

Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz bei rheumatologischen Erkrankungen

Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance in Rheumatic Diseases

Autoren

Marc Schmalzing¹, Stefan Knop²

Institute

- 1 Department of Internal Medicine II, Rheumatology/ Clinical Immunology, University of Würzburg, Würzburg
- 2 Department of Internal Medicine II, Hematology, University of Würzburg, Würzburg

Schlüsselwörter

Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz, rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom, Basistherapie

Key words

monoclonal gammopathy of undetermined significance, rheumatoid, arthritis, Sjögren's syndrome, disease-modifying antirheumatic drugs

Online publiziert 22.10.2020

Bibliografie

Akt Rheumatol 2020; 45: 544–549

DOI 10.1055/a-1248-8981

ISSN 0341-051X

© 2020, Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. Marc Schmalzing

Internal Medicine

University Hospital

Oberduerrbacher Straße 6

97080 Würzburg

Deutschland

Tel.: 0931 201 40905, Fax: 0931 201 640100

schmalzing_m@ukw.de

ZUSAMMENFASSUNG

In der rheumatologischen Praxis wird eine monoklonale Gammopathie (MGUS) häufig als Zufallsbefund entdeckt. Meist handelt es sich um einen Laborbefund ohne Krankheitswert, diese Fälle werden als monoklonale Gammopathien unklarer Signifikanz (MGUS) bezeichnet. Für mehrere rheumatisch-entzündliche Systemerkrankungen ist ein erhöhtes Risiko für MGUS bekannt. Aus einer MGUS kann sich ein multiples Myelom, eine primär systemische Amyloidose oder eine andere lymphatische Neoplasie entwickeln. Die relevanten Krankheitsdefinitionen werden genannt und es werden Algorithmen aufgezeigt, um eine monoklonale Gammopathie weiter abzuklären und abhängig vom Progressionsrisiko Verlaufskontrollen vorzunehmen. Die Erkenntnisse darüber, ob rheumatologische Therapien Einfluss auf das Progressionsrisiko haben, sind bislang begrenzt.

ABSTRACT

In rheumatology practice, monoclonal gammopathy of undetermined significance is a common incidental finding. Most often, gammopathies are benign in nature and lack associated symptoms. For this phenomenon, the term “monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)” has been coined. Several rheumatic inflammatory diseases are known to be associated with an elevated risk of MGUS. MGUSs may evolve into multiple myeloma, systemic light-chain amyloidosis or other lymphatic malignancies. This article provides relevant definitions of disease entities and highlights algorithms for further diagnostic work-up and follow-up for monoclonal gammopathy.

Die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und das Multiple Myelom (MM) stellen die häufigsten klonalen Veränderungen aus dem hämatologischen Formenkreis dar, mit denen der Rheumatologe konfrontiert wird. Die in der rheumatologischen Praxis regelmäßig durchgeführte Elektrophorese deckt eine monoklonale Gammopathie oft als Zufallsbefund auf, deren weitere Abklärung Gegenstand von dezidierten Empfehlungen der hämato-

onkologischen Fachgesellschaft ist. Ebenso wird in der rheumatologischen Praxis aktiv nach der monoklonalen Gammopathie gefahndet, wenn eine möglicherweise assoziierte Erkrankung (z. B. eine Polyneuropathie) vorliegt. Für mehrere rheumatisch-entzündliche Entitäten ist eine Erhöhung des Risikos für eine MGUS beschrieben, so dass dem Rheumatologen nicht selten die Aufgabe zukommt, die monoklonale Gammopathie im Hinblick auf Progres-

sion in ein Multiples Myelom oder eine sonstige gammopathie-assoziierte Erkrankung im Verlauf zu kontrollieren. Auch die Entwicklung einer Leichtketten-Amyloidose ist möglich, deren Manifestationen möglicherweise differentialdiagnostisch schwierig von rheumatisch-entzündlichen Manifestationen zu trennen sind. Von großem Interesse ist die Frage, inwieweit sich eine rheumatologische Therapie ungünstig auf das Progressionsrisiko einer MGUS hin zu einer behandlungsbedürftigen Systemerkrankung auswirkt.

Bei der Pathogenese der MGUS oder ihrer malignen Folgeerkrankungen spielen die zunehmende Kumulation von genetischen Aberrationen, das Wechselspiel mit dem Mikromilieu im Knochenmark sowie Immunevasion der Tumorzellen eine Rolle. In diesem Zusammenhang sei auf exzellente Übersichtsarbeiten verwiesen [1–2].

