

ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΔΥΣΚΡΑΣΙΕΣ

Απαρτιωμένη διδασκαλία στην Αιματολογία

Ενότητα: Ασθενής με παραπρωτεϊναιμία
και οστικά άλγη

Ποια νοσήματα είναι οι πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες

- Πολλαπλούν μυέλωμα
- Μακροσφαιριναιμία Waldenström
- Πρωτοπαθής αμυλοείδωση
- Οστικό πλασμοκύττωμα
- Έξω-οστικό πλασμοκύττωμα
- Πλασματοκυτταρική λευχαιμία
- Νόσοι βαρέων αλύσεων (γ-HCD, μ-HCD, α-HCD)
- Σύνδρομο POEMS
- Μονοκλωνική γ-πάθεια ακαθόριστης σημασίας

Ιστορικό ασθενούς

- **Ανδρας 55 χρονών**, αναφέρει από **6-μήνου** χαμηλή οσφυαλγία που επιτείνεται και με ήπιες κινήσεις, π.χ. με το βάδισμα
- **Προοδευτικά επιδεινούμενη κατάσταση** που την τελευταία εβδομάδα χρειάζεται να παραμένει πολλές ώρες στο κρεβάτι
- Αναφέρει επίσης **εύκολη κόπωση και ζάλη**
- Προσέρχεται με εξωτερικές εξετάσεις που δείχνουν **αναιμία** (Hb 10.1 g/dl) και **υψηλή ΤΚΕ** (116 mm)

