

Diagnostik von monoklonalen Gammopathien

Diagnostic Procedures in Monoclonal Gammopathies

R. Lamerz

Zusammenfassung: Beim Verdacht auf eine monoklonale Gammopathie als Ausdruck einer Plasmazell-Dyskrasie durch klinische Beschwerden (Leistungsknick, Knochenschmerzen, Infektanfälligkeit, Niereninsuffizienz u. a.) oder Zufallsentdeckung steht initial der elektrophoretische Nachweis eines M-Gradienten (spike) in Serum und/oder Urin, gefolgt von Typisierung durch Immunfixationselektrophorese und Quantifizierung mittels Densitometrie oder Nephelometrie des Paraproteins. Veränderungen im erweiterten Labor, Knochenmark, Skelettstatus u. a. interdisziplinären Untersuchungen erlauben eine sichere Beurteilung der Dignität mit Diagnosesicherung und Indikationsstellung zur Kontrolle (MGUS, SMM) oder Behandlung (MM, MW). Das Multiple Myelom (MM, nach WHO-Klassifikation unter B-Zell-Lymphome als plasmazelluläres Myelom oder Plasmozytom) ist zusammen mit dem lymphoplasmozytoiden Lymphom oder Morbus Waldenström (MW) überwiegend durch das Auftreten einer monoklonalen Gammopathie als erstem bekannten „Tumormarker“ gekennzeichnet. Das MM wird durch osteolytische oder osteoporotische Knochenveränderungen und das MW mehr durch Lymphknoten-, Milz- oder Lebervergößerung und durch die IgM-Molekülgröße bedingten Durchblutungs- oder Blutungskomplikationen sowie beide im Verlauf durch Niereninsuffizienz, Immundefekte mit Infektanfälligkeit und seltener durch eine AL-Amyloidose bestimmt. Mit klinisch-chemischen, histologischen und röntgenologischen Untersuchungsmethoden sind die Diagnose und Therapie-Indikation zu erhärten und eine effiziente Behandlungskontrolle zu gewährleisten.

Schlüsselwörter: monoklonale Gammopathie; Paraproteinämie; Multiples Myelom; Morbus Waldenström; Amyloidose.

Nicht-standardisierte Abkürzungen: MM = Multiples Myelom, MW = Morbus Waldenström, SMM = smoldering multiple myeloma, MGUS = monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz, KM = Knochenmark, AMS = Antikörper-Mangel-Syndrom.

Medizinische Klinik II, LMU-Klinikum – Großhadern, München. Korrespondenz: Prof. Dr. med. Rolf Lamerz, Medizinische Klinik II, Klinikum der LMU – Großhadern, Marchionini-Str. 15, 81377 München, Deutschland.
Fax: +49 89 70 95 88 79
E-mail: lamerz@med2.med.uni-muenchen.de

Summary: On suspicion of a monoclonal gammopathy as expression of plasma cell dyscrasia by clinical symptoms (fatigue, bone pain, increased infectivity, renal insufficiency etc.) or as casual discovery, the initial procedure is electrophoretic demonstration of a M-protein (spike) in serum and/or urine followed by identification by immunofixation electrophoresis and quantification by densitometry or nephelometry of the paraprotein. Alterations in extended laboratory, bone marrow, skeletal status and other interdisciplinary examinations, enable a reliable evaluation of the dignity of disease with ascertained diagnosis and indication of control (MGUS, SMM) or treatment (MM, MW). Multiple myeloma (MM, according to WHO, is classified under B cell lymphomas as plasmacellular myeloma or plasmacytoma) and lymphoplasmacytoid lymphoma (Waldenstroem's macroglobulinemia, WM) are both characterized by the appearance of monoclonal gammopathy as first known "tumor marker". MM leads more to osteolytic or osteoporotic bone alterations, WM more to increased lymph nodes, spleno- or hepatomegaly or to IgM size-induced disturbances of blood circulation and bleeding complications. In follow-up, both entities tend to develop renal insufficiency and immunodeficiency and less frequently AL amyloidosis. Diagnosis, indication of therapy, and treatment control are obviously ascertained by laboratory, bone histology, and X ray methods.

Keywords: monoclonal gammopathy; paraproteinemia; multiple myeloma; macroglobulinemia; amyloidosis.

Monoklonale Gammopathie

Die monoklonale Gammopathie stellt bei klinischer Beobachtung den Oberbegriff einer vermeintlich blossen Anomalie oder klinischen Erkrankung dar („Plasmazell-Dyskrasie“). Sie ist charakterisiert durch das Auftreten von monoklonalen Immunglobulinen (M-Protein, M-Gradient, Paraproteinämie) in Serum oder anderen Körperflüssigkeiten wie Urin [1–4]. Diese imponieren als eine homogene Eiweißfraktion von Immunglobulinen, die aus 2 schweren Polypeptidketten der gleichen Immunglobulin-Klasse (IgG: γ , IgA: α , IgM: μ , IgD: δ , IgE: ϵ) und -Subklasse (G1-4, A1-2) und zwei leichten Polypeptidketten des gleichen Leichtkettentyps (kappa

oder lambda) bestehen. In sehr seltenen Fällen wird von den entarteten malignen Plasmazellen nur ein Überschuss an Leichtketten (Leichtkettenkrankheit) oder an Schwerketten (γ -, α -, μ -Schwerkettenkrankheit) oder noch seltener überhaupt kein monoklonales Immunglobulin (nicht sekretorisches Multiples Myelom, ca. 1%) gebildet.

Diagnosestellung

Der Verdacht auf das Vorliegen einer monoklonalen Gammopathie ergibt sich klinisch bei unerklärter Müdigkeit, Mattigkeit, Anämie, erhöhter BKS, Rückenschmerzen, Osteoporose/Osteolysen/(Spontan)Frakturen, bei Immunglobulinmangel mit oder ohne rekurrierenden Infekten, bei Auftreten einer Hyperkalzämie, Bence Jones-Proteinurie mit oder ohne Niereninsuffizienz oder im Rahmen einer Zufallsentdeckung bei unerwarteter Spontanfraktur mit Osteolysennachweis, manchmal auch zufällig im Rahmen einer Elektrophorese-Untersuchung aus anderem Grund.