Definitionen

Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)

Die MGUS ist definiert durch den laborchemischen Nachweis kompletter oder inkompletter, monoklonaler Immunglobuline im Serum von Personen ohne klinische Symptomatik. Die monoklonalen Immunglobuline (Ig) sind (in der Regel nur, wenn intakte Igs sezerniert werden) als sogenanntes „Paraprotein“ oder M-Protein in der Serumelektrophorese nachweisbar [3].

Je nach sezerniertem Immunglobulin oder Immunglobulinanteil werden 3 Formen unterschieden:

- IgM-MGUS
- Non-IgM-MGUS
- Leichtketten-MGUS

Diese unterscheiden sich darin, in welche Erkrankung sie sich entwickeln können und wie hoch das jeweilige Progressionsrisiko ist. Die Definitionen, das Progressionsrisiko und Komplikationen werden in ► **Tab. 1** (adaptiert nach [3]) zusammengefasst. Die Definitionen dienen zur Abgrenzung gegen die Erkrankungen, die aus dem MGUS hervorgehen können. Das monoklonale Immunglobulin oder die Leichtketten sollen im Serum bestimmte Werte nicht überschreiten, der Infiltrationsgrad durch Plasmazellen soll im Knochenmark nicht fortgeschritten sein und es sollen sich keine Hinweise auf typische Organschäden eines Multiplen Myeloms, auf ein Lymphom oder auf eine Amyloidose zeigen.

Die MGUS hat per se keinen Krankheitswert. Sie kann aber die Vorstufe einer malignen lymphoproliferativen Erkrankung (Multiples Myelom, Morbus Waldenström, Non Hodgkin-Lymphom) oder Ursache einer primär systemischen (AL-, Leichtketten-) Amyloidose sein.

Von einer Monoklonalen Gammopathie mit renaler Signifikanz (MGRS) spricht man, wenn das Paraprotein einer Schädigung der Niere führt. Die Pathomechanismen können dabei mannigfaltig sein: Nicht nur die Amyloidose, sondern auch die kryoglobulinämische Vaskulitis, die Glomerulonephritis oder die Monoklonale Immunglobulinablagerungskrankheit können vorliegen [1].

Abgrenzung vom smoldering multiple myeloma (SMM) und vom Multiplen Myelom (MM)

Smoldering Myeloma (SM)

Das SM ist definiert durch ein Paraprotein im Serum von ≥ 30 g/l und/oder 10 bis 60 % klonale Plasmazellen im Knochenmark sowie die Abwesenheit von Kriterien, die ein Multiples Myelom definieren, insbesondere das Fehlen von Endorganschäden.

Multiples Myelom (MM)

Seit langem orientierte man sich bei der Definition des Multiplen Myeloms und damit bei der Therapieindikation an den sogenannten CRAB-Kriterien der International Myeloma Working Group [4]:

- Hyperkalzämie
- Niereninsuffizienz
- Anämie
- Knochenbeteiligung: Osteolysen oder diffuse Knochenbeteiligung in Röntgen, CT, PET/CT oder MRT

In einer Studie bei Patienten mit Smoldering Myeloma mit hohem Progressionsrisiko konnte aber für die Therapie mit Lenalidomid/Dexamethason im Vergleich zu watch&wait nicht nur ein Vorteil für das progressionsfreie Überleben sondern sogar ein Gesamtüberlebensvorteil nachgewiesen werden [5].

Dementsprechend reichen die CRAB-Kriterien zur Festlegung der Therapieindikation nicht aus und die International Myeloma Working Group formulierte folgende Empfehlungen [6]:

Eine Therapieindikation wird über die CRAB-Kriterien hinaus auch dann gesehen, wenn:

- der klonale Plasmazellanteil im Knochenmark mindestens 60 % beträgt,
- der Quotient der freien Leichtketten im Serum (betroffene zu nicht betroffene Leichkette) ≥ 100 beträgt oder wenn
- mindestens eine fokale Knochenmarkläsion von 5 mm oder mehr im MRT nachgewiesen wird.

