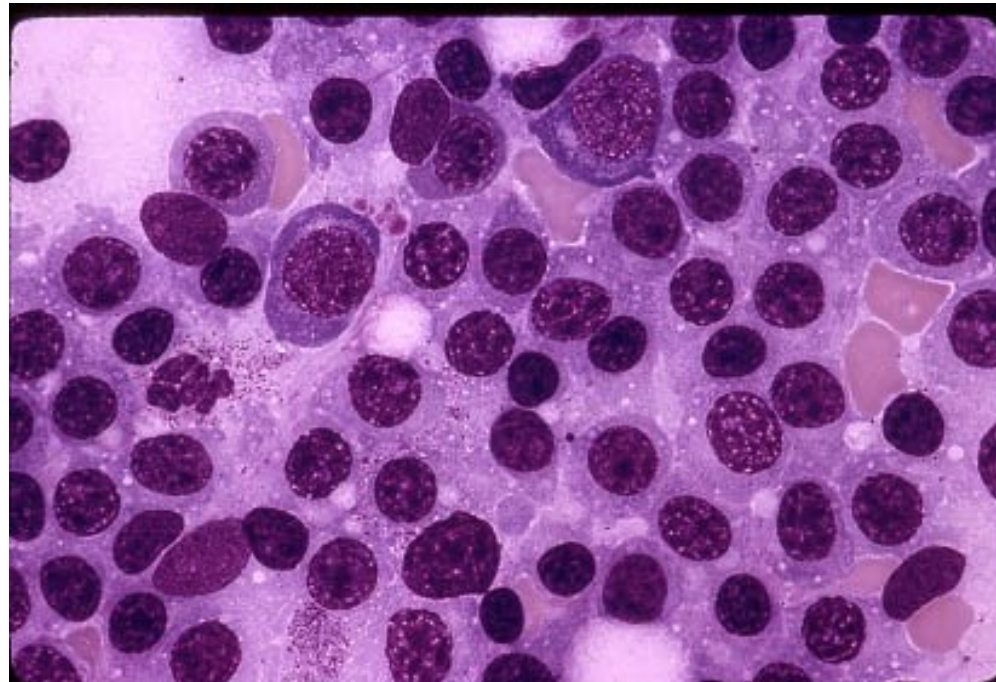


# Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom Πρωτοπαθής αμυλοείδωση

**Απαρτιωμένη διδασκαλία στην Αιματολογία 2023**  
**Αργύρης Σ. Συμεωνίδης**

# Μακροσφαιριναιμία Waldenström

- ▶ Λεμφοϋπερπλασία με παραγωγή IgM ανοσοσφαιρίνης
- ▶ Ταξινόμηση στα λεμφώματα οριακής ζώνης
- ▶ Υβριδικά χαρακτηριστικά μεταξύ λεμφώματος – μυελώματος
  - Απουσία συνήθως οστικής νόσου
  - Σπληνομεγαλία
  - Λεμφαδενοπάθεια
  - Αναιμία
  - Περιφερική νευροπάθεια
  - Λεμφοπλασματοκυτταρική μορφολογία
  - Καλή πρόγνωση



# Μακροσφαιριναιμία Waldenström

## Πρόγνωση - Θεραπεία

- ▶ Σύνδρομο υπεργλοιότητας
- ▶ Περιφερική νευροπάθεια
- ▶ Κρυοσφαιριναιμία
- ▶ Θεραπεία με πρωτόκολλα λεμφωμάτων χαμηλού βαθμού κακοηθείας
- ▶ Καλύτερη πρόγνωση από το μυέλωμα
- ▶ Μέση επιβίωση 8-9 χρόνια

# 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)

# ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

- ▶ Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom (10-30%, IgM>5g/dl)
- ▶ Πολλαπλό μυέλωμα (<10%)(IgA, IgG-3 class, light chain)
- ▶ **Άλλες αιτίες υπεργλοιοτήτας:**
  - Οξείες ή χρόνιες λευχαιμίες με υπερλευκοκυττάρωση,
  - Ιδιοπαθής πολυκυτταραιμία, AIDS
  - Από ανοσοσυμπλέγματα σε κολλαγονώσεις (P. Αρθρίτις, νόσος Still)
  - Παρασιτώσεις (Ελονοσία, λεισμανίαση, τρυπανοσωμίαση)
  - Μεικτή κρυοσφαιριναιμία
  - Καρκίνος ωοθηκών, σπανιότερα σε άλλους καρκίνους
  - Αγγειοανοσοβλαστική λεμφαδενοπάθεια, νόσος Castleman
  - Θεραπεία με ρετινοειδή
  - Χορήγηση υψηλών δόσεων ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης
  - Δρεπανοκυτταρική αναιμία
  - Θεραπεία με κρυοκαθιζήματα (υπερ-ινωδογοναιμία)

# ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

- 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.

