
Monoklonal gammopati av klinisk betydning

KLINISK OVERSIKT

GEIR E. TJØNNFJORD

gtjonnfj@ous-hf.no

Avdeling for blodsykdommer

Kreftklinikken

Oslo universitetssykehus

og

K.G. Jebsen-senter for B-cellekreft

Institutt for klinisk medisin

Universitetet i Oslo

Han har bidratt med ideen til manuskriptet, litteratursøk og skrivingen av det første utkastet til manuskriptet.

Geir E. Tjønnfjord er avdelingsleder og professor.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

FREDRIK H. SCHJESVOLD

Avdeling for blodsykdommer

Kreftklinikken

Oslo universitetssykehus

og

K.G. Jebsen-senter for B-cellekreft

Institutt for klinisk medisin

Universitetet i Oslo

Han har bidratt med ideen til manuskriptet, litteratursøk samt revisjon og endelig utforming av manuskriptet.

Fredrik H. Schjesvold er overlege og leder av Oslo myelomatosesenter.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

NINA GULBRANDSEN

Avdeling for blodsykdommer

Kreftklinikken

Oslo universitetssykehus

Hun har bidratt med ideen til manuskriptet, litteratursøk samt revisjon og endelig utforming av manuskriptet.

Nina Gulbrandsen er seksjonsleder og tilknyttet Oslo myelomatosesenter.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ANN KRISTIN KVAM

Avdeling for blodsykdommer

Kreftklinikken

Oslo universitetssykehus

Hun har bidratt med ideen til manuskriptet, litteratursøk samt revisjon og endelig utforming av manuskriptet.

Ann Kristin Kvam er overlege og tilknyttet Oslo myelomatosesenter.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Monoklonal gammopati er hyppig og kan være assosiert med alvorlig sykdom, men målrettet behandling kan gi betydelig helsegevinst. Det er godt kjent at funn av monoklonal gammopati bør føre til en vurdering om pasienten kan ha myelomatose eller annen B-lymfoproliferativ sykdom, men at det monoklonale immunglobulinet direkte kan føre til sykdom, er langt mindre kjent.

Monoklonal gammopati er definert ved funn av monoklonalt immunoglobulin (M-komponent) i plasma eller urin produsert av en B-celleklon. De klonale cellene er som oftest plasmaceller dersom M-komponenten er immunoglobulin G (IgG), IgA, IgD eller kun kappa eller lambda-lettkjeder og modne B-celler ved IgM. Ved funn av monoklonal gammopati må man utelukke myelomatose eller annen B-cellesykdom fordi det ofte vil være indikasjon for behandling. De fleste pasientene som får påvist monoklonal gammopati, får imidlertid diagnosen monoklonal gammopati med usikker klinisk betydning (MGUS). Diagnostiske kriterier er vist i tabell 1 (tilgjengelig på nett) (1). De senere årene har det vært økende fokus på at selv små kloner kan gi sykdom og organskade, dvs. monoklonal gammopati av klinisk betydning. Dette er sykdomsbilder som er underdiagnostisert, og dermed også underbehandlet. Det er monoklonal gammopati av klinisk betydning som er fokus for denne artikkelen.

Tabell 1

International Myeloma Working Group-kriterier for monoklonal gammopati av usikker klinisk betydning (1). Tabellen angir kriteriene som skiller monoklonal gammopati av usikker klinisk betydning fra klinisk veldefinert sykdom ved non-IgM og lettjede monoklonal gammopati myelomatose eller immunglobulinrelatert amyloidose (AL-amyloidose) og ved IgM monoklonal gammopati, Waldenströms makroglobulinemi eller non-Hodgkin lymfom.

