

Textskript

Monoklonale Gammopathie

Dr. med. Bernhard Schlüter

Definition

Der Begriff „Monoklonale Gammopathie“ beschreibt die Vermehrung eines durch **Entartung eines B-Zell-Klones** gebildeten **monoklonalen Immunglobulins**.

Monoklonale Gammopathien können **sowohl bei benignen als auch malignen Erkrankungen** auftreten. Der Nachweis eines oft auch als Paraprotein bezeichneten monoklonalen Immunglobulins läßt noch keinen Rückschluß auf die Schwere der Erkrankung zu. Bei malignen Formen finden sich neben dem **Paraprotein-Nachweis** noch **weitere pathologische Befunde** wie **osteolytische Veränderungen** des Knochenskeletts oder der Nachweis von **Plasmozytomzellen im Knochenmark**.

Vorkommen und Entstehung

Monoklonale Gammopathien sind eine **Erkrankung des höheren Lebensalters** mit einem Häufigkeitsgipfel in Mitteleuropa in der 6. Lebensdekade. Die Erkrankung tritt bei **Männern leicht häufiger** auf als bei Frauen (1,4 : 1) und findet sich in industrialisierten Ländern mit einer **Inzidenz von ca. 4 auf 100.000 Einwohner**.

Für die Entstehung monoklonaler Gammopathien werden **verschiedene Ursachen** diskutiert. In allen Fällen ist eine **klonale Expansion terminal differenzierter B-Zellen** zu beobachten. Durch epidemiologische Studien und Tierversuche konnten verschiedene **Chemikalien** (Pestizide, Erdölprodukte wie Benzol), **Strahlenexposition**, tlw. **familiäres Auftreten** und Infektionen mit dem **humanen Herpes-Virus-8 (HHV-8)** als Ursachen eines vermehrten Auftretens einer klonalen Expansion beschrieben werden. Der entartete Plasmazellklon produziert je nach Schwere der Erkrankung monoklonales Protein; bei benignen Formen in konstanter und geringerer Menge, bei malignen Formen in größerer und mit dem Tumorwachstum zunehmender Menge Paraprotein. Mit Fortschreiten der Erkrankung kann ein Myelom-Klon weitere Mutationen erwerben, die ihm ein Überleben unabhängig von Wachstumsfaktoren möglich macht.

Klinik und Symptome

Patienten mit monoklonalen Gammopathien zeigen je nach Schwere und Ausprägung der Erkrankung unterschiedlich ausgeprägte Symptome.

Patienten mit benignen Formen zeigen zumeist unspezifische und weniger ausgeprägte Symptome wie Knochenschmerz, Müdigkeit, höhere Infektanfälligkeit. Mit Fortschreiten der Erkrankung nimmt die Zahl der Symptome zu.

Bei auftretenden Osteolysen nehmen die **Knochenschmerzen** zu; durch die Auflösung der Knochensubstanz kann es in bestimmten Bereichen des Knochenskeletts (Wirbelkörper der Wirbelsäule) zu **Wirbelbrüchen** kommen mit den entsprechenden Komplikationen für den Patienten. Durch die Osteolyse wird weiterhin **Calcium freigesetzt**, was negative Auswirkungen auf die Nierenfunktion hat.

Die zunehmende Expansion des malignen B-Zell-Klons führt zunehmend zu einer **Verdrängung der B- Zellen**, die für die physiologische Immunantwort verantwortlich sind, mit der Folge einer **erhöhten Infektanfälligkeit**, da die monoklonal produzierten Immunglobuline keine Funktion in der Infektabwehr mehr haben. Zusätzlich kommt es zu einer **fortschreitenden Verdrängung einzelner oder aller drei Zellreihen des Blutbildes**, so dass eine **Panzytopenie** häufig die Folge ist.

