



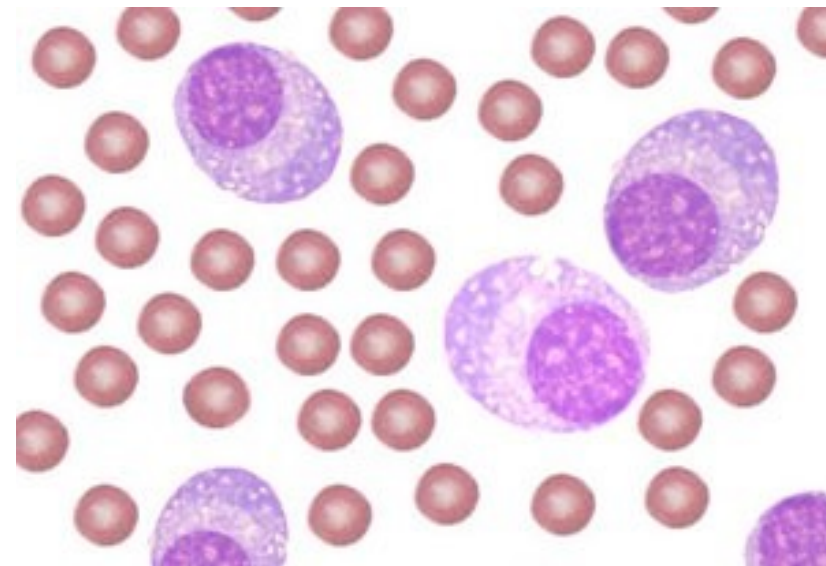
ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΔΥΣΚΡΑΣΙΕΣ

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 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).
- **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)