Diese Phänomene werden auch als „SLiM“-CRAB-Kriterien (Sixty percent bone marrow plasma cells, Light chain ratio, Magnetic resonance imaging) bezeichnet. Die Rationale liegt auch darin, dass ca. 70–80 % von Patienten mit vormalig nur als „SM“ bezeichneter Ausprägung innerhalb von 2 Jahren echte CRAB-Kriterien entwickeln und deshalb unmittelbar einer Systemtherapie zugeführt werden sollten.

Risiko von MGUS bei rheumatisch-entzündlichen Erkrankungen

Eine MGUS findet sich bei 1–3 % von Personen im Alter über 50 Jahren. Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter bis auf ca. 8 % an. Männer sind etwas häufiger als Frauen betroffen. Das Risiko ist erhöht für Personen mit Verwandten ersten Grades, bei denen eine MGUS nachgewiesen wurde.

Große Kohortenstudien haben ergeben, dass bei ca. 3,8 % der Patienten mit rheumatoider Arthritis im Verlauf ein MGUS auftritt. Die RA ist in diesen Fällen meistens seropositiv und geht dem MGUS um viele Jahre voraus [7].

Auch bei Systemischem Lupus erythematodes ist MGUS häufiger als in der Normalbevölkerung, in einer Kohorte 5,4 % [8].

► **Tab. 1** Subtypen des MGUS, Unterschiede in Risiko und Art der Progression (adaptiert nach [3]). FLC = freie Leichtketten.

Subtyp MGUS	Diagnosekriterien	Progressionsrisiko	Erkrankungen
IgM-MGUS	klonales Protein im Serum < 30 g/l Plasmazellen im Knochenmark < 10% Abwesenheit von Symptomen oder Manifestation lymphoproliferativer Erkrankungen (z. B. Anämie, Lymphadenopathie, Splenomegalie, usw.)	1,5 % pro Jahr bzw. 2 % pro Jahr in den ersten 10 Jahren, dann 1 % pro Jahr	Lymphoplasmazyt. Lymphom (Morbus Waldenström) oder andere NHL, AL-Amyloidose, selten IgM Myelom
Non-IgM-MGUS	klonales Protein im Serum < 30 g/l Plasmazellen im Knochenmark < 10% Fehlen der CRAB-Kriterien (Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsionen) oder von Symptomen / Manifestation die auf lymphoproliferativer Erkrankungen hinweisen	1 % pro Jahr	Multiples Myelom, AL-Amyloidose
Leichtketten-MGUS	abnormale FLC-ratio (<0,26/>1,65 oder <0,37/>3,1 bei Niereninsuffizienz keine schwere Kette in der Immunfixation nachweisbar Plasmazellen im Knochenmark < 10% klonales Protein im Urin < 500 mg/24 h keine Endorganschäden oder Hinweise auf eine lymphoproliferative Erkrankung	0,3 % pro Jahr	Leichtketten Myelom, AL-Amyloidose

Das primäre Sjögrensyndrom weist von allen rheumatisch-entzündlichen Erkrankungen die höchste Rate an B-Zellneoplasien auf und auch die Rate an MGUS scheint vergleichsweise höher zu sein; in einer der größten Studien betrug sie 7,4%. Auch das Risiko für ein MM scheint leicht erhöht zu sein. Liegt bei Patienten mit primärem Sjögrensyndrom ein MGUS vor, scheint das Lymphomrisiko höher zu sein [9]. Aber auch unabhängig von malignen Komplikationen scheint die Klinik des Sjögren-Syndroms bei Vorliegen einer MGUS zu variieren. So war in einer Studie MGUS mit vermehrter Parotisschwellung, häufigeren extraglandulären Manifestationen, Kryoglobulinämie und schlechterer Prognose vergesellschaftet [10].

In einer Metaanalyse aus 32 Studien wurden unterschiedliche Autoimmunerkrankungen bezüglich des Risikos für MGUS oder MM untersucht. Bei autoimmunhämolytischer Anämie und bei perniziöser Anämie fand sich eine leichte, aber signifikante Erhöhung des Risikos für ein Multiples Myelom. Dagegen schien eine Psoriasis oder eine rheumatoide Arthritis nicht mit einem erhöhten MM-Risiko vergesellschaftet zu sein. Bei Patienten mit perniziöser Anämie war auch das Risiko für ein MGUS leicht erhöht. Für die Ankylosierende Spondylitis, die Polymyositis und die Dermatomyositis zeigte sich eine gewisse Assoziation zum Auftreten eines MGUS, wobei die Studien lediglich kleine Fallzahlen aufwiesen [11].

