Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 17 (1961)

Artikel: Betrachtungen zur Klinik paraproteinämischer Krankheitsbilder

Autor: Kappeler, R.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307483

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 20.08.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

D. K.: 616.15:612.124:616.078:616.006

Aus der Medizinischen Abteilung des Tiefenauspitals Bern – Chefarzt: Prof. G. Riva

Betrachtungen zur Klinik paraproteinämischer Krankheitsbilder

Von R. Kappeler

Paraproteine sind nach *Apitz* [1] abartige, im Normalserum nicht nachweisbare Globuline. Sie charakterisieren im wesentlichen zwei Krankheitsbilder, nämlich das Myelom und den Morbus Waldenström (MW). In der Elektrophorese erscheinen sie als schmalbasige, hohe Globulingradienten. Die Immunoelektrophorese hat in den letzten Jahren die Kenntnisse der paraproteinämischen Krankheiten wesentlich vertieft, indem es sich zeigte, daß es sich bei den Paraproteinen um entartete Immunglobuline handelt (β_{2A}-, β_{2M}-, γ-Globuline). Dementsprechend können heute drei Typen von Paraproteinen unterschieden werden, nämlich das β_{2A}-, das β_{2M}- und das γ-Paraprotein. Die Bence-Jonesschen Proteine sind wegen ihrer geringen Molekulargröße oft nicht sicher zu einem Immunglobulin zuzuordnen. Oft enthalten sie lediglich Antigendeterminanten, die bei zwei Immunglobulinen vorkommen (z. B. β_{2A}- und γ-Determinanten). Die γ- und die β_{2A}-Paraproteinämie finden sich beim Myelom, die β_{2M}-Paraproteinämie stellt dagegen das charakteristische eiweißchemische Substrat des MW dar. Den folgenden Ausführungen liegt die Auswertung von 98 Fällen von Paraproteinämie zugrunde, die nicht nur klinisch, hämatologisch und papierelektrophoretisch, sondern auch immunoelektrophoretisch untersucht wurden, so daß sie eine gesonderte Besprechung je nach dem immunoelektrophoretischen Paraproteinämietyp gestatten[1].

1. Morbus Waldenström

Wir haben vor zwei Jahren in einer kasuistischen Arbeit unsere Erfahrungen an 21 Fällen von MW mitgeteilt [5]. Unsere Kasuistik hat

[1] Dank dem Entgegenkommen zahlreicher Klinikdirektoren, Chefärzte und praktizierender Ärzte war es uns möglich, in einer verhältnismäßig kurzen Zeit ein ansehnliches Material von paraproteinämischen Erkrankungen zu sammeln. Ihnen allen sei an dieser Stelle herzlich gedankt.

sich inzwischen auf 38 Fälle vermehrt. Vom klinischen Standpunkt aus möchten wir auf Grund des Verlaufs, unter Betonung der Mängel, die jeder schematischen Einteilung anhaften, zwei Formen unterscheiden:

1. Eine maligne, in relativ kurzer Zeit zum Tode führende Form mit voll ausgebildeter Symptomatologie, die auf Grund eigener Erfahrungen und der Angaben des Schrifttums zahlenmäßig überwiegt, und

2. eine seltenere, relativ benigne, meistens auch symptomarme Form, deren Dauer sich über viele Jahre erstrecken kann.