	Definerende element	Progresjonsrate	Sykdom ved progresjon
Non-IgM monoklonal gammopati av usikker betydning	Plasma M-komponent < 30 g/L Klonal plasmacelle i benmargen < 10 % Fravær av organskade som hyperkalsemi, nyresvikt, anemi, osteolytiske skjelettlesjoner og amyloidose pga. lette kjeder	1 % per år	Solitært myelom, myelomatose eller immunglobulinrelatert amyloidose
IgM monoklonal gammopati av usikker betydning	Plasma M-komponent < 30 g/L Klonale B-celler i benmargen < 10 % Fravær av anemi, konstitusjonelle symptomer, hyperviskositet, lymfeknutesvulst, hepatosplenomegali eller annen organskade som kan tilskrives den lymfoproliferative sykdommen	1,5 % per år	Waldenströms makroglobulinemi, marginalsone lymfom, andre NH-lymfomer, immunglobulinrelatert amyloidose
Lettkjede monoklonal gammopati av usikker betydning	Abnorm kappa/lambda-ratio (< 0,26 eller > 1,65) Økt mengde av den aktuelle lettjeden Ikke påvist tung kjede ved immunfiksasjon Fravær av organskade som hyperkalsemi, nyresvikt, anemi, osteolytiske skjelettlesjoner og amyloidose pga. lettjeder	0,3 % per år	Myelomatose (lettjede sykdom), immunglobulinrelatert amyloidose

Artikkelen er basert på forfatterens mangeårige erfaring med sykdommer med monoklonal gammopati og et begrenset litteratursøk i PubMed.

Forekomst av monoklonal gammopati

Alle leger som driver klinisk virksomhet, vil møte pasienter med monoklonal gammopati. I en prospektiv norsk studie på 1980-tallet var insidensen 16/100 000 innbyggere/år (2). Rundt 40 % av de som fikk påvist monoklonal gammopati, tilfredsstilte de diagnostiske kravene for myelomatose. De øvrige ble diagnostisert med monoklonal gammopati av usikker klinisk betydning. M-komponenter av IgM-isotype var ikke inkludert. I en populasjonbasert studie fra Minnesota der mange innbyggere er av skandinavisk avstamning, ble monoklonal gammopati av usikker betydning påvist hos 3,2 % av alle som var 50 år eller eldre, 5,3 % av alle som var 70 år eller eldre og 7,5 % av alle som var 85 år eller eldre (3). M-komponent av IgG-isotype var vanligst. Det anslås at transformasjonsraten fra MGUS-tilstanden til myelomatose er én prosent per år (3), og i prinsippet vil alle som utvikler myelomatose, ha gjennomgått en fase med monoklonal gammopati av usikker klinisk betydning (1, 4). Sammenholder vi disse studiene med oppdaterte data fra Kreftregisteret om insidens av myelomatose, er prevalensen av monoklonal gammopati sannsynligvis av størrelsesorden 650–700/100 000 innbyggere i Norge (5).

