

# Krankheiten bei Paraproteinämien

## II. Begleitkrankheiten

Peter Michael Kövary<sup>1</sup>, Gottfried Janning<sup>2</sup>, Friedrich Georg Weyer<sup>1</sup>

Aus dem Labor Dr. med. F. G. Weyer, Hannover<sup>1</sup>, und der Univ.-Hautklinik, Münster<sup>2</sup>

### Zusammenfassung:

*Es wird über eine Umfrage zum Vorkommen von nicht-lymphoproliferativen Krankheiten bei 1058 Fällen mit Paraproteinämie (560 Fälle mit zugrundeliegender Neoplasie der B-Lymphozyten oder ihrer Abkömmlinge, 136 Fälle mit „primär benigner“ Paraproteinämie und 362 Fälle mit ungeklärter Dignität der Paraproteinämie) berichtet. Die Immunglobulinklassenverteilung der Paraproteine, das Alter der Patienten sowie der Anteil der ermittelten Krankheiten wurden untersucht. Bei chronischen Entzündungen, insbesondere der Leber und Galle sowie bei chronischer Polyarthritiden wichen die ermittelten Verteilungen nicht von der Verteilung im Gesamtkollektiv bzw. einem erweiterten Kollektiv von 2200 Fällen mit Paraproteinämie ab. Fälle mit „Osteoporose“ oder Niereninsuffizienz fanden sich bei den Fällen mit B-Zell-Neoplasie häufiger als bei „primär benignen“ Paraproteinämien. Bei „primär benignen“ Paraproteinämien kamen dagegen Nicht-B-Zell-Malignome häufiger (14%) vor als bei den Fällen, bei denen auch ein B-Zell-Malignom gefunden wurde (5,2%,  $p < 0,01$ ). Eine besondere Präferenz von Tumoren eines bestimmten Typs, etwa von Darmtumoren, war nicht erkennbar.*

### Schlüsselwörter:

Paraproteinämien – Begleitkrankheiten

### Summary:

*A survey of non-lymphoproliferative diseases among a series of 1058 cases with paraproteinemia (560 cases with underlying B cell neoplasia, 136 cases with "primary benign" paraproteinemia, and 362 cases with unclinical dignity of paraproteinemia) is presented. The distribution of monoclonal immunoglobulins according to their heavy chain class, the age of the patients, and the incidence of the observed diseases were investigated. In patients with chronic inflammatory diseases, i.e. hepatobiliary diseases and chronic polyarthritiden, these parameters did not differ from the total series of patients with paraproteins or an enlarged series of 2200 cases with paraproteinemia. "Osteoporosis" and renal insufficiency were observed more frequently among patients with B cell neoplasia than among cases with "primary benign" paraproteinemia. Among patients with "primary benign" paraproteinemia neoplasms of non-B-cell origin were observed more frequently (14%) than among patients who also suffered from B cell malignancy (5,2%,  $p < 0.01$ ). No preferential association with tumors of a certain type, e.g. intestinal tumors, was detectable.*

### Key words:

paraproteinemia – associated diseases

## Einführung

Paraproteinämien werden in der Regel als Extragradien in der gewöhnlichen Celluloseacetatfolien-Elektrophorese des Serums erfaßt. Häufig erfolgt diese Untersuchung im Rahmen allgemeiner diagnostischer Maßnahmen, ohne daß zuvor ein Verdacht auf eine Paraproteinämie bestanden hat.

Nicht selten kommt dann die Frage auf, ob Zusammenhänge bestehen zwischen der Paraproteinämie und Krankheiten, deren anatomisches Substrat nicht aus paraproteinbildenden Zellen besteht. Wenn im folgenden diese Krankheiten auch als „Begleitkrankheiten“ bezeichnet werden, soll dies nicht einen Zusammenhang präjudizieren.

