Rheumatologia—Balneologia—Allergologia XIV. 81—85. 1973.

Országos Reuma és Fizioterápiás Intézet (igazgató: Prof. Farkas Károly dr.) közleménye

Polyarthritis chronica progressiva és myeloma multiplex együttes fellépése

ORMOS GÁBOR dr.

A polyarthritis chronica progressiva (továbbiakban pcp) és valamely immunoproliferatív (továbbiakban imp.) betegség együttes előfordulásáról napjainkban egyre több közlemény jelenik meg. Az imp. betegségcsoport megismerése a utóbbi időben kezdődött meg, és elnevezésére az előbbin kívül több synonim kifejezést használnak: paraimmunoglobulinopathia *(Engle)*, monoclonalis gammopathia *(Waldenström)*, plasmasejt dyscrasia. Az idesorolt betegségek közös jellemzői a homogen structurájú M typusú gammaglobulin vagy/és Bence Jones fehérje jelenléte, az immuncompetens sejtek proliferatiója, valamint a normál gamma immunglobulinok csökkenése (15). Legkülönbözőbb klinikai tünetek léphetnek fel, így a mozgásszervek részéről is. Az imp. betegségcsoportba sorolják a myeloma multiplexet (továbbiakban Mm), Waldenström macroglobulinemiát, a nehéz lánc betegséget, reticulosisokat, myelomatosisokat, malignus lymphomát, cryoglobulinaemiát, primaer amyloidosist, benignus monoclonális hyperglobulinaemiát, azaz asymptomás disimmunoglobulinaemiát.

A pcp előfordulása az egyik áttekintő adat szerint felnőttekben 2,7% (1), a Mm előfordulását egyesek 0,0014%-ra becsülik (2). A két betegség együttes előfordulásának valószínűsége az előbbi adatok alapján 1 : 2,5 millióhoz.

A pcp és Mm társulásáról aránylag kevés közlemény jelent meg. A közlések reviziója után *Zbigniew* és mtsai öt (5), *Luchelli* egy (6), finn szerzők öt (10), valamint *Goldeneberg* két (16) esete fogadható el, mint a biztos pcp és Mm együttes fellépése.

Osztályunkon egyidőben két betegben diagnostizáltuk az addig már több éve észlelt pcp mellett Mm fennállását.

1. beteg Sz. J.-né, 64 éves htb anamnesiséből említésre érdemes, hogy 1953 és 57-ben hepatitise, 1970-ben pneumoniája volt. 1971-ben elesés következtében beékelt combnyaktörést szenvedett. 1971-ben állítólag vesegyulladása volt. 1968 óta hypertoniás. Ízületi betegsége 1950-ben mk kéz és láb kisízületeinek szimmetrikus gyulladásos tüneteivel kezdődött, mely ráterjedt többi ízületére és typusos deformitások, contracturák alakultak ki. Több alkalommal feküdt kórházi rheuma osztályon. (ORFI. 1969): Vizelet: negatív. Süllyedés: 82 mm/ó, Latex: +++, Se elfor: A : 38, a-1 : 5, a-2 : 11, b : 13, g :30. (Hévíz 1970): Vizelet: negatív. Süllyedés: 68 mm/ó, Latex: ++++, Se elfor: A: 54, a-1 : 5, a-2 : 16, b : 10, g : 15. A beteg 15 éven keresztül átlagosan napi 2 tbl Prednisolont szedett. Az utolsó két évben ízületi állapota oly mértékben javult, hogy gyógyszert sem igényelt. Felvétele előtt kb. 2—3 hónappal heves deréktáji fájdalom jelentkezett, mely napi 4 tbl. Prednisolon átmeneti adására sem mérséklődött és járóképtelen lett. 8 kg-t fogyott.