Bei Verdacht auf ein Myelom sollten bei einem Patienten folgende Untersuchungen durchgeführt werden [5]:

- Gesamt-Blutbild
- Serum-Kreatinin/Harnstoff und Elektrolyte
- Serum-Kalzium
- Serum-Albumin
- Serum-Harnsäure
- Elektrophorese von Serum und eingeengtem Urin ($\rightarrow 1:100$) mit nachfolgender Immunfixation zur Bestätigung und Identifizierung der Immunglobulinklasse und des LK-Typs. Letztere ist auch indiziert bei negativer Elektrophorese und starkem Myelom-Verdacht
- quantitative Serum-Paraproteinbestimmung (Bestimmung des Gesamt-Immunglobulins des Paraprotein-Isotyps)
- quantitative Bestimmung der Leichtketten-Ausscheidung im Urin (entweder in einer zufälligen Urinprobe oder bezogen auf Kreatinin oder Cystatin C oder gemessen im 24-Std-Urin)
- quantitative Bestimmung der nicht involvierten Immunglobuline (vor allem IgG, IgA, oder IgM)
- Kreatinin-Clearance
- Serumviskosität und Untersuchung auf Kryoglobuline (Type I/II nach Brouet)
- Bestimmung von β_2 -Mikroglobulin, LDH, CRP u. a. (IL-6, IL-6R) als anerkannte prognostische Faktoren
- konventionelle Standard-Röntgen-Untersuchung des Skeletts (ap) von HWS, BWS, LWS, Schädel, Thorax (i. Rippentechnik), Becken, beiden Humeri und Femora (Knochenszintigramm nicht hilfreich wegen einer zu niedrigen Sensitivität von nur 50 %!)
- Kernspin-Tomographie (NMR) der Wirbelsäule als empfindlichste Untersuchung auf Frühbefall des WS-Knochenmarks bei unauffälligem konventionellen Röntgen, besonders indiziert bei Verdacht auf spinale Rückenmark-Kompression, neuerdings auch als wesentliche Ergänzung zum Staging nach Salmon und Durie

- Computer-Tomographie (CT) ist nicht routinemässig indiziert, aber indiziert bei signifikantem WS-Befall und Beurteilung der Randkanten-Stabilität der befallenen Wirbelkörper, ferner hilfreich bei Suche nach einem extramedullären Befall
- Knochenmark-Aspirat (z. B. Beckenkammpunktion nach Jamshidi) zur histologischen Diagnose-Sicherung im Knochenmark und Beurteilung des Knochens
- optional zusätzliche Untersuchung von Knochenmarks-Aspirat auf Leichtketten-Restriktion und zytogenetische Untersuchungen (Chromosomen-Aberrationen, z. B. FISH-Untersuchung auf Chromosom 13-Deletionen)

Von den aufgeführten Untersuchungen stellt die elektrophoretische Untersuchung von Serum und/oder eingeengtem konzentrierten 24h-Sammelurin die erste Fahndungsmassnahme dar [6, 7]. Das M-Protein in der Elektrophorese (CAF-Elektrophorese, hochauflösende Elektrophorese, Kapillar-Elektrophorese) ist charakterisiert durch einen schmalbasigen, spitzen kleinen oder größeren Peak in der α_2 - bis langsamem γ -Region. Nach dem elektrophoretischen Nachweis eines M-Gradienten folgt als nächste Untersuchung entweder eine immun-elektrophoretische (Nachweisgrenze 0,5 g/l) oder heute vorwiegend Immunfixations-Untersuchung (Nachweisgrenze 0,05 g/l) unter Verwendung von Antiseren gegen spezielle Immunglobulin-Klassen und gegen gebundene und/oder freie Leichtketten. Mit diesen Untersuchungen ist das monoklonale M-Protein eindeutig zu sichern und zu klassifizieren (Paraproteinämie vom Typ IgG, IgA, IgM, IgD, IgE, Leichtkettentyp kappa oder lambda, Schwerkettentyp γ , α , μ , δ , ϵ). Als wichtige Ergänzung gilt die quantitative Immunglobulinbestimmung (IgG, IgA, IgM) im Serum, die Bestimmung der Serum/Plasma-Viskosität (vor allem bei IgM > 30 g/l bzw. IgA oder IgG > 40 g/l), deren deutliche Erhöhung (Referenzgrenze bei 37 °C 1,2, z. B. > 1,5 cSt) mit dem Auftreten oronasaler Blutungen, Sehstörungen und neurologischen Symptomen (Hyperviskositätssyndrom) einhergehen kann sowie eine Untersuchung auf temperatur-empfindliche M-Proteine wie z. B. Kryoglobuline (Typ I monoclonal, mixed Typ II mono/polyclonal nach Brouet) oder der seltenen Pyroglobuline. Zur Kryoglobulin-Untersuchung wird 10 ml Blut bei 37 °C abgenommen, gelagert und zentrifugiert und in 3 Aliquots bei 4 °C/RT und 37 °C über 5–7 Tage auf Präzipitat beobachtet, welches dann in Aqua dest. gewaschen und anschließend das Präzipitat identifiziert werden kann [8]. Eine weitere wichtige Ergänzung stellt die Untersuchung einer Urinprobe auf Ausscheidung freier Leichtketten oder eines Vollparaproteins dar. Dies geschieht am besten in einer 24h-Sammelurinprobe und nach Konzentration auf $\rightarrow 1:100$. Die Bence Jones Proteinurie findet sich bei 60 % von Patienten mit Paraproteinämie als Begleit-BJ-Proteinurie oder bei ca. 5 % von MM-Patienten als alleiniges Sekretionsprodukt („Bence Jones-Plasmozytom“). Die quantitative freie Leichtkettenbestimmung (kappa oder lambda) ist heute mittels eines kommerziellen Testkits in Serum und/oder Urin verlässlich möglich und erübrigt im positiven Fall die

