



Eine Entität mit Konsequenzen: Die paraproteinämische Neuropathie

Priv.-Doz. Dr. med. Dr. rer. nat. Mark Stettner, Essen

Zusammenfassung

Eine Paraproteinämie tritt häufig bei lymphoproliferativen Erkrankungen auf und kann einer Polyneuropathie Vorschub leisten. Die häufigste Form der paraproteinämischen Neuropathie ist die MAG-Neuropathie (MAG, engl. anti-myelin-associated glycoprotein), bei der die Ablagerung klonaler Immunglobuline die Myelinscheiden peripherer Nerven schädigt. Die MAG-Neuropathie tritt häufig bei einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder dem Multiplen Myelom (MM) auf.

Weitere bedeutsame Neuropathien mit Paraproteinämie sind CANOMAD, das POEMS-Syndrom und die AL-Amyloidneuropathie. Bei diesen Neuropathien sind in der Regel spezifische Antikörper nachweisbar. Eine Variante, bei der sich zwar Paraprotein, aber keine spezifischen Antikörper detektieren lassen, ist die DADS-Neuropathie.

Die Therapie dieser Krankheitsbilder orientiert sich an den Empfehlungen für die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP), bei der Kortikosteroide, intravenöse Immunglobuline und eine therapeutische Plasmaseparation zum Einsatz kommen. Jedoch spricht etwa die Hälfte aller Patienten mit paraproteinämischen Polyneuropathien auf diese Therapien nicht an. Spezifische und kausale Immuntherapien befinden sich aktuell in der Entwicklung.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die Zusammenhänge zwischen Paraproteinämie und Neuropathie,
- ✓ die wichtigsten Formen der paraproteinämischen Neuropathie,
- ✓ das diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf eine paraproteinämische Neuropathie,
- ✓ die aktuell empfohlenen sowie die wichtigsten innovativen Therapieoptionen bei paraproteinämischen Neuropathien.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (E-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de



PARAPROTEINÄMIE UND NEUROPATHIE

Der Begriff Paraproteinämie bezeichnet das Auftreten von Paraprotein im Blut (monoklonale Gammopathie). Paraproteine sind Immunglobuline oder Immunglobulinfragmente (freie leichte oder schwere Ketten), die von entarteten monoklonalen B-Zellen produziert werden und meist keine spezifische Antikörperfunktion besitzen [1].

Eine Paraproteinämie ist bei den folgenden Erkrankungen zu finden:

- Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)
- Multiples Myelom (MM)
- Immunozytom (Morbus Waldenström)
- Leichtkettenmyelom
- AL-Amyloidose
- Lymphatische Leukämien

Die Prävalenz einer Paraproteinämie steigt mit dem Lebensalter. Bei bis zu 10 % aller über 80-Jährigen ist ein Paraprotein nachweisbar [2]. Der Nachweis von Paraprotein im Blut erfolgt durch:

- Serumeiweißelektrophorese
- Quantitative Immunglobulinbestimmung
- Immunfixation
- Bestimmung der freien Leichtketten im Serum

Die Kombination dieser Untersuchungen detektiert eine Paraproteinämie mit einer Sensitivität von >95 % [3]. Patienten mit einem relevanten Paraprotein sollten hämato-onkologisch vorgestellt werden.

Verschiedene Formen von Polyneuropathien können im Rahmen einer Paraproteinämie auftreten [3]. Bei Verdacht auf eine Polyneuropathie gehören Anamnese, eine klinisch-neurologische Untersuchung und elektrophysiologische Untersuchungen (Elektro-neurografie und Elektromyografie) zur Basisdiagnostik.

Als labormedizinische Basisdiagnostik empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Neurologie die Bestimmung von [4]:

- Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)
- C-reaktives Protein (CRP)
- Differenzialblutbild
- Serumelektrolyte
- Leber- und Nierenwerte
- Immunfixation
- Bence-Jones-Proteine im Urin
- Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH)
- HbA_{1c}
- Vitamin B₁₂

PARAPROTEINÄMIE BEI MGUS

Die MGUS ist die häufigste Ursache für eine Paraproteinämie und ist durch eine klinisch indolente, klonale Plasmazellproliferation ohne Malignitätskriterien und ohne Therapiebedarf charakterisiert. Sie ist jedoch Vorstufe verschiedener maligner lymphoproliferativer Erkrankungen (z. B. MM oder AL-Amyloidose) [5]. Die MGUS weist eine Prävalenz von >5 % in der Population der über 70-Jährigen auf. Sie lässt sich in verschiedene Subtypen unterteilen (● **Tab. 1**). Die MGUS vom Typ IgG ist

