

Nr. 153 - 06/2007

Freie Leichtketten Tumormarker für das Multiple Myelom



Freie Leichtketten

Das Multiple Myelom ist mit etwa 1 % aller malignen Erkrankungen und 10 % aller hämatologischen Neoplasien der häufigste Tumor des Knochenmarks und des Knochens. Bei einer jährlichen Inzidenz von 4 pro 100.000 in den Industriestaaten tritt das Multiple Myelom überwiegend nach dem 40. Lebensjahr auf. Der Altersgipfel liegt bei 60-65 Jahren. Männer sind geringfügig häufiger betroffen als Frauen (1,4:1).

Das wesentliche Charakteristikum des multiplen Myeloms ist die klonale Produktion eines Immunglobulins (Ig) in Folge der malignen Entartung eines Plasmazellklons.

Immunglobuline werden in Plasmazellen produziert.

Sie setzen sich aus je 2 schweren und 2 leichten Ketten zusammen. Jede Plasmazelle produziert eine der fünf schweren Kettentypen (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE) sowie eine von den zwei leichten Kettentypen Kappa (κ) oder Lambda (λ).

Es werden ca. 40 % leichte Ketten im Überschuss produziert, die als freie Leichtketten im Falle von κ monomer und im Falle von λ dimer vorliegen. Das Produktionsverhältnis von Kappa zu Lambda beträgt 2:1.

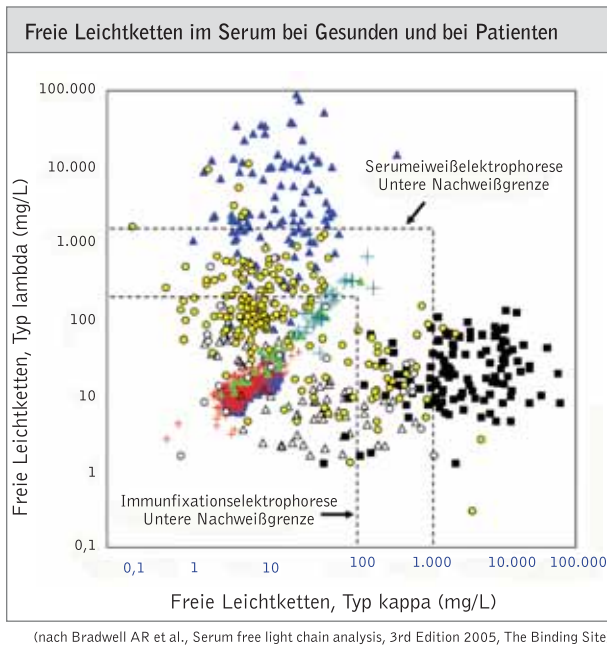
Durch die Möglichkeit, freie Leichtketten mit höchster Empfindlichkeit labordiagnostisch nachzuweisen, ergeben sich Verbesserungen bei der Diagnostik und der Therapie des multiplen Myeloms.

Diagnostik

Bei klinischem Verdacht auf eine monoklonale Gammopathie oder Nachweis eines M-Gradienten in der Serum-eiweißelektrophorese erfolgen in der Regel die Überprüfung der Verdachtsdiagnose, die Klassifizierung und die Verlaufskontrolle mittels der Immunfixations-elektrophorese. Gegenüber der klassischen Immunfixationselektrophorese ist die Empfindlichkeit der quantitativen Bestimmung freier Leichtketten im Serum aber mindestens hundertfach höher.

Sensitivität verschiedener Nachweismethoden		
	Untere Nachweisgrenze im Serum	
	Kappa-Leichtketten	Lambda-Leichtketten
Serumeiweiß-elektrophorese	500 - 2000 mg/L	500 - 2000 mg/L
Immunfixations-elektrophorese	150 - 500 mg/L	100 - 500 mg/L
Immun-nephelometrie	1,2 mg/L	1,6 mg/L

Der Vorteil der Bestimmung freier Leichtketten liegt daher in der entscheidenden frühzeitigen Diagnose und Rezidiverkennung verschiedener Formen des multiplen Myeloms.



Die Darstellung zeigt die Messwerte freier Leichtketten im Serum Gesunder (n = 282) und bei Patienten mit unterschiedlichen Manifestationsformen monoklonaler Gammopathien (vollständiges Immunglobulin n = 69, Leichtkettenerkrankung n = 244, non-sekretorisches Myelom n = 28), primärer AL Amyloidose (n = 262), Hypergammaglobulinämie (n = 25) und Nierenerkrankungen in unterschiedlichen Stadien (n = 107). Die gestrichelten Linien stellen die Nachweisgrenzen der Serumeiweißelektrophorese und der Immunfixationselektrophorese dar.

Nur Patienten rechts bzw. oberhalb der Linien werden mit den herkömmlichen Methode erkannt.

