



Πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες

**Απαρτιωμένη διδασκαλία
στην Αιματολογία 2024**

Βασιλική Λαμπροπούλου

Αιματολόγος

Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας-
Αιματολογίας

Ποια νοσήματα είναι οι πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες

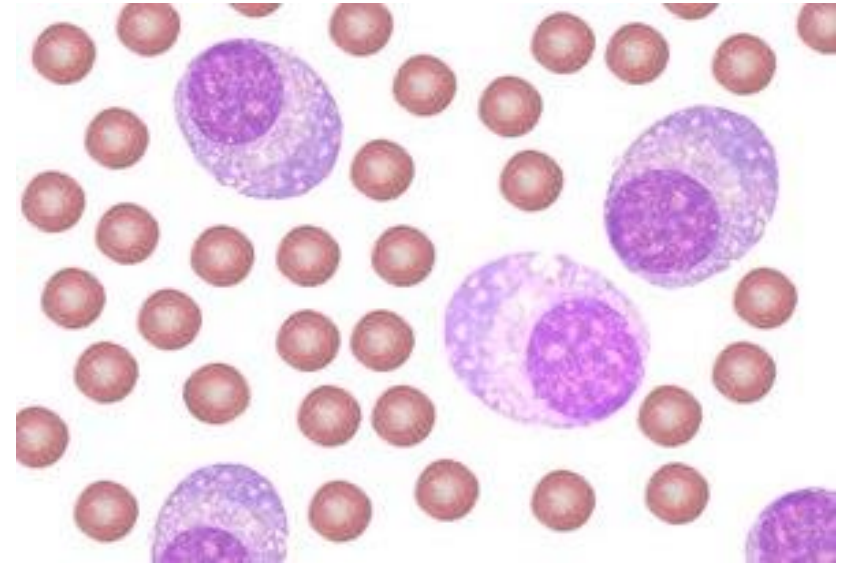
- Πολλαπλούν μυέλωμα
- Μακροσφαιριναιμία Waldenström
- Πρωτοπαθής αμυλοείδωση
- Οστικό πλασμοκύττωμα
- Έξω-οστικό πλασμοκύττωμα
- Πλασματοκυτταρική λευχαιμία
- Νόσοι βαρέων αλύσεων (γ-HCD, μ-HCD, α-HCD).

Η νόσος των γ βαρέων αλυσίδων εμφανίζεται με χαρακτηριστικά νόσου Hodgkin, εκείνη των α βαρέων αλυσίδων χαρακτηρίζεται από λεμφοκυτταρική διήθηση του λεπτού εντέρου και εκείνη των μ βαρέων αλυσίδων εκδηλώνεται ως χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία.

- **Σύνδρομο POEMS**

(Peripheral neuropathy, Organomegaly, Endocrine deficiency, Monoclonal gammopathy, Skin pigmentation).

- **Μονοκλωνική γ-πάθεια ακαθόριστης σημασίας (MGUS)**



Ιστορικό ασθενούς

- Άνδρας 55 χρονών, αναφέρει από 6-μήνου χαμηλή οσφυαλγία που επιτείνεται και με ήπιες κινήσεις και 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)



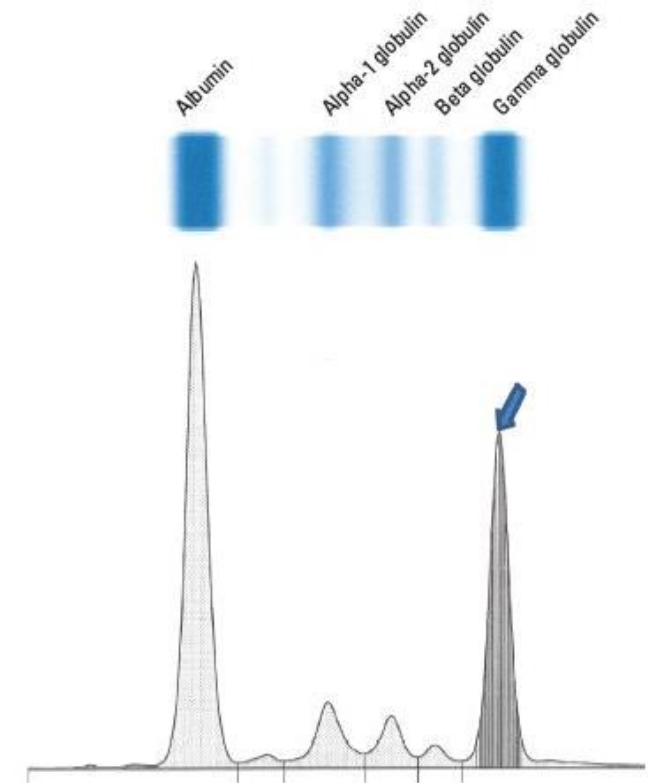
Κλινική εξέταση

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

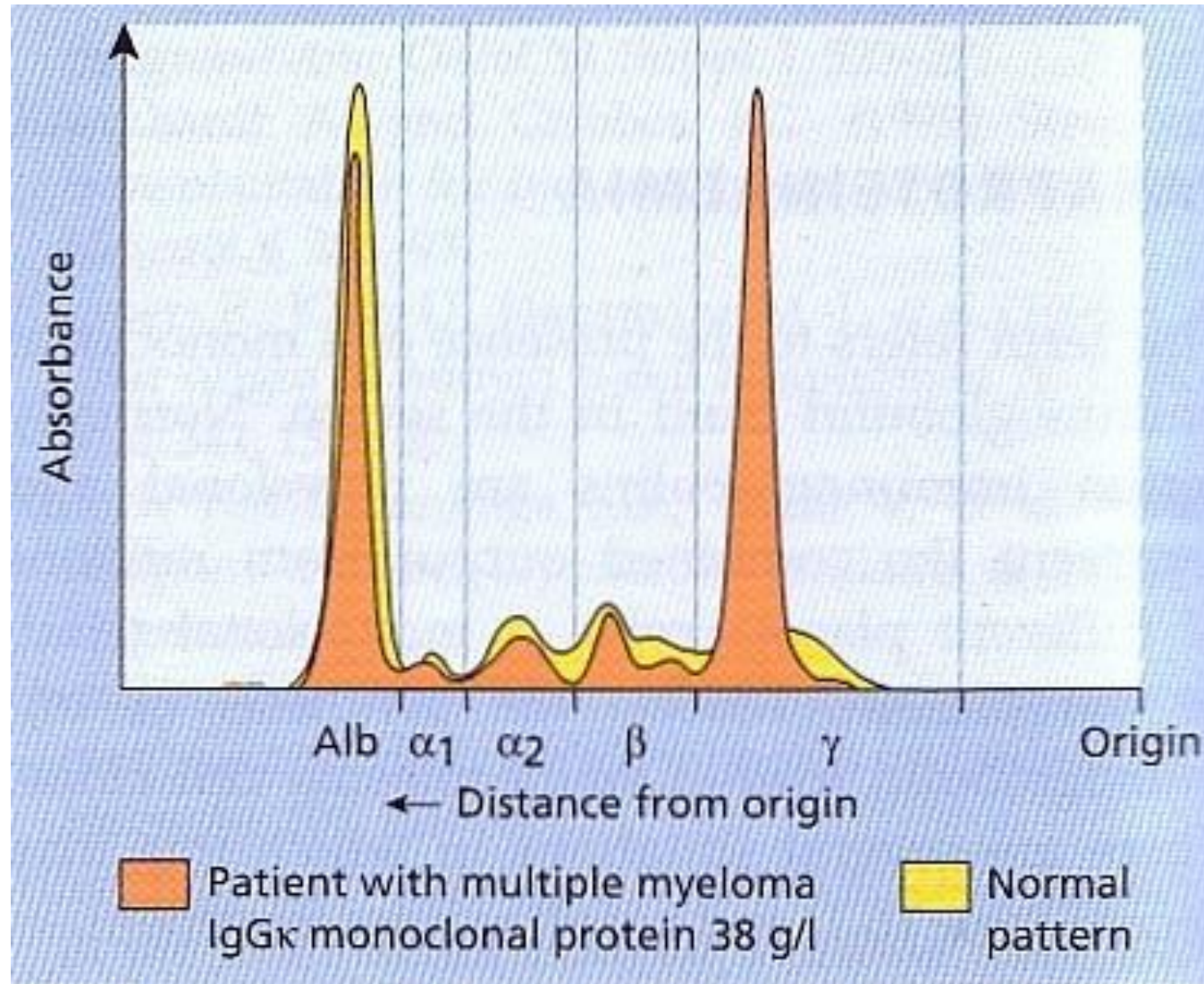


Εργαστηριακά ευρήματα

- **Hb: 10.1 g/dl, MCV 98 fl, MCH: 32.2**
- **Λευκά: 3700, ΑΜΠ: 183000/mm³, ΤΚΕ: 116 mm**
- **PT: 13.1, INR: 1.08, PTT: 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**



