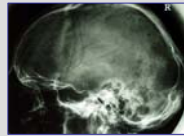
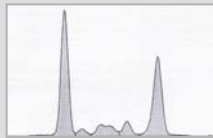


Diagnostische Abklärung des multiplen Myeloms



*Heinz Gisslinger
Univ. Klinik für Innere Medizin I
Medizinische Universität Wien
Abt. f. Hämatologie u. Hämostaseologie*

Wichtigste Herausforderung – Differentialdiagnose von M-GUS und:

- *Aktives (symptomatisches) multiples Myelom*
- *Smoldering Myeloma*
- *Sonderformen der Plasmazelldyskrasie
AL-Amyloidose,
Light chain deposition disease*

Diagnostische Abklärung

- *Anamnese und klinische Untersuchung*
- *Routinetests*
 - BB + Diff + Reti
 - Blutchemie mit Ca, LDH, Kreatinin
 - Serum Elektrophorese
 - Quantitative Immunglobuline
 - Routine Harnanalyse, 24-Std. Harnsammlung für Proteinurie, Elektrophorese
 - Immunfixation (Serum und Harn)
 - Freie Leichtketten im Serum
- *Knochenmarksanalyse* (Aspiration und Biopsie)
 - FISH und konv. Zytogenetik, Typisierung
- *Bildgebung*

Diagnostische Abklärung

- *Anamnese und klinische Untersuchung*
- *Routinetests*
 - BB + Diff + Reti
 - Blutchemie mit Ca, LDH, Kreatinin
 - Serum Elektrophorese
 - Quantitative Immunglobuline
 - Routine Harnanalyse, 24-Std. Harnsammlung für Proteinurie, Elektrophorese
 - Immunfixation (Serum und Harn)
 - Freie Leichtketten im Serum
- *Knochenmarksanalyse* (Aspiration und Biopsie)
 - FISH und konv. Zytogenetik, Typisierung
- *Bildgebung*

Symptome bei Diagnosestellung

<i>Klinischer Befund</i>	<i>Häufigkeit</i>
Knochenschmerzen	40-70%
Schwächegefühl	20-60%
Neigung zu Infekten	10-20%
Hyperkalzämie	10-20%
Gewichtsverlust	10-15%
Extramedulläre Manifestationen	6%
Niereninsuffizienz	3%
Hepatosplenomegalie	2-4%
Lymphadenopathie	1-4%

Diagnostische Abklärung

- *Anamnese und klinische Untersuchung*
- *Routinetests*
 - BB + Diff + Reti
 - Blutchemie mit Ca, LDH, Kreatinin
 - Serum Elektrophorese
 - Quantitative Immunglobuline
 - Routine Harnanalyse, 24-Std. Harnsammlung für Proteinurie, Elektrophorese
 - Immunfixation (Serum und Harn)
 - Freie Leichtketten im Serum (FLC)**
- *Knochenmarksanalyse (Aspiration und Biopsie)*
 - FISH und konv. Zytogenetik, Typisierung
- *Bildgebung*

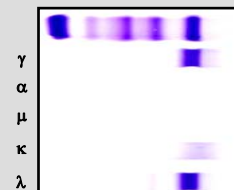
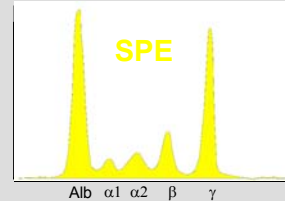
Methoden der PP-Bestimmung

Elektrophoretische Methoden:

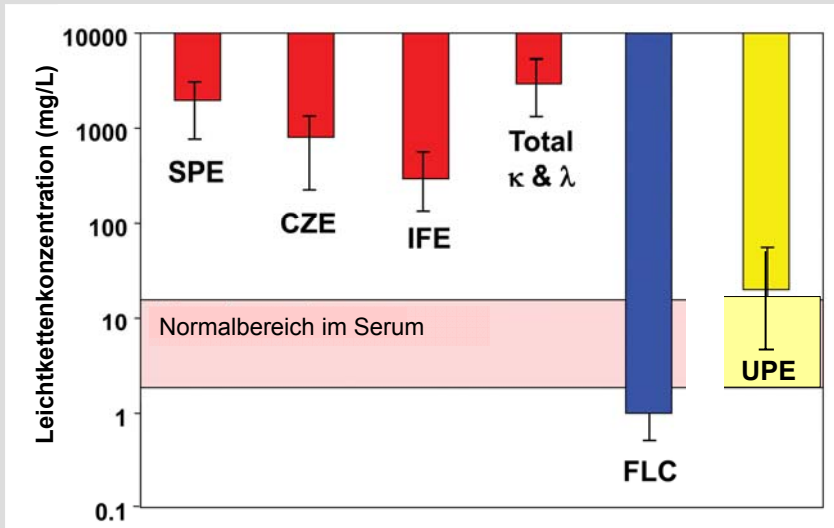
- Serumproteinelektrophorese (SPE)
- Capillarzonenelektrophorese (CZE)
- Immunfixationselektrophorese (IFE)
- Urinproteinelektrophorese (UPE)

