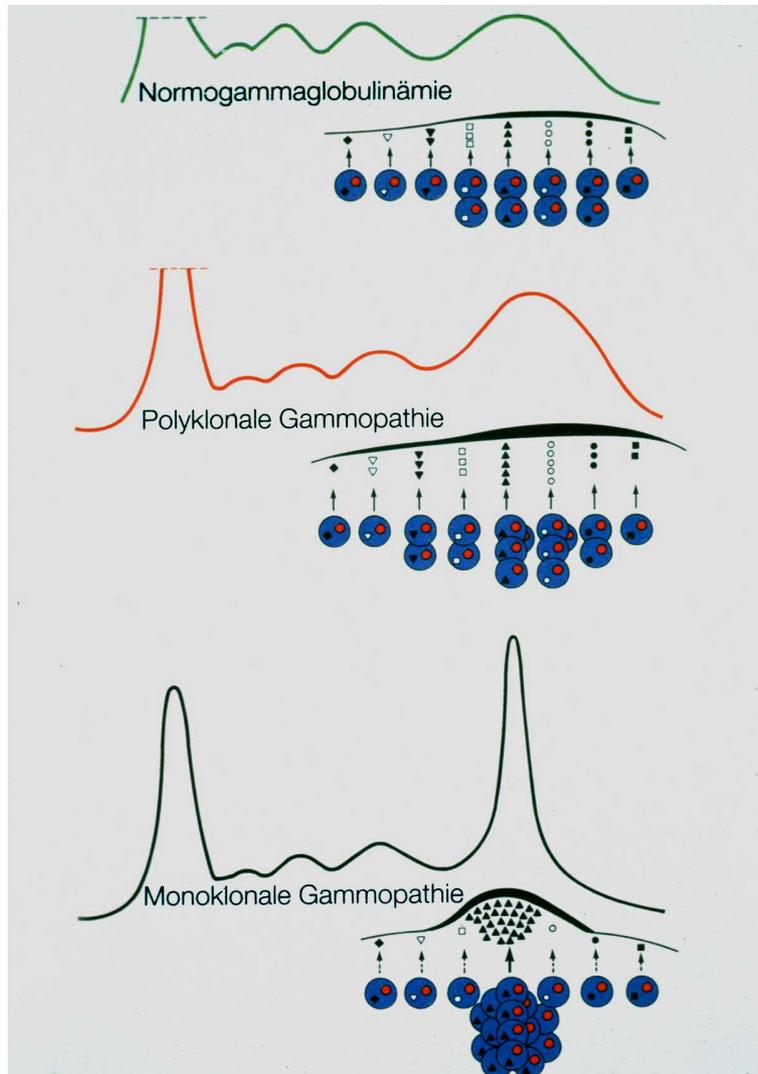


# Diagnostik der monoklonalen Gammopathie

**Dr. med. Bernhard Schlüter**  
Zentrale Einrichtung UKM Labor  
Universitätsklinikum Münster

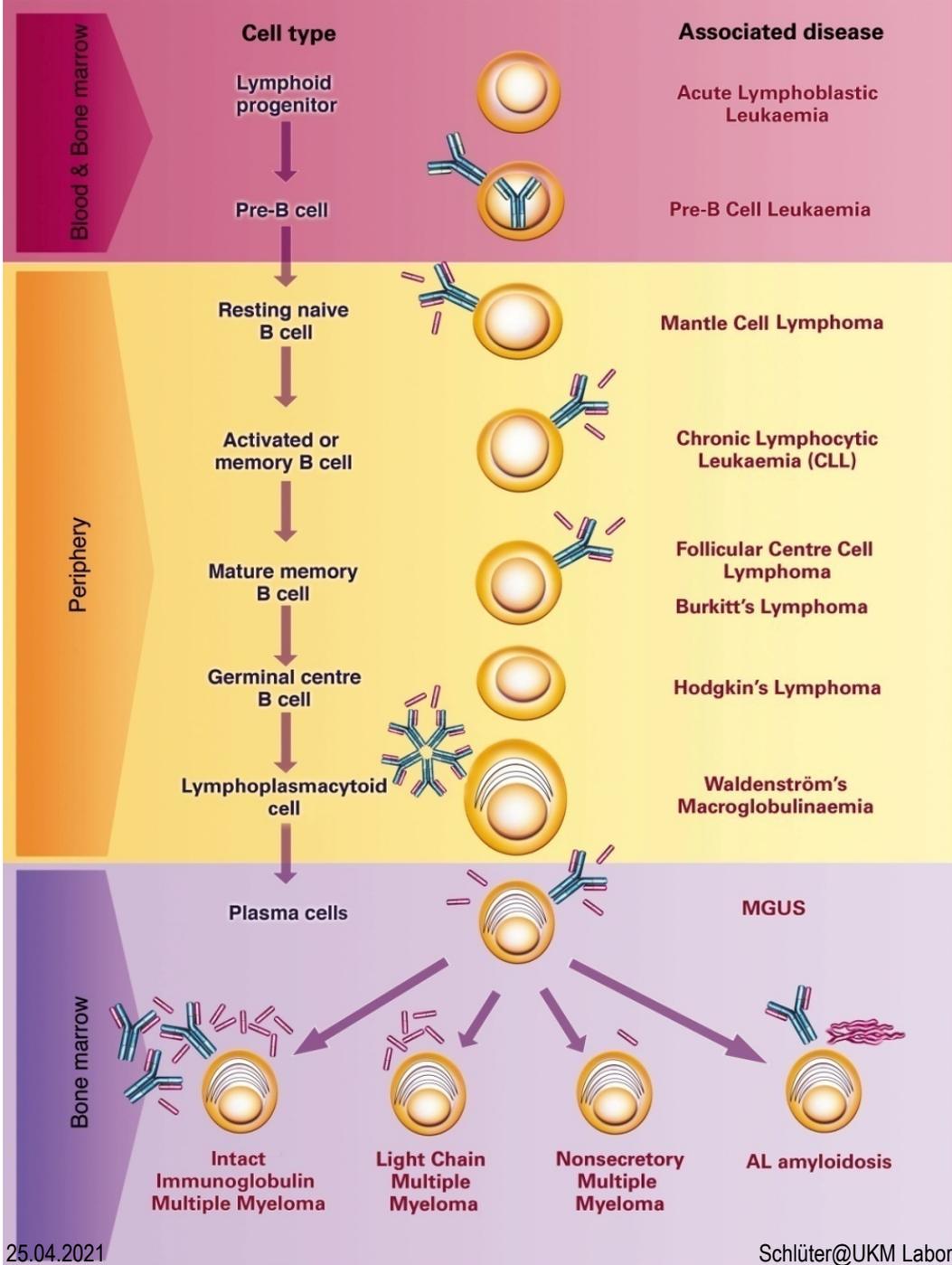
**Wintersemester 2022/23**

# Formen der Gammopathie



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

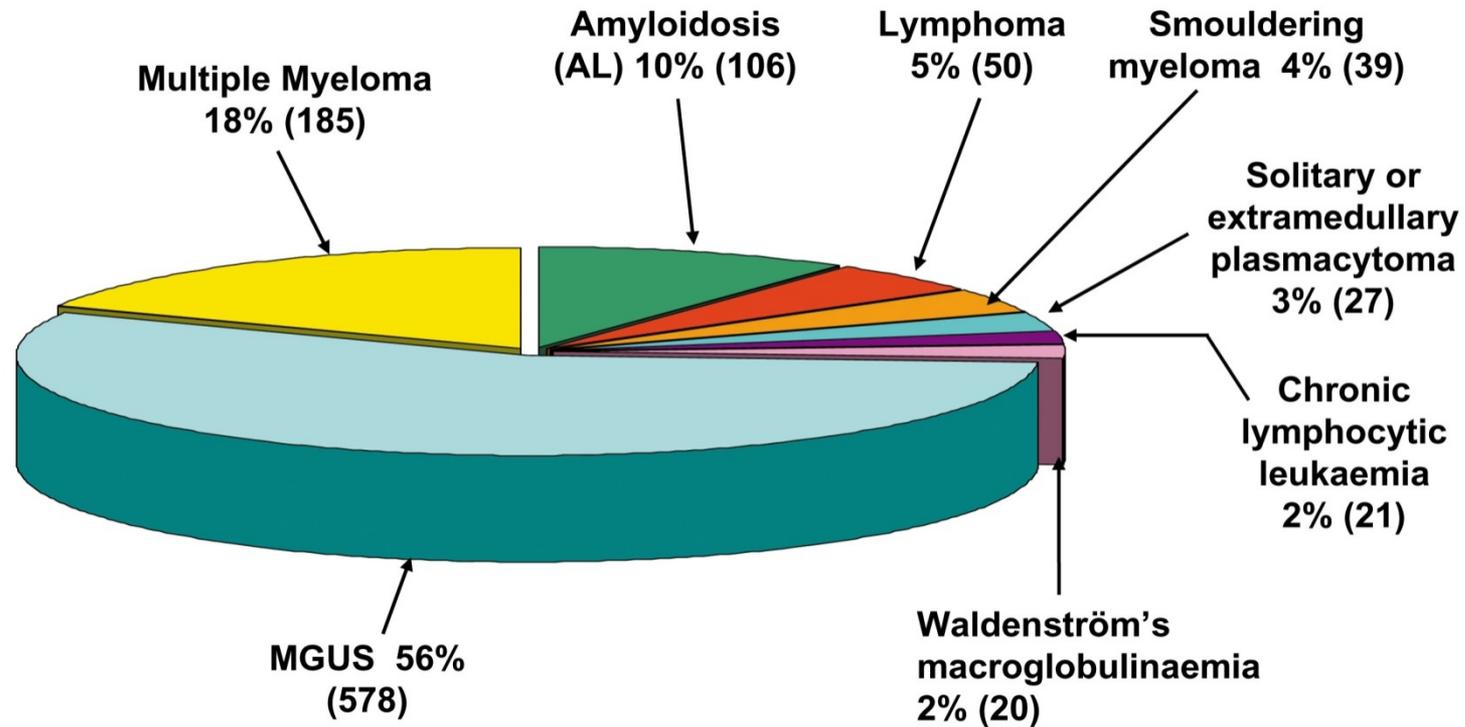
**Monoklonale Gammopathie**



# Stadien der B-Zell Entwicklung und assoziierte Erkrankungen

Bradwell, 2008

# Klinische Diagnosen bei monoklonaler Gammopathie

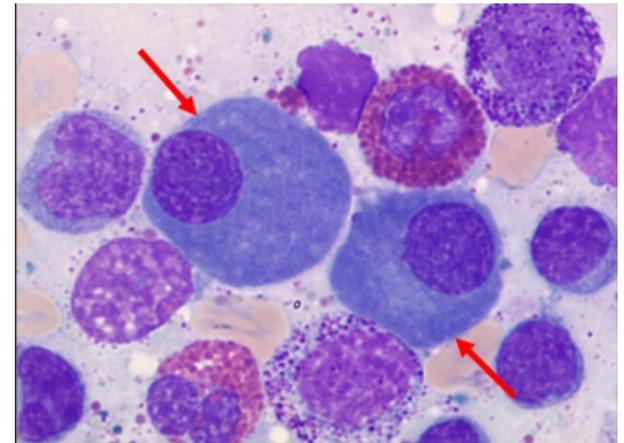


Monoklonale Gammopathie  
unbestimmter Signifikanz

Bradwell, 2008

# Multiple 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 oder in Form klonal vermehrter Leichtketten in Serum und/oder Urin nachweisbar.

