

Laborhandbuch

Monoklonale Gammopathien

Einführung

Monoklonale Gammopathien sind charakterisiert durch eine übermässige Produktion von monoklonalem Immunglobulin, das in derartigem Überschuss gebildet wird, dass es im Serum oder Urin als sogenanntes M-Protein (auch M-Komponente oder – früher – Paraprotein genannt) nachweisbar ist. M-Proteine treten bei einer Mehrheit der monoklonalen Gammopathien als intaktes Immunglobulin, bestehend aus zwei Schwereketten der gleichen Immunglobulin-Klasse (• bei IgG; • bei IgA; • bei IgM; • bei IgD; oder • bei IgE) und zwei Leichtketten des gleichen Typs (Kappa oder Lambda), auf. Diese Fragmente können in abnormen Verhältnissen gebildet werden, was zum Nachweis eines monoklonalen intakten Immunglobulins in Kombination mit monoklonalen freien Leichtketten (Bence-Jones-Protein) führen kann. Bei etwa 3 bis 5% der Fälle wird nur ein Überschuss an monoklonalen freien Leichtketten gebildet (Leichtkettengammopathie). Eine reine Schwereketten-gammopathie, das heisst nur der Nachweis von monoklonalen • -, • - oder • -Schwereketten ohne einen dazugehörenden Leichtkettenanteil, ist eine Seltenheit (< 1% aller Fälle). Ebenfalls relativ selten (1 bis 3%) werden biklonale Gammopathien beobachtet, welche durch das Auftreten von zwei unterschiedlichen M-Proteinen definiert sind. In bestimmten Fällen können multiple monoklonale Komponenten im Serum oder anderen Körperflüssigkeiten nachgewiesen werden. Diese sogenannten oligoklonalen Gammopathien sind charakterisiert durch eine eingeschränkte Heterogenität der synthetisierten Immunglobuline und unterscheiden sich von der normalen polyklonalen Synthese der physiologischen Immunglobuline.

Eine monoklonale Gammopathie ist die Folge einer klonalen Proliferation von B-Zellen oder terminal differenzierten B-Zellen bzw. Plasmazellen. Die klinischen Bilder, die mit dem Auftreten eines M-Proteins einhergehen, haben ein weites Spektrum, das von einem gänzlich asymptomatischen, oft jahrelang stabilen Status (monoclonal gammopathy of undetermined significance oder MGUS) bis zu einer aggressiven klonalen Plasmazell-Neoplasie (Multiples Myelom) reicht. Obwohl oligoklonale Gammopathien auch mit lymphoproliferativen Syndromen assoziiert sein können, resultiert die Mehrheit der Fälle aus einer Dysfunktion der B-Zellen oder einem Defekt in der T-Zell-vermittelten B-Zell-Regulation. Demzufolge können oligoklonale Gammopathien bei Patienten mit Immundefizienz (kongenital, therapeutisch, viral), Autoimmunerkrankungen oder bestimmten Krebstypen nachgewiesen werden.

Erkennung von monoklonalen Gammopathien

Die Agarosegel-Proteinelektrophorese ist zurzeit die meistverwendete Screening-Methode (siehe Abbildung A) für M-Proteine, welche üblicherweise als örtlich begrenzte, homogene Bande in der γ - oder β -Fraktion der Elektrophorese sichtbar sind. In der grafischen Darstellung der densitometrischen Auswertung fällt das Band als typischer M-Gradient («M-Peak») auf (Abbildung B). Es gilt zu beachten, dass die grafische Darstellung der Proteinelektrophorese nur einen groben Eindruck des elektrophoretischen Trennmusters ermöglicht und keine endgültige Aussage über das Vorkommen oder Fehlen eines M-Proteins erlaubt.

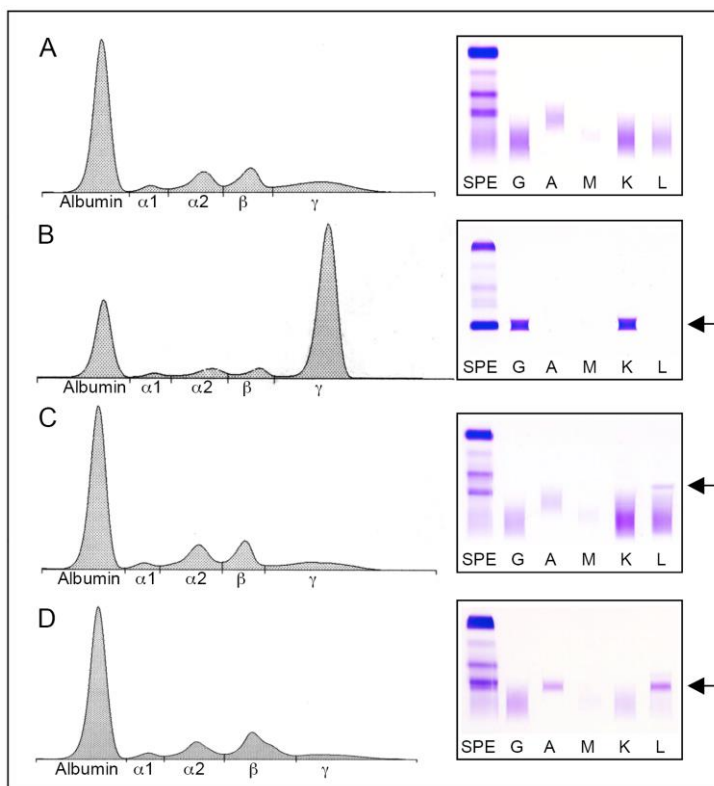


Abbildung:

Serum-Proteinelektrophoresen (rechts, dargestellt als Densitogramm) und Immunfixationen (links) von vier Individuen.

