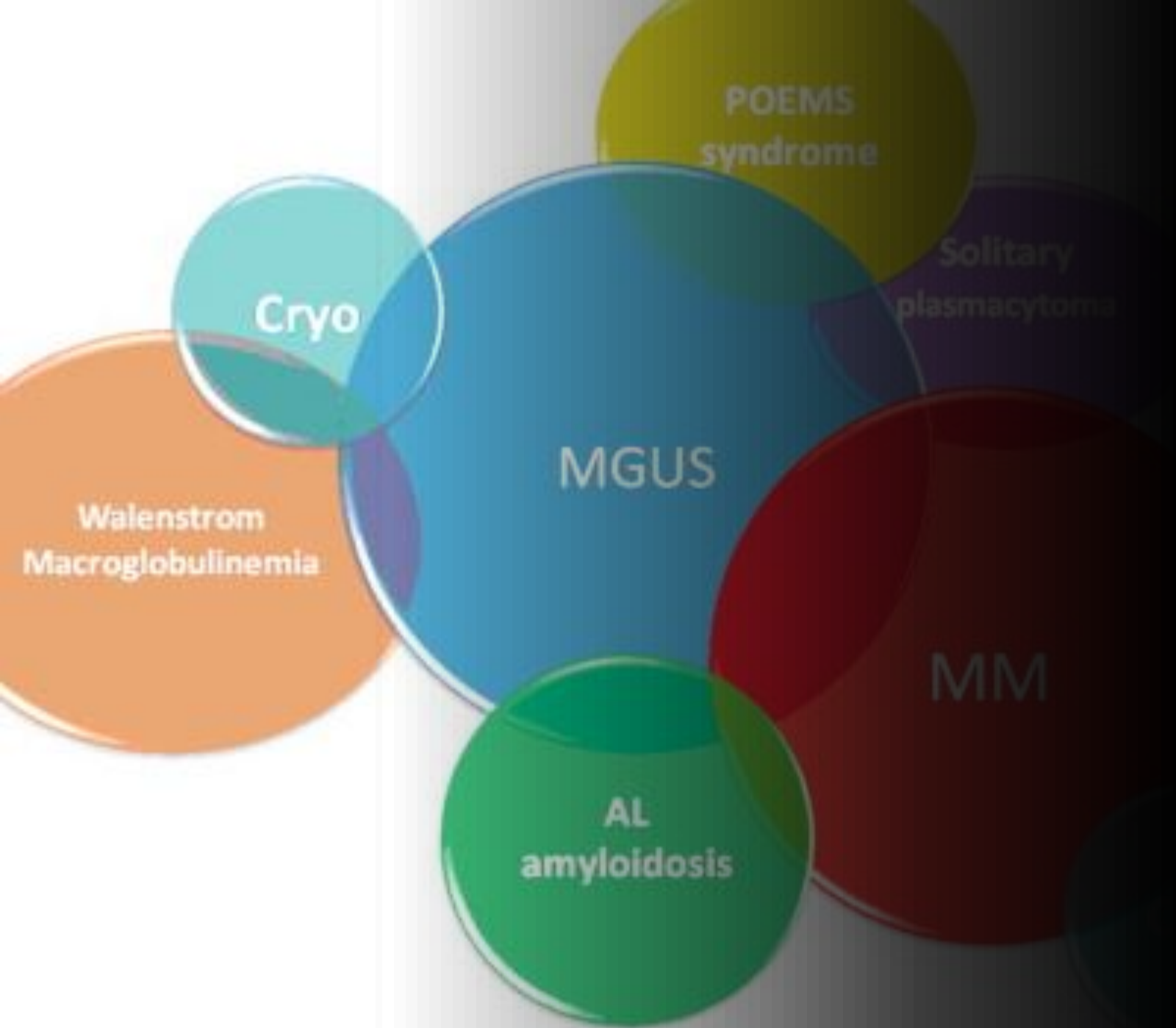




## Πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες

Απαρτιωμένη διδασκαλία  
στην Αιματολογία 2025

Βασιλική Λαμπροπούλου

Αιματολόγος

Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας-  
Αιματολογίας

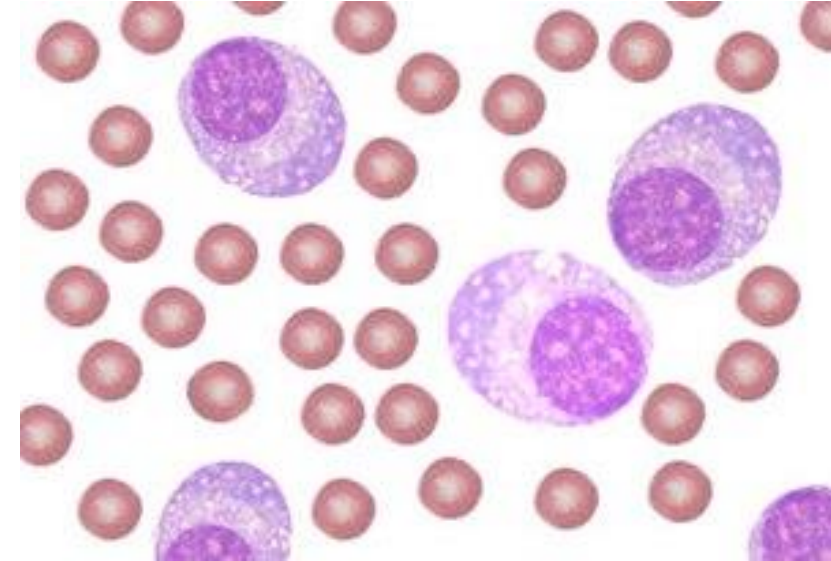
# Ποια νοσήματα είναι οι πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες

- Μονοκλωνική γ-πάθεια ακαθόριστης σημασίας (MGUS)
- Πολλαπλούν μυέλωμα
- Μακροσφαιριναιμία Waldenström
- Πρωτοπαθής αμυλοείδωση
- Οστικό πλασμοκύττωμα
- Έξω-οστικό πλασμοκύττωμα
- Πλασματοκυτταρική λευχαιμία
- Νόσοι βαρέων αλυσέων (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).



# 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 ένα πλασματοκυτταρικό νεόπλασμα εντοπιζόμενο τόσο στο μυελό όσο και εξωμυελικά που χαρακτηρίζεται από την παραγωγή μιας μονοκλωνικής πρωτεΐνης στον ορό ή στα ούρα και συνοδεύεται από βλάβη τελικού οργάνου όπως οστεολυτικές βλάβες, υπερασβεστιαμία, αναιμία, νεφρική δυσλειτουργία και ανοσοπάρηση με υποτροπιάζουσες βακτηριακές λοιμώξεις.

