

Das ist hier die Frage!

Gammopathie oder nicht?

Dr. med. Christophe Cisarovsky^a, PhD; Dr. med. Elisabeth Stamm^b; PD Dr. Vincent Aubert^c;
Prof. Dr. med. Pierre-Alexandre Bart^a

Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne

^a Service de médecine interne, Département de médecine; ^b Service de gériatrie, Département de médecine; ^c Service d'immunologie et allergie, Département des Laboratoires



Fallbeschreibung

Wir beschreiben den Fall eines 81-jährigen Patienten mit vorbekanntem komplettem Metabolischem Syndrom, der aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms des Zungengrundes Stadium IV mit Radiochemotherapie (Cetuximab) behandelt und enteral ernährt wird.

Die Resultate der Blutuntersuchung zeigen ein Gesamtserumprotein an der oberen Normgrenze (79 g/l), eine nicht regenerative, normochrome, normozytäre Anämie (Hämoglobin 94 g/l) mit leichter Anisozytose («red cell distribution width» [RDW] 18,3%), eine leichte Lymphopenie (0,79 G/l, d.h. 16% der Leukozyten), auffällige Cholestasewerte (Gamma-GT von 179 U/l, alkalische Phosphatase von 124 U/l) sowie eine erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH) (277 U/l) und einen Kreatininwert von 48 µmol/l (eGFR 116 ml/min).

Angesichts dieser Resultate werden eine Serumproteinelektrophorese und eine Immunsubtraktion, ergänzt durch eine Immunfixation der Serumproteine, durch-

geführt. Diese ergeben folgende Werte: IgG 24,1 g/l (7,00–14,50), IgA 1,85 g/l (0,71–4,07), IgM 0,89 g/l (0,34–2,41), freie Ig-Kappa-Leichtketten 157 mg/l (3,30–19,40), freie Ig-Lambda-Leichtketten 46,2 mg/l (5,71–26,30), freier Kappa-/Lambda-Quotient 3,40 (0,26–1,65).

Wie interpretieren Sie dieses Resultat?

- Als infektiös bedingte polyklonale Gammopathie (Serumwerte von IgM gegen Herpes-simplex-Virus [HSV] grenzwertig, IgG- und IgM-Serumwerte gegen Epstein-Barr-Virus [EBV] positiv)
- Als monoklonale Dreifach-Gammopathie mit zwei IgG-Kappa- und einer IgG-Lambda-Leichtkette
- Als polyklonale Gammopathie mit Schwer- (IgG) und Leichtketten (Kappa und Lambda) vor onkologischem Hintergrund mit Metastasenbildung
- Als Multiples Myelom vom Typ IgG-Kappa

Antwort:

Antwort b ist richtig.

