

R. Schroers

F. Zettl

W. Jung

## Multiples Myelom – Diagnostik

### Multiple Myeloma – diagnostics

#### Glossar

B-CLL = Chronische lymphatische Leukämie vom B-Zelltyp

FISH = Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung

Ig = Immunglobulin

KM = Knochenmark

MGUS = Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz

MM = Multiples Myelom

B-NHL = Non-Hodgkin-Lymphom vom B-Zelltyp

#### Definition und Epidemiologie

Das **Multiple Myelom (MM)** ist eine neoplastische Erkrankung des lymphatischen Systems, die durch eine klonale Expansion von terminal differenzierten B-Lymphozyten (Plasmazellen) charakterisiert ist. Die malignen Plasmazellen (Myelomzellen) sezernieren in der Mehrzahl der Fälle **monoklonale Immunglobuline (Paraproteine)** der Klassen IgG (50–60%) oder IgA (25%) – selten IgD (2%), IgE oder IgM (< 1%). Bei MM vom **Bence-Jones-Typ** (Leichtkettenmyelom) sezernieren die Myelomzellen lediglich die Leichtketten der Immunglobulinmoleküle ( $\kappa$  oder  $\lambda$ ). Sehr selten (<2% der MM) sind **asekretorische MM**, die sich durch Fehlen eines Paraproteins im Serum oder Urin auszeichnen. Die Myelomzellen liegen diffus oder akkumulieren an multiplen Orten im Knochenmark („*multiples Myelom*“). In etwa 3% der Fälle von malignen Plasmazellerkrankungen beobachtet man einen solitären Plasmazelltumor im KM (medulläres oder **ossäres Plasmozytom**) oder außerhalb des knöchernen Skeletts (**extramedulläres Plasmozytom**). Plasmozytome unterscheiden sich von MM hinsichtlich Prognose und Therapie (s.u.), so dass eine begriffliche Differenzierung sinnvoll erscheint. Von einer – prognostisch besonders ungünstigen – **Plasmazellenleukämie** spricht man, wenn mehr als 2000/ $\mu$ l Plasmazellen im peripheren Blut oder mehr als 20% Plasmazellen im Differentialblutbild nachweisbar sind (11).

Das MM ist mit einem **Altersmedian** von **65 Jahren** eine Erkrankung des höheren Lebensalters; lediglich 3% der Patienten sind

jünger als 40 Jahre. In Europa und den USA beträgt die jährliche **Inzidenz 3–4/100000** Einwohner, wobei Männer zweimal häufiger als Frauen erkranken (11). Es bestehen ethnische Unterschiede mit einer im Vergleich zur weißen Bevölkerung höheren Inzidenz bei Schwarzen und einer niedrigeren Inzidenz bei Asiaten.

#### Ätiopathogenese

Sowohl genetische als auch Umweltfaktoren spielen eine Rolle bei der Entstehung eines MM, folglich ist von einer **multifaktoriellen Erkrankungs-genese** auszugehen. Neben einer Assoziation mit den HLA-Allelen A3 und Cw2 spricht die beobachtete familiäre Häufung von MM bzw. der MGUS für die ätiologische Relevanz genetischer Komponenten (8). Das gehäufte Risiko eines MM bei Personen mit beruflicher Exposition zu Substanzen in der metall- und gummiverarbeitenden Industrie, zu Pestiziden und Dioxinen sowie zu Radioaktivität spricht für eine Beteiligung von Umweltfaktoren. Die Kausalität ist bislang jedoch lediglich für eine Strahlenbelastung gesichert.

Die Pathogenese des MM basiert nach derzeitigem Kenntnisstand auf einem **genetischen Mehrstufenprozess**, der durch progressive somatische Mutationen aus einer physiologischen Plasmazelle einen malignen Plasmazellklon entstehen lässt. Wichtige genetische Veränderungen, die bei der MM-Entstehung eine Rolle spielen, sind **chromosomale Aberrationen** wie 14q32-Translokationen (Genregion der Ig-Schwerketten), Deletionen von Chromosom 13q14, eine generelle chromosomale Instabilität mit der maximalen Ausprägung eines komplexen Karyotyps sowie charakteristische **Punktmutationen** – z.B. *p53*- oder *ras*-Mutationen und Dysregulationen des *c-myc*-Onkogens (5). Neben der autonomen Proliferation des Plasmazellklons sind Wachstumsfaktoren von großer Bedeutung im Rahmen der Pathogenese des MM. Wichtige **wachstumsstimulatorische Zytokine**, die sowohl in den Myelomzellen als auch im umgebenden KM-Stroma gebildet werden und autokrin sowie parakrin wirken, sind hierbei Interleukin 6 (**IL-6**), IL-1 $\beta$ , IL-3, IL-10 sowie der „*insulin-like growth factor 1*“. Die erhöhte **Neoangiogenese** bei MM lässt sich durch Freisetzung von **proangiogenen Faktoren** (z.B.