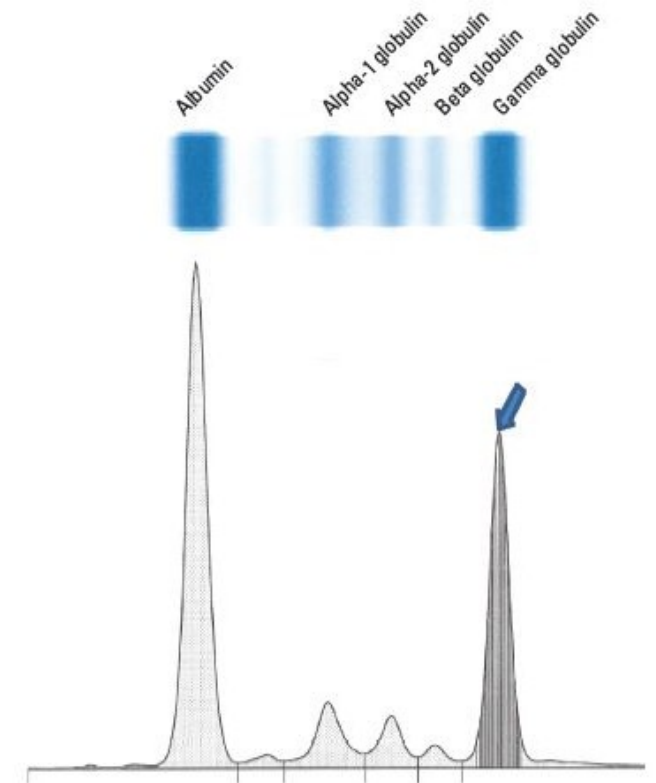
Κλινική εξέταση

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

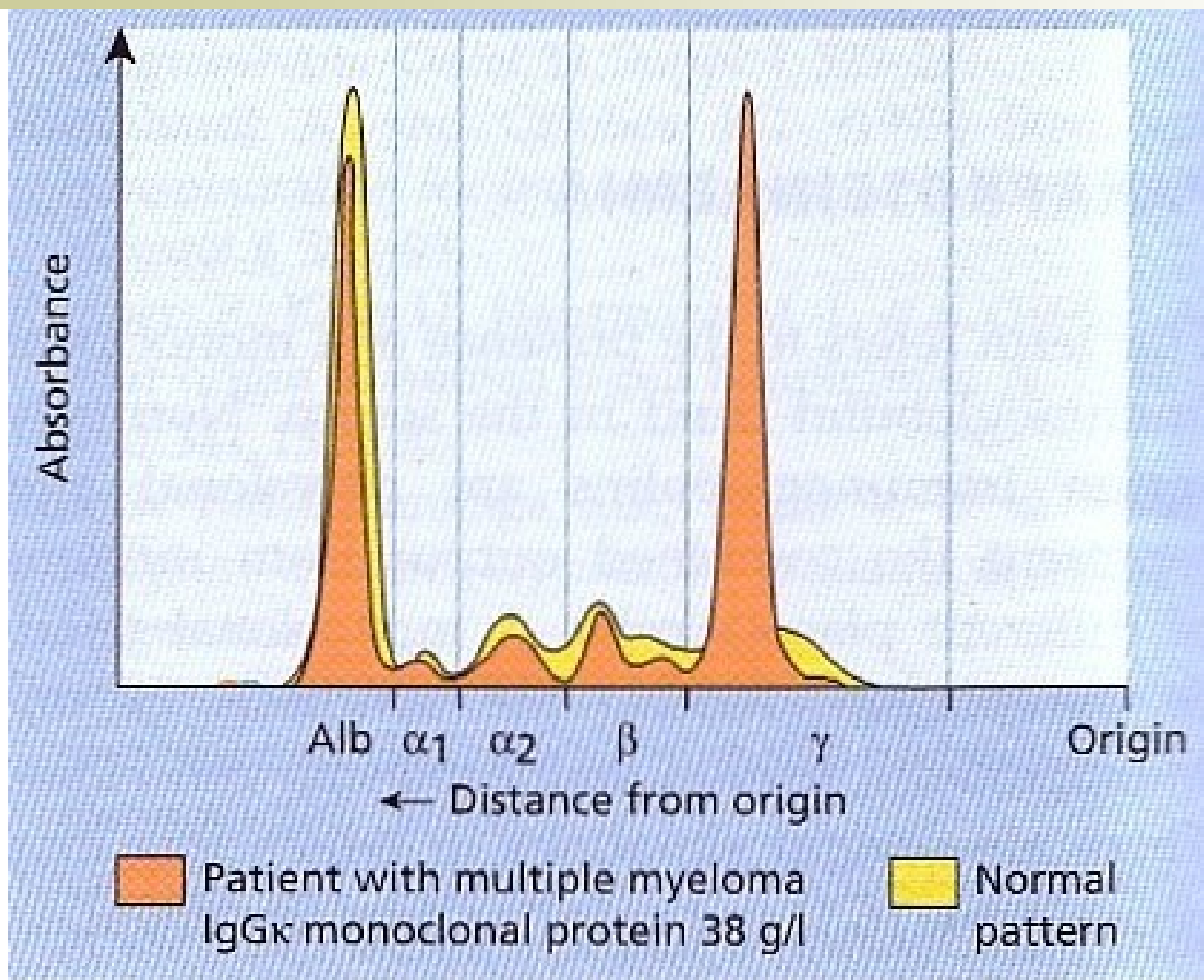


Εργαστηριακά ευρήματα

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



