

Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz (MGUS)

Prof. Dr. Hermann Einsele, Prof. Dr. Martin Kortüm, Prof. Dr. Leo Rasche (Universitätsklinikum Würzburg)

Prof. Dr. Stefan Knop (Klinikum Nürnberg)

[Erläuterungen zu Fachbegriffen und Abkürzungen siehe Textende]

Einleitung

Die Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz (MGUS) ist gekennzeichnet durch den Nachweis monoklonaler Immunglobuline bis zu einer bestimmten Höhe, ohne dass die betroffenen Personen dadurch Beschwerden haben. Die monoklonalen Immunglobuline sind als sogenanntes M-Protein oder Paraprotein in verschiedenen Untersuchungen wie der Serumweißelektrophorese und der Immunfixation nachweisbar. Der Ausdruck MGUS wurde 1978 von Prof. Dr. Robert Kyle geprägt.

Eine MGUS hat zwar für sich genommen keinen Krankheitswert, es kann sich bei einer MGUS aber um die Vorstufe einer bösartigen Erkrankung handeln, welche mit einer Vermehrung von monoklonalen Plasmazellen einhergeht. Hierbei handelt es sich vor allem um das Multiple Myelom oder - seltener - um ein anderes B-Zell-Lymphom (wie z.B. Morbus Waldenström, CLL etc.). Außerdem kann eine MGUS potenziell mit anderen Erkrankungen, wie z.B. einer Leichtketten-Amyloidose, und erhöhten Risiken einhergehen [vgl. Abschnitt „Klinische Bedeutung“, S. 3]. Ursprünglich war der Begriff MGUS auf Schwerketten-Immunglobuline mit Nachweis des M-Proteins in der Eiwweißelektrophorese begrenzt, jedoch kann bei fehlendem Nachweis von Schwerketten mithilfe des FLC-Quotienten auch ein Leichtketten-MGUS diagnostiziert werden.

Verbreitung

Die Diagnose MGUS ist relativ häufig. Etwa 3,5% aller Personen über 50 Jahre haben eine MGUS, wobei die Anzahl der Neudiagnosen mit dem Alter ansteigt. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. Auch bei Personen mit Verwandten ersten Grades, die eine MGUS haben, ist das Risiko, ebenfalls eine MGUS zu entwickeln, etwas erhöht.

Bei etwa 2-5% der Betroffenen mit MGUS verschwindet die Laborauffälligkeit wieder. Dazu kann es vor allem dann kommen, wenn der M-Protein-Wert gering ist.

Diagnostik

Die Erhebung der Krankengeschichte und der Beschwerden sowie eine komplette körperliche Untersuchung bilden die Grundlage der Diagnostik. Für die Diagnose MGUS müssen die Kriterien gemäß Tab. 1 erfüllt sein.

Das bedeutet, dass das Knochenmark untersucht werden muss, um den Plasmazellgehalt zu bestimmen. Außerdem ist zu prüfen, ob Knochenveränderungen vorliegen (mit konventionellem Röntgen nach dem Pariser Schema oder - da deutlich rascher - mittels Osteo-CT-Untersuchung). Die in Tab. 2 genannten Laboruntersuchungen werden im Rahmen der Diagnosestellung, aber auch später im Rahmen von Kontrolluntersuchungen durchgeführt [vgl. Abschnitte „Regelmäßige Kontrollen“, S. 4].

Tab. 1: Diagnostische Kriterien für eine Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz (MGUS)