a) Die maligne Form

Die maligne Form stellt eine Krankheit des vorgerückteren Erwachsenenalters dar und überwiegt beim männlichen Geschlecht. Der Patient weist die Zeichen eines ernsten Leidens mit eindeutiger Beeinträchtigung des *Allgemeinbefindens* (Gewichtsverlust, Anorexie, Asthenie, Blässe, Ödeme) auf und bietet der unmittelbaren klinischen Untersuchung als Leitsymptome diejenigen einer *hämatologischen Affektion*. Dabei kann eine *hämorrhagische Diathese* im Vordergrund stehen, die nicht selten zu lebensbedrohlichen Schleimhautblutungen führt. Im Gegensatz zum Myelom werden beim MW in der Regel *Skelettsymptome vermißt*. In anderen Fällen legt eine *Hepatosplenomegalie* mit circumscripter oder generalisierter *Lymphknotenschwellung* den Gedanken an eine Systemerkrankung der reticuloendothelialen Organe und bei der so gut wie immer vorhandenen *Anämie* speziell an eine Leukämie nahe. Die Hilfsmittel des kleinen ärztlichen Laboratoriums erlauben, die Abklärung wesentlich zu fördern, indem einerseits das Blutbild fast immer eine leukämische Ausschwemmung auszuschließen gestattet und sich andererseits die enorm beschleunigte Senkungsreaktion und gewisse Serumlabilitätsproben wie beim Myelom verhalten. Der Nachweis einer *Hyperproteinämie* mit einer massiv *erhöhten Serumviskosität* stellt nach unseren Erfahrungen einen wichtigen Hinweis auf die Möglichkeit eines MW dar. Diese Befunde veranlassen eine elektrophoretische Serumuntersuchung. Die routinemäßige *Papierelektrophorese* gestattet, die *Paraproteinämie* durch einen typischen M-Gradienten im Globulinbereich zu erfassen. Die nähere Charakterisierung des Paraproteins erfolgt einerseits mit Hilfe der *Immunoelektrophorese*, wobei die β_{2M}-Linie massiv verstärkt ist und als Folge der Heterodispersität häufig in Form einer doppelt gebogenen Linie erscheint, und andererseits – und das ist heute nicht mehr so unerläßlich – mit Hilfe der kostspieligeren *Sedimentationsanalyse*, die eine beträchtliche *Vermehrung der Makroglobuline* mit einer Sedimentationskonstanten von mindestens 12 S ergibt. Wir sind nicht imstande, einen kritischen Grenzwert der Makroglobulinmenge anzugeben, haben aber

die Erfahrung gemacht, daß in der Regel zwischen 15% und 50% Makroglobuline vorhanden sind. Dabei beobachtet man häufig zwei, eventuell sogar drei Komponenten, von welchen die kleinere eindeutig überwiegt. Demgegenüber liegt der elektrophoretisch nachgewiesene Paraproteingehalt meistens höher. Elektrophoretisch wandert das Paraprotein, das sehr selten in Form eines Doppelgradienten in Erscheinung treten kann, in γ-, φ- oder β- und ausnahmsweise wahrscheinlich in α_2-Stellung. Im Gegensatz zum Myelom ist das Auftreten einer *Paraproteinurie*, d. h. eines Bence-Jonesschen Eiweißkörpers, bedeutend seltener und nur mit einer Häufigkeit von ungefähr 15% beim MW zu erwarten. Der Nachweis einer Paraproteinurie besitzt ebenso große diagnostische Signifikanz wie das Symptom der Paraproteinämie. Das letzte und nach unserer Erfahrung entscheidende Glied in der Diagnostik ist der charakteristische *Knochenmarkbefund*. Im typischen Fall findet sich das Knochenmark dicht mit *lymphoiden Reticulumzellen*, die oft nur wenig von gewöhnlichen Lymphocyten abweichen, durchsetzt. Es wechseln kleine, fast nacktkernige mit größeren und großen Reticulumzellen, ihr Protoplasma ist meistens doch etwas intensiver blau als das gewöhnlicher Lymphocyten. Der Kern ist weniger homogen als bei typischen Lymphocyten, manchmal leicht schollig, und je nach dem Reifegrad enthält er Nukleolen. Diese Zellwucherung kann von einer Vermehrung mehr oder weniger typischer Plasmazellen begleitet sein, die jedoch nie prävaliert. Mit ziemlicher Regelmäßigkeit kann auch eine Mastzellvermehrung nachgewiesen werden. Die eben genannten Veränderungen lassen sich grundsätzlich auch in zahlreichen anderen Organen, besonders in denjenigen des reticulohistiocytären Systems nachweisen. Gerade das Lymphknotenbild bietet aber dem Pathologen diagnostische Schwierigkeiten, indem es einerseits das Bild einer benignen Wucherung nach Art einer Reticulose bieten, andererseits aber die Kriterien eines malignen Tumors, etwa diejenigen eines Lymphosarkoms, annehmen kann.