# Σύνδρομο υπεργλοιοτότητος

## Κλινικές Εκδηλώσεις

### ■ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΕΣ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΩΝ

- Ουλορραγία
- Επίσταξη
- Γαστρεντερικό
- Μετεγχειρητική
- **ΟΠΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ**
- Διπλωπία-απώλεια όρασης
- Αιμορραγία ανφιβληστροειδούς
- Οίδημα οπτικής θηλής
- Απόφραξη οφθαλμικής φλέβας
- **ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ**
- Κεφαλαλγία, ζάλη,
- βαρηκοΐα-κώφωση, ίλιγγος
- Σύγχυση, τρόμος
- Αταξία
- Λήθαργος
- Σπασμοί-κώμα
- Εγκεφαλική αιμορραγία

### ● ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

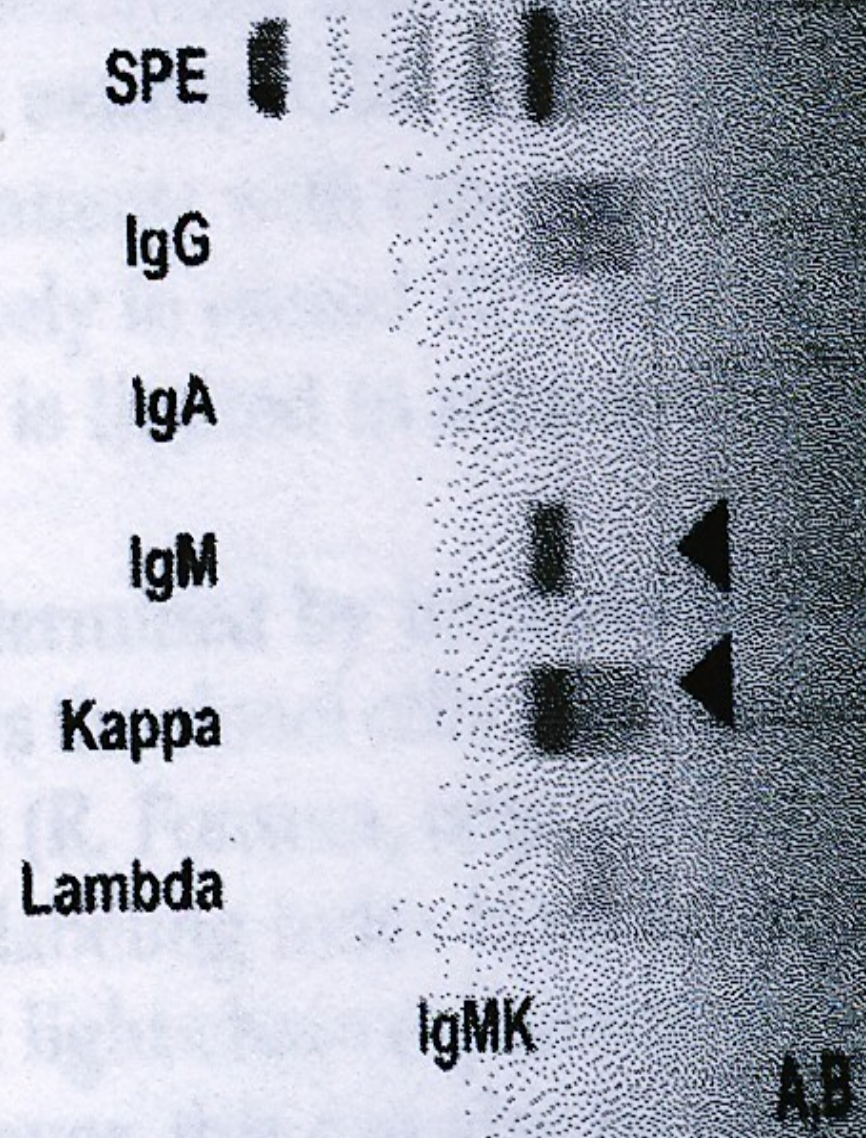
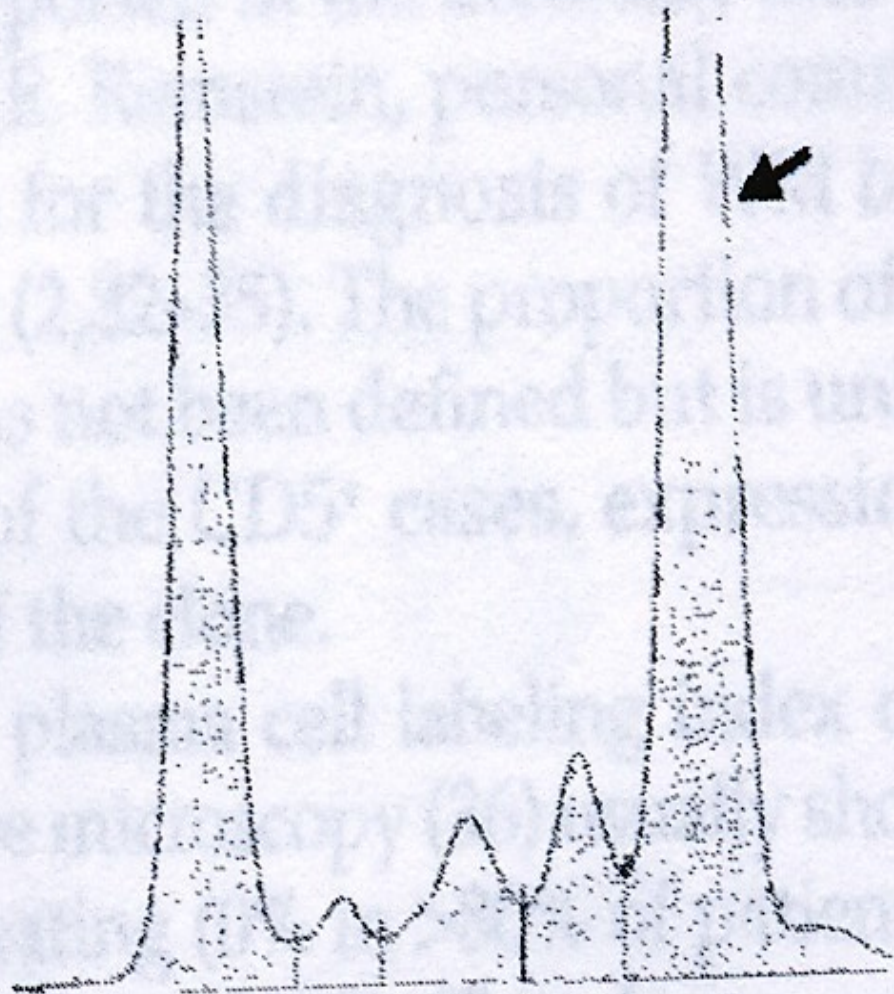
### ● ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟ ΝΕΦΡΟ