Notwendigkeit einer Urinsammlung [9, 10]. Sie gestattet eine bessere Primärdiagnose, Verlaufs- und Therapiekontrolle von Patienten mit isolierter Bence Jones-Proteinämie/urie, einer systemischen Amyloidose mit oder ohne MM und auch eines sogenannten nicht-sekretorischen MM, dass in ca. 50–70 % der Fälle mit einer messbaren Bence Jones-Proteinämie/urie einhergehen kann. Dabei ist der κ/λ -Quotient nicht altersabhängig (diagnost. Bereich zwischen 0,26–1,65), wohl aber die isolierte κ/λ -Bestimmung (mit dem Alter nachlassende Nierenfunktion), welche nach Standardisierung auf den individuellen Cystatin C-Wert ihre Altersabhängigkeit verliert [10].

Differentialdiagnose

Nach Sicherung eines M-Proteins in Serum oder Urin ist über eine Zuordnung des Befundes zu einer nur kontrollbedürftigen **monoklonalen Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS)** oder einer nur kontroll- oder auch behandlungsbedürftigen Erkrankung im Sinne einer **malignen monoklonalen Gammopathie (MMG)** (Tabelle 1) zu entscheiden. Dazu ist die Einbeziehung weiterer klinisch-chemischer Untersuchungen (BB, Diff-BB, Elektrolyten, Nieren-, Leberwerten), einer Knochenmarksuntersuchung (Jamshidi-Beckenkamm-Punktion) und von einem konventionellen Skelett-Röntgen (Standard-Röntgen von Schädel, Wirbelsäule, Thorax in Rippentechnik, Becken, Humeri und Femora) und von klinischen Beschwerden notwendig. Bei fehlendem Nachweis von osteolytischen Destruktionen oder bei Diskrepanz zwischen negativem Röntgenbefund und klinischen Beschwerden oder als Ergänzung empfiehlt sich heute eine Kernspin-Tomographie vor allem der Wirbelsäule wegen wesentlich höherer Empfindlichkeit für spinalen KM-Befall durch maligne Plasmazellen [11]. Nach der Häufigkeit von Erstbefunden einer Paraproteinämie in der Mayo-Klinik (n = 851) entfielen 2/3 der Fälle auf eine MGUS, 13,5 % auf ein MM, 8,9 % auf eine primäre Amyloidose, 2 % auf einen MW, 2,1 % auf eine CLL und < 1 % auf andere Entitäten [1, 12].

Mit den heute zur Verfügung stehenden klinisch-diagnostischen wie zyto- und molekulargenetischen Methoden ist eine langfristig gültige sichere Unterscheidung zwischen einer MGUS und einer MMG noch nicht möglich. Deshalb ist ein unbedenkliches Untersuchungsergebnis nur über einen kurzen Zeitraum von 6–12 Monaten gültig. Nach aktuellen Kriterien ist die MGUS [2] gekennzeichnet durch eine M-Proteinkonzentration < 30 g/l mit < 10 % Plasmazellen im Knochenmark, mit wenig oder keinem Urin-M-Protein und dem Fehlen von lytischen Knochenläsionen, Anämie, Hyperkalzämie und Niereninsuffizienz. Das Paraprotein bleibt im Verlauf über lange Zeit konstant, und es ergeben sich keine klinischen Veränderungen.

Die Häufigkeit von MGUS liegt bei bis zu 2 % bei Personen > 50 Jahren und ca. 3 % bei solchen > 70 Jahren. Die MGUS ist entweder nicht pathognomonisch oder geht einher mit benignen Erkrankungen (kardio/

Tabelle 1 Differential-Diagnose Monoklonaler Gammopathien

| | |
|-------|--|
| 1 | Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) |
| 1.1 | benigne, ohne nachweisbare Erkrankung (IgG, IgA, IgD, IgM, freie Leichtketten) |
| 1.2 | assoziiert mit verschiedenen benignen Erkrankungen (z. B. Entzündungen, Kollagenosen, Autoimmun-, Lebererkrankungen u. a.) |
| 1.3 | assoziiert mit nicht-verwandten malignen Erkrankungen |
| 1.4 | biklonale Gammopathien |
| 2 | Maligne monoklonale Gammopathien |
| 2.1 | Multiples Myelom (IgG, IgA, IgD, IgE, freie Leichtketten) |
| 2.1.1 | Multiples Myelom (MM) |
| 2.1.2 | „smouldering“ Multiples Myelom (SMM) |
| 2.1.3 | Plasmazell-Leukämie |
| 2.1.4 | nicht-sekretorische Myelom |
| 2.1.5 | (POEMS: Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, M-Protein, Hautveränderungen) |
| 2.2 | Plasmozytom |
| 2.2.1 | Solitäres Plasmozytom d. Knochens |
| 2.2.2 | Extramedulläres Plasmozytom |
| 2.3 | Maligne lymphoproliferative Erkrankung |
| 2.3.1 | Makroglobulinämie Waldenström (MW; primäre Makroglobulinämie) |
| 2.3.2 | Malignes Lymphom |
| 2.4 | Schwerkettenerkrankungen (heavy-chain-diseases) |
| 2.4.1 | γ -Schwerkettenerkrankung |
| 2.4.2 | α -Schwerkettenerkrankung |
| 2.4.3 | μ -Schwerkettenerkrankung |
| 2.5 | Amyloidose (AL, kappa/lambda) |
| 2.5.1 | primäre systemische Amyloidose |
| 2.5.2 | Amyloidose mit Myelom |

cerebrovaskuläre, entzündliche, neurologische, Bindegewebserkrankungen, Lebererkrankungen, hämatologische, endokrine) oder nicht-verwandten Malignomen (z. B. CLL). Ferner kann die MGUS (wie MM) mit einer peripheren sensomotorischen Polyneuropathie bedingen, welche beim IgM-Typ auch den Ausschluß einer Antikörper-Aktivität gegen myelin-assoziiertes Glykoprotein (MAG) erfordert [13]. Auch wird auf eine geringe transiente monoklonale IgG-Gammopathie bei 50 % von Patienten nach HD-Therapie mit allogener oder autologer Transplantation ab 6 Monaten bis zu 2 Jahren hingewiesen (klonale anti-Antigen-Plasmazell-Response bei regenerierendem defekten Immunsystem) [14].

