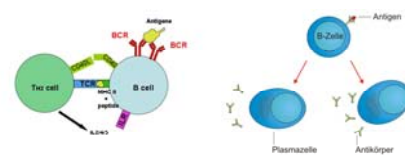




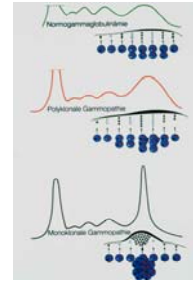
Dr. med. Bernhard Schlüter
Centrum für Laboratoriumsmedizin
– Zentrallaboratorium –
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Strasse 33
D-48149 Münster
Tel.: 0251 83-47221
Fax: 0251 83-47225
bernhard.schluerer@ukmuenster.de

B-Zellen und Antikörper



Charakteristika der normalen B-Zellantwort:
• Antigen-spezifität
• Hohe Biodiversität

Formen der Gammopathie



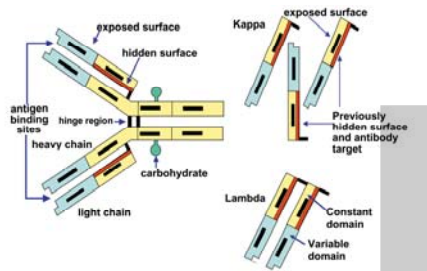
Polyklonale Gammopathie
Infektionen, Entzündungen,
Autoimmuno- und Hepatopathien,
systemische Malignome

Monoklonale Gammopathie
Multiples Myelom, Waldenström's
Makroglobulinämie, CLL, AL
Amyloidose, MG unbestimmter
Signifikanz (MGUS)

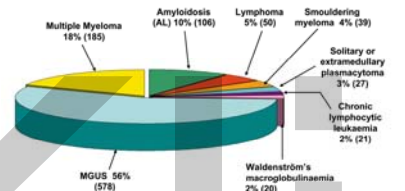
Nomenklatur

- **Paraprotein**
– Alte Bezeichnung für ein funktionloses monoklonales Immunglobulin
- **M-Protein (Gradient, Peak)**
– Deskriptiv: engbasiger Peak im Elektropherogramm verursacht durch ein monoklonales Immunglobulin
- **Bence Jones Protein**
– Monoklonale freie Leichtketten in Serum / Urin

Immunglobulinstruktur



Klinische Diagnosen bei monoklonaler Gammopathie

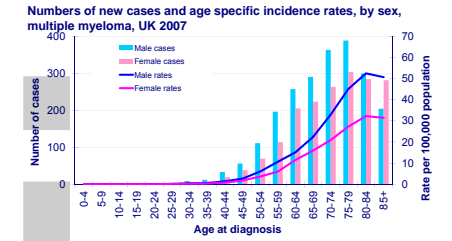


Multiples Myelom: Definition

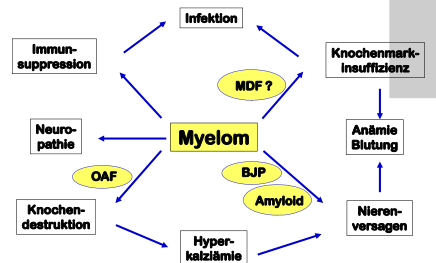
• Das Multiple Myelom (MM) ist eine durch **monoklonale Plasmazellvermehrung** im Knochenmark charakterisierte, nach WHO-Kriterien den **B-Zell-Lymphomen** zugehörige, **maligne Erkrankung** mit vermehrter Produktion kompletter oder inkompletter **monoklonaler Immunglobuline**. Diese sind als so genanntes „Paraprotein“ (=monoklonales Protein) bzw. M-Gradient in Serum und/oder Urin nachweisbar.

Leitlinien DGHO, 2010

Epidemiologische Daten aus UK



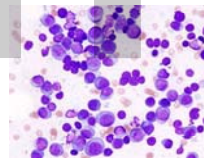
MM als Multiorganerkrankung



BJP: Bence Jones Protein, OAF: Osteoklasten aktivierender Faktor, MDF: Myelopoese Depressing Factor

Hämatologische Manifestationen bei MM

- Anämie
- Thrombopenie
- Leukopenie oder Leukozytose möglich
- Blutungsneigung



Knochenmark

Renale Manifestationen bei MM

- Proteinurie
- Cast-Nephropathie
- Niereninsuffizienz
- Nephrotisches Syndrom



Prävalenz pathologischer Befunde bei MM

Befund	%
BSR > 30 mm/1h	70
BSR > 90 mm/1h	32
Bence-Jones Proteinurie	50
Erythrozyten < 4 Mio/µl	50
Hb-Wert < 12 g/dl	46
Osteolyse	45
Gesamteiweiß > 8 g/dl	40
Kreatinin > 1,5 mg/dl	30
Spontanfrakturen	18
Leukozyten < 4.000 / µl	18
Leukozyten > 10.000 / µl	12
Calcium i.S. < 2,25 mmol/l	17
Calcium i.S. > 2,75 mmol/l	16
Thrombozyten < 50.000 / µl	8

