



## Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS)

Die monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) ist zumeist ein Zufallsbefund, der bei einer aus anderen Gründen durchgeführten Eiweißelektrophorese entdeckt wird. Die MGUS ist durch die folgenden labormedizinischen und klinischen Befunde gekennzeichnet:

- ▶ Die Konzentration des monoklonalen Immunglobulins liegt unter 3,0 g/dL.
- ▶ Keine oder sehr geringe Ausscheidung freier Leichtketten im Urin (Bence-Jones-Proteine < 0,5 g/24 Std.).
- ▶ Weniger als 10 % Plasmazellen im Knochenmark, keine atypischen Zellen. Plasmazelllabelling-Index (PCLI) < 0,8 %. Serumkonzentrationen von  $\beta_2$ -Mikroglobulin < 3,0 mg/L.
- ▶ Keine Osteolysen, keine Anämie, Normocalcämie, keine Niereninsuffizienz.
- ▶ Kein Konzentrationsanstieg des M-Proteins im weiteren zeitlichen Verlauf. Keine Entwicklung anderer, mit einer malignen Gammopathie assoziierten pathologischen Symptome (z. B. paraproteinämische Polyneuropathie, Kryoglobulinämie).

Die Prävalenz der MGUS liegt bei jugendlichen Erwachsenen unter 1 %, steigt bei Erwachsenen zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr auf < 6 %, bei Personen zwischen dem 80. und 90. Lebensjahr auf 11 % und beträgt bei Personen über dem 90. Lebensjahr 14 %. Die Inzidenz bei gesunden Blutspendern liegt unter 0,3 %. Differentialdiagnostisch muss die MGUS von dem smouldering multiplen Myelom und anderen mit einer monoklonalen Gammopathie assoziierten Erkrankungen abgegrenzt werden (multiples Myelom, Plasmazellleukämie, solitäre medulläre und extramedulläre Plasmozytome, primäre Amyloidose, Makroglobulinämie Waldenström, osteosklerotisches Myelom, POEMS-Syndrom). Bisher kann nur anhand der Verlaufsbeobachtung entschieden werden, ob eine MGUS oder eine maligne Gammopathie besteht.

Empfohlene Untersuchungen zur Überwachung bei MGUS: Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Blutbild und Differenzialblutbild, Serum-Eiweißelektrophorese, Immunfixations-elektrophorese (Serum und 24 Std.-Sammelurin zur Quantifizierung eventueller Bence-Jones-Proteine), IgG, IgA und IgM, bei Nachweis von ausschließlich monoklonalen freien Leichtketten auch von IgD und IgE,  $\beta_2$ -Mikroglobulin (Serum), C-reaktives Protein, IL-6, Kreatinin, Calcium sowie hämatologische Untersuchungen von Knochenmarksbiopsien und Knochenmarksaspiraten (PCLI), Röntgenaufnahmen von Schädel, Wirbelsäule, Becken und proximalen Extremitäten sowie Magnetresonanztomographie (MRT) der Wirbelsäule.

Da 30 % der Patienten mit MGUS innerhalb von 10 Jahren eine maligne Gammopathie (am häufigsten ein multiples Myelom) entwickeln, sind regelmäßige Kontrollen während der ersten zwei Jahre in 6-monatigen, später in jährlichen Abständen angezeigt. Die Mehrzahl der MGUS-Patienten, die innerhalb des ersten Jahres keine maligne Gammopathie entwickeln, bleiben auch in der Folgezeit asymptomatisch. Bei einem stationären Verhalten des M-Proteins sind bei späteren Kontrollen Knochenmarksbiopsien und Röntgenkontrollen entbehrlich.

Je höher die Konzentration des M-Proteins im Serum, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer malignen Gammopathie. Konzentrationen über 3,0 g/dL weisen in der Regel auf ein multiples Myelom hin, ebenso eine Verminderung der Serumkonzentrationen der anderen polyklonalen Immunglobuline. Gelegentlich finden sich jedoch Patienten mit hohen M-Proteinkonzentrationen und einem über lange Zeiträume dauernden stabilen Verlauf. Die Ausscheidung monoklonaler Leichtketten im Urin (Bence-Jones-Proteinurie) deutet zwar auf einen malignen Prozess hin, zahlreiche Patienten mit MGUS scheiden aber geringgradige Mengen freier Leichtketten aus. Charakteristisch für das multiple Myelom sind Plasmazellkonzentrationen im Knochenmark von über 10 %, Werte, die jedoch auch bei einigen Patienten mit MGUS auftreten. Morphologische Hinweise auf Malignität geben plasmablastische Zellformen. Osteo-



## Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS)

lytische Herde sind differentialdiagnostisch von Karzinom-Metastasen abzugrenzen. Beim multiplen Myelom mit Osteolysen können sich erhöhte Serumkonzentrationen von Interleukin 6 (IL-6) finden, während sie bei MGUS in der Regel im Referenzbereich liegen. Die Magnetresonanztomographie kann zur Klärung dieser Fragestellung beitragen.