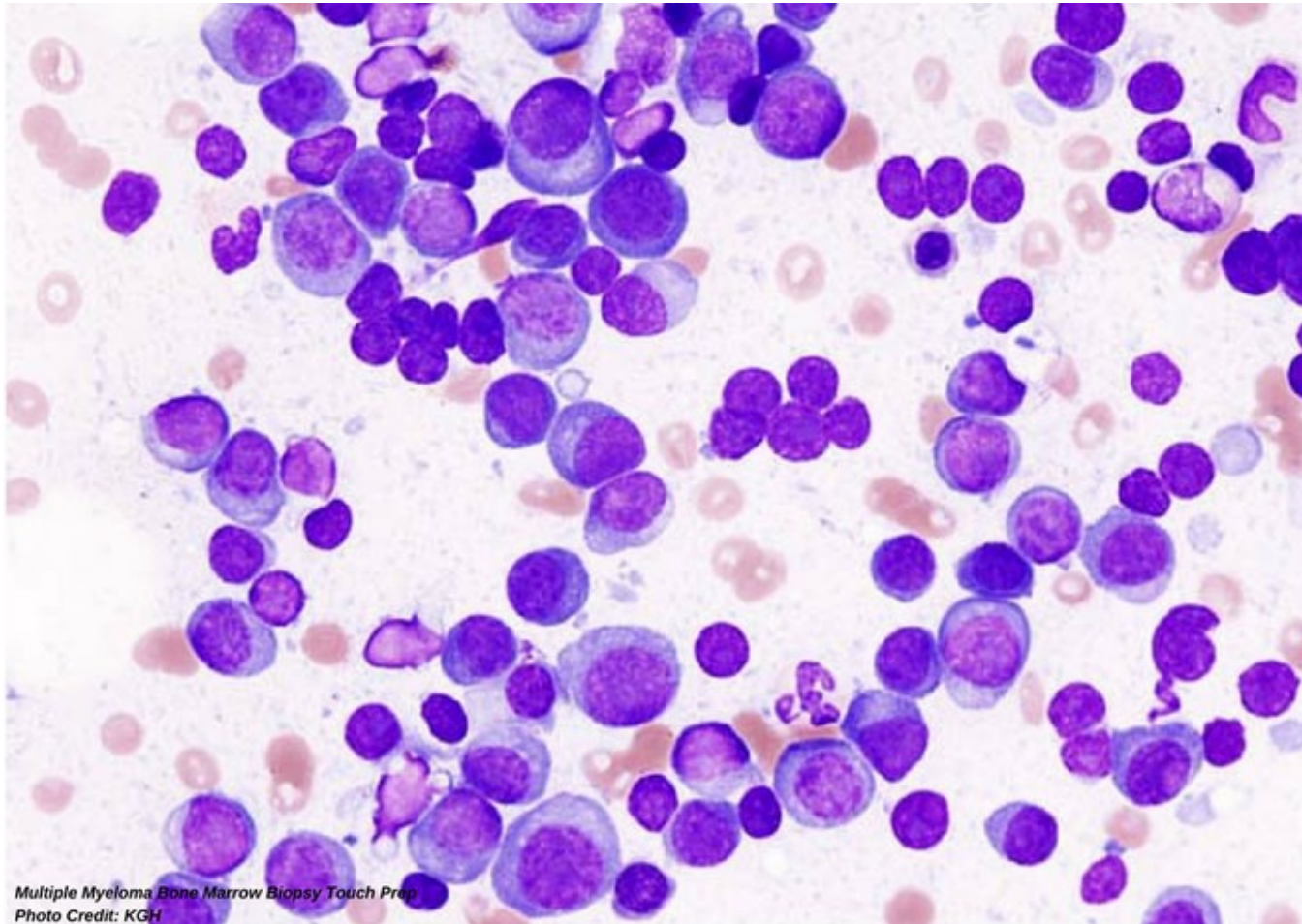
Πρωτεϊνόγραμμα του ασθενούς



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
- Ανοσοφαινότυπος περιφερικού αίματος για CD138+ κύτταρα

