

University of Groningen

## Over het multipel myeloom, het solitaire plasmocytoom en de macroglobulinaemie

Mandema, Enno

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

1956

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Mandema, E. (1956). *Over het multipel myeloom, het solitaire plasmocytoom en de macroglobulinaemie: klinische, histologische, biochemische en serologische waarnemingen*. s.n.

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

## SAMENVATTING.

In 1949 zagen wij kort na elkaar twee patienten met multipel myeloom. Het viel ons toen op, dat het aspect van de myeloomcellen in het beenmergpunctaat van deze twee patienten sterk uiteenliep. In de loop van de volgende vijf jaren hebben wij gegevens verzameld over 47 patienten, van wie 40 lijdende waren aan de klassieke vorm van multipel myeloom en de overige 7 aan één van de varianten ervan, zoals het solitaire plasmocytoom en de macroglobulinaemie.

Bij het onderzoek heeft de cytologie van de myeloomcellen ons in het bijzonder bezig gehouden en wij hebben getracht verband te vinden tussen het cytologische aspect van de myeloomcellen, het klinische beloop en een aantal biochemische veranderingen. Verder zijn de ziektebeelden van het multipel myeloom, het solitaire plasmocytoom en de macroglobulinaemie beschreven.

Daarnaast zijn wij op bepaalde problemen betreffende de genoemde ziekten dieper ingegaan.

In Hoofdstuk I wordt een overzicht gegeven van de gebruikte onderzoeksmethoden, terwijl bovendien in het kort is aangegeven, wat wij verstaan onder de verschillende ziektebeelden, die ter sprake komen.

Hoofdstuk II geeft een historisch overzicht van de ontwikkeling van onze kennis van het multipel myeloom en de daarmee verwante aandoeningen.

Hoofdstuk III gaat over het multipel myeloom. Na enige gegevens over het voorkomen en het mogelijke belang van erfelijke factoren voor het ontstaan van de ziekte, over het geslacht en de leeftijd van de patienten, wordt de symptomatologie besproken. De pijn, waarover vrijwel alle patienten klagen, menen wij aan de destructie van bot te moeten toeschrijven. Deze is ook de oorzaak van het veelvuldig voorkomen van pathologische fracturen. Moehaid, een andere veel voorkomende klacht, blijkt niet uitsluitend het gevolg te

zijn van de bij vele patienten tevens bestaande anaemie. Vermagering is een betrekkelijk onbelangrijk symptoom en treedt pas laat op. Koorts ontbreekt vrijwel nooit en is als regel subfebriel met soms een iets golvend beloop. Uitingen van een haemorrhagische diathese zagen wij bij bijna 1/3 van de patienten. Palpabele tumoren komen blijkens onze ervaringen betrekkelijk zelden voor (zes maal op 38 patienten), dit in tegenstelling tot wat hierover in de oude literatuur wordt vermeld.

Wij zijn uitvoerig ingegaan op de pathogenese van de bij het multipel myeloom vaak voorkomende nierafwijkingen. Het blijkt, dat bij patienten met hypercalcaemie ook steeds nierfunctiestoornissen voorkomen, die vooral bestaan in verlies aan concentratievermogen. Dit heeft ons op de gedachte gebracht, dat de nierfunctiestoornissen in verband met hypercalcaemie en hypercalciurie zouden kunnen staan. Deze hypothese hebben wij in samenwerking met Dr A. Arends nader getoetst aan het histologische beeld van de nieren bij 13 overleden patienten. Er blijkt inderdaad een nauwe samenhang te bestaan tussen de klinische diagnose „myeloomnieren” en het histologische beeld van nephrocalcinosis.

Neurologische afwijkingen worden vaak veroorzaakt door compressie van het ruggemerg of van zenuwwortels ten gevolge van destructie van één of meer wervels. Wij menen bij deze patienten te moeten pleiten voor het verrichten van laminectomie met decompressie van het ruggemerg, ook als de ziekte reeds in een vrij ver gevorderd stadium is. Het optreden van een gecombineerde strengaandoening of een polyneuritis, zoals in de literatuur enkele malen beschreven is, kan naar onze mening mee veroorzaakt worden door een tekort aan vitamine B<sub>12</sub>, dat wij in samenwerking met *Nieweg, Faber en de Vries* aangetoond hebben. Dit tekort zou veroorzaakt kunnen worden door een hoog verbruik van vitamine B<sub>12</sub> bij de opbouw van het cytoplasma van de myeloomcellen.