Waldenström's Makroglobulinämie

- monoklonale Gammopathie mit IgM-Bildung
- Lymphoplasmazytoides Lymphom
- Symptome: mäßige Lymphknotenschwellung, Hepatosplenomegalie, Infektneigung (Antikörpermangel)
- oft Hyperviskositätssyndrom

Untersuchung des Knochenmarks

Immunhistochemie:

Zytologische Klassifizierung:

Typ	Malignitätsgrad
Marschko	Niedrig
Kleinzelig	Niedrig
Clavell	Intermediär
Polymorph	Intermediär
Asynchron	Intermediär
Blasförmig	Hoch

Zytologische Klassifizierung mit prognostischer Relevanz

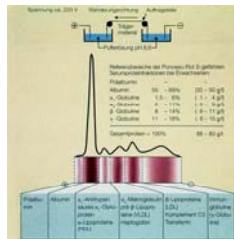
Laboruntersuchungen I

- Kleines Blutbild
- Differenzialblutbild
- Elektrolyte (Na / K / Ca)
- Nierenretentionsparameter
- LDH
- GPT
- Gesamteiweiß / Serum-Albumin

Laboruntersuchungen II

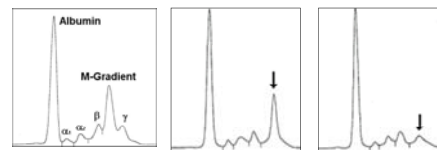
- **Serum**
 - Eiweißelektrophorese
 - Immunglobuline IgG / IgA / IgM quantitativ
 - Immundefixationselektrophorese
 - Freie κ- und λ-Leichtketten inklusive Bestimmung der κ / λ-Ratio
 - beta2-Mikroglobulin
- **Urin**
 - Immundefixationselektrophorese
 - 24 h - Sammelurin für Quantifizierung von Gesamteiweiß und Leichtketten

Serumeiweißelektrophorese



- Screening bei Verdacht auf monoklonale Gammopathie
- Quantifizierung des M-Proteins zur Verlaufskontrolle

Typische Pherogramme bei monoklonaler Gammopathie



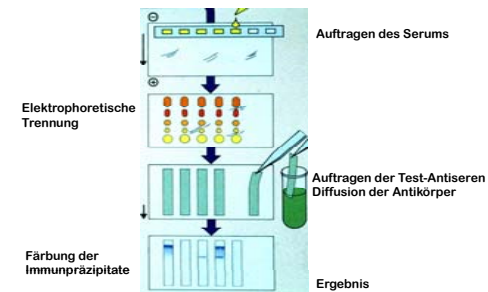
- Analytische Sensitivität ca. 2 – 5 g/l
- Bei BJP oft kein M-Gradient und Hypogammaglobulinämie
- **Kein Beweis** für monoklonales Ig, nur **Hinweis**!

Pseudo M-Gradienten

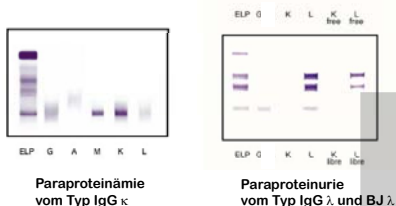
- **α2-Bereich:** α2-Makroglobulin ↑ (nephrotisches Syndrom), Akutphasereaktion, Hyperlipoproteinämie
- **α2-β Bereich:** Haptoglobin-Hämoglobin-Komplexe
- **β-Bereich:** Artifizelle Hämolyse
- **β-γ Bereich:** Fibrinogen (Plasmaprobe!), bakterielle Kontaminationen
- **γ-Bereich:** Rheumafaktoren, alte Seren, urämische Seren, Lysozym ↑

Serum als Untersuchungsmaterial obligat!