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

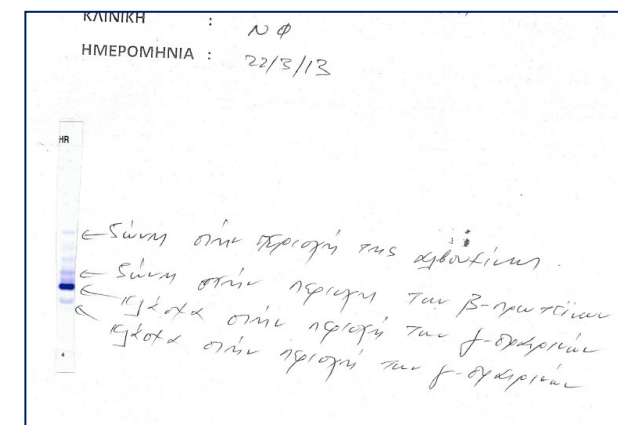
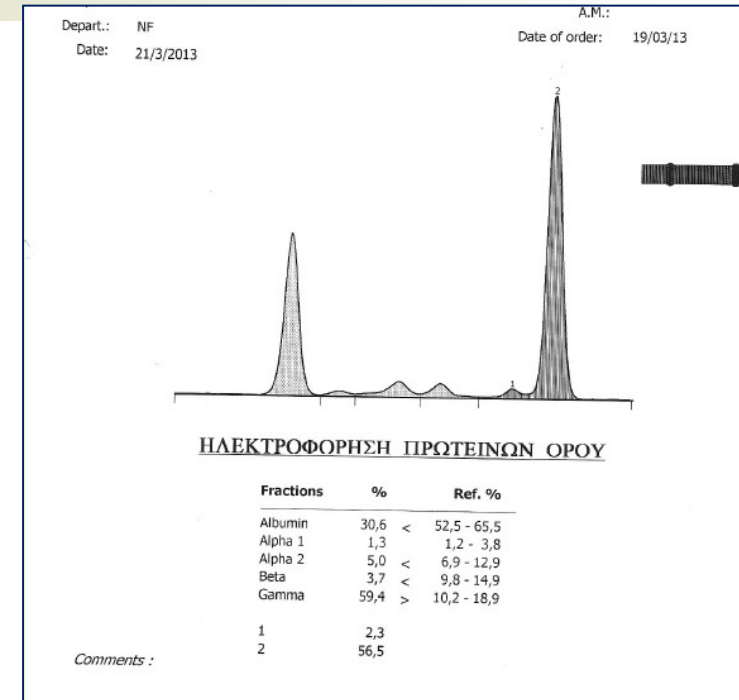
- **Πολλαπλά αναλγητικά το τελευταίο εξάμηνο λόγω οσφυαλγίας:**
depon, arcoxia, naprosyn, norgesic, voltaren, muscoril, xefo

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

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ : 04/04/2013

ΕΞΕΤΑΣΗ : ΜΡΙ 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.

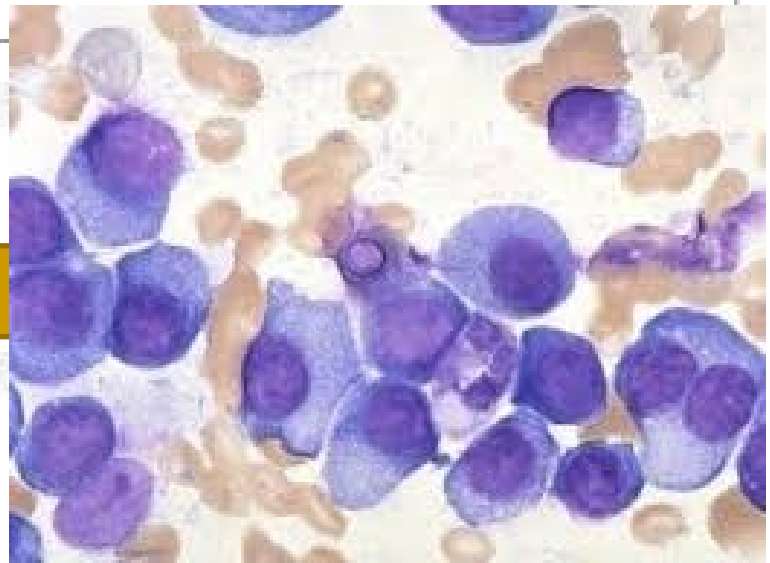


Τύπος Υλικού:	Οστεομυελική βιοψία
Ιστορικό:	Ετερόζυγος Β-Μεσογειακή αναιμία, Οσφυαλγία, Οστικά άλγη, Οστεολυτικές βλάβες σπονδυλικής στήλης, Οξεία νεφρική βλάβη, Αυξημένο IgG
Κλινική Διάγνωση:	Πολλαπλούν Μυέλωμα