Das Hinzutreten seltener Symptome kann in einzelnen Fällen dem MW ein besonderes Gepräge verleihen. Erwähnt sei hier das gelegentliche Auftreten einer Paramyloidose. Als Folge der sehr hohen Blutviskosität oder auf Grund einer Kryopräzipitinämie werden gelegentlich akrale Durchblutungsstörungen beobachtet. In anderen Fällen wiederum sucht der Patient wegen Sehstörungen infolge der paraproteinämischen Fundusveränderungen zuerst den Augenarzt auf. Wie das Myelom geht auch der MW oft mit einem symptomatischen Antikörpermangelsyndrom einher. Selten einmal erscheint er klinisch unter dem Bilde einer hämolytischen Anämie, oder er kann auch einmal als neurologisches Leiden imponieren. Vollständigkeitshalber sei auf das Vorkommen

von Tumorformen des MW, von osteolytischen Formen, von Mikulicz- und Sjögren-Syndrom, auf Fälle mit Lungen- und Pleurabeteiligung, die unter Umständen das Bild einer Miliartuberkulose nachahmen können, hingewiesen.

b) Die benigne Form des Morbus Waldenström

Einige kurze Bemerkungen zur benignen Form des MW: Wir haben von dieser Verlaufsform 9 Beispiele gesammelt und im Schrifttum 20 weitere Fälle ausfindig gemacht. Sie hat mit der malignen Form das eben besprochene charakteristische humorale und cytologische Bild gemeinsam. Auch hier findet sich die charakteristische β_{2M}-Paraproteinämie und die typische lymphoidzellige Durchsetzung des Knochenmarks. Das klinische Korrelat zu diesen zwei massiven Laboratoriumsbefunden ist dagegen dürftig, so daß in den meisten Fällen die Diagnose zufällig gestellt wird, weil eine abnorm erhöhte, nicht anders erklärbare Senkungsreaktion Anlaß bietet, das Serumeiweißbild genauer zu untersuchen. Die klinischen Erscheinungen beschränken sich auf leichte Allgemeinsymptome (verminderte Leistungsfähigkeit, erhöhte Ermüdbarkeit) und eine eventuell leichtgradige Anämie. Die für die maligne Form typische Hepatosplenomegalie und Lymphadenomegalie und die hämorrhagische Diathese werden dagegen in der Regel vermißt.

2. Das Myelom

Was die Klinik des Myeloms [2, 8] anbetrifft, so darf ich mich an dieser Stelle darauf beschränken, einige weniger gut bekannte Symptome dieser Krankheit zu besprechen. Das Myelom weist in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle einen malignen Verlauf auf. Benignere, symptomarme Formen der Erkrankung mit 6–8jähriger Verlaufsdauer sind so große Seltenheiten, daß man sich, im Gegensatz zum MW, kaum veranlaßt sieht, sie als besondere nosologische Untergruppen abzugrenzen. Auch das Myelom trägt die Merkmale eines schweren konsumierenden Leidens, wobei auch hier die Anämie fast obligat ist. In charakteristischer Weise tritt die Krankheit in erster Linie als Skelettaffektion in Erscheinung. Diesem Umstand ist es zu verdanken, daß das Myelom schon seit rund 80 Jahren genau bekannt ist. Hier kommt dementsprechend auch dem radiologischen Befund große diagnostische Bedeutung zu, obschon die charakteristischen osteolytischen Herde nicht regelmäßig nachweisbar sind. Nicht selten handelt es sich radiologisch um eine gewöhnliche Osteoporose. Erwähnenswert scheint die Tatsache, daß kürzlich auch osteosklerotische Läsionen beschrieben wurden [4].