Paraproteinämien kommen bei rund 0,5–1,0% der erwachsenen Bevölkerung vor. Mit zunehmendem Alter nimmt der Anteil der Paraproteinämien zu (2,22), schließlich erreicht er im 10. Dezennium fast 20% (11,33). Dieses Verhalten ist zu berücksichtigen, wenn man aufgrund einer Häufung von Paraproteinämien bei bestimmten Krankheiten auf Zusammenhänge schließen will. Auch umgekehrt kann der Frage nach einem Zusammenhang nachgegangen werden, indem die Häufigkeit bestimmter Krankheiten bei Paraproteinämien mit dem Vorkommen in einem vergleichbaren Kollektiv aus Patienten ohne Paraproteinämie verglichen wird. Leichter auswertbar ist ein Vergleich der Häufigkeit bestimmter Begleitkrankheiten bei „primär benignen“ Paraproteinämien, und bei solchen, bei denen ein maligner Tumor der B-Lymphozyten oder ihrer Abkömmlinge, insbesondere der Plasmazellen, nachgewiesen werden kann. Auch eine von der üblichen Immunglobulinklassen-Verteilung der Paraproteine abweichende Verteilung erlaubt Rückschlüsse auf Beziehungen zwischen Begleitkrankheiten und Paraproteinämien. Weiterhin kann eine von der üblichen Altersverteilung der Fälle mit Paraproteinämie abweichende Verteilung auf Zusammenhänge deuten. Schließlich können sich Hinweise auf Zusammenhänge auch durch einen konkordanten Verlauf oder infolge bestimmter Antikörpereigenschaften der Paraproteine ergeben. – Einigen dieser Fragen konnte in der folgenden Auswertung von Krankheiten bei Paraproteinämien nachgegangen werden.

### Material und Methoden

Auf die Methoden des Nachweises der Paraproteine, auf das Krankengut sowie auf Einzelheiten zur

durchgeführten Umfrage nach Krankheiten bei Paraproteinämien wurde im ersten Teil der Arbeit eingegangen (Lab. med. 5, 223–226 [1981]).

In die Auswertung wurden 560 Fälle mit Paraproteinämie bei Tumoren der B-Lymphozyten oder ihrer Abkömmlinge (Zusammensetzung s. 1. Teil dieser Arbeit), 136 Fälle mit „primär benignen“ Paraproteinämie, bei denen sich zum Zeitpunkt der Untersuchung keine B-Zell-Neoplasie nachweisen ließ, sowie weitere 362 Fälle einbezogen, die wegen unvollständiger Angaben keiner der beiden Formen zugeordnet werden konnten.

### Ergebnisse

Die Auswertung der Begleitkrankheiten von Paraproteinämien ließ eine Auflistung und Beschreibung dieser Krankheiten kaum zu. Zum Teil wurden die Krankheiten daher in Krankheitsgruppen zusammengefaßt. Auch kann auf die Krankheiten, die nur vereinzelt gefunden wurden, deren Vorkommen bei Paraproteinämien aber häufig diskutiert wird (12, 37, 40), nicht näher eingegangen werden, wollte man nicht den Rahmen dieses Berichts sprengen. Hierunter fallen 22 Fälle mit Purpura (davon 8 bei B-Zell-Neoplasien), 9 Fälle mit Herpes zoster (davon 8 bei B-Zell-Neoplasien), 3 Fälle mit Amyloidose (alle bei Plasmozytom), 5 Fälle mit perniziöser Anämie, 1 Fall mit M. Paget des Knochens und 1 Fall mit einem kombinierten Immundefekt bei einem einjährigen Kind.

Die Immunglobulinklassen- und Leichtkettentypen-Verteilung der Paraproteine bei den wichtigsten Krankheiten und Krankheitsgruppen ist in Tabelle 3 zusammengefaßt. Beim Vergleich ( $\chi^2$ -Test)

Tab. 3:

*Begleitkrankheiten bei Paraproteinämien: Immunglobulinklassen- und Leichtkettentypen-Verteilung. Unterschiede in der Schwerekettenverteilung*

