



Jeroen S. Goede¹

Ungewöhnliche Auswirkungen einer monoklonalen Gammopathie

Eine monoklonale Gammopathie ist ein häufiger diagnostischer Befund. Die möglichen unterliegenden Krankheitsbilder sind äusserst vielfältig und können nur im Rahmen einer integrativen diagnostischen Aufarbeitung geklärt werden. In diesem Artikel werden die seltenen, klinisch jedoch bedeutsamen Auswirkungen besprochen.

Unter dem Begriff «monoklonale Gammopathie» versteht man den laborchemischen Nachweis eines kompletten (IgG, IgM, IgA, IgD oder IgE) und/oder inkompletten (κ - oder λ -Leichtketten)monoklonalen Immunglobulins im Serum eines Patienten. Der Nachweis erfolgt mittels Elektrophorese der Proteine oder sensitiver mittels Immunfixation. Nach Feststellung einer monoklonalen Gammopathie kann auf das Vorhandensein einer klonalen Population von Immunglobulin-produzierenden B-Lymphozyten und/oder Plasmazellen geschlossen werden. Je nach Typ, Grösse und Aktivität dieser klonalen Zellpopulation ist das zugrundeliegende Krankheitsbild sehr variabel (siehe Tabelle). Da das von den klonalen Zellen produzierte Immunglobulin oft ein funktionierender Antikörper ist, kann sich dieser, abhängig von seiner Spezifität, auch gegen diverse körpereigene Antigene richten und damit verschiedene assoziierte Erkrankungen auslösen. Wenn eine monoklonale Gammopathie bei Beschwerdefreiheit auftritt und die weiteren Abklärungen keine neoplastische Grunderkrankung zeigen (Lymphom, Multiples Myelom), handelt es sich um eine isolierte monoklonale Gammopathie, wofür sich der Begriff «monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz» (MGUS) eingebürgert hat. Diese Diagnose findet sich bei etwa 3% aller Menschen im Alter über 50 Jahre wobei Männer noch häufiger betroffen sind und die Inzidenz mit dem Alter ansteigt. Aufgrund der Häufigkeit der monoklonalen Gammopathie

werden in der Literatur viele assoziierte Erkrankungen beschrieben, wobei diese oft ohne kausalen Zusammenhang zum Paraprotein, sondern als Koinzidenz zu sehen sind. Eine echte Assoziation kann nur postuliert werden, wenn die Prävalenz der monoklonalen Gammopathie bei einem Krankheitsbild weit höher als erwartet ist und zudem pathologische Befunde einen kausalen Zusammenhang unterstützen. Darauf basierend gelten die in nebenstehender Tabelle unter Punkt vier aufgelisteten Diagnosen als mit Paraproteinen assoziierte Diagnosen. Unter diesen seltenen Diagnosen ist die monoklonale Gammopathie mit assoziierter Neuropathie die häufigste. Klinisch findet sich meist eine chronische und langsam progressive, vorwiegend sensorische demyelinisierende Neuropathie. Bei etwa 50% dieser Patienten finden sich IgM-Antikörper gegen das Myelin-assoziierte Glycoprotein (anti MAG-Antikörper). Von dieser Diagnose abzugrenzen ist das POEMS-Syndrom, welches sich neben der Polyneuropathie und Paraproteinämie (praktisch immer vom Typ λ) mit kombinierten Symptomen präsentiert (Organomegalie inklusive Lymphadenopathie, Ödeme, Pleurerguss, Aszites, Endokrinopathie, Hautveränderungen, ossäre Läsionen). Dabei gilt die Erhöhung des «vascular endothelial growth factor» (VEGF) im Serum als wichtiges Labor-Kriterium sowohl bei Diagnose (eines der Major-Kriterien) als auch im Verlauf. Sowohl beim unizentrischen als auch beim multizentrischen Morbus Castleman kann eine monoklonale Gammopathie auftreten. Die genaue Ätiologie dieser entzündlichen lymphoproliferativen Erkrankung ist

ungeklärt. Die monoklonale Gammopathie bei diesen Patienten ist jedoch als Folge und nicht als Ursache des Morbus Castleman zu werten.

Renale Auswirkungen

Beim sekundären Fanconi-Syndrom führen Leichtketten zu einer renalen Beteiligung mit proximaler Tubulopathie. Histologisch finden sich Kappa-restringierte Phagolysosomen in den Epithelien der proximalen Tubuli. Die dadurch ausgelöste Schädigung der Zellen mit gestörter Rückresorption führt zu Veränderungen des Elektrolythaushaltes und des pH-Wertes (Azidose). Als weitere seltene renale Auswirkung einer Paraproteinämie ist die proliferative Glomerulonephritis beschrieben. Durch glomeruläre Ablagerungen wird das Komplementsystem aktiviert und führt je nach Typ zu einer C3-positiven Glomerulonephritis mit oder ohne Immunglobulin.

Symptome bei Kälte

Bei der Kryoglobulinämie finden sich im Serum Immunglobuline, die bei niedrigeren Temperaturen unlöslich werden und in vitro als Kryopräzipitat erkennbar werden. Bei Wärme lösen sich diese wieder auf. Die Kryoglobuline vom Typ 1 sind monoklonale Immunglobuline (meist vom Typ IgG oder IgM). Klinisch sind dadurch am häufigsten Haut, Nervensystem, Niere und Leber beteiligt. Nicht mit der Kryoglobulinämie zu verwechseln ist die Kälteagglutinin-Erkrankung. Hierbei handelt es sich um kalteaktive Autoantikörper, welche sich gegen Erythrozyten richten und zu einer auto-immunhämolytischen Anämie führen können.

