hermansen.
E-mail: hermansen@dadlnet.dk

ANTAGET: 8. januar 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 2. marts 2020

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSE: Henrik Birn, Institut for Biomedicin, Aarhus Universitet, takkes for samarbejde om udredningsprogram vedrørende urin.

LITTERATUR

1. Diagnostisk pakkeforløb for patienter med uspecifikke symptomer på alvorlig sygdom, der kunne være kræft. Sundhedsstyrelsen, 2016: 1-23.
2. McKenna RW, Kyle RA, Kuehl WM et al. Plasma cell neoplasms. I: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al, red. WHO Classif Tumours Haematop Lymphoid Tissues Revised 4t. International Agency for Research on Cancer (IARC), 2017:241-58.
3. Cook JR, Swerdlow SH, Sohani AR et al. IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. I: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al, ed. WHO Classif Tumours Haematop Lymphoid Tissues Revised 4t. International Agency for Research on Cancer (IARC), 2017: 236.
4. Landgren O, Gridley G, Turesson I et al. Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple

- myeloma among African American and white veterans in the United States. *Blood* 2006;107:904-6.
5. van de Donk NWCJCJ, Palumbo A, Johnsen HE et al. The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network. *Haematologica* 2014;99:984-96.
6. BEK nr 1049 af 12/08/2018: Bekendtgørelse om lægers anmeldelse til Cancerregisteret af kræftsygdomme m.v. Sundheds- og Ældreministeriet, 2018.
7. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:e538-48.
8. Diagnostik og behandling af myelomatose – retningslinje 2017. Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG), 2018.
9. Go RS, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2018;131:163-73.
10. Kronisk nyresygdom: analysemetoder og klinisk evaluering. Rekommandationer for vurdering af glomerulær filtrationsrate og albuminuri. Dansk Nefrologisk Selskab, Dansk Pædiatrisk Selskab, Dansk Selskab for Klinisk Biokemi, 2015.
11. Katzmann JA, Dispenzieri A, Kyle RA et al. Elimination of the need for urine studies in the screening algorithm for monoclonal gammopathies by using serum immunofixation and free light chain assays. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1575-8.
12. Rekommandationer for diagnostik og behandling af: lymfoplasmacytært lymfom/ Waldenström's macroglobulinæmi. Dansk Lymfom Gruppe (DLG), Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG), 2017.
13. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol* 2019;20:e302e312.
14. Mangiacavalli S, Cocito F, Pochintesta L et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a new proposal of workup. *Eur J Haematol* 2013;91:356-60.
15. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005;106:812-7.
16. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet* 2010;375:1721-8.
17. Mullikin TC, Rajkumar SV, Dispenzieri A et al. Clinical characteristics and outcomes in biconal gammopathies. *Am J Hematol* 2016;91: 473-5.
18. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM et al. Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2018;378:241-9.
19. Kyle RA. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2003;102:3759-64.
20. Eisele L, Dürig J, Hüttmann A et al. Prevalence and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance and light-chain MGUS in Germany. *Ann Hematol* 2012;91:243-8.
21. Kyle RA, Rajkumar SV, Therneau TM et al. Prognostic factors and predictors of outcome of immunoglobulin M monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Clin Lymphoma* 2005;5:257-60.
22. Sandecká V, Hájek R, Pour L et al. A first Czech analysis of 1887 cases with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Eur J Haematol* 2017;99:80-90.
23. Fermand JP, Bridoux F, Dispenzieri A et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood* 2018;132:1478-85.
24. Leung N, Bridoux F, Batuman V et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:45-59.
25. Danmarks Statistik. HISB8: Dødelighedstavle (2-års tavler) efter køn, alder og dødelighedstavle 2017-18. Statistikbanken, 2019.
26. Kristinsson SY, Tang M, Pfeiffer RM et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of skeletal fractures: a population-based study. *Blood* 2010;116:2651-5.
27. Bida JP, Kyle RA, Therneau TM et al. Disease associations with monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study of 17,398 patients. *Mayo Clin Proc* 2009;84:685-93.