**C**alcium elevation  
**R**enal complications  
**A**nemia  
**B**one disease

**BM** Clonal bone marrow  $\geq 60\%$   
**FLC** sFLC ratio  $>100$   
**MRI**  $>1$  focal lesion by MRI

sFLC = serum free light chain



**MULTIPLE MYELOMA**

# 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)

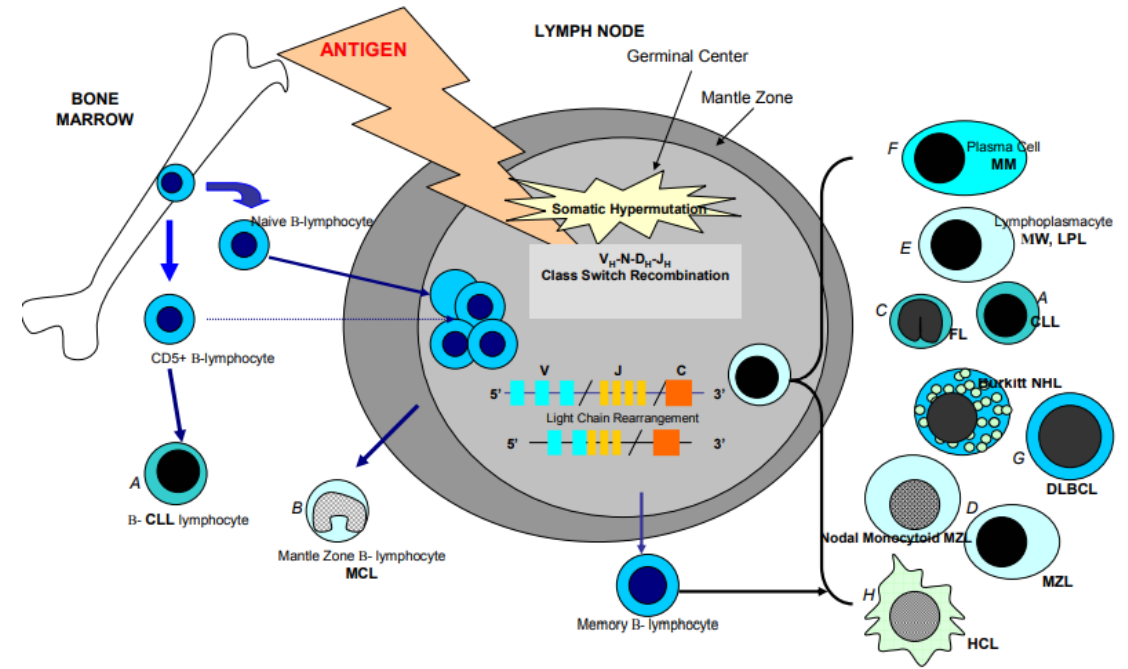
**A**: Anemia (Hb  $< 10$  g/dL or 2 g/dL  $<$  normal)

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



# ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

- Κλωνική υπερπλασία B-λεμφοκυττάρων, μετά το στάδιο της αναδιάταξης της βαριάς και της ελαφράς αλυσίδας
- Το κύτταρο διαφοροποιείται προς, συνήθως εκκρινικό 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 B 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

Έλεγχος κλωνικότητας: φυσιολογικός λόγος κ/λ: 0.26-1.65

Μονοτυπική έκφραση κ-αλυσίδας 65%, λ-αλυσίδας 35%

Ηλεκτοφόρηση και Ανοσοκαθήλωση λευκωμάτων ορού και ούρων

# ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

- 2% όλων των κακοηθειών
- 2<sup>η</sup> πιο συχνή αιματολογική κακοήθεια
- 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)
- Κρυοσφαιριναιμία
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Οστική νόσος
- Υπερασβεστιαμία/Υποφωσφαταιμία
- Πολυνευροπάθεια
- Σύνδρομο Υπεργλοιότητας
- Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις



# 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
- Σύνδρομο συμπίεσης του νωτιαίου σωλήνα
- Πίεση των κρανιακών και περιφερικών νεύρων

# Κλινικές εκδηλώσεις πολλαπλού μυελώματος

- **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

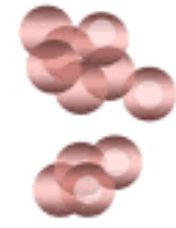
Fig 1: Rouleaux vs Agglutination

# ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ

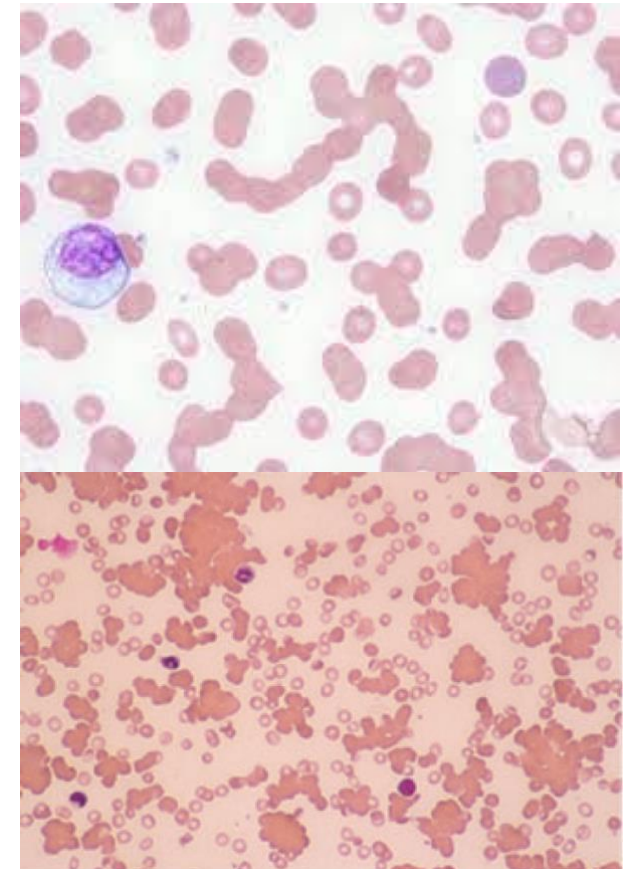
- Αξιολόγηση ευρημάτων περιφερικού αίματος (rouleaux)
- ΤΚΕ
- Παράμετροι νεφρικής λειτουργίας (ουρία, κρεατινίνη, clearance κρεατινίνης, ουρικό)
- Μέτρηση  $\text{Ca}^{++}$  ορού
- Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων ορού και ούρων
- Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών
- Τυποποίηση της παραπρωτεΐνης με ανοσοκαθήλωση 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, del1p



Rouleaux: Cells are arranged 'like stacks of coins'



Agglutination: Cells are randomly clumped together





# ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ

- Εκτίμηση **καρδιακής** λειτουργίας και συσταλτικότητας μυοκαρδίου (**Υπέρηχος καρδιάς, υπολογισμός κλάσματος εξωθήσεως, NT-proBNP**)
- **Ακτινολογικός έλεγχος** μακρών και πλατέων οστών (οστικός έλεγχος)
- Βιοψία κοιλιακού λίπους, χείλους, ορθού ή δέρματος για αποκλεισμό **αμυλοείδωση**
- Απεικόνιση Σ.Σ. με **μαγνητική τομογραφία ή ολοσωματικός έλεγχος με low dose whole body CT (LDWB-CT) ή PET-CT**

# **Πρόγνωση και προγνωστικοί παράγοντες**

- International Staging System (ISS), R-ISS (Revised-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

# ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ

- Ορολογικές προγνωστικές παράμετροι:

- β2-μικροσφαιρίνη
- αλβουμίνη ορού
- LDH



προγνωστικοί παράγοντες

# Προγνωστικό σύστημα ISS

## Στάδιο I

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

## Στάδιο II

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

## Στάδιο III

- β2 μικροσφαιρίνη ορού  $\geq 5.5$ mg/dl

# Προγνωστικό σύστημα R-ISS

Table 2. R-ISS for MM

| Stage | Criteria                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Survival (mo) |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| I     | <ul style="list-style-type: none"><li>• <math>\beta_2</math>-microglobulin <math>&lt;3.5</math> mg/L</li><li>• Albumin <math>\geq 3.5</math> g/dL <i>and</i></li><li>• Standard-risk chromosomal abnormalities <i>and</i></li><li>• Normal LDH (defined as less than ULN)</li></ul>            | 82            |
| II    | <ul style="list-style-type: none"><li>• Not R-ISS stage I or III</li></ul>                                                                                                                                                                                                                     | 62            |
| III   | <ul style="list-style-type: none"><li>• <math>\beta_2</math>-microglobulin <math>\geq 5.5</math> mg/L regardless of albumin levels <i>and</i></li><li>• High-risk chromosomal abnormalities: del 17p, t(4;14) or t(14;16) <i>and</i></li><li>• High LDH (defined as higher than ULN)</li></ul> | 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.*