Statusa: Cachectikus, sápadt nőbeteg. Tüdők felett elvétve egy-egy pangásos szörtyzörej hallható, szív balra 2 h.ujjal nagyobb. Has puha betapintható, máj, lép belégzéskor elérhető. Vérnyomás 200/100 Hgmm. A beteg deréktáji fájdalma miatt csak fekve vizsgálható. Lumbalis gerinc lordosisa fokozott, mozgása a fájdalom miatt minimális. A lumbalis szakaszon a csigolyák végig, valamint a sacrum felső harmada ütögetésre fájdalmas. Mk váll, könyök, csípő, térd, boka ízület contracturában, ujjak ulnaris deviatióban.

EKG: T:1-2-3 pozitív, alacsony. ST: 1-2-3 isoelektromos vonalban. Mellkas vizsgálat: Emphysema. Mk tüdőben fok. fibrotikus rajzolat. Jobb rekesz felett ceruzabélnyi Fleischner-féle atelectasiás csík. Bal rekesz magasabban áll, a lateralis és hátulsó sinus nem nyílik meg, felette néhány durvább ívelt kötegárnyék.

Áp medence és oldalirányú lumbosacralis felvétel: Mésztartalom nagyfokban egyenletesen csökkent. Csigolyák üvegszerűen áttűnőek. L I teste kissé laposabb, felső zárólemeze ív alakban kifejezetten benyomott, sclerotikus. Medence aszimmetriás tartásban, mk oldalon kifejezett protrusio acetabuli. A combfej nem differentiálható. A trochanter major

a vápa felső, a trochanter minor az alsó széléhez támaszkodik. (trauma maradvány ?). Bal oldalon a nagyfokban megkisebbedett lelapult, deformált, sclerotikus, egyenetlen kontúrú fej felcsúszott helyzetű.

Vizelet: (V. 17.) fs: 1011, fehérje: +++, üledék: 2—3 vvs, 5—7 fvs. (V. 22.) fs: 1011, fehérje: +++, üledék: 20—30 fvs, 4—5 fvs, szemcsés és hyalincylinder.

Süllyedés: 110 mm/ó. VVs: 2,8 millió, Hgb: 8,4 g%, fvs: 8400.

Segm: 7,5, Ly: 23, Mo: 2. SeCa: 7,7, SePh: 7,8, alkalikus phosphatase: 8,6, CN: 90.

Latex: negatív (ism), AST: 400, CRP: 256.

Se összfehérje: 7,2 g%, Albumin: 3,6 Globulin: 3,6

Se elfor: A: 47, a-1:6, a-2:10, b:27, g:10.

Cellulozacetat elfor: Serumban csökkent albumin mellett az alfa globulinok mérsékelten fokozottak, a gamma kissé csökkent. Beta 1 mobilitással mozgó paraprotein. Vizeletben a seruméhoz hasonló paraprotein ürül. (Komán dr.)

Sternum punctatum: A kenetben a myelopoesis és erythropoesis normális elemei csak elvétve találhatók. A magvas elemek legnagyobbrészt atypusos jellegű polymorph, blastoid plasmasejtek. (Komán dr.) Immun elfor: Beta mobilitású IgA antigenitású paraprotein mellett egy Bence Jones paraprotein is kimutatható. Az IgA paraprotein lambda (II) typusú könnyűláncot tartalmaz. Ellenanyagszint csökkent. (Humán Oltóanyagtermelő és Kutató Intézet.)

A beteg állapota ápolásának 4. napján hirtelenül rosszabbodott, így ORFI II. belosztályra helyeztük át, ahol további két nap múlva uraemiás coma tünetei között exitált.

Kórbonctani diagnosis: Myeloma multiplex vertebrarum et sterni. Ren myelomatikus. Polyarthritis chronica progressiva. Atherosclerosis universalis gravis. Hypertrophia dilatativa ventriculorum precipue ventriculi sinistri cordis. Fibrosis disseminata myocardii. Oedema pulmonum et hypostasis loborum inferiorum eorum. Bronchitis et bronchiolitis mucoso-purulenta. Fibrosis pancreatis. Cholelithiasis. *(Fodor* dr.)