Das Myelom kann dementsprechend auch eine der Skelettentkalkung parallel gehende Hypercalcämie aufweisen. So konnten wir in zwei eigenen Fällen eine Nephrocalcinose mit Kalkniederschlägen in den Lungen nachweisen, wobei einmal ein typisches Hypercalcämiesyndrom bei malignem Verlauf des Myeloms vorgelegen hatte. Im Gegensatz zum MW ist eine Hepatomegalie und speziell eine Splenomegalie und Lymphadenomegalie bescheidenen Ausmaßes eine beim Myelom eher seltene Erscheinung. Mit dem MW hat das Myelom dagegen die Paraproteinämie und die charakteristische, allerdings plasmacelluläre Markdurchsetzung gemeinsam. Auf eine genaue Beschreibung des Sternalmarkbefundes kann an dieser Stelle verzichtet werden. Was die Paraproteinämie anbelangt, so glauben wir, daß einige Besonderheiten hervorzuheben sind. In typischen Fällen findet sich das charakteristische humorale Syndrom mit maximal beschleunigter Senkungsreaktion, mit der Hyperproteinämie, wobei die Viskosität meistens dem Grad der Eiweißvermehrung parallel geht und dementsprechend ein M-Gradient im Bereich der Globuline auf dem Papierelektrophoresediagramm. Der M-Gradient ist in γ- bzw. φ-Stellung, seltener in β-Stellung und nur ausnahmsweise in α_2-Stellung lokalisiert. Wir selber konnten in mehr als hundert Fällen nie einen M-Gradienten in α_2-Stellung nachweisen. Vereinzelte Mitteilungen im Schrifttum [5–7] lassen aber an der tatsächlichen Existenz derartiger Fälle nicht zweifeln. Für den Kliniker wichtiger ist die Tatsache, daß in einem nicht unerheblichen Prozentsatz der Fälle, sowohl papierelektrophoretisch wie immuoelektrophoretisch, ein Paraproteingradient bzw. eine verstärkte β_{2A}- oder γ-Präzipitationslinie nicht nachweisbar ist. In diesen Fällen läßt sich regelmäßig das Paraprotein im Urin nachweisen, worauf noch näher eingegangen wird. Es handelt sich dabei durchwegs um Eiweißkörper mit niedrigem Molekulargewicht. Das Serumeiweißbild kann selten einmal auch normal sein. Häufiger findet sich nur eine banale, uncharakteristische Dysproteinämie, meistens vom α-Typus, ohne M-Gradienten, und diese Fälle verdienen nach unserer Ansicht nicht, als α-Typ des Myeloms bezeichnet zu werden, da für den elektrophoretischen Typ des Myeloms die Lage des M-Gradienten auf dem Elektrophoresediagramm entscheidend ist. Wo aber ein derartiger M-Gradient fehlt, kann man nur von Myelom ohne charakteristisches Elektrophoresediagramm sprechen. Nach unserer Erfahrung kommt der Lokalisation des Paraproteingradienten beim Myelom keine besondere klinische Bedeutung zu. Es ist uns nicht gelungen, Verschiedenheiten der Cytologie, des Verlaufes und Malignitätsgrades im Zusammenhang mit dem Paraproteinämietyp nachzuweisen. Wichtig ist einzig, daß ein M-Gradient in der Elektrophorese nachweisbar ist. Auch

bei den eben erwähnten Myelomfällen ohne elektrophoretisch nachweisbare Paraproteinämie läßt sich das Vorkommen einer Paraproteinbildung im Organismus nachweisen. Deren Nachweis gelingt im Urin. Im Gegensatz zum MW ist eine Paraproteinurie auffallend häufig. Das Bence-Jonessche Uroprotein ist ja überhaupt das Symptom, das zu allererst entdeckt wurde (1848). Es ist jedoch von Bedeutung, daß man sich für den Nachweis des Uroparaproteins nicht nur auf die Kochprobe verläßt. Die Elektrophorese des Urins ist unerläßlich. Im Urineiweiß läßt sich beim Myelom entweder einzig und allein ein M-Gradient im Bereich der Globuline oder ein M-Gradient neben anderen banalen Uroproteinen in verschiedenen Stellungen feststellen. Gerade in den Myelomfällen ohne nachweisbare Paraproteinämie ist eine Paraproteinurie so gut wie immer vorhanden, so daß mit Hilfe der Urineiweißuntersuchung der paraproteinämische Charakter der Erkrankung indirekt erfaßt werden kann.