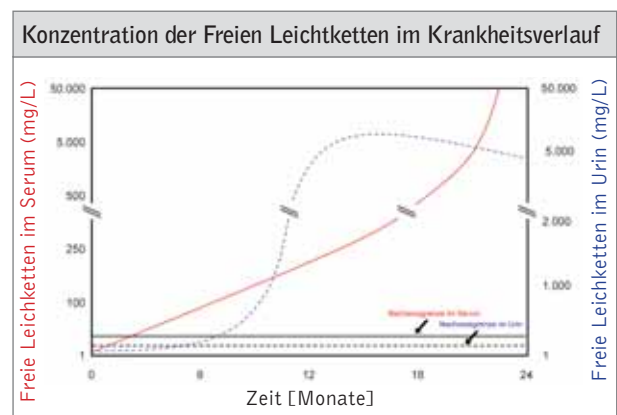
- + Gesunde
- Leichtketten-Myelom, Typ kappa (κ)
- ▲ Leichtketten-Myelom, Typ lambda (λ)
- Multiples Myelom, non-sekretorisch
- ▲ Multiples Myelom, intaktes Immunglobulin
- Primäre AL Amyloidose
- ▲ Hypergammaglobulinämie
- + Nierenerkrankung

Therapieüberwachung

Die Konzentration der freien Leichtketten im Serum korreliert sehr gut mit dem Krankheitsverlauf, reflektiert die Tumormasse und ist unabhängig von der Nierenfunktion. Die Halbwertszeit freier Leichtketten im Serum beträgt darüber hinaus nur wenige Stunden und ermöglicht daher eine zeitnahe Therapieüberwachung. Dies gilt nicht nur für das Leichtkettenmyelom, sondern auch für Myelome, die intakte Immunglobuline produzieren, da zusätzlich freie Leichtketten im Überschuss sezerniert werden.

Eine engmaschige Therapiekontrolle mittels Immunfixationselektrophorese war wegen der langen Halbwertszeit intakter Immunglobuline (3 - 4 Wochen) bislang nicht möglich. Durch die Bestimmung freier Leichtketten im Serum wird außerdem die Bestimmung der Bence-Jones-Proteine im Urin (bei 5 - 10 % aller multiplen Myelome) ergänzt. Die neue Methode ist hochspezifisch und liefert quantitative Ergebnisse.

Das Serum reflektiert die Syntheserate der freien Leichtketten exakter als der Urin. Erst wenn die Syntheserate im Serum über 10 - 30 g/Tag steigt, werden sie im Urin ausgeschieden. Bei einer ausschließlichen Testung des Urins lässt sich erst 8 - 10 Monate nach der Tumor-



manifestation ein pathologischer Anstieg erkennen. Untersucht man hingegen das Serum auf freie Leichtketten, ist ein Konzentrationsanstieg bereits nach 2 - 3 Monaten messbar. Sehr hohe Konzentrationen an freien Leichtketten können nicht mehr vom proximalen Tubulus reabsorbiert werden und überschwemmen daher den distalen Tubulus. Dort lagern sie sich ab und zerstören das Nephron. Im letzten Stadium der Erkrankung kann keine Filtration mehr stattfinden, die Konzentration der freien Leichtketten steigt im Serum daher überproportional an, während sie im Urin wieder absinkt und eine scheinbare Remission vortäuscht.

Freie Leichtketten bei speziellen Myelomformen

Leichtkettenmyelom

In 10-15 % der Fälle werden beim Multiplen Myelom keine vollständigen Immunglobuline produziert, sondern ausschließlich freie Leichtketten (Leichtkettenmyelom). In diesen Fällen fehlt der M-Gradient in der Serumweißelektrophorese. Die Menge der produzierten Leichtketten kann so gering sein, dass sie auch in der Immunfixation nicht nachweisbar sind. Durch die quantitative Bestimmung freier Leichtketten im Serum wird die diagnostische Sensitivität für das Leichtkettenmyelom um ein Vielfaches gesteigert. Bei klinischem Verdacht kann trotz fehlender Hinweise in Serumweißelektrophorese und Immunfixation die Diagnose sicher gestellt werden.

Non-sekretorische Myelome

Bei den als non-sekretorisches Myelom klassifizierten Erkrankungen (2-3 % der Fälle), werden so geringe Mengen des klonalen Immunglobulins freier Leicht-

ketten produziert, dass sie sich den klassischen Nachweismethoden entziehen. Erst die hochsensitive quantitative Bestimmung freier Leichtketten erlaubt eine Diagnosedstellung. Mehr als 85 % der bislang initial nicht erkannten Fälle werden durch die Bestimmung freier Leichtketten diagnostiziert.