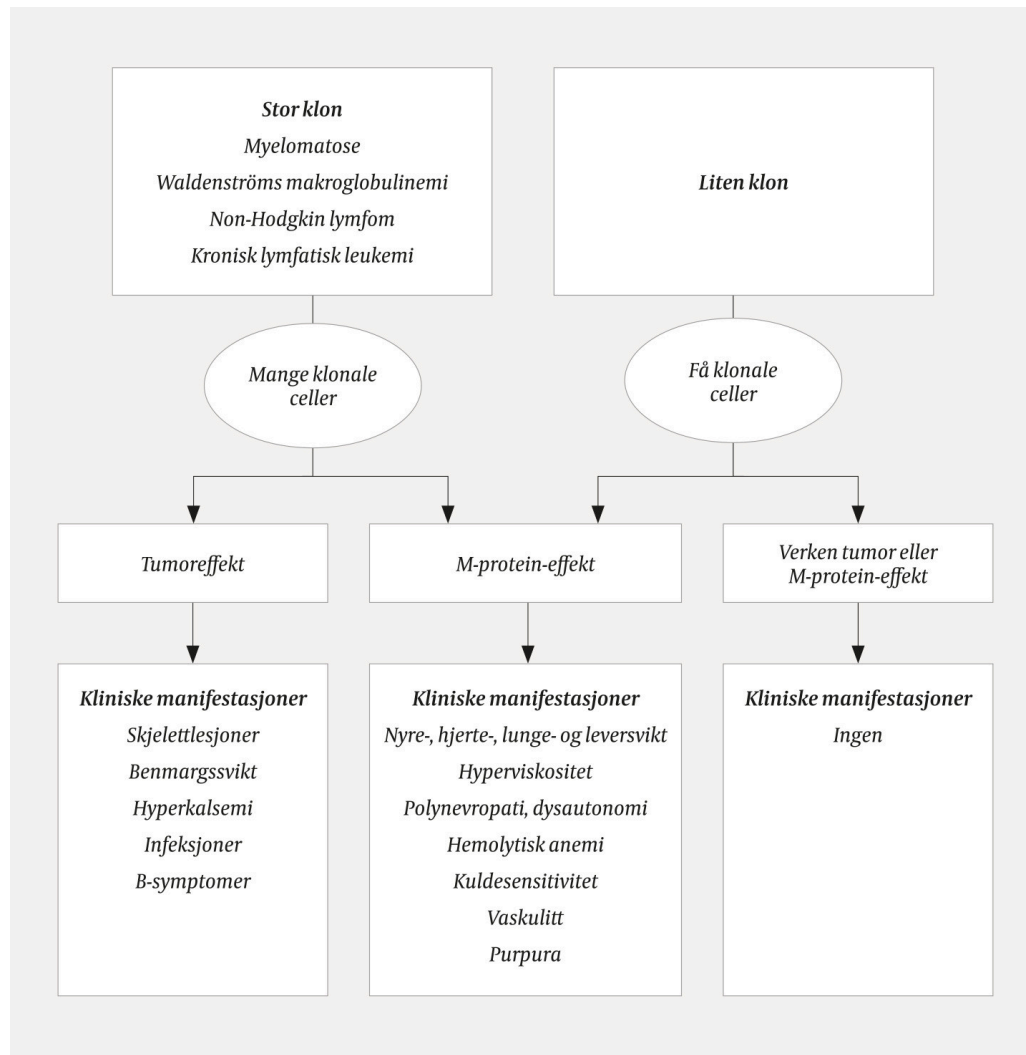
Progresjon til myelomatose eller annen B-cellessykdom

Monoklonal gammopati av usikker klinisk betydning betraktes som en forløper for myelomatose eller annen B-celle-sykdom, og progresjonsraten er én prosent per år (1, 4). M-komponent > 15 g/L, annen isotype enn IgG og abnorm kappa/lambda-ratio er viktige risikofaktorer for progresjon (6). Sannsynligheten for utvikling av malign B-celle-sykdom i løpet av 20 år er 58 % blant personer med alle tre risikofaktorer, 37 % ved to risikofaktorer, 21 % ved én risikofaktor og 5 % uten risikofaktorer. Pasienter med monoklonal gammopati som følges med regelmessige kontroller, får færre alvorlige komplikasjoner av B-cellessykdommen, og de lever lenger (7).

Sykdomsfremkallende monoklonale gammopatier

De senere årene har det vært fokus på at selv svært små B-cellekloner kan produsere immunglobuliner som forårsaker alvorlig organskade. Det monoklonale immunoglobulinet kan presipitere eller avleires i ulike organer, ha immunologiske egenskaper (antistoffaktivitet mot autoantigener) eller indusere produksjon av kjemokiner, cytokiner eller vekstfaktorer – altså at M-komponenten er sykdomsfremkallende (8). Tilstander med slik patogenese kalles M-komponentrelatert sykdom, og M-komponenten betegnes monoklonal gammopati av klinisk betydning (MGCS) (Figur 1). Monoklonal gammopati er beskrevet assosiert med mer enn 130 ulike sykdommer, men fordi prevalensen

av monoklonal gammopati er så høy, er det nok ofte snakk om koinsidens og ikke kausalitet (9). Ramme 1 viser noen av de vanligste sykdommene der M-komponenten er sentral i den patogenetiske mekanismen.