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

ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ

Ορισμός κατά WHO:

Το πολλαπλούν μυέλωμα είναι **πολυεστιακό πλασματοκυτταρικό 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.**

Calcium elevation
Renal complications
Anemia
Bone disease

BM Clonal bone marrow $\geq 60\%$

FLC sFLC ratio >100

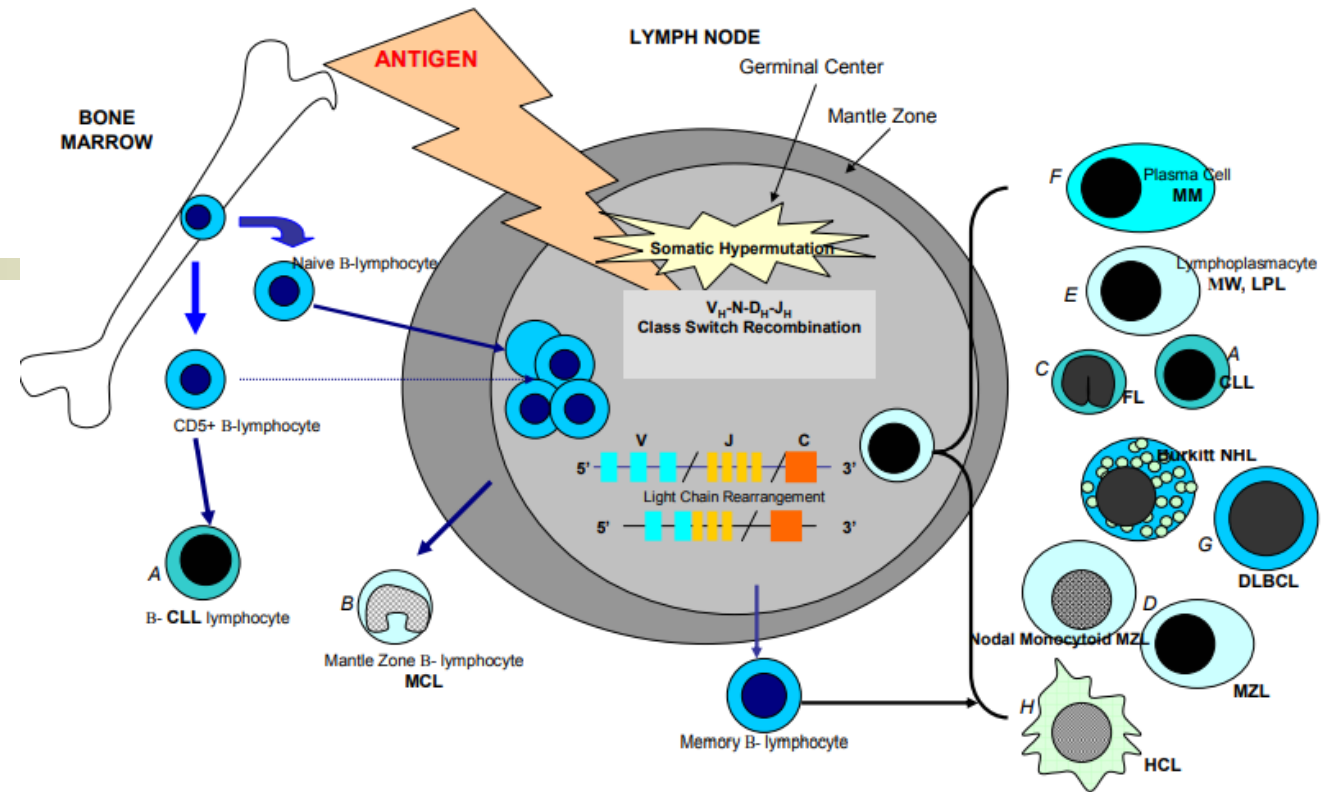
MRI >1 focal lesion by MRI

sFLC = serum free light chain



MULTIPLE MYELOMA

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ Ι.