Immunfixationselektrophorese (IFE)



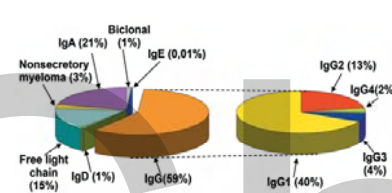
Beispielbefunde IFE



Immunfixationselektrophorese (IFE)

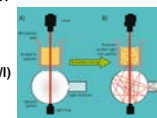
- Abklärung verdächtiger Befunde in der Serum-Eiweißelektrophorese
- Bestätigung einer monoklonalen Gammopathie
- Klassifizierung einer monoklonalen Gammopathie – G / A / M / κ / λ etc.
- Anwendung für Serum und Urin
- Analytische Sensitivität 0.15 – 0.5 g/l (Serum) bzw. ca. 0.05 g/l (Urin)

Myelomeinteilung nach beteiligtem monoklonalen Protein



Monoklonale freie Leichtketten (FLC)

- **Klassisch:** Bence Jones Proteintest im Urin
 - qualitativ mit IFE
 - quantitativ mit Urin-Elektrophorese (Densitometrie) nach Einengung des Urins
- **direkte immunchemische Quantifizierung im Serum und Urin heute möglich**
 - Nephelometrie
 - Turbidimetrie
 - hohe analytische Sensitivität (Serum 1.5 – 3 mg/l, Urin 0.5 mg/l)



Modell für Konzentrationskinetik in Serum und Urin bei Leichtkettenmyelom



Polyklonale freie Leichtketten (FLC)

- Leicht überschüssige FLC Produktion / Freisetzung durch normale B- und Plasmazellen
- Normal niedrige Konzentrationen in Serum / Urin
- Kurze Serum-HWZ (2 – 6 h) durch effektiven Metabolismus in der Niere
- Erhöhte polyklonale Produktion bei Infektionen und Autoimmunerkrankungen u.a.
- Verminderter Metabolismus bei Nierenkrankheiten

↑ κ und λ FLC in Serum / Urin normale κ / λ - Ratio

Monoklonale FLC im Serum

- Deutlich überschüssige FLC Produktion eines Typs (κ oder λ)
- **Abnormale κ / λ - Ratio** als Klonalitätszeichen
- Serumkonzentration abhängig von Produktionsrate und renaler Clearance
- Hohe diagnostische Sensitivität für monoklonale Gammopathien (auch nonsekretorisches Myelom)

involvierte FLC meist ↑ abnormale κ / λ - Ratio

Stadieneinteilung nach Salmon und Durie

	Stadium I (alle Kriterien sind erfüllt)	Stadium II	Stadium III (mindestens eines der folgenden Kriterien ist erfüllt)
Hämoglobin	> 10 g / dl	weder Stadium I noch III	< 8,5 g / dl
Serumkalzium	Normal	weder Stadium I noch III	erhöht
Knochen	normale Struktur oder ein solitärer Herd (Rötigen)	weder Stadium I noch III	fortgeschrittene Läsionen
Myelomprotein	IgG < 50 g / l (Serum) IgA < 30 g / l (Serum) Bence Jones Protein < 4 g / 24 h (Urin)	weder Stadium I noch III	Ig > 70 g / l (Serum) IgA > 50 g / l (Serum) Bence Jones Protein > 12 g / 24 h (Urin)
Nierenfunktion	A	B	
	Normal	eingeschränkt (Kreatinin > 2 mg / dl)	

- Grobe Abschätzung der Tumormasse
- Begrenzt aussagefähig für Prognose

Internationales Staging System

Stadium	Serumkonzentration	medianes Überleben (Monate)
Stadium I	β 2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l und Albumin > 3,5 g/dl	62
Stadium II	weder Stadium I noch Stadium III	44
Stadium III	β 2-Mikroglobulin > 5,5 mg/l	29

- Prognostische Aussage möglich

Verlaufparameter bei Multiplem Myelom

- Hb-Wert
- Serum-Calcium
- Kreatinin
- Albumin
- beta2-Mikroglobulin
- Immunglobuline (Paraprotein, AK-Mangel)
- Freie Leichtketten im Serum (kurze HWZ vorteilhaft für Beurteilung des Therapieresponse)
- CRP (Surrogat für IL-6 = Hybridoma growth factor)
- LDH (Marker für Plasmazell-Turnover)

Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS)

- **Definition:** Laborchemischer Nachweis von monoklonalen Ig im Serum ohne klinische Symptomatik
 - M-Protein im Serum < 30 g/l
 - Klonale Plasmazellen im KM < 10 %
 - Keine Evidenz für eine B-Zellproliferative Erkrankung
 - Keine myelomtypische Organschädigung
- Prävalenz 1 – 3 % bei Personen > 50 Jahre
- Per se ohne Krankheitswert, aber Präkanzerose

Verlaufsformen der monoklonalen Gammopathie

