

Multiples Myelom

Geldrollen und Phosphat

Dr. med. Alessa Fischer^a, Dr. med. René Roth^a, Dr. med. Cornelia Schreiber^b, KD Dr. med. Sonia Frick^a, Prof. Dr. med. Alain Rudiger^a^a Medizinische Klinik, Spital Limmattal, Schlieren; ^b Medizinische Klinik, Fachbereich Hämatologie, Spital Limmattal, Schlieren

Hintergrund

Die Hyperphosphatämie ist eine wichtige, aber eher seltene Elektrolytstörung. Als Ursachen kommen eine verminderte renale Elimination (Niereninsuffizienz, Hypoparathyreoidismus), eine akute Phosphatfreisetzung durch Zelllyse beim Tumorlyse-Syndrom, eine Rhabdomyolyse oder eine Hämolyse infrage. Ausserdem kann eine vermehrte exogene Aufnahme ursächlich sein.

Die bedeutendste Ursache einer Erhöhung des Phosphatspiegels ist eine reduzierte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von <20–25 ml/min bei akuter oder chronischer Niereninsuffizienz. Eine seltene Ursache der Hyperphosphatämie stellt die Pseudohyperphosphatämie dar, welche bei Hyperglobulinämien wie beim Multiplen Myelom und noch häufiger bei Morbus Waldenström auftreten kann.

Klinisch führt oft die Abklärung einer Anämie oder einer neu aufgetretenen Niereninsuffizienz oder der Nachweis von Osteolysen (mit oder ohne Fraktur) zur Diagnose des Multiplen Myeloms [1]. Als Folge der grossen Zahl monoklonaler Plasmazellen im Knochenmark kann ein Multiples Myelom zu hohem Paraproteingehalt im Serum und vielfältigen Organdysfunktionen führen. Am häufigsten tritt dabei die Cast-Nephropathie auf, wobei im proximalen Tubulus des Nephrons eine grosse Menge an freien Leichtketten nicht mehr reabsorbiert werden kann, mit Uromodulin ausfällt und zu intratubulären obstruierenden Zylindern mit interstitieller Entzündung und Fibrose führt. Der hohe Paraproteingehalt im Serum kann aber auch, wie in unserem Fall, die Messung laborchemischer Parameter beeinflussen.

Fallbericht

Anamnese, Status und Befunde

Die hausärztliche Zuweisung eines 71-jährigen Patienten erfolgte bei produktivem Husten, progredienter Schwäche, Anämie und erhöhten Entzündungsparametern. Der Patient war bereits acht Monate vor der aktuellen Vorstellung mit einer Lobärpneumonie des rechten

Unterlappens hospitalisiert gewesen. Bei Eintritt auf der Notfallstation präsentierte sich der Patient mit Tachypnoe, respiratorischer Partialinsuffizienz und feinblasigen Rasselgeräuschen über dem rechten Lungenflügel. Computertomographisch erfolgte der Nachweis eines Infiltrates im rechten Mittellappen, weshalb wir erneut eine ambulant erworbene Pneumonie diagnostizierten und eine antibiotische Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure und Clarithromycin einleiteten.

Laborchemisch imponierte bei Eintritt und in den Folgetagen eine hyporegenerative, makrozytäre Anämie, eine spontan erhöhte INR («international normalized ratio»), eine indirekte Hyperbilirubinämie bei normwertigem LDH-(Laktatdehydrogenase-)Spiegel und ein stark erhöhter Gesamtproteinwert von 130 g/l. Ebenfalls lag eine akute Niereninsuffizienz vor mit einem Kreatininwert von 133 µmol/l bei einem Baseline-Kreatininwert von etwa 70 µmol/l (Tab. 1).