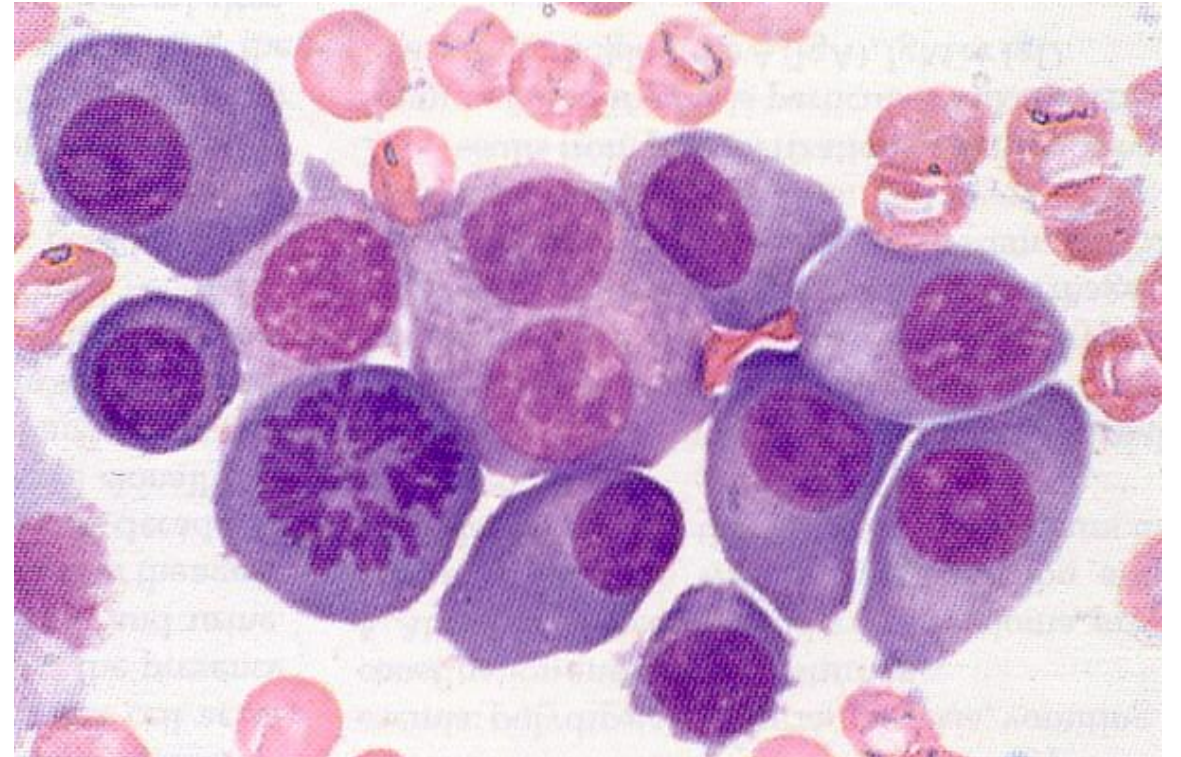
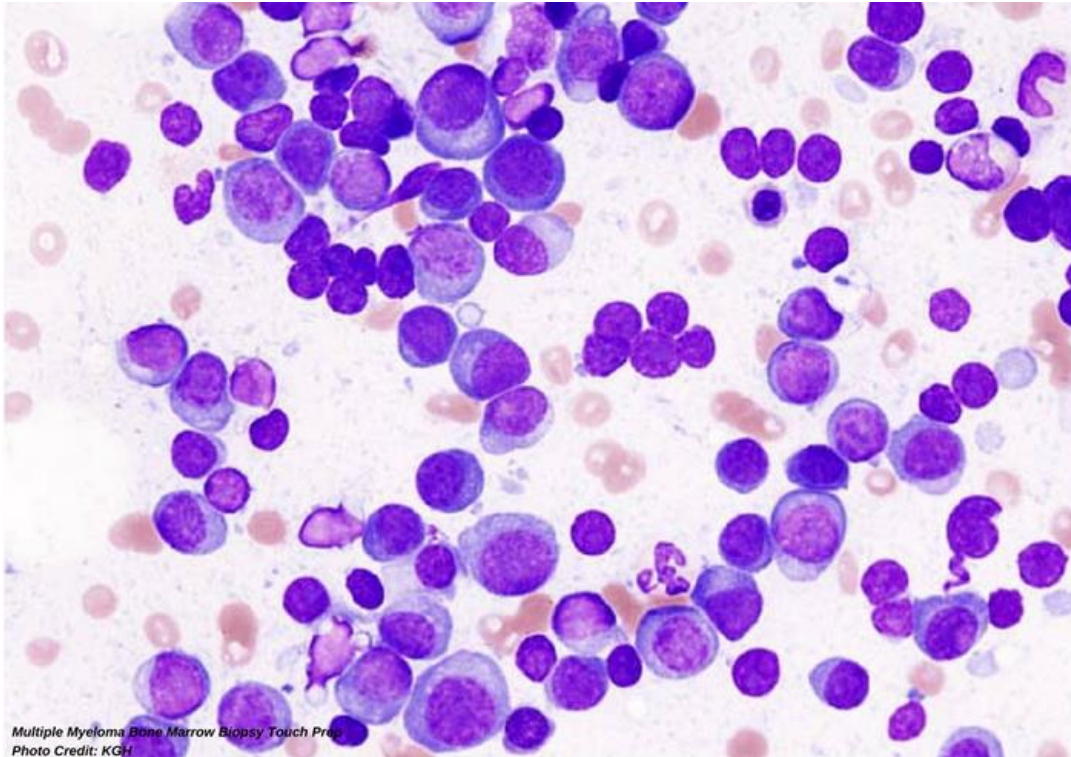
Πρωτεϊνόγραμμα του ασθενούς



Περαιτέρω διερεύνηση του ασθενούς

- Νεφελομετρική ποσοτική μέτρηση των ανοσοσφαιρινών ορού και των ελεύθερων ελαφρών αλύσεων ορού (IgG, A, M, κ, λ)
- Μέτρηση λευκώματος ούρων 24ώρου και ελεύθερων κ- και λ- αλυσίδων στα ούρα
- Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων ούρων (από ούρα 24ώρου)
- Ανοσοκαθήλωση ορού και ούρων
- LDH, CRP, β₂-μικροσφαιρίνη ορού

Η διάγνωση της νόσου τέθηκε με παρακέντηση και αναρρόφηση μυελού



Παρουσίαση περιστατικού με νεφρική ανεπάρκεια

Ασθενής - γυναίκα ηλικίας 52 ετών - διεκομίσθηκε από Νοσοκομείο Μεσολογγίου στο ΠΓΝΠ με κοιλιακό άλγος και εμέτους από διημέρου και συνοδό λοίμωξη αναπνευστικού.

Hb: 6.4g/dl, Ht: 18.5%,

WBC: 15850, PLT: 217000 , TKE: 110,

ουρία: 238mg/dl, κρεατινίνη: 14.4mg/dl,

κάλιο:4.7 mEq/l νάτριο: 125mEq/l, Ca 8.9mg/dl

ολικά λευκώματα: 12.6g/dl, αλβουμίνη 3.1g./dl

Παρουσίαση περιστατικού με νεφρική ανεπάρκεια

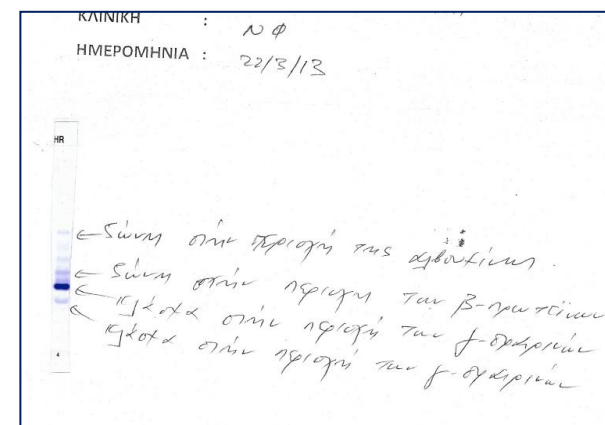
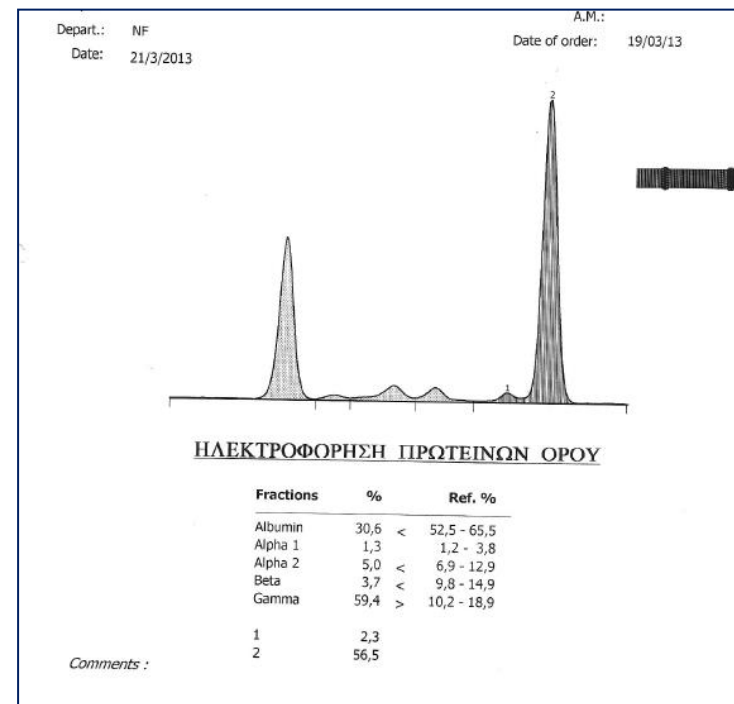
- **Πολλαπλά αναλγητικά το τελευταίο εξάμηνο λόγω οσφυαλγίας:**
depon, arcoxia, naprosyn, norgesic, voltaren, muscoril, xefo

Διάγνωση εισόδου στη Νεφρολογική κλινική:

- **Οξεία νεφρική βλάβη μη ολιγουρικού τύπου – αναιμία - οστεολυτικές βλάβες σπονδυλικής στήλης.**
- Η ασθενής εντάσσεται σε πρόγραμμα αιμοκάθαρσης και υποβάλλεται στον απαιτούμενο παρακλινικό έλεγχο.

