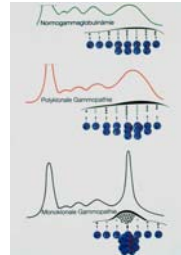




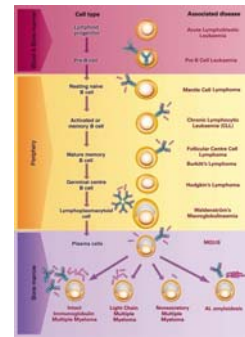
Dr. med. Bernhard Schlüter
Centrum für Laboratoriumsmedizin
– Zentrallaboratorium –
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1
D-48149 Münster
Tel.: 0251 83-4721
Fax: 0251 83-47225
bernhard.schlue@ukmuenster.de
www.klchi.uni-muenster.de

Formen der Gammopathie



Polyklonale Gammopathie
Infektionen, Entzündungen,
Autoimmuno- und Hepatopathien,
Nicht-hämatologische Malignome

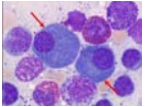
Monoklonale Gammopathie



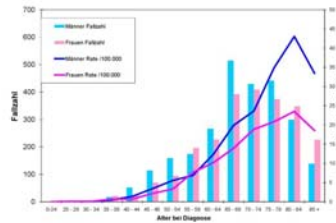
Stadien der B-Zell Entwicklung
und assoziierte Erkrankungen

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 sogenanntes „Paraprotein“ (= monoklonales Protein) bzw. M-Gradient in Serum und/oder Urin nachweisbar.

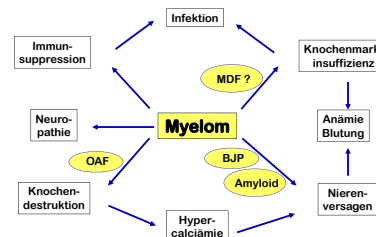


Inzidenz des Multiplen Myeloms
in Deutschland



Katalinic, 2010 - 5 -

MM als Multiorganerkrankung



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

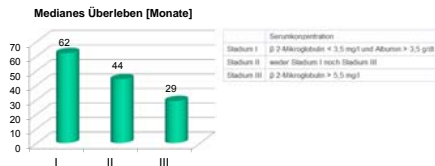
CRAB-Kriterien
für Therapieindikation relevant

Kriterium	Definition
Hypercalciämie (C)	Ca > 0.25 mmol/l über oberem Normwert oder Ca > 2.75 mmol/l
Nierensuffizienz (R)	Serumkreatinin > 2.0 mg/dl
Anämie (A)	Hb > 2 g/dl unter unterem Normwert oder Hb < 10 g/dl
Osteolyse / Osteopenie (B)	Osteolyse oder Osteoporose mit Kompressionsfraktur (CT / NMR)
Andere Symptome	Symptomatische Hyperviskosität, Amyloidose, rezidivierende Infektionen (> 2 Episoden / Jahr)

Diagnostische Kriterien

Kriterium	Multiple Myelom	Smoldering Myelom	MGUS	Reaktive Plasmazytose	Plasmocytoma	Plasmocytoma Leukämie
Klinische Präsentation im Knochenmark	≥ 10%	≥ 10%	< 10%	< 10%	< 10%	< 10%
Monoklonales Protein im Serum	nachweisbar	≥ 30 g/l	< 30 g/l	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar
Monoklonales Protein im Urin	nachweisbar	nachweisbar	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar
andere Manifestationen	nachweisbar	nachweisbar	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar

Internationales Staging System (ISS) der
International Myeloma Working Group



• Prognostische Aussage möglich

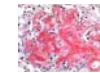
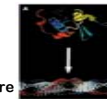
Greipp et al. J Clin Oncol, 2005 - 9 -

Waldenström's Makroglobulinämie

- monoklonale Gammopathie mit IgM-Bildung
- Lymphoplasmazytoides Lymphom
- Inzidenz bei ca. 3/1.000.000
- Medianes Alter bei Erstdiagnose 65 Jahre
- Medianes Überleben 5 Jahre
- Symptome: mäßige Lymphknotenschwellung, Hepatosplenomegalie, Infektneigung (Antikörpermangel), Kryoglobulinämie, Neuropathie
- oft Hyperviskositätssyndrom