Tabelle 1: Laborwerte des Patienten mit Multiplem Myelom

Parameter	Bei Eintritt	Nach zwei Wochen Therapie mit VRD	Normwerte
Hämoglobin (g/l)	68	80	140–175
MCV (fl)	104	100	80–100
MCH (pg)	31	32	26–34
Leukozyten (G/l)	7,7	7,4	4,0–9,8
Thrombozyten (G/l)	179	234	150–400
INR	1,6	–	1,0
aPTT (sec)	41,3	–	25,0–36,5
Harnstoff (mmol/l)	7,0	21,4	2,76–8,07
Kreatinin (µmol/l)	133	160	62–110
Harnsäure (µmol/l)	467	292	202–417
Gesamtbilirubin (µmol/l)	56 (unverdünnt) (1:5 verdünnt: 27)	8 (1:5 verdünnt)	<21
Direktes Bilirubin (µmol/l)	3,4	–	5
Gesamtprotein (g/l)	130	83	64–83
LDH (U/l)	228	132	<250
ASAT (U/l)	51	34	<50
ALAT (U/l)	20	54	<50
Alkalische Phosphatase (U/l)	115	81	40–129
GGT (U/l)	28	76	<60
Natrium (mmol/l)	131	132	135–145
Kalium (mmol/l)	4,1	5,3	3,4–4,5
Albumin-korrigiertes Kalzium (mmol/l)	2,5	2,57	2,20–2,55
Anorganisches Phosphat (mmol/l)	12,34 (unverdünnt) 1,65 (1:5 verdünnt)	1,63 (unverdünnt)	0,81–1,5

ALAT: Alanin-Aminotransferase; ASAT: Aspartat-Aminotransferase; aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit; GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase; INR: «international normalized ratio»; LDH: Laktat-Dehydrogenase; MCH: mittleres korpuskulares Hämoglobin; MCV: «mean corpuscular volume»; VRD: Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason.

Der besondere Fall

Aufgrund der erhöhten Infektneigung mit bereits zweiter Pneumonie in einem Jahr, Anämie mit mikroskopisch starker Geldrollenbildung der Erythrozyten (Abb. 1), akuter Niereninsuffizienz und stark erhöhtem Gesamtprotein Spiegel stellten wir die Verdachtsdiagnose Multiples Myelom. Die Serumproteindiagnostik ergab eine positive Immunfixation hinsichtlich eines Paraprotein vom Typ IgG (Immunglobulin G) Kappa mit hohem M-Gradienten in der Elektrophorese (71,8 g/l), massiv erhöhtem Gesamt-IgG-Spiegel (93,4 g/l) sowie eine stark erhöhte Konzentration freier Kappa-Leichtketten (1076 mg/l, Kappa/Lambda-Quotient 315). Zudem war das Paraprotein IgG Kappa im Urin nachweisbar (14,4 g/l).

In der Ganzkörper-Computertomographie (Ganzkörper-CT) fanden sich osteolytische Läsionen im rechten Os ilium und in der rechten zwölften Rippe. Die Diagnose Multiples Myelom konnte bei 63% monoklonaler Plasmazellen im Knochenmarkaspirat bestätigt werden, der Infiltrationsgrad in der Histologie betrug etwa 70–80%.

Im Hinblick auf die geplante Therapie wurden als Vergleichswerte vor Therapiestart die Spiegel der Elektrolyte und der von Harnsäure laborchemisch bestimmt (Tab. 1). Dabei fiel der sehr hohe Wert des anorganischen Phosphats im Serum von 12,34 mmol/l auf (Normwert 0,84–1,5 mmol/l), wobei Kalium, Kalzium und Parathormon (PTH) normwertig waren und die geschätzte GFR (eGFR) knapp 50 ml/min betrug. Der Patient zeigte ausserdem keine klinischen Zeichen einer Hyperphosphatämie, die jenen der Hypokalzämie (Tetanie, Nausea, Diarrhoe oder epileptische Anfälle) entsprechen würden, da bei hohem Phosphatspiegel Kalziumphosphat ausfällt und der Serumkalziumwert entsprechend sinkt.