Diese Erkenntnis ist von grundsätzlicher klinischer Bedeutung. Wir glauben in der Tat, daß der Nachweis der Paraproteinämie oder/und Paraproteinurie das wichtigste und konstanteste diagnostische Symptom beim Myelom darstellt. Der Knochenmarkbefund kann irreführend sein, indem starke plasmacelluläre Reaktionen oft schwer von einem beginnenden Myelom zu unterscheiden sind. Darüber hinaus versagt die Sternalpunktion gelegentlich, sei es, daß man kein Material erhält, sei es, daß man mit der Punktionsnadel Stellen außerhalb der Myelomherde trifft. Die Paraproteinurie ist die pathogenetische Grundlage einer häufigen und ziemlich charakteristischen Symptomatologie der Erkrankung: der Myelomnephropathie. Abgesehen von den seltenen Fällen, bei denen der Nephropathie eine Paramyloidose zugrunde liegt, kann die Nephropathie, die nicht selten das Alarmsymptom darstellt, die Folge der massiven Ausscheidung von abnormem Eiweiß durch die Niere sein. Es kommt zur meistens anhypertonischen Niereninsuffizienz, seltener zur Ausbildung eines typischen nephrotischen Syndroms, das wie in zwei eigenen Fällen in wenigen Wochen tödlich enden kann. Bedeutend seltener ist die Paraproteinurie beim MW. Hier stellt die paraproteinämische Nephropathie aus uns noch nicht näher bekannten Gründen eine ausgesprochene Seltenheit dar.

Eine wesentliche Bereicherung brachte in den letzten Jahren die Einführung der immunoelektrophoretischen Serumuntersuchung. Der Kliniker schätzt sie namentlich in den Fällen, bei denen das Papierelektrophoresebild nicht ganz typisch ist, so daß man im Zweifel sein kann, ob überhaupt ein M-Gradient vorliegt. In diesen Fällen gestattet die immunoelektrophoretische Untersuchung in der Regel, die Situation zu-

verlässig abzuklären. Es ist auch aus einem anderen Grunde empfehlenswert, beim Myelom die immunoelektrophoretische Serumuntersuchung vorzunehmen. Sie ermöglicht vom eiweißchemischen Standpunkt aus eine Unterteilung in die häufige γ- und in die seltenere β_{2A}-Form.

Bei der Sammlung der β_{2A}-Myelome stellten wir uns die Frage, ob diese Form sich auch in klinischer Hinsicht vom γ-Typ unterscheide. Zunächst schien die Kombination des β_{2A}-Myeloms mit Tuberkulose gehäuft vorzukommen, unter unseren ersten Fällen wurde das Zusammentreffen dieser beiden Krankheiten gleich dreimal registriert. In einem Fall war überdies der Myelomverlauf ein besonders gutartiger. Unter den weiteren β_{2A}-Myelomen fanden sich allerdings dann keine Tuberkulosefälle mehr, so daß in unserem Material wahrscheinlich doch ein zufälliges Zusammentreffen dieser beiden Krankheiten anzunehmen ist. Wir haben daraufhin 21 Fälle von β_{2A}-Myelom mit 32 Fällen von γ-Myelom verglichen und konnten in diesem Material hinsichtlich der klinischen Symptome keine signifikanten Unterschiede feststellen. Wohl ergeben sich in der Häufigkeit einzelner Symptome gewisse kleinere Unterschiede, die jedoch in den Bereich des Zufälligen fallen. Wir werden zu dieser Frage demnächst in einer ausführlicheren Arbeit Stellung nehmen.

Myelom und MW sind die Krankheiten, bei denen fast ausschließlich das humorale Symptom der Paraproteinämie gefunden wird. Die systematische Anwendung der Elektrophorese in der Klinik hat aber gestattet, in den letzten Jahren das seltene Vorkommen von Paraproteinämien auch bei Erkrankungen nachzuweisen, die allerdings dem Myelom und dem MW nahe verwandt sind. Es wurden vereinzelt Fälle von Lympho- bzw. Reticulosarkom beschrieben, darunter eine eigene Beobachtung, die das humorale Bild des MW, d. h. eine makroglobulinämische Paraproteinämie aufwiesen. Es sind auch Fälle von MW bekannt geworden, bei denen der hämatologische Befund dem einer klassischen Lymphadenose entsprach. Vor kurzem hat *Spengler* [9] aus unserer Abteilung sechs Fälle von chronischer Lymphadenose beschrieben, die mit einer Paraproteinämie einhergingen (ein β_{2A}-, zwei β_{2M}-, drei γ-Typen). Es scheint somit, daß alle neoplastischen Wucherungen des lymphoreticuloendothelialen Systems grundsätzlich mit Paraproteinbildung einhergehen können. Man ist somit gezwungen, den Formenkreis der Paraproteinosen, d. h. der mit Paraproteinämie einhergehenden Krankheiten, unter Einschluß des Lymphosarkoms und der Lymphadenosen, zu erweitern. Diese paraproteinämischen neoplastischen Wucherungen des lymphoreticulären Apparates haben ein anderes Symptom gemeinsam. Häufig gehen sie mit einem symptomatischen Antikörpermangel-