MGUS-Subtyp	Diagnosekriterien	Progressionsrisiko	Erkrankung
IgM	■ Klonales Protein im Serum <30 g/l ■ Plasmazellen im Knochenmark <10 % ■ Keine Symptome oder lymphoproliferative Hinweise (z. B. Anämie, Lymphadenopathie, Splenomegalie etc.)	1,5 % pro Jahr bzw. 2 % pro Jahr in den ersten zehn Jahren, dann 1 % pro Jahr	■ Morbus Waldenström ■ Non-Hodgkin-Lymphom ■ AL-Amyloidose ■ selten IgM-Myelom
Non-IgM	■ Klonales Protein im Serum <30 g/l ■ Plasmazellen im Knochenmark <10 % ■ Fehlen der CRAB-Kriterien (Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsionen) oder von lymphoproliferativen Symptomen	1 % pro Jahr	■ Multiples Myelom ■ AL-Amyloidose
Nur Leichtketten	■ Pathologische FLC-Ratio (<0.26/>1.65) ■ Keine schwere Kette in der Immunfixation nachweisbar ■ Plasmazellen im Knochenmark <10 % ■ Klonales Protein im Urin <500 mg/24 Stunden ■ Keine Endorganschäden oder Hinweise auf eine lymphoproliferative Erkrankung	0,3 % pro Jahr	■ Leichtketten-Myelom ■ AL-Amyloidose

die häufigste Ausprägung. Die mittlere Progressionsrate zum Malignom liegt bei etwa 1 % pro Jahr. MGUS-Patienten weisen daher im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung langfristig eine erhöhte Mortalität auf [6]. Das sog. schwelende (engl. smoldering) Multiple Myelom (SMM) gilt als Zwischenstufe zwischen MGUS und MM. Im Gegensatz zum MGUS zeigt sich bei dem SMM eine ausgedehntere Infiltration des Knochenmarkes und eine höhere Paraproteinkonzentration im Blut. Die sog. SLiM-CRAB-Kriterien identifizieren SMM-Hochrisikopatienten und ermöglichen eine rechtzeitige Therapie [7]. Die SLiM-CRAB-Kriterien für MM gelten als erfüllt, wenn eine Plasmazellinfiltration des Knochenmarkes von >10 % besteht und mindestens ein weiteres Zusatzkriterium vorliegt (■ **Tab. 2**).

Prädiktoren einer geringen Progressionsrate (low-risk-MGUS) sind

- ein Paraprotein vom IgG-Typ,
- ein Serumparaprotein <15 g/l und
- eine normwertige freie Leichtketten-Ratio (FLC-Ratio).

Die Grundlage der Therapieindikation bei MM bilden die SLiM-CRAB-Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG). Zur Erfüllung dieser Kriterien muss eine Plasmazellinfiltration von mehr als 10 % und einer der folgenden Aspekte vorliegen:

1. Erhöhter Serumcalciumspiegel >0,25 mmol/l über dem Normwert oder absolut >2,75 mmol/l
2. Niereninsuffizienz: Kreatinin-Clearance <40 ml/min oder Serumkreatininwert >2,0 mg/dl
3. Anämie: Hb-Wert >2,0 g/dl unterhalb des unteren Normwertes oder absolut <10 g/dl
4. Osteolysen
5. Anteil klonaler Plasmazellen im Knochenmark ≥60 %
6. Freie Leichtketten-Ratio (betroffene/nicht betroffene Leichtkette) ≥100 und absolut >100 mg/l (betroffene freie Leichtkette)
7. >1 fokale Läsion (>5 mm) in der Ganzkörper-MRT

Tabelle 1

Subtypen des MGUS; diagnostische Kriterien und Progressionsrisiko; adaptiert nach [9]

Tabelle 2

SLiM-CRAB-Kriterien für die Therapieindikation bei SMM; adaptiert nach [7]

Die empfohlenen Laboruntersuchungen bei Verdacht auf MGUS sind in Tabelle 3 aufgelistet (■ **Tab. 3**). Die initiale Follow-up-Untersuchung sollte nach sechs Monaten erfolgen; anschließend sollte das Follow-up in jährlichen Intervallen erfolgen. Bei MGUS ohne Risikofaktoren (IgG und M-Protein <15 g/l und normale κ/λ -Ratio der freien Leichtketten) kann ggf. auf regelmäßige Kontrollen verzichtet werden; eine Laborkontrolle erfolgt dann nur bei klinischer Symptomatik [8].