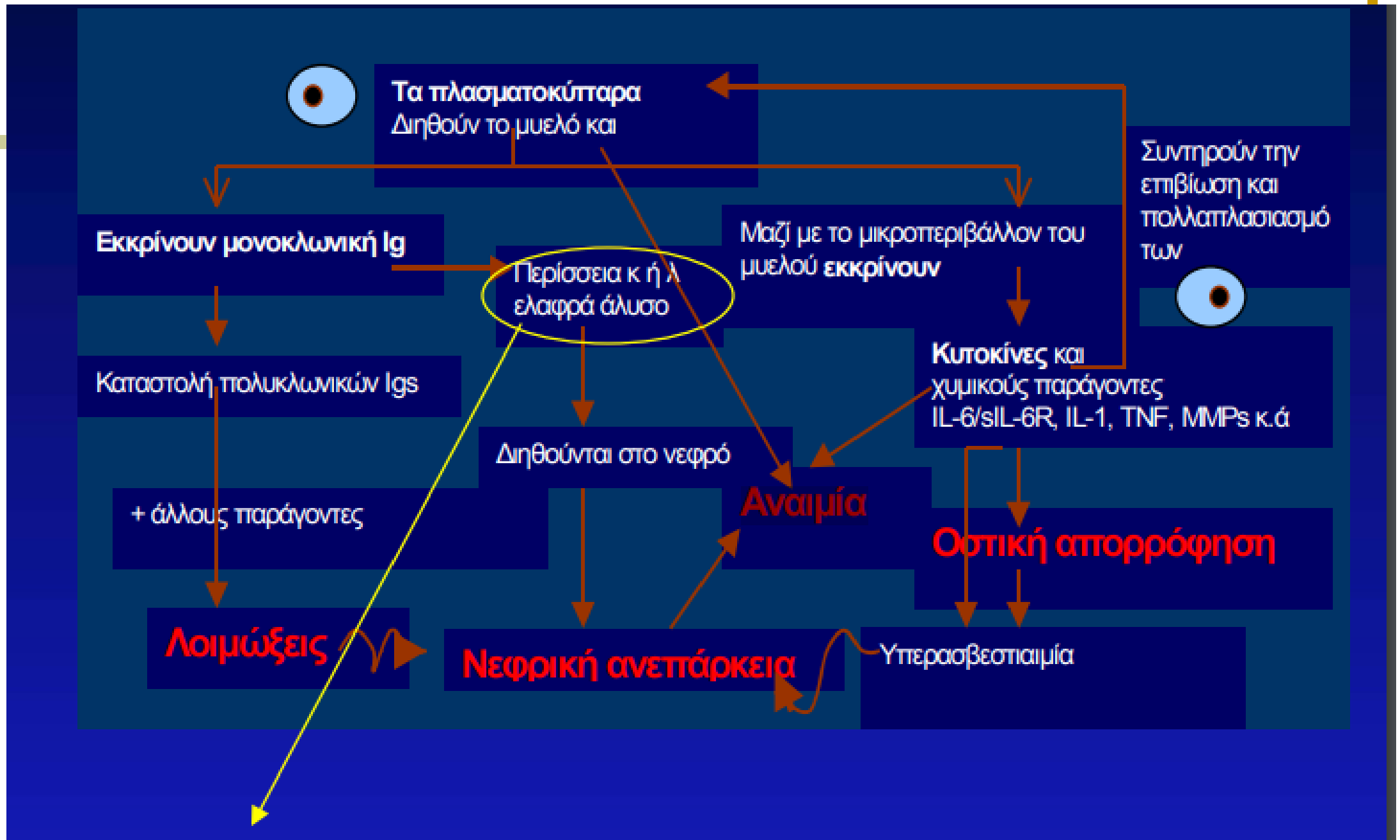
- Κλωνική υπερπλασία Β-λεμφοκυττάρων, μετά το στάδιο της αναδιάταξης της βαρείας και της ελαφράς αλυσίδας
- Διαφυγή από την ρύθμιση του συστήματος ιδιοτυπικών- αντιιδιοτυπικών αντισωμάτων
- Το κύτταρο διαφοροποιείται προς, συνήθως εκκριτικό πλασματοκύτταρο
- Διαταραχή της συζευγμένης παραγωγής βαρείας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

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΙΙ.

