

MIËLOMATOSE SONDER ELEKTROFORETIESE AFWYKINGS EN SONDER BENCE-JONES PROTEÏENE IN DIE URINE*

L. L. G. M. KIEBOOMS EN W. J. C. J. ROSENSTRAUCH, *Departement van Interne Geneeskunde, Universiteit van Stellenbosch en Karl Bremer-hospitaal, Bellville, K.P.*

Die voorkoms van elektroforetiese¹ en immuno-elektroforetiese afwykings is reeds intensief bestudeer en daar is gevind dat, met enkele uitsonderings,²⁻⁷ daar konstant 'n proteïenafwyking gedemonstreer kon word.

'n Geval van miëlomatose sonder elektroforetiese of immuno-elektroforetiese afwykings in die plasma, en sonder Bence-Jones proteïene in die urine, word hier beskryf.

GEVALSBESKRYWING

J.V., 'n 50-jarige Bantoevrou, is vir die eerste maal opgeneem in 'n plattelandse hospitaal op 13 Mei 1967. Tydens die uitvoering van haar huishoudelike pligte het haar linkerbeen onverwags 'padgegee' en by radiologiese ondersoek is 'n subtrochanteriese, patologiese beenbreuk gedemonstreer. Die fraktuur het deur 'n groot sistiese holte gestrek en radiologies was daar geen tekens van nuwe been formasie of maligne infiltrasie in die omliggende sagte weefsels nie (Afb. 1).



Afb. 1. Patologiese fraktuur van femur.

Ses dae later, op 19 Mei 1967, is sy oorgeplaas na die ortopediese afdeling van die Karl Bremer-hospitaal, waar 'n oop reduksie uitgevoer is, met inplasing van 'n McLaughlin-pen en -plaat. 'n Biopsie, tydens operasie geneem,

*Ontvang op 10 September 1968.

toon onreëlmatige stukkies rooi-grys weefsel, met die histologie van 'n goed gedifferensieerde, osteogene sarkoom met fokale areas van kraakbeen-formasie. Verdere spesiale ondersoeke het die volgende getoon: Hb. 13 G./100 ml., witseltelling 11,600/kub.mm., ureum 48 mg./100 ml., suur fosfatase afwesig, alkaliese fosfatase 4.8 Bodansky eenhede (BE), fosfor 2.6 mg./100 ml., en aldolase 4 MU/ml. serum.

Vanaf 26 Mei 1967 tot 3 Julie 1967 is sy met 'n kobalt-60 hoogspannings-eenheid behandel, met 'n totale tumor-dosis van 6,000 R.

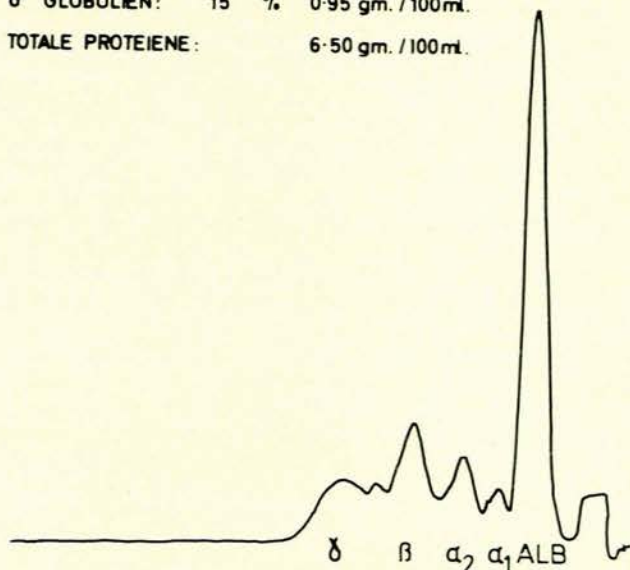
Sy het periodies herhalende episodes van longinfeksies ondervind en opvolg-röntgenfoto's van die borskas (Mei, Augustus, September en Desember) het die beeld van brongitis getoon, sonder verdagte tekens van metastases. Röntgenfoto's van die femurfraktuur op dieselfde datums geneem toon geen kallusformasie nie, maar die beenstukke is in 'n normale posisie gehou deur die plaat en pen.