A) Normales Serum. B) Monoklonale Gammopathie IgG-Kappa bei einem Patienten mit Plasmazell-Myelom. Das M-Protein ist als Peak in der Gamma-Fraktion der Proteinelektrophorese (M-Gradienten) und als dichte Bande in den IgG- und Kappa-Spuren der Immunfixation sichtbar. C) Monoklonale freie Lambda-Leichtketten im Serum eines Patienten mit AL-Amyloidose. Durch die geringe Konzentration des M-Proteins ist in der Proteinelektrophorese kein M-Gradient nachweisbar. Das M-Protein fällt erst in der Immunfixation auf. D) Monoklonale Gammopathie IgA-Lambda bei einer Person mit MGUS. Das M-Protein «versteckt» sich in der Beta-Fraktion der Protein-elektrophorese (kein eindeutiger M-Gradient). Es ist mittels Immunfixation jedoch deutlich nachweisbar.



Bei der visuellen Beurteilung des Originalgels der Elektrophorese sind die analytische Sensitivität höher und die Spezifität besser, aber niedrig konzentrierte M-Proteine und M-Proteine, welche durch ihre Lage in der Protein-elektrophorese nicht erkennbar sind, werden möglicherweise weiterhin übersehen (Abbildungen C, D). Ausserdem können sogenannte Pseudo-M-Gradienten (z. B. verursacht durch Fibrinogen, wenn Plasma statt Serum verwendet wird) ein monoklonales Immunglobulin vortäuschen. Aus diesem Grunde sollte bei einem Verdacht auf ein Plasmazell-Myelom, Lymphoplasmazytoides Lymphom, Makroglobulinämie Waldenström, AL-Amyloidose oder eine verwandte Erkrankung zusätzlich zur Proteinelektrophorese immer eine Immunfixation aus Serum und Urin durchgeführt werden. Die Immunfixation ist durch die Verwendung von Antiseren gegen Immunglobulin-Komponenten eine sehr sensitive und spezifische Methode. Sie ermöglicht den eindeutigen Nachweis und die Charakterisierung von M-Proteinen in Serum und Urin.

Quantifizierung von M-Proteinen und polyklonalen Immunglobulinen

Die Konzentration eines M-Proteins unter Einbezug der angehörenden Immunglobulin-Klasse gehört zu den diagnostischen Kriterien für Plasmazell-Neoplasien. Sie ermöglicht eine Abschätzung der Tumorlast und hilft zu erkennen, ob die Krankheit fortschreitet oder auf die Behandlung anspricht. Ein wichtiges ergänzendes Kriterium bei Diagnosestellung, Therapieplanung und Verlaufskontrolle monoklonaler Gammopathien ist die quantitative Bestimmung der polyklonalen Immunglobulin-Klassen, die der Klasse des M-Proteins nicht angehören. Die Konzentrationsbestimmung der polyklonalen Immunglobuline ist nicht nur hilfreich für die Differenzialdiagnose der monoklonalen Gammopathien, sondern auch für das Feststellen des Ausmasses des sekundären Immunglobulinmangels (Knochenmarkdepression). Die quantitative Immunglobulin-Bestimmung erfolgt mittels Nephelometrie. Diese Methode ist für die Quantifizierung polyklonaler Immunglobuline geeignet, jedoch aus technischen Gründen nicht zuverlässig für M-Proteine. Die Konzentration des M-Proteins sollte daher densitometrisch aus dem prozentualen Anteil des M-Gradienten der Proteinelektrophorese und dem Gesamt-Proteingehalt des Serums oder Urins ermittelt werden.

Quantifizierung der freien Kappa/Lambda-Leichtketten im Serum mittels Nephelometrie

Die nephelometrische Quantifizierung der freien Leichtketten eignet sich bestens für die Verlaufs- und die Therapiekontrolle bei Leichtketten-Myelomen und der AL-Amyloidose. Bei einer Erstuntersuchung mit Verdacht auf Plasmazell-Neoplasie sollte die Bestimmung der freien Leichtketten im Serum nur in Kombination mit einer Serum-Elektrophorese und einer Serum-Immunfixation durchgeführt werden. Erhöhte Serumkonzentrationen an monoklonalen freien Leichtketten (mit abnormem Kappa/Lambda-Verhältnis) sind mit der malignen Proliferation von Plasmazellen (z. B. Multiples Myelom, lymphozytäre Tumoren, Morbus Waldenström), Amyloidose und der Ablagerung von freien Leichtketten (free light deposition disease) assoziiert. Erhöhte Konzentrationen an polyklonalen freien Leichtketten (mit normalem Kappa/Lambda-Verhältnis) können bei Nierenfunktionsstörungen, Infektionen sowie auch bei Autoimmunerkrankungen wie SLE auftreten.