Die unkontrollierte Produktion vor allem freier Leichtketten bei zunehmendem Tumorwachstum hat einerseits negative Auswirkungen auf die Filtrationsleistung der Nieren. Durch **Ablagerung von Leichtketten** in den **Nieren**, aber auch anderen Organen wie dem **Herz**, kommt es zu einer teilweise manifesten Einschränkung der Organfunktion (**Amyloid-Protein**).

Diagnostik

Der Befund „Monoklonale Gammopathie“ ergibt sich in einigen Fällen zufällig aus einer routinemäßig durchgeführten **Serumeiweißelektrophorese**, wobei diese Patienten vielfach keine Symptome aufweisen.

Das Auftreten eines monoklonalen Proteingradienten im Bereich der gamma-Globulin-Fraktion (teilweise aber auch im Bereich zwischen beta- und gamma-Globulin-Fraktion oder in der beta-Globulin- Fraktion) muß mit weiteren labordiagnostischen Verfahren bestätigt werden.

Erster Schritt sollte die **Feststellung der Monoklonalität** und die **Art des gebildeten Immunglobulins** sein. Dazu wird die **Immundefixationselektrophorese** eingesetzt. Im ersten Schritt dieses Untersuchungsverfahrens wird Patientenserum in 6 parallelen Spuren auf ein vorgefertigtes Agarosegel aufgetragen und die Proteine des Serums wie in der Eiweißelektrophorese im elektrischen Feld aufgetrennt. Die getrennten Proteine werden im zweiten Schritt in der Regel mit Antikörpern gegen Schwerketten vom Typ IgG, IgA und IgM sowie gegen Leichtketten vom Typ kappa und lambda inkubiert. Eine **Monoklonalität** ist am **Auftreten einer scharfen Bande** in den betreffenden Spuren auf dem Gel zu erkennen. Wird vom entarteten B-Zell-Klon z.B. ein komplettes Immunglobulin mit Schwer- und Leichtkette gebildet, so finden sich sowohl in einer der mit Schwerketten-Antikörpern als auch in einer mit den Leichtketten-Antikörpern inkubierten Spuren scharfe Banden. Auf diese Weise läßt sich die Art des monoklonal gebildeten Immunglobulins bestimmen. Der Befund Paraprotein vom Typ IgA kappa bedeutet, dass sowohl in der Spur, die mit dem IgA-Antiserum inkubiert wurde, als auch in der Spur, die mit dem Antiserum gegen kappa-Leichtketten inkubiert wurde, eine scharfe Bande zu sehen ist.

Neben kompletten Immunglobulinen bilden **manche B-Zell-Klone** auch **nur Leicht-** oder, noch seltener, **nur Schwerketten**, so dass in solchen Fällen nur eine Bande in der Immundefixation zu sehen ist.

Bei starkem Wachstum des B-Zell-Klons oder bei einem B-Zell-Klon, der nur Leichtketten-Protein produziert, lassen sich sogenannte **„freie Leichtketten“** mit einem speziellen Antikörper nachweisen, der ein Epitop erkennt, das nur bei einer „freien Leichtkette“ für den Antikörper zugänglich ist. Dieser Antikörper gegen freie Leichtketten läßt sich einerseits für die Immundefixation einsetzen. Andererseits werden diese Antikörper auch in nephelometrischen Assays eingesetzt, die eine Quantifizierung der freien Leichtketten möglich machen. Als **quantitativer Parameter** eignen sich die freien Leichtketten besonders gut zur **Verlaufskontrolle**, da sie schneller Veränderungen anzeigen als z.B. intakte Immunglobuline oder das in diesem Zusammenhang häufig als Tumormarker gebrauchte β_2 - Mikroglobulin.