Bei unserer Recherche stiessen wir auf Fallberichte von Pseudohyperphosphatämien bei Patienten mit Multiplem Myelom. Bei sehr hohen Paraproteinnengen im Serum kann es mit gängigen Analysegeräten zu Interferenzen kommen und als Folge falsch hohe Messwerte ausweisen [2–4]. Nach einer 1:5-Verdünnung der Probe konnte man einen immer noch erhöhten, aber realen Wert des anorganischen Phosphats von 1,65 mmol/l messen. Zusätzlich erfolgte eine Proteinausfällung der unverdünnten Probe mit 20%iger Sulfosalicylsäure, wodurch ebenfalls normwertige Phosphatspiegel gemessen werden konnten. Der erhöhte Bilirubinwert wurde ebenfalls in einer 1:5-Verdünnung gemessen, wodurch sich der Wert von 39 µmol/l auf 27 µmol/l senkte.

Therapie und Verlauf

Beim Vorliegen von Endorganschäden hinsichtlich der SLiM-CRAB-Kriterien ist die The-

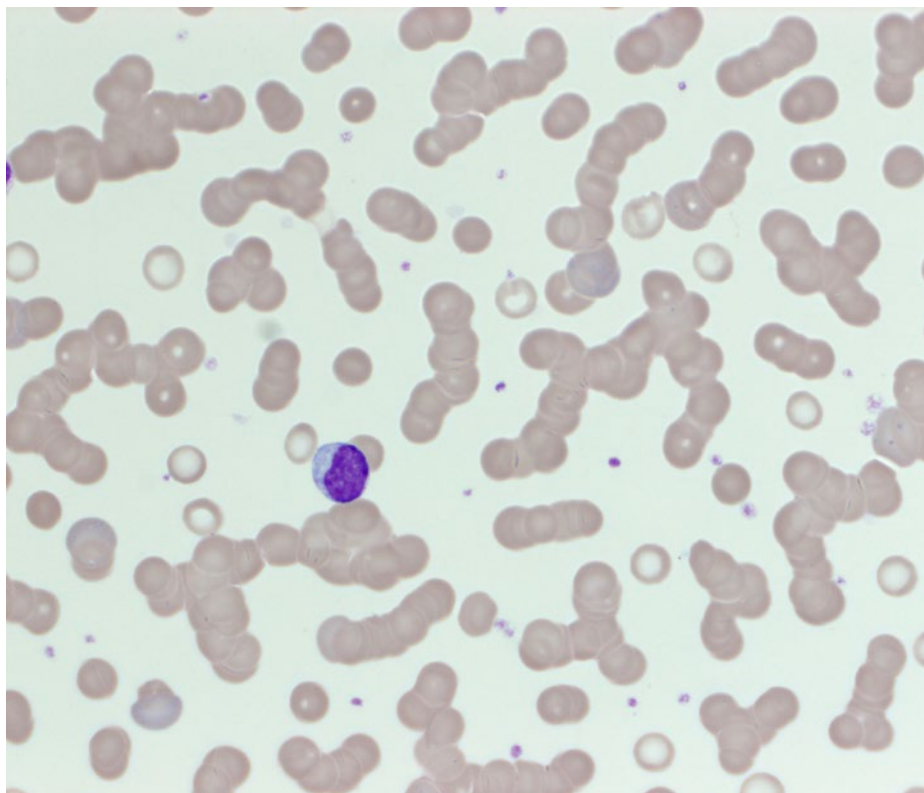


Abbildung 1: Anordnung der Erythrozyten in reversiblen Ketten (Pseudoagglutination, «Geldrollenbildung»). Hämatoylin-Eosin-Färbung, 40-fache Vergrösserung.