Op 28 Desember 1967 is die pasiënt heropgeneem met toenemende klagtes van pyn in die lumbosakrale gebied, die regterheup, skouers en beide arms. Dit is beskryf as 'n kloppende, borende tipe pyn. Agt maande na die oorspronklike femur fraktuur, het die röntgen-ondersoek nou die beeld van miëlomatose met veelvuldige klein uitgeponde areas sonder nuwe been formasie in beide femurs, klavikels, ribbes, beide humeri en ook die skedel getoon. Aspirasie van die beenmurg het 32% plasmassel wat morfologies varieer het van tipiese volwasse selle tot erge atipiese veelkernige selle soos by miëlomatose voorkom, getoon. Besinking was 60 mm./eerste uur (Westergren). Bloedtelting: Hb. 10 G./100 ml., witseltelling 10,500/kub. mm. met 'n normale differensiële telling, plaatjietelling 60,000/kub.mm. en serum proteïene 6.5 G/100 ml. Fraksionasie van serum proteïene met behulp van sone elektroforese is uitgevoer in 'n Beckman model R 101 mikrosone sel met sellulose asetaat-medium. Na afloop van elektroforese is 'n sellulose asetaat-strokie met Ponceau S vir 10 minute gekleur en verder ontleed in 'n Spinco model RB Analetrol met toebehore vir mikrosone strokies. Die resultaat (Afb. 2) het normale hoeveelheid gammaglobulien en ander proteïen-fraksies getoon.

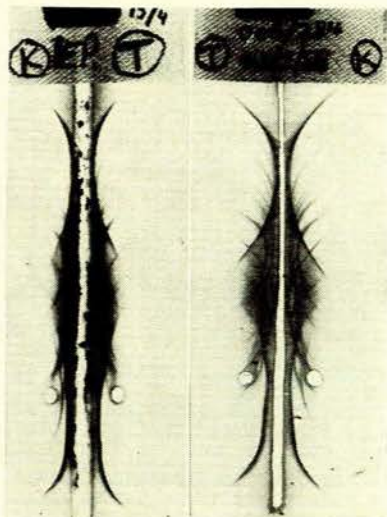
Immuno-elektroforetiese skeiding van die serum proteïene (Afb. 3) is verkry met behulp van agar gel 1% op mikroskoopskyfies volgens die Scheidegger-modifikasie⁸ van die Grabar en Williams-metode.⁹ Bok antimenslike serum (Hyland Laboratoria) word gebruik vir die immuno-elektroforetiese stadium in die prosedure en die lyne van presipitasie word na 16 uur ondersoek. Die resultaat het geen abnormale monoklonale respons getoon nie, maar wel 'n feitlik totaal afwesige gamma-M fraksie.

Verdere ondersoeke het die volgende resultate gelewer: ureum 48 mg./100 ml., suur fosfatase 0.2 BE, alkaliese fosfatase 6.3 BE, kalsium 18.3 mg./100 ml., fosfor 2.4 mg./100 ml., aldolase 2.1 MU/ml. Die urine het 'n proteïen-uitskeiding van 6 mg./100 ml. getoon (nie 'n betekenisvolle proteïenurie nie). Die Osgood-Haskin-toets

ALBUMIEN:	54	%	3.52 gm. /100 ml.
α_1 GLOBULIEN:	4	%	0.27 gm. /100 ml.
α_2 GLOBULIEN:	10	%	0.68 gm. /100 ml.
β GLOBULIEN:	17	%	1.08 gm. /100 ml.
δ GLOBULIEN:	15	%	0.95 gm. /100 ml.
TOTALE PROTEIENE:			6.50 gm. /100 ml.



Afb. 2. Grafiek van globuliene en albumië elektroforese.

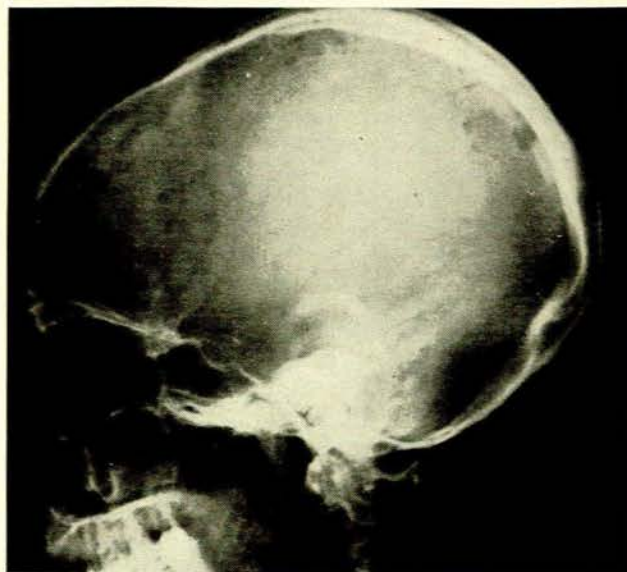


Afb. 3. Immunoelektroforese. K = kontrolle; T = pasiënt.

was negatief asook die kooktoets, en die Bradshaw-toets was negatief vir Bence-Jones proteïene.