Παρουσίαση περιστατικού με νεφρική ανεπάρκεια

- Ηλεκτροφόρηση λ/των ορού και ούρων και ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών
- **IgG:6940mg/dl**, IgA:32.4mg/dl, IgM:10.8mg/dl,
- **B2 μικροσφαιρίνη: 46,8**
- **M1 κλάσμα 2,3%**
- **M2 κλάσμα 56,5%, IFE: IgGλ**
- **LDH:249U/L, Bence Jones: (+)**
- **Λεύκωμα ούρων 24h: 3819mg/24h**
- **Καρυότυπος, Fish: ND**



ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΗ ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ

ΟΝΟΜΑ :



ΕΞΕΤΑΣΗ: ΟΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Πολλαπλές, διαφόρου μεγέθους οστεολυτικές εστίες, με σαφή, ομαλά όρια αναγνωρίζονται στα οστά του κρανίου.

Στη λαβή και το σώμα του στέρνου, εκτεταμένη οστεολυτική διεργασία, με ρήξη φλοιού.

Πολλαπλές, οστεολυτικές εστίες σε όλο το μήκος του ΔΕ βραχιονίου. Ανάλογες, μικρότερου βαθμού αλλοιώσεις διακρίνονται και στο ΑΡ βραχιόνιο.

Στο άνω τμήμα του ΔΕ μηριαίου, δύο οστεολυτικές εστίες.

Σχεδόν πλήρης καθίζηση του Θ9 σπονδύλου, με μικρού βαθμού μετατόπιση προς τον νωτιαίο σωλήνα.

Μείωση ύψους στο πρόσθιο τμήμα του σπονδυλικού σώματος του Θ7 σπονδύλου.

Ro ΑΜΣΣ και κνημών χωρίς παθολογικά ευρήματα.

Τα ανωτέρω ευρήματα είναι συμβατά με πολλαπλό μυέλωμα.



ΟΝΟΜΑ ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΟΥ [REDACTED]

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ : 04/04/2013

ΕΞΕΤΑΣΗ : MRI ΘΜΣΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ

Η εξέταση δεν πραγματοποιήθηκε με χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας λόγω ΟΝΑ.

Στο σύνολο σχεδόν των σπονδύλων της ΘΜΣΣ αναγνωρίζονται εστίες με παθολογικό μαγνητικό σήμα με υπεροχή στους Θ5-Θ6 και Θ7 σπόνδυλους.

Παθολογικό κάταγμα αναγνωρίζεται στον Θ9 σπόνδυλο με γωνίωση της οπίσθιας επιφάνειας του και πίεση επί της πρόσθιας επιφάνειας του νωτιαίου μυελού.

Από το επίπεδο του Θ7 έως και του Θ11 σπονδύλου αναγνωρίζεται πρόσθετος ιστός παρασπονδυλικά, σε μεγαλύτερη έκταση ΑΡ.

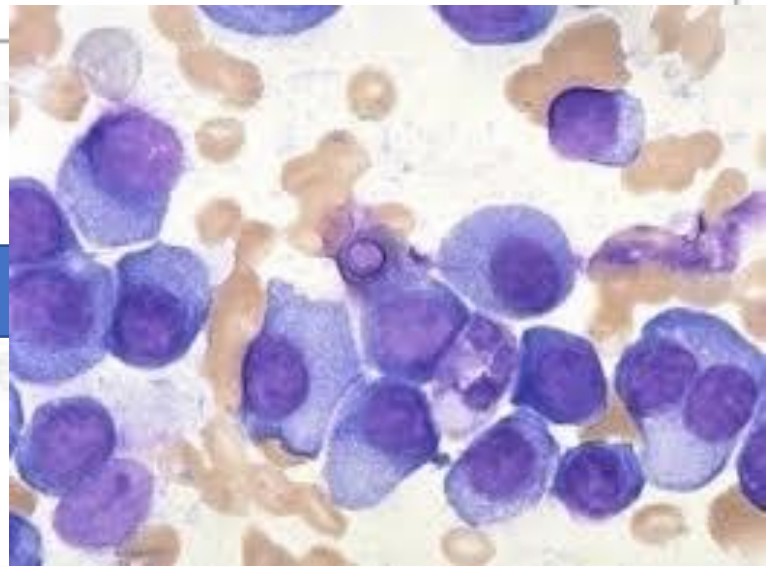
Τα ανωτέρω είναι πρωτίστως συμβατά με διηθήσεις εκ της νόσου.



Τύπος Υλικού:	Οστεομυελική βιοψία
Ιστορικό:	Ετερόζυγος Β-Μεσογειακή αναιμία, Οσφυαλγία, Οστικά άλγη, Οστεολυτικές βλάβες σπονδυλικής στήλης, Οξεία νεφρική βλάβη, Αυξημένο IgG
Κλινική Διάγνωση:	Πολλαπλούν Μυέλωμα

Παθολογοανατομική διάγνωση
 Διήθηση μυελού από πλασματοκυτταρικό μυέλωμα.

Υπογραφή
 Ιατρός



Μακροσκοπική Περιγραφή
 Δύο οστικοί κύλινδροι μήκους 0,3εκ. και 0,4εκ.
 Ελήφθησαν όλοι (X1)
 ΚΚ

Μικροσκοπική Περιγραφή
 Το δείγμα εμφανίζει μερική εκκένωση των μυελοχώρων. Ιστολογικά οι υπόλοιποι μυελοχώροι εμφανίζουν 30-70% κυτταροβρίθεια.
 Τα μεγακαρυοκύτταρα εκπροσωπούνται και ωριμάζουν επαρκώς.
 Η κοκκιώδης σειρά είναι αρκετά περιορισμένη και ωριμάζει επαρκώς.
 Η ερυθρά σειρά εκπροσωπείται και εμφανίζει δυσερυθροποίηση.

Αναγνωρίζεται διαμέσου τύπου διήθηση από μικρά, ώριμα πλασματοκύτταρα, τα οποία αποτελούν ~70% των εμπυρήνων κυττάρων του μυελού και ανοσοϊστοχημικά εκφράζουν CD138, CD79α (2+), κυκλίνη D1 και μονοτυπική λ ελαφρά αλυσίδα.

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

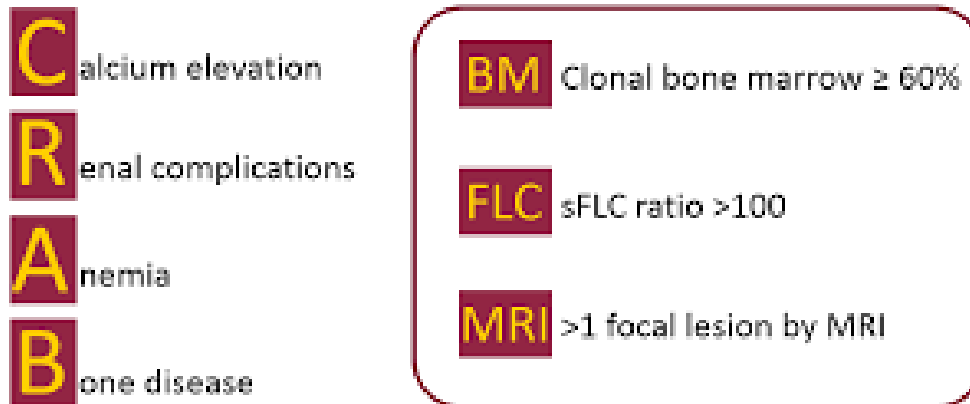
Δευτεροπαθείς (επί άλλων νόσων)

- Λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα
- Νοσήματα ανοσολογικής αρχής
- Συμπαγείς νεοπλασίες

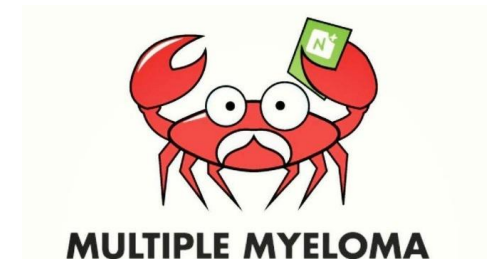
ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ

Ορισμός κατά WHO:

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

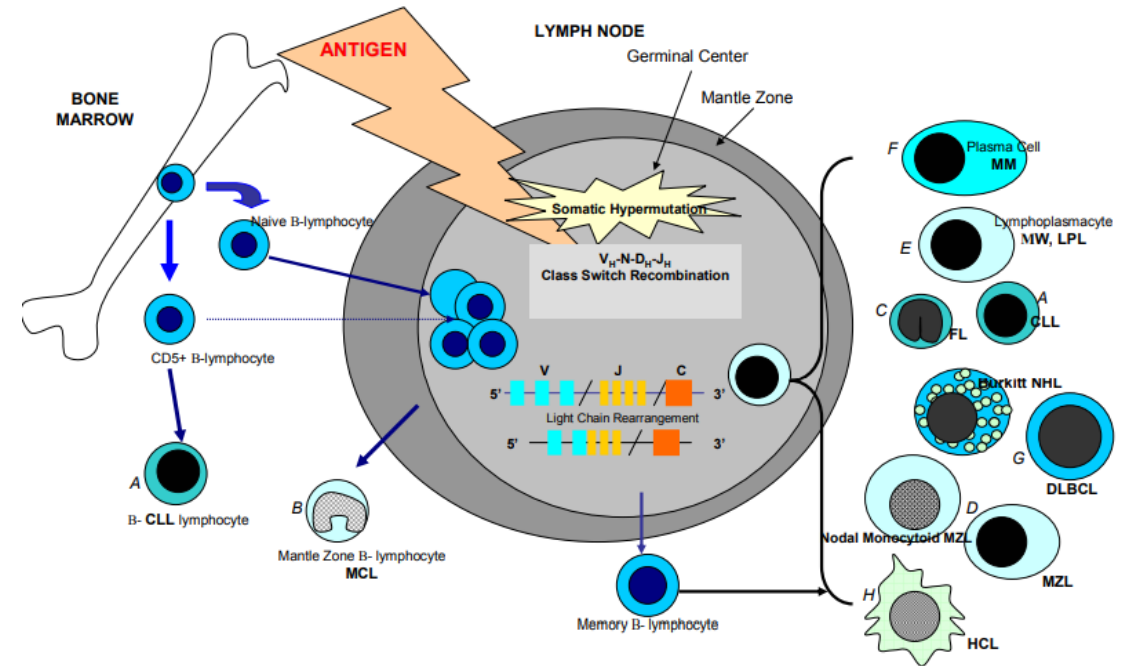


sFLC = serum free light chain



ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

- Κλωνική υπερπλασία Β-λεμφοκυττάρων, μετά το στάδιο της αναδιάταξης της βαριάς και της ελαφράς αλυσίδας
- Το κύτταρο διαφοροποιείται προς, συνήθως εκκριτικό πλασματοκύτταρο



ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Καταστολή της παραγωγής των υπολοίπων τάξεων ανοσοσφαιρινών λόγω:

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

- **Ανοσοπάρεση ορίζεται:**
(IgG < 400 mg/dL, IgA < 40 mg/dL, IgM < 20 mg/dL)

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ



Τύποι πολλαπλού μυελώματος

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

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

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ MGUS, ΚΑΙ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΥ ΜΥΕΛΩΜΑΤΟΣ

Μονοκλωνική γ-πάθεια αδιευκρίνιστης σημασίας

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

Ασυμπτωματικό μυέλωμα

- Μονοκλωνική πρωτεΐνη σε επίπεδα Π.Μ. (Μ πρωτεΐνη > 3 g/dl)
- Ποσοστό πλασματοκυττάρων στο μυελό 10-60%
- 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, πλασμοκύττωμα κλπ)

Updated IMWG Criteria for Diagnosis of Multiple Myeloma

MGUS

- M protein < 3 g/dL
- Clonal plasma cells in BM < 10%
- No myeloma defining events

Smoldering Myeloma

- M protein \geq 3 g/dL (serum) or \geq 500 mg/24 hrs (urine)
- Clonal plasma cells in BM \geq 10% to 60%
- No myeloma defining events

Multiple Myeloma

- Underlying plasma cell proliferative disorder
- AND 1 or more myeloma defining events
- \geq 1 CRAB* feature
- Clonal plasma cells in BM \geq 60%
- Serum free light chain ratio \geq 100
- > 1 MRI focal lesion

***C**: Calcium elevation ($>$ 11 mg/dL or $>$ 1 mg/dL higher than ULN)

R: Renal insufficiency (creatinine clearance $<$ 40 mL/min or serum creatinine $>$ 2 mg/dL)

A: Anemia (Hb $<$ 10 g/dL or 2 g/dL $<$ normal)

B: Bone disease (\geq 1 lytic lesions on skeletal radiography, CT, or PET-CT)

ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

- **2%** 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: 67 έτη
- Ενδείξεις **ελάττωσης της ηλικίας διάγνωσης** τα τελευταία χρόνια

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

- Αναιμία
- Αιμορραγική διάθεση από επίκτητη διαταραχή παραγόντων πήξης
- Θρομβώσεις
- Αμυλοείδωση (δευτεροπαθής)
- Κρυσφαιριναιμία
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Οστική νόσος
- Υπερασβεστιαμία/Υποφωσφαταιμία
- Πολυνευροπάθεια
- Σύνδρομο Υπεργλοιότητας
- Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις



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
- Πίεση – διήθηση νωτιαίων ριζών
- Άμεση βλαπτική επίδραση της παραπρωτεΐνης στην μυελίνη
- Νευροτοξική δράση της χορηγούμενης χημειοθεραπείας

Οστική νόσος στο πολλαπλούν μυέλωμα

Η οστική νόσος μπορεί να εκδηλώνεται με:

- Διάχυτη οστεοπενία – οστεοπόρωση
- Εντονα οστικά άλγη, ανάγκη για μείζονα αναλγητικά
- Πολλαπλές οστεολυτικές εστίες
- Επαπειλούμενα ή εγκατεστημένα παθολογικά κατάγματα
- Συμπτωματικές οστικές μάζες
- Σύνδρομα συμπίεσης του νωτιαίου σωλήνα
- Πίεση των κρανιακών και περιφερικών νεύρων

Θεραπεία:

- Αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης με διφωσφονικά άλατα και βιταμίνη D
- Τοπική ακτινοθεραπεία

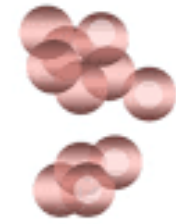
Fig 1: Rouleaux vs Agglutination

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ

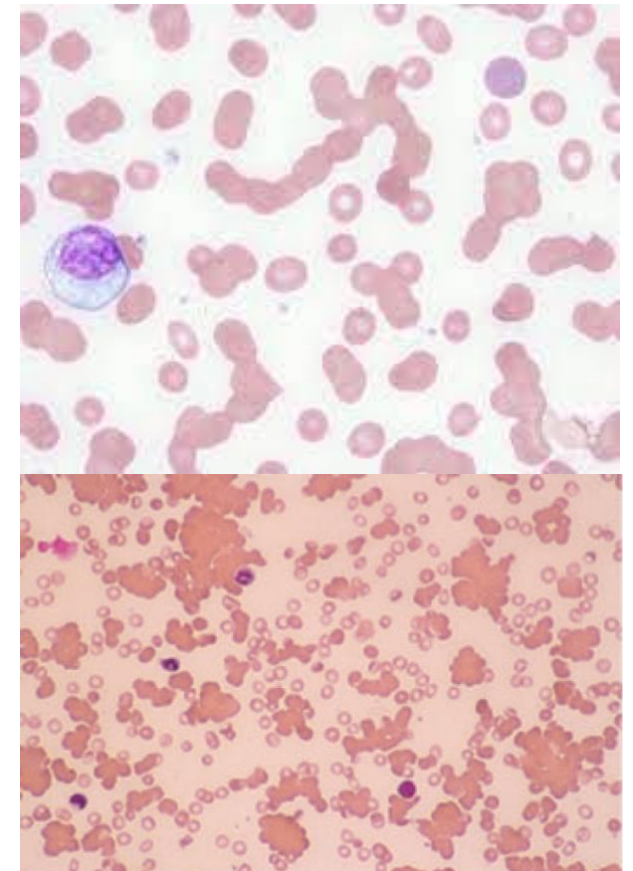
- Αξιολόγηση ευρημάτων περιφερικού αίματος (rouleaux)
- **ΤΚΕ**
- **Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων ορού και ούρων**
- Ποσοτικός προσδιορισμός **ανοσοσφαιρινών**
- Τυποποίηση της παραπρωτεΐνης με **ανοσοκαθήλωση ορού και ούρων**
- Προσδιορισμός αποβαλλόμενου **λευκώματος ούρων 24ώρου**
- **Μυελόγραμμα και οστεομυελική βιοψία**
- Καρυότυπος νεοπλασματικών πλασματοκυττάρων
- **FISH del17p, t(4;14), t(14;16), t(14;20), amp1q**



Rouleaux: Cells are arranged 'like stacks of coins'



Agglutination: Cells are randomly clumped together



ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ

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

προγνωστικοί παράγοντες

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ

- Εκτίμηση **καρδιακής** λειτουργίας και συσταλτικότητας μυοκαρδίου (**NT-proBNP**)
- **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

- International Staging System (ISS), R-ISS
- LDH
- Κυτταρογενετικές ανωμαλίες
- Ηλικία > 70 ετών
- Ο αριθμός των πλασματοκυττάρων στο περιφ. αίμα
- Κατάσταση ικανότητας >2 κατά WHO
- Βαριά οστική νόσος που επηρεάζει μη αναστρέψιμα την κατάσταση ικανότητας
- Εξωμυελική / εξωοστική νόσος στην διάγνωση
- Έκφραση IgA βαριάς και λ- ελαφράς αλυσίδας
- Νεφρική ανεπάρκεια

Προγνωστικό σύστημα ISS

Μέση επιβίωση αναλόγως είδους θεραπειών

Χημειοθεραπεία μόνο Στοχευμένες θεραπείες

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

Μοριακοί προγνωστικοί δείκτες

mSMART 3.0: Classification of Active MM

High-Risk

- High Risk genetic Abnormalities ^{a,b}

- t(4;14)
- t(14;16)
- t(14;20)
- Del 17p
- p53 mutation
- Gain 1q

- RISS Stage 3
- High Plasma Cell S-phase^c
- GEP: High risk signature

- Double Hit Myeloma: Any 2 high risk genetic abnormalities
- Triple Hit Myeloma: 3 or more high risk genetic abnormalities

Standard-Risk^a

All others including:

- Trisomies
- t(11;14)^d
- t(6;14)

^aTrisomies may ameliorate

^b By FISH or equivalent method

^c Cut-offs vary

^d t(11;14) may be associated with plasma cell leukemia

Προγνωστικό σύστημα R-ISS

Table 2. R-ISS for MM

Stage	Criteria	Survival (mo)
I	<ul style="list-style-type: none">• β_2-microglobulin <3.5 mg/L• Albumin ≥ 3.5 g/dL <i>and</i>• Standard-risk chromosomal abnormalities <i>and</i>• Normal LDH (defined as less than ULN)	82
II	<ul style="list-style-type: none">• Not R-ISS stage I or III	62
III	<ul style="list-style-type: none">• β_2-microglobulin ≥ 5.5 mg/L regardless of albumin levels <i>and</i>• High-risk chromosomal abnormalities: del 17p, t(4;14) or t(14;16) <i>and</i>• High LDH (defined as higher than ULN)	40

del: deletion; LDH: lactate dehydrogenase; MM: multiple myeloma; R-ISS: Revised-International Staging System; t: translocation; ULN: upper limit of normal.
Source: References 5, 11.