Kryoglobulinämien werden 3 Typen zugeordnet, je nachdem ob die betreffenden Immunkomplex-bildenden Antikörper monoklonal, polyklonal oder gemischt vorliegen. Sollte eine kryoglobulinämische Vaskulitis vorliegen liegt aufgrund der teils erheblichen klinischen Signifikanz keine MGUS im engeren Sinn vor.

Auch bei infektiösen Erkrankungen mit chronischem Verlauf wie Hepatitis C oder HIV ist die Prävalenz an MGUS deutlich erhöht [1].

In einer Analyse von schwedischen Registern fanden sich Hinweise, dass die Prognose von Patienten mit MM oder MGUS bei einer vorangegangenen Autoimmunerkrankung schlechter ist [12]. Dieser Zusammenhang ist aber zurückhaltend zu interpretieren, da keine überzeugende Erklärung vorliegt und möglicherweise aufgrund von bestehenden Einschränkungen durch die Autoimmuner-

krankung eine weniger intensive Antimyelomtherapie appliziert werden musste.

Einfluss der rheumatologischen Therapie

In mehreren Studien wurde der Einfluss von rheumatologischer Therapie auf MGUS untersucht. Eine Studie zum therapeutischen Einsatz von Etanercept bei MM wurde wegen fehlender Wirksamkeit beendet. Die geringe Fallzahl eignete sich nicht, um ungünstige Effekte auszuschließen [13]. Einzelne Fallberichte dokumentierten ein Auftreten von MGUS unter Therapie mit TNF-Inhibitoren (TNFI) [14, 15]. Eine Kohortenstudie mit größerer Fallzahl fand aber keine höhere Rate von MGUS unter TNFI im Vergleich zu Nicht-Biologika-Basistherapie [16].

Gemäß einer Analyse des französischen ORA-Registers scheint sich bei Patienten mit Monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (n = 38) eine Abatacept-Therapie nicht ungünstig im Sinne eines Anstiegs des Paraproteins auszuwirken [17].

Ebenso kann man in Bezug auf Anakinra auf Erfahrungen aus der Anwendung beim Schnitzler-Syndrom zurückgreifen. Auch bei mehrjähriger Therapie konnte keine Erhöhung des Progressionsrisikos der monoklonalen Gammopathie bei allerdings eingeschränkter Datenlage nachgewiesen werden [18]. Das Schnitzler-Syndrom ist durch die Kombination von monoklonaler Gammopathie (meist IgM) und chronischer Urtikaria definiert. Meistens finden sich zusätzliche Manifestationen wie Knochenschmerzen, skeletale Hyperostose, Arthralgien, Lymphadenopathie und Fieber. In 15–45% liegt bereits eine hämatologische Neoplasie vor. Histologisch handelt es sich häufig um eine neutrophile Dermato-se und das gute Ansprechen auf Interleukin-1-Inhibition ist mehrfach beschrieben [19].

Einzelne Fallberichte existieren zum Einsatz von Tocilizumab bei gleichzeitigem Vorliegen einer rheumatoiden Arthritis und eines MM [20]. Diese suggerieren eher eine stabilisierende Wirkung von Tocilizumab auf die Plasmazelldyskrasie, auch wenn sich gegen In-

terleukin 6 gerichtete Therapiestrategien beim MM klinisch als nicht ausreichend effektiv erwiesen haben.

Aufgrund des Wirkmechanismus von Rituximab, dessen hervorragende Effektivität bei B-Zellneoplasien und der Erfahrung beim Multiplen Myelom ist ein ungünstiger Effekt auf Auftreten oder Progression von MGUS nicht wahrscheinlich [21]. Ob diesbezüglich ein protektiver Effekt vorliegt, ist nicht bekannt.

Diagnostik bei monoklonaler Gammopathie

Erstdiagnose

Meist wird die Diagnose durch den Nachweis eines M-Proteins in der Serumeiweißelektrophorese vermutet und durch Bestimmung von von quantitativen Immunglobulinen, Immundefixation und freien Leichtketten im Serum bestätigt.

Bei jedem Patienten sollte eine Basisdiagnostik durchgeführt werden, bestehend aus ausführlicher Anamnese, körperlicher Untersuchung und der Labordiagnostik, die in ► **Tab. 2** dargestellt ist:

Eine Knochenmarkpunktion sollte initial erfolgen, außer bei IgG-MGUS mit IgG-Paraprotein von < 15 g/dl. Wahrscheinlich kann auch bei Non-IgG-MGUS bei Ig < 15 g/dl oder bei Leichtketten-MGUS bei freier Leichtkettenratio < 8 im Serum zumindest anfänglich auf eine Knochenmarkpunktion verzichtet werden.