Das Risiko einer malignen Transformation von einer MGUS in eine maligne monoklonale Gammopathie (n = 115/1384) wurde zu 12 % nach 10, 25 % nach 20 und 30 % nach 25 Jahren mit Übergang in und relativem Progressions-Risiko für ein Multiples Myelom (65 %; RR 25 %), ein IgM-Lymphom (17 %; RR 2,4 %), eine primäre Amyloidose (9 %, RR 8,4 %), eine Makroglobulinämie (6 %; RR 46 %), chronische lymphatische Leukämie (3 %, RR 0,9 %) oder ein Plasmozytom (= lokalisiertes Myelom; 1 %, RR 8,5 %) mit einem Gesamt-Progressions-Risiko von 7,3 % und einem allgemeinen Progressions-Risiko von ca. 1 %/Jahr beschrieben [12]. Die initiale Paraprotein-Konzentration war ein signifikanter Progressions-Prädiktor in 20 Jahren. Nach anderen [15] sind das weibliche Geschlecht, ein IgA-M-Protein und die hohe M-Proteinkonzentration mit einem erhöhten malignen Transformations-Risiko verbunden. Ferner waren beim MGUS eine KM-Plasmazellzahl > 5 %, eine nachweisbare Bence Jones Proteinurie, Veränderung der nicht-involvierten Immunglobuline und eine hohe BKS unabhängige Prädiktoren für die maligne Transformation, beim SMM (s. u.) eine KM-Plasmazellzahl > 10 %, nachweisbare Bence Jones Proteinurie und ein IgA-Isotyp [16].

Multiples Myelom

Die wichtigste maligne Erkrankung im Zusammenhang mit dem Auftreten eines M-Gradienten ist das Multiple Myelom (MM), das mit einer jährlichen Inzidenz von 4/100 000 rund 1 % aller und 10 % der hämatologischen Malignome darstellt [1, 17]. Es wird heute als B-Zell-Neoplasie der terminalen Differenzierung im Sinne eines plasmozytischen Non-Hodgkin-Lymphoms (WHO-Lymphom-Klassifikation: plasma cell myeloma, plasmacytoma) angesehen. Das mediane Alter bei Diagnosestellung des MM liegt bei 62 Jahren mit weniger als 5 % < 40 Jahren. Die Ursache der Erkrankung ist unklar bei epidemiologisch erhöhtem Risiko durch Strahlung, Herbizide, Insektizide. Zunehmende molekulargenetische Untersuchungen belegen eine genetische Aberration von langlebigen Plasmazellen mit Translokationen auf dem IgH- und -L-Lokus (z. B. 14q32.2) und der Folge dysregulierter Onkogene (z. B. c-myc, bcl-1/PRAD-1/Cyclin D1/FGFR3) und einem vermehrten Einfluss von Wachstumsfaktoren (IL-6/IL-6R), ausgehend von einer pathogenetischen Abfolge von Immortalisierung, Etablierung und Entkopplung einer Plasmazellonkogenese vom MGUS zum MM [2, 17, 18]. Im Vordergrund der klinischen Beschwerden stehen Knochenschmerzen bei mehr als 2/3 der Patienten, Spontanfrakturen, Gewichtsverlust, Schwächegefühl, Müdigkeit und Infektanfälligkeit. Im Labor fallen auf neben dem M-Proteinnachweis in Serum (92 %) und/oder Urin (50 %) und der durch Immunelektrophorese oder Immunfixation zu sichernden Paraproteinämie/urie eine Gesamt-Eiweiss-Erhöhung > 8 g/dl (40 %), Immunglobulin-Erhöhung der Paraproteinfaktion und Verminderung der nicht betroffenen Immunglobulinklassen (Immunglobulindefizit + Klinik = Antikörpermangel

Tabelle 2 Klinische Stadieneinteilung des multiplen Myeloms nach Durie und Salmon

| Stadium | Kriterien | Tumorzellmasse/m ² KOF |
|-------------|--|-----------------------------------|
| I | alle der folgenden: HB > 10 g/dl Ca normal keine Osteolysen o. nur 1 solitärer Herd IgG < 50g/l IgA < 30g/l BJP < 4g/24 h | $0,6 \times 10^{12}$ |
| II | weder I noch III | $0,6-1,2 \times 10^{12}$ |
| III | eines oder mehrere von: Hb < 8,5 g/dl Ca > 4,5 mval/l multiple Osteolysen IgG > 70g/l IgA > 50g/l BJP > 12g/24 h | $> 1,2 \times 10^{12}$ |
| Subklasse A | Serum-Kreatinin < 2 mg/dl | |
| Subklasse B | B Serum-Kreatinin ≥ 2 mg/dl | |