Aufgrund ihrer geringen Größe haben **Leichtketten** eine **sehr kurze Plasma-Halbwertszeit (2-3h)** und werden über die Niere **in den Urin abgegeben**. Das Ausmaß dieser Leichtketten-Ausscheidung hängt zum einen von der **Stärke der Neubildung durch den B-Zell-Klon**, zum anderen aber auch von der **Nierenfunktion** ab. Der Nachweis von Leichtketten-Protein im Urin ist normalerweise ein pathologischer Befund und lässt sich ebenfalls wie im Serum durch eine Immunfixationselektrophorese führen. Ebenso lassen sich **auch im Urin Leichtketten quantifizieren**, allerdings sollte eine solche Bestimmung eher im Serum durchgeführt werden, da im Urin neben der Bildungsrate durch den B-Zell-Klon weitere Faktoren hinzukommen, die die Konzentration in diesem Kompartiment beeinflussen können.

Gerade bei malignen Formen einer monoklonalen Gammopathie (Plasmozytom, Morbus Waldenström, Leichtkettenmyelom) sind neben dem **direkten Nachweis von Paraproteinen** in vielen Fällen **weitere pathologische Laborbefunde** zu beobachten, die zumeist Hinweis auf ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung geben:

Durch Messung der **Immunglobuline** lässt sich erfassen, wie weit die physiologische Immunglobulin-Produktion bereits durch die Expansion des malignen B-Zell-Klons beeinträchtigt ist und welches Immunglobulin infolge monoklonaler Produktion möglicherweise deutlich erhöht gefunden wird.

Eine **Hypercalzämie** infolge von Osteolysen kann zu einer massiven Verschlechterung der Nierenfunktion führen und erfordert eine umgehende Behandlung.

Die **Erhöhung von β_2 -Mikroglobulin** im Serum ist Ausdruck eines starken Tumorwachstums mit einer hohen Tumormasse. Hohe Werte sind prognostische eher **ungünstig**.

Mit Untersuchung des **Blutbildes** lässt sich feststellen, wie stark die Blutbildung bereits durch das Wachstum des malignen B-Zell-Klons beeinträchtigt ist. Final kann es zu einer **Panzytopenie** kommen.

Bei **starker Reduktion der Thrombozyten** und durch **Ablagerung von Amyloid-Protein** in den Gefäßen steigt die Blutungsneigung dieser Patienten.

Neben labordiagnostischen Untersuchungen sind in den für eine Einschätzung der Schwere der Erkrankung auch Untersuchungen des Knochenskeletts und des Knochenmarks erforderlich.

Durch die Untersuchung eines **Knochenmarkausstriches** unter dem Mikroskop können maligne Plasmozytom-Zellen identifiziert werden. Für die Bewertung einer solchen Untersuchung ist zu einem die **Anzahl maligner Plasmazellen** im Knochenmark von Bedeutung. Ein Anteil von mehr als 10% Plasmazellen gilt als ungünstiger Prognosefaktor. Zum anderen lässt sich mit dem Mikroskop auch die **Morphologie der Plasmazellen** beurteilen. Anhand der Morphologie lassen sich Zellen mit hoher und Zellen mit niedrigerer Malignität unterscheiden. Auf diese Weise lässt sich auch eine Prognose für den zu erwartenden weiteren Krankheitsverlauf stellen.

Maligne B-Zellen produzieren neben dem monoklonalen Protein (Paraprotein) auf weitere Substanzen wie Chemokine. Diese Chemokine sind in der Lage, die **Knochen-aufbauenden Zellen (Osteoblasten)** zu **inhibieren** und die **Knochen-abbauenden Zellen (Osteoklasten)** zu **stimulieren**. Beide Prozesse führen in Summe dazu, dass die Knochensubstanz an bestimmten Stellen deutlich abnimmt und sogenannte **osteolytische Veränderungen** des Knochenskeletts zu beobachten sind. Solche Osteolysen treten in den meisten Fällen in Bereich der Schädelkalotte („Schrotschußschädel“), der Wirbelsäule und des Beckens auf und lassen sich durch Röntgenuntersuchungen, aber auch durch Knochenszintigraphie sichtbar machen.

