



Labornachrichten April 2016

Verlaufskontrolle monoklonaler Gammopathien

Eine monoklonale Gammopathie ist eine Veränderung der Proteine des Blutplasmas, die mit einer krankhaften Vermehrung eines einzelnen Immunglobulins einhergeht. Das pathologische Immunglobulin gehört einer der im Blut vorherrschenden Immunglobulinklassen an, am häufigsten ist eine monoklonale Gammopathie vom IgG, IgA oder IgM-Subtyp.

Monoklonale Gammopathien entstehen durch die maligne Transformation einer immunkompetenten B-Zelle und ihrer anschließenden ungehemmten Vermehrung. Folge dieser B-Zell-Neoplasie ist eine Durchsetzung des Knochenmarks mit atypischen Plasmazellen, wodurch die regulären immunkompetenten Zellen immer weiter verdrängt werden. Der pathologische Plasmazellklon produziert nun identische (monoklonale) Immunglobuline, Schwerketten und Leichtketten, die alle im peripheren Blut nachweisbar sind. Die monoklonalen Immunglobuline werden den Schwerketten (G1, G2, G3, G4, A, M, selten D, E) kombiniert mit dem Leichtkettentyp Kappa oder Lambda zugeordnet. Eine Sonderform nehmen die isolierten Leicht- oder Schwerkettenerkrankungen ein. Hierbei werden von den sezernierenden Plasmazellen ausschließlich Leicht- oder Schwerketten gebildet. Eine isolierte Schwerkettenerkrankung ist selten und zeigt bei der Alpha-Ketten-Erkrankung insbesondere Symptome intestinaler Malabsorption. Freie Leichtketten (Bence-Jones-Proteine) können aufgrund ihres geringen Molekulargewichtes auch bei gesunder Niere glomerulär filtriert; wird die Resorptionskapazität der proximalen Tubuli überschritten, kommt es zur Ausscheidung in den Urin. Hier sind sie als erstes feststellbar, können aber auch in verschiedenen Organen, insbesondere der Niere und der Leber (Amyloid), abgelagert werden.

In Abhängigkeit der Progredienz der Erkrankung unterscheidet man zwischen malignen und benignen monoklonalen Gammopathien. Für die Prognose und Einordnung einer monoklonalen Gammopathie sind folgende Faktoren wesentlich: die Serumkonzentration des monoklonalen Immunglobulins (ungünstig größer 3000 mg/dl), der Typ des monoklonalen Immunglobulins (ungünstig IgM und IgA) und die Sekretion klonaler freier Leichtketten im Serum.

Die „**Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz**“ (**MGUS**) ist die häufigste Plasmazellstörung. Die Anzahl der Betroffenen mit dieser Veränderung nimmt mit dem Alter zu. Pro Jahr entwickelt etwa 1% der MGUS Patienten eine maligne Erkrankung, überwiegend ein Multiples Myelom. Eine MGUS tritt bei ca. 3% der Bevölkerung über 50 Jahre auf. Sie stellt auf Grund fehlender klinischer Symptomatik in der Regel einen Zufallsbefund in der Serumelektrophorese bzw. im Urinstatus dar. Es finden sich weder Osteolysen noch eine Anämie, Hyperkalzämie oder eine Niereninsuffizienz. Im Gegensatz zu einer malignen monoklonalen Gammopathie ist die Konzentration des Paraproteins niedrig (kleiner 3000 mg/dl), die anderen Immunglobulinklassen sind nicht vermindert und es befinden sich weniger als 10% der abnormalen Plasmazellen im Knochenmark. Eine Therapie ist nicht erforderlich. Allerdings sind lebenslange Verlaufskontrollen notwendig, da die MGUS bei ca. 1/3 der Patienten in ein Plasmozytom, einen Morbus Waldenström, eine Amyloidose oder andere lymphoproliferative Erkrankungen übergehen kann. Beide Formen treten gehäuft mit fortschreitendem Lebensalter auf.

Das **Smoldering Myelom (SM)** ist eine zwischen der MGUS und dem Multiplem Myelom einzuordnende Erkrankung. Sie unterscheidet sich von der MGUS durch eine höhere Kon-

zentration des Paraproteins (größer 3000 mg/dl) und einem größeren Anteil an Plasmazellen im Knochenmark (größer 10%), entwickelt sich jedoch langsam, zeigt nicht die typischen Endorganschäden des Multiplen Myeloms und bedarf keiner Behandlung, muss aber engmaschig beobachtet werden.