- ✓ Εναποθέσεις στο σπείραμα
- ✓ Διαταραχές στην συμπύκνωση και στην αραίωση των ούρων
- **ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΙΚΑ ΕΝΟΧΛΗΜΑΤΑ**
- ✓ Κόπωση, αδυναμία, ανορεξία

# ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

- Εστιακές νευρολογικές εκδηλώσεις (παράλυση προσωπικού νεύρου, κώφωση κα)
- Κόπωση, σύγχυση, κεφαλαλγία, δχες όρασης
- Περιφερικές νευροπάθειες (απομυελινωτική πολυνευροπάθεια με αντισώματα εναντίον γλυκοπρωτεϊνών της μυελίνης-anti-MAG, απομυελινωτικές νευροπάθειες χωρίς anti-MAG, συμπτώματα κρουσφαιριναιμίας, νευροπάθειες συνδεόμενες με αμυλοείδωση)
- **Σύνδρομο Bing-Neel:**  
Νευρολογικό σύνδρομο και WM

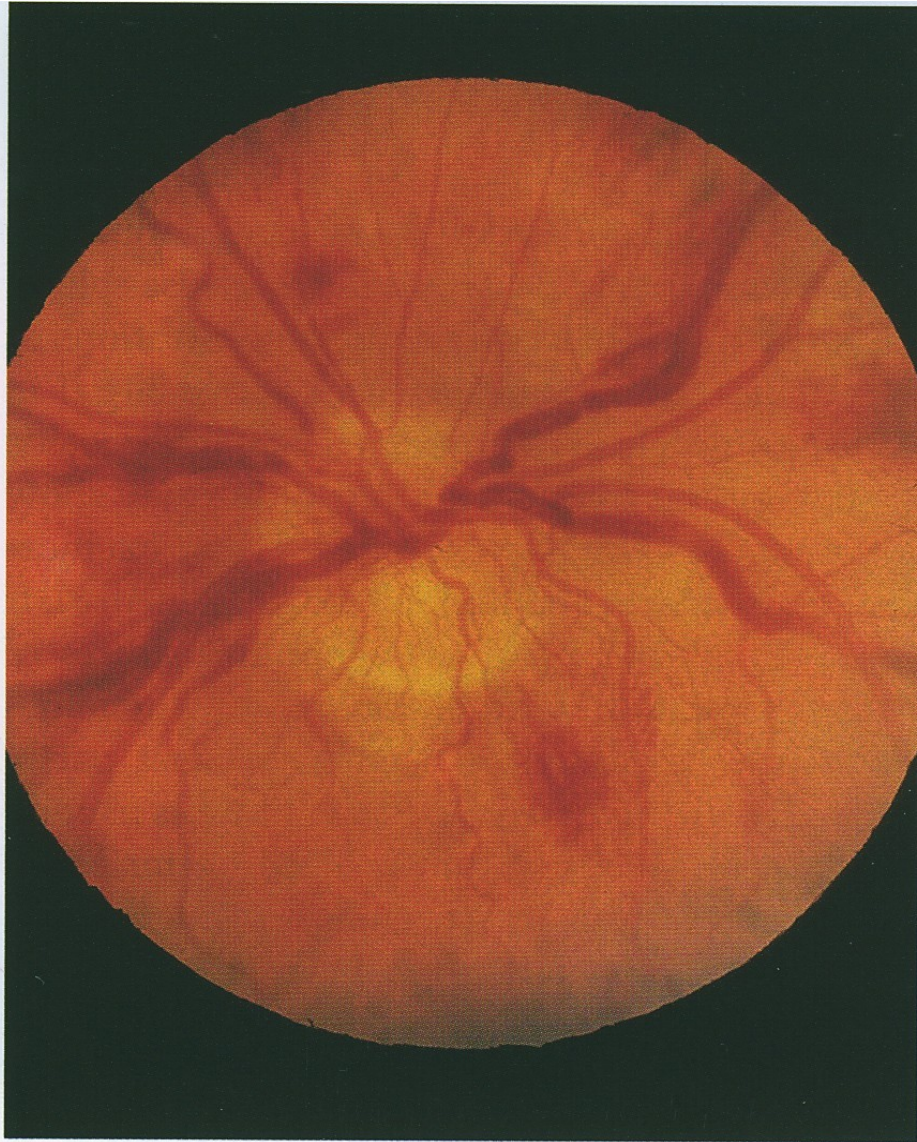




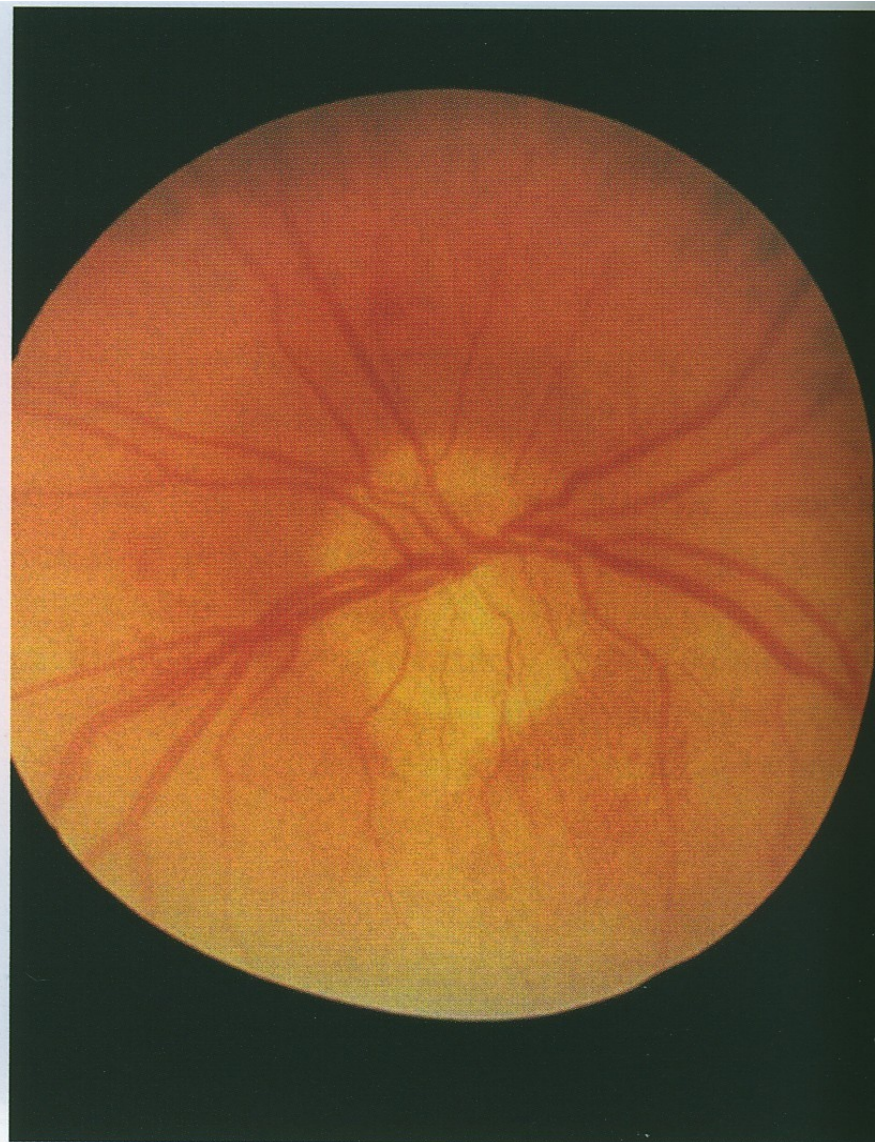
Alb  $\alpha 1$   $\alpha 2$   $\beta$   $\gamma$