IgM-MGUS	<ul style="list-style-type: none"> • M-Protein im Serum <30 g/l • Plasmazellen im Knochenmark <10% • Fehlen von Hinweisen auf eine lymphoproliferative Erkrankung (z.B. Blutarmut, Milz- oder Lymphknotenvergrößerung, etc.)
Non-IgM-MGUS	<ul style="list-style-type: none"> • M-Protein im Serum <30 g/l • Plasmazellen im Knochenmark <10% • Fehlen von CRAB-Kriterien (hoher Kalzium-Wert, eingeschränkte Nierenfunktion, Blutarmut, ausgeprägte Knochenentkalkung bzw. lokalisierte Knochenzerstörung [Osteolysen]) • Fehlen von Hinweisen auf eine lymphoproliferative Erkrankung (z.B. Blutarmut, Milz- oder Lymphknotenvergrößerung, etc.)
Leichtketten-MGUS	<ul style="list-style-type: none"> • Quotient der freien Kappa- und Lambda-Leichtketten im Serum außerhalb des Normbereichs (<0,26/>1,65 bzw. <0,37/>3,1 bei Niereninsuffizienz) • keine schwere Kette in der Immunfixation nachweisbar • Plasmazellen im Knochenmark <10% • M-Protein im Urin <500mg/24h • Fehlen von CRAB-Kriterien (hoher Kalzium-Wert, eingeschränkte Nierenfunktion, Blutarmut, ausgeprägte Knochenentkalkung bzw. lokalisierte Knochenzerstörung [Osteolysen]) • Fehlen von Hinweisen auf eine lymphoproliferative Erkrankung (z.B. Blutarmut, Milz- oder Lymphknotenvergrößerung, etc.)

Sofern ein Verdacht auf eine begleitende Erkrankung besteht (vgl. Abschnitt „Klinische Bedeutung“, S. 3) sind weitergehende Untersuchungen erforderlich wie z.B. eine Biopsie zum Ausschluss einer Leichtketten-Amyloidose. Eine Notwendigkeit für weitergehende Untersuchungen besteht auch, wenn sich bei den regelmäßigen Kontrollen ein Verdacht auf einen Übergang ergeben sollte [siehe nachfolgender Abschnitt].

Tab. 2: Laboruntersuchungen bei MGUS

Laboruntersuchungen bei MGUS
• Blutbild einschließlich Differentialblutbild
• Elektrolyte (Natrium, Kalium, Kalzium)
• Nierenwerte (Kreatinin einschließlich berechneter GFR und Harnstoff)
• Gesamteiweiß und Albumin im Serum
• Beta-2-Mikroglobulin
• Immunglobuline (IgG, IgA, IgM) quantitativ
• Freie Kappa- und Lambda-Leichtketten im Serum, quantitativ, inkl. Berechnung des Quotienten
• Qualitativer Test auf Eiweiß im Urin
• Albumin im Urin
• proBNP im Serum
• Serumelektrophorese / Immunfixation im Serum

Risiko für einen Übergang in eine bösartige Erkrankung

Bei einer MGUS mit Schwerketten-Immunglobulinen beträgt das Risiko für einen Übergang in ein Multiples Myelom oder in ein anderes B-Zell-Lymphom ca. 1-1,5% pro Jahr, während bei einer MGUS mit Leichtketten-Immunglobulinen das Risiko für einen solchen Übergang lediglich ca. 0,3% pro Jahr beträgt.

Das Risiko bleibt auch nach mehr als 3 Jahren unverändert bestehen. Selbst nach Jahrzehnten kann es noch zu einem Übergang kommen. Das Risiko ist allerdings nicht bei allen Betroffenen gleich hoch. Der wichtigste Risikofaktor ist die Höhe des M-Protein-Wertes.

Tab. 3: Risikofaktoren für einen rascheren Übergang der MGUS in eine bösartige Erkrankung

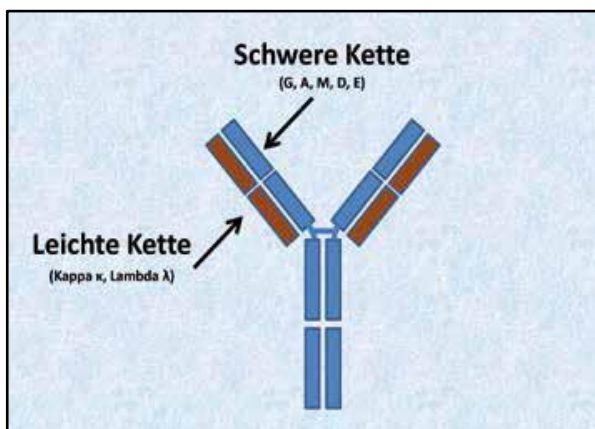
Risikofaktoren für einen rascheren Übergang der MGUS in eine bösartige Erkrankung
• Monoklonales Protein ≥ 15 g/l
• Quotient der freien Kappa- und Lambda-Leichtketten im Serum außerhalb des Normbereichs (<0,26/>1,65 bzw. <0,37/>3,1 bei Nierenschwäche)
• Nicht-IgG MGUS

