

Die Bestimmung der Freien Leichtketten im Blut: Klinische Bedeutung beim Multiplen Myelom (Plasmozytom) und anderen Monoklonalen Gammopathien

Was sind Freie Leichtketten?

Vor etwa 150 Jahren beschrieb der englische Arzt und Chemiker Henry Bence Jones (1813-1873) erstmals bestimmte Eiweißkörper (Proteine) im Urin, die nach ihm „Bence-Jones-Eiweiße“ genannt wurden. Erst ca. 120 Jahre später erkannte man, dass es sich bei den Bence-Jones-Eiweißen um freie Leichtketten handelt. Aufgrund dieser Historie findet man auch heute noch die Bezeichnung „Bence-Jones-Eiweiß“ für freie Leichtketten im Urin. Freie Leichtketten werden von bestimmten Zellen des Immunsystems, den Plasmazellen, gebildet. Ihre Hauptaufgabe ist die Produktion von Antikörpern zur Immunabwehr. Antikörper werden auch als Immunglobuline (Ig) bezeichnet. Sie bestehen aus zwei identischen schweren Ketten und zwei identischen leichten Ketten. Bei den schweren Ketten gibt es fünf verschiedene Arten: IgG, IgA, IgM, IgD und IgE und bei den leichten Ketten zwei („Kappa“ oder „Lambda“). In jedem Immunglobulin-Molekül sind die beiden schweren und leichten Ketten immer vom selben Typ (vgl. Abb.1). Bei jedem Menschen liegen geringe Mengen an freien Leichtketten im Blut vor, die nicht in den Immunglobulinen gebunden sind, da die leichten Ketten im Überschuss gebildet werden (vgl. Abb. 2). Das Verhältnis der freien Leichtketten Kappa/Lambda zueinander beträgt normalerweise ca. 1 : 1,6.

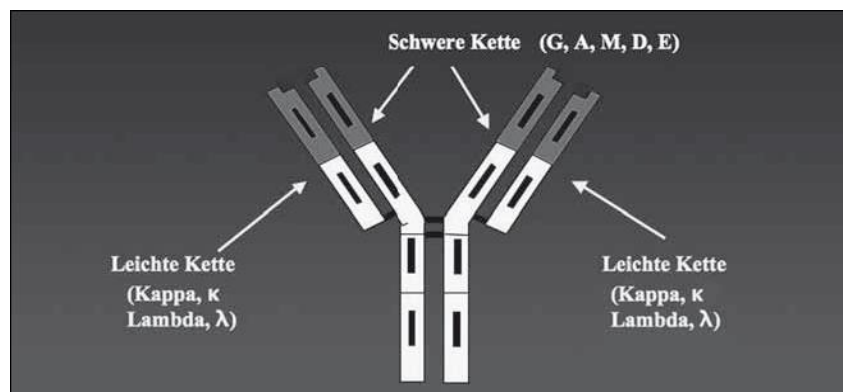


Abb. 1: Molekulare Struktur eines Immunglobulins
(mit freundlicher Genehmigung von AR Bradwell)

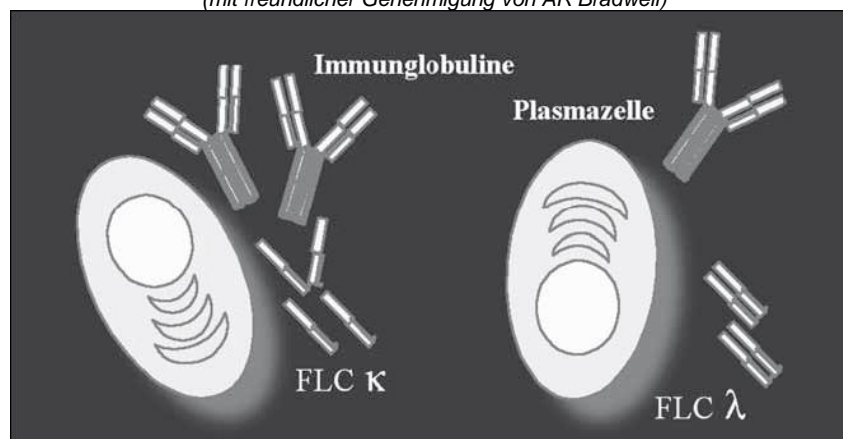


Abb. 2: Produktion von vollständigen Immunglobulinen und freien Leichtketten (FLC) durch Plasmazellen (mit freundlicher Genehmigung von AR Bradwell)

Stoffwechsel der freien Leichtketten

Die freien Leichtketten werden aufgrund ihrer geringen Größe von den Nieren gefiltert, zurück resorbiert und verstoffwechselt, d.h. sie werden in ihre Einzelbausteine zerlegt und anderen Stoffwechselwegen wieder zugeführt. Der Organismus sorgt so dafür, dass keine größeren Eiweißmengen im Urin verloren gehen. Beim gesunden Menschen werden ca. 500 Milligramm freie Leichtketten pro Tag produziert. Eine intakte Niere kann pro Tag 10-30 Gramm Moleküle resorbieren, was eine sehr große Menge ist. Daher gelangen beim gesunden Menschen keine freien Leichtketten in den Urin. Demzufolge muss die Konzentration an freien Leichtketten im Blut erst sehr stark ansteigen – wie oftmals bei Monoklonalen Gammopathien - bevor die Resorptionskapazität der Niere überschritten wird und die freien Leichtketten auch in den Urin ausgeschieden werden. Man spricht dann von einer so genannten „Überlaufproteinurie“.