syndrom), eine BKS-Erhöhung (70 %, Sturzsenkung), Anämie (meist normochrom, < 12 g/dl, 46 %), Leukopenie, Thrombopenie, Hyperkalzämie (> 2,75 mmol/l, 16 %), eine Freisetzung von Kalzium aus dem Knochen (induziert durch OSF = osteoklasten-stimulierenden Faktor, TNF α , TGF α , IL-1), Kreatinin-Erhöhung (> 1,5 mg/dl, 30 %) bis hin zur akuten oder chronischen Niereninsuffizienz, und in der KM-Punktion eine Plasmazellerhöhung > 10 % (90 %). Harte Kriterien zur Diagnose-Sicherung des MM sind mindestens zwei der drei folgenden: ein Nachweis von > 10 % von Plasmazellen im Knochenmark mit oft auffälliger Morphologie und Anordnung oder ein histologischer Plasmozytomnachweis in einer Osteolyse, ein M-Protein in Serum oder Urin und/oder lytische Knochenläsionen. Ferner spielt für die Entscheidung zu einer zytostatischen Behandlung noch eine Stadieneinteilung des MM, z. B. nach Durie und Salmon (Tabelle 2) eine entscheidende Rolle (Std. I keine Therapie, ab Std. II Therapiebeginn). Zusätzlich muss das progrediente MM abgegrenzt werden gegen das nicht behandelungs- aber kontrollbedürftige eher stationäre „**asymptomatische oder Smoldering Multiple Myeloma**“ (SMM) [1, 2, 3]. Dieses ist durch ein M-Protein im Serum < 30 g/l, im Knochenmark > 10 % Plasmazellen und Fehlen von Anämie, Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, lytischen Knochenläsionen und einen stabilen konstanten langfristigen Verlauf gekennzeichnet.

Die mediane Überlebensdauer beim MM liegt trotz Behandlung bei 2,5 bis 3 Jahren mit erheblicher Variation in Einzelfällen. Als prognostische Faktoren [19] gelten vor allem Serum β_2 -Mikroglobulin (normal bis 3 mg/l) und der Plasmazell-Labeling-Index im Knochenmark (prognostischer cutoff 0,8), der die Rate der in der S-Phase befindlichen Plasmazellen darstellt, eine plasmablastische Morphologie der Plasmazellen im Knochenmark, ferner auch im Serum LDH, Thymidinkinase, CRP, IL-6, IL-6R, Albumin, -Kreatinin, Anämie, Hyperkalzämie und Thrombopenie [4] und der Befindlichkeitsstatus (WHO performance status, Karnofsky-Index).

MM-Varianten

Weitere Varianten des MM sind die meist terminale **Plasmazell-Leukämie** (>20 % maligne Plasmazellen im peripheren Blut mit einer absoluten Plasmazellzahl $> 2 \times 10^9/l$) als primäre (60 %) oder sekundäre leukämische Transformation eines vorher bekannten MM (40 %) [1, 2, 3], ferner das **solitäre Plasmozytom des Knochens** (histologisch positiver Plasmazelltumor ohne andere Knochenläsionen, im Knochenmark kein MM, im Serum oder Urin eher kein M-Protein; häufige Lokalisation in einem Wirbelkörper oder langen Röhrenknochen), aus dem sich im Verlauf ein MM (55 %), eine neue Knochenläsion (10 %) oder ein Lokalrezidiv entwickeln können [1, 2, 3, 4], außerdem das **extra-medulläre Plasmozytom** (Plasmazelltumor ausserhalb des Knochenmarks, in 80 % im oberen Respirationstrakt, selten im Gastrointestinaltrakt, ZNS, Harnblase, Schilddrüse, Mamma, Testes, Parotis oder Lymphknoten; Rezidiv in 25 %, Übergang in MM sehr selten) [1, 2, 4], sowie das **osteosklerotische Plasmozytom** oder **POEMS-Syndrom** (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, M-Protein, Hautveränderungen) [1, 2, 4].

Lymphoplasmozytoides Lymphom/Immunozytom/ Morbus Waldenström

Bei Nachweis einer IgM-Paraproteinämie muss neben dem sehr seltenen IgM-MM in erster Linie an eine Makroglobulinämie Waldenström (MW; lymphoplasmozytoides Immunozytom mit IgM-Sekretion; WHO-Lymphom-Klassifikation: lymphoplasmacytic lymphoma) gedacht werden, die als eine monoklonale Proliferation von Plasmazellen oder B-Lymphozyten im Sinne eines NH-Lymphoms niedriger Malignität aufzufassen ist [4, 20, 21]. Klinisch manifestiert sich diese Erkrankung durch Schwäche, Müdigkeit, Blässe, Gewichtsverlust, Hyperviskositäts syndrom, Schwindel, Sehstörungen, oronasale und Retina-Blutungen, Purpura, B-Symptomatik, neurologische und kardiovaskuläre Störungen, Hepatosplenomegalie und Lymphadenopathie, im Labor ein Serum-M-Protein der IgM-Klasse und eine Bence Jones-Proteinurie, eine Anämie (selten autoimmunhämolytisch), Leukopenie, Thrombopenie, Hyperviskosität, Kryoglobulinämie. im Knochenmark ein hyperzelluläres Mark mit infiltrierenden kleinen Lym-

phozyten, Plasmazellen und lymphoplasmozytoiden Zellen in diffuser, interstitieller oder nodulärer Anordnung und ein Oberflächen-Immunglobulin-positiver CD19+CD20+CD5-CD10-CD23-Immunophänotyp. Als ungünstige prognostische Faktoren gelten beim MW ein Alter > 60 Jahre, das männliche Geschlecht, der Performance Status, eine Lymphadenopathie, KM-Infiltration > 50 %, ein Hb < 10 g/dl, Thrombopenie und β_2 -Mikroglobulin-Erhöhung [21, 22].

