



Paraproteine analysieren und einordnen

Bei der Serumelektrophorese fallen Paraproteine als zusätzliche Gradienten in den beta- oder gamma-Globulinfraktionen auf – sehr oft als Zufallsbefunde. Eine Immuntypisierung mittels Kapillarelektrophorese ermöglicht aber eine schnelle erste Einordnung

TEXT DR. MATTHIAS PÜHSE

► Die Serumproteinelektrophorese ist ein bekanntes, leistungsfähiges Verfahren der Labormedizin. Vor allem mit der modernen Kapillarelektrophorese ist eine schnelle, leistungsfähige Auftrennung der Plasmaproteine in die Hauptfraktionen Albumin, alpha-1- und alpha-2-Globuline, beta-1- und beta-2-Globuline sowie gamma-Globuline möglich. So wird ein genereller Überblick über die Proteinzusammensetzung des Blutes

beziehungsweise Serums möglich. Dadurch können Hinweise auf bestehende pathologische Veränderungen gegeben werden, sofern sie mit einer Änderung der Serumproteinbildung einhergehen, wie akute oder chronische Entzündungen, alpha-1-Antitrypsinmangel oder Leberparenchymerkrankungen.

Eine besondere Bedeutung hat die Serumproteinelektrophorese bei der Aufdeckung von Paraproteinämien, also Erkran-

kungen mit Bildung monoklonaler Antikörper. Diese machen sich durch einen spitzen M-Gradienten im Bereich der gamma- oder beta-Globulinfraktionen bemerkbar. Für die Charakterisierung des auslösenden Paraproteins, also die Differenzierung nach Schwer- und Leichtkettentyp steht seit Langem die Immunfixation im Agarosegel als Routinemethode zur Verfügung. Fortschritte in der Elektrophoretik erlauben heute die arbeits- und zeitsparende Durchführung der Immuntypisierung auf einem Kapillarelektrophoresystem.

HÄUFIG EIN ZUFALLSBEFUND

Monoklonale Gammopathien sind häufig ein Zufallsbefund. Sie kommen bei etwa 3 Prozent der über 50-jährigen vor, bei den über 85-jährigen steigt die Prävalenz auf 7,5 Prozent. Als erste Folgeuntersuchung sollte eine Immunfixation beziehungsweise Immuntypisierung im Serum mitsamt quantitativer Bestimmung der wichtigsten Antikörpersubtypen (IgG, IgA und IgM) sowie der gesamten Leichtketten (kappa und lambda) erfolgen, um eine bessere Einschätzung hinsichtlich der Relevanz des Befundes zu erhalten.

In modernen Kapillarelektrophoresystemen kann dies weitgehend automatisiert erfolgen. Hierbei werden in einem Referenzlauf die unterschiedlich geladenen Serumproteine wie in einer Standardserumelektrophorese getrennt. Gleichzeitig erfolgen in den weiteren Kapillaren des Gerätes zusätzliche Läufe der Patientenprobe, bei dem das Serum mit Antihuman-Immunglobulinen vorbehandelt wurde. Diese sind Antikörper gegen humanes IgG, IgA und IgM sowie gegen die humanen Leichtketten kappa und lambda. Durch die Bindung dieser Antikörper an die Immunglobuline verzögert sich die Wanderung dieser Komplexe durch die Kapillaren. Hierdurch entstehen als Ergebnis Extinktionsmuster, da die Komplexe gegenüber der Referenzspur fehlen.

Durch Vergleich dieser Auslöschung mit der Referenzspur kann nun genau bestimmt werden, welchem Schwer- und/oder Leichtkettenisotyp das Paraprotein zuzuordnen ist (IgE- oder IgD-Paraproteine sind absolute Raritäten). Dies ist hierbei in der Regel mit der Kapillarelektrophorese schneller und eindeutiger möglich als bei der klassischen Fixation im Agarosegel. Darüber hinaus kann eine automatische Abarbeitung erfolgen, was deutlich Zeit und Arbeitseinsatz spart, zumal die Laufzeiten in der Kapillarelektrophorese aufgrund der hohen Spannung von 30.000 Volt deutlich geringer sind.