Andere Methoden:

- Gesamtleichtketten-Immunoassay
- Serum-FLC-Immunoassay

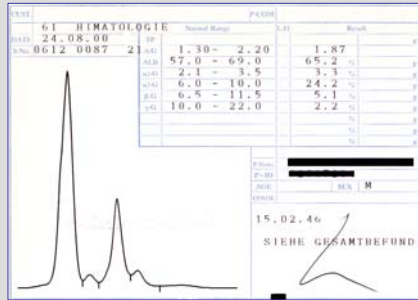


Sensitivitätsvergleich



A. R. Bradwell, Serum Free Light Chain Analysis, 5. Edition (2008)

Fallbeispiel: Patient B.H., männl., geb. 1946



Diagnose:

Multiples Myelom

Diagnosedatum 12/1995

Typ: IgG Lambda

Kreatinin: 11,20 mg/dl

IgG <195mg/dl

IgA <33mg/dl

IgM <30mg/dl

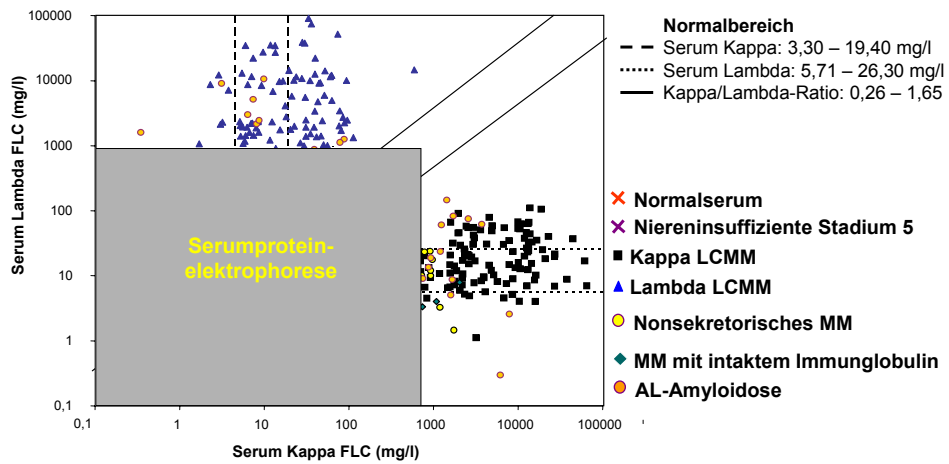
Kappa 39,7mg/dl

Lambda 964mg/dl

Freie Lambda 5720 mg/dl

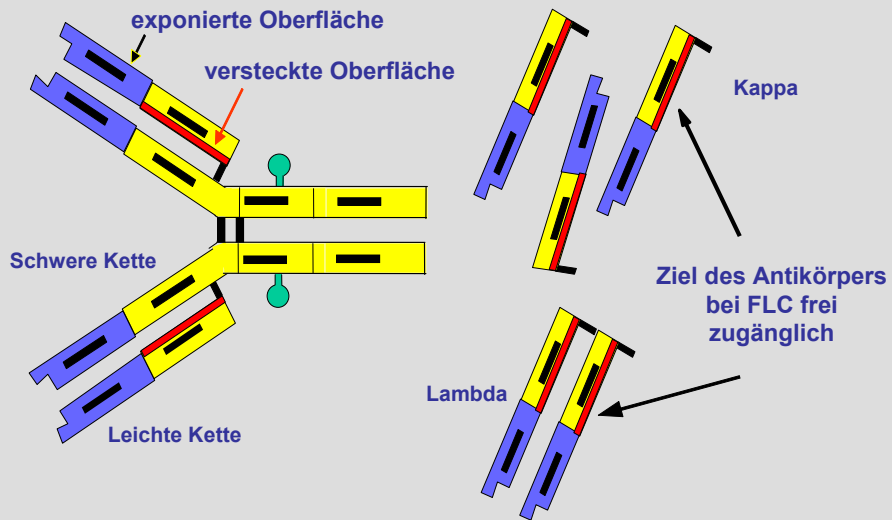
Freie Kappa 96,4 mg/dl

Kappa-Lambda-Plot



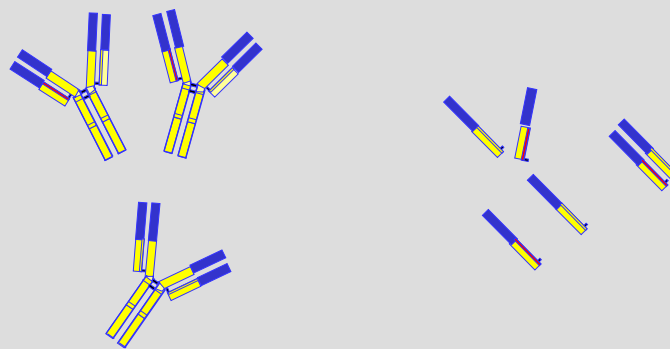
A.R. Bradwell, Serum Free Light Chain Analysis, 5. Edition (2008)