Schwereketten-eigenschaften Leichtkettentypen	IgG $\kappa/\lambda$	IgA $\kappa/\lambda$	IgM $\kappa/\lambda/?$	IgD $\lambda$	BJ $\kappa/\lambda$	DP
Vergleichskollektiv (n = 2200) (20)	65,9% 1,38:1	20,1% 1,01:1	10,7% 3,75:1	0,5%	1,8% 0,56:1	1,0%
chronische Polyarthrit	8 / 8	2 / 4	1 / 2	–	–	1
Gallenwegserkrankungen	31 / 29	7 / 11	9 / – / 1	–	1 / 1	3
Magen- und Darmkrankheiten	32 / 26	10 / 6	12 / 2 / 4	–	–	–
chronische Hepatitis / Zirrhose	13 / 15	7 / 7	6 / 1 / 1	1	–	–
Pneumonie	34 / 33	7 / 9	6 / 2 / 4	2	2 / –	2
Emphyse/bronchitis	39 / 21	8 / 7	7 / 2 / 1	–	– / 1	–
chronische Harnwegsinfekte	21 / 24	7 / 7	10 / 1 / 2	–	1 / 3	4
Niereninsuffizienz*	28 / 18	12 / 6	1 / 3 / 2	–	2 / 6	1
Diabetes mellitus	44 / 33	16 / 25	7 / 1 / 1	1	3 / –	3 /
allgemeine Gefäßsklerose	83 / 57	16 / 11	22 / 4 / 3	–	2 / 2	3
„Osteoporose“ ohne Osteolysen	62 / 39	18 / 21	11 / 1 / 1	1	3 / 5	4
Nicht-B-Zell-Maligome	29 / 16	5 / 6	5 / 4 / 3	–	1 / 1	–

\* ausgenommen Harnwegsinfektionen. BJ = Bence-Jones-Proteinämie, DP = Doppelparaproteinämie  
 $\kappa$  = Kappa,  $\lambda$  = Lambda

mit der normalen Verteilung der Paraproteine im eigenen Untersuchungsgut (20) ergeben sich für die in Tabelle 3 aufgeführten Krankheiten hinsichtlich der Immunglobulinklassen-Verteilung kaum Abweichungen. Bei Fällen mit Erkrankungen des Magens und des Darms wurden IgM-Paraproteine häufiger gesehen ( $p < 0.05$ ), bei Fällen mit „Niereninsuffizienz“ und „Osteoporose“ ohne gleichzeitiges Vorliegen von Osteolyseherden bestand häufiger eine Bence-Jones-Proteinämie ( $p < 0.01$ ) und bei Fällen mit Diabetes mellitus lag häufig ein IgA-Paraprotein vor ( $p < 0.01$ ).

Mit Paraproteinämien bei B-Zell-Tumoren gingen besonders oft Fälle mit „Osteoporose“ und Niereninsuffizienz einher (Tabelle 4). Bei „primär benignen“ Paraproteinämien kamen gehäuft Malignome vor, die sich nicht von den B-Lymphozyten oder ihren Abkömmlingen herleiten ließen (Tabelle 4). Es handelt sich dabei um sehr unterschiedliche Tumoren (Tabelle 5).

Von der Altersverteilung im Gesamtkollektiv wichen lediglich die Patienten mit chronischer Hepatitis oder Zirrhose ab. Sie waren auffallend jünger (Tabelle 4).

## Diskussion

Paraproteinämien kommen bei rund 1% aller Krankenhauspatienten vor (22). Entsprechend ist die Literatur über Krankheiten bei Paraproteinämien sehr umfangreich (s. auch 12, 37).

Zusammenhänge mit Paraproteinämien werden bei verschiedenen Krankheiten vermutet. Bei einer Reihe seltener Krankheiten, v. a. solchen der Haut

(Übersichten bei 21, 35), gelten Beziehungen als gesichert, obwohl die Art der Zusammenhänge kaum geklärt ist. Bei den häufigeren Krankheiten, vor allem Erkrankungen innerer Organe, kann die Möglichkeit einer zufälligen Koinzidenz in der Regel nicht ausgeschlossen werden, wenn man von ausgesprochenen Folgekrankheiten (z. B. Infektionen, Osteoporose, Niereninsuffizienz) absieht.