# Μοριακοί προγνωστικοί δείκτες

## mSMART 3.0: Classification of Active MM

### High-Risk

- High Risk genetic Abnormalities <sup>a,b</sup>

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

- RISS Stage 3
- High Plasma Cell S-phase<sup>c</sup>
- 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<sup>a</sup>

All others including:

- Trisomies
- t(11;14)<sup>d</sup>
- t(6;14)

<sup>a</sup>Trisomies may ameliorate

<sup>b</sup> By FISH or equivalent method

<sup>c</sup> Cut-offs vary

<sup>d</sup> t(11;14) may be associated with plasma cell leukemia

# Active Drugs in Multiple Myeloma

- Alkylators
- Steroids
- Anthracyclines

## IMiDs

- Thalidomide
- Lenalidomide
- Pomalidomide

## Proteasome Inhibitors

- Bortezomib
- Carfilzomib
- Ixazomib

## Anti-SLAMF7 moAb

- Elotuzumab

## Anti-CD38 moAbs

- Daratumumab
- Isatuximab
- Felzartamab (MOR202)
- TAK 079
- SAR 442085

## Anti-BCMA antibody drug conjugate

- Belantamab

- Selinexor (XPO1 inhibitor)

- Venetoclax (BCL-2 inhibitor)

## CELMoDs

- Iberdomide
- Mezigdomide

## Anti-BCMA CAR-T

- Cilta-cel
- Ide-cel
- JCARH125

## Anti-BCMA bispecifics

- Teclistamab
- REGN-5458
- Alnuctamab
- Elranatamab
- TNB 383B
- AMG 701

## Novel bispecifics

- Talquetamab (GPRC5D/CD3)
- Cevostamab (FcRH5/CD3)

# 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)





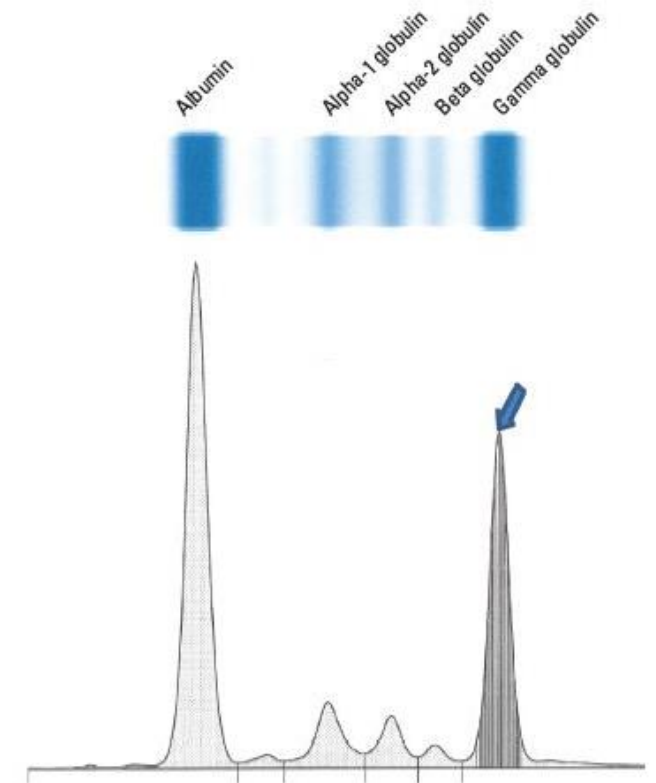
# Κλινική εξέταση

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

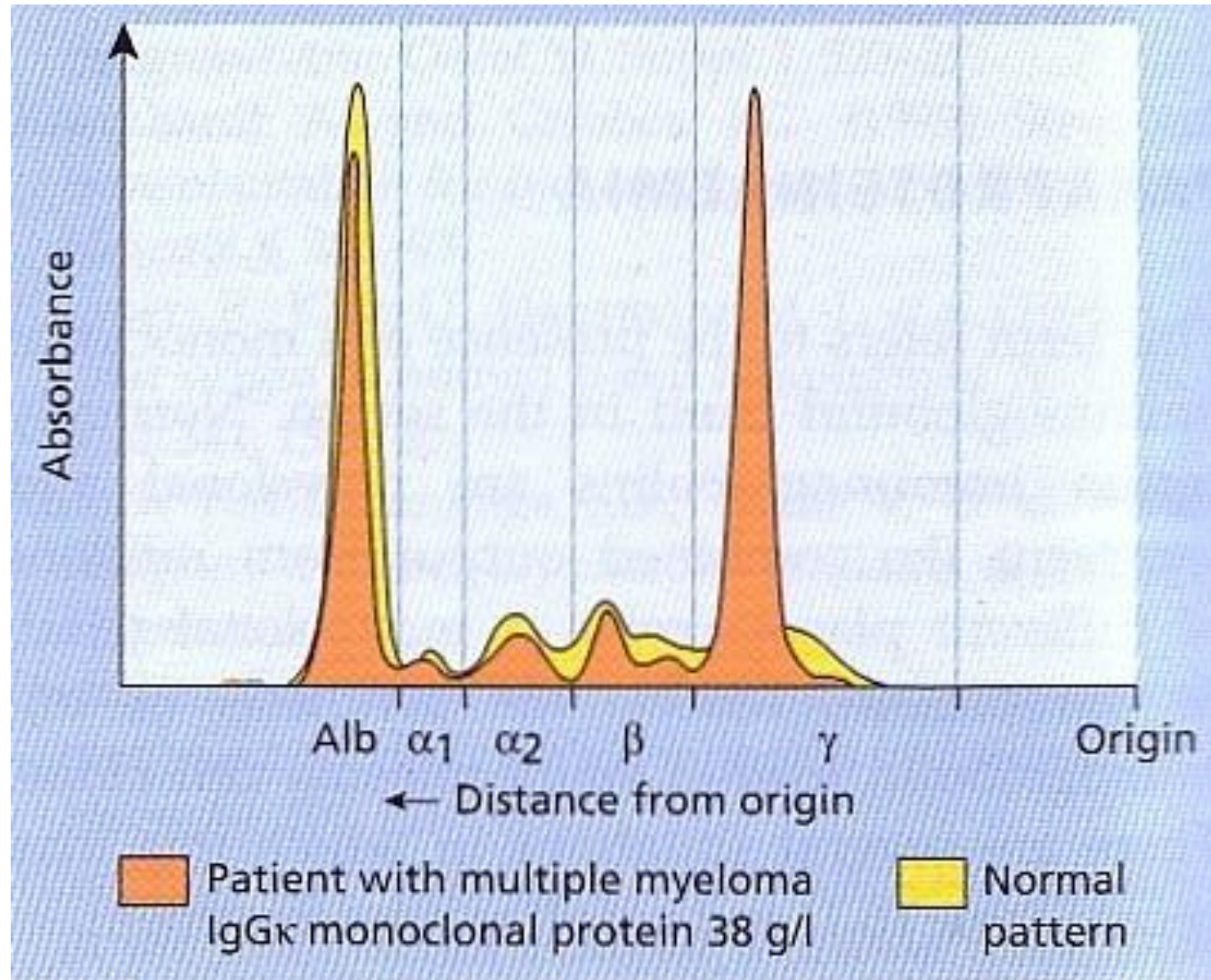


# Εργαστηριακά ευρήματα

- **Hb: 10.1 g/dl, MCV 98 fl, MCH: 32.2**
- **Λευκά: 3700, ΑΜΠ: 183000/mm<sup>3</sup>, 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<sup>++</sup>: 10.6 mg/dl,**
- **Ολικά λευκώματα: 10.7 g/dl, σφαιρίνες 7.5 g/dl**
- **Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων: Μονοκλωνική παραπρωτεΐναιμία IgG/λ**