#### Institut

Abteilung Hämatologie und Onkologie, Zentrum Innere Medizin, Universitätsklinikum Göttingen

#### Korrespondenz

Dr. med. Roland Schroers · Georg-August-Universität Göttingen, Zentrum Innere Medizin

Abteilung Hämatologie und Onkologie · Robert Koch-Straße 40 · 37075 Göttingen · Tel.: 0551/398535 ·

Fax: 0551/398587 · E-Mail: R.Schroers@medizin.uni-goettingen.de

eingereicht: 6.10.2004 · akzeptiert: 16.12.2004

#### Bibliografie

DOI: 10.1055/s-2005-837414

Dtsch Med Wochenschr 2005; 130:278–282 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

VEGF, „vascular endothelial growth factor“) erklären. Das Ausmaß der Neoangiogenese ist mit der Zellproliferation und dem Vorkommen einer Deletion von Chromosom 13q assoziiert und korreliert mit einer ungünstigen Erkrankungsprognose (4, 7, 10).

**kurzgefasst:** Das MM ist eine klonale Erkrankung mit diffuser oder multilokulärer Infiltration des KM durch transformierte Immunglobulin- und/oder Leichtketten-sezernierende Plasmazellen. Es handelt sich um eine Erkrankung des höheren Lebensalters, die auf genetischen und umweltbedingten Faktoren beruht. In der Pathogenese haben bestimmte genetische Veränderungen (14q-Translokation, 13q-Deletion, generelle Chromosomeninstabilität) sowie proliferationsassoziierte Zytokine (IL-6) und proangiogene Faktoren (VEGF) eine zentrale Bedeutung.

### Klinik

Die Diagnose eines MM wird bei ungefähr 20% der Patienten zufällig im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen gestellt, wobei oft die Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit („**Sturzsenkung**“) als erster Befund imponiert. In den meisten Fällen beginnt die Erkrankung schleichend und symptomarm und führt schließlich zu Knochenschmerzen, unspezifischen Allgemeinsymptomen, vermehrter Infektneigung und/oder Symptomen einer Niereninsuffizienz. **Knochenschmerzen** und bewegungseinschränkende Skelettdeformitäten aufgrund pathologischer Knochenfrakturen sind die häufigste klinische Erstmanifestation eines MM (80% der Patienten). Durch die vermehrte Knochenresorption kommt es bei 20–30% der MM-Patienten bereits initial zu einer **Hyperkalzämie** mit Polyurie, Polydipsie, Obstipation, und Übelkeit – später zu Herzrhythmusstörungen, Somnolenz und Koma. Seltener beklagen die Patienten zum Diagnosezeitpunkt Müdigkeit, Abgeschlagenheit oder Dyspnoe, die Ausdruck einer bereits bestehenden **Anämie** sein können. Als Ausdruck eines sekundären Antikörpermangelsyndroms kann es zu rezidivierenden, meist bakteriellen **Infektionserkrankungen** kommen. Eine **Niereninsuffizienz** kann durch eine Bence-Jones-Proteinurie mit  $\lambda$ -Ketten (**Myelomniere**) verursacht werden, die im Vergleich zu  $\kappa$ -Ketten stärker tubulusschädigend sind. Symptome sind Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit und Ödeme. Beim seltener beobachteten **Hyperviskositätssyndrom** – v.a. bei Vorliegen eines IgA-Paraproteins – treten unspezifische neurologische Symptome (Schwindel, Sehstörungen, Kopfschmerzen, Ataxie) auf. Eine **hämorrhagische Diathese** kann Ausdruck einer **Thrombozytopenie** infolge KM-Insuffizienz sowie einer durch das Paraprotein gestörten Thrombozytenaggregation (**Thrombozytopathie**), einer Hemmung der Fibrinpolymerisation und/oder **Vaskulopathie** durch subendotheliale Paraproteinablagerungen sein (11).