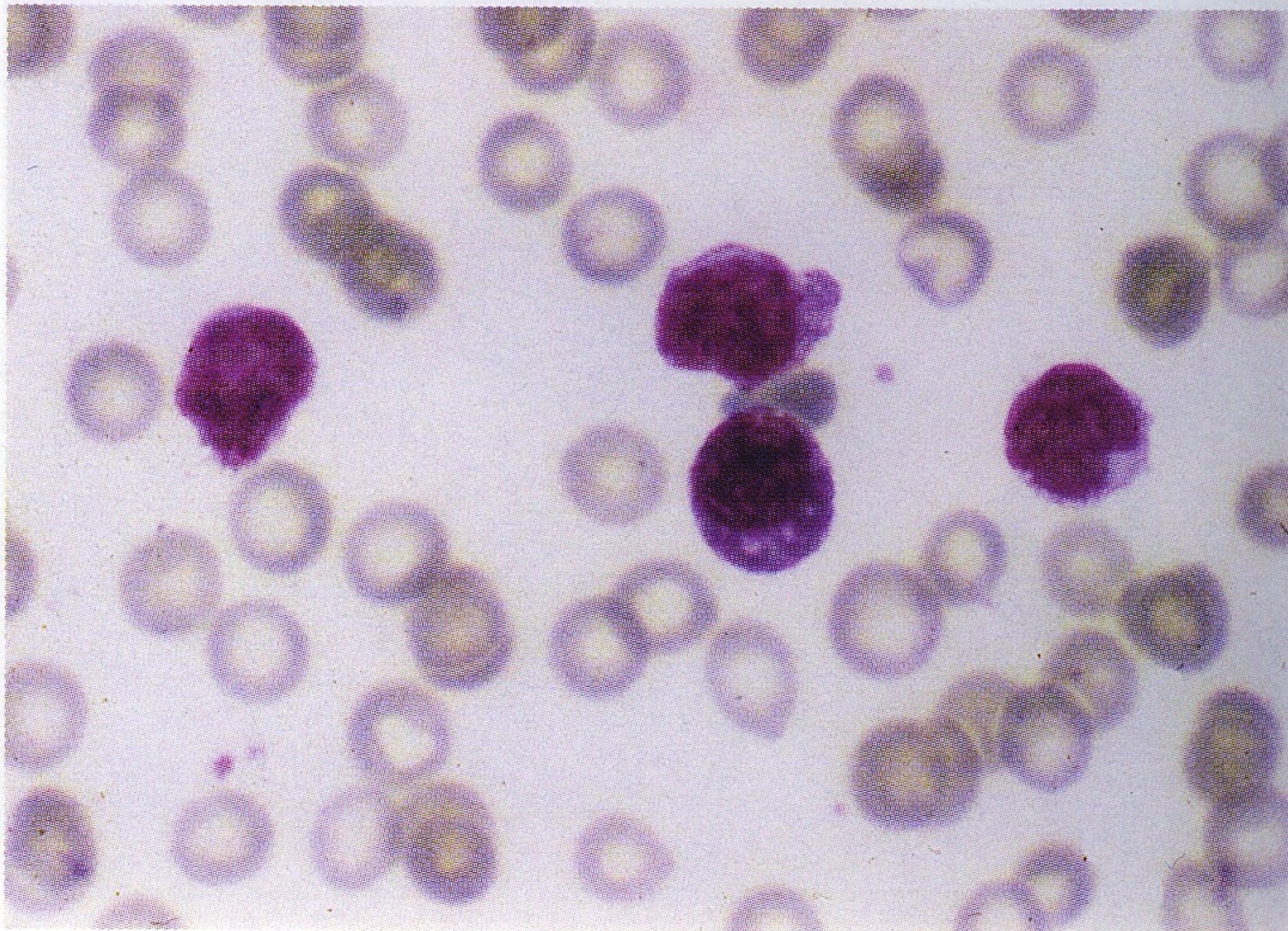
IgMK

AB



(a)





# ΘΕΡΑΠΕΙΑ

**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
- Αφαίμαξη, λευκαφαίρεση, αφαιμαξομετάγγιση κλπ
- **Απαγορεύεται η άμεση μετάγγιση και επί μεγάλης αναιμίας**
- Μετάγγιση ερυθρών ή θεραπεία με ερυθροποιητίνη μπορεί να επιδεινώσει το σύνδρομο υπεργλοιοτότητας
- **Ανάγκη πλασμαφαίρεσης πριν τη μετάγγιση ερυθρών**
- Απαιτείται πάντοτε χορήγηση χημειοθεραπείας

# Πρωτοπαθής αμυλοείδωση

- ▶ Νόσος εξ εναποθέσεως μεταποιημένου παραγώγου ανοσοσφαιρίνης συνηθέστερα λ-αλυσίδας (AL-αμυλοείδωση)
- ▶ Κλινικές εκδηλώσεις με μικρό φορτίο παραπρωτεΐνης και χαμηλή πλασματοκυτταρική διήθηση μυελού
- ▶ Προσβολή ιστών και οργάνων
  - Νεφρών
  - Μυοκαρδίου
  - Ήπατος, σπληνός
  - Εντέρου
  - Αρθρώσεων
  - Ενδοκρινών αδένων
  - Περιφερικών νεύρων - **Το ΚΝΣ δεν προσβάλλεται**
- ▶ Διάγνωση με ειδική χρώση σε βιοψίες (Congo-Red)



© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.

# Πρωτοπαθής αμυλοείδωση – Κλινικές εκδηλώσεις I.

- ▶ Προοδευτική μη αναστρέψιμη νεφρική βλάβη
- ▶ Ολική καρδιακή ανεπάρκεια
- ▶ Διαταραχές αγωγιμότητας, αρρυθμίες
- ▶ Ηπατοσπληνομεγαλία
- ▶ Δερματικές – υποδόριες εναποθέσεις
- ▶ Μάτια racoon
- ▶ Μακρογλωσσία
- ▶ Περιφερική πολυνευρίτιδα
- ▶ Πολυαρθρικές εκδηλώσεις
- ▶ Εκδηλώσεις αγγειίτιδας
- ▶ Σύνδρομο δυσαπορρόφησης
- ▶ Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα

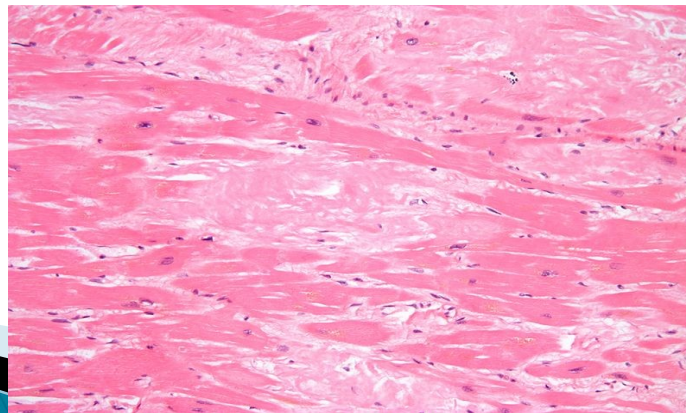


# Πρωτοπαθής αμυλοείδωση - Κλινικές εκδηλώσεις II. **Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα**



# Πρωτοπαθής αμυλοείδωση – Εργαστηριακά ευρήματα

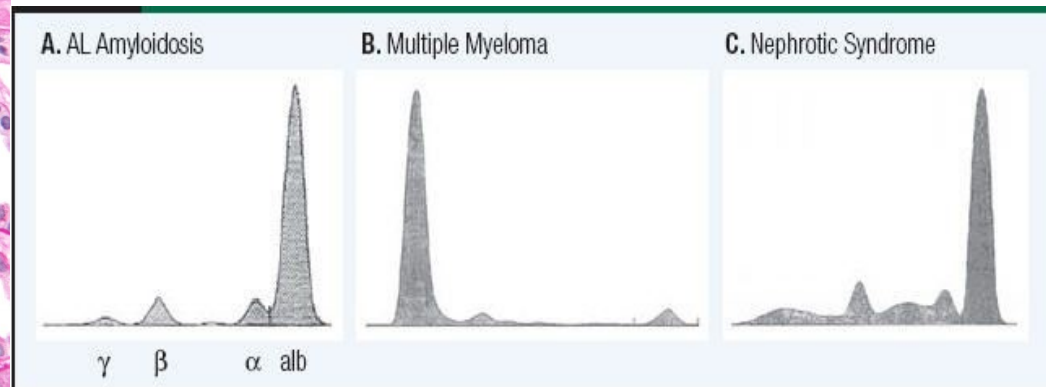
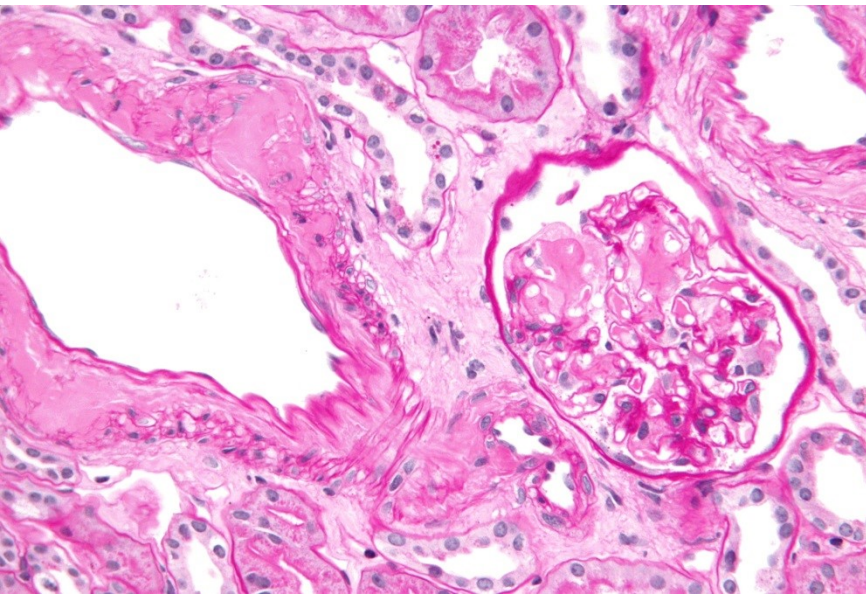
- ▶ Προοδευτική εγκατάσταση ολικής καρδιακής ανεπάρκειας
- ▶ Μεγαλοκαρδία – Ψευδής υπερτροφία κοιλιών
- ▶ Μεγάλη έκπτωση συσταλτικότητας – EF <40%
- ▶ Πάχυνση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος >12 mm απόλυτα διαγνωστικό
- ▶ Διάφορες βαλβιδοπάθειες
- ▶ Διαταραχές αγωγιμότητας - ΚΚ αποκλεισμός
- ▶ Διάφορες αρρυθμίες – Torsade de point
- ▶ Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος



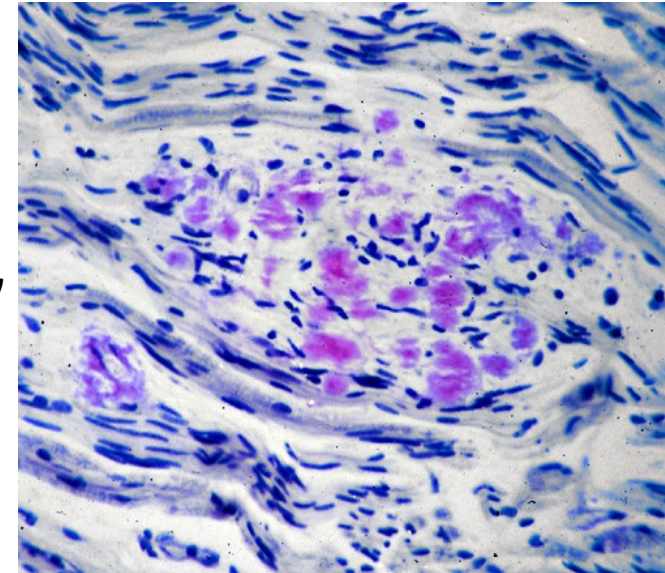
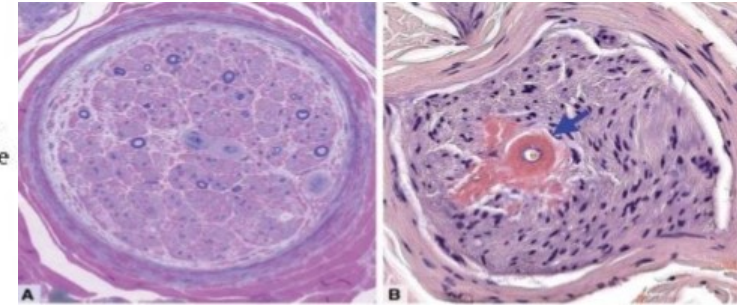


# Πρωτοπαθής αμυλοείδωση – Νεφρική προσβολή

- ▶ Λευκωματουρία – λευκωματινουρία και μικρά συνήθως ποσά μονοκλωνικής σφαιρίνης κυρίως ελεύθερης αλυσίδας στα ούρα
- ▶ Κλινική και εργαστηριακή εικόνα νεφρωσικού συνδρόμου
- ▶ Και σπειραματική και σωληναριακή βλάβη
- ▶ Συνήθως μη αναστρέψιμη νεφρική ανεπάρκεια
- ▶ Απαιτείται πάντοτε βιοψία νεφρού για τη διάγνωση



# AL αμυλοείδωση - Περιφερική αμυλοειδική νευροπάθεια

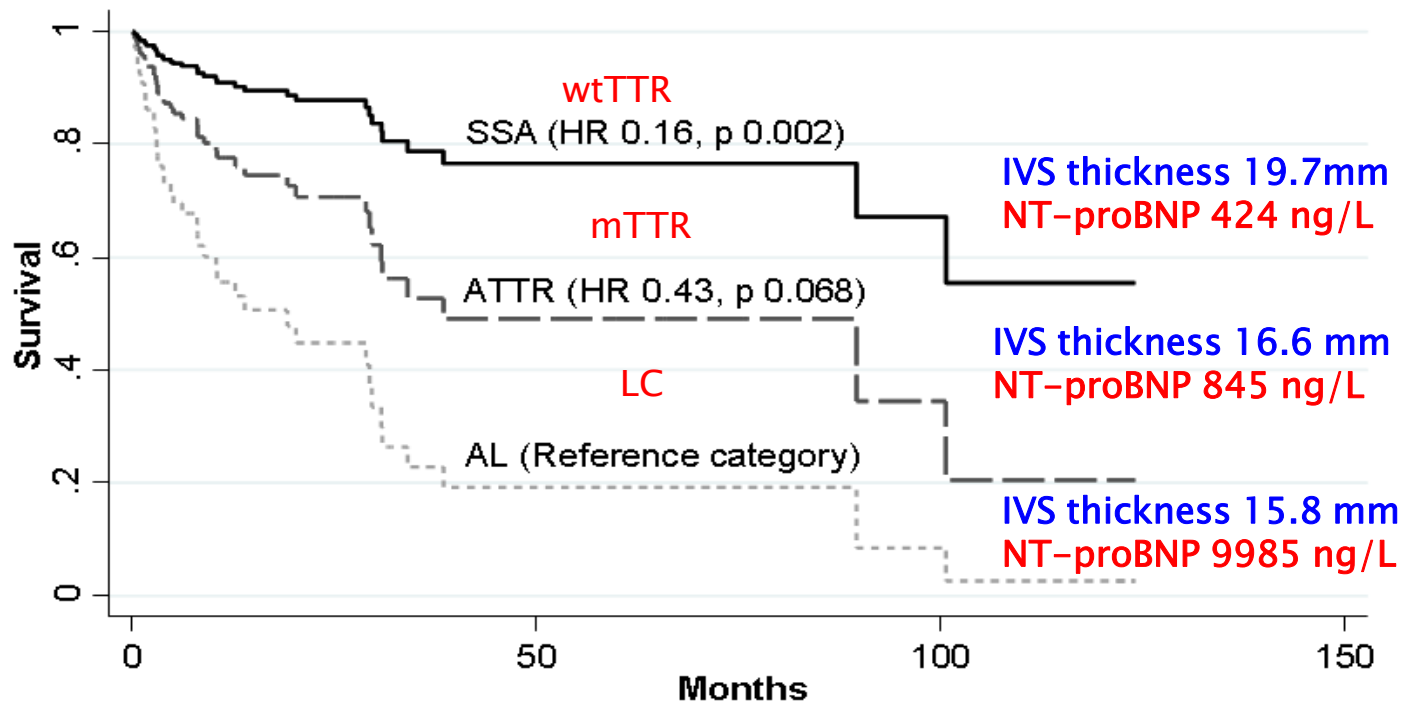


- Επώδυνη νευροπάθεια κυρίως των αισθητικών νεύρων
- Συμμετρική άπω κατανομή
- Συνοδεύεται από αυτόνομη νευροπάθεια στο 65% (ορθοστατική υπόταση, διάρροια, δυστονία κύστης – ακράτεια, ανικανότητα)
- Το ύψος της παραπρωτεΐνης μπορεί να είναι ελάχιστο