Beim Nachweis aller drei Risikofaktoren (Tab. 3) wird von einer Hochrisiko-MGUS gesprochen. Bei diesen Personen liegt die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer bösartigen Erkrankung nach 20 Jahren bei über **50%**, bei MGUS-Patienten ohne diese Risikofaktoren lediglich bei **5%**.

Wird nur der M-Protein-Wert betrachtet, beträgt bei einem Wert unterhalb von 15 g/l das Risiko für einen Übergang in ein Multiples Myelom oder anderes malignes Lymphom nach 10 Jahren **6,1%**. Liegt der Wert bei ≥ 15 g/l, beträgt das Risiko **16,5%**.

Grundsätzlich muss auch bei einem Anstieg des M-Proteins und einer Zunahme des Knochenmarkbefalls durch Plasmazellen ein hohes Risiko für einen Übergang angenommen werden. Ebenso ist ein Abfall der normalen Immunglobuline oder der Nachweis von Herden im Knochenmark in der Magnetresonanztomografie (MRT) mit einem deutlich rascheren Auftreten eines Übergangs verbunden.

Abb. 1: Molekulare Struktur eines Antikörpers



Klinische Bedeutung

Die Definition der MGUS beinhaltet zwar Symptomfreiheit, dennoch kann eine MGUS **potenziell** mit bestimmten anderen Erkrankungen und mit erhöhten Risiken einhergehen, von denen die relevantesten im Folgenden aufgeführt sind. Die Diagnose MGUS erfordert daher eine sorgfältige Abklärung und eine an das Risiko angepasste Überwachung des Patienten.

- In seltenen Fällen führt das M-Protein, selbst in sehr geringen Mengen, zu Organfunktionsstörungen. Ursächlich hierfür sind Einlagerungen von monoklonalen Leichtketten, die prinzipiell in allen Organen

auftreten können (sog. Leichtketten-Amyloidose).

- In seltenen Fällen kommt es bei Vorliegen einer MGUS zu einer Beeinträchtigung des peripheren Nervensystems, die sich in Form von Gefühls- und Funktionsstörungen sowie Schwäche äußern kann.
- Kommt es im Rahmen einer MGUS zu einer Nierenfunktionsstörung, wird von einer „Monoklonalen Gammopathie Renaler Signifikanz“ gesprochen. Das Risiko hierfür ist bei der Leichtketten-MGUS im Vergleich zur Schwerketten-MGUS erhöht.
- Eine MGUS kann mit einer Auflösung roter Blutkörperchen (Hämolyse) und anderen Autoimmun-Erscheinungen einhergehen.
- Aufgrund einer Verminderung der normalen Immunglobuline und von Immunzellen ist bei Personen mit MGUS das Risiko zweifach erhöht, eine bakterielle oder virale Infektion zu bekommen.
- Personen mit MGUS haben ein erhöhtes Risiko für eine Osteoporose (Knochen-schwund) oder für Knochenbrüche.
- Personen mit MGUS haben ein um den Faktor 2-8 erhöhtes Risiko, eine Akute Myeloische Leukämie (AML), eine Myelodysplastische Neoplasie (MDS) oder eine Polycythaemia vera (PV) zu entwickeln, auch das Risiko für das Auftreten eines nicht-hämatologischen Tumors ist um den Faktor 1,5 erhöht.
- Darüber hinaus besteht bei Personen mit MGUS ein etwa um den Faktor 2-3 erhöhtes Risiko für eine tiefe Beinvenenthrombose oder eine Lungenembolie.