### Diagnostik

Bei Verdacht auf Vorliegen eines MM sollte die diagnostische Abklärung wichtige prognostische Kriterien sowie mögliche Folgeerkrankungen berücksichtigen.

#### Anamnese und körperliche Untersuchung

Anamnese und körperliche Untersuchung sollten auf Skelettmanifestationen und neurologische Komplikationen durch Wirbelkörperfrakturen mit **Myelonkompression** fokussiert werden. Ca. 5–10%

der Patienten entwickeln sensomotorische Symptome als Hinweis auf eine behandlungsbedürftige **Polyneuropathie bei monoklonalen Gammopathien**, die durch neurale Paraprotein- bzw. Amyloidablagerung oder durch Autoantikörper gegen myelinassoziertes Glycoprotein (**MAG**, v.a. bei IgM-Paraproteinen) entstehen (9). Bei Sehstörungen sollte eine Ophthalmoskopie mit der Frage nach einem **Fundus paraproteinaemicus** (dilatierete Gefäße, retinale Blutungen, Fragmentierung der Blutsäule) durchgeführt werden.

#### Laboruntersuchungen

Das **Blutbild** einschließlich des mikroskopischen *Differentialblutbildes* gibt Auskunft über das Vorliegen einer **normochromen Anämie** oder Ausschwemmung von Myelomzellen in das periphere Blut. Die Anämie bei MM ist multifaktorieller Genese und kann auf eine gestörte Eisenutilisation im Sinne einer Tumoranämie oder einen renalen Erythropoetinmangel hinweisen. Außerdem kann die Anämie – wie auch eine Thrombozytopenie und Leukozytopenie – Ausdruck einer hämatopoetischen Insuffizienz bei fortgeschrittener KM-Infiltration sein. Mittels Konzentrationsbestimmungen der **Elektrolyte** und **Nierenrenentionsparameter im Serum** sowie Analyse des **Harnstatus** und der **24h-Proteinurie** werden **Nephropathien** und vital bedrohliche **Hyperkalzämien** frühzeitig erfasst. Bei der Beurteilung einer Hyperkalzämie sollte das freie bzw. korrigierte Serumkalzium nach folgender Formel berechnet werden:

$$[S-Ca^{++}]_{\text{korrigiert}} = [S-Ca^{++}] - 0,02 \times [S-Albumin \text{ in g/l}] + 0,8$$

Die **Eiweißelektrophorese** des **Serums** und des **Urins** dienen als erstes Screeningverfahren dem Nachweis eines **M-Gradienten** (**Abb. 1A**), der sich bei monoklonalen Gammopathien (im Serum) und Bence-Jones-Proteinurien mit höheren Paraproteinkonzentrationen (> 100mg/dl) abgrenzt und unter Berücksichtigung der **Gesamteiweißkonzentrationen** in Serum und Urin quantitativ abschätzen lässt. Die Lokalisation des M-Gradienten innerhalb des Elektropherogramms erlaubt dabei keine sichere Aussage bezüglich der Ig-Klasse des Paraproteins (2).

Bei klinischem Verdacht auf Vorliegen einer Erkrankung des Plasmazellsystems sowie elektrophoretisch nachgewiesenem M-Gradienten muss eine Bestätigung und nähere Charakterisierung des Paraproteins erfolgen. Am häufigsten wird hierzu eine **Immunfixationselektrophorese (IFE)**, kurz auch Immunfixation, (**Abb. 1C**) durchgeführt (Nachweisgrenze ca. 50 mg/dl). In der IFE stellt sich ein monoklonales Ig im Serum bzw. ein Bence-Jones-Protein im Urin als scharf abgegrenzte monoklonale Bande dar (**Abb. 1D**). Ca. 20% der MM sezernieren ausschließlich Bence-Jones-Protein ( $\lambda$ - oder  $\kappa$ -**Leichtkettenmyelom**) und bei 50–60% der MM kommt eine therapeutisch bedeutsame **Begleit-Bence-Jones-Proteinurie** vor. Der Urin ist stets zu untersuchen, da die Leichtkettenproteine bei intakter Nierenfunktion nahezu komplett über die Niere ausgeschieden werden und im Serum nicht als monoklonale Komponente nachgewiesen werden können.