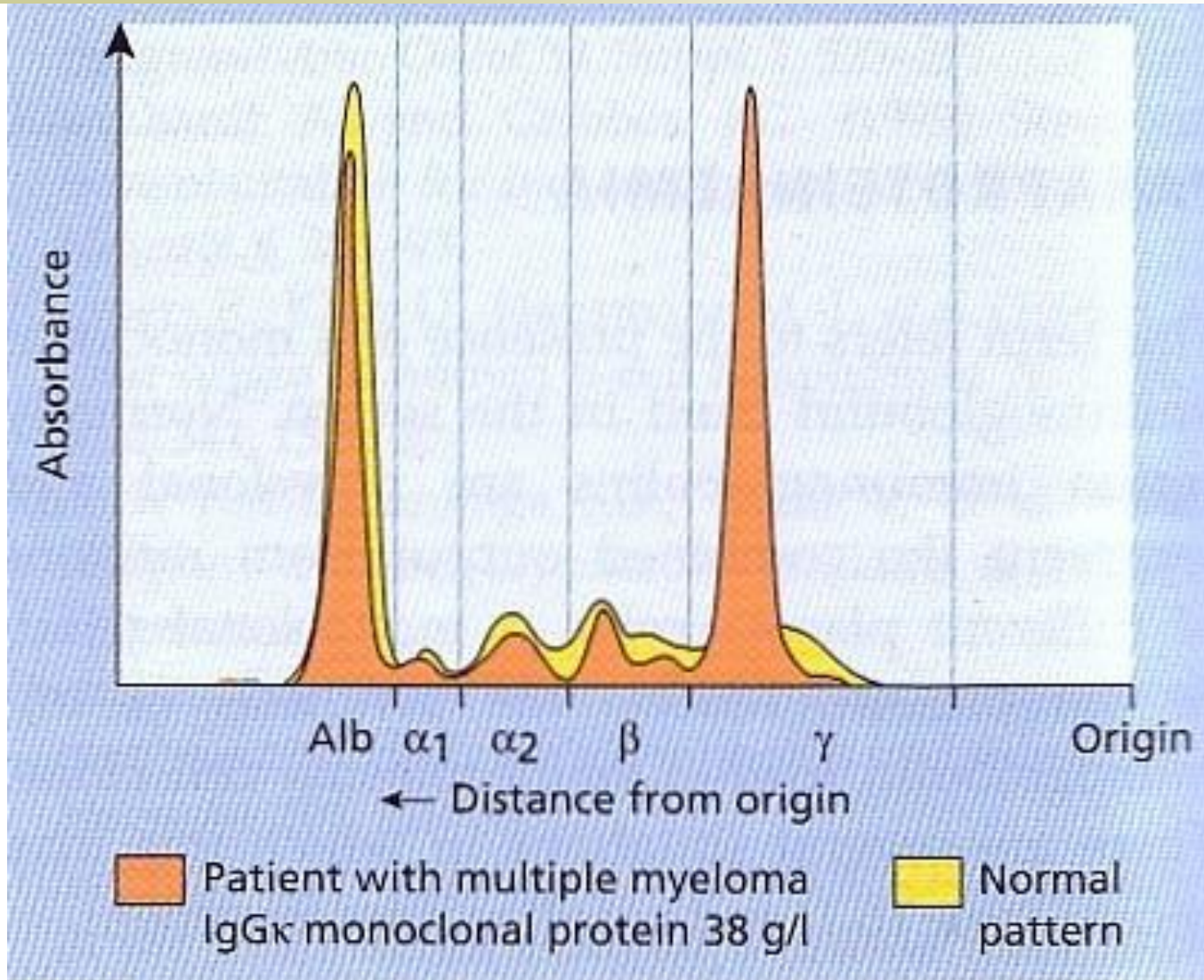
Κλινική εξέταση

- Ωχρότητα δέρματος και επιπεφυκότων
- Αδυναμία ευχερούς στήριξης κάτω άκρων, δυσχέρεια βάδισης
- Νευρολογική εξέταση αρνητική
- Οστική ευαισθησία στην πίεση ορισμένων πλευρών και στα λαγόνια οστά

Εργαστηριακά ευρήματα

- Hb: 10.1 g/dl, MCV 98 fl, MCH: 32.2
- Λευκά: 3700, ΑΜΠ: 183000/mm³, ΤΚΕ: 116 mm
- ΡΤ: 13.1, ΙΝΡ: 1.08, ΡΤΤ: 55.3, Ινωδογόνο 428 mg/dl
- Ουρία: 63, κρεατινίνη: 1.6 mg/dl, κάθαρση 44 ml/min
- Ηπατική βιοχημεία: φυσιολογική εκτός από αλβουμίνη ορού: 3.2 g/dl
- Ca⁺⁺: 10.6 mg/dl,
- Ολικά λευκώματα: 10.7 g/dl, σφαιρίνες 7.5 g/dl
- Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων:
Μονοκλωνική παραπρωτεϊναιμία IgG/λ

Πρωτεϊνόγραμμα του ασθενούς



Περαιτέρω διερεύνηση του ασθενούς

- Μέτρηση λευκώματος ούρων 24ώρου και ελεύθερων κ- και λ- αλυσίδων στα ούρα
- Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων ούρων] από ούρα 24ώρου
- Ανοσοκαθήλωση ορού και ούρων]
- Νεφελομετρική ποσοτική μέτρηση των ανοσοσφαιρινών ορού και των ελεύθερων ελαφρών αλύσεων ορού
- Ενδεχομένως προσδιορισμός παραγόντων πήξεως
- LDH, CRP, β₂-μικροσφαιρίνη ορού
- Ανοσοφαινότυπος περιφερικού αίματος για CD138+ κύτταρα

Η διάγνωση της νόσου τέθηκε με
παρακέντηση και αναρρόφηση μυελού



ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΕΣ

B-λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα που συνοδεύονται από παραγωγή και κυκλοφορία στον ορό **μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης**

Πρωτοπαθείς

- Πολλαπλούν μυέλωμα
- Μονοκλωνική γ-πάθεια ακαθόριστης σημασίας
- Μακροσφ. Waldenström
- Νόσοι βαρέων αλύσεων
- Αμυλοείδωση
- Πλασμοκύττωμα