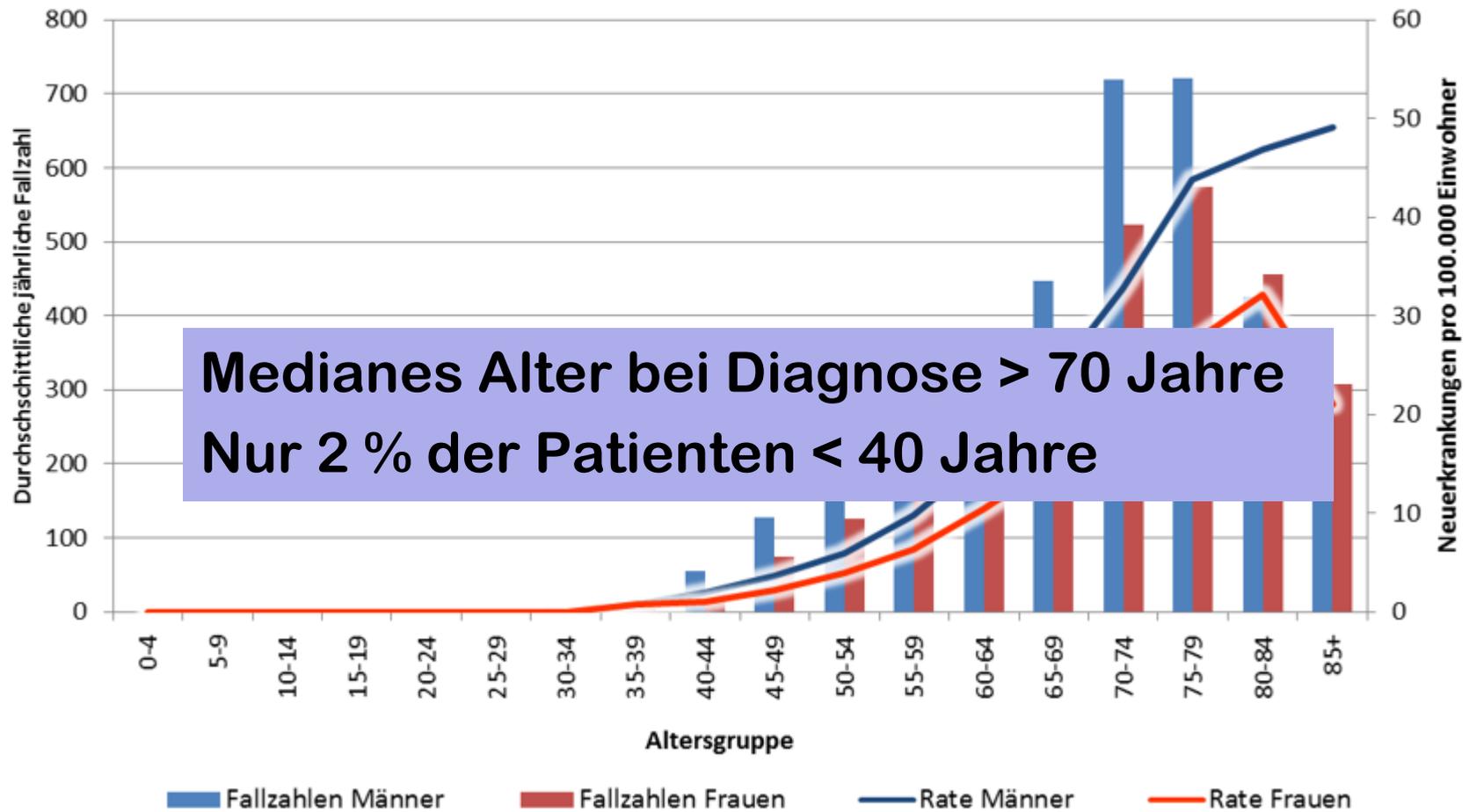


Leitlinien DGHO, 2018

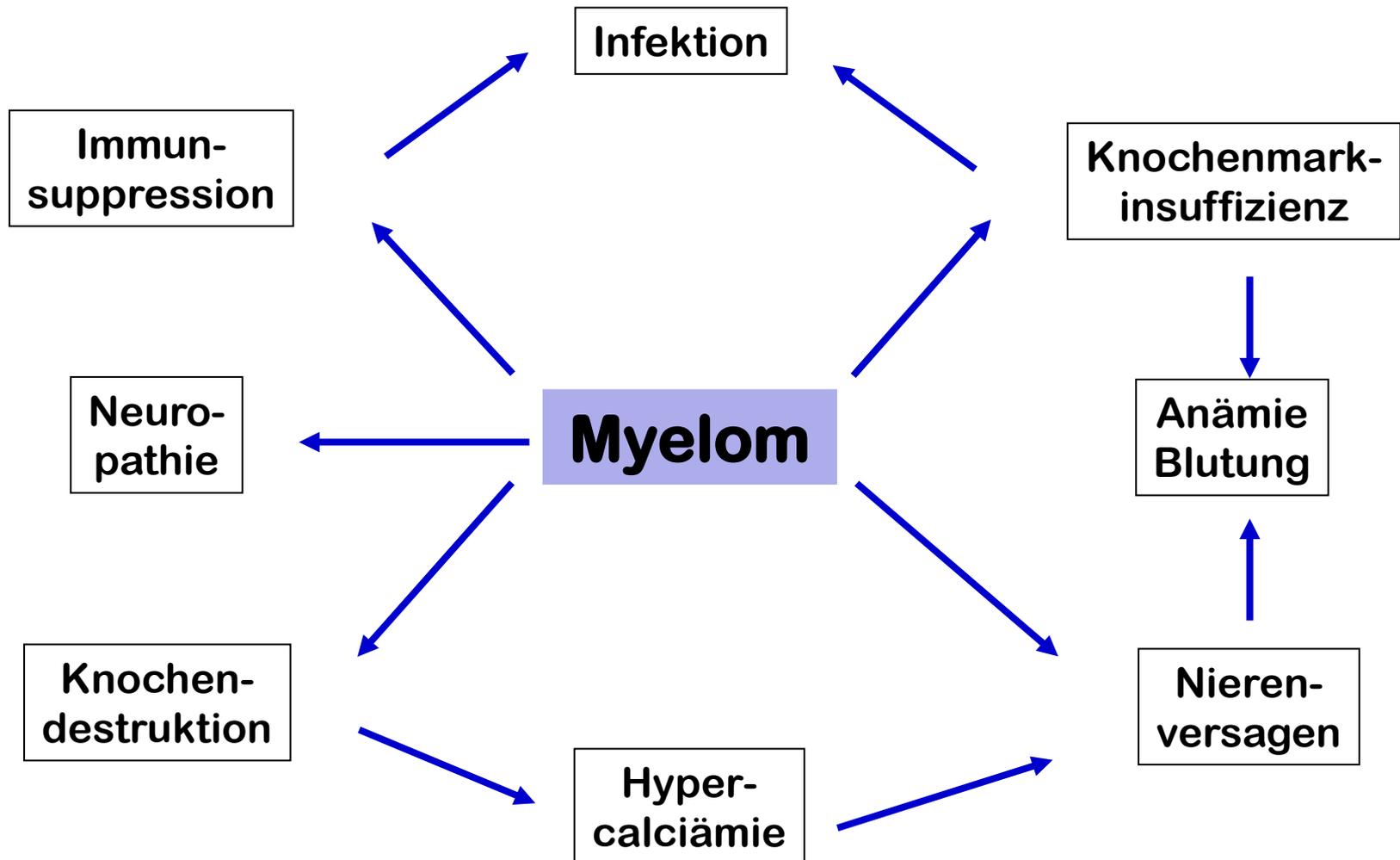
# Multiples Myelom: Epidemiologie

- **Inzidenz in Europa bei 4-5/100.000 Einwohner**
- **10 % aller hämatologischen Neoplasien**
- **1 % aller Krebserkrankungen**
- **Einflussfaktoren:**
  - **Alter**
  - **Geschlecht**
  - **Ethnie**

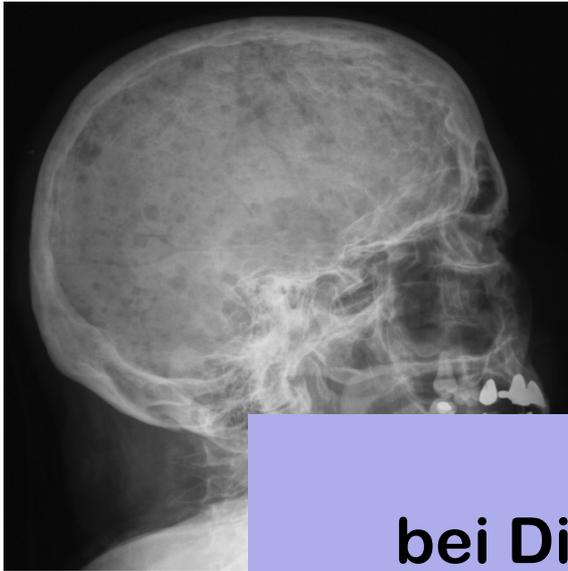
**Durchschnittliche jährliche Zahl an Neuerkrankungen (Balken, linke Y-Achse)  
und alterspezifische Raten (Linien, rechte Y-Achse)  
des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10:C90)  
in Deutschland 2012-2014**



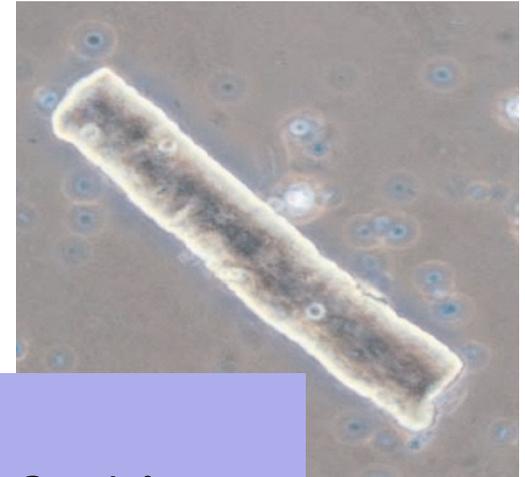
# MM als Multiorganerkrankung



# Organmanifestationen bei MM

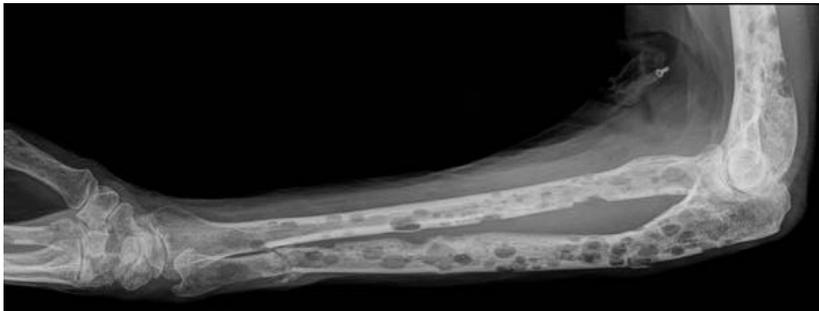


Osteoporose  
pathologische  
Frakturen  
Knochenschmerzen  
Hypercalciämie



**25 % der Patienten  
bei Diagnose beschwerdefrei !**

Nephrotisches  
Syndrom



Diagnose	MGUS <sup>1</sup>	Schwelendes Myelom (smouldering myeloma)	Symptomatisches Multiples Myelom		Solitäres Plasmozytom	Plasmazell-Leukämie
Kriterien						
Klonale Plasmazellen im Knochenmark	< 10 %	≥ 10 - 60 %	≥ 10 %	≥ 60 %	< 10 %	
	und	und / oder	und / oder	oder	und	