1. Blutbild einschließlich Differenzialblutbild
2. Elektrolyte (Natrium, Kalium, Calcium)
3. Nierenretentionsparameter (Kreatinin einschließlich berechneter GFR, Harnstoff)
4. Gesamteiweiß und Albumin im Serum
5. β_2 -Mikroglobulin
6. Serumeiweißelektrophorese
7. Immunglobuline (IgG, IgA, IgM) quantitativ
8. Immunfixation im Serum
9. Freie κ - und λ -Leichtketten im Serum quantitativ einschließlich Berechnung des Quotienten
10. Qualitativer Test auf Eiweiß im Urin

MAG-NEUROPATHIE

Als häufigste gut definierte paraproteinämische Neuropathie gilt die MAG-Neuropathie, die in Zusammenhang mit IgM-MGUS auftritt. Es handelt sich um eine demyelinisierende Neuropathie, bei der es zur Ablagerung von IgM-Antikörpern kommt, die gegen das Myelin-assoziierte Glykoprotein gerichtet sind. Die MAG-Neuropathie zeigt meist einen charakteristischen Phänotyp mit distal betonter sensomotorischer Beteiligung der Hände und Füße, was sich in Tremor und Ataxie äußert. Die Nervenleitgeschwindigkeit ist in aller Regel verlangsamt mit verlängerten distal motorischen Latenzen [2]. Ein hochtitriger MAG-Antikörper ist wegweisend für die Diagnosestellung. Mithilfe der Elektronenmikroskopie lässt sich die für das Krankheitsbild typische Aufspaltung von Myelinscheiden nachweisen (■ **Abb. 1**). Die Elektronenmikroskopie gilt jedoch als aufwendig und artefaktanfällig. Sie wird daher in nur wenigen Kliniken in Deutschland hochstandardisiert durchgeführt.

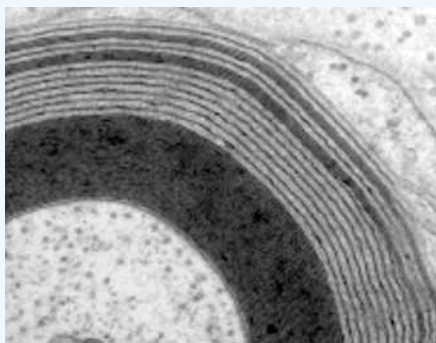


Abbildung 1

Typische Myelinscheiden-aufspaltung, nachgewiesen aus einer Suralisbiopsieprobe eines Patienten mit MAG-Neuropathie

Gemäß Leitlinienempfehlung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) kann die MAG-Neuropathie analog zur chronisch inflammatorischen demyelinisierenden Polyradikuloneuropathie (CIDP) behandelt werden, was den Einsatz von intravenösen Immunglobulinen (IVIg), Kortikosteroiden oder Plasmapherese einschließt [10]. Allerdings sprechen IgM-assoziierte Neuropathien im Vergleich zur CIDP meist schlechter auf diese Therapien an. Eine kleine randomisierte kontrollierte Studie

sowie unkontrollierte Studien belegen eine moderate Wirksamkeit für den Anti-CD20-Antikörper Rituximab bei MAG-Neuropathie; die Behandlung erfolgt allerdings off Label, eine Zulassung für Rituximab besteht bei der MAG-Neuropathie bisher nicht. IVIg und Plasmapherese stellen Therapien der ersten Wahl für die MAG-Neuropathie dar; mit einer zumindest moderaten klinischen Verbesserung ist bei etwa 50 % der Behandelten zu rechnen. Immunglobuline können alternativ auch subkutan verabreicht werden. Experimentell lässt sich mittels Inhibitionsassay eine selektive Entfernung von pathogenen Anti-MAG-Antikörpern erreichen; dieser Ansatz könnte den Grundstein für zukünftige kausale Therapieansätze legen [11].

Die Erkrankung schreitet in der Regel nur langsam voran, und die Prognose ist zumeist gut; als Prädiktoren eines günstigen Verlaufes gelten ein subakuter Symptombeginn und ein prädominant proximales Befallsmuster.

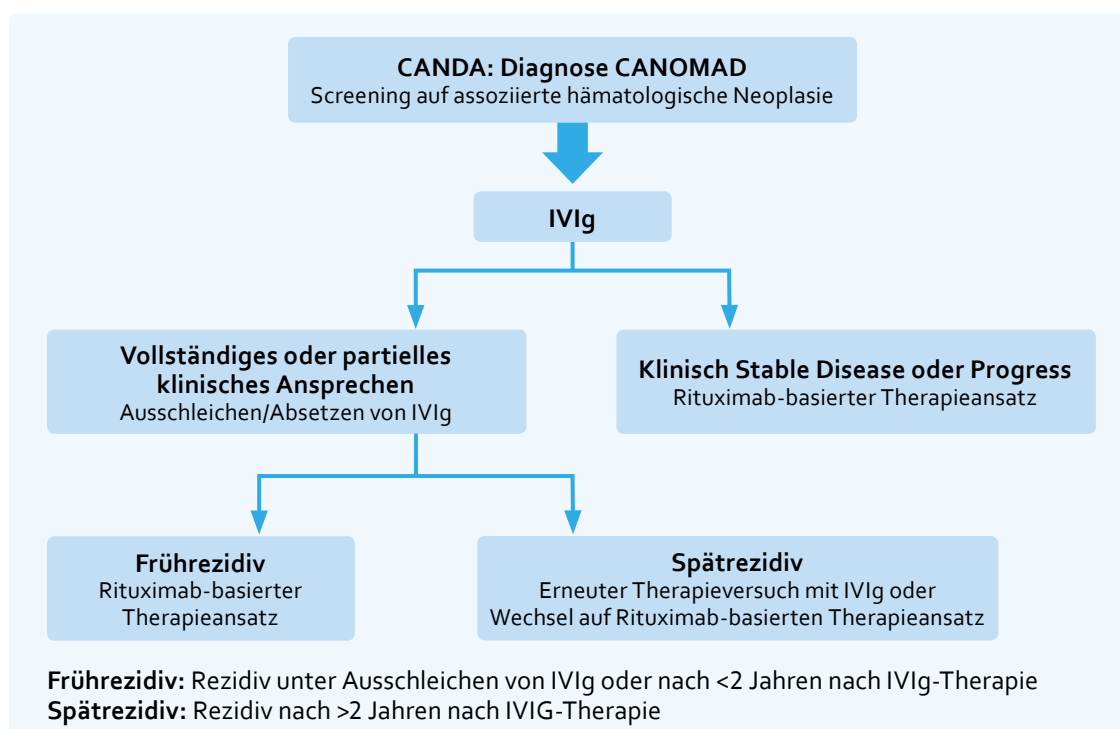
CANOMAD

Andere, seltenere Neuropathien weisen ebenfalls eine Assoziation mit IgM-MGUS auf. Hervorzuheben ist hier CANOMAD; bei dieser Bezeichnung handelt es sich um ein Akronym für

- chronische Ataxie mit Neuropathie,
- Ophthalmoplegie,
- IgM-Paraprotein,
- Kälteagglutinine (engl. cold agglutinins) und
- Disialosyl-Antikörper (Gangliosid-Antikörper).

Eine systematische Beschreibung des Syndroms ist erstmalig im Jahr 2001 von H. J. Willison publiziert worden [12]. Die charakteristischen klinischen Zeichen sind eine Ophthalmoplegie und Ataxie. Die Antikörperdiagnostik und die Bestimmung von Kälteagglutininen aus Serum sind essenziell für die Diagnosestellung. Die Ansprechrate von Patienten mit CANOMAD auf IVIg und Rituximab liegt bei jeweils >50 % [13]. Ein von Le Cann und Kollegen vorgeschlagener Therapiealgorithmus für CANOMAD wird in Abbildung 2 vorgestellt [13] (■ Abb. 2).

Abbildung 2
Therapeutischer Algorithmus für CANOMAD; modifiziert nach [13]



EXKURS: KRYOGLOBULINÄMIE UND NEUROPATHIE

Temperaturabhängige Agglutinine sind bei verschiedenen Erkrankungen vorzufinden und können Ursache für eine Polyneuropathie sein. Kryoglobuline können der IgG- oder IgM-Klasse angehören [14]. Etwa 50 % der Patienten mit Kryoglobulinämie weisen im Verlauf eine Neuropathie auf. Kryoglobulinämien sind häufig mit Vaskulitiden assoziiert, die durch kältepräzipitierende Serumimmunglobuline ausgelöst werden. Zu den charakteristischen Hautsymptomen der Kryoglobulinämie gehören Purpura, Akrozyanose, Nekrosen der Akren sowie das Raynaud-Syndrom (■ **Abb. 3**). In vielen Fällen liegt der Kryoglobulinämie eine chronische Hepatitis C zugrunde; Kryoglobuline kommen jedoch auch gehäuft bei lymphoproliferativen Erkrankungen wie dem MM vor. Die Bestimmung von Kryoglobulinen, Kryofibrinogen und Kälteagglutininen sollte regelhaft im Rahmen der Neuropathiediagnostik erfolgen. Sollte im Rahmen einer Polyneuropathiediagnostik eine Kryoglobulinämie festgestellt werden, ist stets eine weiterführende rheumatologische und hämatologische Abklärung anzuraten. Die Quantifizierung von Kryoglobulinen erfolgt im Kryokrit-Röhrchen nach Wintrobe; die Blutprobe muss warm in das untersuchende Labor versandt werden.

Die Therapie erfolgt durch Behandlung der Grunderkrankung; zudem sind häufig Immunsuppression (z. B. mit Kortikosteroiden) und Plasmapherese indiziert [14].

**Abbildung 3**

Typische Hautphänomene bei Kryoglobulinämie: Livedo reticularis (oben links), Raynaud-Phänomen (rechts oben) und Petechien (rechts sowie links unten)

DADS-NEUROPATHIE

Das Akronym DADS steht für: distale erworbene, demyelinisierende, symmetrische (engl. distal acquired demyelinating symmetric) Neuropathie. Dieses Syndrom ist ebenfalls durch den Nachweis von IgM-Paraprotein charakterisiert; jedoch fehlt bei dieser Neuropathievariante zumeist der Nachweis spezifischer Antikörper. Das klinische Bild ähnelt dem Bild einer CIDP. Die DADS-Neuropathie schreitet in der Regel nur langsam voran. Dennoch kann die Erkrankung unbehandelt langfristig zu signifikanten klinischen Einschränkungen führen. Mit IVIg ist in der Regel ein gutes therapeutisches Ansprechen zu erreichen [15].

POEMS-SYNDROM

Das POEMS-Syndrom ist im Gegensatz zur IgM-assoziierten MAG-Neuropathie mit einer monoklonalen IgA- oder IgG-Expression vergesellschaftet [2]. Das Akronym POEMS steht für

- Polyneuropathie,
- Organomegalie,
- Endokrinopathie oder Ödeme (engl. edema),
- M-Protein und
- Hautveränderungen (engl. skin).

Neben den diagnostischen Hauptkriterien (demyelinisierende Polyneuropathie, monoklonale Plasmazellerkrankung, Castleman-Krankheit, Knochenläsionen und erhöhter Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Spiegel) finden sich als Nebenkriterien bei den Betroffenen häufig Organomegalie, Papillenödem, periphere Ödeme, Endokrinopathie, Thrombozytämie und hyperpigmentierte Hautveränderungen [16]. Die Erkrankung kann neurografisch einer CIDP sehr ähnlich sein. Diese Erkrankung spricht jedoch auf die typische CIDP-Therapie nicht an. Zur Behandlung von Patienten mit POEMS-Syndrom erfolgt eine onkologische Plasmazytomtherapie, ggf. unter Einschluss einer autologen Stammzelltransplantation [2].

AL-AMYLOIDNEUROPATHIE

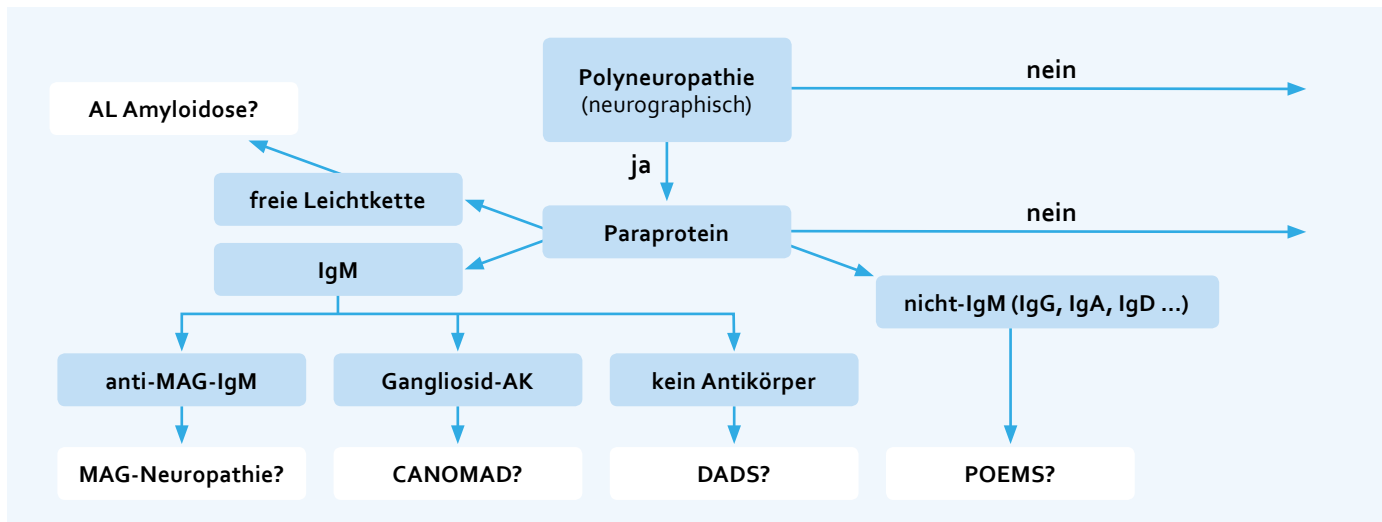
Amyloidosen sind seltene Proteinfaltungskrankheiten, bei denen sich Proteine als unlösliche fibrilläre Aggregate in diversen Organsystemen ablagern. Die AL-Amyloidose (Leichtketten-Amyloidose) ist eine systemische Komplikation monoklonaler Gammopathien. Sie stellt die häufigste Form der Amyloidose dar. Patienten mit AL-Amyloidose zeigen initial meist eine unspezifische Symptomatik. Im weiteren Verlauf kommt es zu Organschädigungen durch Amyloidablagerungen. Häufig sind Herz und Niere betroffen. Die AL-Amyloidneuropathie kann sich initial als Small-Fiber-Neuropathie äußern. Im Verlauf manifestiert sich nicht selten eine schmerzhafte Neuropathie; eine vegetative Beteiligung kommt bei der AL-Amyloidneuropathie ebenfalls häufig vor. Diagnostik und Therapie müssen mit onkologischer Beteiligung erfolgen. Eine Nervenbiopsie (zumeist aus dem Nervus suralis) kann eine Amyloidneuropathie direkt bestätigen; die Diagnose stützt sich auf den histologischen oder elektronenmikroskopischen Nachweis von nervalen Amyloidablagerungen. Diese Verfahren sind jedoch technisch recht anspruchsvoll. Alternativ kann der Nachweis von Amyloidablagerungen anhand Knochenmark-, Bauchfett- oder Speicheldrüsenbiopsie die Diagnose stützen [2].

Die kausale Behandlung hängt von der zugrunde liegenden Erkrankung ab. Eine frühe Diagnose der Erkrankung ist essenziell, da einem Funktionsverlust lebenswichtiger Organe im Frühstadium noch vorgebeugt werden kann [2].

SEROLOGISCHE DIFFERENZIERUNG PARAPROTEINASSOZIIERTER NEUROPATHIEN

Zusammenfassend kann das folgende diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf eine paraproteinämische Neuropathie empfohlen werden (■ **Abb. 4**): Bei Polyneuropathie sollte eine Suche nach Paraprotein erfolgen. Mittels Serumelektrophorese, Immunfixationselektrophorese und der Bestimmung der freien Leichtketten können monoklonale Gammopathien detektiert und typisiert werden. Bei Nachweis von freien Leichtketten sollte an die AL-Amyloidose gedacht werden. Bei Nachweis von IgM-Paraprotein sollten MAG-Antikörper (MAG-Neuropathie) so-

wie Gangliosid-Antikörper (CANOMAD) getestet werden; bei fehlendem Nachweis spezifischer Antikörper kann eine DADS-Neuropathie vorliegen. Bei Vorliegen von Nicht-IgM-Paraprotein sollte das POEMS-Syndrom in Betracht gezogen werden. Zusätzlich sind bei Paraproteinämie mit Neuropathie stets Kryoglobuline zu bestimmen.



THERAPIE REFRAKTÄRER PARAPROTEINÄMISCHER NEUROPATHIEN

Für die Therapieeskalation bei refraktären paraproteinämischen Neuropathien stehen nur wenige evidenzbasierte Optionen zur Verfügung. Bei schwer betroffenen und ansonsten therapierefraktären Patienten kann nach Ausschluss von Differenzialdiagnosen ein Therapieversuch mit Cyclophosphamid als intravenöse Pulstherapie erfolgen [10]. Für die autologe Stammzelltransplantation liegen Wirksamkeitsdaten für refraktäre Verläufe bei CIDP vor. Eine neuere Arbeit untersuchte Therapieeffekte der autologen Stammzelltransplantation bei mehr als 60 Patienten mit refraktärer CIDP. Die Überlebensrate betrug 97 %, die medikationsfreie 5-Jahres-Remissionsrate >80 % [17]. Randomisierte kontrollierte Studien zur Bestätigung dieser positiven Ergebnisse stehen allerdings noch aus. Bei paraproteinämischen Neuropathien befindet sich dieses Verfahren noch im Erprobungsstadium; neben dramatischer Besserung in Einzelfällen sind auch Rezidive nach autologer Stammzelltransplantation beschrieben [10].

FAZIT

- Paraproteine sind zumeist funktionslose Immunglobuline oder Antikörperfragmente; sie werden häufig durch entartete B-Zellklone im Rahmen einer lymphoproliferativen Störung produziert.
- Eine Paraproteinämie ist z. B. bei der monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS), beim Multiplen Myelom (MM) und bei der AL-Amyloidose zu finden.
- Verschiedene Formen der Polyneuropathie können im Rahmen einer Paraproteinämie auftreten.
- Zu wichtigen paraproteinassoziierten Neuropathieformen gehören die MAG-Neuropathie, CANOMAD, das POEMS-Syndrom, die AL-Amyloidneuropathie und die DADS-Neuropathie.
- Die serologische Antikörpertestung kann bei der Differenzierung paraproteinämischer Neuropathien wegweisend sein.
- Die Behandlung dieser Krankheitsbilder erfolgt aktuell v. a. mit Kortikosteroiden, intravenösen Immunglobulinen und Plasmapherese.

LITERATUR

1. Glavey S v., Leung N. Monoclonal gammopathy: The good, the bad and the ugly. *Blood Rev* 2016; 30: 223–231
2. Koike H, Katsuno M. Paraproteinemia and neuropathy. *Neurol Sci* 2021; 42: 4489–4501
3. Katzmann JA. Screening panels for monoclonal gammopathies: time to change. *Clin Biochem Rev* 2009; 30: 105–111
4. Heuß D. Diagnostik bei Polyneuropathien. *Der Internist* 2020; 61: 235–242
5. Kyle RA et al. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med* 2018; 378: 241–249
6. Gregersen H et al. Mortality and causes of death in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 2001; 112: 353–357
7. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom, Langversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/035OL, <https://www.leitlinienprogrammonkologie.de/leitlinien/multiples-myelom/> (Zugriff im März 2022)
8. Scheid C et al. Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS). *Onkopedia Leitlinien* 2021; <https://www.onkopedia-guidelines.info/de/onkopedia/guidelines/monoklonale-gammopathie-unklarer-signifikanz-mgus/@@guideline/html/index.html>; Stand: 03/12/2021
9. Go RS, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2018; 131: 163–173
10. Sommer C. S2e-Leitlinie: Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden. *DGNeurologie* 2018; 1: 89–103
11. Herrendorff R et al. Selective in vivo removal of pathogenic anti-MAG autoantibodies, an antigen-specific treatment option for anti-MAG neuropathy. *Proc Natl Acad Sci* 2017; 114: E3689–E3698
12. Willison HJ. The clinical and laboratory features of chronic sensory ataxic neuropathy with anti-disialosyl IgM antibodies. *Brain* 2001; 124: 1968–1977
13. le Cann M et al. CANOMAD: a neurological monoclonal gammopathy of clinical significance that benefits from B-cell-targeted therapies. *Blood* 2020; 136: 2428–2436
14. Bhandari J et al. Cryoglobulinemia. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557606/>. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 (Zugriff im März 2022)
15. Vallat J-M et al. The Wide Spectrum of Pathophysiologic Mechanisms of Paraproteinemic Neuropathy. *Neurology* 2021; 96: 214–225
16. Dispenzieri A. POEMS Syndrome: 2019 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2019; 94: 812–827
17. Burt RK et al. Hematopoietic stem cell transplantation for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol* 2020; 267: 3378–3391

Autor

Priv.-Doz. Dr. med. Dr. rer. nat. Mark Stettner
Klinik für Neurologie
Universitätsklinikum Essen (AöR)
Hufelandstraße 55
D-45147 Essen

Veranstalter

CME-Verlag, Bruchhausen

Fortbildungspartner

The Binding Site GmbH

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

Bildnachweis

Titelbild: Nitcharee Sukhontapirom – www.istockphoto.com

Abbildung 3:

iStock Fotografie-ID: 1346528305, cheekylorns

iStock Fotografie-ID: 521726287, andylid

iStock Fotografie-ID: 639952822, Jodi Jacobson

iStock Fotografie-ID: 1318972725, Tamiko Ihori

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.

Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche der nachfolgenden Therapieoptionen ist zur Behandlung der chronisch inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP) *nicht* zugelassen?

- ☐ Kortikosteroide
- ☐ Rituximab
- ☐ Therapeutische Plasmaseparation
- ☐ Intravenöse Immunglobuline
- ☐ Subkutane Immunglobuline

? Welches Kriterium ist *nicht* relevant für die Diagnosestellung eines Multiplen Myeloms?

- ☐ Serumcalcium
- ☐ Anteil der Plasmazellen im Knochenmark
- ☐ Nierenfunktion
- ☐ Knochenläsionen
- ☐ Herzpumpleistung

? Welche Untersuchung sollte *nicht* standardmäßig zur Abklärung einer Polyneuropathie veranlasst werden?

- ☐ Knochenmarkpunktion
- ☐ Immunfixation
- ☐ Freie Leichtketten im Serum
- ☐ Serumeiweißelektrophorese
- ☐ Quantitative Immunglobuline

? Welche Aussage zur Anti-MAG-Neuropathie ist *falsch*?

- ☐ Typische klinische Symptome sind Tremor und Ataxie.
- ☐ Typischerweise liegt ein Paraprotein vom Typ IgG vor.
- ☐ Ein hochtitriger MAG-Antikörper ist wegweisend für die Diagnosestellung.
- ☐ Therapieoptionen sind intravenöse Immunglobuline oder Rituximab.
- ☐ Der Krankheitsverlauf ist in vielen Fällen langsam und die Prognose gut.

? Welche Aussage zu CANOMAD (chronisch ataxisches Neuropathie-Ophtalmoplegie-IgM-Paraprotein-Kälteagglutination-Disialosyl-Antikörper-Syndrom) trifft zu?

- ☐ Eine Therapie der Erkrankung ist nicht möglich.
- ☐ Einer der frühen Beschreiber der Erkrankung war H. J. Willison.
- ☐ Die Ursache der Erkrankung ist eine zurückliegende Infektion.
- ☐ Der Altersgipfel der Erkrankungen liegt in der zweiten Lebensdekade.
- ☐ In der Vielzahl der Fälle liegt beim CANOMAD eine Hirnstammenzephalitis vor.

? Welche Aussage zu DADS (distal acquired demyelinating symmetric syndrome) trifft *nicht* zu?

- ☐ Die spezifische Antikörperdiagnostik kann negativ sein.
- ☐ Neurografisch zeigt sich eine axonale Polyneuropathie.
- ☐ Intravenöse Immunglobuline sind eine therapeutische Option.
- ☐ Die DADS-Neuropathie ist der CIDP häufig ähnlich.
- ☐ Trotz langsamer Progredienz kann die DADS-Neuropathie nach Jahren zu deutlichen Behinderungen führen.

? Welche Aussage zum POEMS (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, Monoklonale Gammopathie und Hautveränderungen [Skin]) trifft zu?

- ☐ Intravenöse Immunglobuline sind die Therapie der Wahl.
- ☐ Ein Paraprotein von Typ IgM ist typisch.
- ☐ Eine Thrombozytämie kann im Rahmen der Erkrankung auftreten.
- ☐ Eine Beteiligung des autonomen Nervensystems ist typisch für die Erkrankung.
- ☐ Die Prognose ohne Therapie ist gut.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Aussage zur Diagnostik und Therapie von Neuropathien trifft *nicht* zu?

- ☐ Zur Ursachenabklärung einer Neuropathie sollte die Bestimmung der Kryoglobuline erfolgen.
- ☐ Die Zusammenarbeit mit Hämatologen bzw. Onkologen zur Abklärung eines Paraproteins ist relevant.
- ☐ Der Transport der Kryoglobulinprobe in das Labor sollte gekühlt erfolgen.
- ☐ Die elektronenmikroskopische Analyse aus dem Gewebe einer Nervenbiopsie kann Hinweise auf eine paraproteinämische Neuropathie erbringen.
- ☐ Kryoglobuline können ein Raynaud-Syndrom auslösen.

? Welche Aussage zur Polyneuropathie bei Amyloidose trifft *nicht* zu?

- ☐ Eine Beteiligung des vegetativen Nervensystems ist häufig.
- ☐ Amyloidosen sind Ablagerungserkrankungen fehlgefalteter Proteine, die sich in multiplen Organen manifestieren können.
- ☐ Der elektronenmikroskopische Nachweis von Amyloidablagerungen hat keinen diagnostischen Stellenwert.
- ☐ Eine schmerzhaft Polyneuropathie ist häufig bei der Amyloidose.
- ☐ Eine Small-Fiber-Neuropathie kann ein frühes Symptom einer AL-Amyloidose sein.

? Welche Aussage trifft *nicht* zu?

- ☐ Eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und eine Polyneuropathie treten gehäuft zusammen auf.
- ☐ Therapien des Multiplen Myeloms finden als Off-Label Therapie bei der chronisch inflammatorischen demyelinisierenden Neuropathie Anwendung.
- ☐ Beim Multiplen Myelom kommen gehäuft Neuropathien vor.
- ☐ Ein hohes Paraprotein und das Vorliegen eines Nicht-IgG-Paraproteins sind Risikofaktoren der Progression von MGUS zum Multiplen Myelom.
- ☐ Die Sterblichkeit bei Vorliegen eines MGUS ist langfristig nicht erhöht.