

Monoklonale Gammopathie Immundefixation und freie Leichtketten

Eine Monoklonale Gammopathie ist durch eine erhöhte Konzentration eines (seltener zwei oder mehr) monoklonalen Paraproteins gekennzeichnet, das von einem autonom proliferierenden B-Lymphozyten- oder Plasmazellklon sezerniert wird. Es können sowohl vollständige Immunglobuline vom Typ IgG, IgA oder IgM (sehr selten IgD oder IgE) mit den entsprechenden Leichtketten κ (Kappa) oder λ (Lambda), als auch nur die freien Leichtketten (sogenanntes Leichtkettenmyelom) gebildet werden. Seltener werden nur Schwereketten synthetisiert. Das monoklonale Paraprotein ist in der Elektrophorese normalerweise als sogenannter M-Gradient („M-Protein“) in der γ -Fraktion (seltener im β - oder α_2 -Bereich) sichtbar. Der sensitive Nachweis und die Differenzierung des zugrunde liegenden Immunglobulin-Typs gelingen mit Hilfe der Immundefixation.

Der Nachweis eines monoklonalen Paraproteins ist jedoch nur ein Hinweis – kein Beweis – für ein Multiples Myelom oder eine andere behandlungsbedürftige Neoplasie der B-Lymphozyten oder Plasmazellen. Bei ausschließlich laborchemischem Nachweis ohne klinische Symptomatik liegt eine **Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)** bzw. ein Smouldering Myeloma vor.

Einteilung der Gammopathien

Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz (MGUS)

Eine MGUS hat per se noch keinen Krankheitswert. Die Prävalenz beträgt ca. 3,5 % bei Personen über 50 Jahren. Sie erfordert keine spezifische Therapie, gilt jedoch als Präkanzerose, die im Verlauf in eine maligne lymphoproliferative Erkrankung übergehen kann (ca. 1 bis 1,5 % pro Jahr). Die **Kriterien** für eine MGUS sind:

1. M-Protein < 30 g/l und
2. Klonale Plasmazellen < 10 % im Knochenmark (falls eine Knochenmarksbiopsie durchgeführt wurde) und
3. Fehlen von Symptomen (CRAB Kriterien, siehe unten).

Die Verlaufskontrollen bei MGUS erfolgen entsprechend des Risikoprofils. Als **Hochrisiko-MGUS** wird folgende Konstellation bezeichnet: nicht IgG-Typ + abnormaler Quotient der freien Leichtketten + M-Protein > 15 g/l.

Verlaufskontrollen

Erstdiagnose: nach 3 und 6 Monaten
 Niedrigrisiko: nur bei klinischer Symptomatik
 Hochrisiko: alle 6 bis 24 Monate

Multiples Myelom (symptomatisch)

Dritthäufigste hämatologische Neoplasie. Monoklonales Paraprotein im Serum und ggf. im Urin vorhanden, klonale Plasmazellen > 10 % im Knochenmark und Nachweis von Endorganschäden (CRAB Kriterien, siehe unten) und/oder Kappa/Lambda-Quotient > 100 (Gammopathie vom Typ Kappa) bzw. < 0,01 (Gammopathie vom Typ Lambda) bei einer Serumkonzentration ≥ 100 mg/l der involvierten Kette.

Smouldering Myeloma (asymptomatisch)

Konstellation zwischen MGUS und Multiplem Myelom. Klonale Plasmazellen > 10 % im Knochenmark jedoch noch keine Endorganschäden nachweisbar.

Solitäres Plasmozytom

Isolierter Plasmazelltumour ohne systemische Beteiligung. Die Diagnose muss bioptisch gesichert werden. Therapie der Wahl ist die lokale Bestrahlung in kurativer Absicht, allerdings entwickeln bis zu 50 % der Patienten im weiteren Verlauf ein Multiples Myelom.

M. Waldenström (Waldenström Makroglobulinämie)

Zusätzlich zu einer IgM-Paraproteinämie findet sich ein lymphoplasmazytisches Lymphom (LPL) mit obligater Infiltration des Knochenmarks.

Plasmazell-Leukämie

Aggressive Myelomvariante mit einer schlechten Prognose. Die Diagnose wird bei einer Plasmazellzahl von $\geq 2 \times 10^9/l$ oder bei mehr als 20 % Plasmazellen im peripheren Blut gestellt.

Fakultative/ begleitende Monoklonale Gammopathie

Bei B-CLL und anderen Non-Hodgkin-Lymphomen.

CRAB Kriterien

CRAB leitet sich von den englischen Begriffen „hypercalcemia“, „renal insufficiency“, „anemia“ und „bone lesions“ ab.