Monoklonales Protein im Serum	< 30 g / l	≥ 30 g / l	nachweisbar		nicht obligat nachweisbar	
	und	und / oder	und / oder		und	
Monoklonales Protein im Urin	< 500 mg / 24 h <sup>3</sup>	≥ 500 mg / 24 h <sup>3</sup>	nachweisbar		nicht obligat nachweisbar	
	und	und	und		und	
Endorganschäden <sup>2</sup>	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar	nachweisbar		nicht nachweisbar	
	und				und	
	abnormaler freier Leichtketten-Quotient <sup>3</sup>			abnormaler freier Leichtketten-Quotient >100 und betroffene Leichtkette ≥100mg/L	Singuläre Knochenmanifestation in MRT oder CT	≥ 2 × 10 <sup>9</sup> / l klonale Plasmazellen im peripheren Blut
				oder	und	und / oder
				>1 Herdbefund im MRT	klonale Plasmazellen bioptisch gesichert	> 20 % Plasmazellen im Differentialblutbild

DGHO Leitlinien, 2018

# CRAB-Kriterien

## für Diagnose und Therapieindikation relevant

	Bedeutung	Definition
<b>C</b>	Hypercalciämie	Ca > 0.25 mmol/l über Norm oder Ca > 2.75 mmol/l
<b>R</b>	Niereninsuffizienz	Serumkreatinin > 2.0 mg/dl
<b>A</b>	Anämie	Hb > 2 g/dl unter Norm oder Hb < 10 g/dl
<b>B</b>	Osteolysen / Osteopenie	Osteolyse oder Osteoporose mit Kompressionsfraktur (CT / NMR)

Andere Symptome: Hyperviskosität, Amyloidose,  
rezidivierende Infektionen (> 2 Episoden / Jahr)