Schwerkettenkrankheit

Der Nachweis von isolierten inkompletten monoklonalen Immunglobulin-Schwerketten ohne Leichtketten ist typisch für die Schwerkettenkrankheit [1, 2, 4] als einer lymphoplasmazell-proliferativen Störung mit den Haupttypen γ (Lymphom-ähnliche Erkrankung mit Schwäche, Müdigkeit, Fieber, Uvula- oder Gaumenödem, Hautinfiltration, vergrößerter Parotis oder Schilddrüse, Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie, Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen), α (häufiger im Mittelmeergebiet und Mittleren Osten, gehäuft bei schlechten hygienischen Verhältnissen, Hauptmanifestation im Gastrointestinal- und Respirationstrakt) und μ (chronischer lymphoproliferativer Prozess mit M-Protein bei 40 % und Bence Jones-Proteinurie bei 60 %, im Knochenmark Lymphozyten, Plasmazellen, lymphoplasmazytoide Zellen).

Primäre Amyloidose

Die primäre systemische AL-Amyloidose [1, 4, 23, 24] geht wie MGUS und MM mit chromosomal Anomalien (Translokationen von 14q32 und Deletionen von 13q14) einher und ist gekennzeichnet durch Gefäßablagerungen von Fibrillen, die aus variablen Fragmenten einer monoklonalen Immunglobulin-Leichtkette (AL-Amyloidose, Inzidenz 8,9/1 000 000) bestehen. Klinisch fallen auf Schwäche, Müdigkeit, Gewichtsverlust, Parästhesien, Carpal-Tunnel-Syndrom, Kopfschmerzen, synkopale Anfälle, Stimmänderung, Makroglossie, Dyspnoe, Knöchelödeme und Steatorrhoe, Hepatosplenomegalie (25 %), Splenomegalie (5 %), Makroglossie (10 %), Purpura (Nacken, Gesicht, oberes Augenlid), fragile Haut, Herzinsuffizienz (20 %), orthostatische Hypotonie (1/8), periphere Neuropathie (20 %), Anämie, Thrombozytose, eine Niereninsuffizienz (50 %) mit oder ohne nephrotisches Syndrom (33 %), AP-Erhöhung (25 %), Hyperbilirubinämie, verlängerte Prothrombin- (15 %) und Thrombinzeit (40 %), Verminderung von Faktor X und Vitamin B12 (5 %). Das im Serum oder Urin nachweisbare M-Protein (60–90 %) ist meist nur gering erhöht, eine Hypogammaglobulinämie imponiert bei 1/5 der Patienten. Bei 50 % der Patienten besteht eine komplette Paraproteinämie, bei mehr als 20 % eine Bence Jones-Proteinurie (> 70 % vom Lambdatyp; MM: 2/3 vom Kappatyp). 75 % der Patienten haben 10 % oder weniger Plasmazellen im Knochenmark und solche mit > 20 % oft ein asymptomatisches MM. Die Diagnosesicherung geschieht durch den Nachweis von amyloiden Ablagerungen im Ge-

websbiopsat, allgemein durch die Kongorotfärbung und speziell durch Färbung der Fibrillen mit Antiseren gegen Immunglobulin-Leichtketten [24]. Günstige Punktionsorte sind eine abdominelle Fettaspiration (Trefferrate 80 %), eine tiefe Rectumbiopsie (Einschluss der Submukosa), Gingiva-Biopsie, eine Knochenmarksaspiration oder bei Verdacht auch die Biopsie anderer Organe (Niere, Leber, Herz oder N. suralis). Die heute mögliche empfindlichere Bestimmung von freien Leichtketten im Serum oder Urin stellt eine wichtige und hilfreiche Ergänzung zur Biopsie dar [10]. Die Prognose der primären systemischen Amyloidose ist schlecht (mittlere Überlebenszeit ca. 14 Monate) mit kürzerem Überleben (< 6 Monate) bei Herzbeteiligung und besserer Prognose (> 2 Jahre) bei alleiniger peripherer Polyneuropathie mit allgemein verbesserter Prognose bei früher Diagnose und Hochdosis-Behandlung. Der AL-Amyloidose verwandt aber ohne Amyloid ist die ebenfalls prognostisch ungünstige Leicht- oder Schwerkettens-Ablagerungs-Krankheit (Light/Heavy-Chain-Deposition-Disease) mit überwiegendem Befall von Niere und Leber.

Paraproteinämische Nephropathie

Neben dem überwiegenden Zellbefall bei malignen Gammopathien von Knochenmark (MM) und lymphatischen Organen (MW) sowie verschiedenen anderen Organen beim extramedullären Plasmozytom, der Schwerkettenskrankheit und Amyloidose ist die Niere das am häufigsten weniger durch alleinige Zellinfiltration als durch direkte Paraproteinämie oder Amyloid-Ablagerungen geschädigte zentrale Organ beim MM, MW, und der AL-Amyloidose [22–28]. Die wichtigsten Ursachen der Niereninsuffizienz im Zusammenhang mit dem M-Protein [26, 28] sind die häufigere Myelomniere mit toxischer Schädigung durch Bence Jones-Protein und Ausfällung von gemischt-zusammengesetzten Zylindern inclusive BJP und Tamm-Horsefall-Protein in distalen und Sammeltubuli mit Ausbildung einer interstitiellen Fibrose und Nephrokalzinose unter dem Einfluss zusätzlicher Faktoren (Hyperkalzämie, Dehydratation, Infekte, NSAID, Antibiotika, Röntgen-Kontrastmittel, Hyperurikämie). Ferner gehören dazu das Fanconi-Syndrom, eine Leicht- oder Schwerkettens-Ablagerungs-Nephropathie (noduläre Glomerulosklerose und Ablagerung in den Tubuli), IgM-Paraprotein-Ablagerungen beim MW und eine AL-Amyloidose der Niere und anderer Organe. Labormäßig wird die Nierenbeteiligung erfasst durch Serum-Kreatinin/Harnstoff, Kreatinin-Clearance und 24h-Urin-Untersuchung auf Gesamteiweiß, BJP und evtl. differenzierte Proteinurie-Analyse.