Bei chronischen Entzündungen besteht oft eine dauernde Stimulation der antikörperbildenden Zellen. Das Auftreten von Paraproteinen bei derartigen Krankheiten wurde mit dieser Stimulation in Zusammenhang gebracht (18). Es wurde angenommen, daß ein einzelner Zellklon im Laufe der Stimulation die Regulation der Antikörperbildung unterläuft und es so zum Auftreten eines exzessiv vermehrten Immunglobulins (Paraprotein) kommt. Diese Vorstellung wurde vor allem zur Erklärung des Vorkommens von Paraproteinen bei chronischen Leber- und Gallenkrankheiten sowie bei Autoimmunkrankheiten herangezogen. Tatsächlich ist die Gültigkeit dieser Hypothese bisher noch nicht hinreichend bewiesen.

Im eigenen Untersuchungsgut weicht die Immunglobulinklassen- und Leichtkettentypenverteilung der Paraproteine bei chronischen Leber- und Gallenkrankheiten nicht von der bei Paraproteinämien üblichen Verteilung (20) ab (Tabelle 3). Das gleiche gilt für Fälle mit chronischer Polyarthrit (Tabelle 3). Auch kommen diese Krankheiten bei „primär benignen“ oder bei Paraproteinämien bei B-Zell-Tumoren nicht gehäuft vor (Tabelle 4). Allerdings sind die Patienten mit chronischer Hepatitis oder Zirrhose jünger als die meisten Patienten mit Paraproteinämie. Da diese Krankheiten meist bei

Tab. 4:

*Vorkommen verschiedener Begleitkrankheiten bei „primär benignen“ Paraproteinämie (PB) bzw. bei Paraproteinämie mit B-Zell-Neoplasie (BZN)*

	Alter (J.) $\bar{x}$	Fallzahl	BZN n = 560	Unterschied	PB n = 136	Gesamtkollektiv* n = 1058
chronische Polyarthrit	66	26	2,3%	n.s.	4,4%	2,5%
Gallenwegserkrankungen	69	93	10,0%	n.s.	8,1%	8,8%
Magen- und Darmkrankheiten	70	92	8,2%	n.s.	9,6%	13,5%
chronische Hepatitis / Zirrhose	60	51	4,1%	n.s.	8,1%	4,9%
Pneumonie	72	101	10,4%	n.s.	7,4%	9,5%
Emphyse/bronchitis	70	86	8,2%	n.s.	9,6%	8,1%
chronische Harnwegsinfekte	70	80	9,5%	n.s.	8,8%	7,6%
Niereninsuffizienz*	69	79	12,0%	$p < 0.01$	2,2%	7,5%
Diabetes mellitus	68	134	14,5%	n.s.	17,6%	12,7%
allgemeine Gefäßsklerose	69	203	19,1%	n.s.	26,4%	19,2%
„Osteoporose“ ohne Osteolysen	70	166	23,2%	$p < 0.01$	11,8%	15,7%
Nicht-B-Zell-Malignome	69	70	5,2%	$p < 0.01$	14,0%	6,6%

n.s. = nicht signifikant,  $\bar{x}$  = empirischer Median, \* = ausgenommen Harnwegsinfektionen

\* Das „Gesamtkollektiv“ setzt sich zusammen aus BZN + PB + 362 Fälle mit ungeklärter Dignität.

50–60jährigen Patienten auftreten und gerade bei Leberkranken besonders häufig Serumelektrophoresen durchgeführt werden, möchten wir der Verschiebung des Altersgipfels bei diesen Patienten keine besondere Bedeutung beimessen. Bei chronischer Polyarthrit weicht die Altersverteilung nicht von der bei anderen Krankheiten ab. Das Vorkommen bei 2,5% aller Fälle mit Paraproteinämie (Tabelle 4) entspricht den Angaben anderer Autoren zum Vorkommen der chronischen Polyarthrit bei Paraproteinämien (1) und beweist keinen Zusammenhang, zumal in der Literatur die Häufigkeit der chronischen Polyarthrit im klinischen Untersuchungsgut sogar mit 5% angegeben wird (16). Wir haben auch aufgrund der Immunglobulinklassenverteilung der Paraproteine, der Altersverteilung und der klinischen Dignität der Paraproteinämien keine Hinweise auf Zusammenhänge zwischen der chronischen Polyarthrit und Paraproteinämien erhalten. Andererseits hat in jüngster Zeit eine epidemiologische Untersuchung von über 40 000 Patienten mit chronischer Polyarthrit ergeben, daß bei diesen Patienten maligne Lymphome und Plasmozytome gehäuft auftreten (19). Dies könnte tatsäch-