# SLiM-Kriterien

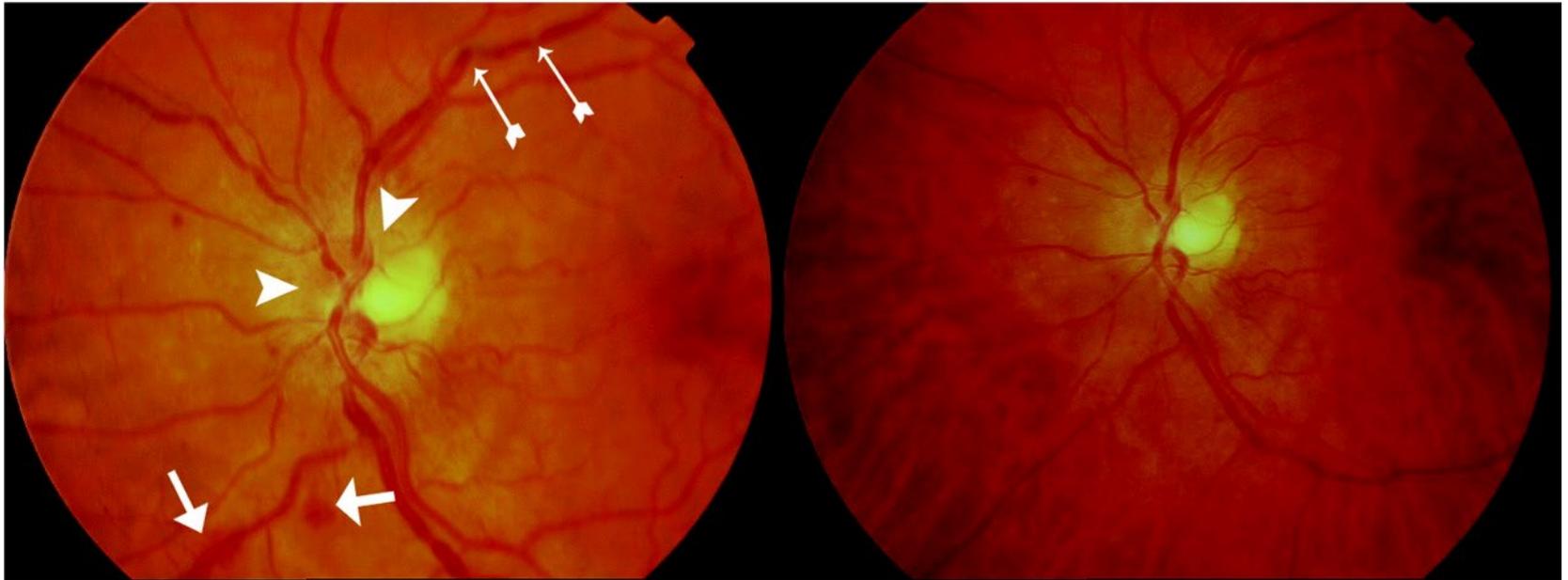
## für Diagnose und Therapieindikation relevant

	Bedeutung	Definition
<b>S</b>	Sixty	> 60 % klonale Plasmazellen im Knochenmark
<b>Li</b>	Light Chain = Leichtkette	Leichtketten-Ratio > 100 (beteiligte/unbeteiligte Leichtkette)
<b>M</b>	MRI Läsionen	> 1 fokale Knochenläsion mindestens 5 mm groß

# Hyperviskositätssyndrom

Before Plasmapheresis

After Plasmapheresis

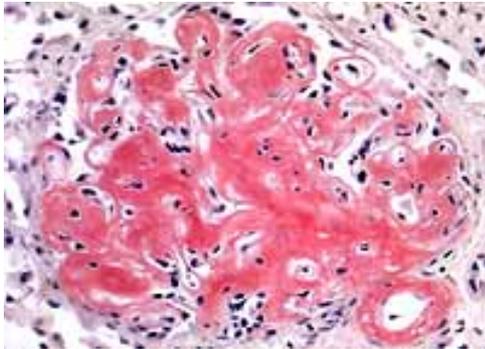


Menke et al. Invest Ophthalmology & Visual Science, 2008

**Sehstörungen, ZNS-Störungen, kardiorenale Insuffizienz  
Therapie: Plasmapherese**

# Manifestationen bei Amyloidose durch Leichtkettenablagerungen im Gewebe

- Betroffene Organe: Herz, Nieren, Leber, Milz u.a.
- Symptome: periphere Neuropathie, Kardiomyopathie, Nephrose



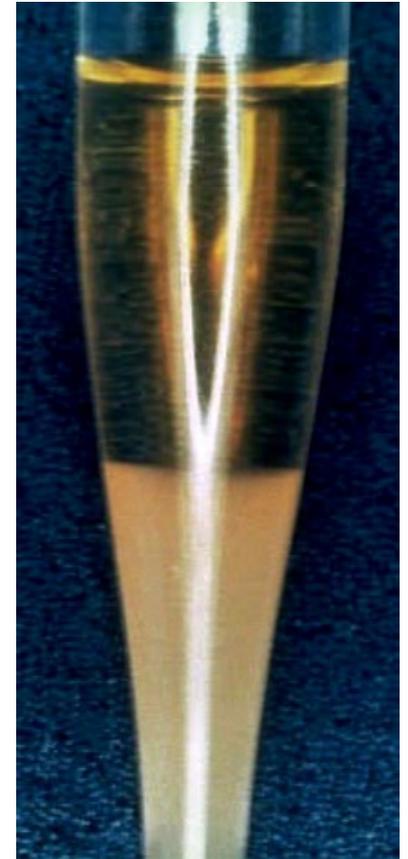
Bradwell, 2008

# Kryoglobuline

- Immunglobuline, die bei Temperaturen  $< 37\text{ °C}$  unlöslich werden und bei Erwärmung wieder in Lösung gehen
- **monoklonale** und **gemischte** Formen
- *In vivo* Raynaud-Syndrom und Akrozyanose



Bildquelle: [www.wikiwand.com](http://www.wikiwand.com)



# Diagnostik

# Klinisch-chemische Laboruntersuchungen

- **Blutbild einschließlich Differenzialblutbild**
- **Gerinnung**
- **Elektrolyte (Na, K, Ca)**
- **Nierenretentionsparameter  
(Kreatinin, eGFR, Harnstoff)**
- **Gesamteiweiß und Albumin im Serum**
- **LDH, GPT**
- **$\beta$ 2-Mikroglobulin im Serum**

# Klinisch-chemische Laboruntersuchungen

- **Serum**

- Eiweißelektrophorese

- Immunglobuline IgG / IgA / IgM quantitativ

- Immunfixationselektrophorese (sIFE)

- Freie  $\kappa$ - und  $\lambda$ -Leichtketten (FLC )

- Bestimmung der  $\kappa / \lambda$ -Ratio

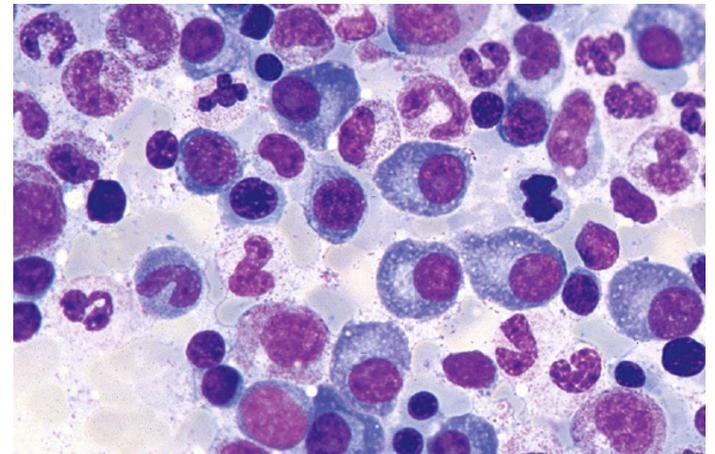
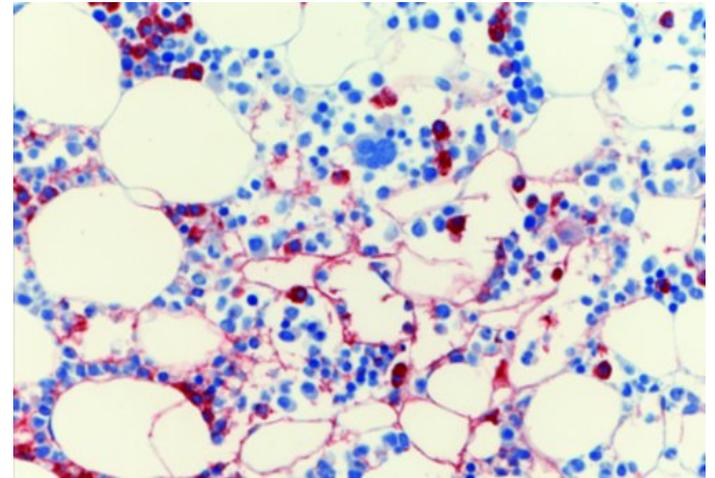
- **Urin**