Longafwijkingen en dan in de regel bronchopneumonieën komen herhaaldelijk voor. Naast andere factoren is hiervoor waarschijnlijk een onvoldoende vorming van antilichamen de voornaamste oorzaak. Men kan in dit opzicht een parallel trekken met het herhaaldelijk optreden van bronchopneumonieën bij patienten met hypo- en agammaglobulinaemie.

Uitvoerig worden de ziektegeschiedenissen besproken van drie

patienten met paramyloïdosis. Opgemerkt wordt, dat daarbij in het beenmerg bij cytologisch onderzoek steeds een vermeerderd aantal plasmacellen gevonden wordt. Deze tonen maar weinig tekenen van atypie. Andere duidelijke verschijnselen van multipel myeloom ontbreken. Bij alle drie patienten is obductie gedaan en slechts bij één van hen heeft de patholoog-anatoom de diagnose multipel myeloom (diffuse vorm) gesteld.

Onze waarnemingen tonen duidelijk aan, dat de differentiële diagnose tussen primaire amyloïdosis en paramyloïdosis bij multipel myeloom vaak uitermate moeilijk is. Wij achten het waarschijnlijk dat ook bij primaire amyloïdosis (atypische) plasmacellen voor de vorming van het amyloïd verantwoordelijk zijn.

Vergroting van lever, milt en lymphklieren wordt gewoonlijk veroorzaakt door extra-ossale groei van myeloomcellen en extra-ossale haematopoiëse. Extra-ossale groei van myeloomcellen in de organen wordt bij vele patienten bij histologisch onderzoek gevonden. Zij is sterk uitgesproken bij de plasmacellenleucaemie.

Een steatosis van de lever, die bij de obductie van een van onze patienten gevonden werd, achten wij het gevolg van eiwitdeficiëntie, die veroorzaakt kan zijn door afzetting van paramyloïd en uitscheiding van Bence-Joneseiwit. Bovendien kan de opname van eiwit belemmerd zijn, doordat paramyloïd in de tong en in de darmwand was afgezet. In obductieverslagen uit de literatuur van patienten met multipel myeloom en paramyloïdosis hebben wij vaker het voorkomen van een vetlever vermeld gevonden.

Hartafwijkingen bij multipel myeloom kunnen het gevolg zijn van paramyloïdafzetting in de wand van het hart. Klinisch lijkt het beeld op een pericarditis constrictiva. Wij hebben geen aanwijzingen gevonden voor het voorkomen van een myocardose zoals beschreven is door *Wuhrmann* en wij betwijfelen dan ook, of een dergelijke afwijking bij multipel myeloom en de daarmee verwante aandoeningen van enig belang is.

Na de symptomatologie worden de biochemische afwijkingen besproken. De veranderingen in de bloedeiwitten bij onze patienten zijn samengevat in de tabellen VII, VIII en IX. Als oorzaak voor het bij de meeste patienten voorkomende lage albuminegehalte achten wij het waarschijnlijk, dat de synthese van de myeloomeiwitten ten koste gaat van de normale bloedeiwitten, onder anderen het albu-

mine. Het bepalen van de verschillende eiwitfracties in het serum kan tegenwoordig in de kliniek het beste gebeuren door middel van papierelectrophorese. De uitkomsten met electrophorese verkregen, komen slecht overeen met die, verkregen door middel van uitzouten volgens Howe. De verschillende troebelings- en vlokingsreacties kunnen ons een indruk geven over de loopsnelheid van het myeloomglobuline. Hun betekenis naast de papierelectrophorese is echter gering.