Therapeutic Options in Myeloma: The Current Treatment Landscape for MM

Immuno-modulatory Drugs	Proteasome Inhibitors	Steroids	Monoclonal Antibodies	Chemotherapy Alkylators	XPO-1 Inhibitor	Histone Deacetylase Inhibitor
Thalidomide (PO)	Bortezomib (IV/SC)	Dexamethasone (IV, PO)	Daratumumab (IV or SC)	Cyclophosphamide (IV, PO)	Selinexor (PO)	Panobinostat (PO)
Lenalidomide (PO)	Carfilzomib (IV)	Prednisone (PO)	Isatuximab (IV)	Bendamustine (IV)	Anti-BCMA	
Pomalidomide (PO)	Ixazomib (PO)		Elotuzumab (IV)	Melphalan (IV, PO)	Belantamab mafodotin (IV) Idecabtagene vicleucel (IV)	

Supportive care drugs should be integrated at diagnosis and throughout:

- Bone modifying agents (denosumab, pamidronate, and zoledronic acid)
- Antivirals (acyclovir/valacyclovir)
- Palliative care should be integrated at diagnosis and throughout (aggressive control of symptoms)

Peptide–Drug Conjugate
Melphalan flufenamide (IV)

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Multiple Myeloma. Version.7.2021.

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf

National Cancer Institute. Drugs approved for multiple myeloma and other plasma cell neoplasms.



Slide credit: clinicaloptions.com

Μακροσφαιριναιμία Waldenström

Λεμφοϋπερπλαστική νόσος με παραγωγή IgM
ανοσοσφαιρίνης

Δ/Δ από λεμφώματα οριακής ζώνης

Λεμφοπλασματοκυτταρική μορφολογία

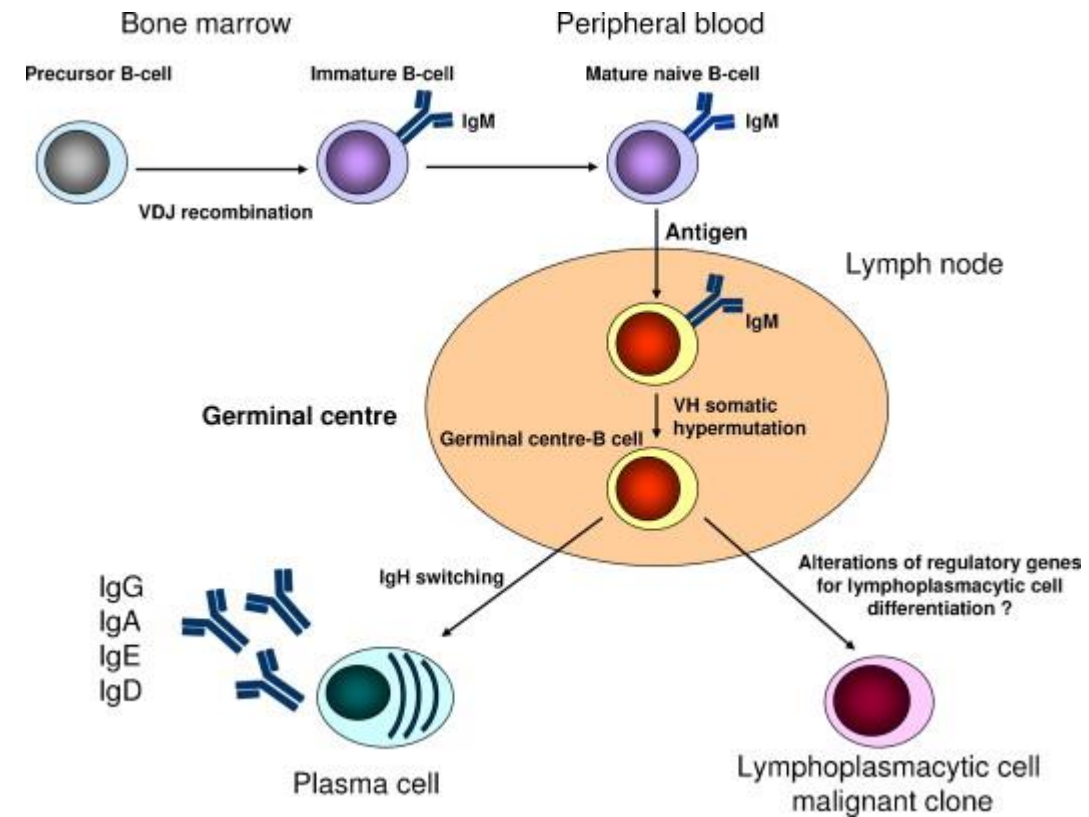
Υβριδικά χαρακτηριστικά μεταξύ λεμφώματος –
μυελώματος

Συνήθως απουσία οστικής νόσου

Σπληνομεγαλία

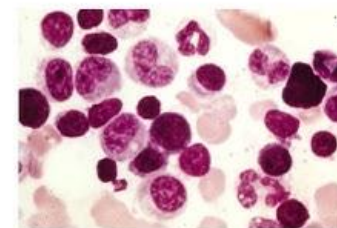
Λεμφαδενοπάθεια

Αναιμία

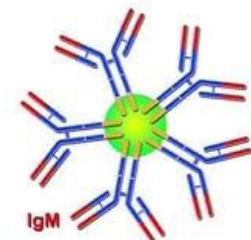


Waldenström macroglobulinemia

“A disease with two problems”



Lymphoplasmacytic infiltrate



Monoclonal IgM protein

Hyperviscosity syndrome (HVS)

Between 1932 and 1937, reports of increased serum viscosity in **multiple myeloma**.

Description by Waldenstrom in 1944 of an elevated viscosity in patients with **macroglobulinemia**.

Fahey coined the clinical term “hyperviscosity syndrome” (HVS) in 1965.

This included the triad of **mucosal bleeding, visual alterations, and neurological dysfunction**.

The first report of **plasma exchange** occurred in 1959.

Σύνδρομο υπεργλοιότητας

Ορισμός: Σύνολο κλινικών εκδηλώσεων, οι οποίες οφείλονται σε αύξηση της γλοιότητας του αίματος

Γλοιότητα είναι η ενδογενής αντίσταση που συναντά ένα υγρό κατά τη ροή του. Στη γλοιότητα του αίματος συμβάλλουν οι πρωτεΐνες του πλάσματος και τα έμμορφα στοιχεία

Το Σύνδρομο υπεργλοιότητας προκαλείται κυρίως:

- **από αύξηση της συγκέντρωσης παθολογικών πρωτεϊνών** (σφαιρίνες, ινωδογόνο) στο πλάσμα ή
- **αύξηση του αριθμού των κυτταρικών στοιχείων** του αίματος (ερυθρά, λευκά αιμοσφαίρια) ή
- **μείωση της παραμορφωσιμότητας** των κυττάρων (π.χ. δρεπανοκύτταρα)