- Immunfixationselektrophorese (uIFE)

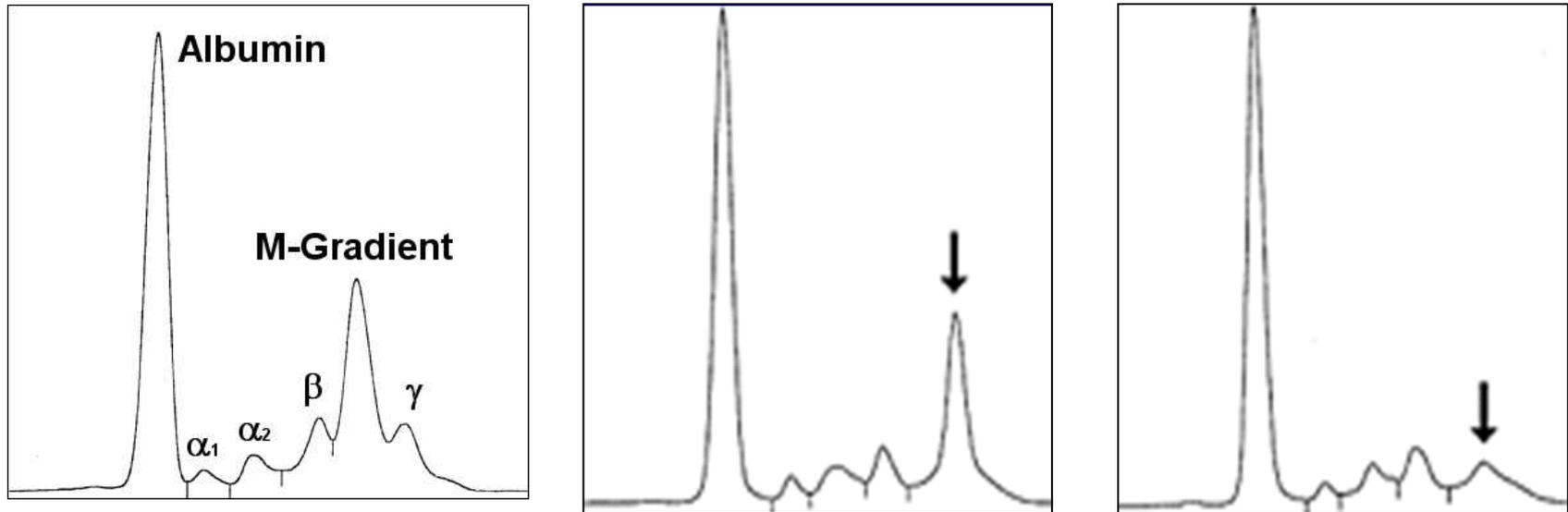
- 24 h-Sammelurin für Quantifizierung von Gesamteiweiß / FLC

# Weitere diagnostische Verfahren

- Immunhistochemie
- Knochenmarkszytologie
- Bildgebende Verfahren
  - Projektionsradiografie
  - Osteo-CT/ MRT
  - Herzecho



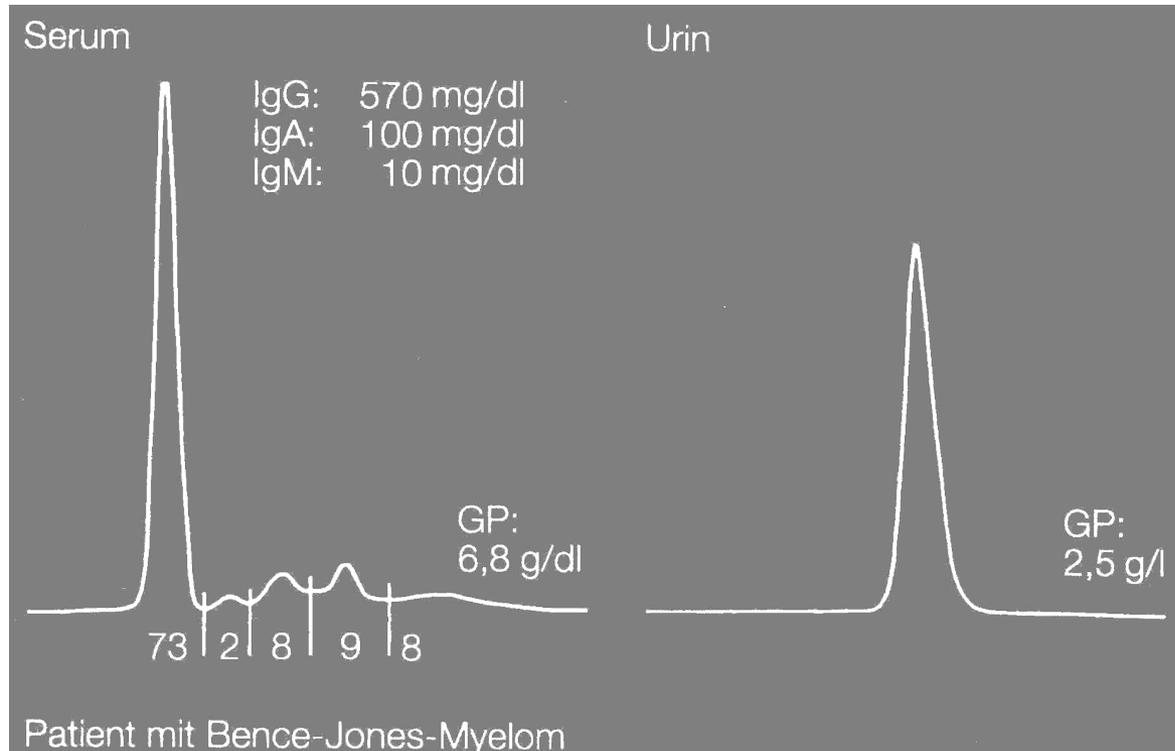
# Serumeiweißelektrophorese bei monoklonaler Gammopathie



Analytische Sensitivität bei 2 – 5 g/l

**Kein Beweis** für monoklonales Ig, **nur Hinweis !**

# Elektrophorese bei Bence Jones Myelom (LCMM)



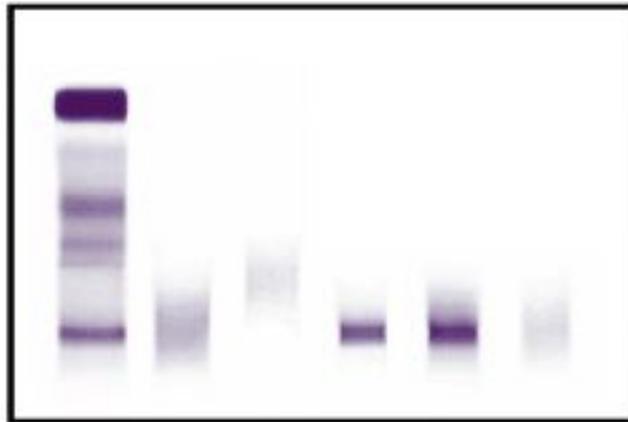
**Bei LCMM oft kein M-Gradient im Serum und Hypogammaglobulinämie !**

# Pseudo M-Gradienten in der Elektrophorese

- **$\alpha$ 2-Zone:**  $\alpha$ 2-Makroglobulin  $\uparrow$  (nephrotisches Syndrom), Akutphasereaktion, Hyperlipoproteinämie
- **$\alpha$ 2- $\beta$  Zone:** Haptoglobin-Hämoglobin-Komplexe
- **$\beta$ -Zone:** Artefizielle Hämolyse
- **$\beta$ - $\gamma$  Zone:** Fibrinogen (Plasmaprobe!), bakterielle Kontamination
- **$\gamma$ -Zone:** Rheumafaktoren, alte oder urämische Seren, Lysozym  $\uparrow$