rapieindikation bei einem Multiplen Myelom gegeben. CRAB steht dabei für «calcium» (Hyperkalzämie >2,75 mmol/l), «renal insufficiency» (Verschlechterung der Nierenfunktion mit eGFR <40 ml/min oder Serum-Kreatininwert >177 µmol/l), «anaemia» (Hämoglobinwert <100 g/l oder 20 g/l unter tiefstem Normalwert) und «bone lesions». SLiM ist das Akronym für «sixty» (>60% klonale Plasmazellen im Knochenmark), «light chain» (Quotient freier Leichtketten 100) und M (Magnetresonanztomographie, «low dose»-CT oder Positronen-Emissions-Tomographie-CT mit Nachweis mindestens einer fokalen osteolytischen Läsion mit einem Durchmesser ≥5 mm). Die neuere Erweiterung um die Bezeichnung SLiM dient dazu, eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS), ein «smoldering myeloma» oder ein Multiples Myelom abzugrenzen [1].

Im vorliegenden Fall erhielt der Patient eine Erstlinientherapie mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRD). Bei den regelmässig erfolgten Blutkontrollen zur Erfassung eines Tumorlyse-Syndroms, welches bei Multiplem Myelom unter VRD in <5% der Fälle auftritt, blieb der verdünnt gemessene Phosphatspiegel stabil. Mit Rückgang des erhöhten Paraproteinwertes war im Verlauf zur Bestimmung des Phosphatwertes keine Verdünnung mehr nötig.

Diskussion

Zur Bestimmung des anorganischen Phosphates mit einem gängigen Analysiergerät (z.B. Roche/Hitachi) wird dem Serum Ammoniummolybdat in schwefelsaurer Lösung als Reagenz hinzugefügt, welches mit anorganischem Phosphat den Ammoniumphosphomolybdat-Komplex bildet. Anschliessend wird im Analysiergerät photometrisch die Konzentration des gebildeten Phosphomolybdates gemessen, welches direkt proportional zur Konzentration des anorganischen Phosphats ist. Liegen nun im Serum hohen Mengen an Paraprotein vor, bilden diese im sauren Milieu Komplexe mit dem Reagenz und fallen aus. Dadurch wird die optische Dichte erhöht, was zu einer vermehrten Absorbierung von ultravioletten Strahlen und demzufolge zu falsch hohen Messwerten führt [5]. Das in unserem Fall initial gemessene Phosphat im Serum mit einem Wert von 12,34 mmol/l liegt weit ausserhalb des validierten Messbereiches des Analysegerätes, sodass bereits vonseiten des Labors das Messergebnis hinterfragt wurde. Solche falsch hohen Messungen treten insbesondere mit Vorliegen von erhöhten IgG-Spiegeln und vermehrt bei sehr hohen Paraproteinnengen im Serum auf, wie dies bei unserem Patienten der Fall war. Historisch treten Pseudohyperphosphatämien erst auf, seit der Phosphomolybdatkomplex direkt gemessen werden kann und nicht wie früher

Serumproben für die Phosphatmessung vor der Analyse deproteiniert werden mussten, um einen Farbumschlag zu erhalten, der dann kolorimetrisch gemessen wurde.

Nicht gänzlich ausgeschlossen ist ausserdem, dass das positiv geladene monoklonale Protein selbst exzessiv Phosphat bindet. Dagegen spricht allerdings, dass Pseudohyperphosphatämien auch bei Hyperlipidämien auftreten können und die Deproteinierung des Serums vor Hinzufügen des Reagenz zu regelrechten Messwerten führt. Fallen nun – wie im vorliegenden Fall – falsch hohe Messwerte auf, können diese korrigiert und der reale Wert kann evaluiert werden, indem vor der Analyse das Serum entweder verdünnt wird (1:5 wie in unserem Beispiel) oder die Paraproteine durch Säure (in unserem Fall mit 20%iger Sulfosalicylsäure) deproteiniert werden.

Pseudohyperphosphatämien normalisieren sich in Korrelation mit sinkender Proteinlast im Serum. Akute reale schwere Hyperphosphatämien können jedoch nur mittels Hämodialyse behoben werden. Bei chronischer Hyperphosphatämie wird eine phosphatarme Ernährung sowie die Einnahme von Phosphatbindern oder Kalziumacetat-Tabletten empfohlen.