Figur 1 Monoklonal gammopati med klinisk betydning. Ved B-celle-neoplasier er den kliniske fenotypen dominert av effekten ved ekspansjon av den maligne klonen, men M-komponenten kan også bidra til fenotypen. Ved små B-cellekloner som ikke kvalifiserer til en spesifikk malignitetsdiagnose, er det M-komponenten som bestemmer den kliniske fenotypen.

Ramme 1 M-komponent-relaterte sykdommer (19). Tabellen beskriver de tre hovedmåtene monoklonal gammopati av klinisk betydning kan gi sykdomsmanifestasjoner og gir eksempler på velbeskrevne sykdomsbilder assosiert med de ulike sykdomsmekanismene.

Sykdom forårsaket av avleiring eller presipitering av M-komponenten

AL amyloidose (lettkjede amyloidose)

Lettkjedeavleiringssykdom

Lett- og tungkjedeavleiringssykdom

Tungkjedeavleiringssykdom

Kryoglobulinemi type I (intravaskulær presipitasjon med vaskulitt og nekrose)
«Crystal-storing» histiocytose (akkumulering av immunoglobulin som krystaller i histiocytter)

Sykdom forårsaket av M-komponent med antistoffaktivitet

Kryoglobulinemi type II (immunkomplekser av IgM og IgG med vaskulitt)

Kronisk kuldeagglutinin sykdom (hemolytisk anemi og akrocyanose)

Polyneuropatier (polyneuropatier assosiert med anti-myelinassosiert glykoprotein antistoffer eller anti-disialosyl antistoffer)

Nyresykdommer (proliferativ glomerulonefritt, C3 glomerulopati)

Sykdom der M-komponent induserer kjemokiner, cytokiner eller vekstfaktorer

POEMS-syndrom (polyneuropati, organomegali, endokrinopati, M-komponent, hudaffeksjon)

Schnitzlers sykdom (inflammasjon, urtikaria, M-komponent)

Monoklonal gammopati-assosiert scleromyxødem

TEMPI syndrom (teleangiektasier, erythrocytose, M-komponent, perinefrisk væske, pulmonal shunting)

Pyoderma gangrenosum (ulcerativ dermatose og M-komponent)

Nekrobiotisk xantogranulomatose (utslett i form av non-Langerhanske celle-histocytose (oftest periorbital) og M-komponent)

Sykdommer forårsaket av avleiring av monoklonalt immunoglobulin

Amyloid avleiringssykdom

Amyloidose er en fellesbetegnelse for sykdommer karakterisert ved at løselige proteiner aggregerer og danner ikke-løselige amyloidfibriller. Mer enn 30 forskjellige proteiner kan forårsake amyloidutfellinger (10). Aggregater av kappa- eller lambda-lettkjeder (AL-amyloidose) er den vanligste formen for systemisk amyloidose i den vestlige verden. Insidensen er 1–2/100 000 individer/år (11, 12). M-komponenten og den tilhørende plasmacelleklonen er vanligvis meget beskjeden, men AL-amyloidose forekommer også hos pasienter med myelomatose (Figur 1).

De kliniske manifestasjonene ved AL-amyloidose er snikende, uspesifikke og avhenger av hvilket organ som først og fremst er affisert. Nyrene (74 %), hjertet (60 %), leveren (27 %), det perifere (22 %) og det autonome nervesystemet (18 %) er hyppigst involvert (11).

Histologisk undersøkelse er absolutt nødvendig for å stille diagnosen. Skjærebiopsi av abdominalt underhudsfett er ufarlig, rask, billig og sensitiv (87 %). Direkte organbiopsi har høyest sensitivitet og spesifisitet, men er forbundet med en viss blødningsrisiko, spesielt lever- og nyrebiopsi.

Hjertebiopsi kan være aktuelt om andre undersøkelser ikke har vært konklusive, og mistanken om kardial amyloidose er høy. Når det er påvist amyloidose i biopsien, må utredningen suppleres med karakterisering av hvilken type amyloid som foreligger. For å stille diagnosen AL-amyloidose må man påvise organskade forenlig med amyloidose, lett kjeder i amyloidet og klonale B-celler i benmargen (1).