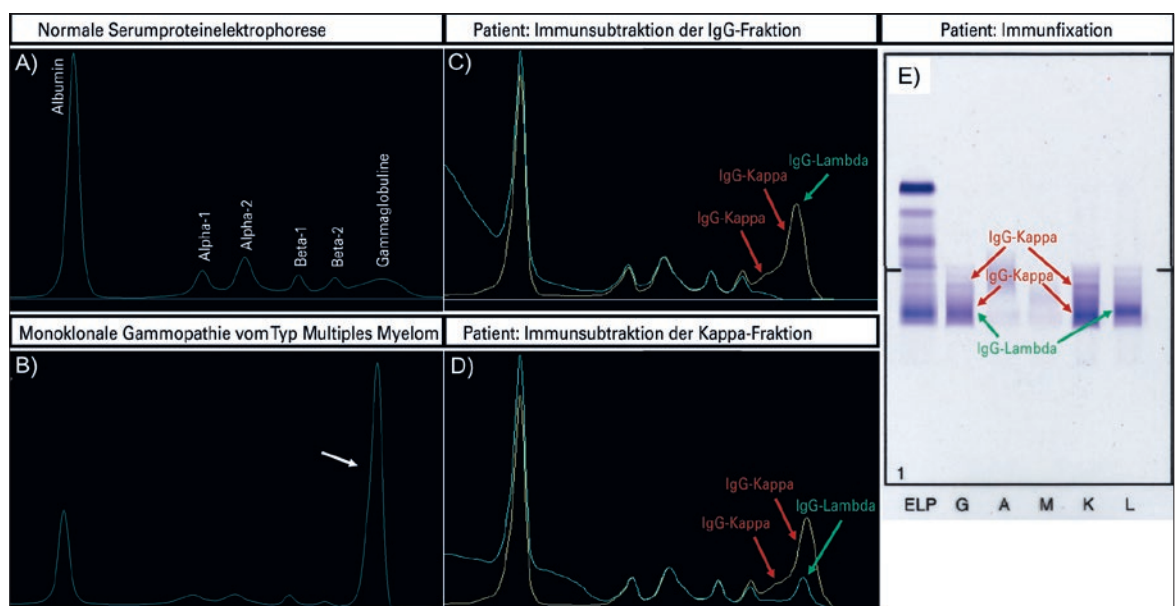


Abbildung 1: Serumproteinanalyse: **A)** Normale Elektrophorese mit sechs Protein-Peaks; **B)** Elektrophorese eines Patienten mit Multiplem Myelom; **C)** Elektrophorese unseres Patienten mit Immunsubtraktion der IgG- und **D)** Kappa-Fraktion. Die gelbe Linie zeigt die Elektrophorese ohne, die blau-türkise Linie die Elektrophorese mit Immunsubtraktion. Bessere Darstellung der doppelten monoklonalen IgG-Kappa- und der monoklonalen IgG-Lambda-Gammopathie mittels Immunfixation (**E**).



Christophe Cisarovsky

Diskussion

Die Resultate zeigen eine ungewöhnliche monoklonale IgG-Kappa- und IgG-Lambda-Dreifach-Gammopathie. Tatsächlich ergibt die Befundkurve der Immunsabtraktion der IgG-Fraktion (Abb. 1 C), dass drei Immunglobulinpeaks fehlen, darunter der bei der Immunsabtraktion wichtigste Peak der Kappa-Fraktion (rote Pfeile in Abb. 1 C und D). Ferner ist in der Immunfixation eine schmalbasige Lambda-Bande zu sehen (grüner Pfeil in Abb. 1 C und D).

Die Resultate der Serumproteinelektrophorese (Kosten: CHF 31.– laut Spezialitätenliste des Bundesamts für Gesundheit) werden in quantitativer Form übermittelt (Berechnung der «area under the curve»). Bei Anomalien im Bereich der Gammaglobuline wird eine Immunsabtraktion (für CHF 53.–) durchgeführt. Bei dieser kann die gewünschte Immunglobulinfraktion (IgG, IgM, IgA, Kappa- oder Lambda-Leichtketten) präzipi-

tiert und somit subtrahiert sowie eine weitere Elektrophorese durchgeführt werden, um den Ursprung des monoklonalen (oder bi-tri-/polyklonalen) Peaks zu präzisieren. Wenn auch nach der Immunsabtraktion noch Zweifel bestehen, wird eine Immunfixation (für CHF 53.–) durchgeführt, bei der die Immunglobulin-klassen mittels spezifischer Antikörper ermittelt werden, was die Sensitivität erhöht. Die Auswertung des Resultats erfolgt in Form einer Anmerkung über den Gammopathietyp unter Berücksichtigung der beiden vorgenannten Techniken. Abschliessend kann anhand einer Messung der freien Leichtketten im Serum (FLC [«free light chain assay»], für 2× CHF 37.–) der Kappa/Lambda-Quotient berechnet werden. Ein auffälliger Kappa/Lambda-Quotient (Ratio) lässt eine Erhöhung oder Verminderung einer der beiden freien Leichtketten vermuten, was im Prinzip für eine klonale Expansion spricht. Er ermöglicht ferner, eine Erkrankung der freien Leichtketten (üblicherweise der Kappa-

Tabelle 1: Eigenschaften, Zusammensetzung sowie physiologische und pathologische Konditionen, welche die jeweiligen Peaks der Serumproteinelektrophorese beeinflussen (siehe Abb. 1).

