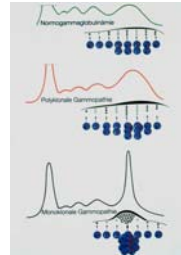




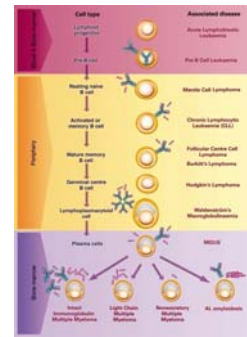
Dr. med. Bernhard Schlüter
Centrum für Laboratoriumsmedizin
– Zentrallaboratorium –
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1
D-48149 Münster
Tel.: 0251 83-4721
Fax: 0251 83-47225
bernhard.schlue@ukmuenster.de
www.klchi.uni-muenster.de

Formen der Gammopathie



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

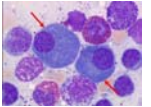
Monoklonale Gammopathie



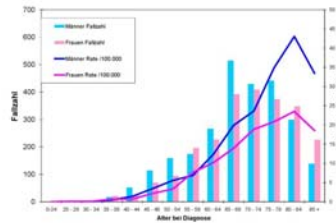
Stadien der B-Zell Entwicklung
und assoziierte Erkrankungen

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

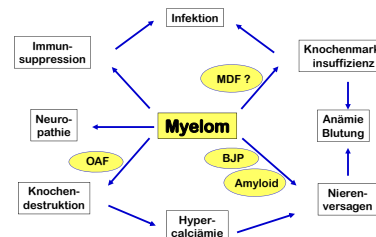


Inzidenz des Multiplen Myeloms
in Deutschland



Katalinic, 2010 - 5 -

MM als Multiorganerkrankung



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

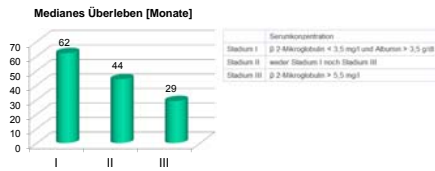
CRAB-Kriterien
für Therapieindikation relevant

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	Monoklonales Protein	Plasmazellen im Knochenmark	CRAB-Kriterien	Plasmazellen im Knochenmark	Plasmazellen im Knochenmark
Klinische Präsentation im Knochenmark	≥ 10%	≥ 10%	≥ 10%	≥ 10%	≥ 10%
Monoklonales Protein im Serum	nachweisbar	≥ 10 g/l	≥ 10 g/l	nicht	nicht
Monoklonales Protein im Urin	nachweisbar	nicht	nicht	nicht	nicht
CRAB-Kriterien	nachweisbar	nachweisbar	nachweisbar	nachweisbar	nachweisbar

Internationales Staging System (ISS) der
International Myeloma Working Group



• Prognostische Aussage möglich

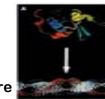
Greipp et al. J Clin Oncol, 2005 - 9 -

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

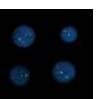
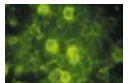
Primäre AL Amyloidose

- 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

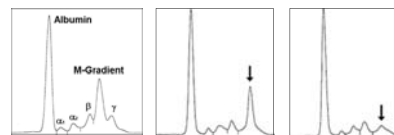
- Immunhistochemie
- Knochenmarkszytologie
- Bildgebende Verfahren
Projektionsradiografie
Osteo-CT/ MRT
Herzecho
- Zytogenetik
Metaphasenchromosomen/FISH
Nachweis von Deletionen (del 13, del p53)
Translokationen t(11;14) t(4;14)
Amplifikation 1q21



Laboruntersuchungen

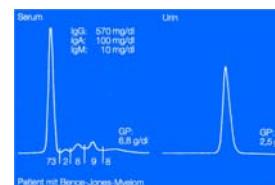
- **Serum**
Eiweißelektrophorese
Immunglobuline IgG / IgA / IgM quantitativ
Immundefizienzselektrophorese
Freie κ- und λ-Leichtketten (FLC)
Bestimmung der κ / λ-Ratio
- **Urin**
Immundefizienzselektrophorese
24 h-Sammelurin für Quantifizierung von Gesamteiweiß / FLC

Typische Pherogramme
bei monoklonaler Gammopathie



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

Pherogramme bei BJ Myelom (LCMM)



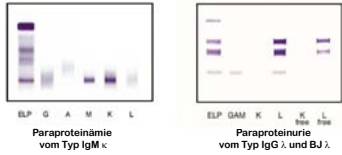
Bei BJP oft kein M-Gradient im Serum
und Hypogammaglobulinämie!