2. betegünk M. J., 59 éves nyugdíjas földműves volt. Anamnesiséből megemlítjük, hogy 1963 és 68-ban hosszabb lefolyású pneumoniája, 1966 és 70 között napi 1 Bucarbannal egyensúlyban tartható diabetese volt. Ízületi betegsége 1950-ben mk kéz és láb kisízületeinek szimmetrikus gyulladásos tüneteivel kezdődött, majd a többi ízületére is ráterjedt és a pcp-re jellemző deformitások, contracturák alakultak ki. Többször feküdt az ORFI-ban. (1965): Süllyedés: 10 mm/ó. Latex: negatív (ism). Se elfor: A: 48, a-1:6, a-2:10, b:14, g:21. (1968): Süllyedés: 10 mm/ó. Latex: +++. Se elfor: A:52, a-1:5, a-2:10, b:13, g:20. (1971): Süllyedés: 23 mm/ó. Latex: +++. Se elfor: A:50, a-1:5, a-2:10, b:16, g:18.

A beteg kb. 10 éve folyamatosan szed corticosteroidot, napi 1—3 tbl-t. Felvétele előtt 2 hónappal felső légúti lázas, hurutos betegsége volt, ezzel egyidőben bal válla a korábbiakhoz képest fájdalmasabb lett.

Status: Kp fejlett, igen sovány, szürkésbőrű férfibeteg. Belgyógyászatilag negatív fizikalis status. 1 bottal nehezen jár. Nyaki gerincszakasz mozgása nagyfokban, a többi gerincszakaszé kisfokban beszűkült. Jobb váll flexio 70 fokig, abductio 60 fokig, bal váll flexio 60 fokig, abductio 40 fokig vihető ki, retropositio mko gátolt. Bal váll kissé duzzadtabb, ütögetésre fájdalmas. Mk könyök, csukló, térd, boka contracturában, ujjak hattyúnyak formatioban. Ízületekben fluidum nincs, jobb térd kissé melegebb. Vizelet: fs: 1015, üledék 1—1 fvs és vvs. Bence Jones fehérje negatív. Creatinin clearance 186 ml. Süllyedés: 65 mm/ó. Hgb: 13,1 g%. Fvs: 6600. Segm: 75, Eo: 2, Ly: 21, Mo: 2. Latex: +++. CRP 4096. LE sejt: negatív. SeCa: 5,2 maeq,Se Ph: 3,7 mg%. alkalikus Phosphatase: 4,8 B.E.

Se összfehérje: 7,2 g%. Albumin: 3,8, Globulin: 3,4.

Se elfor: A: 48, a-1:6, a-2:10, b:22, g:14.

Cellulozacetat elfor: A serumban beta 2 mobilitással mozgó M grádiensnek megfelelő paraprotein. Vizeletben fehérje nem mutatható ki. *(Komán dr.)*

Immun elfor: Beta mobilitású és deficiens IgG antigenitású kappa (I) typusú könnyűláncokat tartalmazó paraprotein. IgA és IgM kissé csökkent. Ellenanyagszint csökkent. (Humán Oltóanyagtermelő és Kutató Intézet.)

Bal váll rtg felv.: Az acromion conturja lateralisan kifejezetten egyenetlen. Az acromionban számos apró, több borsnyi, részben egymásra vetülő, elég éles szélű felritkulás.

A koponya, ap medence és oldalirányú lumbosacralis rtg felvételeken myelomára utaló elváltozás nem látható.

Sternum punctatum: Csontvelő izgalom, érési gátlás. Mérsékelten hyperplasiás csontvelő. A hyperplasia minden rendszeren megnyilvánul. A reticulum részéről főleg a hystiocyták és plasmasejtek szaporulata észlelhető, az utóbbiak közt számosabb torz és blastoid alakkal. (Komán dr.)