# Πρωτεϊνόγραμμα του ασθενούς

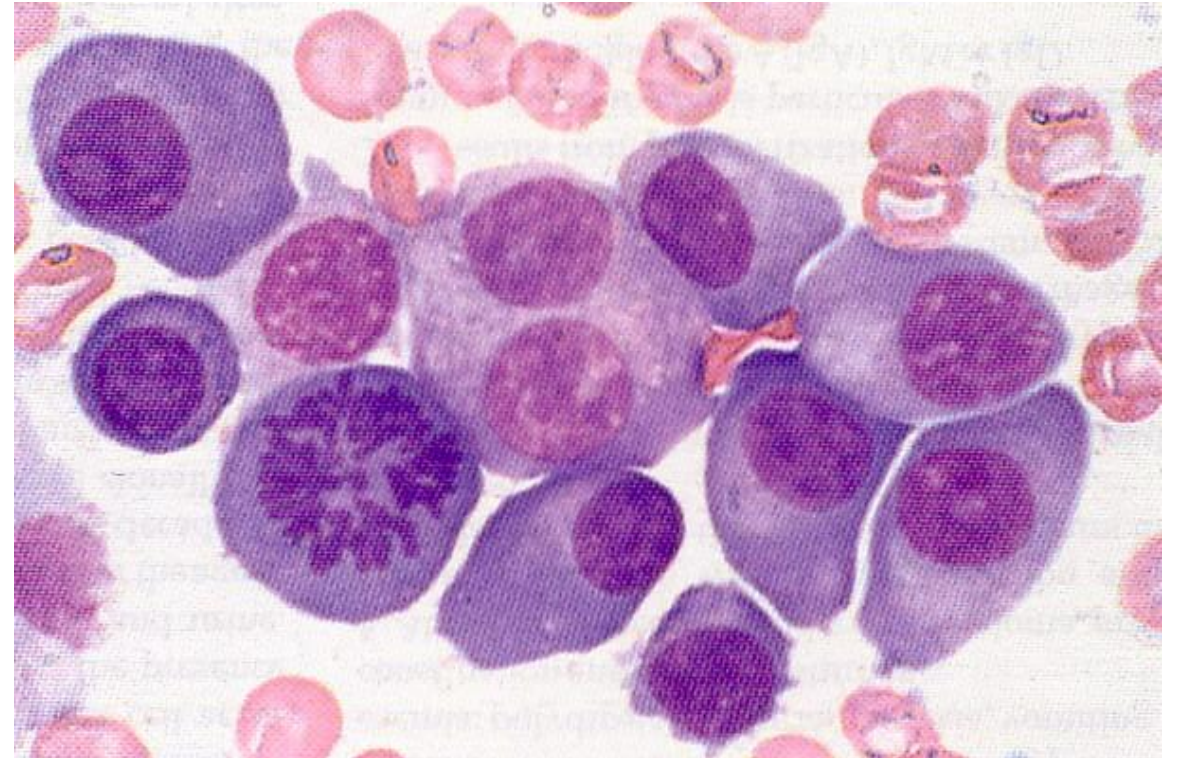
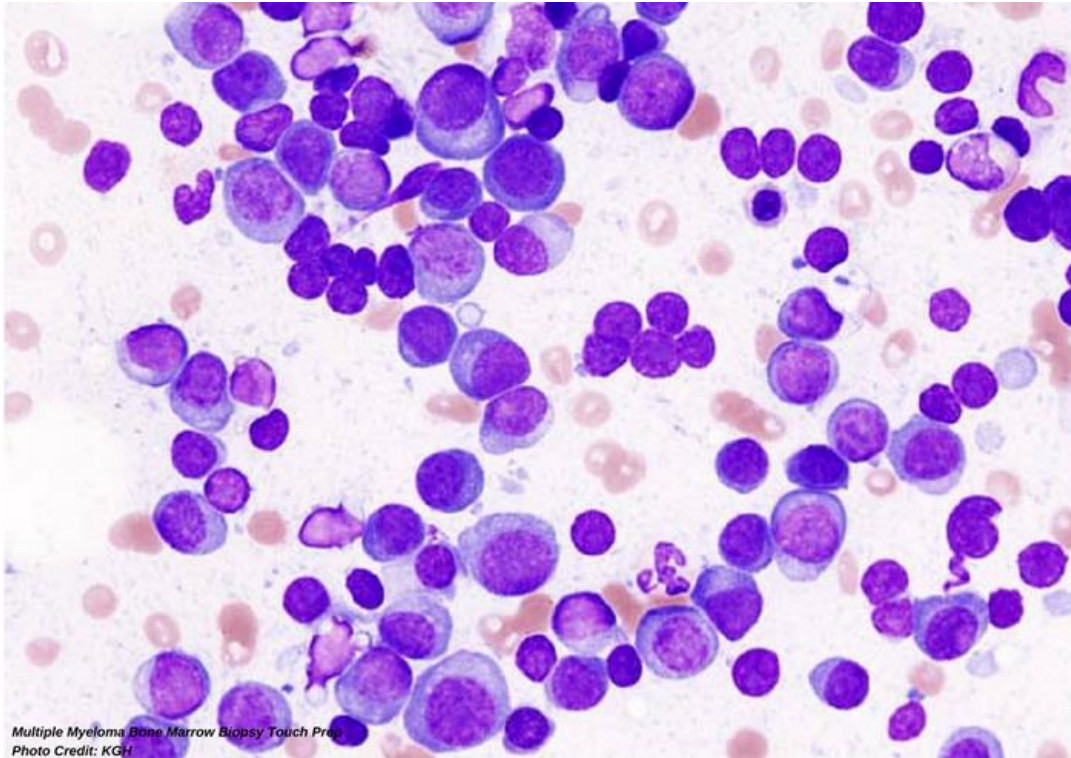


# Περαιτέρω διερεύνηση του ασθενούς

- 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,  $\beta_2$ -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

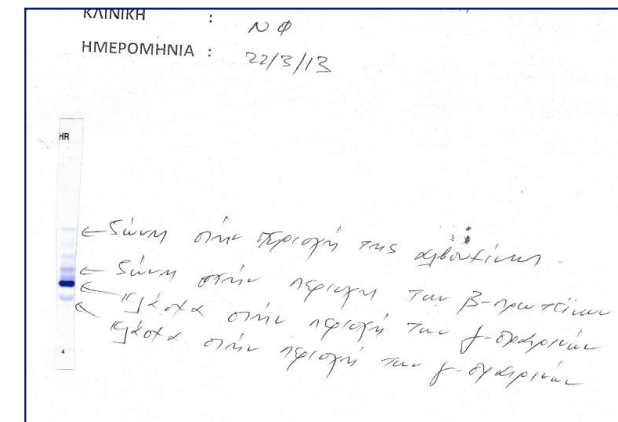
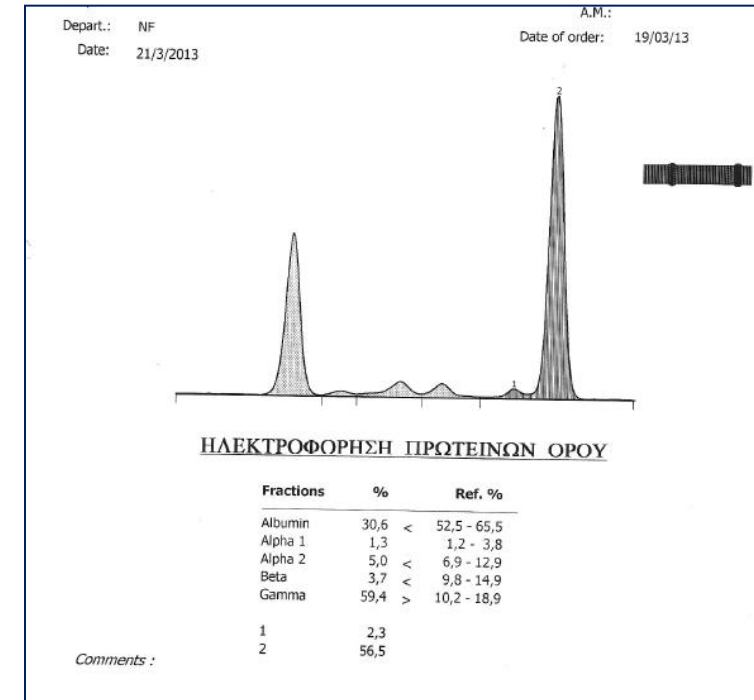
- **Πολλαπλά αναλγητικά το τελευταίο εξάμηνο λόγω οσφυαλγίας:**  
depon, arcoxia, naprosyn, norgesic, voltaren, muscoril, xefo