Weitere Untersuchungsverfahren, welche die prognostische Treffsicherheit erhöhen könnten, werden derzeit erprobt. Der PCLI misst die DNA-Synthese (Proliferation) der Plasmazellen in Knochenmarksaspiraten oder peripherem Blut. Ein erhöhter Index weist zwar auf eine maligne Gammopathie hin, bei einem Drittel der Myelom-Patienten liegen die Indizes aber im Referenzbereich. Die Anwesenheit klonaler Plasmazellen im peripheren Blut, die intrazytoplasmatische Immunglobuline des gleichen Isotyps wie das M-Protein enthalten, scheinen einen guten Marker für ein aktives multiples Myelom darzustellen. Sie lassen sich bei einem Drittel der Patienten mit fortschreitender Erkrankung nachweisen. Bei stationären Formen werden sie dagegen nur in 10 % der Fälle gefunden. Überprüft wird auch die in-situ Hybridisierung von Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) in Plasmazellen aus Knochenmarksaspiraten. IL-1 $\beta$  ist ein Osteoklasten-aktivierender Faktor. Die Stimulierung von Osteoklasten durch IL-1 $\beta$  und die konstitutive parakrine Stimulierung von IL-6 führen zu Osteolysen. IL-6 (parakrin oder autokrin produziert) kann wiederum das Wachstum entarteter Plasmazellen stimulieren, was sich in einem erhöhten PCLI ausdrückt. IL-1 $\beta$  ist in normalen Plasmazellen nicht nachweisbar, aber in Plasmazellen von Patienten mit multiplem Myelom (auch bei multiplem Myelom mit monoklonalem IgM) nicht aber bei Patienten mit Makroglobulinämie Waldenström. Da ein wesentliches Unterscheidungskriterium von multiplem Myelom und MGUS die Anwesenheit osteolytischer Knochenherde bei multiplem Myelom darstellt, könnte die kontinuierliche Überwachung von IL-1 $\beta$ -positiven und IL-1 $\beta$ -negativen MGUS-Patienten klären, ob die pathologische Expression von IL-1 $\beta$  durch monoklonale Plasmazellen für den Übergang einer MGUS in ein multiples Myelom von Bedeutung ist.

Bei fast allen Patienten mit multiplem Myelom finden sich auch komplexe Chromosomenanomalien. Untersuchungen mit der Interphasen FISH-Technik (Fluoreszenz in situ Hybridisierung) zeigten jedoch auch Aneuploidien bei 50 % der MGUS-Patienten. Chromosomenanomalien, welche auf eine Progression von MGUS zu multiplem Myelom hinweisen, wurden bisher noch nicht identifiziert.

Es gibt bisher keinen Parameter der allein mit Sicherheit voraussagen kann, ob ein MGUS in eine maligne Plasmazellerkrankung fortschreitet. Die relativen Risiken von MGUS-Patienten ein multiples Myelom zu entwickeln, betragen jeweils 2,4 für einen Konzentrationsanstieg des monoklonalen Immunglobulins um 1,0 g/dL, 3,5 für die Entwicklung einer Bence-Jones-Proteinurie, 6,1 für ein Alter über 70 Jahren und 13,1 für die Konzentrationsabnahme von zwei polyklonalen Immunglobulinen im Serum. Verschiedene Autoren schließen daraus, dass bei MGUS ein geringeres Risiko einer Progression besteht, wenn das M-Protein unter 1,5 g/dL liegt, der Anteil der Plasmazellen im Knochenmark weniger als 5 % beträgt, keine Reduktion der anderen polyklonalen Immunglobuline, keine Leichtketten-Proteinurie besteht und wenn die Blutkörperchengeschwindigkeit unter 40 mm/Std. beträgt. Die initiale Konzentration des monoklonalen Anteils an Serumproteinen ist ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung eines multiplen Myeloms. Bei Konzentrationen von über 3 g/L besteht in 34 % der Fälle das Risiko, innerhalb von 10 Jahren an einem multiplen Myelom zu erkranken. Bei monoklonalem IgM und IgA scheint es höher zu liegen als bei monoklonalem IgG. Patienten mit MGUS haben in der Regel normale Knochenresorptionsraten, was an den Pyridinium Crosslinks gemessen werden kann. Sie können zwar auch im Frühstadium des multiplen Myeloms noch innerhalb des Referenzbereichs liegen, ein Anstieg aber deutet auf die Progression des multiplen Myeloms hin.



## Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS)

### Literatur

Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. [Kyle RA](#) et al. N Engl J Med: 354(13), 1362-1369 (2006)

H.-P. Seelig