Bal clavicula biopsia szövettan: Csont egyik felszínét rostos kötőszövet borítja és ezen belül metaplasias porcszigetek vannak. A csontgerendák differentiált lemezes csontból állnak, a velőűröket vérképző velő tölti ki. A csontvelőben a szokottnál több plasmasejt

található, de daganatos plasmasejt burjánzás nincsen. A lágyrész ínszerű kötőszövetből és érgazdag lobos sarjszövetből áll. A kötőszövetben gócos lobos beszűrődés van. A lobos sarjszövet szomszédságában a kötőszöveten belül reactiv csontképződés figyelhető meg. *(Fodor* dr.) A biopsiát *Simon dr.* végezte el.

A Mm diagnosisát a kóros plasmasejtek, a myeloma protein, valamint a jellemző rtg elváltozás lelete alapján bizonyítottnak találtuk (26).

A beteget jó általános állapotban további kezelés céljából az Országos Onkológiai Intézetbe helyeztük át.

Eseteinket összehasonlítva az irodalomban közöltekkel lényeges különbséget nem találtunk.

Zbigniew és mtsai 5 esetéből 2 férfi és 3 nő, az átlagéletkor 59 év, a pcp és Mm kezdetének átlagidőköze 18 év, a paraprotein typusa 3 IgG és 2 IgA volt. Bence Jones fehérje 4 esetben volt pozitív. A sectiós melléklelet egy esetben colon cc, másikban vese, prostata, bronchus cc, egy továbbiban chronicus colon cc, másikban vese, prostata, bronchus cc, egy továbbiban chronikus vese és epeútgyulladás volt. *Wegelius* és mtsai 5 esetében az átlagéletkor 65,4 év, a nő-férfi arány 3 : 2, a pcp és Mm kezdetének átlagidőköze 10,6 év a kimutatott paraprotein beta 2 globulin typusú volt. A halál többségükben veseelégtelenség miatt következett be. Egy élő betegük 84 éves és amyeloma 79 éves korában lépett fel. *Goldeneberg* egy 67 éves nő és egy 76 éves férfi esetét közli. A két betegség kezdete között 10, illetve 30 év telt el, a kimutatott paraproetin IgA, illetve IgG typushoz tartozott. Második betegének sectiós melléklelete prostata cc, Kaposi-sarcoma és myelofibrosis volt. A latex próba mk esetben negatív volt. Bár betegeiről korábbi leleteket nem közöl, feltűnő, hogy 112 imp betege közül a két myelomával szövődött esetben volt negatív a latex próba, míg a másik kettőben positiv volt. Ez utóbbiak reticulosarcomával, illetve Waldenström-makroglobulinaemiával társult pcp-s esetek voltak.

Két betegünk életkora 59, illetve 64 év, a betegségek kezdetének átlagidőköze egyaránt 22 év, a paraprotein IgA és IgG typusú volt. A mi egyik betegünkben megfigyelhető az Mm felléptekor a latex próba negatívvá válása és mkét esetben bekövetkezett a pcp klinikai tüneteinek mérséklődése, mely megfelel az irodalomban közölteknek, nevezetesen a monoclonalis M komponens dominanssá válásakor, különösen halál előtt a latex titer csökken, illetve a RF eltűnik. Magyarázatként egyesek az immunglobulinoknak a RF-re gyakorolt feedback gátlását említik (11), mások a RF felhígulását a növekvő mennyiségű M komponens mellett. Érdekes jelenség a beta és gamma globulin értékek invers alakulása az évek folyamán. Mindkét betegünk korábbi leleteiben feltűnő a beta fractio növekvő tendentiája mellett a gamma globulin értékek folyamatos csökkenése.

A paraproteinaemia egyébként normál populatióban 25—49 év között 0,16%-ban, 50—99 év között 1,61%-ban (7) fordul elő, pcp-s beteganyagban 1,2%-ot találtak (3).