Mittels nephelometrischer Verfahren erfolgt schließlich die **quantitative Konzentrationsbestimmung der Immunglobuline** IgG, IgA und IgM. Dies dient einerseits der klinischen Verlaufskontrolle (Therapieansprechen), andererseits lässt sich anhand der Konzentration der polyklonalen Ig die sekundäre humorale Immundefizienz (s.a. **Abb. 1B/D**) beurteilen. Als anerkannte Prognosemarker bei MM sind die Serumkonzentrationen

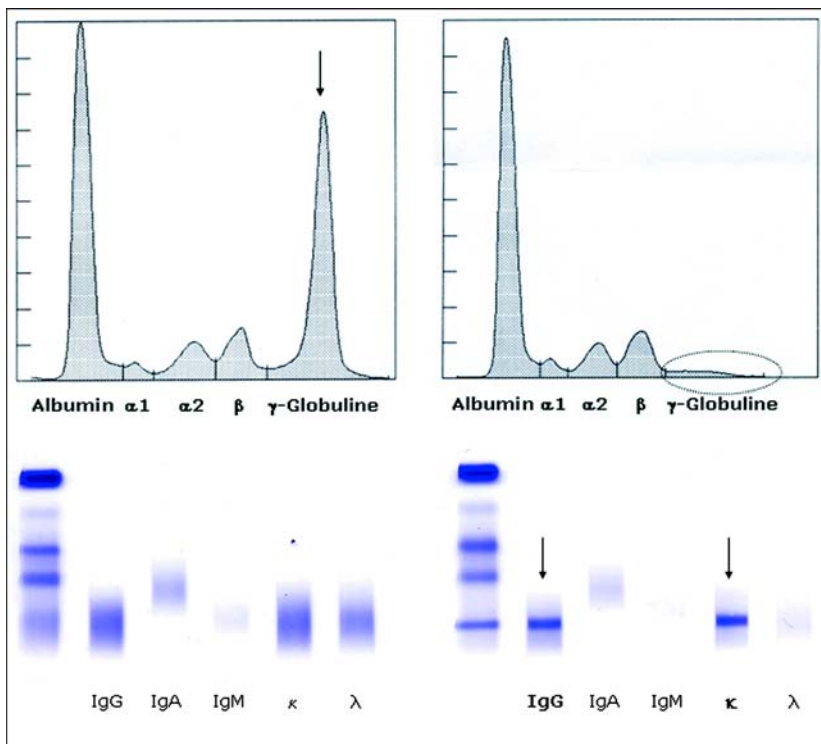


Abb. 1 Paraproteindiagnostik beim Multiplen Myelom.

**Oben links:** Serumalbumin-Elektrophorese: schmalbasiger M-Gradient in der  $\gamma$ -Globulinzone; **oben rechts:** Serumalbumin-Elektrophorese: sekundäre Hypogammaglobulinämie ohne Paraprotein-nachweis bei Leichtkettenmyelom; **unten links:** Immunfixationselektrophorese (IFE) – Normalbefund; **unten rechts:** IFE – Monoklonales IgG  $\kappa$  mit verminderter Konzentration von polyklonalem IgA, IgM.

der Lactatdehydrogenase (LDH), des Albumins, des  $\beta_2$ -Mikroglobulins und des C-reaktiven Proteins (CRP) zu bestimmen.

### Knochenmarkuntersuchung

Wesentlicher Bestandteil der weiteren diagnostischen Abklärung einer Paraproteinämie bzw. bei Anhalt für ein (asekretorisches) MM ist die Untersuchung des KM. Entnahmeort für die Proben sollte vorzugsweise der hintere Beckenkamm sein. Zunächst wird eine KM-Biopsie in Form eines Stanzzyllinders gewonnen, danach erfolgt die Aspiration von bröckelhaltigem KM-Material. Die histologische Untersuchung der KM-Biopsie zeigt das Infiltrationsmuster (diffus oder nodulär) und den Infiltrationsgrad. Maligne Plasmazellen stellen sich zytologisch polymorph und oft größer als normale Plasmazellen dar (Abb. 2a). Die Kern-Zytoplasma-Relation ist meist zugunsten des Kerns verschoben; selten finden sich Nukleolen in undifferenzierten Myelozellkernen. Mehrkernige Plasmazellen (Abb. 2a) und Vakuolen im Zytoplasma sind als typische Malignitätszeichen zu werten.