Literatur

1. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. (eds). World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press (Lyon) 2001; 119-87
2. Hess U., Heijnen I.A.F.M.: Monoklonale Gammopathien – vom MGUS zum Myelom. Ther. Umschau, 2004; 61: 161-167

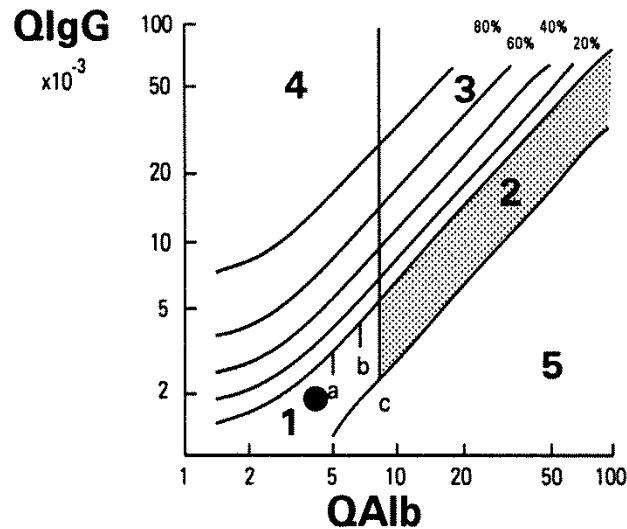
Diagnostik in der Gerinnung

Die Ärzte des IfLM beraten Sie gerne bei Abklärungen und Therapien von Blutungen und Thrombophilien. Sie können sich jederzeit, auch in Notfallsituationen, an uns wenden (Chefarzt/Oberarzt/Dienstarzt Tel. 062 838 53 02 oder 53 10).

Immunologie

Liquoruntersuchungen

Reiberschema (Quotienten-Schema)



Interpretation Quotientenschema:

Bereich 1: Normalbereich

Bereich 2: Blut-Liquor-Schrankenfunktionsstörung

Bereich 3: Intrathekale Ig-Synthese mit Schrankenfunktionsstörung

Bereich 4: Intrathekale Ig-Synthese ohne Schrankenfunktionsstörung

Bereich 5: Werte unterhalb der unteren Begrenzungslinie des Referenzbereiches sind als methodische Fehler zu betrachten.

Interpretation der Bandenmuster von oligoklonalem IgG in Liquor und Serum nach isoelektrischer Fokussierung:

Die klassischen Typen 1-5 nach Andersson et al. 1994:

- Typ 1: Keine oligoklonalen Banden in Liquor und Serum (neg)
- Typ 2: Oligoklonale IgG-Banden im Liquor, nicht im Serum Interpretation: Intrathekale IgG-Synthese, d. h. positiv



- Typ 3: Oligoklonale Banden im Liquor (wie Typ 2) und zusätzlich identische oligoklonale Banden in Liquor und Serum (wie Typ 4)
- Typ 4: Übereinstimmende oligoklonale Bandenmuster in Liquor und Serum Interpretation: Keine intrathekale IgG-Synthese, aber systemische Immunreaktion (neg)
- Typ 5: Monoklonales Bandenmuster in Liquor und Serum Interpretation: Systemische Monoklonale Gammopathie (neg)

Allergien

Für die Diagnostik einer IgE vermittelten Soforttyp-Reaktion

(Typ I) sind In-vitro-Tests neben Anamnese, Hauttests und Provokationstests wichtige Bausteine. Die am meisten verbreitete Technik der In-vitro-Allergiediagnostik ist der serologische Nachweis von allergenspezifischem IgE. Der Stellenwert zellulärer In-vitro-Tests, bei denen ausgeschüttete Mediatoren der basophilen Granulozyten nach Allergenstimulation erfasst werden, ist aufgrund ihres methodischen Aufwands, vieler Störmöglichkeiten und hoher Impräzision bislang gering. Als Alternative zur Mediator-Ausschüttung kann heute jedoch auch die Neu-Expression von Oberflächenmolekülen, welche die Allergen-induzierte Basophilen-Degranulation begleiten, relativ einfach nachgewiesen werden.

Indikationen Basophilen-Degranulationstest

Der Basophilen-Aktivierungs- und -Degranulationstest eignet sich zum Nachweis von Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp (Typ I). Der Test hat einen Stellenwert bei:

- fehlendem Nachweis von allergenspezifischem IgE und negativem Hauttest, trotz vermuteter Sensibilisierung
- Uneinigkeit zwischen Hauttest und allergenspezifischem IgE
- fehlender Nachweismöglichkeit von allergenspezifischem IgE (z. B. Nichtverfügbarkeit allergenspezifischer IgE-Tests)
- erhöhtem Risiko systemischer Reaktionen bei Hauttests