Monoklonale Gammopathien

Bei Monoklonalen Gammopathien liegen krankhaft veränderte Plasmazellen vor, die sich unkontrolliert vermehren. Die gebildeten Zellen sind identisch (monoklonal), da sie alle von derselben Plasmazelle abstammen. Der Begriff „Gammopathie“ bezeichnet eine abnorme Eiweißerhöhung. Eine Monoklonale Gammopathie ist also die Erhöhung eines von einer monoklonalen Zellgruppe stammenden Immunglobulins. Zu den Erkrankungen, die mit einer Monoklonalen Gammopathie einhergehen, gehören:

- das Multiple Myelom (Plasmozytom)
- die „AL-Amyloidose“
- die „Leichtkettenablagerungskrankheit“
- die „Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz“ (MGUS)

Bei den meisten Monoklonalen Gammopathien werden in großen Mengen monoklonale Moleküle desselben Typs produziert. Dies können monoklonale, vollständige Immunglobuline und/oder monoklonale freie Leichtketten sein, die in das Blut freigesetzt werden. Das Kappa-Lambda-Verhältnis liegt bei monoklonalen Gammopathien oft außerhalb des Normbereichs von ca. 1 : 1,6.

Das Multiple Myelom (Plasmozytom) lässt sich in verschiedene Untergruppen aufteilen. Die größte Gruppe bildet das Multiple Myelom mit vollständigem Immunglobulin (ca. 80%). Neben dem vollständigen Immunglobulin werden in den meisten Fällen auch freie Leichtketten gebildet. Ca. 15% aller Multiplen Myelome - die sog. Leichtketten - bzw. Bence-Jones-Myelome – produzieren ausschließlich freie Leichtketten. Bei den restlichen 1-5% der Myelome ist mit der Standarddiagnostik kein oder nur sehr wenig monoklonales Eiweiß nachweisbar – in diesen Fällen spricht man von „nonsekretorischen“, „asekretorischen“, „hyposekretorischen“ oder „oligosekretorischen“ Myelomen.

Die AL-Amyloidose ist durch eine Ablagerung monoklonaler freier Leichtketten in Form von „Amyloid“ gekennzeichnet. Häufig betroffen sind Herz, Niere, Haut, Leber und das periphere Nervensystem mit entsprechenden Folgestörungen. Bei der Leichtkettenablagerungskrankheit werden, wie der Name schon sagt, ebenfalls Leichtketten im Gewebe abgelagert, wobei hier allerdings kein Amyloid nachgewiesen werden kann. Die „Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz“ (MGUS) ist die häufigste Plasmazellstörung. Die Anzahl der Betroffenen mit dieser Veränderung nimmt mit dem Alter zu. Pro Jahr entwickelt etwa 1% der MGUS Patienten eine maligne Erkrankung, überwiegend ein Multiples Myelom.

Wie werden die freien Leichtketten bestimmt?

Die quantitative Bestimmung der freien Leichtketten im Blut mittels eines sehr empfindlichen Tests (Freelite™) ist seit 2001 möglich. Vor der Verfügbarkeit dieses Tests war der Nachweis der freien Leichtketten nur mit elektrophoretischen Untersuchungsmethoden, wie der sog. „Immunfixation“, möglich. Dazu musste insbesondere der 24-Stunden-Urin gesammelt, konzentriert und untersucht werden, da die freien Leichtketten bei intakter Nierenfunktion rasch resorbiert und nur dann im Urin ausgeschieden werden, wenn die Resorptionskapazität der Niere überschritten wurde. Mit dem Freelite-Test ist nun ein frühzeitigerer Nachweis der freien Leichtketten unabhängig von der Nierenfunktion und in geringen Konzentrationen möglich. Der Test hat daher auch Eingang in internationale Richtlinien zur Diagnostik und Therapie Monoklonaler Gammopathien gefunden.

Klinischer Stellenwert der Bestimmung freier Leichtketten im Blut bei verschiedenen Monoklonalen Gammopathien

Leichtketten- und Nonsekretorisches Myelom

Die Diagnostik und die Verlaufskontrolle des Nonsekretorischen und des Leichtketten-Myeloms sind mit den bisherigen Labormethoden häufig nicht möglich oder erschwert, da die geringen Konzentrationen des monoklonalen Eiweißes mit herkömmlichen Methoden nicht nachweisbar sind bzw. die

Nachweisgrenze für freie Leichtketten im Urin aufgrund der Nierenfunktion nicht immer überschritten wird. Dagegen ermöglicht der Freelite-Test im Blut eine frühzeitigere Diagnose sowie eine bessere Verlaufs- und Therapiekontrolle.