syndrom einher. Diese Tatsache ist uns verständlich geworden, nachdem *Hässig* [3] sowie *Putnam* [6] den Nachweis erbracht haben, daß die Paraproteine entartete Immunglobuline sind, die offenbar von den gewucherten Zellen produziert werden, wobei die Produktion von normalen Immunglobulinen mit Antikörpercharakter unterdrückt wird oder sogar ganz ausbleiben kann.

3. *Paraproteinämie beim Karzinom*

Der Tatsache, daß MW und Myelom fast obligat mit Paraproteinämie und/oder Paraproteinurie einhergehen und daß dieses humorale Symptom gelegentlich auch bei Lymphadenosen und Reticulosarkomen gefunden wird, kommt von einem allgemeinen Standpunkt aus grundlegende Bedeutung zu. Es scheint in der Tat, daß man berechtigt ist, eine Krankheit auf Grund eines eiweißchemischen Kriteriums zu charakterisieren und die Einführung des Begriffes der paraproteinämischen Erkrankungen oder Paraproteinosen zu postulieren. Daß auch bei Lymphadenosen und Lympho- bzw. Reticulosarkomen eine Paraproteinämie gelegentlich nachweisbar ist, bedeutet keinen prinzipiellen Einwand gegen die eben gemachte Auffassung, da es sich um dem Myelom bzw. MW nahe verwandte Krankheiten handelt. Ganz ohne Bedenken dürfen wir aber trotzdem den Begriff der Paraproteinosen nicht aufstellen. Zum mindestens ist es nicht statthaft, beim Vorliegen einer Paraproteinämie mit absoluter Sicherheit die Diagnose Myelom oder MW oder einer paraproteinämischen Lymphadenose oder eines Lymphosarkoms zu stellen, obwohl eine derartige Diagnose eine mehr als 95 %ige Chance hat, das Richtige zu treffen. Wir haben in letzter Zeit 5 Fälle beobachtet, bei welchen zu unserer Überraschung eine Paraproteinämie immunoelektrophoretisch und zum Teil auch mit der gewöhnlichen Elektrophorese nachgewiesen werden konnte und bei denen klinisch eine Karzinomkrankheit gefunden werden konnte, ohne daß eine der üblichen Paraproteinosen vorlag. Auf weitere Einzelheiten zu diesen sehr interessanten und grundlegend wichtigen Fällen können wir hier nicht eintreten. Ein Myelom oder ein MW läßt sich nur dann mit Sicherheit ausschließen, wenn man über besonders sorgfältige und gezielte autoptische Kontrollen verfügt. In 2 Fällen fand der Pathologe eine deutliche Durchsetzung des Knochenmarks und anderer Organe mit Plasmazellen, wobei die Frage Myelom oder reaktive Plasmazellvermehrung nicht mit Sicherheit entschieden werden konnte. In anderen Fällen fehlt die unerläßliche autoptische Untersuchung. Die wichtige Frage, ob Paraproteinosen auch bei Karzinomen vorkommen können, müssen wir des-

halb noch offen lassen, dies um so mehr, als die Kombination eines Karzinoms mit einer echten Paraproteinämie, d. h. mit MW oder Myelom, einwandfrei nachgewiesen werden konnte. Wir selber konnten 4 Fälle von MW mit Karzinom ausfindig machen. Eine weitere Kasuistik von 15 Fällen haben wir im Schrifttum gesammelt. Vor kurzem gelang es uns, auch in zwei Myelomfällen ein Karzinom nachzuweisen. In einem Fall handelt es sich um ein Oesophaguskarzinom bei Myelom, im andern um ein Oesophagus- und ein Prostatakarzinom bei Myelom. Die eben erwähnte Kasuistik – und hier müßte man noch vereinzelte Fälle von Lebercirrhose und einen Fall von Peritonäal- und Genitaltuberkulose anführen, bei denen das humorale Bild sehr paraproteinämieverdächtig war – ist von grundlegender Bedeutung und bedarf einer eingehenden Überprüfung. Die heutigen Kenntnisse gestatten, mit erheblicher Wahrscheinlichkeit die These zu vertreten, daß es sich bei den Paraproteinen um entartete Immunglobuline handelt, wobei der Gedanke an eine somatische Mutation der produzierenden Zellen naheliegt. Durch den Nachweis der Paraproteinämie könnte es somit relativ möglich sein, ein Produkt des pathologisch veränderten Zellstoffwechsels bei malignen Neoplasien – wenn auch vorerst bei Neoplasien des lymphoreticuloplasmacellulären Apparates – zu erfassen und damit zum erstenmal ein neues und vielleicht sicheres Kriterium der malignen Entartung zu gewinnen.