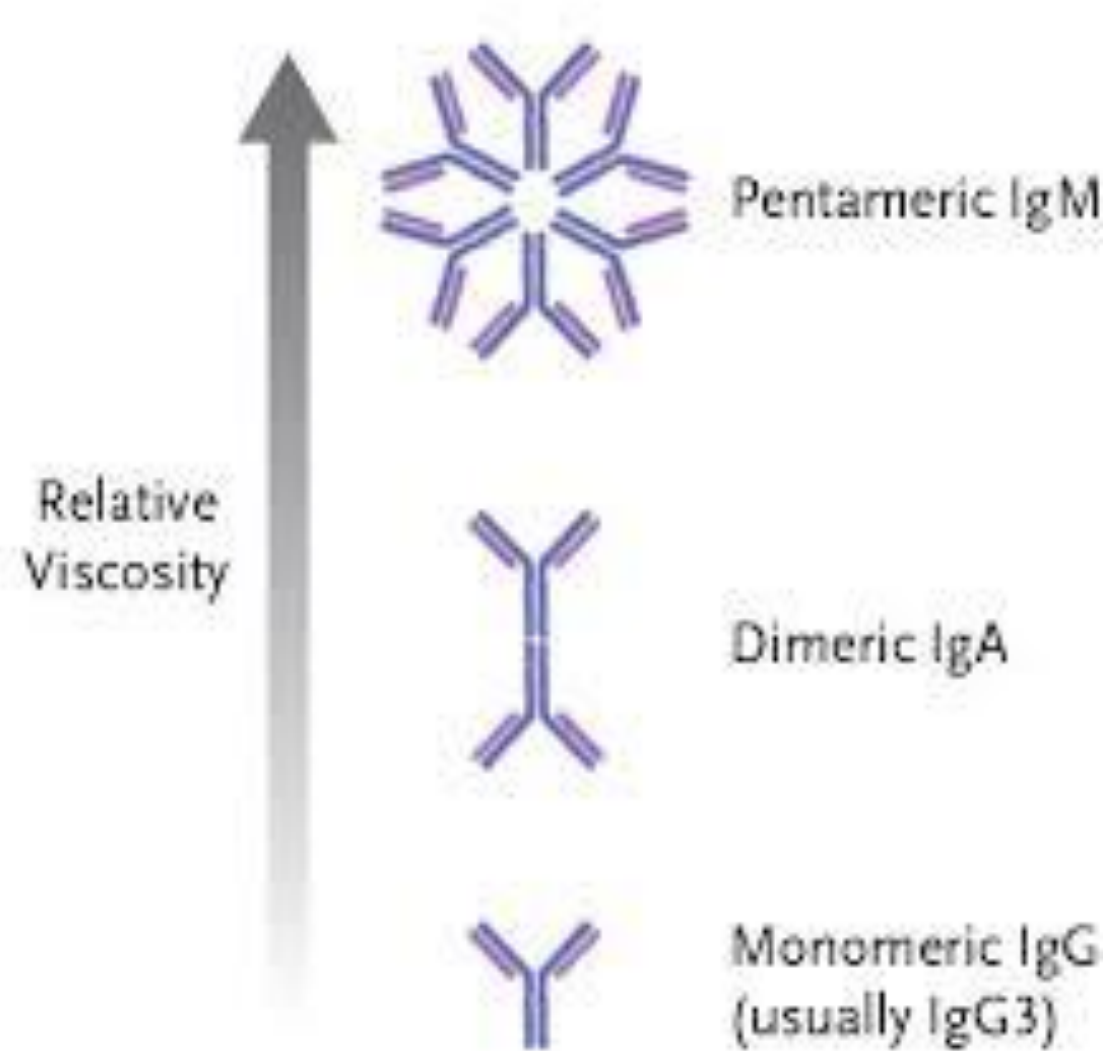
Table 1. Causes of hyperviscosity

Serum		Whole blood	
Monoclonal	Polyclonal	RBC	WBC
WM	High-titer rheumatoid factor	Polycythemia vera	CLL
Rituximab IgM flare	Sjögren syndrome	Cyanotic heart disease	CML
Myeloma	IVIg infusion	HbSS	ANLL
IgA >> IgG	IgG4 disease		
Types I and II cryoglobulinemia	HIV infection		

ANLL, acute nonlymphocytic leukemia; CLL, chronic lymphocytic leukemia; CML, chronic myeloid leukemia; HbSS, sickle cell disease; IVIg, IV immunoglobulin; RBC, red blood cell; WBC, white blood cell.

- In serum and plasma, **proteins determine the viscosity level.**
- The **3-dimensional structure** of the protein is **important.**
- **Spherical** proteins rotate through the plasma and contribute very little. **Large linear** proteins spin end over end and **raise viscosity** disproportionately.
- **Fibrinogen** in plasma and **immunoglobulins** in serum

- **IgM >5000 mg/dL**
- **IgA >7000 mg/dL**
- **IgG >10000mg/dL**



Παθοφυσιολογία συνδρόμου υπεργλοιότητας

Οι κλινικές εκδηλώσεις είναι αποτέλεσμα της **επιβράδυνσης της ροής του αίματος στα μικρά αγγεία**, της **επακόλουθης ισχαιμίας και της αύξησης του καρδιακού έργου**, τα οποία προκαλούνται από την αυξημένη γλοιότητα, που μπορεί να οδηγήσει **τελικά σε θρομβώσεις**, ιδίως σε περιπτώσεις πολυκυτταραιμίας ή λευκοκυτταρωσης σε λευχαιμίες

Οι **αιμορραγικές εκδηλώσεις** προκαλούνται από τη μεγάλη διάταση των αγγείων, τη **διαταραχή της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων και του πολυμερισμού της ινικής**.

Table 2. Syndromes seen with hyperviscosity

Mucosal hemorrhage	Visual disturbance	Neurologic	Cardiac
Epistaxis bilateral	Bilateral retinal hemorrhage or thrombosis	Somnolence or coma	Heart failure–high output
Gingival	Papilledema	Cerebral hemorrhage	
Gastrointestinal	Blurring	Seizure	
Retinal		Ataxia	



The tendency to bleed is the most common manifestation of HVS

- Spontaneous gum bleeding
- Epistaxis
- Rectal bleeding
- Menorrhagia
- Persistent bleeding after minor procedures

Table 2. Syndromes seen with hyperviscosity

Mucosal hemorrhage	Visual disturbance	Neurologic	Cardiac
Epistaxis bilateral	Bilateral retinal hemorrhage or thrombosis	Somnolence or coma	Heart failure–high output
Gingival	Papilledema	Cerebral hemorrhage	
Gastrointestinal	Blurring	Seizure	
Retinal		Ataxia	



Visual changes range from blurred vision to vision loss

Στην υποψία συνδρόμου υπεργλοιοτήτας διενεργούμε **πάντοτε βυθοσκόπηση** για τον έλεγχο αιμορραγιών στον αμφιβληστροειδή αλλά και την αναγνώριση των sausage like αλλοιώσεων

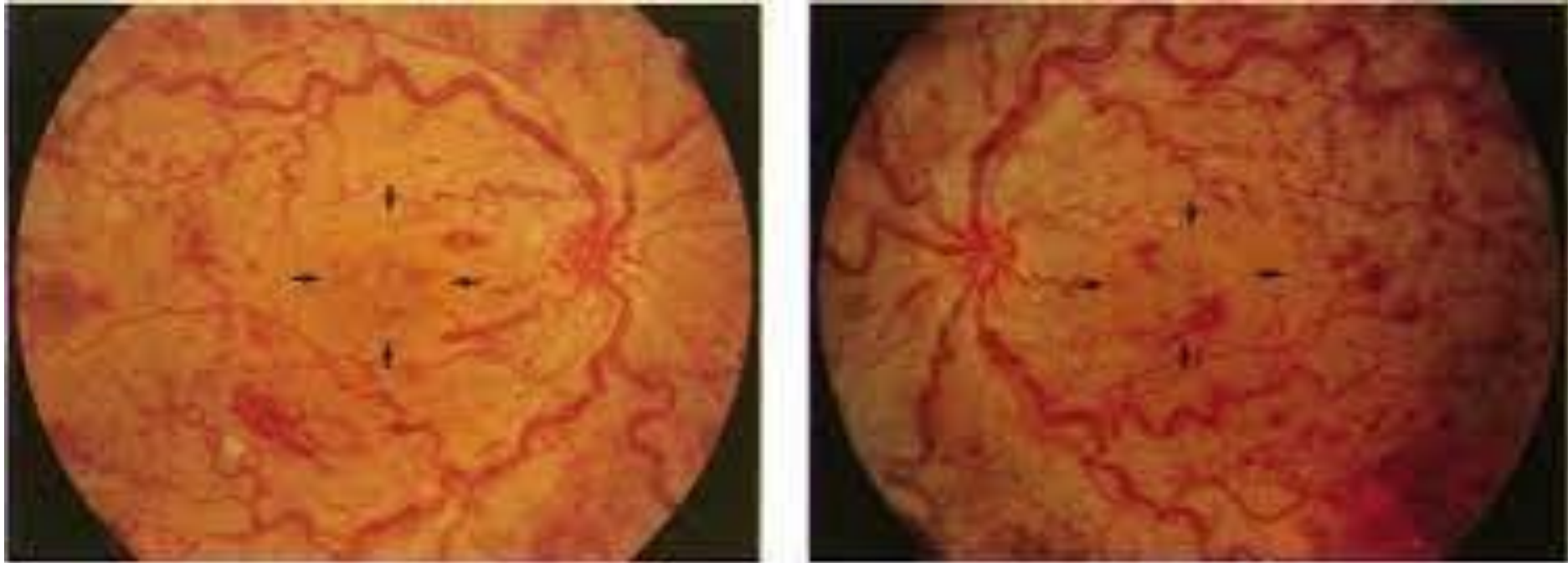


Table 2. Syndromes seen with hyperviscosity

Mucosal hemorrhage	Visual disturbance	Neurologic	Cardiac
Epistaxis bilateral	Bilateral retinal hemorrhage or thrombosis	Somnolence or coma	Heart failure–high output
Gingival	Papilledema	Cerebral hemorrhage	
Gastrointestinal	Blurring	Seizure	
Retinal		Ataxia	

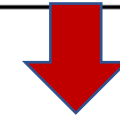


Neurologic manifestations are frequent and varied

- Vertigo
- Tinnitus
- Hearing loss
- Paresthesia
- Ataxia
- Headaches
- Seizures
- Somnolence progressing to stupor and coma

Table 2. Syndromes seen with hyperviscosity

Mucosal hemorrhage	Visual disturbance	Neurologic	Cardiac
Epistaxis bilateral	Bilateral retinal hemorrhage or thrombosis	Somnolence or coma	Heart failure–high output
Gingival	Papilledema	Cerebral hemorrhage	
Gastrointestinal	Blurring	Seizure	
Retinal		Ataxia	