Das **Multiple Myelom (MM)** ist in verschiedene Untergruppen aufteilbar. Die größte Gruppe bildet das Multiple Myelom mit vollständigem Immunglobulin (ca. 80%). Neben dem vollständigen Immunglobulin werden in den meisten Fällen auch freie Leichtketten gebildet. Ca. 15% aller Multiplen Myelome - die sog. Leichtketten - bzw. Bence-Jones-Myelome – produzieren ausschließlich freie Leichtketten. Bei den restlichen 1 bis 5% der Myelome ist mit der Standarddiagnostik kein oder nur sehr wenig monoklonales Eiweiß nachweisbar - in diesen Fällen spricht man von „nonsekretorischen“, „asekretorischen“, „hypo-sekretorischen“ oder „oligosekretorischen“ Myelomen. Im Vordergrund einer malignen monoklonalen Gammopathie stehen uncharakteristische Beschwerden wie Müdigkeit, Schwäche, Knochenschmerzen und häufige Infekte, die durch die Verdrängung der normalen Blutbildung bedingt sind. Die exzessive Produktion von kompletten und inkompletten monoklonalen Immunglobulinen kann zu drastischen Einschränkungen der Nierenfunktion führen, durch Anlagerung an Thrombozyten deren Funktion beeinträchtigen oder aufgrund ihrer Viskosität zu Durchblutungsstörungen führen; der osteolytische Prozess kann zu lokalen Herden des Knochenabbaus (Schrotschusschädel) führen.

Die **Makroglobulinämie Waldenström** ist eine Sonderform einer IgM-sezernierenden Erkrankung und geht mit einer vermehrten Bildung von monoklonalem Immunglobulin M einher. Sie kann zu einem Hyperviskositätssyndrom, Anämie, Lymphadenopathie und Hepatosplenomegalie führen, Osteolysen werden im Gegensatz zum MM nicht beobachtet.

Die **Leichtketten-Amyloidose** ist durch eine Ablagerung monoklonaler freier Leichtketten in Form von „Amyloid“ gekennzeichnet und kann alle Organsysteme befallen, am häufigsten betroffen sind Herz, Niere, Haut, Leber und das periphere Nervensystem mit entsprechenden Folgestörungen.

Bei der **Leichtketten-Ablagerungs-Krankheit** werden, wie der Name sagt, ebenfalls Leichtketten im Gewebe abgelagert, wo-

bei hier allerdings kein Amyloid nachgewiesen werden kann. Primär sind die Nieren betroffen, innerhalb weniger Jahre kann es zum terminalen dialysepflichtigen Nierenversagen kommen.

Labordiagnostik

Basisuntersuchung zur Diagnostik monoklonaler Gammopathien ist die Eiweißelektrophorese in Blut. Der Verdacht auf eine monoklonale Gammopathie ergibt sich insbesondere aus einer auffälligen Serumelektrophorese mit sog. M-Gradient und erhöhten Immunglobulinwerten; ein endgültiger Nachweis erfordert eine Immunfixation, die häufig schon bei noch unauffälliger Elektrophorese und normalen Immunglobulinwerten ein monoklonales Immunglobulin detektieren kann sowie eine Quantifizierung der Immunglobuline in Serum und Urin.