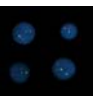
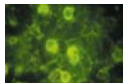
Primäre AL Amyloidose

- Fibrilläre Gewebsablagerungen von monoklonalen Leichtketten
- Nachweis mit Kongorot-Färbung
- Inzidenz ca. 9/1.000.000
- Medianes Alter bei Diagnose 70 Jahre
- Medianes Überleben nur 18 Monate bis 6 – 8 Jahre bei gutem Therapieansprechen



Weitere diagnostische Verfahren

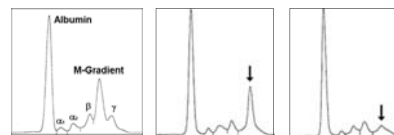
- Immunhistochemie
- Knochenmarkszytologie
- Bildgebende Verfahren
Projektionsradiografie
Osteo-CT/ MRT
Herzecho
- Zytogenetik
Metaphasenchromosomen/FISH
Nachweis von Deletionen (del 13, del p53)
Translokationen t(11;14) t(4;14)
Amplifikation 1q21



Laboruntersuchungen

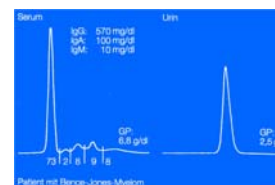
- **Serum**
Eiweißelektrophorese
Immunglobuline IgG / IgA / IgM quantitativ
Immundefizienzselektrophorese
Freie κ- und λ-Leichtketten (FLC)
Bestimmung der κ / λ-Ratio
- **Urin**
Immundefizienzselektrophorese
24 h-Sammelurin für Quantifizierung von Gesamteiweiß / FLC

Typische Pherogramme
bei monoklonaler Gammopathie



• Analytische Sensitivität ca. 2 – 5 g/l
• **Kein Beweis** für monoklonales Ig, nur **Hinweis!**

Pherogramme bei BJ Myelom (LCMM)



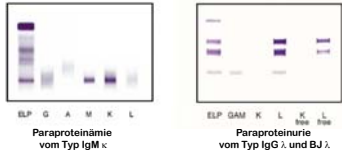
Bei BJP oft kein M-Gradient im Serum
und Hypogammaglobulinämie!

Pseudo M-Gradienten

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

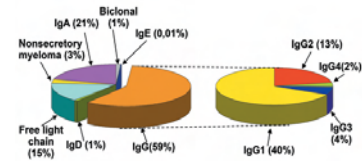
Serum als Untersuchungsmaterial obligat!

Immunfixation (IFE)

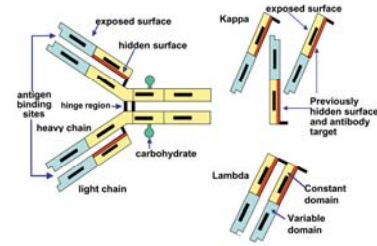


Analytische Sensitivität:
0.15 – 0.5 g/l (sIFE)
ca. 0.05 g/l (uIFE)

Myelomeinteilung nach beteiligtem monoklonalem Protein



Immunglobulinstruktur



Freie Leichtketten (FLC)

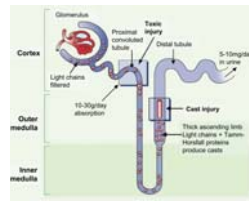
- Konventionelle Verfahren qualitativ: IFE in Serum / Urin quantitativ: U-Elektrophorese (Densitometrie) mit / ohne Einengung des Urins
- Quantitativer Immunoassay auf Basis poly- oder monoklonaler Antikörper
 - Nephelometrie
 - Turbidimetrie
 - hohe analytische Sensitivität (Serum 1.5 – 3 mg/l, Urin 0.5 mg/l)