Καταστολή της παραγωγής των υπολοίπων τάξεων ανοσοσφαιρινών λόγω:

- Ενεργοποίηση 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
 - Αύξησης του καταβολικού ρυθμού των ανοσοσφαιρινών
-
- 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)

IMWG Criteria for Diagnosis of MM

MGUS	Smoldering Myeloma	Active or Symptomatic Multiple Myeloma
<ul style="list-style-type: none">▪ M protein <3 g/dL▪ Clonal plasma cells in BM <10%▪ No myeloma-defining events	<ul style="list-style-type: none">▪ M protein ≥3 g/dL (serum) or ≥500 mg/24 hrs (urine)▪ Clonal plasma cells in BM ≥10% to 60%▪ No myeloma-defining events	<ul style="list-style-type: none">▪ Underlying plasma cell proliferative disorder▪ AND ≥1 SLiM-CRAB* features

***S**: ≥60% clonal bone marrow plasma cells

Li: Serum free light chain ratio ≥100 (involved kappa) or ≤0.01 (involved lambda)

M: MRI studies with >1 focal lesion (>5 mm in size)

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

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

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

B: Bone disease (≥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: 65 έτη
- Ενδείξεις **ελάττωσης της ηλικίας διάγνωσης** τα τελευταία χρόνια

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Χαρακτηριστικά κλινικά σημεία

08-25

- **Αναιμία**
- **Αιμορραγική διάθεση από επίκτητη διαταραχή παραγόντων πήξης**
- **Θρομβώσεις**
- **Αμυλοείδωση (δευτεροπαθής)**
- **Κρυοσφαιριναιμία**
- **Νεφρική ανεπάρκεια**
- **Οστική νόσος**
- **Υπερασβεστιαϊμία/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
- Σύνδρομο συμπίεσης του νωτιαίου σωλήνα
- Πίεση των κρανιακών και περιφερικών νεύρων

Σε αρκετές περιπτώσεις χρειάζεται και **ακτινοθεραπεία**.

Σε άλλες απαιτείται αντιμετώπιση της **οστεοπόρωσης με διφωσφονικά άλατα και βιταμίνη D**

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.