Immunzytologisch können die aspirierten KM-Zellen mittels Durchflusszytometrie (FACS) analysiert werden, wobei dieses Verfahren hauptsächlich der differentialdiagnostischen Abgrenzung von anderen B-NHL mit assoziierter monoklonaler Gammopathie (z.B. Immunozytome, B-CLL, Haarzell-Leukämie) dient. Myelomzellen zeigen immunphänotypisch starke Ähnlichkeit mit physiologischen Plasmazellen und exprimieren die Oberflächenantigene CD138 (Syndecan, B-B4 – plasmazellspezifisches Antigen) und CD38. Im Gegensatz zu reifen B-Lymphozyten des peripheren Blutes sind physiologische und transformierte Plasmazellen in der Mehrzahl negativ für CD19, CD20 und CD22. Die Ig-Expression mit  $\kappa$ - oder  $\lambda$ -Leichtkettenrestriktion lässt sich lediglich intrazytoplasmatisch (cytIg+) nachweisen. Eine immunphänotypische Abgrenzung normaler und maligner Plasmazellen wird durch eine Koexpression des NK-Zellmarkers CD56 auf Myelomzellen erleichtert.

Tab. 1 Diagnostische Kriterien für MM und MGUS nach Durie (3).

### Multiples Myelom (MM)

#### Hauptkriterien

I	Plasmozytom in einer Gewebebiopsie	
II	Plasmazellinfiltration im Knochenmark	> 30%
III	Monoklonales IgG	> 3,5 g/dl
	Monoklonales IgA	> 2,0 g/dl
	Leichtkettenexkretion im Urin	> 1,0 g/24 h

#### Nebenkriterien

a	Plasmazellinfiltration im Knochenmark	10–30%
b	Paraprotein nachweisbar, jedoch weniger als in III	
c	Osteolyse	
d	Residuelles normales IgM	< 50 mg/dl
	oder Residuelles normales IgA	< 100 mg/dl
	oder Residuelles normales IgG	< 600 mg/dl

#### Diagnose MM gesichert, falls erfüllt sind:

- 2 Hauptkriterien, oder
- 1 Hauptkriterium und 1 Nebenkriterium, oder
- 3 Nebenkriterien, die Kriterium a und b enthalten

### Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)

I	Monoklonale Gammopathie mit:	
	Monoklonales IgG	< 3,5 g/dl
	Monoklonales IgA	< 2,0 g/dl
	Leichtkettenexkretion im Urin	< 1,0 g/24 h
II	Polyklonale Immunglobuline normwertig	
III	Plasmazellinfiltration im Knochenmark	< 10%
IV	keine Knochenläsionen	
V	keine klinischen Symptome oder krankheitsassoziierte Zeichen (Hb > 10 g/dl, S-Kreatinin < 2 mg/dl, keine Infektionen, normales S-Kalzium)	

Myelomzellen haben eine geringe Proliferationsaktivität, so dass eine klassische zytogenetische Untersuchung mit Metaphasendarstellung der Chromosomen schwierig ist und nicht routinemäßig durchgeführt wird. Deletionen von Chromosom 13q stellen einen wichtigen unabhängigen prognostischen Pa-

