

# 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 ( $\gamma$ -HCD,  $\mu$ -HCD,  $\alpha$ -HCD)
- Σύνδρομο POEMS
- Μονοκλωνική  $\gamma$ -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)

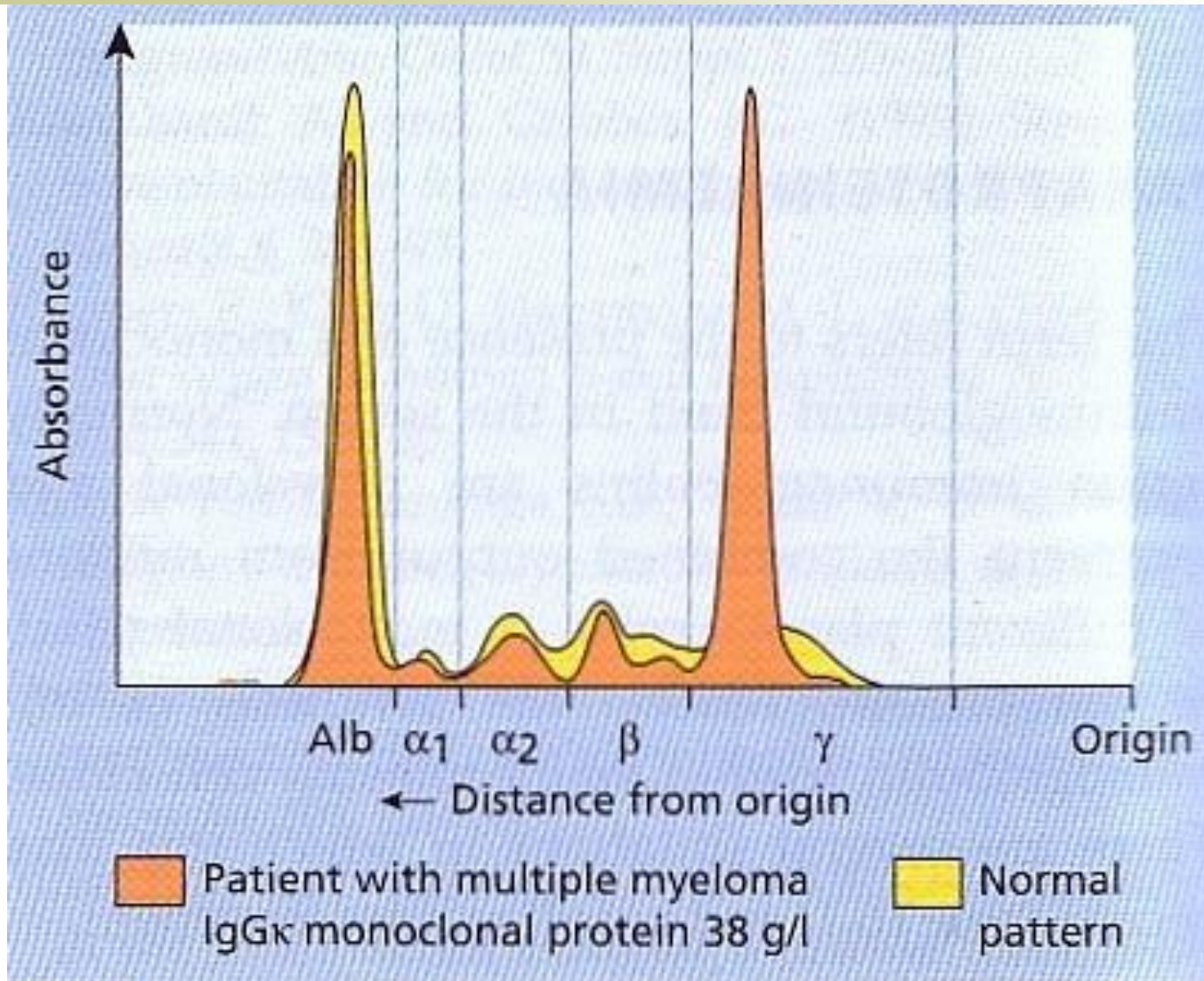
# Κλινική εξέταση

- 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/mm<sup>3</sup>, 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<sup>++</sup>: 10.6 mg/dl,
- Ολικά λευκώματα: 10.7 g/dl, σφαιρίνες 7.5 g/dl
- Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων:  
Μονοκλωνική παραπρωτεϊναιμία IgG/λ