¹ Dr. med. Jeroen S. Goede, Chefarzt Hämatologie, Kantonsspital Winterthur

Einteilung monoklonaler Gammopathien**1. vom Typ IgM:**

- MGUS vom Typ IgM
- Morbus Waldenström
- Lymphome und IgM-Myelom

2. vom Typ nicht-IgM:

- MGUS vom Typ IgG, IgA, IgD oder freie Leichtketten
- Multiples Myelom
- Plasmazell-Leukämie

3. Amyloidose als Komplikation einer Neoplasie (AL-Amyloidose)**4. Diagnosen, welche mit einer monoklonalen Gammopathie assoziiert sind:**

- Monoklonale Gammopathie mit assoziierter Neuropathie
- POEMS-Syndrom (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein, Hautveränderung {skin})
- Kryoglobulinämie
- Sekundäres Fanconi-Syndrom
- Morbus Castleman
- Scleromyxödem
- Nekrobiotisches Xanthogranulom
- Kälteagglutinin-Erkrankung
- Systemisches Capillary-Leak-Syndrom

Tabelle 1

Hautveränderungen

Eine Paraproteinämie kann zum Bild eines Skleromyxödems führen. Dabei handelt es sich um eine sklerodermieartige Hauteffloreszenz, welche typischerweise zu einer mimischen Starre führt. Die Haut wird oft hyperpigmentiert und elefantenhautartig mit juckenden Papeln. Man geht davon aus, dass diese Veränderung direkt durch das Paraprotein über eine gesteigerte Fibroblastenaktivität ausgelöst wird. Eine weitere, meist dermatologische Manifestation ist das Nekrobiotische Xanthogranulom. Hierbei handelt es sich um induzierte gelbliche Hauteffloreszenzen, welche sich typischerweise periorbital ablageren und primär nur kosmetisch stören. Im weiteren Verlauf können diese Effloreszenzen so stark zunehmen, dass die Sehfähigkeit beeinträchtigt wird. Histologisch findet sich ein charakteristisches Bild mit Schaum-Makrophagen und mehrkernigen Riesenzellen vom Touton-Typ. Die Entstehung dieses Krankheitsbildes wird wahrscheinlich durch die Bildung von Immunkomplexen mit Akkumulation von Cholesterinderivaten in Makrophagen und Monozyten ausgelöst.

Schwere systemische Auswirkungen

Das systemische Capillary-Leak-Syndrom ist eine sehr seltene und schwere Erkrankung, welche zu einer ätiologisch unklaren Hyperpermeabilität der Kapillaren führt. Es handelt sich um ein schubweise auftretendes Krankheitsbild mit hoher Mortalität und typischerweise vorhandener monoklonaler Gammopathie.

Spezielle Symptome bei Multiplem Myelom oder Lymphom

Bei Patienten mit Multiplem Myelom oder Lymphoproliferation mit Paraproteinämie können neben den typischen Veränderungen wie Anämie, Osteolysen, Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz und Infektionen auch seltene, direkt durch das Paraprotein ausgelöste klinische Manifestationen auftreten. Das Paraprotein kann beispielsweise direkt mit Gerinnungsfaktoren interagieren, diese inhibieren und zu einer klinisch signifikanten Blutungsneigung führen. Weiter sind Interaktionen des Paraproteins mit Lipoproteinen bekannt, welche deren Abbau hemmen und zu extremen Hyperlipidämien führen. Dies tritt gehäuft beim Multiplen Myelom vom Typ IgA auf und führt bei einem Grossteil der

Conséquences inhabituelles d'une gammopathie monoclonale

Dans la pratique clinique quotidienne, la détection d'une gammopathie monoclonale est une situation fréquente. En l'absence d'éléments évocateurs d'une cause néoplasique et si le patient est asymptomatique, le diagnostic de gammopathie monoclonale de signification indéterminée (monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS) est souvent posé. Dans le cadre du diagnostic différentiel, il faut tenir compte du fait que l'immunoglobuline clonale peut être à l'origine de symptômes rares ou faire partie d'un complexe symptomatique rare. Le développement d'une neuropathie associée est la plus fréquente de ces complications. En cas de neuropathie, il convient de délimiter le syndrome POEMS et de prendre en compte la possibilité d'une cryoglobulinémie et, éventuellement, d'une maladie de Castleman. Par ailleurs, d'autres complications rénales inhabituelles, telles que le syndrome de Fanconi ou une glomérulonéphrite proliférative, peuvent survenir. Parmi les complications dermatologiques connues figurent le scléromyxœdème, le xanthogranulome nécrobiotique et les xanthélasmas associés au myélome multiple avec hyperlipidémie secondaire. La paraprotéine peut également être responsable d'une perturbation du système de la coagulation et d'une tendance hémorragique significative.

Patienten zu xanthomatösen Hautveränderungen und einer Häufung von Hyperviskositätssyndromen.

Korrespondenz:
Jeroen.Goede@ksw.ch

Referenzen

- Wintrobe's Clinical Hematology, 12th edition, John P. Greer, John Forster et al. LWW.
- Paraproteinemic neuropathies, Ricard Rojas-Garcia, Eduard Gallardo et al. Presse Med. 2013 Jun;42.
- POEMS syndrome: 2014 update on diagnosis, risk-stratification and management, Angele Dispenzieri, American Journal of Hematology 2014, Vol. 89, No 2.
- Monoclonal gammopathy – associated proliferative glomerulonephritis, Sanjeev Sethi, S. Vincent Rajkumar, Majo Clin Proc. 2013;88(11):1284–1293.
- Necrobiotic xanthogranuloma successfully treated with autologous stem cell transplantation. Goede JS, Misselwitz B et al. Ann Hematol 2007 86(4):303–6.
- Hyperlipidemic myeloma: review of 53 cases. Misselwitz B, Goede JS et al. Ann Hematol 2010 89(6):569–77.