Ikke-amyloid avleiringssykdom

Ikke-amyloid avleiringssykdom omfatter tre sjeldne sykdomsentiteter (ramme 1): lett kjede-, tungkjede- og lett- og tungkjedeavleiringssykdom (13).

Avleiringene består som oftest av kappa-lett kjeder, og nyreaffeksjon ses nesten alltid. Proteinuri av nefrotisk størrelsesorden er vanlig, og albumin er hovedbestanddelen, selv om lette kjeder alltid kan påvises. Over 50 % av pasientene tilfredsstiller de diagnostiske kriteriene for myelomatose.

Diagnosen stilles ved immunhistokjemisk og elektronmikroskopisk undersøkelse av nyrebiopsi.

I sjeldne tilfeller kan avleiringene forårsakes av tungkjeder, vanligvis γ -kjeder. Også ved avleiring av tunge immunglobulinkjeder, er det nyrene som primært affiseres.

Kryoglobulinemi type I

Kryoglobuliner er immunglobuliner som presipiterer eller danner en gel ved temperaturer $< 37^{\circ}\text{C}$ og som løses opp igjen ved oppvarming. Ved kryoglobulinemi type I er sykdomsmanifestasjonene betinget av temperaturavhengig presipitasjon av monoklonalt immunglobulin, vanligvis IgG-isotype. Kuldeintoleranse med Raynauds fenomen, akrocyanose, nekrose på ekstremitetene, kuldeurtikaria og nyresvikt er de vanligste sykdomsmanifestasjonene (8).

Sykdommer forårsaket av monoklonalt immunglobulin med antistoffaktivitet

M-komponenter, spesielt av IgM-typen, kan ha antigenbindende egenskaper som er rettet mot autologe antigener. Disse autoantistoffene er kuldeagglutinerer, kryoglobuliner og antinevralt antistoffer. Det er de autoreaktive egenskapene til det monoklonale immunglobulinet som bestemmer klinikk og sykdomsforløp (ramme 1).

Kronisk kuldeagglutininsykdom

Kuldeagglutinerer er autoantistoffer med spesifisitet for erytrocyttantigener, og monoklonale kuldeagglutinerer er nesten alltid av IgM-type og har kappa-lett kjede (14). Kuldeagglutininene forårsaker komplementavhengig immunmediert hemolyse og kuldeavhengige vaskulære manifestasjoner.

IgM-antistoffene binder antigener på overflaten av røde blodlegemer i akrale deler av kroppen ved temperatur < 37 °C. Det er bakgrunnen for akrocyanosen og Raynauds fenomen. Komplement rekrutteres, og det fører til intra- og ekstravaskulær hemolyse. Direkte antiglobulintest er positiv med anti-C3d antistoff, men negativ eller bare svakt positiv med anti-IgG-antistoff. Kuldeagglutinintiter er > 64 ved 4 °C, og som oftest er komplementfaktorene C3 og C4 subnormale som uttrykk for vedvarende komplementforbruk (14).

Ved målrettet undersøkelse kan man i de fleste tilfellene påvise klonal B-cellessykdom i beinmargen (15, 16).

Kryoglobulinemi type II

Kryoglobulinemi type II er forårsaket av monoklonalt IgM i kompleks med polyklonalt IgG. M-komponenten er i dette tilfellet et autoantistoff med spesifisitet mot F_C-delen av IgG (17). IgM-IgG immunkompleksene deponeres i veggen på små blodkar. Komplement aktiveres og forårsaker en systemisk vaskulitt. De kliniske manifestasjonene ved kryoglobulinemi type II er purpura, artralgi, leveraffeksjon, nyreaffeksjon, nevropati og vaskulitt. Det er liten sammenheng mellom mengden kryoglobuliner og sykdommens alvorlighetsgrad. Derimot er kryoglobulinets termiske amplitude avgjørende.