C	Hypercalcämie	> 2,75 mmol/l
R	Niereninsuffizienz	Kreatinin $\geq 2,0$ mg/dl
A	Anämie	Hb < 10,0 g/dl oder um $\geq 2,0$ g/dl unterhalb des unteren Normwertes
B	Knochenbeteiligung	Osteolyse oder Osteoporose mit Kompressionsfraktur

Eine Therapie ist bei symptomatischem Multiplem Myelom indiziert. Die Erfüllung eines CRAB Kriteriums ist ausreichend. Weitere Behandlungsindikationen sind Schmerzen, eine B-Symptomatik oder ein Hyperviskositätssyndrom.

Lit.: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) zum MGUS und Multiplem Myelom

Labordiagnostik

Diagnostik bei V.a. MGUS

Großes Blutbild, Elektrolyte (Natrium, Kalium, Calcium), Nierenretentionsparameter (Kreatinin einschl. eGFR, Harnstoff), Gesamteiweiß und Albumin im Serum, Immunglobuline (IgG, IgA, IgM) im Serum, Serumelektrophorese, freie Leichtketten im Serum quantitativ mit Quotient, Immundefixation im Serum, Eiweiß im Urin

Diagnostik bei V.a. Multiples Myelom

zusätzlich zur Diagnostik bei MGUS: Quick, PTT, LDH, GPT, β_2 -Mikroglobulin im Serum; Bildgebung (CT, MRT) und Knochenmarksdiagnostik (Zytologie, Zytogenetik, Histologie)

Hinweis zur Eiweiß-Elektrophorese im Serum:

Ein M-Gradient (spitzer Peak) findet sich erst ab einer Konzentration von etwa 1 g/l eines monoklonalen Paraproteins. Bei ausschließlicher Synthese von Leichtketten und bei Paraproteinen vom IgD- oder IgE-Typ ist in der Elektrophorese in der Regel **kein** M-Gradient nachweisbar. Deshalb sollte bei weiterbestehendem V.a. eine monoklonale Gammopathie immer eine Immundefixation im Serum und Urin sowie die Bestimmung der **freien Leichtketten im Serum** durchgeführt werden.

Immundefixation im Serum mit Bestimmung von IgG, IgA, IgM

V.a. MGUS, Multiples Myelom, Plasmozytom, M. Waldenström, Amyloidose, ungeklärter Antikörpermangel, M-Gradient in der Serumelektrophorese, erhöhte B-Zellzahl, Rezidivdiagnostik nach Knochenmarkstransplantation

Immundefixation im Urin

V.a. Leichtketten-Proteinurie (Bence-Jones Protein), Amyloidose, nachgewiesene monoklonale Gammopathie im Serum

Freie Leichtketten im Serum/ Urin

Freie Leichtketten erscheinen zuerst im Serum, werden frei glomerulär filtriert und schließlich im Tubulus rückresorbiert und degradiert. Erst bei Überschreitung der Resorptionskapazität der Tubuluszellen oder bei bestehendem Tubulusschaden werden sie im Urin ausgeschieden. Die Ablagerung freier Leichtketten in Organen und Geweben ist Ursache der AL-Amyloidose.

Bei den meisten Multiplen Myelomen (nicht nur bei Leichtkettenmyelomen) ist der Quotient der freien Leichtketten (κ/λ) signifikant verschoben. Auch bei ca. 50 % der sogenannten non-sekretorischen Myelome findet sich eine sehr geringe, aber nachweisbare Menge an monoklonalen Leichtketten.

β_2 -Mikroglobulin (B2M)

B2M ist ein wichtiger Tumormarker. Es wird in hoher Dichte auf Lymphozyten exprimiert. Daher korreliert die Serumkonzentration mit dem Lymphozytenumsatz. Aufgrund der renalen Elimination muss zur Beurteilung jedoch gleichzeitig die Nierenfunktion berücksichtigt werden. Auch Erkrankungen mit einem erhöhten Zellumsatz (z.B. Infektionen, Autoimmunerkrankungen) beeinflussen die Serumkonzentration.

Proteinurie

Nachweis einer beginnenden tubulären Schädigung mittels SDS-PAGE-Elektrophorese oder durch die Bestimmung der niedermolekularen Markerproteine (z.B. α_1 -Mikroglobulin) im Urin. Bei einem Fortschreiten der Erkrankung kann sich auch eine glomeruläre Proteinurie entwickeln.

Parameter	Material
Immunglobuline, Immundefixation, freie Leichtketten im Serum, β_2 -Mikroglobulin	1 ml Serum
Immundefixation, freie Leichtketten, SDS-PAGE-Elektrophorese im Urin	20 ml Urin