Bei reinen monoklonalen Leichtkettenparaproteinämien ist generell der Nachweis im Urin empfindlicher, da diese aufgrund ihres niedrigen Molekulargewichtes in den Glomeruli gut filtriert werden und bei Überlastung der tubulären Rückresorption bald im Urin auftauchen. Im Serum kommt es nur bei schon fortgeschrittener Erkrankung und sehr hoher Paraproteinkonzentration zur Bildung eines M-Gradienten. Deshalb sollte bei klinischem Verdacht oder einer Verringerung aller anderen Immunglobulintypen im Serum (Verdrängungseffekt) eine Immuntypisierung im Urin angeordnet werden.

Die Einordnung des monoklonalen Paraproteins in seinen Iso- typ sowie die quantitative Immunglobulinbestimmung ist wichtig zur Einschätzung der Pathogenität des Befundes. Sind körperliche Anamnese, Laborwerte (Calcium, Kreatinin, Hb) unauffällig, bestehen keine Hinweise auf Osteolysen und beträgt die Konzentration des Paraproteins unter 30 g/L – dann kann bei Ausschluss weiterer hämatologischer Erkrankungen (non-Hodgkin-Lymphome) von einer monoklonalen Gammopathie unbekannter Signifikanz (MGUS) als Ausschlussdiagnose ausgegangen werden. Dies ist eine benigne Plasmazellexpansion und hat erstmal keinen Krankheitswert. Sie sollte jedoch überwacht werden, da es zu einem Fortschreiten mit Übergang zu einem B-Zelllymphom im Laufe der Zeit kommen kann. Hin und wieder kann bei einem IgM-MGUS eine hämolytische Anämie durch Kälteagglutinine (mit dem Paraprotein identisch) auftreten.

REGELMÄSSIGE IMMUNTYPISIERUNG

Eine monoklonale Gammopathie im Sinne eines MGUS kann insbesondere bei niedrigen Paraproteinkonzentrationen auch vorübergehend im Rahmen eines Infektgeschehens beobachtet werden. Bei höheren Konzentrationen des Paraproteins im Serum steigt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines manifesten B-Zelllymphoms wie dem Plasmozytom, dem Multiple Myelom oder dem Morbus Waldenström (nur IgM, benigner als das Multiple Myelom, keine Osteolysen). Hier kommen weitere Kriterien ins Spiel wie das Ausmaß der Knochenmarkinfiltration durch paraproteinbildende Plasmazellen (Biopsie!), Endorganschäden wie Osteolysen (Hyperkalzämie), Nierenschäden (erhöhtes Kreatinin) und Anämie.

In seltenen Fällen kann es auch zur Ausbildung einer AL-Amyloidose durch im Überschuss gebildete amyloidogene Leichtketten kommen, mit Schäden vor allem an Herz, Nieren und Leber. Nach diesen Zusatzkriterien richtet sich die Stadieneinteilung und gegebenenfalls die Therapie. Da es im Verlauf der Erkrankung auch zu einem Wechsel der gebildeten Paraproteinisotypen kommen kann und unter Umständen weitere Klone auftauchen, sollte in Abhängigkeit von der Krankheitsdynamik auch regelmäßig eine Immuntypisierung mitsamt Immunglobulinquantifizierung durchgeführt werden. Dies gilt auch für die Überwachung von Remissionsphasen, um ein erneutes Aufflammen der Krankheitsaktivität frühzeitig erkennen zu können. Ein weiterer wichtiger Kontrollparameter ist die Konzentration der freien kappa- und lambda-Leichtketten im Serum sowie der kappa/lambda-Quotient. ◀

SUMMARY

- Monoklonale Gammopathien sind oft Zufallsbefunde
- Mithilfe kapillarelektrophoresebasierter Immuntypisierung ist eine schnelle, zuverlässige Charakterisierung der auslösenden Paraproteine möglich
- Mithilfe weiterer Parameter kann eine Einordnung der Pathogenität des Befundes erfolgen