Die diagnose van miëlomatose is gestel op die basis van die verhoogde plasmaselle in die beenmurg en van die radiologiese beeld (Afb. 4). Melphalan-behandeling is begin: 10 mg./dag vir 7 dae en 2 mg./dag daarna vir die volgende 7 dae. Die pasiënt het klinies uitstekend verbeter oor die volgende paar weke. Sedert 1 Mei 1968 is sy op 'n instandhoudings-dosering van 2 mg./dag. Teen die einde van Januarie 1968 is spontane frakture van beide humeri röntgenologies opgelet (Afb. 5), maar dit het weer spon-

taan aangegroei en goeie periosteale kallusformasie was aanwesig teen die einde van Maart 1968. Haar beenpyne het vinnig opgeklaar en die pasiënt was weer in staat om



Afb. 4. Radiologiese voorkoms van die skedel.



Afb. 5. Radiologiese voorkoms van die humerus met patologiese mid-skap fraktuur.

sonder pyn rond te loop. Herhaling van die elektroforese en immunoelektroforese het 4 maande later onveranderde bevindings getoon. 'n Onbelangrike proteïenurie van 30 mg./100 ml. is gedemonstreer.

BESPREKING

Die pasiënt bied 'n diagnostiese probleem as gevolg van die afwesigheid van serumproteïen-afwykings,¹⁰ die afwesigheid van Bence-Jones proteïene in die urine, en die bykomstige histologiese verslag van 'n osteogene sarkoom.

Vir die diagnose van miëlomatose is 5 hoofsimptome belangrik:^{7,11,12} Atipiese plasmassel-formasie, bloedproteïen-afwyking, urine proteïene (Bence-Jones), skeletale afwykings (vanaf sistformasie en spontane frakture tot algemene osteoporose), perifere bloedveranderinge (hoofsaaklik anemie en trombositopenie) en nierfunksie-inkorting met proteïenurie en uremie.

Die aanwesigheid van al bogenoemde kriteria kom slegs voor in 30% van beskryfde gevalle.¹¹ In 70% van gevalle word die diagnose van miëlomatose gemaak op die basis van minder uitgebreide simptomatologie.¹¹ In hierdie geval, met die histologiese diagnose van osteogene sarkoom en 'n fraktuur van die femur, is miëlomatose nie in Mei 1967 oorweeg nie. In retrospek gesien is die oorspronklike letsel nogtans moeilik verklaarbaar as 'n osteogene sarkoom.¹⁴ Die ouderdom van die pasiënt, die afwesigheid van Paget se siekte, die subtroganteriese lokalisasie van die fraktuur, die afwesigheid van radiologiese subperiosteale nuwe beenvorming, tesame met die afwesigheid van long-metastases, pleit alles teen die diagnose van osteogene sarkoom. Aan die ander kant is die leeftyd van die pasiënt, die posisie en die voorkoms van die fraktuur op al die röntgenbeelde, tesame met algemene osteoporose ewe goeie argumente ten gunste van miëlomatose.

Die radiosensitiwiteit van die fraktuurarea¹⁵ sal in hierdie geval 'n swak argument wees ten gunste van plasmasiotose, daar dit goed bekend is dat 'n 6,000 röntgens tumordosis ook 'n osteogene sarkoom radikaal kan behandel. Is daar dan 'n verklaring vir die histologiese voorkoms van die beenbiopsie? Die tydsverloop van 6 dae tussen die fraktuur en die reduksie, en die feit dat die biopsie miskien nie groot genoeg was nie, het moontlik betrekking op hierdie bevinding.⁶

Die moontlikheid van karsinomatose is ook oorweeg, maar ondersoek van die skildklier, genitalieë, niere, spysverteringskanaal en mamma het geen tekens van 'n primêre maligniteit getoon nie. Die diagnose van miëlomatose is dus gemaak op grondslag van die beenmurg-bevindings, die uitgebreide tipiese skeletale aantasting¹⁶ en die teenwoordigheid van anemie en trombositopenie. In gevalle van miëlomatose waar daar proteïen-abnormaliteite teenwoordig is, het die K en L kettings dikwels 'n toksiese effek op die nier.³ Die afwesigheid van die proteïen-abnormaliteit in hierdie pasiënt kan die verklaring wees vir die normale nierfunksie.

Miëlomatose sonder proteïen-abnormaliteite is 'n rareiteit, te oordeel na groot reekse van beskryfde miëlomatose.^{10,11,17-21} In die literatuur is daar egter verskillende gevalle gerapporteer:

Löffler *et al.*⁴ beskryf 7 gevalle van miëlomatose sonder proteïenafwykings in die urine of serum. Daar was verhoogde spesifieke esterase-aktiwiteit in die miëlomatselle in 5 uit die 7, maar hulle kon geen verklaring vir hierdie

abnormaliteit aanbied nie.