lich Ausdruck eines Versagens der Regulation der Antikörperbildung bei dieser Krankheit sein.

Der Anteil der IgA-Paraproteinämien bei Diabetes mellitus war unerwartet groß. Zwischen Diabetes mellitus und Paraproteinämien möchten wir keine Zusammenhänge vermuten. Ebenso bewerten wir auch die von uns ermittelte Häufung von IgM-Paraproteinämien bei Erkrankungen des Magens und des Darms. Von anderen Autoren (36) ist kürzlich auf ein gehäuftes Vorkommen von Magen- und Gallenkrankheiten bei Patienten mit IgA-Plasmozytom hingewiesen worden.

Osteoporose, Niereninsuffizienz unterschiedlicher Genese sowie Infekte der Atem- und Harnwege gelten als typische Folgekrankheiten des Plasmozytoms (12, 30, 37). Gehäuft haben wir Fälle mit „Osteoporose“ oder Niereninsuffizienz ermittelt bei denjenigen Patienten, die auch an einem B-Zell-Malignom litten. Eine Osteoporose ist beim Plasmozytom keineswegs selten (23). Rücken- und Skelettschmerzen werden oft als Osteoporose-bedingt aufgefaßt. Dabei kann sich hinter einer röntgenologisch nachgewiesenen Osteoporose ein diffuses Plasmozytom verbergen (12, 34, 37, 40). – Auch eine Nierenschädigung kommt beim Plasmozytom keineswegs selten vor (12, 24, 37), sie findet sich in unserem Untersuchungsgut bei mindestens  $\frac{1}{4}$  der Fälle mit B-Zell-Neoplasie. Nach anderen Angaben (15) kommt eine Nierenschädigung bei rund der Hälfte der Plasmozytomkranken vor. Infektionen der Atemwege und des Urogenitaltrakts lagen bei unseren Patienten mit B-Zell-Neoplasien nicht häufiger vor als bei „primär benignen“ Paraproteinämie.

Bei „primär benignen“ Paraproteinämien fiel eine relative Häufung von Nicht-B-Zell-Malignomen auf (Tabellen 4 und 5). Seit langem wird auf das Vorkommen derartiger nicht-spezifischer, vor allem epithelialer Tumoren bei Patienten mit Paraproteinämie hingewiesen (1, 18). Manche Autoren nehmen Zusammenhänge an und vermuten, daß die Paraproteine als Immunantwort des Organismus auf den Tumor zu verstehen sind (38, 41). Andere beurteilen mögliche Zusammenhänge weitaus skeptischer (3, 8, 26). In der Literatur finden sich auch Hinweise dafür, daß Nicht-B-Zell-Neoplasien einen relativ größeren Anteil bei „primär benignen“ Paraproteinämien ausmachen als bei den Paraproteinämien mit B-Zell-Tumor (5, 18, 25, 28).