Als belangrijkste oorzaak voor het ontstaan van hypercalcaemie menen wij de destructie van bot door het myeloomweefsel te moeten zien. Deze kan ook de oorzaak zijn van een geringe verhoging van het fosfaatgehalte van het bloed; vaker echter wordt hyperphosphataemie veroorzaakt door een slechte nierfunctie. Het gehalte aan alkalisch phosphatase was bij bijna de helft van onze patienten gedurende het ziektebeloop wel eens verhoogd. Stijging van het gehalte kan men onder anderen zien tijdens therapie met urethaan en na een fractuur.

Ook de urinezuurspiegel kan verhoogd zijn. Na therapie met urethaan ziet men deze soms snel stijgen en daarna dalen.

Bij drie van de acht patienten, waarbij wij de grondstofwisseling bepaald hebben, was deze verhoogd. Deze patienten hadden op het ogenblik, dat de bepaling gedaan werd, een normale of een slechts licht verhoogde temperatuur.

Hierna wordt de aard van de röntgenologische veranderingen van het skelet beschreven. De betekenis hiervan voor het stellen van de diagnose is, sinds men algemeen beenmergpunctie toepast en de serumeiwitten onderzoekt, verminderd. Wij hebben er op gewezen, dat de afwijkingen in het skelet nogal eens het sterkst uitgesproken zijn in één gebied. Mogelijk is hier het proces begonnen. De „klassieke” afwijking, de ronde ophelderingen met scherpe demarcatie, ziet men bij patienten, waarbij de myeloomcellen weinig atypisch zijn, terwijl bij patienten met sterke atypie van de myeloomcellen, waarbij het ziektebeloop ook meer acuut is, de demarcatie minder scherp is.

Vervolgens wordt nader ingegaan op de veranderingen in het perifere bloedbeeld. De anaemie blijkt niet zelden licht hyperchrom. Wij vonden aanwijzingen, dat naast andere oorzaken, zoals een mechanische verdringing van de erythropoïese en een ver-

sterkte haemolyse, ook een enkele keer een tekort aan vitamine B<sub>12</sub> het ontstaan van de anaemie kan bevorderen. Het witte bloedbeeld toont als regel geen kenmerkende veranderingen. Af en toe vindt men een leuco-erythroblastisch bloedbeeld. Ook eosinophilie is waargenomen.

Nadat in het kort is ingegaan op de begrippen reactieve- en neoplastische reticulose, worden de veranderingen in het beenmergpunctaat besproken. Cytologische verschillen tussen plasmacellen en myeloomcellen worden beschreven. Wij hebben bij de myeloomcellen verschillende graden van atypie onderscheiden.

In de volgende paragraaf worden de resultaten van de therapie meegedeeld. De toepassing van urethaan al of niet in combinatie met ACTH verdient naar onze mening de voorkeur.

In het laatste gedeelte van dit hoofdstuk brengen wij verslag uit over ons onderzoek betreffende het bestaan van correlaties tussen de graad van atypie van de myeloomcellen en verschillende andere afwijkingen. Hiervoor hebben wij de patienten gerangschikt naar de graad van atypie van de myeloomcellen in hun beenmergpunctaat. Met de op deze manier verkregen rangorde van de patienten hebben wij een aantal andere afwijkingen vergeleken. Voor de statistische bewerking hebben wij gebruik gemaakt van de rangcorrelatietoets van Kendall. Daar, waar de patientenreeks gecorreleerd moest worden met waarnemingen, die alleen ja of neen toelieten, hebben wij de toets van Wilcoxon gebruikt. Wij hebben de tweezijdige overschrijdingskans ( $P$ ) berekend. Verder is ook de rangcorrelatiecoëfficiënt ( $\tau_b$ ) van Kendall bepaald.