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**

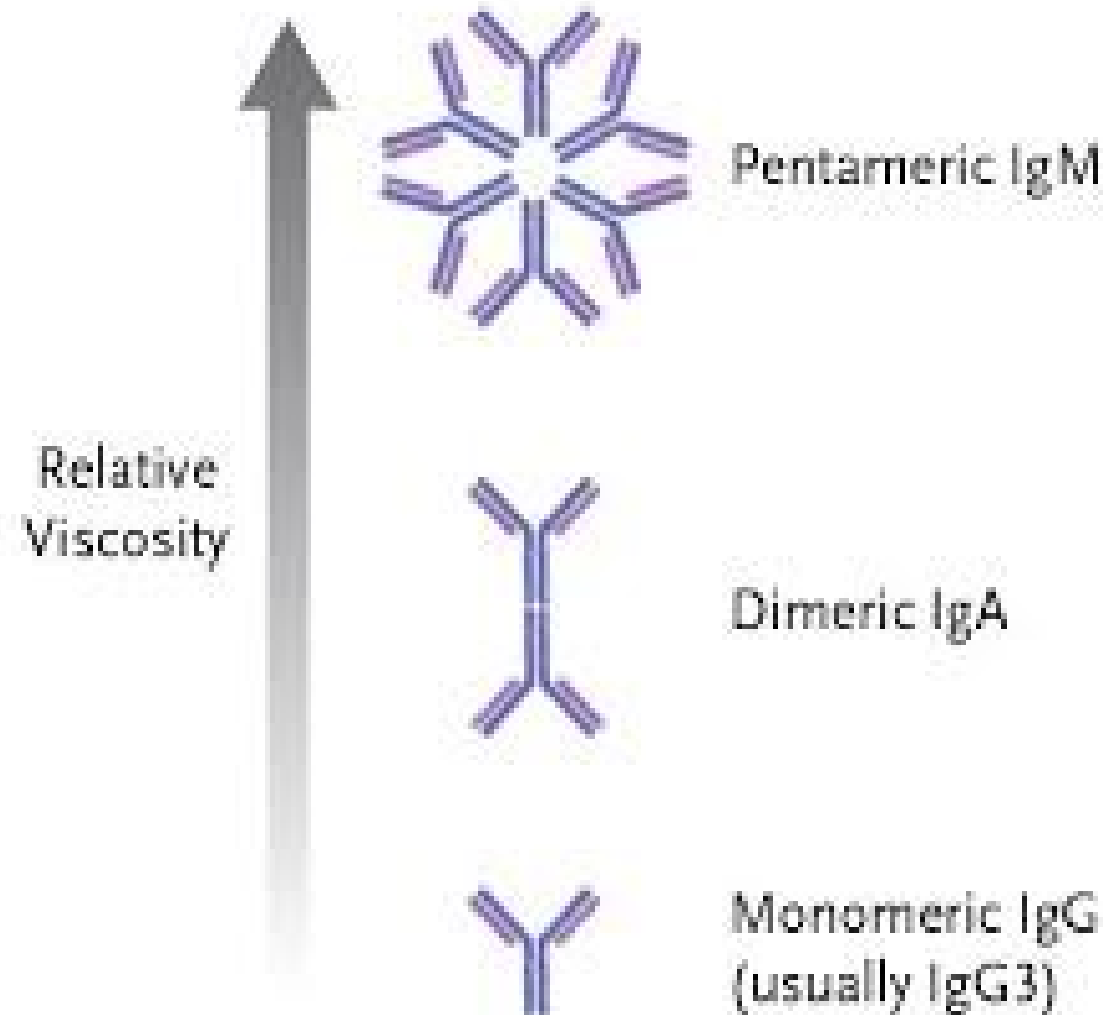


Table 2. Syndromes seen with hyperviscosity

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

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	

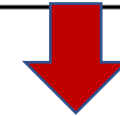


Neurologic manifestations are frequent and varied

- 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	

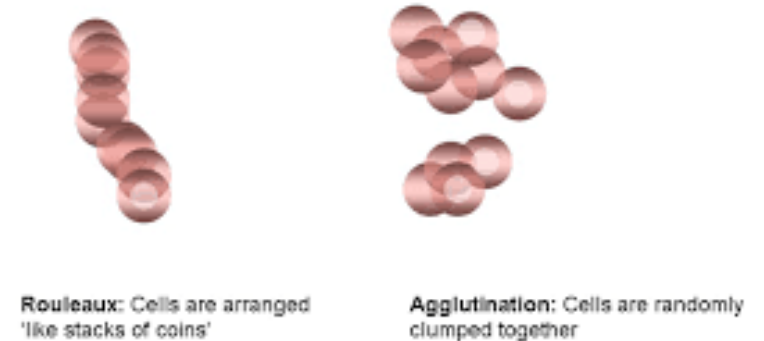


- Heart failure
- Shortness of breath
- Hypoxia
- Fatigue
- Anorexia
- Hypertension

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ Ι.

- 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

Fig 1: Rouleaux vs Agglutination



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**
 - **LDH**
 - **IL-6**

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ ΙΙΙ.

- 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

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

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
- Βαριά οστική νόσος που επηρεάζει μη αναστρέψιμα την κατάσταση ικανότητας
- Υψηλότερο στάδιο κατά Durie-Salmon
- Εξωμυελική / εξωοστική νόσος στην διάγνωση
- Έκφραση IgA βαριάς και λ- ελαφράς αλυσίδας
- Bence - Jones πρωτεϊνουρία
- 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:					Peptide–Drug Conjugate	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bone modifying agents (denosumab, pamidronate, and zoledronic acid) ▪ Antivirals (acyclovir/valacyclovir) ▪ Palliative care should be integrated at diagnosis and throughout (aggressive control of symptoms) 					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