Vorbeugende Maßnahmen und Therapie

Um der erhöhten Infektionsgefahr entgegenzuwirken, sollte ein Impfschutz analog der Empfehlungen des Robert-Koch-Instituts (RKI), konsequent durchgeführt werden. Insbesondere Impfungen gegen Grippe, Covid-19, RSV und Pneumokokken sollten wahrgenommen werden. Bei langen Flug- oder Bus-Reisen sowie bei längerer Bettruhe (z.B. nach Operationen) sind Maßnahmen zur Vorbeugung von Thrombosen sinnvoll. Eine Therapie ist bei beschwerdefreien Personen mit einer MGUS **nicht** erforderlich.

Regelmäßige Kontrollen

Wenn die initiale Diagnostik eine MGUS bestätigt hat, sollte eine erneute Kontrolle nach 6 Monaten erfolgen, um einen raschen Anstieg des Paraproteins auszuschließen und die weitere Verlaufskontrolle nach der Risiko-Einstufung des MGUS auszurichten:

- Ohne Risikofaktoren (IgG, M-Protein <15g/l, normales Verhältnis der freien Leichtketten): einmal jährlich oder alternativ nur bei Beschwerden
- Bei Vorliegen mindestens eines Risikofaktors sowie bei allen Leichtketten-MGUS: einmal jährlich

Ziel der Verlaufskontrollen ist insbesondere, die Entwicklung hin zu einem behandlungsbedürftigen Multiplen Myelom oder einem anderen B-Zell-Lymphom möglichst frühzeitig zu erfassen. Die Verlaufskontrollen bieten zudem die Gelegenheit zu überprüfen, ob sich bei den Betroffenen eine begleitende Erkrankung, wie z.B. eine Leichtketten-Amyloidose, entwickelt.

Autorenkontakt

Prof. Dr. Hermann Einsele, Prof. Dr. Martin Kortüm, Prof. Dr. Leo Rasche (Universitätsklinikum Würzburg), Prof. Dr. Stefan Knop (Klinikum Nürnberg)
E-Mail: einsele_h@ukw.de

Erläuterungen zu Fachwörtern und Abkürzungen

Differentialblutbild:

Bestimmung des Anteils der verschiedenen Unterformen der weißen Blutkörperchen

Eiweißelektrophorese:

Untersuchung, bei der Eiweiße aufgetrennt werden, z.B. im Serum oder im Urin

FLC-Quotient:

Der Free Light Chain Quotient beschreibt das Verhältnis von Kappa- zu Lambda-Leichtketten und wird beim Multiplen Myelom sowie verwandten Krankheitsbildern zur Kontrolle der Krankheitsaktivität eingesetzt.

GFR:

Die Glomeruläre Filtrationsrate bezeichnet die Menge an Primärharn, die von den Nierenkörperchen beider Nieren pro Zeiteinheit filtriert wird. Die GFR ist für die Abschätzung der Nierenfunktion die wichtigste Größe.

Immunfixation:

Mithilfe der Immunfixation kann der im Rahmen einer Eiweißelektrophorese festgestellte M-Protein-Typ weiter abgeklärt werden.

Immunglobuline:

Eiweißstoffe, die als Antikörper in Blut, Gewebeflüssigkeiten und Körpersekreten der körpereigenen Abwehr dienen. Immunglobuline sind monoklonal, wenn sie von den Abkömmlingen einer einzigen Plasmazelle gebildet werden und dadurch völlig identisch sind.

Leichtketten-Amyloidose (AL-Amyloidose):

Bei der Leichtketten-Amyloidose produzieren krankhafte (monoklonale) Plasmazellen im Knochenmark strukturell veränderte Leichtketten. Diese zirkulieren im Blut und werden im Verlauf von Monaten bis Jahren in Form von „Amyloid“-Fibrillen im Körper abgelagert. Dies kann zu schweren Organfunktionsstörungen führen.

Lymphozyten:

Unterart weißer Blutkörperchen

monoklonal:

siehe Immunglobuline und Zellklon

M-Protein:

das von krankhaft veränderten Plasmazellen produzierte monoklonale Eiweiß, auch Paraprotein genannt

Plasmazellen:

spezialisierte B-Lymphozyten, die Antikörper bilden

Serum:

flüssiger Bestandteil des Blutes, abzüglich der Gerinnungsfaktoren

Zellklon:

Zellen, die alle von einer einzigen Mutterzelle abstammen und somit alle die gleichen Eigenschaften haben