**Serum als Untersuchungsmaterial obligat !**

# Immunfixation (IFE)



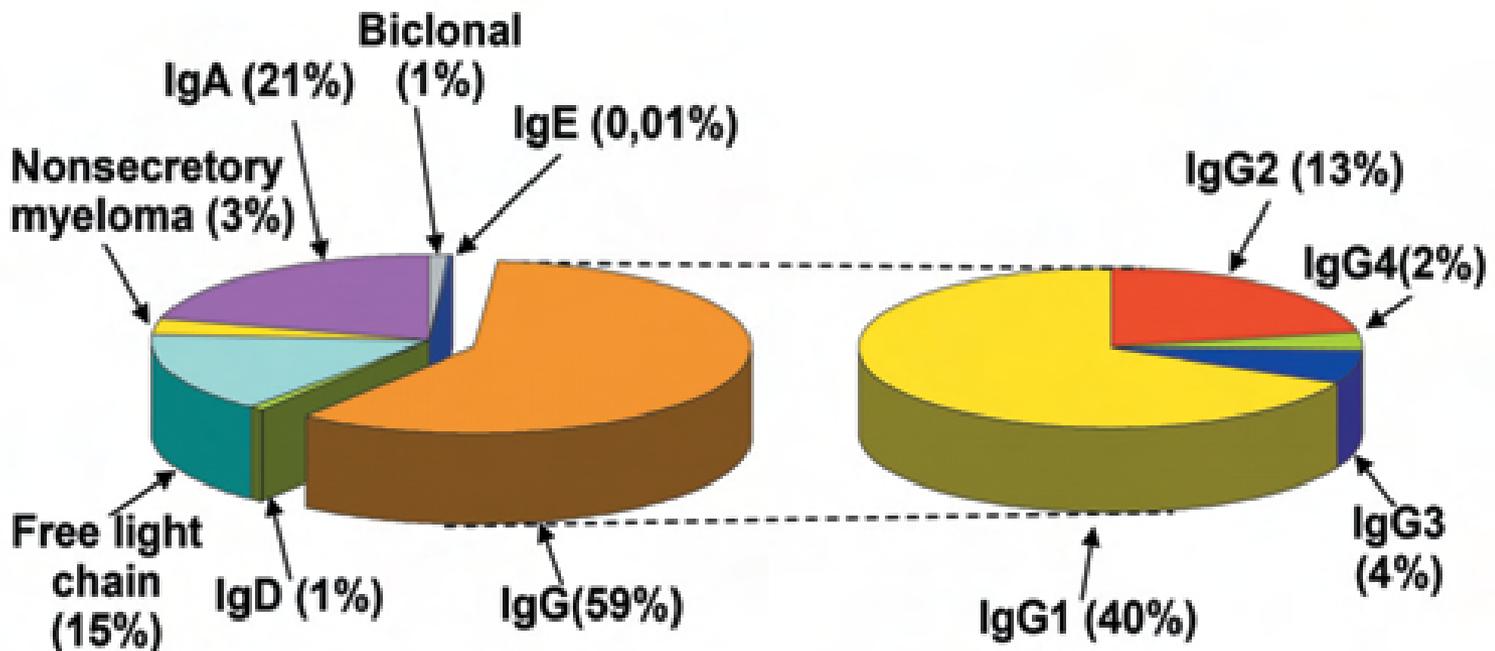
Paraproteinämie  
vom Typ IgM  $\kappa$



Paraproteinurie  
vom Typ IgG  $\lambda$  und BJ  $\lambda$

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

# Myelomeinteilung nach beteiligtem monoklonalen Protein



# Freie Leichtketten (FLC): Biologische Grundlagen

- Normale FLC-Produktion ca. 500 mg/Tag
- Freisetzung als Monomere ( $\kappa$ ), Dimere oder höhere Polymere ( $\lambda$ )
- Schnelle Verteilung in Intra – und Extravasalraum
- Renale Clearance und Metabolisierung

**HWZ: 2 – 4 h ( $\kappa$ ) bzw. 3 – 6 h ( $\lambda$ )**  
**HWZ bei Niereninsuffizienz 2 – 3 d**

# Polyklonale FLC-Erhöhung

- Erhöhte polyklonale Produktion bei **Infektionen** und **Autoimmunkrankheiten** u.a.
- Verminderter Metabolismus bei **Nierenkrankheiten**

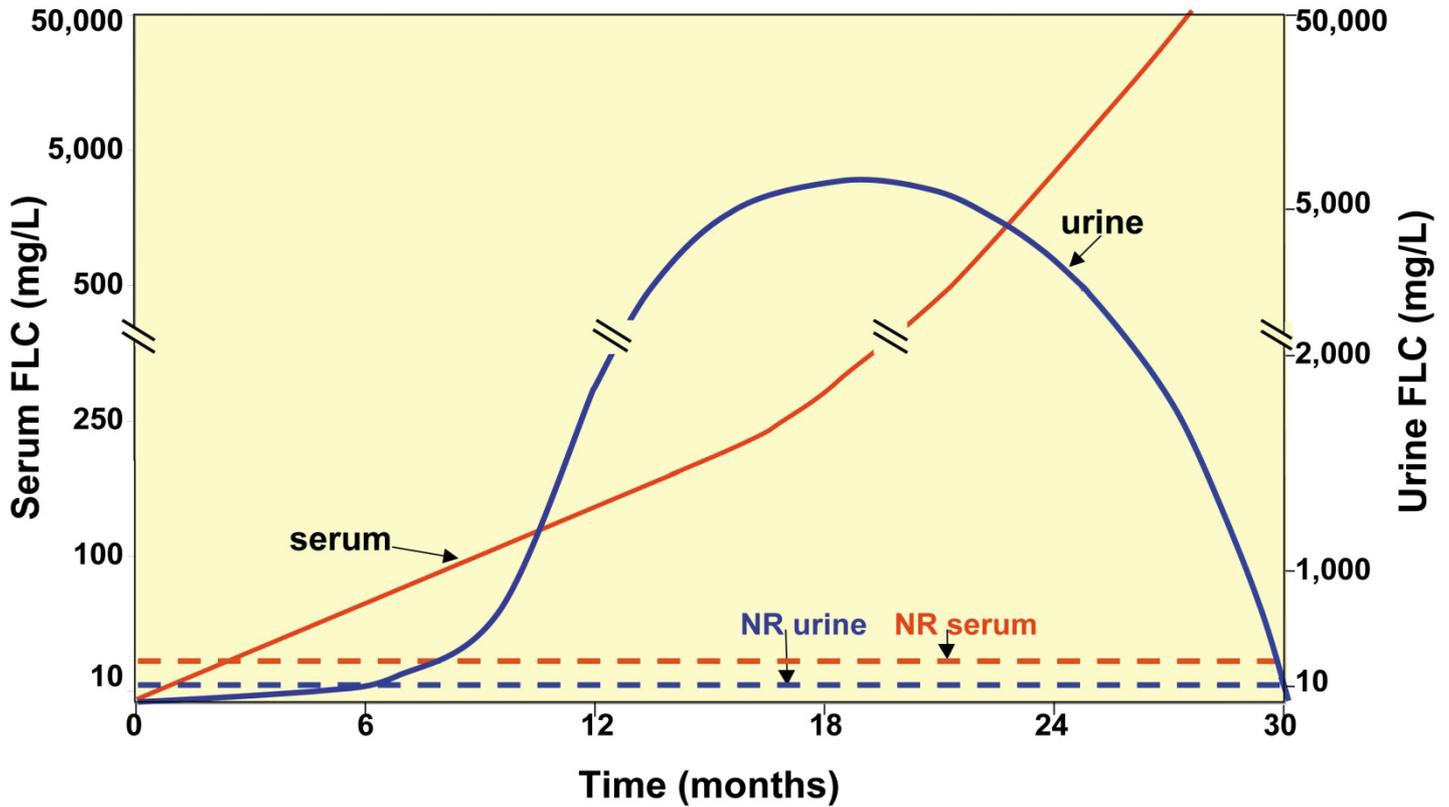
erhöhte  $\kappa$  und  $\lambda$  FLC in Serum bzw. Urin  
normale  $\kappa / \lambda$  - Ratio

# Monoklonale FLC im Serum

- Überschüssige FLC Produktion eines Typs ( $\kappa / \lambda$ )
- **Abnormale  $\kappa / \lambda$  -Ratio als Klonalitätszeichen**
- Serumkonzentration abhängig von **Produktionsrate** und **renaler Clearance**

involvierte Leichtkette meist  $\uparrow$   
abnormale  $\kappa / \lambda$  - Ratio

# Modell für FLC-Konzentrationskinetik in Serum und Urin bei LCMM



Bradwell, 2008

# Häufigkeit abnormer FLC bei verschiedenen monoklonalen Erkrankungen

Erkrankung	N / T	%
Alle Myelome	754/786	96
IgG MM	292/314	93
IgA MM	139/142	98
IgD MM	35/36	97
IgE MM	5/5	100
LCMM	224/224	100
NSMM	23/28	82
WM	36/37	97