Het blijkt, dat bij patienten die een sterke atypie van de myeloomcellen tonen,

- a. de overlevingsduur korter is ( $P = < 0,001$ ).
- b. de duur van de anamnese korter is ( $P = 0,011$ ).
- c. het percentage myeloomcellen in het beenmerg groter is ( $P = 0,008$ ).
- d. vaker  $\alpha$ - of  $\beta$ -myeloomglobuline voorkomt ( $P = < 0,001$ ).
- e. vaker hypercalcaemie voorkomt ( $P = 0,014$ ).
- f. het haemoglobinegehalte lager is ( $P = 0,043$ ).
- g. vaker over moeheid geklaagd wordt ( $P = 0,024$ ).
- h. vaker koorts voorkomt ( $P = 0,002$ ).
- i. vaker een leuco-erythroblastisch bloedbeeld voorkomt ( $P = 0,009$ ).

- j. vaker plasmacellenleucaemie voorkomt ( $P = 0,016$ ).
- k. vaker hepato-splenomegalie voorkomt ( $P = 0,028$ ).

Verder blijkt, dat naarmate het percentage myeloomcellen in het beenmerg hoger is,

- a. de overlevingsduur van de patient korter is ( $P = 0,036$ ).
- b. het haemoglobinegehalte in het bloed lager is ( $P = 0,003$ ).

De overlevingsduur van patienten met een  $\alpha$ - of  $\beta$ -myeloom is korter dan die van de overige ( $P = 0,006$ ).

Een haemorrhagische diathese wordt vaker aangetroffen naarmate het eiwitgehalte van het serum hoger is ( $P = 0,013$ ).

De rangcorrelatiecoëfficiënt van Kendall varieerde bij al deze correlaties tussen 0,25 en 0,46. De volledige gegevens zijn te vinden in de tabellen XX en XXI waar ook de correlaties genoemd zijn, waarbij  $P > 0,05$  is.

Hoofdstuk IV gaat over solitaire en schijnbaar solitaire plasmocytomen. Na er op gewezen te hebben, dat in de literatuur de criteria voor de diagnose solitair plasmocytoom niet bij alle auteurs dezelfde zijn, worden de ziektegeschiedenissen van twee patienten medegedeeld. Hierna wordt het klinische beeld van het solitaire plasmocytoom nader besproken. Dit klinische beeld toont grote overeenkomst met dat van patienten, waarbij de verschijnselen van één haard sterk op de voorgrond staan, maar waarbij het proces toch niet meer lokaal is. Wij hebben dit „schijnbaar solitair plasmocytoom” genoemd. Een zestal patienten met dit ziektebeeld wordt beschreven.

Daarna zijn wij ingegaan op de vraag of solitaire plasmocytomen goedaardig dan wel kwaadaardig zijn. Op grond van onze waarnemingen zijn wij van mening dat zij kwaadaardig zijn, maar dat zij onderling verschillen in maligniteit. Uit de literatuur hebben wij een indruk trachten te krijgen over de beste vorm van therapie, die men bij het solitaire plasmocytoom kan toepassen. Het komt ons voor, dat wanneer de omstandigheden dit toelaten, de meer radicale therapie de voorkeur verdient. De beslissing hiertoe is moeilijk, omdat vaak niet met zekerheid is uit te maken of het proces nog wel lokaal is. Is dit niet meer het geval, dan is een onnodige, mutilerende operatie gecontraïndiceerd. Het doen van één of meer beenmergpuncties en het herhaaldelijk onderzoeken van de serumeiwitten kan

van nut zijn voor het vaststellen of metastasering is opgetreden. Bij de schijnbaar solitaire plasmocytomen hebben wij overwegend weinig atypie van de myeloomcellen gevonden en indien er veranderingen in het eiwitspectrum voorkwamen, waren deze het gevolg van vermeerdering van het  $\gamma$ -globuline.

Wij achten het waarschijnlijk, dat het langer gelocaliseerd blijven van de woekering bij het solitaire en het schijnbaar solitaire plasmocytoom verband houdt met de geringe atypie van de myeloomcellen.