Δευτεροπαθείς (επί άλλων νόσων)

- Λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα
- Άλλα αιματολογικά νοσήματα
- Νοσήματα ανοσολογικής αρχής
- Συμπαγείς νεοπλασίες
- Νόσος Gaucher

ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ

Ορισμός κατά WHO:

Το πολλαπλούν μυέλωμα είναι **πολυεστιακό πλασματοκυτταρικό νεόπλασμα** εντοπιζόμενο στο μυελό που χαρακτηρίζεται από **μονοκλωνική πρωτεΐνη στον ορό** και **σκελετικές διαταραχές (οστεολυτικές βλάβες)** και συχνά συνοδεύεται από **υπερασβεστιαμία, αναιμία, νεφρική δυσλειτουργία και υποτροπιάζουσες βακτηριακές λοιμώξεις.**

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ Ι.

- Κλωνική υπερπλασία Β-λεμφοκυττάρων, μετά το στάδιο της αναδιάταξης της βαρείας και της ελαφράς αλυσίδας
- Το κύτταρο διαφοροποιείται προς, συνήθως εκκριτικό πλασματοκύτταρο
- Διαταραχή της συζευγμένης παραγωγής βαρείας και ελαφράς αλυσίδας, με περίσσεια παραγωγής της ελαφράς => Bence-Jones πρωτεϊνουρία
- Διαφυγή από την ρύθμιση του συστήματος ιδιοτυπικών-αντιιδιοτυπικών αντισωμάτων

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΙΙ.

Καταστολή της παραγωγής των υπολοίπων τάξεων ανοσοσφαιρινών λόγω:

- Καταστολής της παραγωγής των μη-κλωνικών Β λεμφοκυττάρων από την IL-10 και τον TGF-β
- Αύξησης του καταβολικού ρυθμού των ανοσοσφαιρινών
- Ενεργοποίησης του συστήματος των μονοκυττάρων–μακροφάγων και καταστολής της φυσιολογικής αιμοποίησης και λεμφοποίησης (υπεύθυνες κυτοκίνες: TGF-β, IL-6 και IL-1β)

Συχνότερες χρωμοσωματικές ανωμαλίες:

- απώλεια των μακρών σκελών του χρ. 13
- Αναδιατάξεις της περιοχής 14q32 (IgH locus)
- Τρισωμία 12

Μεγάλη προγνωστική σημασία

Τύποι πολλαπλού μυελώματος

- IgG μυέλωμα (58%)
- IgA μυέλωμα (25%)
- Bence - Jones μυέλωμα (12%)
- IgD μυέλωμα (1%)
- IgE μυέλωμα - Πλασματοκυτταρική λευχαιμία (0.1%)
- Μη εκκριτικό μυέλωμα (3%)
- Οστεοσκληρυντικό μυέλωμα (0.5%)
- Ασυμπτωματικό μυέλωμα
- Μακροεστιακό μυέλωμα

Έκφραση κ-αλυσίδας 65%, λ-αλυσίδας 35%

Κλινικές εκδηλώσεις πολλαπλού μυελώματος I.

■ Νεφρική ανεπάρκεια

- Μυελωματικός νεφρός
- Σπειραματική βλάβη εξ ελαφρών αλύσεων
- Διάμεση νεφροπάθεια
- Αμυλοείδωση νεφρού
- Αποφρακτική ουροπάθεια εξ ουρικών αλάτων

■ Πολυνευροπάθεια

- Πιεστικά φαινόμενα στον ΝΜ από μυελωματικούς όγκους
- Άμεση βλαπτική επίδραση της παραπρωτεΐνης στην μυελίνη
- Πίεση – διήθηση νωτιαίων ριζών
- Νευροτοξική δράση της χορηγούμενης χημειοθεραπείας

Κλινικές εκδηλώσεις πολ. μυελώματος II.