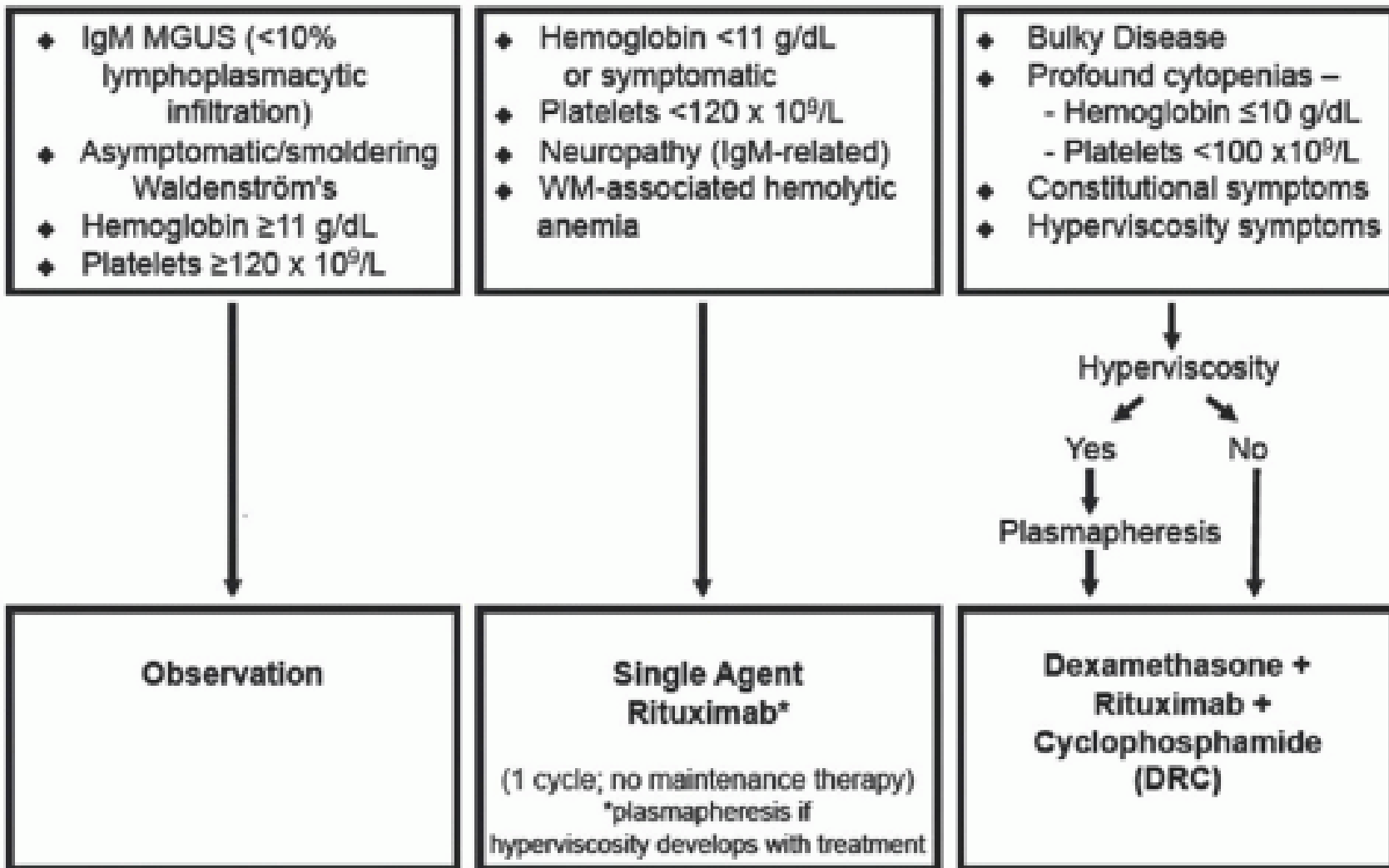
- Heart failure
- Shortness of breath
- Hypoxia
- Fatigue
- Anorexia
- Hypertension

Θεραπεία συνδρόμου υπεργλοιοότητας

Ανάγκη επείγουσας αντιμετώπισης: Πλασμαφαίρεση

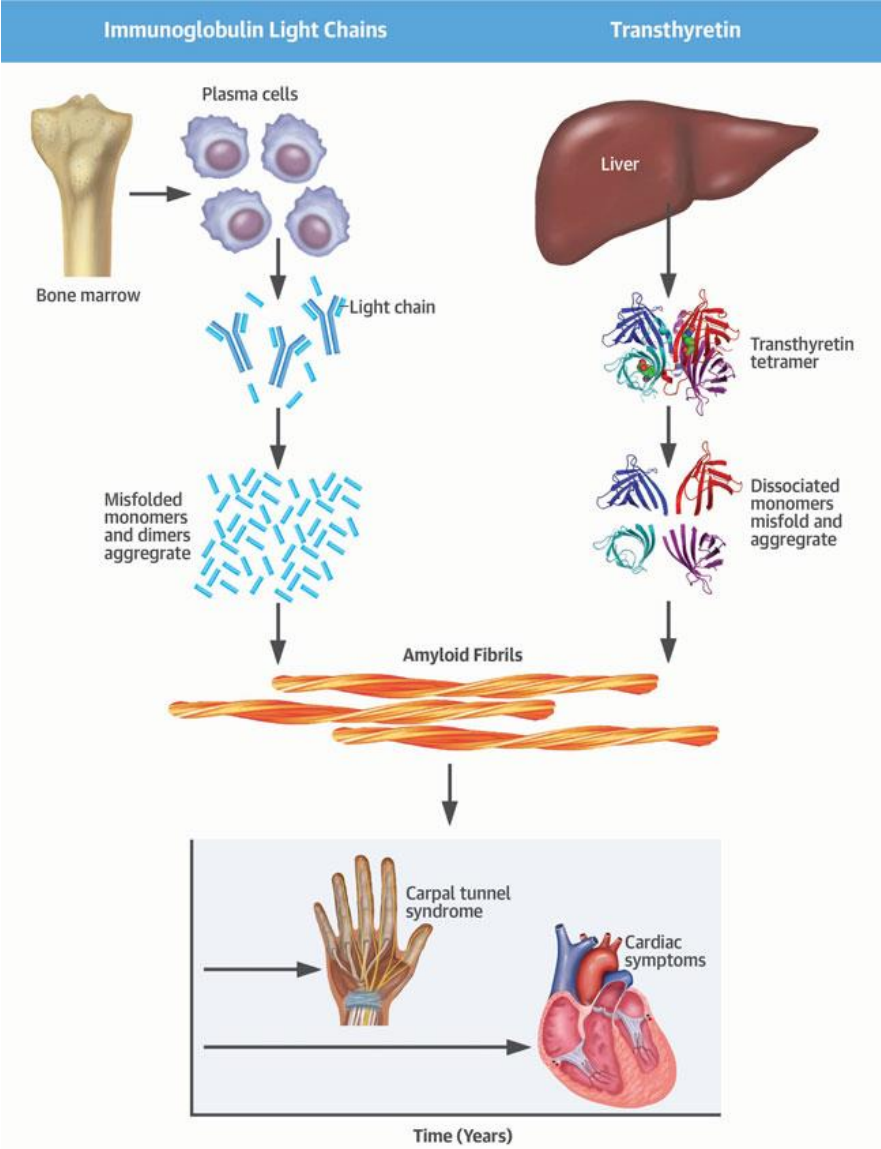
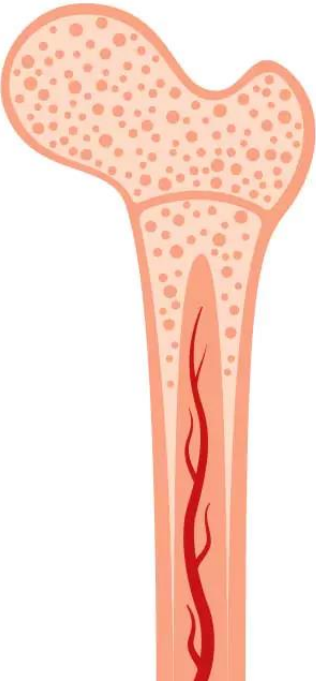
- Αφαίρεση 2-4 lt πλάσματος οδηγεί κατά κανόνα σε βελτίωση των συμπτωμάτων => αντικατάσταση με αλβουμίνη και φυσιολογικό ορό => ταχεία πτώση IgM
- Απαγορεύεται η άμεση μετάγγιση και επί μεγάλης αναιμίας
- Μετάγγιση ερυθρών μπορεί να επιδεινώσει το σύνδρομο υπεργλοιοότητας
- Απαιτείται πάντοτε χορήγηση χημειο-ανοσοθεραπείας

Consensus for Newly Diagnosed Waldenström's Macroglobulinemia



What is Amyloidosis?

Amyloidosis is a set of disorders characterised by the accumulation of aberrant proteins known as amyloids in different organs or tissues.



Systemic Amyloidosis: Classification

Fibril Protein	Precursor Protein	Systemic vs Localized	Acquired vs Hereditary	Target Organs
AL, AH	Ig, light or heavy chain	Both	Both	All; CNS only rarely
AA	(Apo) serum amyloid A	Systemic	Acquired	All except PNS, CNS
ALECT2	Leukocyte chemotactic factor-2	Systemic	Acquired	Kidney (primarily), liver
ATTRv	Transthyretin variants	Systemic	Hereditary	Heart, PNS, ANS, eye, leptomeninges
AFib	Fibrinogen A α -chain variants	Systemic	Hereditary	Kidney (primarily)
Apolipoproteins (AI, AII, CII, CIII)	Apolipoprotein variants	Systemic	Hereditary	All variants (kidney); AApoAI variant also affects heart, liver, PNS, testis, larynx, skin
ALys, AGel	Lysozyme variants Gelsolin variants	Systemic	Hereditary	Kidney PNS, cornea, kidney, heart
A β 2Mv	β_2 -microglobulin variant	Systemic	Hereditary	ANS
ATTRwt	Wild-type, aging	Systemic	Acquired	Cardiac (primarily); also lung, ligaments, tenosynovium
AApoAIV	Apolipoprotein AIV; wild-type, aging	Systemic	Acquired	Kidney medulla, systemic
Asem1	Semenogelin 1; wild-type, aging	Localized	Acquired	Seminal vesicles
A β 2M AIns (insulin) AEnf (enfuvirtide)	Wild-type, iatrogenic (dialysis) Iatrogenic Iatrogenic	Systemic Localized Localized	Acquired Acquired Acquired	Musculoskeletal, injection sites

Αμυλοείδωση

Νόσος από εναπόθεση ενός πεπτιδίου σε ιστούς

Κλινικές εκδηλώσεις από την προσβολή ιστών και οργάνων

Διάγνωση με ειδική χρώση σε βιοψίες (Congo-Red)