Betegeinkben az első diagnosis, a pcp helyes volt, a másodikként fellépő betegség helyes diagnosisára elsősorban a se elfor vizsgálat irányította a figyelmet, mivel enélkül, mint a pcp további alakulása tűnhetett volna fel; ugyanis az 1. beteg klinikailag a hosszú corticosteroid therapia mellett bekövetkezett csigolya-compressiónak imponált, míg a 2. betegben a bal váll fájdalom alig különbözött az évtizedes panaszoktól.

A két betegség együttes fellépése alapján távolabbi határozott véleményt alkotni nem tartunk megalapozottnak. *Hamilton* és mtsai szerint (20) a pcp-s betegek plasmasejtjei hajlamosabbak a mutatióra, mint az egészségesek és ezzel magyarázzák a plasma-sejt neoplasiák gyakoribb előfordulását. *(Goldeneberg* 112 imp betege között a pcp előfordulása 3,6% volt.) *Wegelius* nem a pcp és

Mm kombinációjáról ír, hanem az elsődleges pcp mellett a plasmasejtek másodlagos malignizálódásáról, Mm formájában. *Zawadzki* és mtsai az immunocyták neoplastikus transformatioját *chronikus* gyulladások (pcp, epeút, húgyút, chronikus infectiok) irritáló hatásával magyarázzák.

A két betegségnek vannak hasonló vonásai, mint a csontvelő plasmocytosis, anaemia, lymphoid hyperplasia, hypergammaglobulinemia, RF (10), még idesorolhatnánk a polyneuropathiat, myopathiat, purpurákat, Raynaud-jelenséget — azonban ezek a két betegség viszonylatában még differential-diagnostikai problemát sem okoznak.

Kiegészítésül említjük meg, hogy a kézirat leadása után jelent meg Tóth János dr. és munkatársai: Rheumateid arthritishez társuló myeloma multiplex (Orvosi Hetilap 1972. 113. 2414.) c. cikke.

ÖSSZEFOGLALÁS: Kóreseteket közöl, amelyek megfelelnek az irodalomból ismerteknek. A két betegség együttes fellépése alapján messzemenő pathogenetikai következtetés nem vonható le.