Eine Bildgebung mittels Ganzkörper-Computertomografie sollte durchgeführt werden, außer bei IgG-Paraprotein < 15 g/l oder IgA-Paraprotein < 10 g/l und fehlenden Skelett-bezogenen Symptomen. Alternativ kann bei Verfügbarkeit auch ein Ganzkörper-MRT durchgeführt werden. MRT-Läsionen sind für die SliM-Kriterien relevant und die Beurteilung von extramedullären Manifestationen oder Lymphadenopathie bei IgM-MGUS ist besser möglich. Bei IgM-MGUS genügt meist eine Abdomensonografie mit der Frage nach Splenomegalie und von Lymphomen, eine Osteolysensuche ist nicht erforderlich

Therapie des MGUS

Eine Therapie ist bei MGUS nicht erforderlich. Bei Therapieindikation liegt definitionsgemäß kein MGUS mehr vor.

Verlaufskontrollen bei MGUS

Verlaufskontrollen bei MGUS dienen dazu frühzeitig die Progression in ein Multiples Myelom oder in ein Lymphom zu entdecken und Manifestationen einer Amyloidose zu erkennen.

Zur Verlaufskontrolle dienen die oben aufgeführten Labortests (► **Tab. 2**). Nach den gleichen Kriterien wie bei Erstdiagnose wird

► **Tab. 2** Labordiagnostik bei Erstdiagnose eines MGUS. Diagnostische Tests sind fett markiert.

- Blutbild einschließlich Differentialblutbild
- Elektrolyte (Natrium, Kalium, Kalzium)
- Nierenretentionsparameter (Kreatinin einschl. berechneter GFR, Harnstoff)
- Gesamteiweiß und Albumin im Serum
- Beta-2-Mikroglobulin
- **Serumeiweißelektrophorese**
- **Immunglobuline (IgG, IgA, IgM) quantitativ**
- **Immundefixation im Serum**
- Freie Kappa- und Lambda-**Leichtketten** im Serum quantitativ einschließlich Berechnung des Quotienten
- Qualitativer Test auf Eiweiß im Urin (Frage nach Proteinurie bei Verdacht auf Amyloidose)
- Proteindifferenzierung (incl. Immunelektrophorese) im 24-Stunden-Sammelurin
- ProBNP im Serum (Frage nach Erhöhung bei Verdacht auf Amyloidose, hoher negativ prädiktiver Wert)

► **Tab. 3** Verlaufskontrollen bei MGUS abhängig vom Progressionsrisiko.