Leichtketten-Amyloidose

Bei der Amyloidose kommt es durch die Aggregation freier Leichtketten zur Amyloidbildung. Amyloide können nicht glomerulär filtriert werden und sind daher im Urin nicht nachweisbar. Bei etwa 10 % aller multiplen Myelome treten Leichtketten-Amyloidosen auf. Etwa 60 % dieser Fälle sind durch die Bestimmung freier Leichtketten im Serum zu diagnostizieren. Gemeinsam mit der Immunfixation durchgeführt hat die Bestimmung der freien Leichtketten eine diagnostische Sensitivität von 99 %.

Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz

Studien weisen auf die Bedeutung der Bestimmung freier Leichtketten bei der monoklonalen Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) hin. Die Gefahr einer malignen Transformation erfordert die kontinu-

ierliche Überwachung von Patienten mit MGUS. Eine pathologische Verschiebung der κ/λ -Ratio wurde als unabhängiger Marker für ein erhöhtes Risiko einer Krankheitsprogression identifiziert.

Kriterien zur Differenzialdiagnostik monoklonaler Gammopathien			
	Plasmozytom	Asymptomatisches Myelom	Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz
Organ- oder Gewebeschädigung	ja, z.B. Osteolysen	keine	keine
Serum	monoklonales Paraprotein (und/oder im Urin)	monoklonales Paraprotein ≥ 30 g/L und/oder:	monoklonales Paraprotein < 30 g/L
Knochenmark	klonale Plasmazellen oder lokalisiertes Plasmozytom	klonale Plasmazellen ≥ 10 %	klonale Plasmazellen < 10 %

Diagnostisches Vorgehen

Der Nachweis freier Leichtketten im Rahmen der Plasmozytomdiagnostik erfolgt idealerweise zusammen mit der Durchführung einer Immunfixationselektrophorese zur ersten Klassifikation.

Bestätigung und Klassifizierung

- Plasmazellzytologie
- Immunphänotypisierung
- Zytogenetik (Deletion in Chromosom 11 und 13)

Weitere Labordiagnostik bei Bedarf

- Großes Blutbild
- Kreatinin-Clearance, Cystatin C, Disc-Elektrophorese
- Immunglobuline quantitativ
- Kryoglobuline
- Calcium
- C-reaktives Protein
- β_2 -Mikroglobulin

Praktische Hinweise

Parameter	Freie Leichtketten, Typ κ/λ	
① Indikation	Verdacht auf eine monoklonale Gammopathie oder Nachweis eines M-Gradienten in der Serum-Eiweißelektrophorese	
■ Material	5 mL Serum	
↔ Referenzbereich	freie κ -Leichtketten im Serum	3,30 - 19,40 mg/L
	freie λ -Leichtketten im Serum	5,41 - 26,30 mg/L
	κ/λ -Ratio	0,26 - 1,65

Abrechnung				
	EBM	EURO	GOÄ	EURO 1,15-fach
Freie Leichtketten, Typ κ	32446	8,70	A3572	16,76
Freie Leichtketten, Typ λ	32447	8,70	A3572	16,76

Das Verhältnis von kappa- und lambda-Leichtketten erlaubt die Unterscheidung von benigner polyklonaler und monoklonaler Produktion freier Leichtketten. Aus diesem Grund ist die gleichzeitige Bestimmung beider Leichtkettentypen erforderlich.

Bitte Ausnahmekennziffer 32012 (Tumorerkrankung) beachten!

Literatur

Literatur zu diesem Thema übersenden wir Ihnen gern. Tel.: 04152 848-190 Fax: -490 E-Mail: marketing@ladr.de



Haben Sie Fragen zu diesem Thema? Ihr LADR-Labor berät Sie gern.

	LADR-Labor	Telefon	Telefax
■ Baden-Baden	Dr. Röck & Dr. Löbel	07221 2117-0	07221 2117-77
■ Berlin	Priv.-Doz. Dr. Dr. Mathias	030 48526-100	030 48526-275
■ Braunschweig	Herr John	0531 31076-100	0531 31076-111
■ Bremen	Prof. Klouche, Prof. Rothe, Dr. Sandkamp	0421 4307-300	0421 4307-199
■ Büdelsdorf	Dr. Wrigge	04331 708202-0	04331 708202-2
■ Dortmund	Dr. Neef	0231 557212-0	0231 557212-21
■ Geesthacht	Dr. Kramer & Kollegen	04152 803-0	04152 76731
■ Hannover	Dr. Emami & Dr. Slood	0511 901361-1	0511 901361-9
■ Köln	Dr. Boogen	0221 935556-0	0221 935556-99
■ Kyritz	Dr. Haßfeld	033971 895-0	033971 895-20
■ Plön	Dr. Krenz-Weinreich & Dr. Schulze	04522 504-0	04522 504-82

Laborärztliche Arbeitsgemeinschaft für Diagnostik und Rationalisierung e. V.

Lauenburger Straße 67 • 21502 Geesthacht • Telefon 04152 848-190 • Telefax 04152 848-490

E-Mail: marketing@ladr.de • Internet: www.ladr.de