IRODALOM: 1. *Cobb, S., Warren, J. E., Merchant, W. R., and Thompson, D. J.:* An estimate of the prevalence of RA. J. chronic. Dis. 5:636, 1957. — 2. *Mac Machon, B., Clark, D. W.:* The incidence of Mm. J. chronic. Dis 4:508, 1956. — 3. *Abadi, I., Korngold, L. and Freyberg, R.:* Monoclonal immunglobulins in RA. Arhtr. and Rheum. 9:90, 1968. Abs. — 4. *Zawadzki, Z. A., Edwards, G. A.:* Disimmunoglobulinemia in the absence of clinical features of Mm and macroglobulinemia. Am. J. Med. 42:67, 1967. — 5. *Zbigniew, A., Zawadzki, Z. A., Thomas, G. and Benedek M. D.:* RA, Disprothenemic Arthropathy and Paraproteinemia, Arthr. and Rheum. 555:12, 1969. — 6. *Luchelli, P. D., Beretta, G. M.:* Considerationei su un case di associazione tra plasmocytoma gamma e artrite reumatoide. Reumatismo 12:351, 1962. — 7. *Dressmann, G., Larson, C. and Benedict, A. A.:* Myeloma-type globulin in two blood donors. Hawwai Med. J. 25:145, 1965. — 8. *Galli, G. T., Chiti, E.:* RA and plasmocytosis, Ann. rheum Dis. 14:301, 1967. — 9. *Owen, G.:* Rheumatic diseases and malignancy. Arthr. and Rheum. 10:301, 1967. — 10. *Wegelius, O., Andersson, L., and Skrifrars, B.:* RA terminating in plasmocytoma, Acta med. Csand. 187:133, 1970. — 11. *Cammarata, R. J., Rodman, G. P., and Jensen, N. N.:* Systemic rheumatic disease and malignant lymphoma, Arch. intern Med. 111:330, 1963. — 12. *Waldenström, J.:* The Harvey Lectures p. 211. Academic Press New York, 1960—61. — 13. *Davis, J. S., Weber, F. C., and Bartfeld H.:* Conditions resulting pararheumatoid arthritis, Ann. intern. Med. 47:10, 1957. — 14. *Lea, G.:* An association between the reumatic disease sand reticuloses, Ann. rheum Dis. 23:480, 1964. — 15. *Ossermann, E. F., Fahey, J. L.:* Plasma cell dyscrasias, Am. J. Med. 44:256, 1968. — 16. *Hobbs, J. R.:* Paraproteins benign or malignant? Br. Med. J. 699:3, 1967. — 17. *Engle, R. L., Wallis, L. A.:* Paraimmunglobulinopathies in: Tice Harvey Practice of Medicine vol. 1. p. 301. Hagerstoxn Md, W. F. Prior Company, Inc. — 18. *Franklin, E. C., Lowenstein, J., Bigelow, B. and Meltzer, M.:* Heavy chain disease, Am. J. Med. 37:332, 1964. — 19. *Ossermann, E. F., Takatsuki, K.:* Clinical and Immunochemical Studies of Four Cases of Heavy Chain Disease, Am. J. Med. 37:351, 1964. — 20. *Hamilton, E. B. D., Bywaters, E. G. L.:* Joint symptoms in myelomatosis and similar conditions, Ann. rheum. Dis. 20:343, 1961. — 21. *Meltzer, M., Franklin, E. C.:* Cryoglobulinemia, Am. J. Med. 40:828, 1966. — 22. *Talal, N., Bunim, J. J.:* The developement of malignant lymphoma in the course of Sjögren's syndrome, Am. J. Med. 36:529, 1964. — 23. *Zawadzki, Z. A., Benedek, T. G., Ein, D., Easton, J. M.:* RA terminating in heavy chain disease, Ann. intern. Med. 70:335, 1969. — 24. *Hällen, J.:* Discret gammaglobulin (M) components in serum. Clinical study of 150 subjects without myelomatosis, Acta Med. Scan. 181:1, 1967. — 25. *Gerald, J., Goldeneberg, M. D. F., Parasiskos, M. D., Lyonel, G., Israels, M. D.:* The association of RA with plasma cell and lymphotic neoplasmas, Arthr. and Rheum. 12:569, 1969. — 26. *Galton, D. A. G., Peto, R.:* A progress report on the Medical Research Councils therapeutic trial in myelomatosis. Br. J. Haemat. 15:319, 1968.

Г. Ормош: *Совместное наличие прогрессивного хронического полиартрита и множественной миеломы*

Автор приводит случаи, соответствующие таковым, описанным в литературе. На основании совместного появления этих двух болезней нельзя делать далекоидущих

выводов. Возможно, что совместное наличие этих двух болезней, предоставит данные для выяснения возникновения множественной миеломы и возможно также и то, что мы получим ценные данные по вопросу патомеханизма прогрессивного хронического полиартрита.

G. Ormos: *Common occurence of polyathritis chronic p. and myeloma multiplex*

Informations corresponding to the cases already reported in the literature are summarized. Based on the common occurrence of both diseases no far-reaching consequences can be drawn. It is possible that the common incidence of the two diseases can deliver data to the origin of myeloma multiplex, it is possible however too that precious informations can be obtained for the problem of the disease evolution in p.c.p.

G. Ormos: *Über das gemeinsame Auftreten von Polyarthritis chronica progressiva und Myeloma multiplex*

Es werden Fälle beschrieben, die den in der Literatur angegebenen Fällen entsprechen. Aufgrund des gemeinsamen Auftretens der beiden Krankheiten können keine weitgehenden pathogenetischen Folgerungen gezogen werden. Es ist möglich, dass das gemeinsame Vorkommen der beiden Krankheiten Beiträge zum Entstehen des Myeloma multiplex liefert, und es ist ebenfalls möglich, dass man in der Frage der Entwicklung der Polyarthritis chronica progressiva wertvolle Aufklärungen erhält.