Deshalb ist es grundsätzlich wichtig, das Spektrum der mit Paraproteinämie einhergehenden Erkrankungen genau abzugrenzen. Die heute zur Verfügung stehende Erfahrung gestattet allerdings nicht mit Sicherheit, zu behaupten, daß eine Paraproteinämie im strikten Sinne des Wortes außerhalb der malignen Wucherung des lymphoreticulären Systems tatsächlich existiert.

Zusammenfassung

Das Krankheitsbild des Morbus Waldenström wurde an Hand von 38 eigenen Fällen besprochen. Die Krankheit, die klinisch als hämatologische Systemaffektion in Erscheinung tritt, ist durch eine makroglobulinämische Paraproteinämie vom β_{2M}-Typ und eine lymphoidzellige Durchsetzung des Knochenmarkes charakterisiert. Typische Fälle sind leicht vom Myelom, das in erster Linie als Skeletterkrankung imponiert und mit einer β_{2A}- oder γ-Paraproteinämie sowie einer plasmacellulären Durchsetzung des Knochenmarks einhergeht, abzugrenzen. 21 Fälle von β_{2A}-Myelom wurden mit 32 Fällen von γ-Myelom verglichen, signifikante Unterschiede in bezug auf die klinische Symptomatologie konnten dabei

nicht festgestellt werden. Die dreimal beobachtete Kombination von Tuberkulose mit β_{2A}-Myelom ist wahrscheinlich zufälliger Natur. Auf das Vorkommen von Morbus Waldenström mit Karzinom und Myelom mit Karzinom wird hingewiesen. Der Kreis der paraproteinämischen Erkrankungen ist insofern zu erweitern, als gewisse Fälle von paraproteinämischen Lymphadenosen und paraproteinämischen Reticulosarkomen miteinzubeziehen sind.

Interessante Aspekte bieten fünf Karzinomfälle, bei welchen die Immunoelektrophorese die Zeichen einer Paraproteinämie aufwies, ohne daß eine der üblichen paraproteinämischen Krankheiten gefunden werden konnte. Die Frage, ob es sich dabei um echte Paraproteinämien handelt, muß allerdings heute noch offen bleiben.

Résumé

En se basant sur 38 observations personnelles, l'auteur discute le tableau clinique de la maladie de Waldenström. Cette affection, qui apparaît sous le tableau clinique d'une maladie du système hématologique, est caractérisée par une paraprotéinémie macroglobulinémique de type β_{2M}, et une infiltration de cellules lymphoïdes de la moelle. Les cas typiques sont faciles à différencier du myélome, qui apparaît en premier lieu comme une affection du squelette, avec une paraprotéinémie β_{2A} ou γ, ainsi qu'une infiltration de la moelle osseuse par des cellules plasmatiques. L'auteur fait une comparaison entre 21 cas de β_{2A}-myélomes et 32 cas de γ-myélomes, dans lesquels cependant, l'on n'a pu mettre en évidence des différences caractéristiques dans la symptomatologie clinique. La combinaison de tuberculose avec le β_{2A}-myélome n'est probablement que fortuite. On mentionne la combinaison de la maladie de Waldenström et de cancer, comme celle de myélome avec un cancer. Mais ce groupe des affections paraprotéinémiques devrait être élargi, car il y a quelques cas de lymphadénoses paraprotéinémiques et de lymphosarcomes avec paraprotéinémie.