Indikationen für einen Behandlungsbeginn eines MM oder MW

Eine Chemotherapie ist zur Behandlung des symptomatischen MM indiziert, nicht aber bei Patienten mit MGUS oder SMM [4, 5, 29]. Asymptomatische Patien-

ten mit normalem Hb, Ca, Nierenfunktion und ohne Knochenläsionen bleiben für lange Zeit stabil; eine frühe Behandlung hat nach zwei randomisierten kontrollierten Studien keinen Überlebensvorteil ergeben. Bei MGUS-Patienten können Kontroll-Intervalle der myelom-relevanten Laboruntersuchungen von Serum und Urin bei asymptomatischem Befinden auf 6–12-monatlich gestreckt werden. Immerhin zeigten in Beobachtungsuntersuchungen asymptomatische Patienten mit wenigstens einer osteolytischen Läsion im konventionellen Röntgen oder NMR oder solche mit einem relativ hohen Paraprotein- oder BJP-Spiegel oder beim IgA-Isotyp ein höheres Progressions-Risiko, das durch kürzere Kontroll-Intervalle kompensiert werden kann [5]. Daraus ergibt sich die Empfehlung einer Therapieverzögerung bis zum Nachweis von Progressionszeichen bei Patienten mit SMM und ohne Knochenläsionen (Grad A Level Ib-Evidenz) unter 3-monatiger Kontrolle (körperliche Untersuchung, Bestimmung von Serum- und Urin-Paraprotein, KM- und Röntgen-Untersuchungen seltener oder bei Auftreten von neuen Symptomen oder anderen Zeichen) (Grad C Level IV-Evidenz). Demgegenüber sollten Patienten mit gesichertem radiologischen Nachweis von Knochenbefall sofort einer Therapie unterzogen werden (Grad B Level IIb-Evidenz). Die spezielle und supportive Therapie des MM ist nicht Teil dieses Beitrags. Dafür wird auf geeignete Literatur hingewiesen [4, 5, 29].

Beim MW stellt eine klinisch wirksame Hypervisko- sität mit oder ohne Kryoglobulinämie sowie periphere Polyneuropathie eine Indikation zur Plasmapherese mit gleichzeitiger Chemotherapie dar [4, 20, 21, 30]. Ein wichtiger Faktor für die Behandlungsindikation ist auch das Auftreten von Lymphknoten, Milz- und Lebervergrößerung und einer Anämie. Die Kontroll-Intervalle von lymphom-relevanten Serum- und Urinparametern von asymptomatischen Patienten bewegen sich zwischen drei und sechs Monaten (körperliche Untersuchung, Bestimmung von Serum- und Urin-Paraprotein, Blutbild, β_2 -Mikroglobulin, Thymidinkinase, quantitative Immunglobulin-Bestimmung, LDH, Serum-Viskosität; bei Symptomen evtl. abdominelle Sonographie/CT zur Beurteilung von Leber-, Milzgröße, intraabdominellen Ln.). Zur Therapie des MW wird auf Spezialliteratur hingewiesen [4, 20, 30].

Laborkontrollen des therapie-pflichtigen MM und MW

Die Labor- und andere Kontrollen unter Behandlung von MM und MW richten sich nach den aktuellen Bedürfnissen von Therapie-Protokollen und Patienten-Beschwerden [4]. Obligatorisch sind aktuelle Kontrollen vor Beginn eines Chemotherapie-Zyklus (BB, Diff-BB, CRP, Nieren-, Leberwerte, Gerinnung, Elektrolyte, u. U. Paraproteinbestimmung aus Elektrophorese und/oder quantitativer Isotyp-Immunglobulin-Bestimmung) sowie in der Regel nach Zyklusbeginn einmal wöchent-

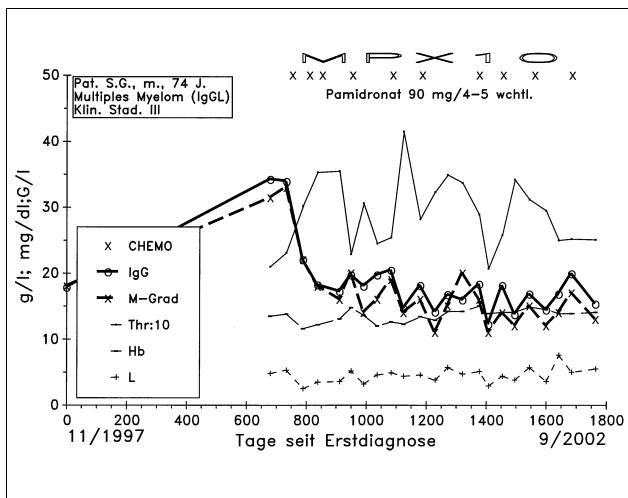


Abbildung 1 Verlaufsgrafik von IgG- und M-Gradientenkonzentration, Thrombozyten (:10), Hb und Leukozyten in Abhängigkeit von 10 Zyklen einer Chemotherapie (Melphalan + Prednisolon) und regelmässiger 4–5-wöchentlicher Bisphosphonattherapie bei einem 74-jährigen Patienten mit Multiplem Myelom im klinischen Stadium IIIA nach Durie und Salmon.

lich (BB u. a.) mit ergänzender bildgebender Untersuchung bei Infektverdacht oder anderen Beschwerden [4]. Ähnliches gilt für eine Radiotherapie. In der Therapiepause können die Kontroll-Intervalle bei Beschwerdefreiheit wieder auf 2–3-monatlich gestreckt werden.

Bei therapierten MM- und MW-Patienten stellen die Verlaufskontrollen des Paraproteins im Serum oder Urin eine wesentliche Möglichkeit der Therapiekontrolle zur intermittierenden Bildgebung dar und können die bildgebende Kontrolle von Zielläsionen nicht ersetzen, aber ergänzen und bei entsprechenden Befunden ihre Intervalle verlängern und damit kostensparend wirken.