	1. Peak: Albumin	2. Peak: Alpha-1-Proteine	3. Peak: Alpha-2-Proteine	4. Peak: Beta-1-Proteine	5. Peak: Beta-2-Proteine	6. Peak: Gamma-Proteine
Eigenschaften	Grosser Peak (55–65%) Seltene hereditäre oder erworbene Bisalbuminämie (bei Beta-Laktam-Antibiotikum-Einnahme oder chronischer Pankreatitis)	Kleiner Peak (1–4%)	Kleiner Peak (6–10%)	Kleiner Peak (4–7%)	Kleiner Peak (4–7%)	Mittelgrosser Peak (12–20%)
Proteine	Albumin	Alpha-1-Antitrypsin, Prothrombin, HDL Thyroglobulin	Antithrombin, Haptoglobin, Plasminogen, Caeruloplasmin, A2M	Transferrin, Fibrinogen, Hämoexin, LDL	Komplementfaktoren C3–C4, IgA	Immunglobuline IgA, IgG, IgM, IgD, IgE; Kappa- und Lambda-Leichtketten
Erhöhende Faktoren	Immer falsch (Hämokonzentration oder Albumininfusion)	Akute oder chronische entzündliche Erkrankungen, nephrotisches Syndrom	Intravaskuläre Hämolyse (Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex), nephrotisches Syndrom, entzündliche Erkrankung	Infektion, Entzündung, Eisenmangelanämie, Paraproteinämie der Beta-Globulin-Fraktion, Schwangerschaft, hormonelle Kontrazeptiva	Entzündungsbedingte Hyperkomplementämie, intra- oder extrahepatische Cholestase, monoklonale IgA-Gammopathie, alkoholbedingte Leberzirrhose / chronische Virushepatitis (Fusion der Beta-2- und Gamma-Fraktion durch Erhöhung der polyklonalen IgA-Fraktion, bekannt unter dem Terminus «Beta-Gamma-Block»)	Siehe Tabelle 2, monoklonale Antikörper
Vermindernde Faktoren	Mangelernährung, Nephropathien (nephrotisches Syndrom), Hepatopathien (Leberzirrhose, hepatozelluläres Karzinom), Verdauungsverluste (Malabsorption) oder Hautverluste (grossflächige Verbrennungen)	Hyperthyreose, Hepatopathien, kongenitaler Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, hepatozelluläre Insuffizienz, Mangelernährung	Hepatozelluläre Insuffizienz, Mangelernährung	Leberinsuffizienz, Mangelernährung, Eisenüberladung, Verdauungs- oder renale Verluste	Konsumbedingte Hypokomplementämie oder kongenitaler Komplementmangel	Variables Immundefektsyndrom (CVID), primärer Immundefekt (PID), Medikamente (Immunsuppressiva, NSAR, Phenytoin, Sulfasalazin oder D-Penicillamin)

Abkürzungen: NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika; A2M: Alpha-2-Mikroglobulin; CVID: «common variable immune deficiency»; HDL: «high-density lipoprotein»; LDL: «low-density lipoprotein»; PID: «primary immuno-deficiency»

Leichtketten) oder eine primäre Amyloidose (üblicherweise Lambda-Leichtketten) zu diagnostizieren. Bei chronischer Niereninsuffizienz sollten entsprechend angepasste Normwerte verwendet werden. Denn vor einem derartigen Hintergrund ist die Zahl der polyklonalen freien Leichtketten erhöht [1].

Die Serumproteinelektrophorese besteht aus sechs in Abbildung 1 A [2] detailliert dargestellten Haupt-Peaks, deren wichtigste Eigenschaften in Tabelle 1 zusammengefasst sind.

Die Sensitivität der Kombination aus 1) *Serumproteinelektrophorese* mit 2) einer *Immunfixation* der Serumproteine und 3) einer *Messung der freien Leichtketten* beträgt bei allen monoklonalen Gammopathien 97,4%, bei (symptomatischen oder asymptomatischen) Multiplen Myelomen 100% und bei monoklonalen Gammopathien unspezifischer Signifikanz (MGUS) 97,1%. Sie ist somit mit derjenigen bei Anwendung der Immunfixation der *Urinproteine* vergleichbar respektive ihr sogar überlegen (97%, 98,7%, bzw. 100%) [3]. Letztere wird im Prinzip nicht mehr angewendet. Denn mithilfe der Immunfixation der Urinproteine können Leichtketten lediglich dann nachgewiesen werden, wenn ihre tubuläre Rückresorptionskapazität überschritten ist (ca. 30 mg/l). Ferner ist anzumerken, dass die Prävalenz einer Paraproteinämie in der Allgemeinbevölkerung mit steigendem Alter zunimmt. So beträgt sie in der Allgemeinbevölkerung üblicherweise 1%, bei >70-jähri-

gen 5% und bei >80-jährigen bis zu 10%. Demzufolge wird diese Untersuchung ausschliesslich bei eindeutiger Indikation (siehe unten) durchgeführt.