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,
- κ αλυσίδες: 4mg/dl, λ αλυσίδες: 2350mg/dl,
- **λ/κ: 587**
- **B2 μικροσφαιρίνη: 46,8**
- M1 κλάσμα 2,3%
- **M2 κλάσμα 56,5%, IFE: IgGλ**
- **LDH:249U/L, Bence Jones: (+)**
- **Λεύκωμα ούρων 24h: 3819mg/24h**





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 AMSSS 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 επιφανείας 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.

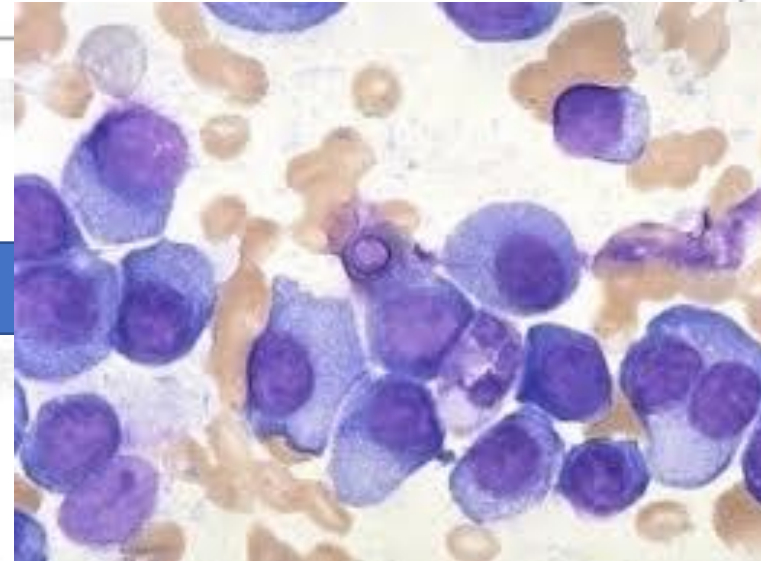
Τα ανωτέρω είναι πρωτίστως συμβατά με διηθήσεις εκ της νόσου.



|                     |                                                                                                                                    |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Παθολογικός Υλικός: | 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.

# Μακροσφαιριναιμία Waldenström

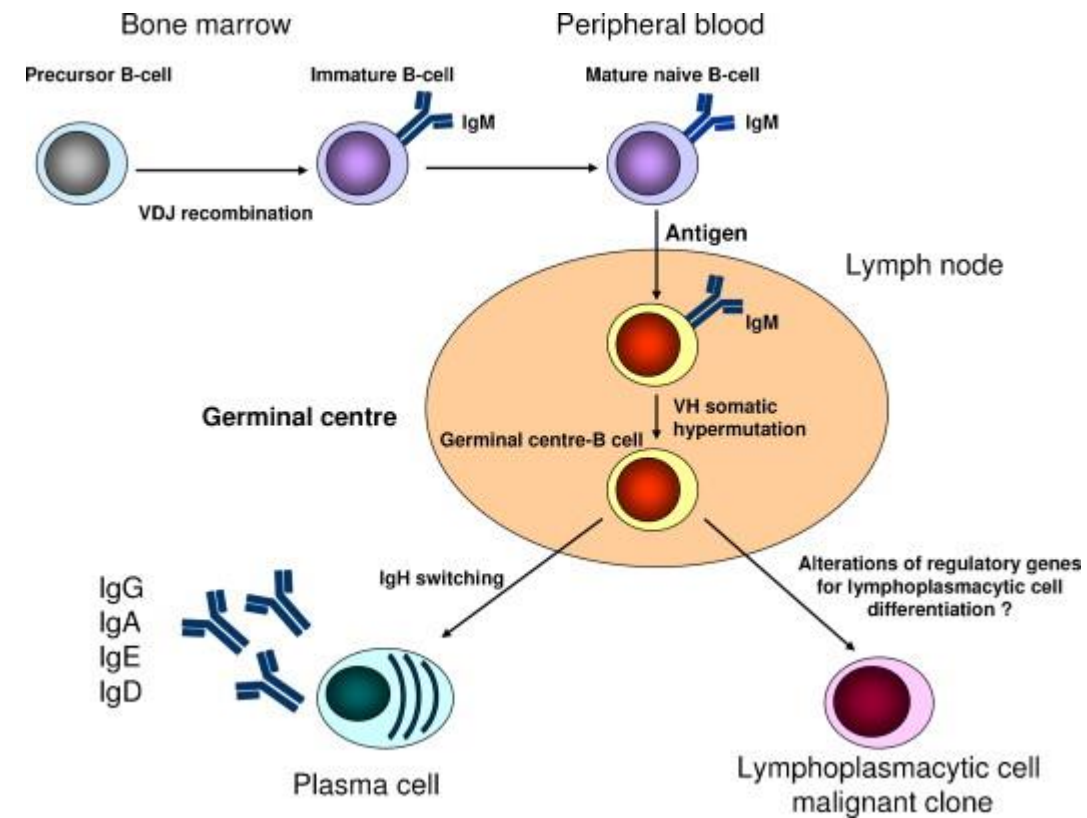
Λεμφοϋπερπλαστική νόσος με παραγωγή IgM  
μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης

Δ/Δ από λεμφώματα οριακής ζώνης

Λεμφοπλασματοκυτταρική μορφολογία

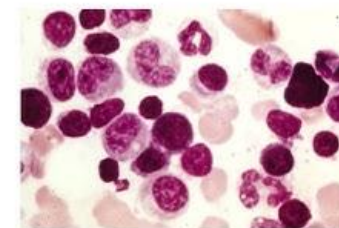
Υβριδικά χαρακτηριστικά μεταξύ λεμφώματος –  
μυελώματος

- Συνήθως απουσία οστικής νόσου
- Σπληνομεγαλία
- Λεμφαδενοπάθεια
- Αναιμία

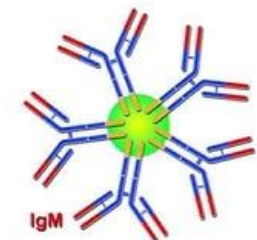


## Waldenström macroglobulinemia

“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**
- **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**