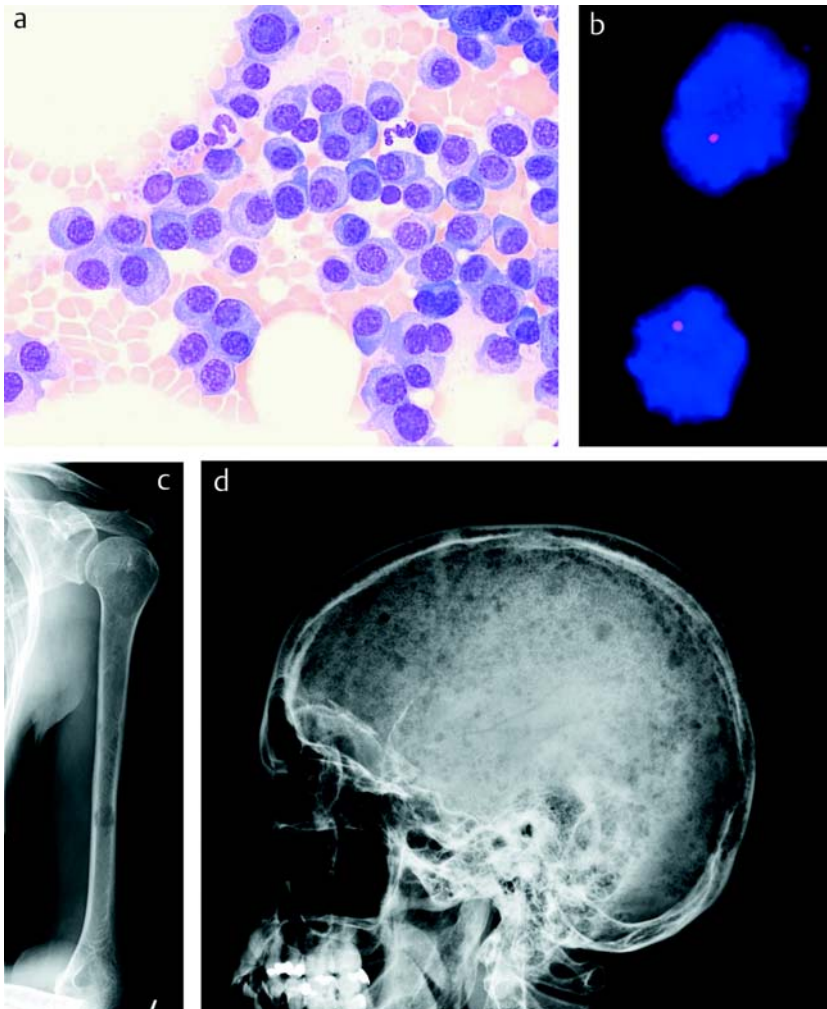


Abb.2 Zytomorphologische, zytogenetische und radiologische Diagnostik beim MM.

**a:** Pleomorphe Myelomzellen (KM-Ausstrichpräparat, Papanheim-Färbung); **b:** Nachweis einer Deletion des Chromosoms 13q mittels FISH (Verlust des zweiten roten Sondensignals in den blau angefärbten Interphase-Zellkernen); **c:** Humerus-Osteolysen und **d:** „Schrottschuss-Schädel“ im konventionellen Röntgen.

parameter für verkürztes Überleben bei MM dar. Mittels **Interphasen-FISH-Analysen** lassen sich **13q-Deletionen (Abb.2b)** bei bis zu 50% der MM-Patienten nachweisen. Zur besseren Prognoseabschätzung und im Rahmen aktueller klinischer Studien werden entsprechende FISH-Analysen durchgeführt (5).

### Radiologische Diagnostik

Die radiologische Basisdiagnostik, die initial und wiederholt im Erkrankungsverlauf durchzuführen ist, umfasst **konventionelle Röntgenaufnahmen** des Schädels, der Wirbelsäule (HWS, BWS, LWS), der proximalen Röhrenknochen, des Beckens und des Hemithorax zur Rippenendarstellung. Die häufigste Lokalisation des MM-Befalls sind Schädel (80%; **Abb.2d**) und Wirbelsäule, wobei BWS (50%) und LWS (50%) überwiegen. In den Röntgenaufnahmen erkennt man typischerweise wabig-ovaläre Osteolysen ohne Sklerose und anfänglich ohne Destruktion der Kortikalis (**Abb.2c**). Bei diffuser KM-Infiltration beobachtet man oft auch eine Osteoporose, die nicht von der altersbedingten Form zu unterscheiden ist. Die Knochenszintigraphie ist für die Diagnostik bei MM ungeeignet, da die Osteolysen bei fehlender Aktivierung der Osteoblasten keine vermehrte Radionuklidaufnahme aufweisen.

Die **Magnetresonanztomographie (MRT)** eignet sich zur exakten Größenbestimmung von Osteolysen sowie zur Beurteilung von extraossären Myelommanifestationen bzw. Weichteiltumoren. Gemeinsam mit der Computertomographie wird sie bei Patienten mit drohendem Querschnittssyndrom bei Myelombefall der Wirbelsäule eingesetzt. Der Stellenwert der MRT bei der frühzeitigen Diagnos-

tik von medullären Myelommanifestationen, die noch nicht im konventionellen Röntgen darstellbar sind, ist – auch in der speziellen Situation des solitären Plasmozytoms – nicht abschließend geklärt. Alternativ zur MRT steht die **Computertomographie (CT)** zur sensitiven Darstellung der ossären Strukturen zur Verfügung. Eine erste Studie hierzu hat einen gewissen Vorteil der CT gegenüber der MRT, insbesondere bei der Beurteilung des Frakturrisikos, erbracht (1).