In Hoofdstuk V behandelen wij de primaire macroglobulinaemie, terwijl ook de cryoglobulinaemie ter sprake komt. De ziektegeschiedenissen van vijf patienten met het klinische beeld van de macroglobulinaemie worden meegedeeld. Bij drie van deze patienten is de diagnose door middel van ultracentrifuge bevestigd. Als bijzonderheden worden het voorkomen van neurologische afwijkingen bij één patiente (het syndroom van Bing-Neel) en het voorkomen van een uitgebreide paramyloidosis cutis bij een andere patient vermeld. Bij de derde patient met bewezen macroglobulinaemie was het macroglobuline tevens een cryoglobuline, dat bij ongeveer 28° C uit het serum neersloeg. Uitvoerig wordt ingegaan op de cytologie van de cellen, die men bij deze aandoening in het beenmerg aantreft. Het hoofdstuk eindigt met het opsommen van de talrijke punten van overeenkomst tussen de macroglobulinaemie en het multipel myeloom. Op grond daarvan wordt de reeds vroeger geuite mening, dat de macroglobulinaemie als een variant van het multipel myeloom te beschouwen is, gestaafd.

In Hoofdstuk VI brengen wij verslag uit over een aantal onderzoeken die verricht zijn in samenwerking met Dr T. H. J. Huisman en Dr P. C. van der Schaaf, over het macroglobuline van onze vierde patient en het macromoleculaire cryoglobuline van onze vijfde patient. Deze eiwitten konden in betrekkelijk zuivere vorm uit het serum bereid worden. De zuiverheid is door middel van electrophorese, ultracentrifuge en serologisch onderzoek getest. Hun oplosbaarheid in keuzenzoutoplossingen van uiteenlopende sterkte is bepaald. Deze blijkt voor de beide eiwitten zeer verschillend te zijn. De ultraviolet-absorptiespectra tonen slechts geringe verschillen met dat van normaal  $\gamma$ -globuline. Volgens de methode van Moore en Stein



is de aminozuursamenstelling van beide eiwitten bepaald. Opvallend is het lage prolinegehalte van het macroglobuline, terwijl dit van het macromoleculaire cryoglobuline juist iets hoger dan normaal is. In dit laatste eiwit komt bovendien hydroxyproline voor, een aminozuur, dat men niet aantreft in de normale serumeiwitten. Het gehalte aan methionine is in beide eiwitten nagenoeg gelijk aan dat van  $\gamma$ -globuline, dit in tegenstelling tot het lage methioninegehalte van Bence-Joneseiwit.

Het laatste hoofdstuk gaat over serologische onderzoeken bij het multipel myeloom en bij de macroglobulinaemie. Deze zijn in samenwerking met Mej. Dr Westendorp Boerma verricht. Hiervoor is gebruik gemaakt van de agar-diffusietechnieken volgens Oudin en volgens Ouchterlony. Het blijkt, dat de myeloomeiwitten in tegenstelling tot de macroglobulinen bij het konijn moeilijk antilichamen vormen. Daardoor is het onderzoek in de eerste plaats met macroglobulinesera voortgezet. De macroglobulinen blijken serologisch onderling steeds te verschillen, maar deze verschillende macroglobulinen zijn in staat om naast ongelijke, ook gelijke, of althans na aan elkaar verwante antilichamen te vormen. Wij menen aanwijzingen gevonden te hebben, dat tegen één macroglobuline meerdere antilichamen gevormd worden. Een deel van deze antilichamen reageert uitsluitend met het homologe macroglobuline (individu-specifieke antilichamen), maar andere zijn in staat om ook heterologe macroglobulinen te praecipiteren (soort-specifieke antilichamen). Vermoedelijk zijn in het merendeel der macroglobulinen gedeelten van het molecuul antigeen identiek of aan elkaar verwant en doen deze de soort-specifieke antilichamen ontstaan. Er zijn macroglobulinen, die uitsluitend individu-specifieke antilichamen vormen. Deze laatste reageren echter soms wel met antisera tegen andere macroglobulinen. Er komen, zij het zeer zelden, abnormale eiwitten bij andere ziekten voor, die antilichamen doen ontstaan, die reageren met macroglobulinen en omgekeerd. Zo hebben wij kruisreacties gezien van een antiserum tegen een macroglobuline met een myeloomeiwit en met een cryoglobuline van een patient met periarteriïtis nodosa. Een antiserum tegen dit cryoglobuline reageerde met verschillende sera van patienten met macroglobulinaemie.