Häufige medizinische Indikationen, welche Anlass zur Durchführung einer Serumproteinelektrophorese geben, sind [3] (Abkürzungen in Tab. 2):

- Verdacht und Verlaufskontrolle eines *Multiplen Myeloms* (Symptome laut CRAB-Kriterien – d.h. Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie und Knochenläsionen) [4];
- Adenopathie-/Zytopeniebefund mit Verdacht auf eine *maligne Hämopathie des lymphatischen Systems* (chronische lymphatische Leukämie [CLL], Hodgkin-Lymphom [LH], Non-Hodgkin-Lymphome [NHL]);
- *Nephropathie* unklarer Genese oder nephrotisches Syndrom;
- *chronische periphere Neuropathie* unklarer Genese und/oder Karpaltunnelsyndrom (laut Untersuchungen sind 10% durch monoklonale Gammopathien bedingt) [5];
- *refraktäre Herzinsuffizienz* (primäre Amyloidose);
- *rekurrente Infektionen* mit Verdacht auf einen humoralen Immundefekt vom Typ «common variable immune deficiency» (CVID) oder «primary immunodeficiency» (PID), die durch eine verminderte Immunglobulinzahl oder eine Immunthrombozytopenie (bei CVID) gekennzeichnet sind;

Tabelle 2: Die häufigsten bei anormalen Serumproteinelektrophoresebefunden festgestellten kanzerösen und nicht kanzerösen Ursachen (aufsteigend nach zunehmender Prävalenz). Die krebsbedingten Erkrankungen sind nach den sezernierten Immunglobulinen, die nicht krebsbedingten Erkrankungen nach klinischen Kategorien unterteilt.

Immunglobulintyp	Monoklonales Immunglobulin (hämatonkologische Erkrankungen)	Polyklonales Immunglobulin (nicht kanzeröse Erkrankungen)	Kategorien
IgG	– MGUS (sehr häufig) – Multipl. Myelom (MM) (häufig) – Plasmozytom – POEMS-Syndrom / Morbus Castelman (selten)	– Rheumatoide Arthritis – Systemischer Lupus erythematodes – Sklerodermie – Hashimoto-Hypothyreose	Autoimmun-erkrankungen
IgM	– MM oder MGUS (sehr häufig) – Morbus Waldenström (Lymphoplasmazytisches Lymphom) – Chronische lymphatische Leukämie (CLL) – Low-Grade-Lymphom – Plasmozytom	– HIV (Lymphom, MM oder Amyloidose bei HIV) – HBV/HCV (Lymphom, MM oder Amyloidose bei HBV/HCV) – Bakterielle Endokarditis – <i>Mycobacterium tuberculosis</i> – EBV	Infektionen
IgA	– MM oder MGUS (sehr häufig) – Plasmozytom – POEMS-Syndrom / Morbus Castelman (selten)	– Leberzirrhose (alkoholbedingt, viral, toxisch, NASH) – Hepatitis – Alkoholabhängigkeitssyndrom	Leber-erkrankungen
Sonstige	– Lymphoproliferative Erkrankungen → NHL und HL – Erkrankungen mit Schwerkettenbeteiligung (IgG, IgM, IgA, keine Amyloidablagerungen)(selten)	– Pyoderma gangraenosum – Nekrobiotisches Xanthogranulom	Haut-erkrankungen
Leichtketten	– Erkrankungen mit Leichtkettenbeteiligung (im Allg. Kappa-Leichtketten, keine Amyloidablagerungen) – Primäre AL-Amyloidose (im Allg. Lambda-Leichtketten, Amyloidablagerungen)	– Immunrestitution nach autologer/allogener Knochenmarktransplantation – CVID oder PID	Sonstige

Abkürzungen: CVID: «common variable immune deficiency»; EBV: Epstein-Barr-Virus; HIV: «human immunodeficiency virus»; HBV/HCV: Hepatitis-B/-C-Virus; HL: Hodgkin-Lymphom; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; MGUS: «monoclonal gammopathy of unknown significance»; MM: Multipl. Myelom; PID: «primary immunodeficiency»; POEMS: «polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein and skin changes»; PP: Paraproteinämie

Korrespondenz:
Dr. med.
Christophe Cisarovsky, PhD
Service de médecine interne,
Département de médecine
CHUV
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
christophe.cisarovsky[at]
chuv.ch

- Infektion vom HIV-Typ (sägezahnartige oligoklonale Peaks aufgrund ineffektiver Immunglobulinsynthese, HIV-induzierte Myelome oder Lymphome) oder HBV/HCV-Typ (polyklonale Peaks, HBV-/HCV-induzierte Myelome oder Lymphome).
- Zustand nach Knochenmarktransplantation (Immunrekonstitution mit oligoklonalen Peaks).