Biologische Grundlagen der FLC: Produktion

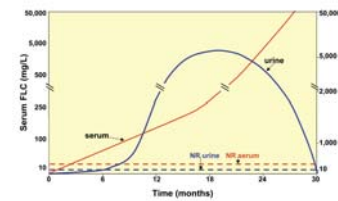
- Normale FLC-Produktion in KM- und LK-Zellen ca. 500 mg/Tag
- 40% Überschuss Leichtketten > Schwereketten
- 2 x mehr kappa FLC- als lambda FLC-Plasmazellen
- Freisetzung als Monomere (kappa FLC), Dimere (lambda FLC), höhere Polymere möglich
- Schnelle Verteilung in Intra- und Extravascularraum (ca. 80%)

Biologische Grundlagen der FLC: Clearance und Metabolismus

- Normale HWZ
 - kappa FLC 2 – 4 h
 - lambda FLC 3 – 6 h
- HWZ bei Niereninsuffizienz 2 – 3 d



Modell für Konzentrationskinetik in Serum und Urin bei Leichtkettenmyelom

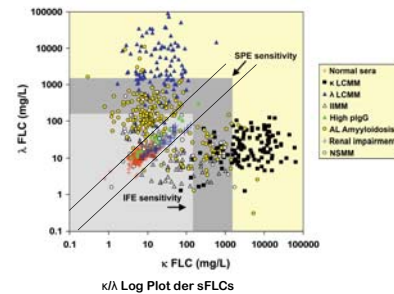
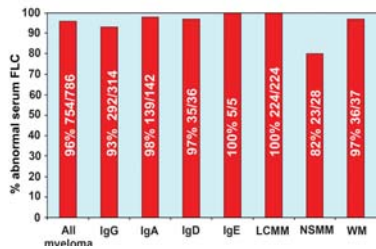


Monoklonale FLC im Serum

- Überschüssige FLC Produktion eines Typs (kappa / lambda)
- Abnormale kappa / lambda -Ratio als **Klonalitätszeichen**
- Serumkonzentration abhängig von Produktionsrate und renaler Clearance
- Hohe diagnostische Sensitivität für unterschiedliche Formen der monoklonalen Gammopathie (auch **nonsekretorisches Myelom**)

involvierte FLC meist ↑
abnormale kappa / lambda - Ratio

Häufigkeit abnormer FLC bei verschiedenen monoklonalen Erkrankungen



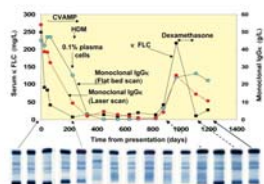
Diagnostische Sensitivität verschiedener Screening-Strategien

Protokoll	MM	AL-Amyloidose	MGUS
SPE	90	50	45
SPE + sIFE	95	70	80
SPE + UPE	95	75	70
SPE + UPE + sIFE + uIFE	97	90	80
sFLC	96	95	30-65
SPE + sFLC	99	98	85
SPE + sFLC + sIFE	99	99	100

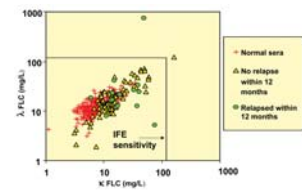
Verlaufsparameter bei Multiplem Myelom

- Serum-Calcium
- Kreatinin
- Hb-Wert
- Albumin
- beta2-Mikroglobulin
- CRP (Surrogat für IL-6 = Hybridoma growth factor)
- LDH (Marker für Plasmazell-Turnover)
- Immunglobuline (mg Quantität, AK-Mangel)
- sIFE und uIFE
- sFLC (kurze HWZ vorteilhaft für Beurteilung des Therapieresponse)

Monitoring eines Patienten mit IgGk Myelom



sFLC bei MM-Patienten in kompletter Remission (klinisch und IFE negativ)



Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS)

- Definition: Laborchemischer Nachweis von mg im Serum **ohne klinische Symptomatik**
- M-Protein im Serum < 30 g/l
- Klonale Plasmazellen im KM < 10%
- Sonderform LC-MGUS
- Abnormale FLC-Ratio und passende Leichtkette erhöht
- Prävalenz 1 – 3% bei Personen > 50 Jahre
- Per se ohne Krankheitswert, aber **Präkancerose**
- Durchschnittliche Progressionsrate 1.0 – 1.5% pro Jahr (0.3% bei LC-MGUS)

Progressionsrisiko bei MGUS