Eine «Geldrollenbildung» der Erythrozyten, also eine Pseudoagglutination (Abb. 1), kann auftreten, wenn im Plasma hohe Proteinmengen vorhanden sind, welche die negative Ladung der Erythrozyten neutralisieren und so eine Annäherung der Erythrozyten aneinander und damit eine Kettenbildung (Geldrollenstruktur) ermöglichen. Mögliche Ursache ist das Paraprotein bei Multiplem Myelom oder Morbus Waldenström, aber auch Fibrinogen bei Infektionen oder eine Kollagenose. Dieser Prozess ist reversibel.

Zusammenfassend kann konstatiert werden, dass bei Erkrankungen mit erhöhtem Paraproteinwert im Serum und einer isolierten Hyperphosphatämie ohne sonstige Hinweise auf eine Tumolyse (normwertige Kalzium-, Kalium- und Harnsäurespiegel) oder eine schwere Niereninsuffizienz an die Möglichkeit eines falsch hohen Messwertes zu denken ist.

Korrespondenz

Alessa Fischer
Medizinische Klinik
Spital Limmat
Urdorferstrasse 100
CH-8952 Schlieren
alessa.fischer@usz.ch



Alessa Fischer
Medizinische Klinik, Spital Limmat,
Schlieren

Das Wichtigste für die Praxis

- Das Multiple Myelom ist eine maligne hämatologische Erkrankung, an die man bei Hyperkalzämie, verschlechterter Nierenfunktion, Anämie und pathologischen Frakturen (also bei Erfüllen der CRAB-Kriterien) sowie bei erhöhter Infektneigung denken muss.
- Beim Vorliegen von unplausibel hohen Phosphatwerten muss an eine Paraproteinämie gedacht und ein Blutausschick angefertigt werden.
- Liegt im Blutausschick eine «Geldrollenbildung» der Erythrozyten vor, kann dies bereits vor Eintreffen der Resultate der Immunfixation hinsichtlich Paraprotein vom Typ IgG Kappa ein Hinweis auf das Vorliegen eines Multiplen Myeloms sein.
- Paraproteine können auch mit der Bestimmung anderer Laborwerte interferieren, sodass ein Nachmessen mit adäquaten Methoden sinnvoll sein kann.

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Verdankung

Die Autorinnen und Autoren danken Frau Barbara Grossrieder, Labor Spital Limmat, und Frau Dr. med. Corinne Widmer, Klinik für Onkologie und Hämatologie, Universitätsspital Zürich, für die Laboranalyse respektive für das Bildmaterial.

Disclosure Statement

Die Autorinnen und Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Samaras P, Bargetzi M, Betticher DC, Driessen C, Duchosal MA, Heim D, et al. Updated recommendations for diagnosis and treatment of plasma cell myeloma in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2019;149:w20031.
- 2 Kritmetapak K, Dumrongsukit S, Jinchai J, Wongprommek P. Pseudohyperphosphatemia in a patient with relapsed multiple myeloma after bone marrow transplantation: A case report. *Clin Case Rep.* 2019;7(7):1426–9.
- 3 Boud'hors C, Le Gallo M, Orvain C, Larcher F, Gardembas M, Augusto JF, Demiselle J. Hyperphosphatemia and multiple myeloma: Keep calm and control first. *Am J Med.* 2020;133(5):e197–8.
- 4 Mavrikakis M, Vaiopoulos G, Athanassiades P, Antoniadis L, Papamichael C, Dimopoulos MA. Pseudohyperphosphatemia in multiple myeloma. *Am J Hematol.* 1996;51(2):178–9.
- 5 Smogorzewska A, Flood JG, Long WH, Dighe AS. Paraprotein interference in automated chemistry analyzers. *Clin Chem.* 2004;50(9):1691–3.