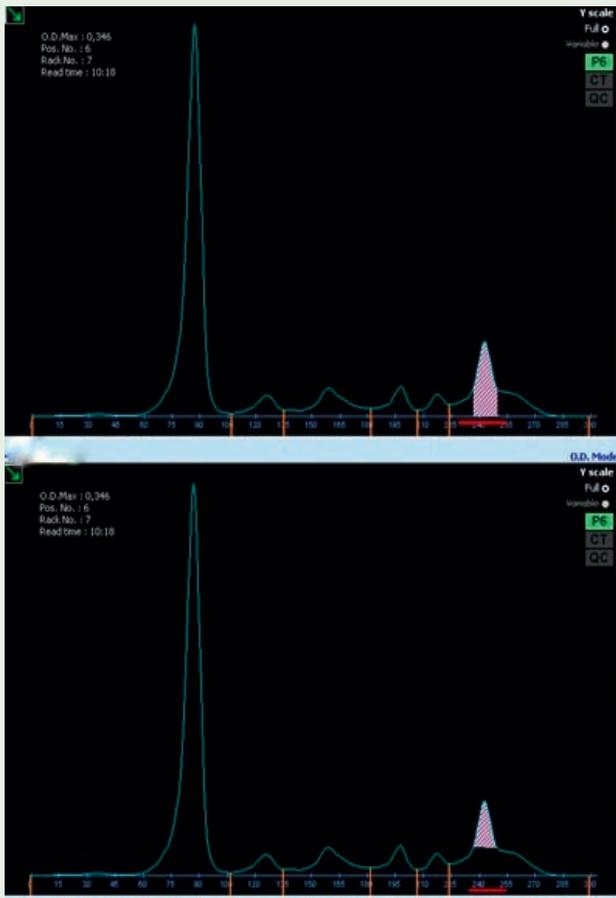


links: Elektrophorese mit M-Gradient, rechts Immunfixation mit Nachweis eines monoklonalen IgM, Leichtkette kappa

Das pathologische Immunglobulin lässt sich teilweise auch im Urin nachweisen. Wenn sich dort nur Bruchstücke der Immunglobuline, die freien Leichtketten, nachweisen lassen, spricht man von einer Bence-Jones-Proteinurie. Der Nachweis einer abnormen Ratio der freien Leichtketten im Serum ist bei Patienten mit MGUS ein unabhängiger prognostischer Faktor für eine maligne Progression.

Möglichkeiten der Quantifizierung des monoklonalen Peaks

Zur Quantifizierung monoklonaler Komponenten empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) in ihren Leitlinien für das „Multiple Myelom“ für die Verlaufskontrolle u.a. neben der Quantifizierung der betroffenen Schwer- und Leichtketten die Serumeiweißelektrophorese mit Bestimmung des M-Gradienten. Eine neue Auswertesoftware (s. folgende Seite), die wir ab sofort einsetzen, ermöglicht die Quantifizierung des Extragradients über die Basislinie oder mittels „Valley-to-Valley“.



Quantifizierung des Extragradienen mittels Basislinie (oben) oder Valley-to-valley (unten)

Da seitens der DGHO keine grundsätzliche Empfehlung erteilt wird, werden wir zunächst den Gradienten mittels der „Valley-to-Valley“ Methode quantifizieren und separat in g/dl angeben. Über Rückmeldungen Ihrerseits über dieses neue Verfahren würden wir uns freuen. Ansprechpartner für Details ist Herr Dr. Schauseil unter 0211-4978129 oder per Mail unter dr.schauseil@labor-duesseldorf.de.

Phospholipid-Antikörper und Antiphospholipidsyndrom

Unter Anti-Cardiolipin-Antikörpern (ACA), Phosphatidylserin-Antikörper und Beta-2-Glykoprotein-Antikörpern versteht man Anti-Phospholipid-Antikörper (APA), deren Vorkommen ursprünglich in den Seren von Patienten mit sogenanntem „falsch positivem“ Lues-Befund nachgewiesen wurden.

In neuerer Zeit konnte jedoch gezeigt werden, dass APA bei einer Vielzahl von Autoimmunerkrankungen, insbesondere beim Lupus Erythematodes (LE), auftreten können. Auch das beim

LE auftretende sog. Lupus-Antikoagulans (LA) entspricht einer Untergruppe der APA. Ein positiver Nachweis von APA kann dem klinischen Auftreten einer Kollagenose einige Jahre vorausgehen.

Antiphospholipidsyndrom (APS)

Die beschriebenen Antikörper sind aber auch mit weiteren Symptomen assoziiert. Dieses sogenannte „Primäre Antiphospholipid-Syndrom“ betrifft insbesondere schwangere Patientinnen mit habituellen Aborten, Präeklampsie oder tiefen Beinvenenthrombosen. Kleine Thrombosen in den Venen und Arterien unterbinden dabei eine ausreichende Blutversorgung der betroffenen Organe. APA-positive Patienten zeigen auch häufig eine generelle Thromboseneigung, dadurch bedingte gehäufte Mini-Infarkte sowie eine entsprechende neurologische Symptomatik.

Die Klinik des APS lässt eine eindeutige Zuordnung der Erkrankung nicht immer klar erkennen, sodass nur eine Kombination der klinischen Symptome mit definierten Laborparametern die endgültige Diagnose sichert.

Zu den klinischen Kriterien zählen:

- das Auftreten von vaskulären Thrombosen ohne Vaskulitis,
- intrauteriner Fruchttod vor der 10. Schwangerschaftswoche,
- Frühgeburt vor der 34. Schwangerschaftswoche aufgrund einer Eklampsie,
- schwerwiegende Plazentainsuffizienz,
- drei oder mehr aufeinanderfolgende Spontanaborte vor der 10. Schwangerschaftswoche.