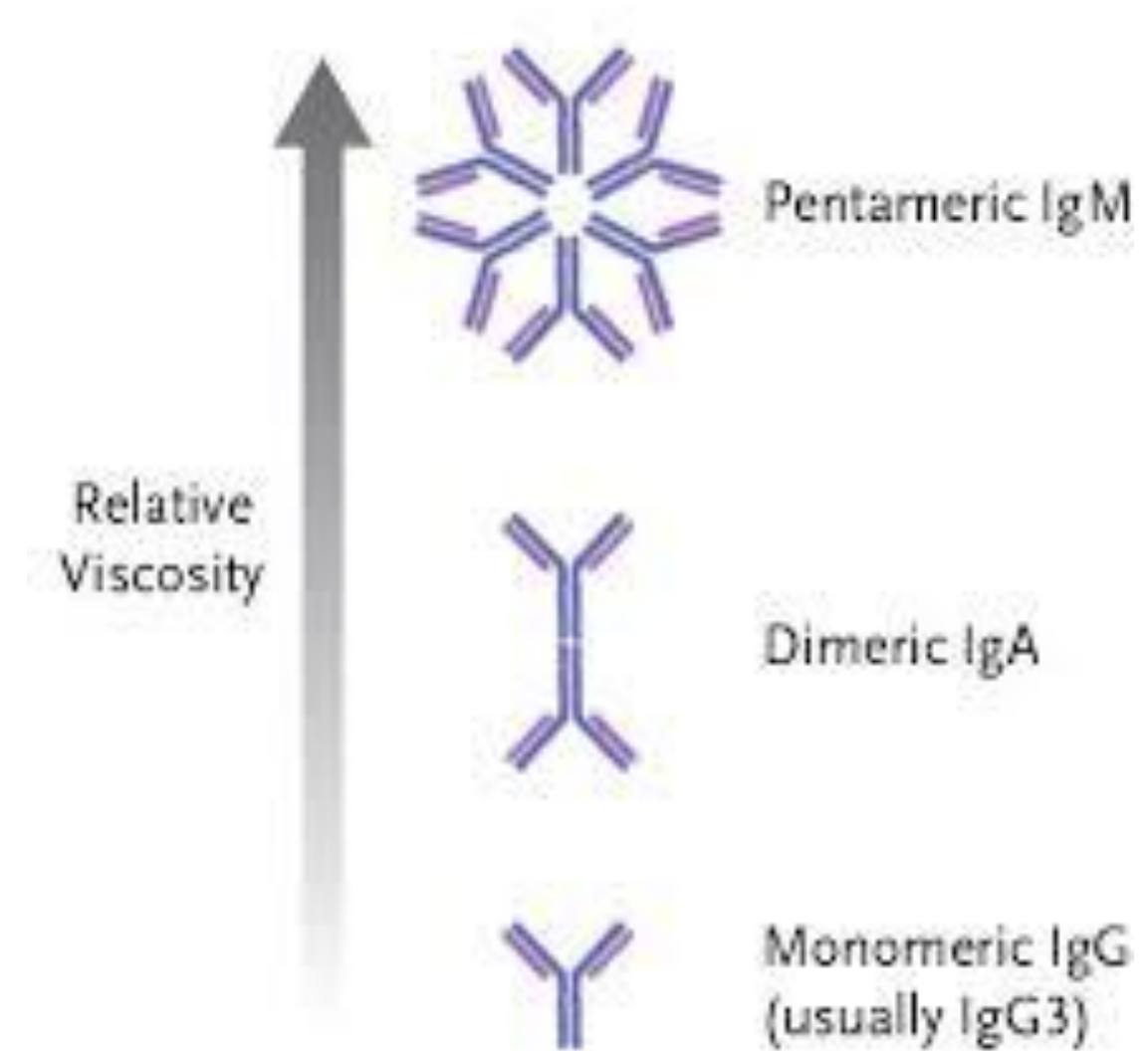
| Serum                           |                              | Whole blood            |      |
|---------------------------------|------------------------------|------------------------|------|
| Monoclonal                      | Polyclonal                   | RBC                    | WBC  |
| WM                              | 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              |                           |

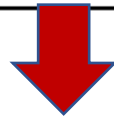


**The tendency to bleed is the most common manifestation of HVS**

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

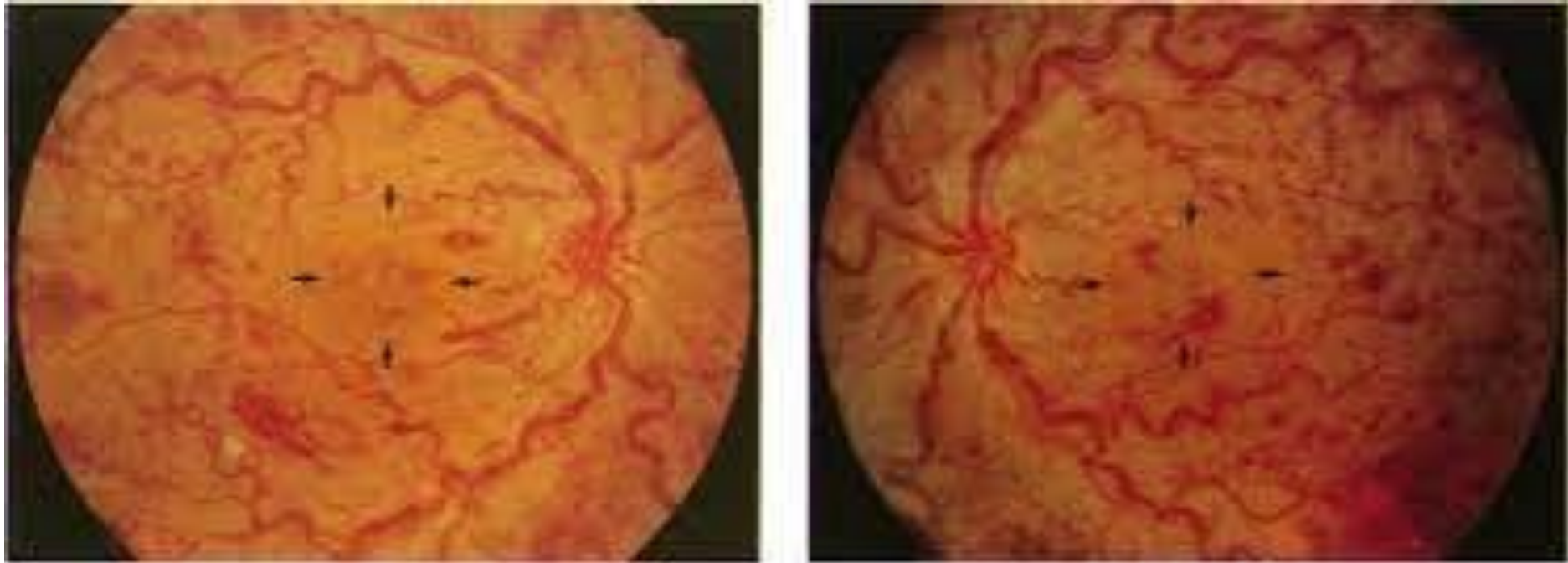
**Table 2. Syndromes seen with hyperviscosity**

| 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 υπεργλοιοτητας 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