Ηπατοσπληνομεγαλία

Δερματικές – υποδόριες εναποθέσεις

Μάτια racoon

Μακρογλωσσία



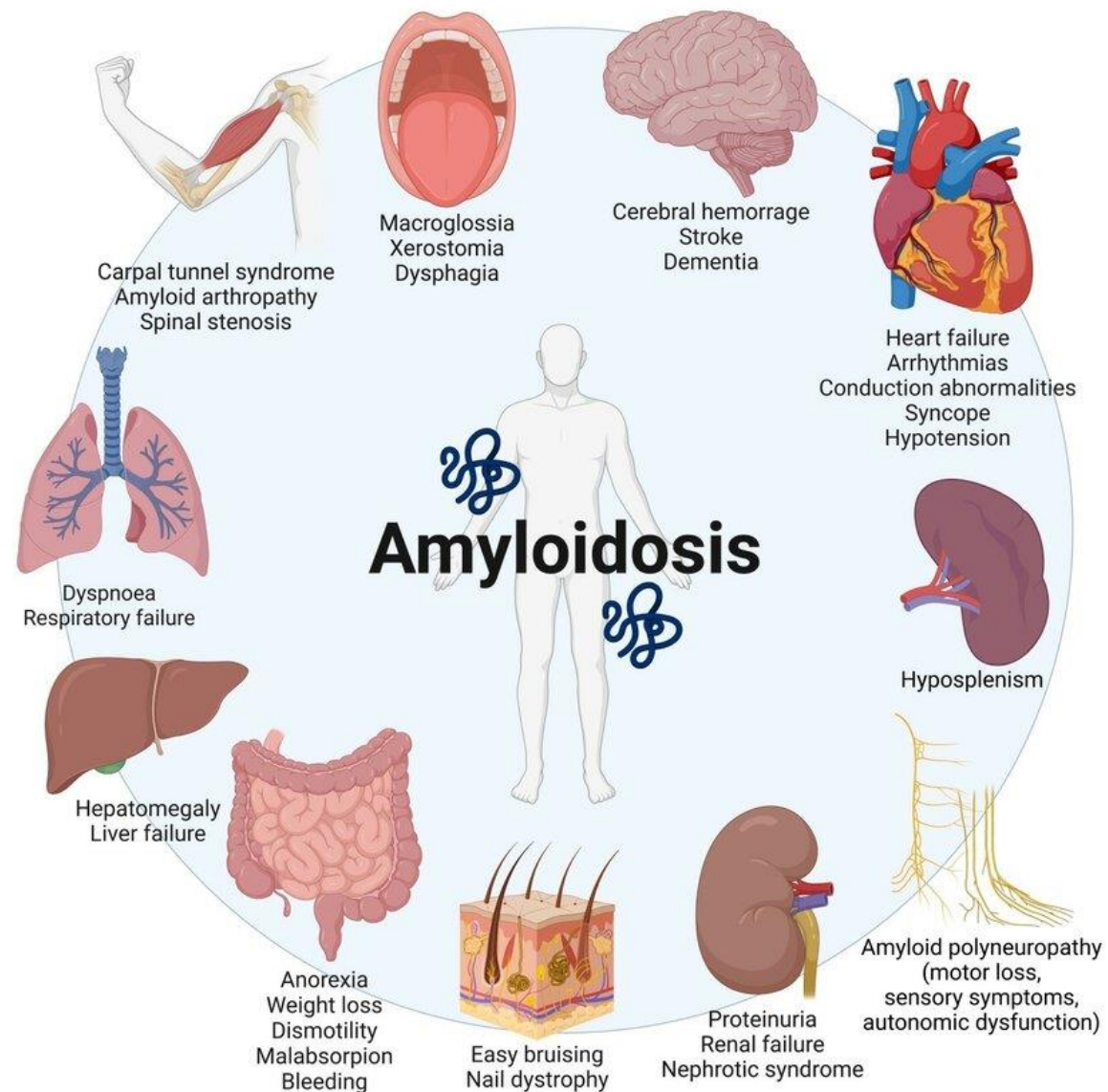
Αμυλοείδωση

Προοδευτική μη αναστρέψιμη
νεφρική βλάβη

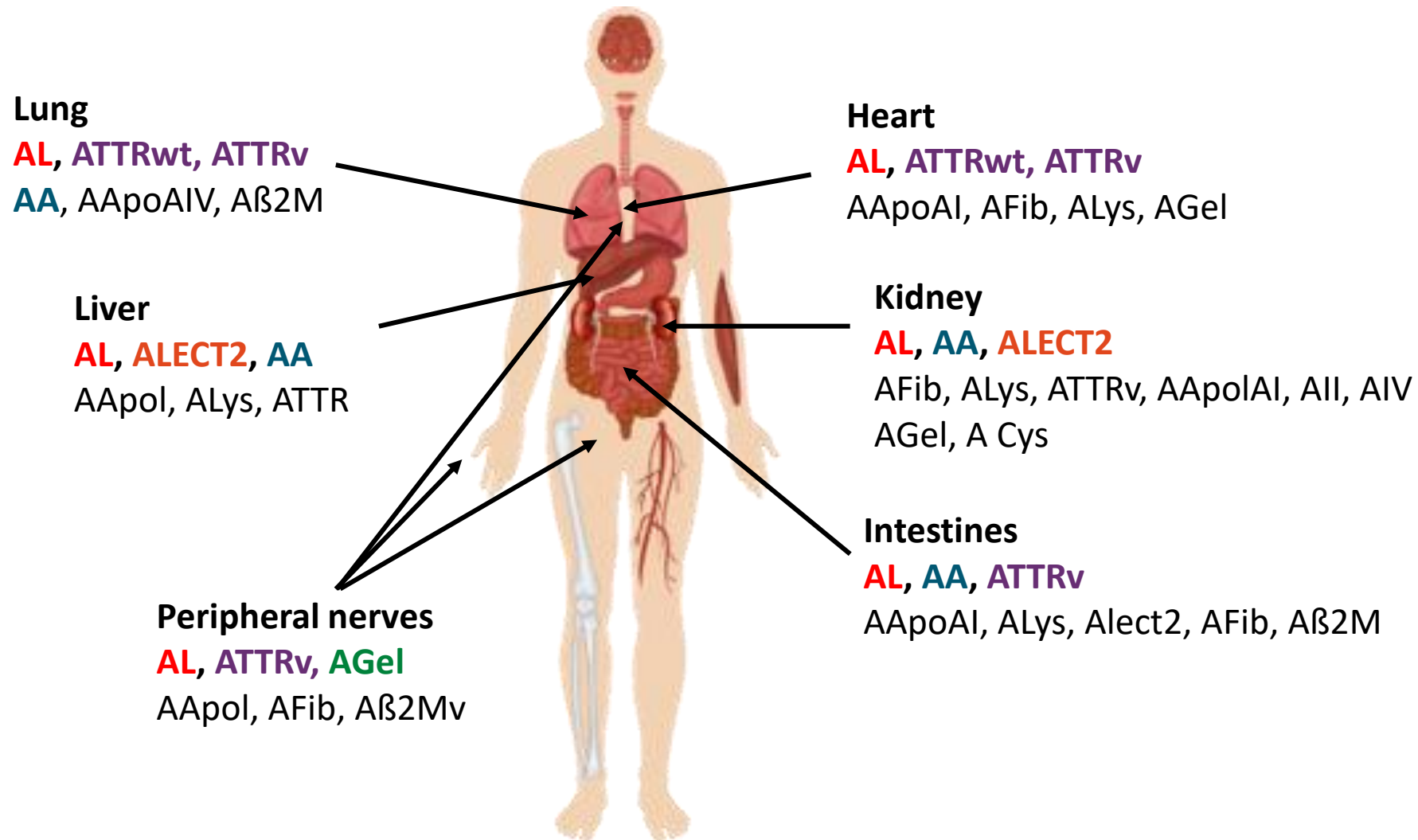
Καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες

Σύνδρομο δυσαπορρόφησης

Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα



Systemic Amyloidosis: Organ Involvement



Presymptomatic hints, symptoms, and signs leading to the diagnosis of AL amyloidosis

Presymptomatic	Symptomatic		
	Organ involved	Symptoms	Signs
<p>Increased markers of possible amyloid organ involvement:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Heart: NT-proBNP • Kidney: Albuminuria • Liver: Alkaline phosphatase <p>Monitored during follow-up of MGUS patients and particularly in those with abnormal FLC ratio, and LC propensity to form amyloid (glycosylated κ LCs, use of LC genes IGLV6-57, IGLV2-14, IGLV1-44, and LCs identified by machine learning algorithm)</p>	Heart	Reduced exercise tolerance Dyspnea at rest or exertion Fatigue Syncope Angina	Lower extremity edema Pleural effusions Jugular vein distension Arrhythmia Thickened ventricular walls and low voltages on ECG
	Kidney	Loss of appetite Fatigue and weakness	Lower extremity edema Anasarca
	Soft tissues	Jaw or buttock claudication Carpal tunnel (often bilateral) Dysarthria	Periorbital (upper body) purpura Macroglossia Nail dystrophy Shoulder pad Arthropathy Myopathy
	Peripheral nervous system including autonomic nervous system	Length dependent sensory-motor neuropathy Lipothymia Taste alterations Early satiety	Orthostatic hypotension Intestinal dysmotility Erectile dysfunction Voiding dysfunction
	Liver	Right upper quadrant tenderness Jaundice Early satiety	Hepatomegaly Weight loss
	Gastrointestinal tract	Abdominal discomfort	Malabsorption Gastrointestinal bleeding Diarrhea Weight loss

Detecting and Typing Amyloid Protein

Biopsy Sites

- Abdominal fat: FNA, 16-gauge needle biopsy, punch biopsy, surgical biopsy
- Bone marrow biopsy
- Salivary gland
- GI tract
- Organ biopsy: kidney, heart, liver, etc

Staining

- Congo red
 - Other stains: thioflavin (T or S)
- Determining the amyloid subtype**
- Immunohistochemistry
 - Mass spectrometry
 - Other: immune electron microscopy

Diagnostic algorithm for patients with suspected systemic amyloidosis