Serum-FLC-Immunoassay: Freelite™



A. R. Bradwell, Serum Free Light Chain Analysis, 1. Edition (2003)

Gesamtleichtketten versus Freie Leichtketten



100 : 1

Normalbereich

Gesunde Erwachsene Serum	Median (mg/l)	95% CI (mg/l)
Freies Kappa (κ)	7,30	3,30 – 19,40
Freies Lambda (λ)	12,40	5,71 – 26,30
	Median	100% CI
κ/λ-Ratio	0,60	0,26 – 1,65

Katzmann *et al. Clinical Chemistry* (2002)

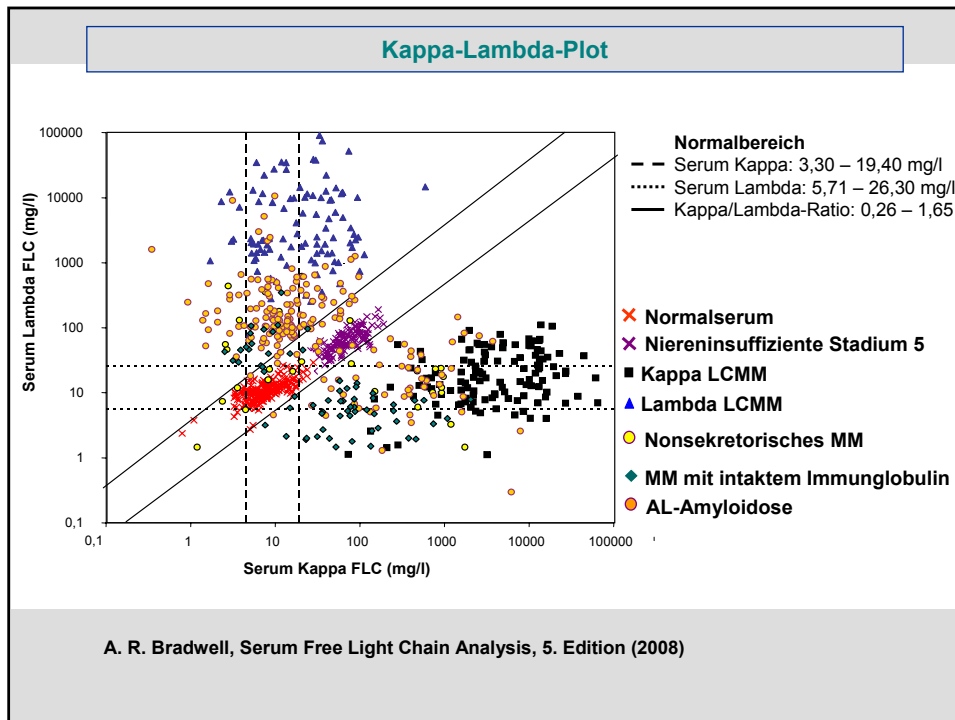
Niereninsuffiziente	Median	100% CI
κ/λ-Ratio	1,12	0,37 – 3,1

Hutchison *et al. cJASN* (2008)

CI = Konfidenzintervall

Halbwertszeiten *in vivo*

- FLC 2 bis 6 Stunden
- IgG ~ 20 Tage
- IgA 6 Tage
- IgM 5 Tage



Wann kommt es zum Anstieg der Freien Leichtketten im Serum?

- Anstieg polyklonaler FLC**
 => Bei Infektionen oder Autoimmunerkrankungen
 => bei Nierenerkrankungen
- Anstieg monoklonaler FLC**
 => Beim Vorliegen monoklonaler Plasmazellen, bei monoklonalen Gammopathien, z.B. Multiples Myelom

Diagnostische Abklärung

- *Anamnese und klinische Untersuchung*
- *Routinetests*
 - BB + Diff + Reti
 - Blutchemie mit Ca, LDH, Kreatinin
 - Serum Elektrophorese
 - Quantitative Immunglobuline
 - Routine Harnanalyse, 24-Std. Harnsammlung für Proteinurie, Elektrophorese
 - Immunfixation (Serum und Harn)
 - Freie Leichtketten im Serum
- *Knochenmarksanalyse (Aspiration und Biopsie)*
 - FISH und konv. Zytogenetik, Typisierung
- *Bildgebung*