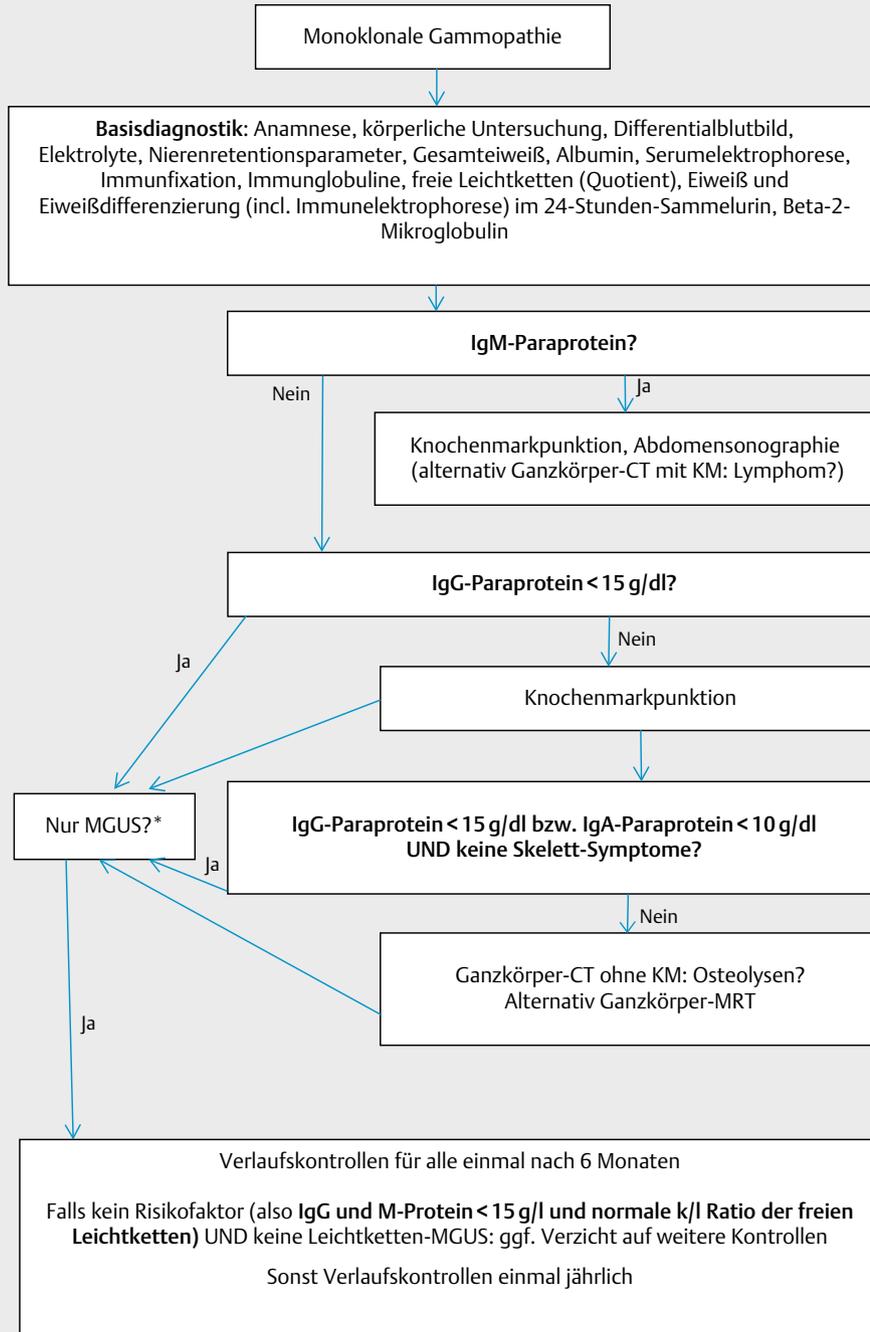
Zeitpunkt	Patientenkollektiv	Kontrolle
Erstdiagnose	Alle	nach 6 Monaten
Verlauf	Ohne Risikofaktoren (IgG und M-Protein < 15 g/l und normale k/l Ratio der freien Leichtketten)	einmal jährlich oder keine regelmäßigen Kontrollen sondern nur bei klinischer Symptomatik
	Bei Vorliegen mindestens eines Risikofaktors sowie allen Leichtketten-MGUS	einmal jährlich

die Labordiagnostik um Knochenmarkpunktion und Bildgebung ergänzt.

Nach Erstdiagnose sollte auf jeden Fall nach 6 Monaten eine Kontrolle erfolgen um einen frühen Progress zu identifizieren.

Nicht jedes MGUS muss langjährig überwacht werden. Die Empfehlungen richten sich nach dem jeweiligen Progressionsrisiko und sind in ► **Tab. 3** zusammengefasst.

*Ergeben die bisherigen Untersuchungen keine über ein MGUS hinausgehende Erkrankung (Multiples Myelom, Lymphom)?



► **Abb. 1** Abklärung und Verlaufskontrollen bei monoklonaler Gammopathie. * Ergeben die bisherigen Untersuchungen keine über ein MGUS hinausgehende Erkrankung (Multiples Myelom, Lymphom)?.

ZUSAMMENFASSUNG UND FAZIT FÜR DIE PRAXIS

- Eine monoklonale Gammopathie stellt einen häufigen Zufallsbefund in der rheumatologischen Praxis dar.
- Abhängig von Risikofaktoren oder Zeichen für Endorganschäden erfolgen weitere Abklärung oder Verlaufskontrollen (eine Zusammenfassung bietet ► **Abb. 1**)
- Das Risiko für eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz ist bei rheumatoider Arthritis, beim Systemischen Lupus erythematosus und beim Sjögrensyndrom erhöht. Auch andere Autoimmunerkrankungen scheinen einen Einfluss auf das Risiko für MGUS zu haben.
- Dagegen bestehen bislang keine Hinweise auf eine Risikoerhöhung durch rheumatologische Therapie bei allerdings sehr begrenzter Datenlage.
- Das Progressionsrisiko einer MGUS scheint zumindest unter Abatacept, Rituximab und Anakinra nicht erhöht zu sein, wobei auch hier die Datenlage als eingeschränkt zu bezeichnen ist.