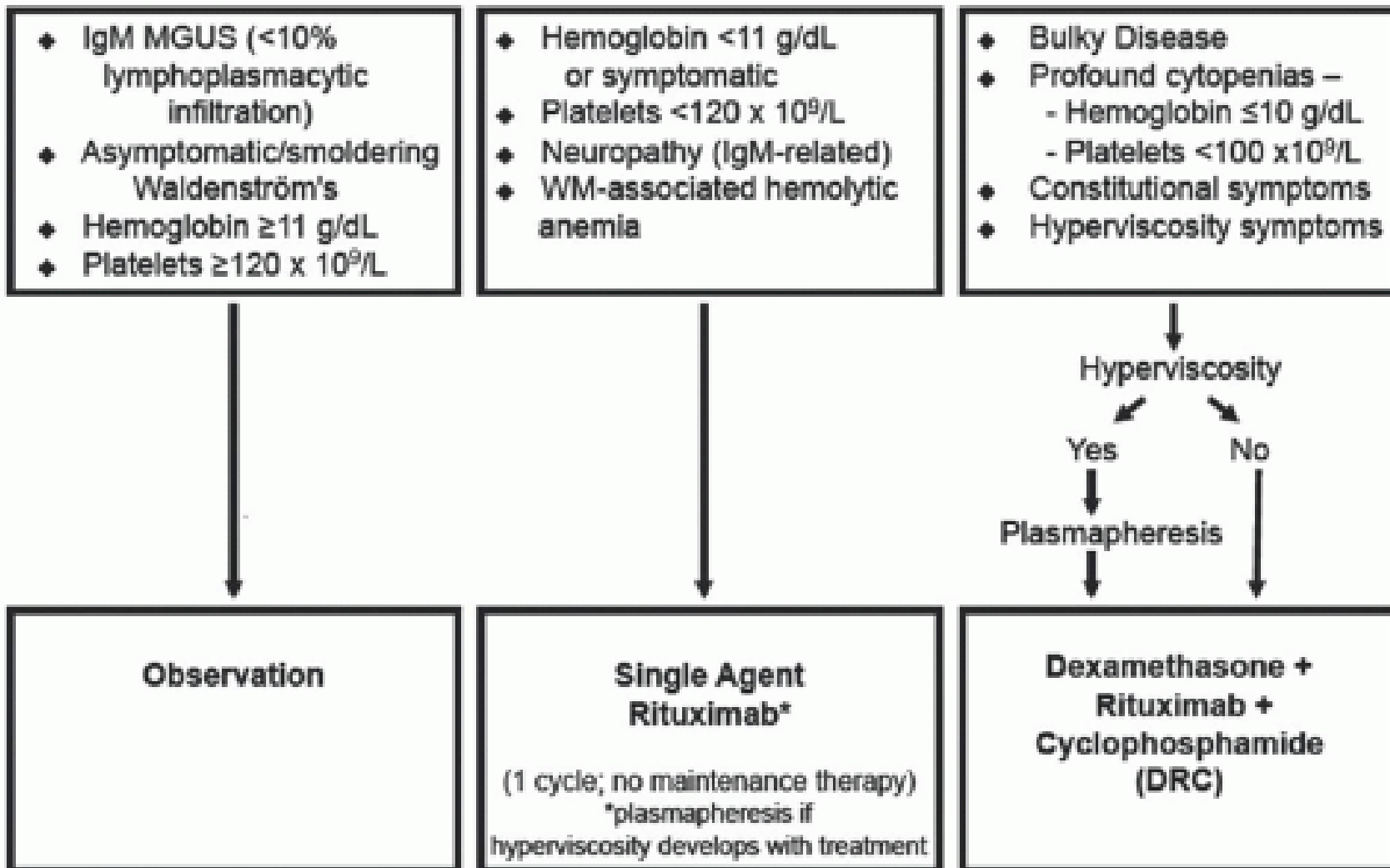


# Θεραπεία συνδρόμου υπεργλοιοτητας

## **Ανάγκη επείγουσας αντιμετώπισης: Πλασμαφαίρεση**

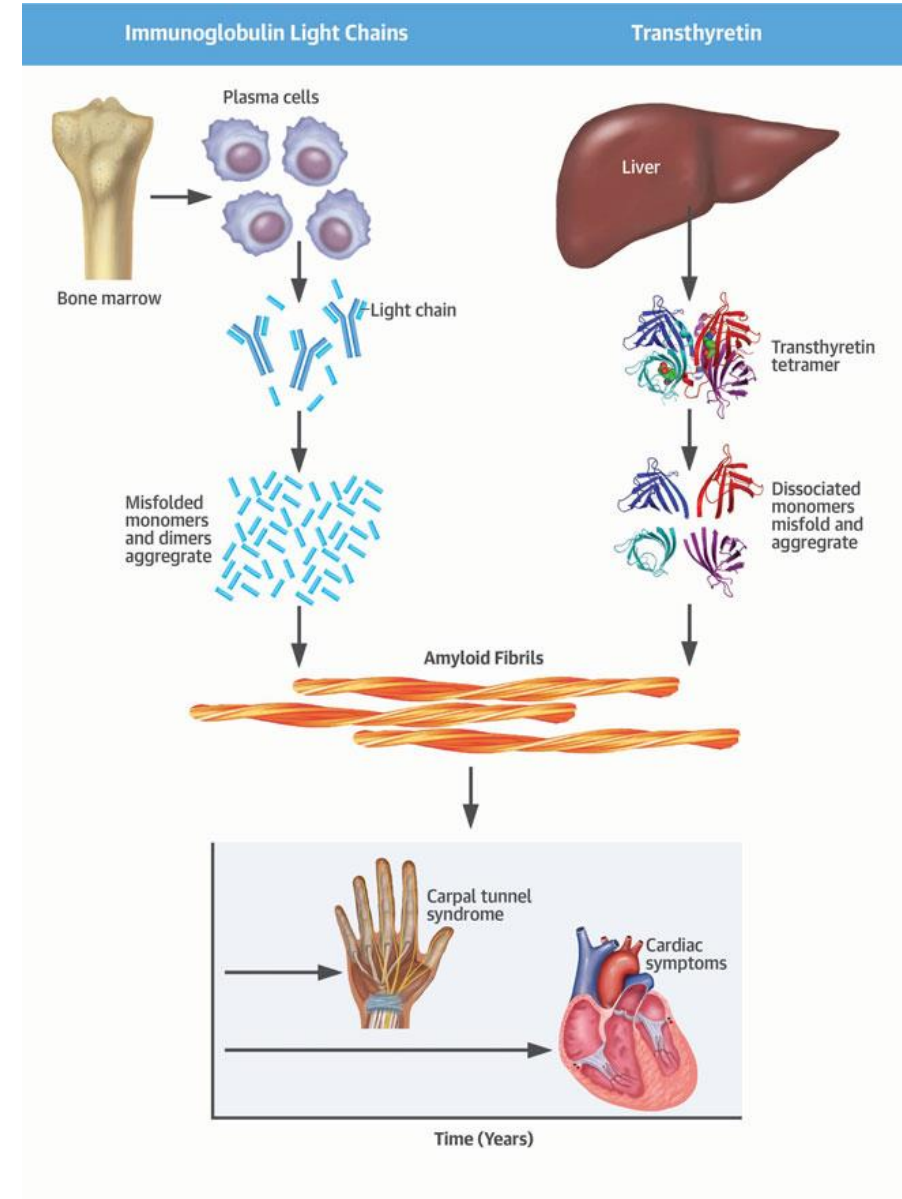
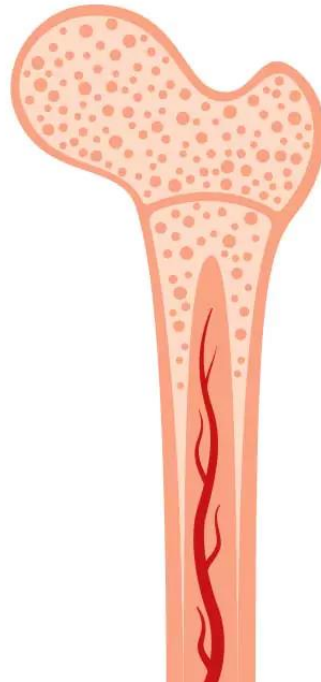
- Αφαίρεση 2-4 lt πλάσματος οδηγεί κατά κανόνα σε βελτίωση των συμπτωμάτων => αντικατάσταση με αλβουμίνη και φυσιολογικό ορό => ταχεία πτώση IgM
- Απαγορεύεται η άμεση μετάγγιση και επί μεγάλης αναιμίας
- Μετάγγιση ερυθρών μπορεί να επιδεινώσει το σύνδρομο υπεργλοιοτητας
- Απαιτείται πάντοτε χορήγηση 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                                                                              |
|--------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AL, AH</b>                        | <b>Ig, light or heavy chain</b>        | <b>Both</b>           | <b>Both</b>            | <b>All; CNS only rarely</b>                                                                |
| 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 $\alpha$ -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<br>Gelsolin variants | Systemic              | Hereditary             | Kidney<br>PNS, cornea, kidney, heart                                                       |
| A $\beta$ 2Mv                        | $\beta_2$ -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 $\beta$ 2M                         | Wild-type, iatrogenic (dialysis)       | Systemic              | Acquired               | Musculoskeletal, injection sites                                                           |
| AIns (insulin)                       | Iatrogenic                             | Localized             | Acquired               |                                                                                            |
| AEnf (enfuvirtide)                   | Iatrogenic                             | Localized             | Acquired               |                                                                                            |