Im allgemeinen korrelieren ein Paraprotein-Abfall im Verlauf mit einem Therapie-Ansprechen und Remission, ein Wieder- oder Weiteranstieg mit einer Progression und Therapieversagen sowie eine Paraprotein-Konzentrations-Persistenz mit einer stabilen Erkrankung. Die grafische Verlaufsdarstellung von Paraprotein-Konzentration und Blutbild erleichtert die Therapieerfolgsbeurteilung und Ermittlung des dosislimitierenden Leukozyten- und Thrombozyten-Nadirs zur Festlegung der nächsten Chemotherapie (Abb. 1). Ferner ist nach HD-Chemotherapie und autologem Stammzellsupport bzw. allogener KM-Transplantation eine negative Immunfixations-Elektrophorese und freie Leichtketten-Bestimmung in Serum und Urin eine wesentliche Voraussetzung für eine komplett Remission.

Literatur

1. Kyle RA. The monoclonal gammopathies. *Clin Chem* 1994;40: 2154–2161
2. Attaiemannan M, Levinson SS. Understanding and identifying monoclonal gammopathies. *Clin Chem* 2000;46:1230–1238.
3. Lamerz R. Multiples Myelom. Aktueller Stand von Diagnostik und Therapie. (1). *Internist Prax* 2001;41:85–99. (2). *Internist Prax* 2001;41:309–315.
4. Manual. Empfehlungen zur Diagnose, Therapie und Nachsorge des Multiplen Myeloms. Tumorzentrum München, 2. Auflage 2002, W. Zuckschwerdt Verlag, München.
5. UK myeloma forum guidelines working group. Guideline. Diagnosis and management of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2001; 115:522–540.
6. Kyle R. Sequence of Testing for monoclonal gammopathies. Serum and urine assays. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:114–118.
7. Keren DF. Procedures for the evaluation of monoclonal immunoglobulins. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:126–132.
8. Kallemuchikkal U, Gerevic PD. Evaluation of cryoglobulins. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:119–125.
9. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Tang LX, Showell PJ, Drayson MT, et al. Highly sensitive automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem* 2001; 47:673–680.
10. Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, Bryant S, Lymp JF, Bradwell AR, Kyle RA. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free and free immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem* 2002; 48:1437–1444.
11. Baur A, Stäbler A, Nagel D, Lamerz R, Bartl R, Hiller E, Wendtner C, Bachner F, Reiser M. Magnetic resonance imaging as a supplement for the clinical staging system of Durie and Salmon? *Cancer* 2002;95:1334–1345.
12. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, Melton III LJ. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002;346:564–569.
13. Ponsford S, Willison H, Veitch J, Morris R, Thomas PK. Long-term clinical and neurophysiological follow-up of patients with peripheral neuropathy associated with benign monoclonal gammopathy. *Muscle & Nerve* 2000;23:164–174.
14. Alexanian R, Weber D, Liu F. Differential diagnosis of monoclonal gammopathies. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:108–113.
15. Gregersen H, Mellemkjaer L, Ibsen JS, Dahlerup JF, Thomasen L, Sorensen HT. The impact of M-component type and immunoglobulin concentration on the risk of malignant transformation in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Haematologica* 2001;86:1172–1179.
16. Cesana C, Klersy C, Barbarano L, Nosari AM, Crugnola M, Pungolino E, Gargantini L, Granat S, Valentini M, Morra E. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20:1625–1634.
17. Hallek M, Bergsagel PL, Anderson KC. Multiple myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process. *Blood* 1998;91:3–21.
18. Zojar N, Königsberg R, Ackermann J, Fritz E, Dallinger S, Krömer E, Kaufmann H, Riedl L, Gisslinger H, Schreiber S, Heinz R, Ludwig H, Huber H, Drach J. Deletion of 13q14 remains an independent adverse prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridization. *Blood* 2000;95:1925–1930.
19. Turesson I, Abildgaard N, Ahlgren T, Dahl IM, Holmberg E, Hjorth M, Nielsen JL, Oden A, Seidel C, Waage A, Westin J, Wisloff F. Prognostic evaluation in multiple myeloma: an analysis of the impact of new prognostic factors. *Br J Haematol* 1999;106: 1005–1012.
20. Dimopoulos MA, Alexanian R. Waldenström's Macroglobulinemia. *Blood* 1994;83:1452–1459.

- 21.** Owen RG, Barrans SL, Richards SJ, O'Connor SJM, Child JA, Parapia LA, Morgan GJ, Jack AS. Waldenstrom macroglobulinemia – Development of diagnostic criteria and identification of prognostic factors. *Am J Pathol* 2001;116:420–428.
- 22.** Dhodapkar MV, Jacobson JL, Gertz MA, Rivkin SE, Roodman GD, Tuscano JM, Shurafa M, Kyle RA, Crowley JJ, Barlogie B. Prognostic factors and response to fludarabine therapy in patients with Waldenström macroglobulinemia: results of US intergroup trial (Southwest Oncology Group S9003). *Blood* 2001; 98:41–48.
- 23.** Kyle RA, Gertz MA. Systemic amyloidosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 1990;10:49–87.
- 24.** Linke RP et al. Praktische Hinweise zur Diagnose und Therapie generalisierter Amyloidosen. *Dtsch Ärztebl* 1998;95:A-2626–2636.
- 25.** Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma – pathogenesis and prognostic implications. *Arch Int Med* 1990;150:1693–1695.
- 26.** Iggo N, Parsons V. Renal disease in multiple myeloma: current perspectives. *Nephron* 1990;56:229–233.
- 27.** Kyle RA. Monoclonal gammopathies and the kidney. *Ann Rev Med* 1989;40:53–60.
- 28.** Sanders PW. Pathogenesis and treatment of myeloma kidney. *J Lab Clin Med* 1994;124:484–488.
- 29.** Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA, Greipp PR. Current therapy for multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2002;77:813–822.
- 30.** Gertz MA. Waldenström's macroglobulinemia: a review of therapy. *Leukemia and Lymphoma* 2002;43:1517–1526.