Polynevropati

Polynevropatier forekommer hyppig hos pasienter med monoklonal gammopati, særlig ved M-komponenter av IgM-isotype. M-komponenten har spesifisitet for myelin eller andre komponenter som er spesifikke for nervevev. Antistoffaktivitet mot myelinassosiert glykoprotein sees hos ca. 50 % av pasientene med polynevropati og monoklonal gammopati av IgM-isotype (18). Antistoffaktivitet mot gangliosider med disialosylgrupper er en sjeldnere årsak. Polynevropati forekommer også ved andre sykdommer assosiert med monoklonale gammopatier, slik som kryoglobulinemi og AL-amyloidose, men mekanismen i disse tilfellene er sannsynligvis ikke betinget i spesifikke antistoffaktivitet.

Nyresykdom assosiert med monoklonal gammopati

Avleiringssykdommer som omtalt ovenfor er de hyppigste årsakene til nyreskade forbundet med M-komponenter, men andre varianter forekommer. Ved proliferativ glomerulonefritt er det M-komponent (vanligvis IgG3) og komplement nedslag i glomerulære kapillærer og mesangium (19). C3 glomerulopati er assosiert med monoklonalt IgG. Histologisk ses glomerulært nedslag av C3 uten immunoglobulin nedslag (19). Monoklonal gammopati er ikke alltid et tilfeldig funn ved nyresvikt. Det kan derimot være en kausal sammenheng som skissert ovenfor og dermed være av stor behandlingmessig betydning. Nyrebiopsi er nødvendig for å avklare årsakssammenhengen.

Sykdommer forårsaket av kjemokin-, cytokin- eller

vekstfaktorsekresjon

POEMS-syndrom

POEMS-syndrom betegner et sykdomsbilde med polynevropati, organomegali, endokrinopati, M-komponent og hudforandringer. M-komponenten benytter nesten alltid lambda-lettkjeder, og det er en klar overrepresentasjon av IgA-isotype. Et karakteristisk trekk ved sykdomsbildet er betydelig økt nivå av «vascular endothelial growth factor» (VEGF). Økt VEGF-sekresjon synes å være av patogenetisk betydning (8, 20). VEGF-nivået korrelerer med sykdomsaktivitet og kan brukes til å vurdere behandlingsrespons. Flere sykdomsbilder er beskrevet, hvor økt cytokinsekresjon er sentralt i patogenesen (ramme 1).

Behandling

Omfanget og alvorlighetsgraden av sykdomsmanifestasjonene er avgjørende for hvorvidt det er indikasjon for behandling. Det må gjøres en nytterisikovurdering med hensyn til hvilke(t) organ(er) som er involvert, og hva som er det naturlige sykdomsforløpet. Videre er det en forutsetning at det er sannsynliggjort – aller helst påvist – en kausal sammenheng mellom M-komponenten og sykdomsmanifestasjonene. Immunmodulerende behandling som kortikosteroider, azatioprin og metotreksat har vanligvis liten eller ingen effekt (8, 14, 19, 21).

Behandling rettet mot de klonale B-cellene som er ansvarlige for M-komponentproduksjonen har derimot vist seg effektiv (19, 21, 22). Ved monoklonalt IgM er de klonale cellene CD20+ B-celler. Vi har vist at rituksimabbasert kjemoimmunterapi har høy responsrate og resulterer i svært langvarige remisjoner ved kronisk kuldeagglutininsykdom (21). Dersom det monoklonale immunglobulinet er av ikke-IgM-type, er de klonale B-cellene oftest plasmaceller, og behandling som ved myelomatose har vist seg effektiv (22). AL-amyloidose er den hyppigst forekommende sykdomsentiteten, og det er utarbeidet et eget nasjonalt handlingsprogram som beskriver diagnostikk og behandlingen (23).

Monoklonal gammopati av klinisk betydning er en underdiagnostisert tilstand som følgelig også er underbehandlet. Hovedbudskapet med artikkelen er å få flere norske leger til å tenke på muligheten for monoklonal gammopati av klinisk betydning når M-komponent påvises hos en pasient som har kliniske symptomer de ikke har funnet en god forklaring på. Måltrettet behandling kan være svært effektiv såfremt behandling gis før det utvikles alvorlig og irreversibel organskade. Utredningen er en oppgave for spesialisthelsetjenesten, men det er avgjørende at fastlegene tenker på muligheten for monoklonal gammopati av klinisk betydning og henviser pasienten.