# 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



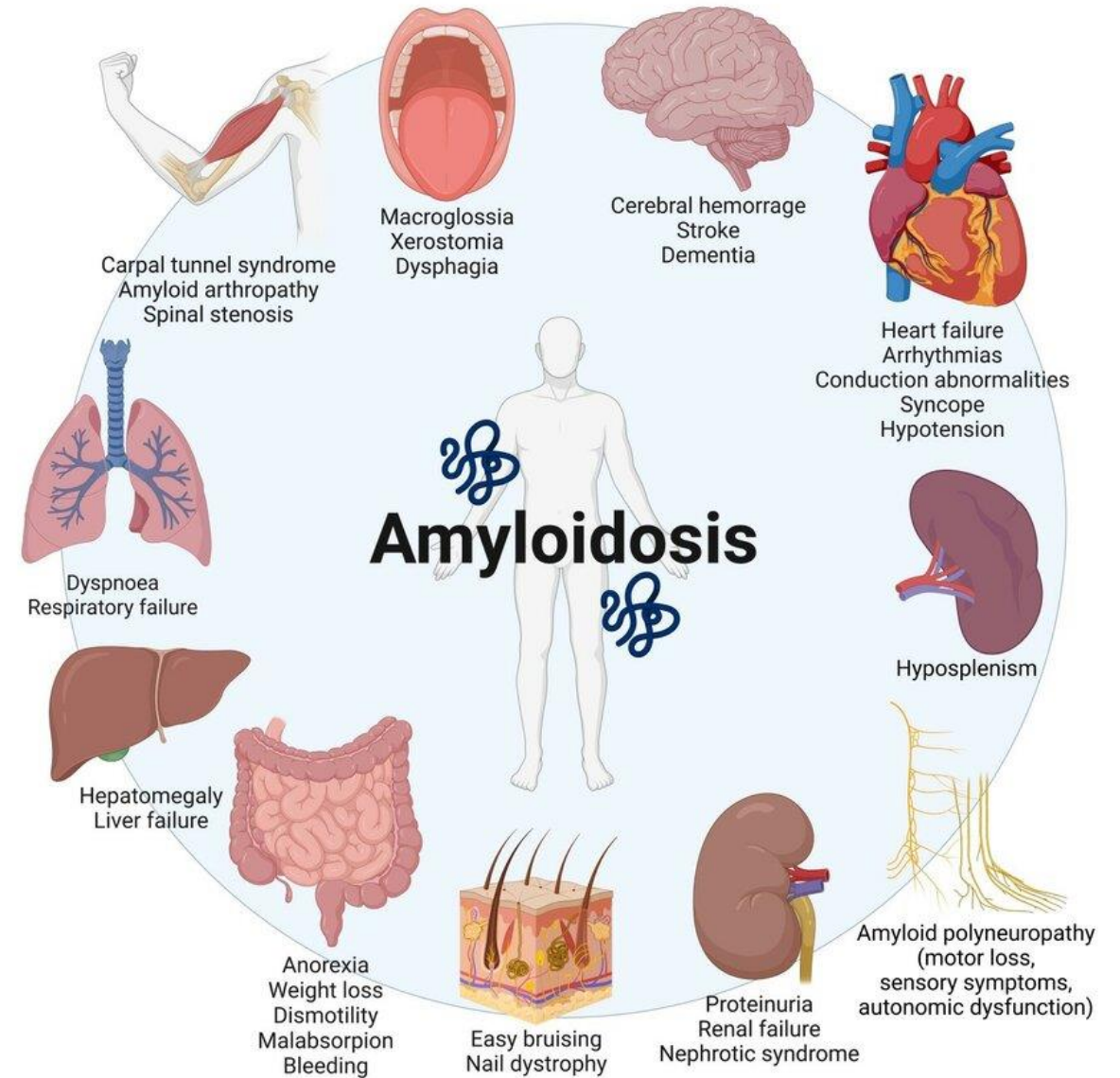
# Αμυλοείδωση

Προοδευτική μη αναστρέψιμη  
νεφρική βλάβη

Καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες

Σύνδρομο δυσαπορρόφησης

Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα





# 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"> <li>Heart: NT-proBNP</li> <li>Kidney: Albuminuria</li> <li>Liver: Alkaline phosphatase</li> </ul>                                                                           | Heart                                                        | <p>Reduced exercise tolerance</p> <p>Dyspnea at rest or exertion</p> <p>Fatigue</p> <p>Syncope</p> <p>Angina</p> | <p>Lower extremity edema</p> <p>Pleural effusions</p> <p>Jugular vein distension</p> <p>Arrhythmia</p> <p>Thickened ventricular walls and low voltages on ECG</p> |
| <p>Monitored during follow-up of MGUS patients and particularly in those with abnormal FLC ratio, and LC propensity to form amyloid (glycosylated <math>\kappa</math> LCs, use of LC genes IGLV6-57, IGLV2-14, IGLV1-44, and LCs identified by machine learning algorithm)</p> | Kidney                                                       | <p>Loss of appetite</p> <p>Fatigue and weakness</p>                                                              | <p>Lower extremity edema</p> <p>Anasarca</p>                                                                                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                | Soft tissues                                                 | <p>Jaw or buttock claudication</p> <p>Carpal tunnel (often bilateral)</p> <p>Dysarthria</p>                      | <p>Periorbital (upper body) purpura</p> <p>Macroglossia</p> <p>Nail dystrophy</p> <p>Shoulder pad</p> <p>Arthropathy</p> <p>Myopathy</p>                          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                | Peripheral nervous system including autonomic nervous system | <p>Length dependent sensory-motor neuropathy</p> <p>Lipothymia</p> <p>Taste alterations</p> <p>Early satiety</p> | <p>Orthostatic hypotension</p> <p>Intestinal dysmotility</p> <p>Erectile dysfunction</p> <p>Voiding dysfunction</p>                                               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                | Liver                                                        | <p>Right upper quadrant tenderness</p> <p>Jaundice</p> <p>Early satiety</p>                                      | <p>Hepatomegaly</p> <p>Weight loss</p>                                                                                                                            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                | Gastrointestinal tract                                       | Abdominal discomfort                                                                                             | <p>Malabsorption</p> <p>Gastrointestinal bleeding</p> <p>Diarrhea</p> <p>Weight loss</p>                                                                          |



# 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