Die relative Häufung von Nicht-B-Zell-Malignomen bei „primär benignen“ Paraproteinämie könnte auf einer allgemeinen Zunahme derartiger Tumoren mit steigendem Alter beruhen. Mit dem Alter nimmt auch der Anteil „primär benignen“ Paraproteinämien zu (29). Allerdings waren die Tumorpationen nicht wesentlich älter als die übrigen Patienten mit Paraproteinämie (Tabellen 4 und 5). Schließlich wäre,

Tab. 5:

*Nicht-B-Zell-Malignome bei Patienten mit „primär benignen“ Paraproteinämie (PB), bei Patienten mit Paraproteinämie bei B-Zell-Neoplasie (BZN) sowie bei Paraproteinämien mit ungeklärter Dignität (UD)*

Tumoren	Alter (J.) ( $\bar{x}$ )	PB (n)	BZN (n)	UD (n)
M. Hodgkin	66	3	–	–
chronische myeloische Leukämie	49	1	–	–
Polyzythaemia vera	66	1	1	1
Karzinome (Resp.-Trakt)	69	1	5	3
Karzinome (Magen)	73	–	3	1
Karzinome (Gallenblase)	78	–	2	1
Karzinome (Dickdarm)	82	2	–	3
Karzinome (weibl. Genitale)	52	2	4	1
Karzinome (Mamma)	64	1	4	1
Karzinome (Prostata)	77	2	4	1
Karzinom (Oesophagus)	47	–	1	–
Karzinome (Harnblase)	60	–	1	1
Seminom	72	–	–	1
Hirntumor	59	1	–	–
Karzinommetastasen*	85	2	–	–
Karzinome (Schilddrüse)	54	–	2	1
Karzinome (Pankreas)	72	–	–	1
Hypernephrom	54	1	–	–
Basaliome	72	1	2	3
Spinaliom	70	–	–	2
Melanome	78	1	–	2
Summe		19	29	22

\* mit unbekanntem Primärtumor

falls Nicht-B-Zell-Malignome mit einer reaktiven Knochenmarksplasmozytose einhergehen, auch mit einem geringeren Anteil „primär benignen“ Paraproteinämien zu rechnen gewesen, da die Plasmozytose Anlaß zu Verwechslungen mit einem Plasmozytom hätte geben können. Es dürfte somit zutreffen, daß Nicht-B-Zell-Malignome bei „primär benignen“ Paraproteinämien gehäuft vorkommen. Dennoch besteht kein Grund, Paraproteinämien bei Nicht-B-Zell-Tumoren als gutartig aufzufassen, wie dies mit Bezeichnungen wie „symptomatische“ oder „sekundäre Paraproteinämie“ zum Ausdruck käme. Wegen des geringen Anteils „primär benignen“ Paraproteinämien (19,5%) besteht bei den Fällen mit Nicht-B-Zell-Malignomen meist auch eine B-Zell-Neoplasie.