Dans 5 cas de carcinomes, l'on a pu faire une observation très intéressante, car l'immunoélectrophorèse a montré les signes d'une paraprotéinémie, sans que l'on n'ait pu mettre en évidence l'une des affections paraprotéinémiques courantes. La question s'il s'agit de vraies paraprotéinémies reste toutefois encore ouverte.

Riassunto

Sulla base di 38 casi propri venne discusso il quadro clinico della malattia di Waldenström. La malattia, che appare clinicamente quale

una affezione ematologica sistemica, è caratterizzata da una paraproteinemia macroglobulinemica del tipo β_{2M} e da una proliferazione linfocellulare del midollo osseo. I casi tipici possono essere facilmente differenziati dal mieloma, affezione in prima linea dello scheletro con paraproteinemia β_{2A} o γ, e che si accompagna a proliferazione plasmacellulare del midollo. Un confronto tra 21 casi di mieloma β_{2A} con 32 casi di γ-mieloma non mise in evidenza differenze significative della sintomatologia clinica. La concomitanza di tuberculosi e mieloma β_{2A}, osservata in tre casi, è probabilmente casuale. Si accenna alla occorrenza di malattia di Waldenström con carcinoma e di mieloma con carcinoma. Il quadro delle malattie paraproteinemiche deve essere allargato in quanto occorre comprendervi certi casi di linfadenosi paraproteinemiche e reticolosarcomi paraproteinemici.

Aspetti interessanti offrono 5 casi di carcinomi nei quali l'immunoelettroforesi mostrò segni di paraproteinemia, senza che si potesse constatare alcuna delle abituali malattie paraproteinemiche. Resta ancora aperta la questione se si tratti in questi casi di paraproteinemie genuine.

Summary

The clinical picture of Morbus Waldenström is discussed on the basis of 38 cases. The disease, which appears clinically as an affection of the haematopoetic system, is characterised by a lymphoid-cell invasion of the bone marrow. Typical cases can easily be distinguished from myeloma, which is primarily a skeletal disease and is characterized by a β_{2A}- or γ-paraproteinaemia and an invasion of the bone marrow by plasma cells. 21 cases of β_{2A}-myeloma are compared with 32 cases of γ-myeloma, and no significant differences as regards clinical symptomatology could be found. The three cases of a combination of tuberculosis with β_{2A}-myeloma are probably a coincidence. The occurrence of Morbus Waldenström together with carcinoma, and myeloma with carcinoma, is noted. The circle of paraproteinaemic diseases should be extended to include certain cases of paraproteinaemic lymphadenosis and of paraproteinaemic reticulosarcoma.

Interesting aspects are shown by 5 cases of carcinoma in which the immuno-electrophoresis gives evidence of a paraproteinaemia although it was not possible to find any of the usual paraproteinaemic diseases. The question of whether these cases are instances of true paraproteinaemia must be left open for the present.

1. *Apitz K.:* Die Paraproteinosen, Virchows Arch. path. Anat. **306**, 631 (1940).
2. *di Guglielmo R.:* I plasmocitomi. Abbruzzini, editore, Roma 1955.
3. *Hässig A.:* im Druck.
4. *Hodler J.:* Über das Vorkommen osteoplastischer Knochenveränderungen bei der Kahlerschen Krankheit. Schweiz. med. Wschr. **88**, 1065 (1958).
5. *Kappeler R.*, *Krebs A.* und *Riva G.:* Klinik der Makroglobulinämie Waldenström. Helv. med. Acta **25**, 54 (1958).
6. *Putnam F. W.:* The Plasma Proteins Bd. II, S. 345–406. Academic Press, New York/London 1960.
7. *Riva G.:* Das Serumeiweißbild, 2. Aufl. Verlag Hans Huber, Bern/Stuttgart 1960.
8. *Snapper I.*, *Turner L. B.* und *Moscovitz H. L.:* Multiple Myeloma. Grune & Stratton, New York 1953.
9. *Spengler G. A.:* Schweiz. med. Wschr. **91**, 984 (1961).
10. *Waldenström J.:* Zwei interessante Syndrome mit Hyperglobulinämie. Schweiz. med. Wschr. **78**, 927 (1948).

Dr. R. Kappeler, Abteilung für innere Medizin, Tiefenauspital, Choisystraße 5, Bern.