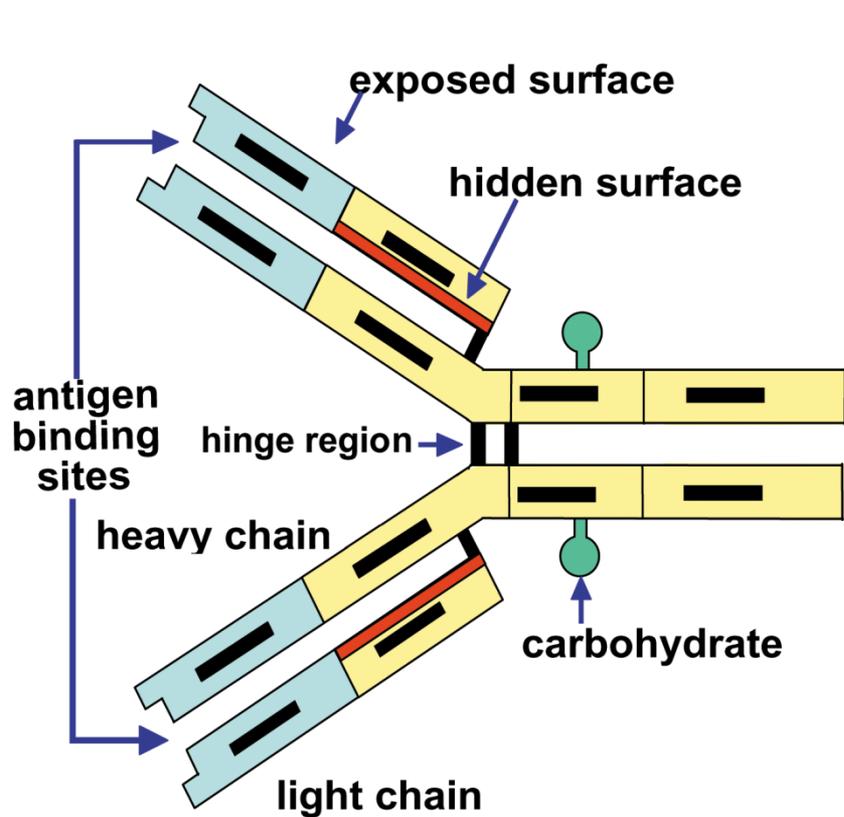
Bradwell, 2008

**Hohe diagnostische Sensitivität für unterschiedliche Formen der monoklonalen Gammopathie (auch nonsekretorisches Myelom)**

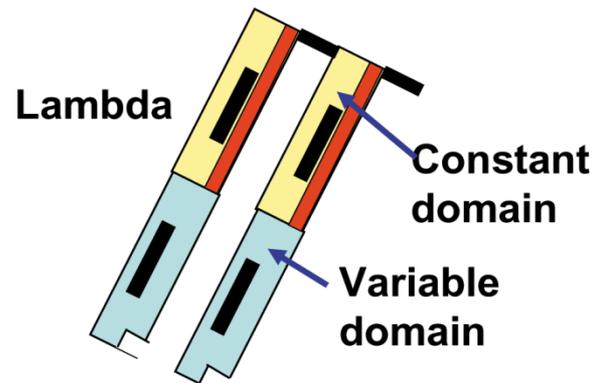
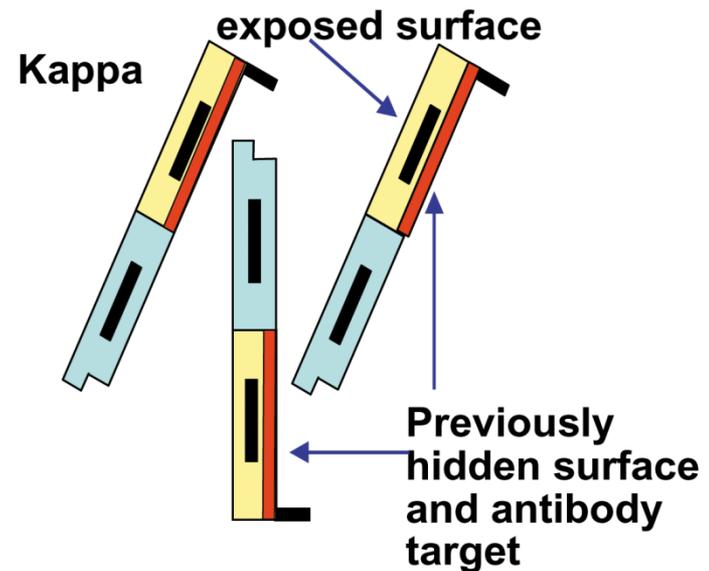
# FLC-Bestimmungsmethoden

- **Konventionelle Verfahren**
  - qualitativ: Serum-IFE (sIFE) und Urin-IFE (uIFE)
  - quantitativ: Urin-Proteinelektrophorese (UPE) + Densitometrie (aufwändig)
- **Neuere Verfahren**
  - quantitative nephelometrische oder turbidimetrische Immunoassays in **Serum** (sFLC) und Urin (uFLC)
  - hohe analytische Sensitivität:**  
Serum 1.5 – 3 mg/l bzw. Urin 0.5 mg/l

# Immunglobulinstruktur



Bradwell, 2008



# Screening-Strategien im Vergleich

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
<b>SPE + sFLC + sIFE</b>	<b>99</b>	<b>99</b>	<b>100</b>

Bradwell, 2008

**Effiziente Screening-Strategie für monoklonale Gammopathien durch Kombination von Serumtests; Urintests entbehrlich**

# Monitoring

# Verlaufsparmeter bei Multiplem Myelom

- Serum-Calcium
- Kreatinin
- Hb-Wert

- Albumin
- $\beta$ 2-Mikroglobulin
- CRP  
(Surrogat für IL-6 = Hybridoma growth factor)
- LDH  
(Marker für Plasmazell-Turnover)

- Immunglobuline  
(Quantifizierung monoklonaler Ig, AK-Mangel)
- sIFE und uIFE
- sFLC  
(kurze HWZ vorteilhaft für Beurteilung des Therapieresponse)

# IMWG (Labor)-Kriterien für Response und Relapse

Response	Definition
Komplettremission (CR)	sIFE + uIFE negativ; < 5 % Plasmazellen im KM
Stringente Komplettremission (sCR)	CR-Kriterien erfüllt + FLC-Ratio normal Keine klonalen Plasmazellen im KM

# IMWG (Labor)-Kriterien für Response und Relapse

Response	Definition
Komplettremission (CR)	sIFE + uIFE negativ; < 5 % Plasmazellen im KM
Stringente Komplettremission (sCR)	CR-Kriterien erfüllt + FLC-Ratio normal Keine klonalen Plasmazellen im KM
Sehr gute Partialremission (VGPR)	>90 % Reduktion Serum M-Gradient + Urin M-Protein < 100 mg/24 h <b>ODER</b> Negative S/U-Elektrophorese bei positiver IFE
Partialremission (PR)	>50 % Reduktion Serum M-Gradient + Urin M-Protein > 90 % oder < 200 mg/24 h <b>ODER</b> >50 % Reduktion der Differenz beteiligte minus unbeteiligte FLC <b>ODER</b> Reduktion der Plasmazellen im KM > 50 %

# IMWG (Labor)-Kriterien für Response und Relapse

Response	Definition
Komplettremission (CR)	sIFE + uIFE negativ; < 5 % Plasmazellen im KM
Stringente Komplettremission (sCR)	CR-Kriterien erfüllt + FLC-Ratio normal Keine klonalen Plasmazellen im KM
Sehr gute Partialremission (VGPR)	>90 % Reduktion Serum M-Gradient + Urin M-Protein < 100 mg/24 h <b>ODER</b> Negative S/U-Elektrophorese bei positiver IFE
Partialremission (PR)	>50 % Reduktion Serum M-Gradient + Urin M-Protein > 90 % bzw. < 200 mg/24 h <b>ODER</b> >50 % Reduktion der Differenz beteiligte minus unbeteiligte FLC <b>ODER</b> >50 % Reduktion der Plasmazellen im KM
Progrediente Erkrankung (PD)	>25 % Anstieg folgender Kriterien im Vergleich zum Nadir nach Therapie: Serum M-Gradient <b>ODER</b> Urin M-Protein <b>ODER</b> Differenz beteiligte minus unbeteiligte FLC <b>ODER</b> Plasmazellen im KM
Stabile Erkrankung (SD)	nicht sCR, CR, VGPR, PR, PD