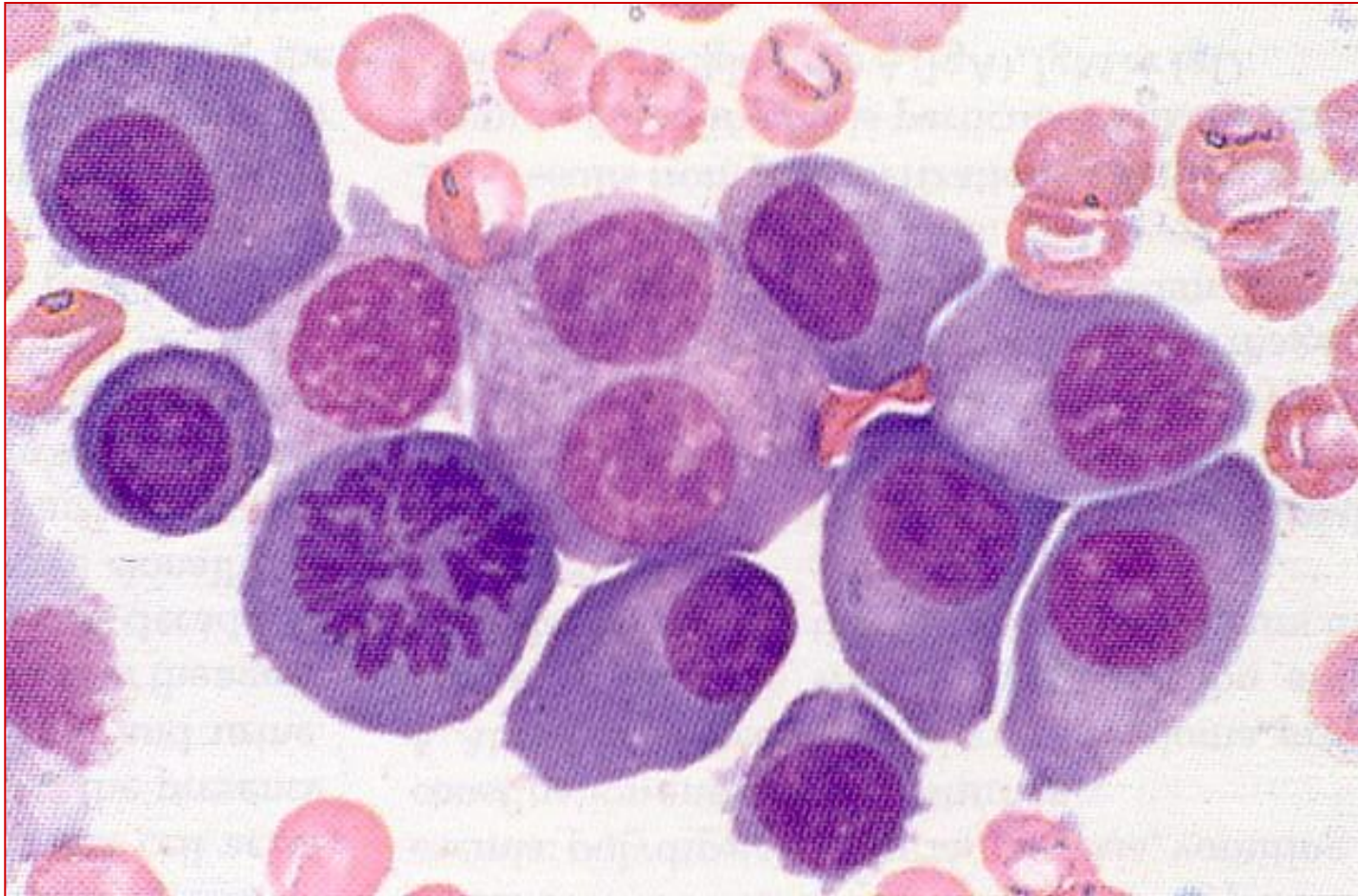
# Πρωτεϊνόγραμμα του ασθενούς



# 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,  $\beta_2$ -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  $\text{Ca}^{++}$  ορού και ούρων 24ώρου
- **Ορολογικές προγνωστικές παράμετροι:**
  - CRP ορού
  - $\beta_2$ -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<sup>++</sup> 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<sup>++</sup> > 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  $\geq 5.5$ 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.