■ Οστική νόσος

- Πολυοστεολυτική οστική νόσος
- Γενικευμένη οστεοπενία
- Παθολογικά κατάγματα σπονδύλων, πλευρών, μακρών οστών
- Εντονα οστικά άλγη, ανάγκη για μείζονα αναλγητικά
- Χαρακτηριστικές ακτινολογικές εικόνες

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ MGUS, ΚΑΙ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΥ ΜΥΕΛΩΜΑΤΟΣ

Μονοκλωνική γ-πάθεια αδιευκρίνιστης σημασίας

- Μ-πρωτεΐνη χαμηλότερα απ'ότι επί Π.Μ. (IgG <5g/dl, IgA < 3 g/dl)
- Ποσοστό πλασματοκυττάρων στο μυελό $\geq 10\%$
- Απουσία οστικής νόσου ή συμπτωμάτων συνδεόμενων με μυέλωμα
- Απουσία ελάττωσης των μη κλωνικών ανοσοσφαιρινών

Ασυμπτωματικό μυέλωμα

- Μονοκλωνική πρωτεΐνη σε επίπεδα Π.Μ. αλλά IgG <7g/dl, IgA <5g/dl
- Ποσοστό πλασματοκυττάρων στο μυελό 10-30%
- Ελάττωση των μη κλωνικών ανοσοσφαιρινών
- Απουσία βλάβης τελικού οργάνου ή μεταβολικής διαταραχής

Συμπτωματικό μυέλωμα (πλασματοκύτταρα μυελού >10% και:)

- Οποιαδήποτε βλάβη τελικού οργάνου σχετιζόμενη με μυέλωμα (αναιμία, υπερασβεστιαμία, οστική νόσος, νεφρική ανεπάρκεια, νευροπάθεια, αμυλοείδωση, υπεργλοιοτότητα, πλασμοκύττωμα κλπ)

ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

- **1%** όλων των κακοηθειών
- **15%** του συνόλου των αιματολογικών κακοηθειών
- Μέση ετήσια επίπτωση: **4 /100.000**
- Άνδρες/Γυναίκες: **1,6/1**
- Μικρή αλλά **σταθερή αύξηση** τα τελευταία 30 χρόνια
- Μέση ηλικία στη διάγνωση: **65 έτη**
- Ενδείξεις **ελάττωσης της ηλικίας διάγνωσης** τα τελευταία χρόνια

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥ ΜΥΕΛΩΜΑΤΟΣ

Μείζονα

- Πλασμοκύττωμα από ιστική βιοψία
- Πλασματοκύτταρα μυελού $\geq 30\%$
- Μονοκλ. Πρωτεΐνη:
 - IgG > 3.5gr/dl
 - IgA > 2 gr/dl
 - Bence Jones > 1gr/24ωρο

**Απαιτούνται: 1 μείζον + 1
έλασσον ή 3 ελάσσονα**

Ελάσσονα

- Πλασματοκύτταρα μυελού 10-30%
- Μονοκλωνική πρωτεΐνη παρούσα αλλά σε χαμηλότερα επίπεδα
- Οστεολύσεις
- Μείωση των φυσιολ. ανοσοσφαιρινών (<50% των φυσ. τιμών-ανοσοπάρεση):
 - IgG<600mg/dl,
 - IgA<100mg/dl,
 - IgM<50mg/dl

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

- **Αναιμία**
- **Αιμορραγική διάθεση από επίκτητη διαταραχή παραγόντων πήξης**
- **Αμυλοείδωση (δευτεροπαθής)**
- **Κρυοσφαιριναιμία**
- **Νεφρική ανεπάρκεια**
- **Οστική νόσος**
- **Υπερασβεστιαμία/Υποφωσφαταιμία**
- **Πολυνευροπάθεια**
- **Σύνδρομο Υπεργλοιότητας**