Prognose

Die **Prognose der einzelnen Stadien** eines Multiples Myeloms ist **sehr unterschiedlich** und hängt von den **Eigenschaften des entarteten B-Zell-Klons**, der **Tumormasse** und **patientenspezifischen Faktoren** ab. Die für die Formulierung einer Prognose etablierteste Stadieneinteilung ist die Stadieneinteilung nach Durie und Salmon. Diese Einteilung orientiert sich vor allem an der geschätzten Tumormasse und besteht aus 3 Stadien, wobei das Stadium 1 die geringste, das Stadium 3 die höchste Malignität und somit die schlechteste Prognose besitzt. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass die Prognose zusätzlich auch noch von der Nierenfunktion abhängig ist. In allen 3 Stadien ist die Prognose für Patienten, die zusätzlich noch eine beeinträchtigte Nierenfunktion aufweisen, schlechter als bei Patienten im gleichen Stadium ohne Einschränkung der Nierenfunktion.

Stadieneinteilung nach Durie und Salmon

Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3
Alle aufgeführten Kriterien treffen zu	Weder Stadium 1 noch Stadium 3	Eines der Kriterien trifft zu
Normale Knochenstruktur oder solitäre Osteolyse		Fortgeschrittene Knochenläsionen
IgG < 50 g/l	IgG 50 – 70 g/l	IgG > 70 g/l
IgA < 30 g/l	IgA 30 – 50 g/l	IgA > 50 g/l
Leichtketten im Urin < 4g /24h	Leichtketten im Urin 4 – 12 g/24h	Leichtketten im Urin > 12 g/24h
Hämoglobin > 10 g/dl	Hämoglobin 8,5 – 10 g/dl	Hämoglobin < 8,5 g/dl
Calcium < 2,6 mmol/l	Calcium < 3 mmol/l	Calcium > 3 mmol/l
A: Serumkreatinin < 2 mg/dl (keine bzw. geringe Einschränkung der Nierenfunktion)		
B: Serumkreatinin ≥ 2 mg/dl (starke Einschränkung der Nierenfunktion)		

Problematisch ist die Prognose benigner Formen: Zum **Zeitpunkt der Diagnose** lässt sich **keine zuverlässige Aussage** zum **weiteren Verlauf der Erkrankung** machen. So kann es sich um eine **vorübergehende Paraproteinbildung** handeln, die in der Folge wieder **vollständig verschwindet**. Über 50% der Erkrankten mit einer monoklonalen Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) haben nach 10 Jahren weiterhin diese Erkrankung. Bei **knapp 20%** ist die Erkrankung in diesem Zeitraum vorangeschritten und **nach 10 Jahren** liegt bereits ein **Multiples Myelom** vor.

Therapie

In der Regel wird eine Therapie erst **bei einem fortgeschrittenen Krankheitsverlauf begonnen**. Bei mildereren Verlaufsformen wie benignen Gammopathien oder auch monoklonalen Gammopathien unbestimmter Signifikanz (MGUS) wird der weitere Verlauf abgewartet. Der Hauptfokus in dieser Phase liegt vor allem auf der Diagnostik, um die weitere Entwicklung der Erkrankung zu beobachten und ggfs. bei einem Progress zeitnah mit einer Therapie beginnen zu können.

Die **Therapieoptionen sind vielfältig** und umfassen in den meisten Fällen eine Chemotherapie mit verschiedenen Substanzen, mit dem Ziel, den entarteten B-Zell-Klon so weit wie möglich zurückzudrängen. Bislang steht auch unter Einbeziehung der Option Knochenmarktransplantation

noch kein Therapieverfahren zur Verfügung, das zur Heilung eines Plasmozytoms führt. Ein wichtiges Ziel der Therapie ist daher, die **Paraproteinbildung so weit wie möglich zurückzudrängen** und so lange wie möglich die Paraproteinlast auf einem nicht nachweisbaren oder geringen Niveau zu halten. Zusätzlich liegt ein Hauptfokus der Therapie auf **supportiven Maßnahmen**, um Symptome und Beschwerden, die sich im Verlauf der Erkrankung einstellen, wie Gerinnungsstörungen, Panzytopenie oder Osteolysen, abzumildern.