AL-Amyloidose/Leichtkettenablagerungskrankheit

Auch bei der AL-Amyloidose sowie der Leichtkettenablagerungskrankheit mit meist sehr geringen Konzentrationen an freien Leichtketten ist ein Nachweis mit den Standardmethoden häufig nicht möglich. Eine Arbeit aus dem Jahr 2003 zeigt Daten von 262 AL-Amyloidose Patienten: Während die freien Leichtketten mit elektrophoretischen Methoden nur bei 79% nachweisbar waren, gelang dies mit dem Freelite-Test in 98% der Fälle. Weiterhin zeigte die Studie, dass eine durch die Behandlung erreichte Verminderung der freien Leichtketten im Blut von mehr als 50% mit einer günstigeren Überlebensprognose der Patienten assoziiert war.

Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)

Eine Studie mit 1.148 Patienten zeigte, dass bei einem anormalen Kappa/Lambda-Verhältnis der freien Leichtketten eine Entwicklung zum Multiplen Myelom deutlich häufiger war. Das Kappa/Lambda-Verhältnis dient neben der monoklonalen Eiweißmenge und dem Immunglobulintyp der Risikobewertung bei MGUS.

Multiplenes Myelom mit vollständigem Immunglobulin

Beim Multiplen Myelom mit vollständigem Immunglobulin **reichen in der Regel die Standardmethoden für die Diagnostik aus.** Für die Beurteilung des Therapieansprechens hingegen kann die Bestimmung der freien Leichtketten im Blut hilfreich sein. Aufgrund der kurzen Verweildauer der freien Leichtketten im Blut (Halbwertszeit: zwei bis sechs Stunden) wird ein Therapieansprechen wesentlich früher angezeigt als mittels vollständigem Immunglobulin, vgl. Abb. 3 (Halbwertszeit von IgG ca. 20 Tage, von IgM ca. 10 Tage, von IgA ca. 5-6 Tage, von IgD ca. 3 Tage und von IgE ca. 2 Tage). Änderungen der Tumormasse und -aktivität spiegeln sich zeitnah in der Konzentration an freien Leichtketten im Blut wieder. Darüber hinaus ist die Normalisierung des Verhältnisses zwischen den Kappa- und Lambda-Ketten ein Kriterium der sog. „stringenten kompletten Krankheitsrückbildung“, die als neue Kategorie mit in die „Internationalen Response Kriterien“ für das Multiple Myelom aufgenommen wurde.

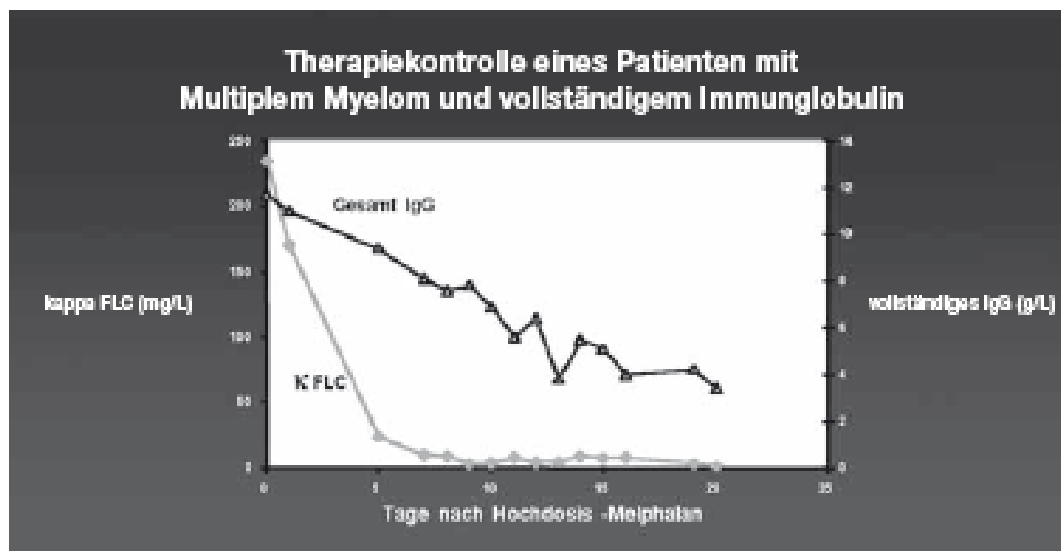


Abb. 3: Der deutlich raschere Abfall der freien Leichtketten im Vergleich zu vollständigem Immunglobulin ermöglicht eine zeitnahe Beurteilung des Therapieansprechens. (Pratt G. et al. Leuk & Lymph 2006; 47 21-28)

[Die inhaltliche Richtigkeit des Beitrags wurde bestätigt von Prof. Dr. Mohammad Reza Nowrousian, Universitätsklinikum Essen, Innere Klinik und Poliklinik, Westdeutsches Tumorzentrum, Hufelandstr. 55, 45122 Essen. - FREELITE™ ist ein eingetragenes Warenzeichen der Firma „The Binding Site Ltd“, Birmingham (UK).]