Οστική νόσος στο πολλαπλούν μυέλωμα

Η οστική νόσος μπορεί να εκδηλώνεται με:

- Πολλαπλές οστεολυτικές εστίες
- Επαπειλούμενα ή εγκατεστημένα παθολογικά κατάγματα
- Συμπτωματικές οστικές μάζες
- Σύνδρομο συμπίεσης του νωτιαίου σωλήνα
- Πίεση των κρανιακών και περιφερικών νεύρων
- Διάχυτη οστεοπενία - οστεοπώρωση

Σε αρκετές περιπτώσεις χρειάζεται και **ακτινοθεραπεία**.
Σε άλλες απαιτείται αντιμετώπιση της **οστεοπώρωσης με διφωσφονικά άλατα και βιταμίνη D**

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ Ι.

- Αξιολόγηση ευρημάτων περιφερικού αίματος
- ΤΚΕ
- Πρωτεϊνόγραμμα ορού και ούρων
- Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών
- Τυποποίηση της παραπρωτεΐνης με ανοσοκαθήλωση ορού και ούρων
- Προσδιορισμός αποβαλλόμενου λευκώματος ούρων 24ώρου
- Μυελόγραμμα και οστεομυελική βιοψία
- Καρυότυπος νεοπλασματικών πλασματοκυττάρων

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ II.

- Παράμετροι **νεφρικής λειτουργίας** (ουρία, κρεατινίνη, clearance κρεατινίνης, ουρικό)
- Μέτρηση Ca^{++} ορού και ούρων 24ώρου
- **Ορολογικές προγνωστικές παράμετροι:**
 - CRP ορού
 - β_2 -μικροσφαιρίνη
 - αλβουμίνη ορού
 - νεοπτερίνη ορού
 - LDH ορού
 - IL-6
 - sIL-6R, sIL-2R

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ ΙΙΙ.

- Εκτίμηση **καρδιακής** λειτουργίας και συσταλτικότητας μυοκαρδίου
- **Ακτινολογικός έλεγχος** μακρών και πλατέων οστών
- Βιοψία κοιλιακού λίπους, χείλους, ορθού ή δέρματος για **αμυλοείδωση**
- Απεικόνιση Σ.Σ. και μυελωματικών όγκων με **αξονική και μαγνητική τομογραφία**

Πρόγνωση και προγνωστικοί παράγοντες

- Προγνωστικό σύστημα κατά Salmon-Durie
- International Staging System (ISS)
- Ηλικία
- Ποσοστό πλασματοκυττάρων στο μυελό
- Πλασμαβλαστική μορφολογία
- Δείκτης πολλαπλασιασμού Ki-67
- LDH
- Κυτταρογενετικές ανωμαλίες
- Ο αριθμός των πλασματοκυττάρων στο περιφ. αίμα

Πολλαπλούν μυέλωμα

Σύστημα σταδιοποίησης Durie-Salmon

Στάδιο I: Να ισχύουν όλα τα παρακάτω:

- IgG < 5 gr, IgA < 3gr, BJ < 5 g/24 h
- Hb >10.5, Ca⁺⁺ και κρεατινίνη ορού κφ
- Απουσία οστεολυτικών βλαβών

Στάδιο II: Ασθενείς που δεν είναι σταδίου I και III

Στάδιο III: Να ισχύει κάποιο από τα παρακάτω:

- Hb: < 8.5, Ca⁺⁺ > 12
- IgG > 7 gr, IgA > 5gr, BJ > 12 g/24 h
- > 3 οστεολυτικές βλάβες

Μειονεκτήματα

- Εσφαλμένη σταδιοποίηση επιθετικών ολιγοεκκριτικών μορφών
- Μη πρόβλεψη των μεταβολών του εκκριτικού δυναμικού στην πορεία της νόσου
- Αδυναμία σταδιοποίησης πλασμοκυττωμάτων
- Αδυναμία σταδιοποίησης μη εκκριτικού και σπάνιων μυελωμάτων