Artikkelen er fagfellevurdert.

LITTERATUR

1. 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. [PubMed][CrossRef]
2. Wisløff F, Andersen P, Andersson TR et al. Has the incidence of multiple myeloma in old age been underestimated? The myeloma project of health region I in Norway. I. *Eur J Haematol* 1991; 47: 333–7. [PubMed][CrossRef]
3. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006; 354: 1362–9. [PubMed][CrossRef]
4. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 2009; 113: 5412–7. [PubMed][CrossRef]
5. Kreftregisterets årsrapport for lymfoide maligniteter. Oslo: Kreftregisteret, 2018. <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Arsrapport-fra-kvalitetsregistrene/Arsrapport-for-lymfom-og-KLL/> Lest 1.3.2021.
6. 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. [PubMed][CrossRef]
7. Go RS, Gundrum JD, Neuner JM. Determining the clinical significance of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a SEER-Medicare population analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015; 15: 177–186.e4. [PubMed][CrossRef]
8. Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood* 2006; 108: 2520–30. [PubMed][CrossRef]
9. 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. [PubMed][CrossRef]
10. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN et al. Nomenclature 2014: Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid* 2014; 21: 221–4. [PubMed][CrossRef]
11. Kyle RA, Linos A, Beard CM et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood* 1992; 79: 1817–22. [PubMed][CrossRef]
12. Hemminki K, Li X, Försti A et al. Incidence and survival in non-hereditary amyloidosis in Sweden. *BMC Public Health* 2012; 12: 974. [PubMed][CrossRef]
13. Buxbaum J, Gallo G. Nonamyloidotic monoclonal immunoglobulin deposition disease. Light-chain, heavy-chain, and light- and heavy-chain

deposition diseases. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13: 1235–48. [PubMed][CrossRef]

14. Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. *Haematologica* 2006; 91: 460–6. [PubMed]
15. Randen U, Trøen G, Tierens A et al. Primary cold agglutinin-associated lymphoproliferative disease: a B-cell lymphoma of the bone marrow distinct from lymphoplasmacytic lymphoma. *Haematologica* 2014; 99: 497–504. [PubMed][CrossRef]
16. Berentsen S, Malecka A, Randen U et al. Cold agglutinin disease: where do we stand, and where are we going? *Clin Adv Hematol Oncol* 2020; 18: 35–44. [PubMed]
17. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33: 355–74. [PubMed][CrossRef]
18. Dalakas MC. Advances in the diagnosis, immunopathogenesis and therapies of IgM-anti-MAG antibody-mediated neuropathies. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11: 1756285617746640. [PubMed][CrossRef]
19. Ferman J, Bridoux F, Dispenzieri A et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood* 2018; 132: 1478–85. [PubMed][CrossRef]
20. Li J, Huang Z, Duan MH et al. Characterization of immunoglobulin λ light chain variable region (IGLV) gene and its relationship with clinical features in patients with POEMS syndrome. *Ann Hematol* 2012; 91: 1251–5. [PubMed][CrossRef]
21. Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S et al. Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients. *Blood* 2020; 136: 480–8. [PubMed][CrossRef]
22. Gertz MA, Dispenzieri A. Systemic amyloidosis recognition, prognosis, and therapy: A systematic review. *JAMA* 2020; 324: 79–89. [PubMed][CrossRef]
23. Norsk selskap for hematologi. Handlingsprogram. <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/Norsk-selskap-for-hematologi/handlingsprogram/> Lest 1.3.2021.

Publisert: 24. september 2021. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.20.0981
Mottatt 30.11.2020, første revisjon innsendt 7.3.2021, godkjent 10.5.2021.
Publisert under åpen tilgang CC BY-ND. Lastet ned fra tidsskriftet.no 2. juli 2026.