Aufgrund der zahlreichen Parameter, welche die Befundkurve der Serumproteinelektrophorese beeinflussen, ist das weiter oben aufgeführte Fallbeispiel äusserst anschaulich. Tatsächlich leidet unser Patient an Mangelernährung (Hypoalbuminämie von 27 g/l, Gesamtproteinwert von 79 g/l vor dem Hintergrund einer monoklonalen Gammopathie sowie einer Alpha-1/2- und Beta-1-Hypoproteinämie), einem Eisenmangel (Beta-1-Hyperproteinämie mit einem Transferinwert von 15 mmol/l vor Entzündungshintergrund mit einem Ferritinwert von 1115 mg/l) und einem mit dem monoklonalen chimären Antikörper IgG1 behandelten Plattenepithelkarzinom (monoklonaler Gammaglobulin-Peak, der ausschliesslich bei bestimmten monoklonalen Antikörpern zu beobachten ist). Überdies weist er einen auf 277 U/l erhöhten LDH-Wert (Lymphom, Tumor, Hämolyse: Alpha-2-Hyperprotein-

ämie, Gammaglobulin-Peak), eine cholestatische Lebererkrankung (polyklonale Gammopathie, Alpha-1/2- und Beta-1-Hypoproteinämie) und eine EBV-Infektion (polyklonale Gammopathie, Hypoalbuminämie von 27 g/l, Alpha-1/2- und Beta-1-Hyperproteinämie) auf. Aufgrund des Verdachts auf Lebermetastasen wird bei unserem Patienten ein PET-CT angefertigt, das zwei hypermetabolische biopsierbare Leberbereiche zeigt. Die histologische Untersuchung ergibt ein unerwartetes CD30-negatives, Myc- und Bcl-2-positives, diffuses, grosszelliges IgM-Kappa-B-Zell-Lymphom. Dies macht die Grenzen der Elektrophorese mit Immunsbtraktion oder Immunfixation deutlich. Obgleich diese kombinierte Untersuchung eine hohe Sensitivität aufweist, ist sie allein nicht ausreichend, um beispielsweise zwischen einem Multiplen Myelom und einem Lymphoproliferativen Syndrom differenzieren zu können. In Tabelle 2 sind die häufigsten Ursachen, geordnet nach Klonalität (mono- oder polyklonal), Prävalenz, ätiologischen Kategorien und Immunglobulintyp, aufgeführt.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Katzmann J, Kyle RA, Benson J, Larson DR, Snyder MR, Lust JA, et al. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *Clinical Chemistry*. 2006;55(8):1517–22.
- 2 Szymanowicz A, Cartier B, Couaillac J-P, Gibaud C, Poulin G, Rivière H, et al. Proposition de commentaires interprétatifs prêts à l'emploi pour l'électrophorèse des protéines sériques. *Ann Biol Clin*. 2006;64(4):367–80.
- 3 Retornaz F, Potard I, Franqui C, Benezech L, Halfon P, Rousseau F, et al. Diagnosis and management of monoclonal gammopathies detected on electrophoresis. *Ann Gerontol*. 2010;3(1):15–21.
- 4 Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15:e538–48.
- 5 Azhary H, Farooq MU, Bhanushali M, Majid A, Kassab MY. Peripheral Neuropathy: differential diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2010;81(7):887–92.

Das Wichtigste

- Die Serumproteinelektrophorese ist in Kombination mit einer Immunsbtraktion die Untersuchungsmethode erster Wahl zur Diagnostizierung von Paraproteinämien.
- Auch bei einer peripheren Neuropathie oder einer Nephropathie unklarer Genese sowie rekurrenten Infektionen sollte eine Serumproteinelektrophorese angeordnet werden.
- Eine Serumproteinelektrophorese kann durch zahlreiche pathophysiologische Konditionen beeinflusst werden, weshalb es umso wichtiger ist, bei jedem Auftrag die entsprechende Indikation anzugeben, um eine optimale Interpretation durch das Labor zu erhalten.