Προγνωστικό σύστημα κατά Salmon- Durie

Στάδιο I: (μέση επιβίωση >60 μήνες)

- Μονοκλωνικό κλάσμα :IgG<5g/dl, IgA<3g/dl, BJ στα ούρα <4g/24h
- -Απουσία οστεολύσεων
- -Φυσ. αιμοσφαιρίνη, ασβέστιο, επίπεδα των υπόλοιπων ανοσοσφαιρινών

Στάδιο III (μέση επιβίωση 23 μήνες)

- -Μονοκλωνικό κλάσμα :IgG>7g/dl, IgA>5g/dl, BJ στα ούρα >12g/24h
- -Πολλαπλές οστεολύσεις
- -Αιμοσφαιρίνη <8.5g/dl, ασβέστιο ορού >12mg/dl

Στάδιο II (μέση επιβίωση 41 μήνες)

- Ενδιάμεσες τιμές μεταξύ σταδίων I και III

Ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία:

A=κρεατινίνη ορού <2mg/dl (μέση επιβίωση 37 μήνες)

B=κρεατινίνη ορού >2mg/dl (μέση επιβίωση 8 μήνες)

Αναγνωρισμένοι προγνωστικοί παράγοντες

I. Επιδημιολογικοί - Γενικοί

- ⇒ Φύλο (?)
- ⇒ Ηλικία > 70 ετών
- ⇒ Κατάσταση ικανότητας >2 κατά WHO
- ⇒ Βαρειά οστική νόσος που επηρεάζει μη αναστρέψιμα την κατάσταση ικανότητας
- ⇒ Υψηλότερο στάδιο κατά Durie-Salmon
- ⇒ Εξωμυελική / εξωοστική νόσος στην διάγνωση
- ⇒ Έκφραση IgA βαρειάς και λ- ελαφράς αλυσίδας
- ⇒ Bence - Jones πρωτεϊνουρία
- ⇒ Νεφρική ανεπάρκεια

Προγνωστικό σύστημα ISS

Μέση επιβίωση αναλόγως είδους θεραπειών
Όχι στοχευμένες Στοχευμένες

Στάδιο I 62 μήνες 115 μήνες

- β2 μικροσφαιρίνη ορού <3.5mg/dl
- Αλβουμίνη ορού >3.5g/dl

Στάδιο II 44 μήνες 83 μήνες

- β2 μικροσφαιρίνη ορού >3.5mg/dl ή
- Αλβουμίνη ορού <3.5g/dl

Στάδιο III 29 μήνες 49 μήνες

- β2 μικροσφαιρίνη ορού ≥ 5.5 mg/dl

Άλλοι προγνωστικοί παράγοντες

Ηλικία (65 έτη)

Μέση επιβίωση <65 ετών: **48-89 μήνες** >65 ετών: **29-55 μήνες**

Μορφολογία πλασματοκυττάρων

Δυνατότητα πραγματοποίησης αυτόλογης μεταμόσχευσης.

Μέση επιβίωση με αυτόλογη μεταμόσχευση: **45-111 μήνες**

Μέση επιβίωση χωρίς ASCT με συμβατικές θεραπείες: **25-55 μήνες**

Μέση επιβίωση χωρίς ASCT με νεότερες θεραπείες **42-97 μήνες**

- Αριθμός κυκλοφορούντων CD38+CD45- πλασματοκυττάρων / 50000 μονοπύρηννα κύτταρα με κυτταρομετρία ροής: => 4 προγνωστικές ομάδες με αντίστοιχη μέση επιβίωση από 13 έως 79+ μήνες.
- Το ποσοστό διήθησης του μυελού έχει προγνωστική αξία. Τρία στάδια έχουν περιγραφεί: στάδιο I <20%, στάδιο II 20-50%, στάδιο III >50% με προοδευτικά χειρότερη επιβίωση.