# Prognostik

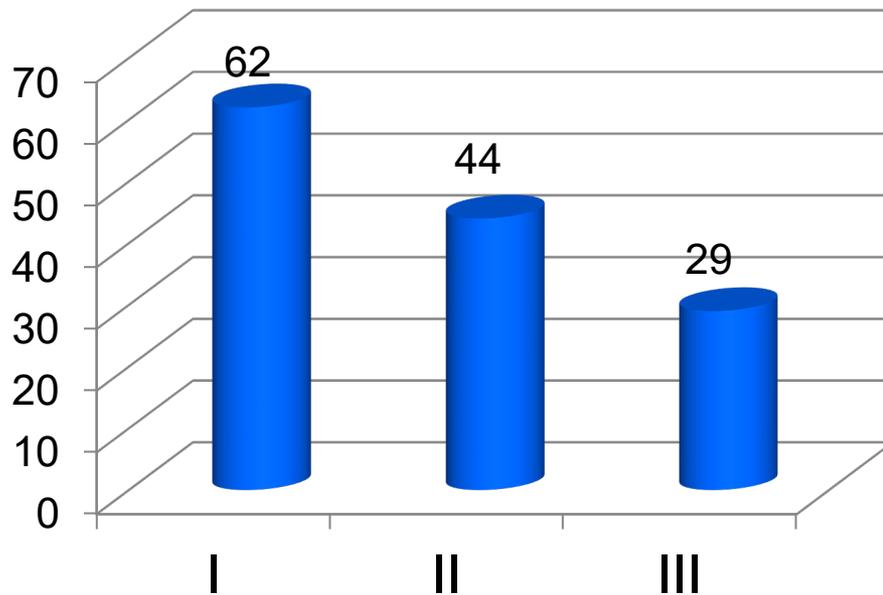
# Stadieneinteilung des MM nach Salmon und Durie

	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		erhöht
Knochen	normale Struktur oder ein solitärer Herd (Röntgen)	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)
	A	B	
Nierenfunktion	Normal	eingeschränkt (Kreatinin > 2 mg / dl)	

**Grobe Abschätzung der Tumormasse  
Nur begrenzt aussagefähig für Prognose**

# Internationales Staging System (ISS) der International Myeloma Working Group

Medianes Überleben [Monate]



	Serumkonzentration
Stadium I	$\beta$ 2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l und Albumin > 3,5 g/dl
Stadium II	weder Stadium I noch Stadium III
Stadium III	$\beta$ 2-Mikroglobulin > 5,5 mg/l

Prognostische Aussage möglich

Greipp et al. J Clin Oncol, 2005

# Tumorgenetische Risikostratifizierung

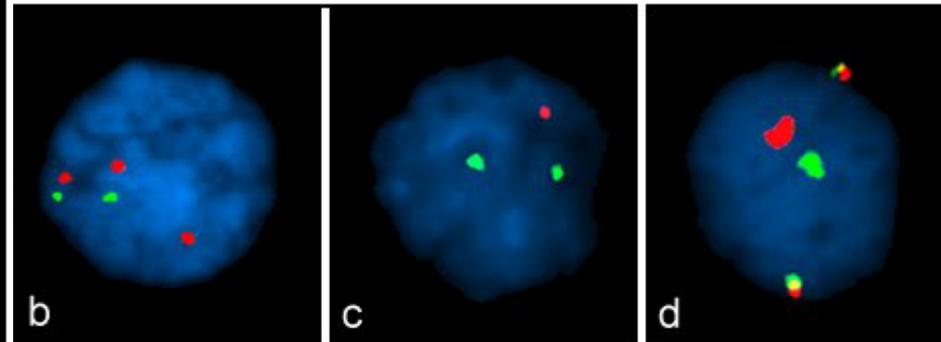
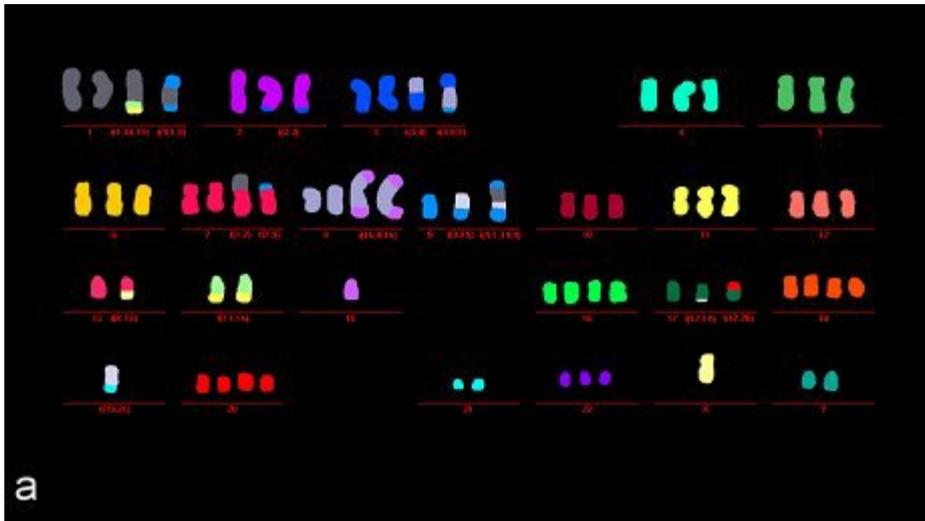


Abb. 1: Nachweis von chromosomaler Instabilität beim Multiplen Myelom:  
 a) 24-Farben-FISH (MFISH) Analyse einer Tumormetaphase mit zahlreichen numerischen und strukturellen Chromosomenaberrationen  
 b-d) Interphase-FISH Analysen an CD138-positiven Plasmazellen mit Sonden für die rekurrent auftretenden Chromosomenaberrationen:  
 (b) Zugewinn 9q34, (c) Deletion 13q14, (d) Translokation t(4;14)

Bildquelle: <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Multiples-Myelom.140777.0.html>

	Hochrisiko	Intermediäres Risiko	Standardrisiko
<b>FISH &amp; Zytogenetik</b>	del(17p) t(14;16) t(14;20)	t(4;14)* -13/del(13q)	Alle anderen, inklusive Trisomien t(11;14), t(6;14)
<b>Inzidenz</b>	20 %	20 %	60 %
<b>medianes Überleben</b>	3 Jahre	4 – 5 Jahre	8 – 10 Jahre

\*Hochrisiko, wenn  $\beta 2$ -MG  $\geq 4$  mg/l und Hb  $< 10$  g/dl

Risikostratifizierung bei Patienten mit multiplen Myelom; nach Mikhael J.R., Mayo Clin Proc 2013

Bildquelle: <http://www.mll.com/cms/cms/upload/kurzinfos/MM.pdf>

# Revidiertes Internationales Staging System (R-ISS, IMWG 2015)

Kriterien:  $\beta$ 2-Mikroglobulin, Albumin + LDH + Zytogenetik

	ISS, 2005	R-ISS, IMWG 2015	
	Überlebenszeit (Median, Monate)	Überlebensrate (5 Jahre, %)	Progressionsfreie Überlebensrate (5 Jahre, %)
Stadium I	62	82	55
Stadium II	44	62	36
Stadium III	29	40	24

Leitlinien, DGHO 2018

# Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS)

- Laborchemischer Nachweis von monoklonalem Ig im Serum **ohne klinische Symptomatik**
  - M-Protein im Serum < 30 g/l
  - Klonale Plasmazellen im KM < 10 %
- **Prävalenz 1 – 3 % bei Personen > 50 Jahre**
- Per se ohne Krankheitswert, aber **Präkanzerose**

**Durchschnittliche Progressionsrate  
1.0 – 1.5 % pro Jahr lebenslang !**

# Risikofaktoren für die Progression vom MGUS zum MM

Risiko	Anzahl Risikofaktoren	N	Absolutes Progressionsrisiko nach 20 Jahren
niedrig	0	449	2 %
niedrig intermediär	1	420	10 %
hoch intermediär	2	226	18 %
hoch	3	53	27 %

## Risikofaktoren:

- M-Protein > 15 g/l
- Nicht IgG-Isotyp
- Abnormale FLC Ratio

Rajkumar, Blood 2005

# Verlaufskontrolle bei MGUS

Zeitpunkt	Patientenkollektiv	Kontrolle
Erstdiagnose	Alle	Nach 6 Monaten
Verlauf	<b>Ohne</b> Risikofaktoren	1x jährlich oder keine regelmäßigen Kontrollen, sondern nur bei klinischer Symptomatik
	<u>≥</u> 1 Risikofaktor oder LC-MGUS	1x jährlich

DGHO Leitlinien, 2018

**Ziel: Ausschluss bzw. frühzeitige Erfassung eines behandlungsbedürftigen Myeloms**