## Schrifttum:

- AMEIS, A., KO, H. S., PRUZANSKI, W.: M-components – a review of 1242 cases. *Can. Med. Ass. J.* 114, 889–895 (1976).
- AXELSSON, U., BACHMANN, R., HÄLLEN, J.: Frequency of pathological proteins (M-components) in 6995 sera from an adult population. *Acta med. Scand.* 179, 235–247 (1966).
- BARANDUN, S., MORELL, A., SKVARIL, F.: Klinik und Therapie der primär benignen Begleitparaproteinosen. *Verh. Dtsch. Ges. inn. Med.* 81, 921–929 (1975).
- CARTER, P. M., SLATER, L., LEE, J., PERRY D., HOBBS, J. R.: Protein analysis in myelomatosis. *J. Clin. Path.* 28, Suppl. (Ass. Clin. Path.) 6, 45–53 (1975).
- COLLS, B. M., LORIER, M. A.: Immunocytoma, cancer and other associations of monoclonal gammopathy: A review of 224 cases. *N. Z. Med. J.* 82, 221–226 (1975).
- COSTA, G., ENGLE, R. L., SCHILLING, A., CARBONE, P., KOCHWA, S., NACHMAN, R. L., GLIDEWELL, O.: Melphalan and prednisone: An effective combination for the treatment of multiple myeloma. *Am. J. Med.* 54, 589–599 (1973).
- CREYSSEL, R., GIBAUD, A., CORDIER, J. F., BOISSEL, J. P.: The frequency distribution of heavy chain classes and light chain types of 1.000 monoclonal immunoglobulins. *Biomedicine* 22, 41–48 (1975).
- DANON, F., CLAUVEL, J. P., SELIGMANN, M.: Les „paraprotéines“ de type IgG et IgA en dehors de la maladie de Kahler. *Rev. franc. Etudes clin. et biol.* 12, 681–701 (1967).
- DUGUE, M., ROUSSELET, F., KAHN, M. F., GIRARD, M. L.: Etudes biologiques sur 559 cas de paraprotéinémies. *Clin. Chem. Acta* 33, 75–86 (1971).
- DURIE, B. G. M., SALMON, S. E.: A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 36, 842–854 (1975).
- ENGLISOVÁ, M., ENGLIS, M., KYRAL V., KOURILEK, K., DVORAK, K.: Changes of immunoglobulin synthesis in old people. *Exp. Gerontol.* 3, 125–127 (1968).
- FATEH-MOGHADAM, A.: Paraproteinämische Hämoblastosen. In: *Handbuch der Inneren Medizin*. 2. Band. Blut und Blutkrankheiten. Teil 5. Krankheiten des lymphozytären Systems (Hrsg. H. Begemann) S. 245–452. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1974.
- FINE, J. M., LAMBIN, P.: Distribution of heavy chain classes and light chain types in 757 cases of monoclonal gammopathies. *Biomedicine* 23, 323–327 (1975).
- FINE, J. M., LAMBIN, P., DERYCKE, M. L., NORTH, M. L., CHATAING, B., GOUDEMAND, M.: Fréquence des gammopathies monoclonales chez les donneurs de sang. *Revue Française de Transfusion et d'Immunohématologie* 21, 973–979 (1978).
- DE FRONZO, R. A., HUMPHREY, R. L., WRIGHT, J. R., COOKE, C. R.: Acute renal failure in multiple myeloma. *Medicine* 54, 209–223 (1975).
- HENRARD, J. C., BENNETT, P. H., BURCH, T. A.: Epidemiologie de l'arthrite rhumatoïde. Evaluation des critères dits de Rome et de New York pour le diagnostic d'arthrite rhumatoïde dans une étude de population. *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic.* 41, 675–683 (1974).
- HOBBS, J. R., CARTER, P. M., COOKE, K. B., FOSTER, M., OON, C.-J.: IgM paraproteins. *J. Clin. Path.* 28, Suppl. (Ass. Clin. Path.) 6, 54–64 (1975).
- ISOBE, T., OSSERMAN, E. F.: Pathologic conditions associated with plasma cell dyscrasias: A study of 806 cases. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 190, 507–518 (1971).
- ISOMAKI, H. A., HAKKULINEN, T., JOUTSENLAHTI, U.: Excess risk of lymphomas, leukemia and myeloma in patients with rheumatoid arthritis. *J. Chron. Dis.* 31, 691–696 (1978).
- KOVARY, P. M., JANNING, G., WEYER, F. G.: Vorkommen von Paraproteinämien. *Laboratoriumsmedizin* 1, 58–60 (1977).
- KOVARY, P. M., MACHER, E.: Hautkrankheiten und monoklonale Gammopathien. *Z. Hautkr.* 54, 1002–1007 (1979).
- KÖHN, J.: Benign paraproteinemia. *J. Clin. Path.* 28, Suppl. (Ass. Clin. Path.), 6, 77–82 (1975).