Zusammenfassend gilt die Diagnose eines MM als gesichert, wenn die in **Tab.1** aufgeführten Kriterien erfüllt sind. Die **Stadieneinteilung** erfolgt nach dem in **Tab.2** gezeigten Schema nach Durie und Salmon.

**kurzgefasst: In der Mehrzahl der Fälle manifestieren sich MM symptomatisch durch Knochenschmerzen. Symptome einer Anämie, Niereninsuffizienz, Hyperkalzämie und eines sekundären Antikörpermangels sprechen für ein fortgeschrittenes Erkrankungsgeschehen. Die Diagnose und Stadieneinteilung eines MM basieren auf Laboruntersuchungen, konventionellen Röntgenaufnahmen des Skeletts sowie der histopathologischen Begutachtung einer Knochenmarkbiopsie. Für Nachweis und Charakterisierung der pathognomonischen Paraproteinämie bzw. Bence-Jones-Proteinurie sind als laborchemische Verfahren quantitative Immunglobulinbestimmungen, Elektrophorese und Immunfixationselektrophorese aus Serum und Urin entscheidend.**

Tab. 2 Stadieneinteilung des MM nach Durie und Salmon.

Stadium I – alle nachfolgend genannten Kriterien sind erfüllt	
Hämoglobin	> 10 g/dl
Kalzium im Serum	normal
keine röntgenologisch nachweisbaren Knochenläsionen oder solitäres Plasmozytom	
IgG	< 5 g/dl
IgA	< 3 g/dl
Leichtkettenexkretion im Urin	< 4 g/24 h
Stadium II – alle Kriterien zwischen Stadium I und III	
Stadium III – $\geq$ eines der nachfolgend genannten Kriterien ist erfüllt	
Hämoglobin	< 8,5 g/dl
Kalzium im Serum	> 3,0 mmol/l
fortgeschrittene Knochenläsionen (röntgenologisch $> 2$ Osteolysen)	
IgG	> 7 g/dl
IgA	> 5 g/dl
Leichtkettenexkretion im Urin	> 12 g/24 h
A Serumkreatinin $< 2$ mg/dl	
B Serumkreatinin $\geq 2$ mg/dl	

## Differentialdiagnosen

An erster Stelle ist das MM von der **monoklonalen Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS)** abzugrenzen. Die MGUS ist durch den Nachweis eines monoklonalen Ig-Proteins im Serum gekennzeichnet, wobei die Konzentration dieses Paraproteins niedriger als beim MM ist und die polyklonalen Immunglobuline nicht vermindert sind. Osteolysen und eine höhergradige, morphologisch atypische Plasmazellinfiltration des KM lassen sich nicht nachweisen. Außerdem liegen keine Anämie, keine Niereninsuffizienz sowie keine Hyperkalzämie vor (Tab. 1). Die MGUS ist die häufigste monoklonale Gammopathieform und betrifft 1–2% aller Personen über 50 Jahre. Die MGUS ist nur fakultativ gutartig und geht mit einer jährlichen Häufigkeit von 1% in ein MM oder ein IgM-sezernierendes NHL, eine primäre Amyloidose, eine B-CLL, eine Makroglobulinämie oder ein solitäres Plasmozytom über (6).

Unter einem „**Smouldering Myelom**“ versteht man eine monoklonale Gammopathie mit mehr als 3 g/dl Paraprotein und einer KM-Infiltration mit mehr als 10% atypischen Plasmazellen, die bei einem über lange Zeit asymptomatischen Patienten vorliegen. Die Wahrscheinlichkeit einer Progression eines Smouldering Myelom entspricht der des MGUS (6). Eine **IgM-Paraproteinämie** ist ein außerordentlich seltener Befund bei einem MM. In ca. 40% der Fälle liegt ein indolentes B-NHL (B-CLL, Splenisches Marginalzonenlymphom, Immunozytom) vor. Der Nachweis des Lymphoms gelingt durch zytomorphologische, histopathologische und immunphänotypische Analysen von peripherem Blut, KM und Lymphknotenbiopsien. In 50–60% der IgM-Paraproteinämien lässt sich kein B-NHL nachweisen, so dass die Paraproteinämie als MGUS einzuordnen ist. Beim **Morbus Waldenström** (Makroglobulinämie Waldenström, lymphoplasmazytisches Immunozytom) handelt es sich um eine lymphoproliferative Erkrankung mit lymphoplasmazytischer Infiltration von KM (in 95% der Fälle), Leber und Milz (60%) und von Lymphknoten (40%). Die IgM-Paraproteinämie kann zu einem Hyperviskositätssyndrom, zu Neuropathien (MAG-Antikörper, s.o.), Kryoglobulinämien und Koagulopathien führen.