Osteodestruktionen zum Diagnosezeitpunkt (anhand konventioneller Röntgenuntersuchungen)

Osteoporose (ohne Osteolysen)	6-16%
Osteolysen	10-13%
Kombiniert (Osteolysen, Osteoporose) und Frakturen	57-78%
Keine ossären Manifestationen	6-21%

Konventionelles Röntgen Vor- und Nachteile

- Routineabklärung von Patienten mit Paraproteinämie
- Geringe Sensitivität in einigen Arealen (Rippen)
- Geringe Sensitivität in der Differentialdiagnose Osteopenie bei multiplem Myelom oder anderen Ursachen
- Geringe Sensitivität bei inzipienten Osteolysen

Computertomographie Vorteile

- Detaillierte Evaluierung suspekter Areale
- Planung der Strahlentherapie
- CT gezielte Biopsien

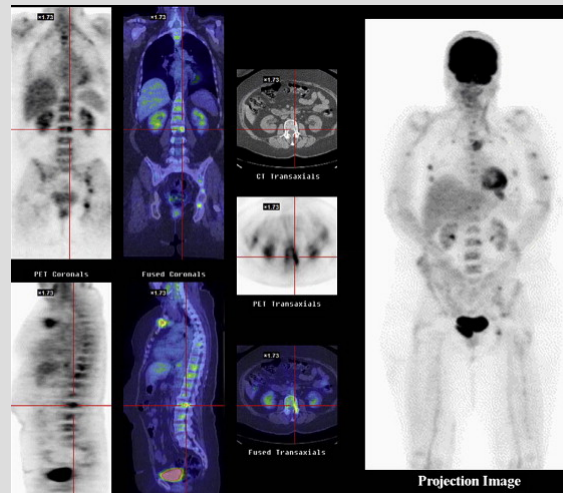
Magnetresonanztomographie Vorteile

- Sensitive Beurteilung des Achsenskeletts
- Unterscheidungsmöglichkeit von Knochenmarksinfiltration im Rahmen des Myeloms
- Anwendbarkeit auch bei Niereninsuffizienz

Bildgebende Untersuchungen

Technik	Klinischer Nutzen
Standard Röntgen (Skelettröntgen)	Goldstandard für Diagnose und Beurteilung der Behandlungsbed.
Computertomographie	Detail. Beurteilung von bestimmten Regionen / Weichteilmanifest.
Magnetresonanztomographie	Sensitive Methode zur Beurteilung des Achsenskelettes
Ganzkörper FDG/PET	Beurteilung von stoffwechselaktiven Regionen (DD: MGUS – MM)

PET-CT Untersuchung



Anzeichen und Symptome = „CRAB“* (als Indikation für eine Behandlung)

- **“C”** Erhöhter Kalziumspiegel
 - Serumkalzium > 0,25 mmol/L über Normalwert oder > 2,75 mmol/L
- **“R”** Nierenfunktionsstörungen
 - Kreatinin > 1,5 mg/dL (170 µmol/L)
- **“A”** Anämie
 - Hämoglobin 2,0 g/dL unter Normalwert oder < 10 g/dL
- **“B”** Knochenerkrankungen
 - Lytische Läsionen oder Osteoporose mit Kompressionsfrakturen (MRI oder CT zur genaueren Aufklärung)
- **Weitere Komplikationen**
 - Symptomatische Hyperviskosität (übermäßige Eiweißproduktion); Amyloidose, wiederauftretende Infektionen (> 2 Episoden innerh. von 12 Monaten)

*CRAB (calcium level↑, renal insufficiency, anaemia, bone lesions)

Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS)

- Serum M-Protein < 30 g/l
- Knochenmarksinfiltration < 10%
- Keine Evidenz für andere B-Zell Neoplasie
- Nichterfüllen der CRAB-Kriterien
- 1% pro Jahr transformieren in MM

International Myeloma Working Group. Br J Haematol. 2003;121:749-57.

Asymptomatisches Myelom (Smoldering Myeloma)

- Serum M-Protein \geq 30 g/l
- Knochenmarksinfiltration \geq 10%
- Nichterfüllen der CRAB-Kriterien

International Myeloma Working Group. Br J Haematol. 2003;121:749-57.

Symptomatisches multiples Myelom

- Serum M-Protein ≥ 30 g/l
- Knochenmarksinfiltration $\geq 10\%$
- Erfüllen der CRAB-Kriterien

International Myeloma Working Group. Br J Haematol. 2003;121:749-57.

Zusammenfassung – Prioritäten in der Diagnostik und im Management des multiplen Myeloms

Differentialdiagnose MGUS - multiples Myelom

Differentialdiagnose solitäres Plasmozytom – multiples Myelom

Beurteilung der Behandlungsbedürftigkeit des multiplen Myeloms

FRAGEN ?