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 ↑

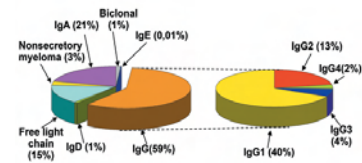
Serum als Untersuchungsmaterial obligat!

Immunfixation (IFE)

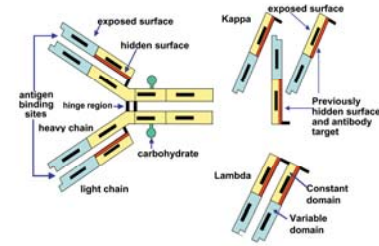


Analytische Sensitivität:
0.15 – 0.5 g/l (sIFE)
ca. 0.05 g/l (uIFE)

Myelomeinteilung nach beteiligtem monoklonalem Protein



Immunglobulinstruktur



Freie Leichtketten (FLC)

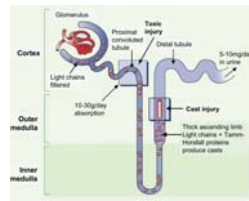
- Konventionelle Verfahren qualitativ: IFE in Serum / Urin quantitativ: U-Elektrophorese (Densitometrie) mit / ohne Einengung des Urins
- Quantitativer Immunoassay auf Basis poly- oder monoklonaler Antikörper
 - Nephelometrie
 - Turbidimetrie
 - hohe analytische Sensitivität (Serum 1.5 – 3 mg/l, Urin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

Biologische Grundlagen der FLC: Produktion

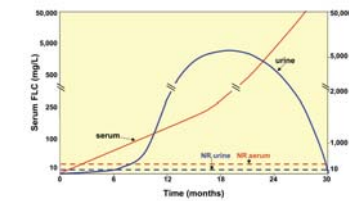
- Normale FLC-Produktion in KM- und LK-Zellen ca. 500 mg/Tag
- 40% Überschuss Leichtketten > Schwerketten
- 2 x mehr κ FLC- als λ FLC-Plasmazellen
- Freisetzung als Monomere (κ FLC), Dimere (λ FLC), höhere Polymere möglich
- Schnelle Verteilung in Intra- und Extravascularraum (ca. 80%)

Biologische Grundlagen der FLC: Clearance und Metabolismus

- Normale HWZ κ FLC 2 – 4 h λ FLC 3 – 6 h
- HWZ bei Niereninsuffizienz 2 – 3 d



Modell für Konzentrationskinetik in Serum und Urin bei Leichtkettenmyelom

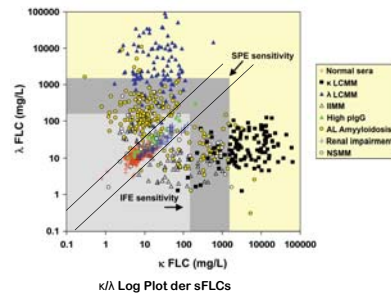
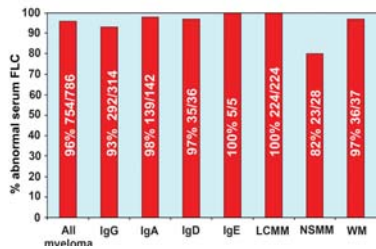


Monoklonale FLC im Serum

- Überschüssige FLC Produktion eines Typs (κ / λ)
- Abnormale κ / λ -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 κ / λ - Ratio

Häufigkeit abnormer FLC bei verschiedenen monoklonalen Erkrankungen



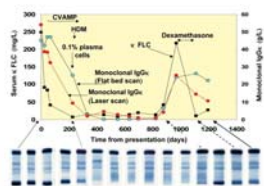
Diagnostische Sensitivität verschiedener Screening-Strategien

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

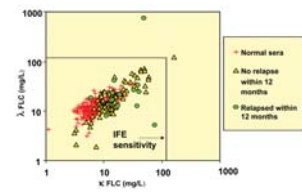
Verlaufsparameter bei Multiplem Myelom

- Serum-Calcium
- Kreatinin
- Hb-Wert
- Albumin
- β2-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 IgGκ Myelom



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



Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS)

- Definition: Laborchemischer Nachweis von mgI 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