Zu den Laborparametern gehören entweder erhöhte Anti-Cardiolipin-, Beta-2-Glykoprotein-Antikörpertiter (jeweils IgG und/oder IgM) oder der Nachweis von Lupus-Antikoagulans im Plasma. Die Diagnose APS gilt als gesichert, wenn mindestens ein klinisches Kriterium vorliegt sowie im Abstand von mindestens zwölf Wochen zumindest ein Laborparameter beide Male positiv getestet wird.

Auch bei gesunden Menschen können hin und wieder Phospholipid-Antikörper nachgewiesen werden. Meist handelt es sich bei diesen Personen um Verwandte von Patienten mit einem Antiphospholipid-Syndrom, was darauf hinweisen kann, dass es sich um eine zumindest teilweise erbliche Erkrankung

handeln könnte. Auch diese Personen weisen ein erhöhtes Risiko für thrombotische Ereignisse auf.

Therapeutisch steht nach der Akuttherapie eines thromboembolischen Ereignisses die weitere Therapie in einer Prophylaxe weiterer Ereignisse. Dafür werden derzeit insbesondere Thrombozytenaggregationshemmer (z. B. ASS) und Cumarine eingesetzt. Bei Letzteren besteht ein höheres Risiko einer schwerwiegenderen Blutung, dennoch sind sie vermutlich effektiver als eine Therapie mit ASS. Daher sollte ASS grundsätzlich in weniger schweren Fällen auch bei venösen Ereignissen nach initialer Cumarintherapie eingesetzt werden. Für weitere Fragen steht Ihnen Herr Dr. Schauseil unter 0211-4978-129 zur Verfügung.

Personelles

Nach über 20 Jahren leitender Tätigkeit in unserer Praxis hat sich Herr Kollege Dr. Andreas Gehrt entschlossen, sich aus privaten Gründen in den Ruhestand zurückzuziehen. Wir bedauern dies sehr, freuen uns aber, dass seit Anfang April mit Frau Dr. Anke Helmers eine weitere Mikrobiologin in unserer Praxis tätig ist, die zusammen mit Herrn Dr. Geisel, Herrn Dr. Nemes und Herrn Dr. Schröder alle mikrobiologischen Themen behandeln kann. Nach Studium, Promotion und Facharzt Ausbildung an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn war Frau Dr. Helmers ab 2007 als Mikrobiologin im Labor Laser und Kollegen in Köln tätig. Im Jahr 2011 erfolgte der Wechsel in das Mikrobiologische Labor der Kliniken der Stadt Köln in Köln-Merheim.

Frau Dr. Helmers hat zwei Töchter im Alter von 18 und 12 Jahren und lebt in Köln.



Frau Dr. Anke Helmers



Herr Dr. Andreas Gehrt

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Wir freuen uns, durch die Zusammenarbeit mit den zur Sana-Gruppe gehörenden Krankenhäusern in Gerresheim und Benrath zwei weitere Kliniken von der Qualität unserer Arbeit überzeugt zu haben. Gleichzeitig werden wir alles daran setzen, die bereits bestehende laboratoriumsmedizinische Versorgung „unserer“ Krankenhäuser und Ärzten zu intensivieren und zu verbessern.

Sollten Sie Anregungen für eine bessere Effizienz unserer Gesamtlogistik haben, sei es bezüglich Ihrer täglichen Anfahrten oder einer möglichen elektronischen Auftragserteilung – „order/entry“ – und Rückübermittlung, stehen wir Ihnen jederzeit für ein Gespräch, telefonisch oder persönlich, zur Verfügung.

Mit kollegialen Grüßen

Ihr Stephan Schauseil

LABOR DÜSSELDORF

MEDIZINISCHE LABORATORIEN DÜSSELDORF

Nordstraße 44 • 40477 Düsseldorf

Telefon (0211) 4978-0, Fax: (0211) 4930612

Email: info@labor-duesseldorf.de

www.labor-duesseldorf.de

ärztliche apparate-gemeinschaft

Zimmerstraße 19 • 40215 Düsseldorf

Telefon (0211) 933800, Fax (0211) 9338033

Email: info@apparategemeinschaft.de

www.apparategemeinschaft.de

- Ich möchte das neue Laborkompodium.
- Ich bin an der Einrichtung der LabApp interessiert.
- Ich möchte den Newsletter per E-Mail erhalten.
- Ich bitte um den Besuch des Außendienstes.

Absender: