

Formenkreis der Plasmazellneoplasien

H.-P. Horny, K. Sotlar

Den Plasmazellneoplasien liegt eine klonale Proliferation terminal differenzierter B-Zellen zugrunde, zumeist mit überschießender Sekretion eines monoklonalen Immunglobulins (Paraprotein oder M-Komponente). Plasmazellmyelome sind die mit Abstand häufigsten malignen Tumoren des Knochens (hier besser: des Knochenmarks) und machen etwa 5 % bis 10 % aller hämatologischen Neoplasien aus. Die klinische Trias Paraproteinämie, Hyperkalzämie und Osteolysen ist praktisch beweisend für diese Erkrankung.

Das Spektrum der Erkrankungen, die sich hinter einer monoklonalen Gammopathie verbergen können, umfasst neben eindeutig malignen hämatologischen Systemerkrankungen, in der Regel Plasmazellmyelomen bzw. multiplen Myelomen, auch Veränderungen, deren Dignität nicht eindeutig ist und die daher als monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) bezeichnet werden. Die Bildung des pathologischen Paraproteins kann ganz im Vordergrund der Erkrankung stehen, wobei die Plasmazellpopulation gelegentlich sehr klein, eventuell morphologisch gar nicht fassbar ist, wie z. B. bei einem Teil der sekundären Amyloidosen, die nicht selten mit massiver Gewebeschädigung ohne direkte plasmazelluläre Infiltration assoziiert sind. Nichtsekretorische Plasmazellmyelome sind sehr selten und machen nur maximal 3 % der Fälle aus. Eine Übersicht über das Spektrum der Plasmazellneoplasien nach der aktuellen WHO-Klassifikation (2008) ist in Tabelle 1 dargestellt.

Die Mehrzahl der klonalen Plasmazellerkrankungen geht von den hämatopoetisch aktiven Arealen des Knochenmarks aus. Primäre extramedulläre Plasmazytome, vorzugsweise mit Befall der Schleimhäute, kommen jedoch vor. Bei diesen Fäl-

Tabelle 1. WHO-Klassifikation der Plasmazellneoplasien.

Monoklonale Gammopathie unbekannter Signifikanz (MGUS)
Plasmazellmyelom Varianten: – asymptomatisches (smoldering) Myelom – nichtsekretorisches Myelom – Plasmazelleukämie
Plasmazytom – solitäres Plasmazytom des Knochens – extramedulläres (= extraossäres) Plasmazytom
Erkrankungen durch Immunglobulinablagerungen – primäre Amyloidose – systemische Leicht- und Schwerekettenkrankung
Osteosklerotisches Myelom (POEMS-Syndrom)

len muss eine Beteiligung des Knochenmarks stets ausgeschlossen werden. Bei der seltenen Plasmazelleukämie sind neben dem Knochenmark *ab initio* stets weitere Organe wie z. B. Milz, Leber und Lymphknoten befallen, während extramedulläre (sekundäre) Manifestationen bei Plasmazellmyelomen eher selten zu beobachten sind.

Bei der Einschätzung der Dignität einer Plasmazellvermehrung spielt die morphologische Untersuchung eine ganz wesentliche Rolle. Zytologisch zeichnen sich atypische Plasmazellen zum einen durch eine auffallende Anisozytose mit dem Vorkommen besonders großer oder auch auffallend kleiner (lymphoider bzw. plasmazytoider) Zellen aus. Es besteht zumeist eine klare Verschiebung der Kern-Plasma-Relation zugunsten des chromatinarm wirkenden Kerns mit prominenten, fast bläschenförmig imponierenden Nukleolen. Hochgradige Atypien kennzeichnen das anaplastische Plas-

mazellmyelom, wobei die klare Abgrenzung von plasmablastischen Lymphomen aus zytomorphologischer Sicht allein hier sehr schwierig oder gar unmöglich sein kann.

Rationale einer morphologischen Diagnostik in der Hämatopathologie bei monoklonaler Gammopathie bzw. Paraproteinämie

Die moderne hämatopathologische Diagnostik der monoklonalen Gammopathien enthält als wesentliches Standbein die histologische Untersuchung des Knochenmarks und geht damit weit über die Möglichkeiten der alleinigen zytomorphologischen Untersuchung von Ausstrichpräparaten des Knochenmarks und des Blutes hinaus.

Dem Hämatopathologen sollten im idealen Fall vorliegen:

1. Ein ausreichend langes, nicht gequetschtes Beckenkammrepanat von mindestens 1 cm Länge (besser: > 1,5 cm), das unmittelbar nach Entnahme in ca. 3–5 % gepuffertes Formalin eingebracht wurde.
2. Drei frische und unfixierte, luftgetrocknete Ausstriche des Knochenmarks inkl. gequetschter Markbröckel, die ohne jegliche Zusätze (Fixierungsmittel) versandt werden sollten.
3. Drei gleichartig hergestellte Blutausstriche.

Neben den Routinefärbungen (Giemsa am Schnittpräparat des Knochenmarks, Pappenheim bei den Ausstrichen) sollten bei der üblichen klinischen Fragestellung „MGUS oder Plasmozytom?“ die folgenden immunhistochemischen Färbungen stets angewendet werden:

1. *CD38* als sehr spezifischer und sensitiver Plasmazellmarker, nur bei den extrem seltenen (< 1 %) *CD38*-negativen Plasmazellmyelomen oder speziellen Fragestellungen auch Antikörper gegen die ebenfalls Plasmazellen-assoziierten Antigene *CD138* (Syndecan) oder *MUM1*-Protein.
2. *Immunglobulinleichtketten Kappa und Lambda* (ökonomisch sinnvoll und viel geringerer Aufwand als die immunhistochemische Untersuchung von 3 oder gar 5 schweren Ketten, um ein monotypisches Färbemuster als immunhistochemischen Hinweis auf eine klonale Plasmazellexpansion zu erkennen).
3. *CD20*, *CD56* und *Zyklin D1* zum Nachweis eines aberranten Markerprofils der Plasmazellen.

4. *CD3* ist als T-Zell-Antigen zwar prinzipiell entbehrlich, sollte aber stets komplementär mit *CD20* untersucht werden. *CD3* exprimierende Plasmazellmyelome sind extreme Raritäten, stellen aber einen typischen Fallstrick in der hämatopathologischen Diagnostik dar, um so mehr, da in solchen Fällen auch eine *TCRγ*-Klonalität vorliegen kann.

In der Regel ergibt die histologische Untersuchung des Knochenmarks eines der drei folgenden Muster:

1. *CD38+* Plasmazellen > 5 %, aber maximal 10 % der kernhaltigen Markzellen, wobei die Plasmazellen teils locker verstreut sind, teils auch kleine perikapilläre Gruppen ausbilden (kompakte größere Infiltrate fehlen). Dieser Befund ist typisch zum einen für reaktive Plasmozytosen, zum anderen für eine MGUS (ein Plasmazellmyelom ist hier ausgeschlossen). Entscheidend ist nun die Untersuchung von Kappa und Lambda hinsichtlich eines monotypischen Färbemusters als Hinweis auf die klonale Expansion der Plasmazellen im Sinne einer MGUS. Eine aberrante Markerexpression wird hier nur selten beobachtet.

1.A (reaktive) *Plasmozytose* mit bitypischem Färbemuster, d.h. etwa gleich viele Kappa- und Lambda-positive Plasmazellen oder geringe Prädominanz der Kappa- gegenüber den Lambda-positiven Plasmazellen.

1.B *Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)* mit monotypischem Färbemuster entweder für Kappa oder für Lambda, oder auch bei Prädominanz von Lambda- gegenüber den Kappa-positiven Plasmazellen.

2. *CD38+* Plasmazellen > 10 %, aber maximal 20 % der kernhaltigen Zellen, wobei auch hier die Plasmazellen zumeist locker verstreut sind, aber oft auch ungewöhnlich große perikapilläre Gruppen ausbilden. Kompakte größere plasmazelluläre Infiltrate fehlen. Derartige Befunde sind in der Regel mit einem monotypischen Färbemuster für eine der Immunglobulinleichtketten assoziiert, nur ganz ausnahmsweise liegt eine Plasmozytose vor. Diagnostisch richtungsweisend ist hier oft der Nachweis einer aberranten Antigenexpression (*CD20*, *CD56* und/oder *Zyklin D1*).

2.A *Grenzbefund zwischen MGUS und reifzelligem (smoldering?) Plasmazellmyelom*, wenn eine aberrante Markerexpression fehlt.

2.B. *Reifzelliges (smoldering?) Plasmazellmyelom* bei Nachweis einer aberranten Markerexpression.

3. *CD38+ Plasmazellen > 20 % aller kernhaltigen Markzellen*, wobei in der Regel kompakte plasmazelluläre Infiltrate und eine aberrante Markerexpression in > 50 % der Fälle vorkommen. Die Diagnose lautet dann „*reifzelliges Plasmazellmyelom*“. Der neoplastisch-plasmazelluläre Infiltrationsgrad sollte stets sowohl auf die Fläche als auch auf die Zellularität bezogen angegeben werden (hinsichtlich der Zellularität können Diskrepanzen zwischen histologischem Befund am Beckenkammtrepanat und zytologischem Aspekt an Markausstrichen vorkommen; hierauf sollte im Bericht auch ausdrücklich hingewiesen werden).

Im Folgenden seien die wichtigsten klonalen Plasmazellerkrankungen kurz charakterisiert.

Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)

Die diagnostischen Kriterien einer MGUS sind wie folgt anzugeben:

1. Nachweis einer Serum-M-Komponente von < 30 g/l,
2. maximal 10 % klonale Plasmazellen im Knochenmark,
3. Fehlen einer Organschädigung und
4. keine Hinweise auf eine B-Zell-Neoplasie (Lymphom) oder andere lymphoproliferative Erkrankung mit Paraproteinbildung.

Die MGUS ist die mit Abstand häufigste hämatologische Präneoplasie mit relativ geringem Progressionsrisiko, sie ist selbst aber keine maligne hämatologische Systemerkrankung und damit auch keine echte Neoplasie. Eine MGUS ist – abhängig von der Sensitivität der Untersuchungstechniken – bei bis zu 3 % aller Menschen zwischen 50 und 70 Jahren und sogar bei > 5 % aller über 70-Jährigen nachweisbar. Bei einer MGUS findet sich eine morphologisch eher unauffällige Plasmazellpopulation, speziell fehlen stärkergradige zytomorphologische Atypien. Ungefähr 25 % der Patienten mit MGUS entwickeln im Verlauf von 20 Jahren ein Plasmazellmyelom, sehr viel weniger eine primäre Amyloidose, eine Makroglobulinämie oder auch andere lymphoproliferative Erkrankungen.

Asymptomatisches (smoldering) Myelom

Die diagnostischen Kriterien für ein multiples Myelom sind erfüllt: Es findet sich serologisch mehr monoklonales Immunglobulin und auch eine deutlichere Vermehrung von Plasmazellen im Knochenmark (10–20 %) als bei den Patienten mit MGUS. Die Plasmazellen zeigen in der Regel keine stärkeren Atypien, eine aberrante Antigenexpression kommt vor. Allerdings weisen die Patienten keine Myelom-typischen klinischen Befunde auf (Tabelle 2).

Tabelle 2. Diagnostische Kriterien für das multiple Myelom (WHO 2008).

Symptomatisches multiples Myelom:

- M-Protein im Serum und/oder Urin*
- klonale Plasmazellen im Knochenmark oder (solitäres) Plasmazytom[§]
- assoziierte Organinsuffizienz oder Gewebeschädigung[#]

Asymptomatisches (smoldering) Myelom:

- M-Protein im Serum auf Myelom-Level (> 30 g/l) und/oder
- ≥ 10 % klonale Plasmazellen im Knochenmark
- keine assoziierte Organinsuffizienz oder Gewebeschädigung (Endorganschädigung oder Knochenbefall [Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsionen]) oder Myelom-assoziierte Symptome

* Keine festgelegten Grenzwerte für Serum- oder Urin-M-Protein. M-Protein in den meisten Fällen > 30 g/l des monoklonalen IgG oder > 25 g/l des monoklonalen IgA oder > 1 g/24 h Leichtketten im Urin; manche Patienten haben niedrigere Werte.

§ Monoklonale Plasmazellen gewöhnlich > 10 % der kernhaltigen Zellen im Knochenmark; keine festgelegten Grenzwerte, denn ca. 5 % der Patienten mit „symptomatischem Myelom“ haben < 10 % Plasmazellen im Knochenmark.

Die wichtigsten Kriterien für das „symptomatische Myelom“ sind Zeichen einer manifesten Endorganschädigung, wie Anämie, Hyperkalzämie, lytische Knochenläsionen, Niereninsuffizienz, Hyperviskositätssyndrome, Amyloidose oder rezidivierende Infekte.

Multiples Myelom bzw. Plasmazellmyelom

Die Diagnose eines multiplen Myeloms basiert auf einer Kombination pathologischer, radiologischer und klinischer Befunde. Die diagnostischen Kriterien sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

In der ganz überwiegenden Mehrzahl der Fälle ist die Diagnose eines Plasmazellmyeloms in der Beckenkammbiopsie zweifelsfrei zu stellen. Wie oben dargestellt, erlauben immunhistochemische Färbungen hiernach eine exakte Quantifizierung des Infiltrationsgrads (Fläche und Zellularität). Das Spektrum reicht von einem Grenzbefund zwischen MGUS und Plasmazellmyelom mit einzelnen kleinen, aber diagnostisch richtungsweisenden plasmazellulären Infiltraten (klinisch meist smoldering Typ des Plasmazellmyeloms) bis hin zu einer diffus-kompakten Infiltration und Destruktion des blutbildenden Knochenmarks durch das Plasmazellmyelom, dann auch mit entsprechender Verdrängungsmyelopathie (klinisch dann zumeist multiples Myelom mit Osteolysen).

Bis zu 20 % der Plasmazellmyelome zeigen eine genetische Anomalie vom Typ $t(11;14)$, was immunhistochemisch fast immer mit einer aberranten Überexpression des Transkriptionsfaktors Zyklin D1 assoziiert ist. Bei bis zu 50 % dieser Fälle liegt eine auffällig kleinzellige Plasmazellproliferation, nicht selten auch eine Expression von CD20 vor, was die Abgrenzung von einem Lymphom der B-Zell-Reihe, speziell einem Mantelzelllymphom schwierig machen kann. Die homogene Expression von Plasmazellen-assoziierten Antigenen wie z. B. CD38, CD56 und CD138 erlaubt in solchen Fällen aber stets eine sichere Abgrenzung des Plasmazellmyeloms von dem ebenfalls Zyklin-D1-positiven Mantelzelllymphom. Das extrem seltene IgM-Plasmazellmyelom ist interessanterweise zu etwa 80 % mit einer $t(11;14)$ assoziiert, bei oft fehlender aberranter Expression von CD56.

Plasmazellmyelom mit assoziierter systemischer Mastozytose (SM-AHNMD)

Die Assoziation einer systemischen Mastozytose (SM) mit einem Plasmazellmyelom ist selten. Diese Befundkonstellation entspricht dann einer nach WHO (2008) so definierten SM mit assoziierter hämatologischer, nichtmastozytärer Erkrankung (bzw. „disease“: SM-AHNMD). In mehr als 90 %

der Fälle entspricht die AHNMD einer myeloischen Neoplasie, am häufigsten ist hier die chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML) zu nennen. Unter den lymphoproliferativen AHNMD-Erkrankungen ist das Plasmazellmyelom mit Abstand die häufigste Entität, maligne Lymphome der B-Zell-Reihe, wie z. B. die chronische lymphatische Leukämie (CLL) oder die Haarzellenleukämie (HCL), sind sehr selten, T-Zell-Neoplasien oder Hodgkin-Lymphome ganz ausgesprochene Raritäten. Die MGUS ist keine AHNMD im engeren Sinne.

Der histologische Nachweis einer SM ist in der Regel als Zufallsbefund bei der Routinediagnostik von Plasmazellmyelomen zu werten. Im Einsendematerial des Universitätsklinikums Großhadern konnte im Jahr 2015 bei 2 Fällen mit Plasmazellmyelomen eine SM entdeckt werden. Die morphologische Diagnose der SM wird dann komplettiert durch den molekularbiologischen Nachweis der aktivierenden Punktmutation *KIT*-D816V. Die endgültige Diagnose könnte dann wie folgt lauten: *KIT*-D816-positive SM mit assoziiertem (reifzelligem) Plasmazellmyelom (SM-AHNMD).

Die WHO-Klassifikation (2008) unterscheidet weitere definierte Varianten des Plasmazellmyeloms bzw. multiplen Myeloms:

Nichtsekretorisches Myelom

Das nichtsekretorische Myelom tritt in zirka 3 % der Fälle multipler Myelome auf. In der Mehrzahl liegt vermutlich eine gestörte Exkretion mit zytoplasmatischer Akkumulation der atypischen Immunglobuline vor. Nur selten fehlt die Immunglobulinsynthese vollständig. Klinisch führen nichtsekretorische Myelome nur ausnahmsweise zur Niereninsuffizienz und Hyperkalzämie.

Osteosklerotisches Myelom (POEMS-Syndrom)

Das osteosklerotische Myelom stellt eine Komponente des seltenen POEMS-Syndroms (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonale Gammopathie, Hautläsionen) dar. Im Knochenmark finden sich disseminierte kompakte plasmazelluläre Infiltrate, oft manschettenartig in endostaler Position und mit starker Begleitfibrose. Der histomorphologische Aspekt ist recht typisch, jedoch nicht immer beweisend für ein osteosklerotisches Plasmazellmyelom. Innerhalb der kollagen-

fibrotischen Herde können die Plasmazellen eine Spindelform annehmen und damit Fibroblasten und Gewebsmastzellen ähneln. Reine spindelzellige Plasmazellmyelome sind extreme Raritäten und diagnostische Fallstricke für den Hämatopathologen.

Plasmazelleukämie

Eine Plasmazelleukämie ist definiert durch eine hohe Zahl zirkulierender Plasmazellen ($> 2 \times 10^9/l$), in der Regel $> 20\%$ Plasmazellen im Differenzialblutbild. Die Plasmazelleukämie imponiert initial oft wie ein malignes Lymphom mit Hepatosplenomegalie. Bei einem kleinen Teil der Patienten mit multiplem Myelom kann es sekundär im Verlauf der Erkrankung und im Sinne einer Progression zum Übergang in eine dann sekundäre Plasmazelleukämie kommen. Die geringe Ausschwemmung atypischer Plasmazellen bei Patienten mit Plasmazellmyelomen ist nicht selten, definitionsgemäß aber keine Plasmazelleukämie. Im Knochenmark zeigt sich meist eine diffus-kompakte Infiltration durch kleine plasmazytoide Zellen. Es handelt sich in der Regel um eine aggressive Erkrankung mit kurzer Überlebenszeit.

Solitäres Plasmazytom des Knochens

Ein solitäres Plasmazytom des Knochens liegt vor, wenn ein isolierter Plasmazellherd nachgewiesen wird, die Kriterien eines multiplen Myeloms aber nicht erfüllt sind. So dürfen in der Beckenkambioptie keine Infiltrate eines Plasmazellmyeloms und auch radiologisch keine Osteolysen nachweisbar sein. Mit der zunehmenden Verfeinerung der radiologischen Diagnostik (Kernspintomografie) werden derartige Fälle seltener und machen nur maximal 5% der Myelome aus. Die häufigsten Lokalisationen sind Wirbelsäule, Rippen, Schädel, Becken und Femur. Innerhalb von 10 Jahren entwickelt sich bei mehr als der Hälfte der Patienten ein Plasmazellmyelom.

Solitäre extramedulläre Plasmazytome

Weniger als 5% der solitären Plasmazytome entsprechen extramedullär lokalisierten Tumoren. Nur bei sicherem Ausschluss von malignen Lymphomen mit lymphoplasmazytischer Differenzierung, insbesondere auch von extranodalen Marginalzonenlymphomen (MALT), darf ein extramedulläres Plasmazytom

diagnostiziert werden. Die Mehrzahl (ca. 75%) extramedullärer Plasmazytome findet sich in den Schleimhäuten des oberen Respirationstraktes. Eine monoklonale Gammopathie (Serum oder Urin) ist nur in einem Fünftel der Fälle nachweisbar. Bei zirka 15% der Patienten entwickelt sich in der Folgezeit ein typisches Plasmazellmyelom.

Erkrankungen durch Immunglobulinablagerungen

Primäre Amyloidose

Hierbei handelt es sich um die Ablagerung abnormer Immunglobulinleichtketten oder derer Fragmente in Form von Amyloidfibrillen (sekundäres AL-Amyloid) mit charakteristischer β -Faltblattstruktur und daraus resultierenden spezifischen Färbereigenschaften (Kongorot-Positivität sowie Fluoreszenz bzw. grünem Dichroismus bei Polarisation) im Interstitium und in Gefäßwänden zahlreicher Organe. Betroffen sind in erster Linie Herz, Lunge, Gastrointestinaltrakt und Nieren. Bei 90% der Patienten findet sich eine monoklonale Gammopathie, nur ca. 20% haben ein manifestes Plasmazellmyelom. Bei vielen Patienten ist die Plasmazellvermehrung im Knochenmark gering, wobei die Kriterien für ein Plasmazellmyelom nicht erfüllt sind. Der morphologische Knochenmarkbefund entspricht nicht selten genau den Veränderungen, die bei MGUS beobachtet werden.

Erkrankungen durch monoklonale Leicht- und Schwerekettenablagerungen

Für diese heterogene Gruppe sehr seltener Krankheiten ist die vermehrte Produktion und Ablagerung monoklonaler leichter oder schwerer Immunglobulinleichtketten kennzeichnend. Die Immunglobulinablagerungen führen zur Dysfunktion der betroffenen Organe (Niere $>$ Herz $>$ Leber). Im Unterschied zur Amyloidose lassen sich diese Ablagerungen nicht mit Kongorot darstellen, da die charakteristische β -Faltblattstruktur nicht vorliegt. In der Regel ist ein Plasmazellmyelom als Grunderkrankung anzugeben, lymphoplasmazytische Lymphome sind hier selten zu beobachten. Entscheidend ist, dass bei vielen Patienten die Manifestation des Plasmazellmyeloms erst nach den klinischen Symptomen beobachtet wird.