- KYLE, R. A.: Multiple myeloma. Review of 869 cases. *Mayo Clin. Proc.* 50, 29–40 (1975).
- KYLE, R. A.: Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Natural history of 241 cases. *Am. J. Med.* 64, 814–826 (1978).
- LYNCH, W. J., JOSKE, R. A.: The occurrence of abnormal serum proteins in patients with epithelial neoplasms. *J. Clin. Path.* 19, 461–463 (1966).
- MAEKEL, M., UYEDA, C., PERKASH, A.: Monoclonal gammopathies and neoplasia. *Am. J. Clin. Pathol.* 64, 705–706 (1975).
- NIE, N. H., HULL, C. H., JENKINS, J. G., STEINBRENNER, K., BENT, D. H.: SPSS-Statistikprogramm für die Sozialwissenschaften. Eine Kurzfassung zur Programmversion 6. G. Fischer-Verlag, Stuttgart, New York, 1976.
- PELTONEN, S., WASASTJERNA, C., WAGNER, O.: Clinical features of patients with serum M-component. *Acta med. Scand.* 203, 257–263 (1978).
- PEZZOLI, A., MAZZANTI, G., PASCALI, E., CHIARANDINI, A.: La paraproteinaemia nell'età avanzata: Incidenza e significato clinico. *Giorn. Gerontol.* 28, 453–479 (1980).
- PRUZANSKI, W., OGYZLO, M. A.: The changing pattern of diseases associated with M components. *Med. Clin. N. Am.* 56, 371–389 (1972).
- PRUZANSKI, W.: Clinical manifestations of multiple myeloma: Relation to class and type of M component. *Can. Med. Ass. J.* 114, 896–897 (1976).
- PRUZANSKI, W., GIDON, M. S., ROY, A.: Suppression of polyclonal immunoglobulins in multiple myeloma: Relationship to the staging and other manifestations at diagnosis. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 17, 280–286 (1980).
- RADL, J., SEPER, J. M., SKVARIL, F., MORELL, A., HJUMANS, W.: Immunoglobulin patterns in humans over 95 years of age. *Clin. Exp. Immunol.* 22, 84–90 (1975).
- RINGE, J.-D., MERTELSMANN, R.: Fehldiagnose „Osteoporose“ beim diffusen Plasmozytom. Ein Beitrag zur Diagnostik des Plasmozytoms. *Dtsch. med. Wschr.* 102, 928–931 (1977).
- RUSSEL JONES, R.: The cutaneous manifestations of paraproteinaemia. *Brit. J. Derm.* 103, 335–344 (1980) und 104, 209–220 (1981).
- SCHAFER, A. I., MILLER, J. B.: Association of IgA multiple myeloma with pre-existing disease. *Brit. J. Haematol.* 41, 19–24 (1979).
- SNAPPER, I., KAHN, A.: Myelomatosis. Fundamentals and Clinical Features. S. Karger-Verlag, Basel, München, Paris, London, New York, Sidney, 1971.
- SOLOMON, A.: Homogenous (monoclonal) immunoglobulins in cancer. *Am. J. Med.* 63, 169–176 (1977).
- TICHÝ, M., HRNCIR, Z., MRACEK, J., HRNCIROVÁ, L., MATEJKA, F.: Immunochemical and clinical characteristic of series of 516 paraproteinemic patients. *Neoplasma* 25, 477–481 (1978).
- WALDENSTRÖM, J.: Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. Grune and Stratton-Verlag, New York, 1970.
- WILLIAMS, R. C., BAILLY, R. C., HOWE, R. B.: Studies of „benign“ serum M-components. *Am. J. Med. Sci.* 257, 275–293 (1969).
- ZARRABI, M. H., STARK, R. S., KANE, P., DANNHAHER, C. L., CHANDOR, S.: IgM myeloma, a distinct entity in the spectrum of B cell neoplasia. *Am. J. Clin. Path.* 75, 1–10 (1981).

## Danksagung

Die Autoren danken allen Kolleginnen und Kollegen, die durch ihre langjährige Zusammenarbeit zur Erfassung der Fälle mit Paraproteinämie beigetragen haben.

**Ergänzung:** In Tabelle 1 (Lab.med. 5, S. 224) fehlt die Eintragung von 5 Fällen mit Plasmozytom und 6 Fällen mit primär benigner Paraproteinämie in der Rubrik DP.

Die Auswertung erfolgte z. T. an der Univ.-Hautklinik in Münster.

## Anschriften der Verfasser:

Priv.-Doz. Dr. med. Peter Michael Kövary  
Dr. med. Friedrich Georg Weyer  
Marienstr. 44  
D-3000 Hannover

Dr. med. Gottfried Janning, jetzt:  
Abteilung f. Balneologie und Rheumatologie  
Medizinische Hochschule Hannover  
Hauptstraße 2  
D-3052 Bad Nenndorf