Interessenkonflikt

Marc Schmalzing: Berater-/Gutachtertätigkeit: Chugai/Roche, Hexal/Sandoz, Gilead, AbbVie, Janssen-Cilag, Boehringer/Ingelheim, Vortrags-/Schulungstätigkeit: Novartis, AbbVie, Chugai/Roche, Janssen-Cilag, Kongresse: Chugai/Roche, Boehringer/Ingelheim, Celgene, Medac

Stefan Knop: Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Ghobrial IM, Detappe A, Anderson KC et al. The bone-marrow niche in MDS and MGUS: implications for AML and MM. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15: 219–233
- [2] Mouhieddine TH, Weeks LD, Ghobrial IM. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2019; 133: 2484–2494
- [3] Kortüm Martin, Einsele Hermann, Naumann Ralph et al. Hartmut Goldschmidt. Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz. Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. www.onkopedia.de; Stand: August 2010
- [4] Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group. *Br J of Haematol* 2003; 121: 749–757
- [5] Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P et al. Lenalidomide Plus Dexamethasone for High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2013; 369: 438–447
- [6] 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–e548
- [7] Goldenberg GJ, Paraskevas F, Israels LG. The association of rheumatoid arthritis with plasma cell neoplasm. *Arthritis Rheum* 1969; 12: 569–579
- [8] Ali YM, Urowitz MB, Ibanez D et al. Monoclonal gammopathy in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16: 426–429
- [9] Tomi AL, Belkhir R, Nocturne G et al. Brief Report: Monoclonal Gammopathy and Risk of Lymphoma and Multiple Myeloma in Patients With Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 1245–1250
- [10] Brito-Zerón P, Retamozo S, Gandía M et al. Monoclonal gammopathy related to Sjögren syndrome: a key marker of disease prognosis and outcomes. *J Autoimmun* 2012; 39: 43–48
- [11] McShane CM, Murray LJ, Landgren O et al. Prior autoimmune disease and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 332–342
- [12] Lindqvist EK, Landgren O, Lund SH et al. History of autoimmune disease is associated with impaired survival in multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study. *Ann Hematol* 2017; 96: 261–269
- [13] Tsimberidou AM, Waddelow T, Kantarjian HM et al. Pilot study of recombinant human soluble tumor necrosis factor (TNF) receptor (p75) fusion protein (TNFR:Fc; Enbrel) in patients with refractory multiple myeloma: increase in plasma TNF alpha levels during treatment. *Leuk Res* 2003; 27: 375–380
- [14] Prignano F, Pescitelli L et al. Development of MGUS in psoriatic patients: a possible undiagnosed event during anti-TNF- α -treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 1444–1448
- [15] Conti A, Esposito I, Lasagni C et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance in patients with psoriasis: is it really a side effect of biological therapy? *Drug Dev Res* 2014; 75 (Suppl 1): 35–37
- [16] Di Lernia V, Ficarelli E, Lallas A et al. Frequency of monoclonal gammopathy in psoriatic patients receiving anti-TNF therapy compared with patients taking conventional drugs: a cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 2262–2263
- [17] Salliot C, Beaudoin C, Chauffier K et al. Prevalence and Evolution of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Abatacept: Data from the ORA Registry. *Ann Rheum Dis* 2015; 74 (Suppl2): 445
- [18] Néel A, Henry B, Barbarot S et al. Long-term effectiveness and safety of interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) in Schnitzler's syndrome: a French multicenter study. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 1035–1041
- [19] de Koning HD, Bodar EJ, van der Meer JW et al. Schnitzler syndrome: beyond the case reports: review and follow-up of 94 patients with an emphasis on prognosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 37: 137
- [20] Matsuyama Y, Nagashima T et al. Successful Treatment of a Patient with Rheumatoid Arthritis and IgA-Kappa Multiple Myeloma with Tocilizumab. *Intern Med* 2011; 50: 639–642
- [21] Kapoor P, Greipp PT, Morice WG et al. Anti-CD20 monoclonal antibody therapy in multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 2008; 141: 135–148