Forssman en Nilsson⁵ beskryf 'n geval met 'flaming cells' wat voorgekom het in 'n gamma-A-vormende miëlomatselle wat 'n verlagings van die immunoglobulien M-fraksie op immunoelektroforese getoon het, sonder dat daar opvallende veranderinge in die proteïen-spektrum was.

Coltman³ beskryf 'n dergelike geval in 'n baie goed uitgewerkte studie met die bevinding van abnormale chromosome, maar hy kon geen verband aantoon tussen die abnormale chromosome en die proteïen-metabolisme nie.

Da Costa⁶ demonstreer ook 'n patologiese fraktuur met histologie van osteogene sarkoom nadat 'n diagnose van miëlomatose reeds gemaak is en die pasiënt 'n aantal maande op Melphalan-behandeling was. In laasgenoemde geval is die diagnose van miëlomatose en die hantering van die geval dus nie beïnvloed deur die histologiese diagnose van osteogene sarkoom nie.

Nadruk word gelê op die intense studie van proteïen-metabolisme van sowel elektroforetiese as immunoelektroforetiese ondersoekes voordat besluit kan word of die proteïen-metabolisme normaal of abnormaal is. Proteïen-elektroforese van die urine kan miëlomatose en die nefrotiese sindroom onderskei.¹ Die aanwesigheid van groot hoeveelhede gammaglobulien met min albumien en die teenwoordigheid van K en L kettings is diagnosties van miëlomatose.

SUMMARY

A diagnostic problem concerning a patient with myelomatosis with normal serum and urinary protein content and confusing histology of an osteogenic sarcoma is described. The diagnosis is discussed and similar cases in the literature are cited. The treatment of the patient differed in no respect from the accepted methods, and the good response to Melphalan was in accordance with the cases reported in the literature.^{11,22}

ADDENDUM

Na 12 maande (April 1969) is daar met opvolg-ondersoek nog steeds geen proteïene-abnormaliteit gedemonstreer nie. Die pasiënt is klinies bevredigend, mobiel en kan haar daaglikse werk verrig.

VERWYSINGS

1. Harboe, N. G. (1958): *Acta haemat. (Basel)*, **20**, 27.
2. Jaeger, M. en Clément, F. (1966): *Schweiz. med. Wschr.*, **96**, 1510.
3. Coltman, C. A. jnr. (1967): *Arch. Intern. Med.*, **120**, 187.
4. Löffler, H., Knopp, A. en Krecke, H. J. (1967): *Germ. Med. Mth.*, **12**, 226.
5. Forssman, O. en Nilsson, J. (1967): *Acta med. scand.*, **181**, 33.
6. Da Costa, B. M. (1966): *Nouv. Rev. franc. Hémat.*, **6**, 464.
7. Hällen, J. (1966): *Acta med. scand., suppl.* **462**.
8. Scheidegger, J. J. (1955): *Int. Arch. Allergy*, **7**, 103.
9. Grabar, P. en Williams, C. A. (1953): *Biochim. biophys. Acta (Amst.)*, **10**, 193.
10. Aage, D. (1964): *Acta med. scand.*, **176**, 509.
11. Nordesson, N. G. (1966): *Ibid.*, **179**, suppl. 445, 1784.
12. De Halleux, F. (1967): *Presse méd.*, **75**, 2307.
13. Hällen, J. (1966): *Acta med. scand., suppl.* **462**, 16.
14. Shanks, S. C., ed. (1950): *A Text Book of X-Ray Diagnosis*, vol. IV. Londen: Lewis.
15. Newton, K. A. (1967): *Brit. J. Radiol.*, **40**, 823.
16. Haurani, F. I. (1967): *Clin. Orthop.*, **52**, 11.
17. Osserman, E. F. en Lawlor, D. P. (1955): *Amer. J. Med.*, **18**, 462.
18. Zinneman, H. H., Gleuchus, A. en Gleason, D. F. (1960): *Arch. Intern. Med.*, **106**, 172.
19. Osserman, E. F. en Takatsuki, K. (1963): *Medicine (Baltimore)*, **42**, 357.
20. Di Guglielmo, R. (1966): *Acta med. scand.*, **179**, suppl. 445, 206.
21. Owen, D. M. (1965): *Geriatrics*, **20**, 1048.
22. Meshaka, G., Seligmann, M., Jacquillat, C., Basch, A. en Bernard, J. (1967): *Presse méd.*, **75**, 2301.