Bei **primären Amyloidosen** kommt es zur Ablagerung von Ig-Leichtketten in Form von Amyloidfibrillen im Interstitium und in Gefäßwänden von Herz (restriktive Kardiomyopathie), Niere (nephrotisches Syndrom), Lunge und Gastrointestinaltrakt (Rektumbiopsie zur histologischen Diagnosestellung). Bei 80% dieser Patienten lässt sich eine Paraproteinämie nachweisen; die sonstigen Kriterien für ein MM sind jedoch nur bei 20% der Betroffenen erfüllt. Sehr selten werden monoklonale Gammopathien im Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen und metastasierten Karzinomen beobachtet.

## Fazit

Patienten mit Knochenschmerzen oder einer zufällig aufgedeckten „Sturzsenkung“ sind hinsichtlich eines MM zu untersuchen. Das MM ist eine multifaktoriell bedingte, neoplastische Plasmazellerkrankung, die vor allem – aber nicht ausschließlich – im höheren Lebensalter auftritt. Neben der charakteristischen monoklonalen Gammopathie (Paraproteinämie oder Bence-Jones-Proteinurie) und der typischen Infiltration des Knochenmarks durch maligne Plasmazellen mit Ausbildung von Osteolysen sind eine begleitende Anämie, eine Niereninsuffizienz, eine Hyperkalzämie und ein humoraler Immundefekt mit vermehrten Infektionen bei der klinischen Betreuung besonders zu beachten. Die häufigste Differentialdiagnose einer Paraproteinämie ist die MGUS. Sie verläuft in der Mehrzahl der Fälle gutartig, wobei ein Übergang in ein MM durch regelmäßige Kontrolluntersuchungen erfasst werden sollte.

## Konsequenz für Klinik und Praxis

- Bei Patienten mit Knochenschmerzen oder Sturzsenkung auch an Multiples Myelom denken
- Typisch: monoklonale Gammopathie und Osteolysen
- Begleiterscheinungen bei fortgeschrittenem MM: Anämie, Niereninsuffizienz, Hyperkalzämie und Infektionen
- Häufigste Differenzialdiagnose: MGUS

**Danksagung:** Herrn Dr. Lehmann und Herrn PD Dr. Haase wird herzlich für die Mikrophotographien und FISH-Aufnahmen gedankt.

**Autorenerklärung:** Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

## Literatur

- 1 Baur-Melnyk A, Reiser M. Staging of multiple myeloma with MRI: comparison to MSCT and conventional radiography. *Radiologe* 2004; 44: 874–881
- 2 Durie BG, Kyle RA, Belch A et al. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol J* 2004; 5: 285
- 3 Greipp PR. Advances in the diagnosis and management of myeloma. *Semin Hematol* 1992; 29 (Suppl 2): 24–45
- 4 Hallek M, Bergsagel PL, Anderson KC. Multiple myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process. *Blood* 1998; 91: 3–21
- 5 Hideshima T, Bergsagel PL, Kuehl WM, Anderson KC. Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications. *Blood* 2004; 104: 607–618
- 6 Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002; 346: 564–569
- 7 Moehler TM, Neben K, Ho AD, Goldschmidt H. Angiogenesis in hematologic malignancies. *Ann Hematol* 2001; 80: 695–705
- 8 Riedel DA, Pottern LM. The epidemiology of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6: 225–247
- 9 Ropper AH, Gorson KC. Neuropathies associated with paraproteinemia. *N Engl J Med* 1998; 338: 1601–1607
- 10 Seidl S, Kaufmann H, Drach J. New insights into the pathophysiology of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2003; 4: 557–564
- 11 Sirohi B, Powles R. Multiple myeloma. *Lancet* 2004; 363: 875–887