**What is AL amyloidosis.mp4**

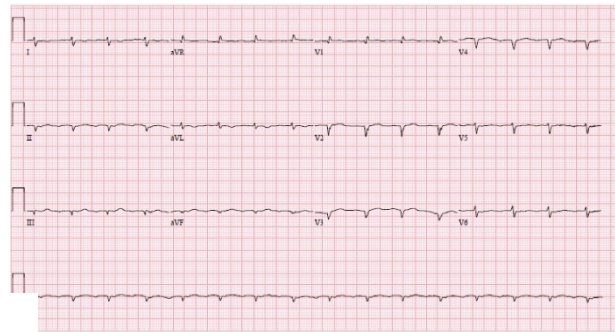
## Το είδος της πρόδρομης αμυλοειδογόνου πρωτεΐνης προσδιορίζει την ολική επιβίωση



Ο παθητικός περιορισμός της καρδιακής κινητικότητας που προκαλείται από την εναπόθεση των ινιδίων του αμυλοειδούς στο μυοκάρδιο δεν μπορεί να ερμηνεύσει την μεγάλη διαφορά στην ολική επιβίωση στην AL-αμυλοείδωση

# Τεκμηρίωση της διάγνωσης της μυοκαρδιακής αμυλοείδωσης

- ▶ Αξιολόγηση κλινικών ευρημάτων
- ▶ Υπόταση - δυσαυτονομία
- ▶ ΗΚΓ – πλήθος ευρημάτων
- ▶ Επίπεδα NT-proBNP και τροπονίνης ορού
  - NT-proBNP > 1800 pg/ml
  - Τροπονίνη > 0.025 ng/ml
- ▶ Απεικονιστικά ευρήματα
- ▶ Βιοψία μυοκαρδίου



- Χαμηλά δυναμικά ~ 50%
- Ψευδοέμφραγμα ~50%

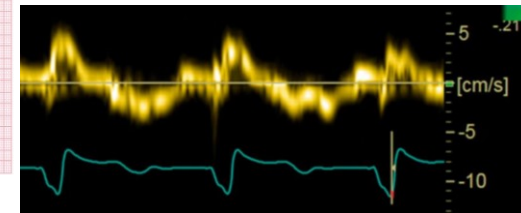
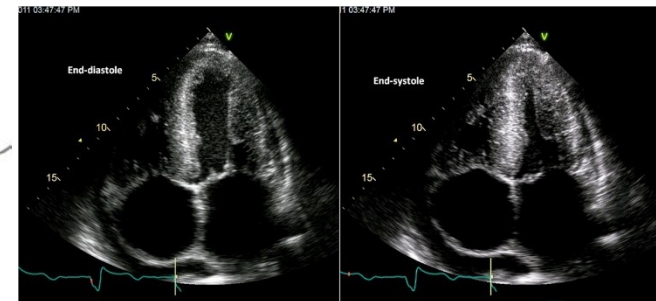
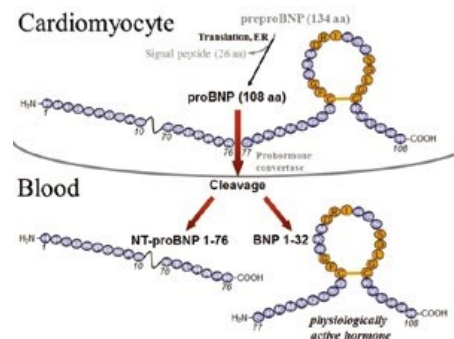


TABLE II. Staging of Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis

Score <sup>a</sup>	Median survival (Mo)
0	94.1
1	40.3
2	14.0
3	5.8

<sup>a</sup> Scores are calculated by assigning 1 point for each of the following: cardiac troponin T ≥ 0.025 ng/mL; N-terminal pro-brain natriuretic peptide ≥1,800 pg/mL; and difference between involved and uninvolved serum free light chain levels >180 mg/L.



## Άξονες της θεραπευτικής στρατηγικής

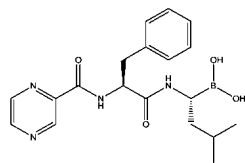
- ▶ Υποστηρικτική αγωγή ασθενούς και προσβεβλημένων ζωτικών οργάνων του
- ▶ Περιορισμός / εξάλειψη του φορτίου πλασματοκυττάρων => επιβράδυνση => αναστολή περαιτέρω παραγωγής αμυλοειδούς
- ▶ Θεραπεία συντήρησης και βραδύς καταβολισμός του εναποτεθειμένου αμυλοειδούς
- ▶ Θεραπεία απομάκρυνσης του εναποτεθειμένου αμυλοειδούς

## Υποστηρικτική αγωγή

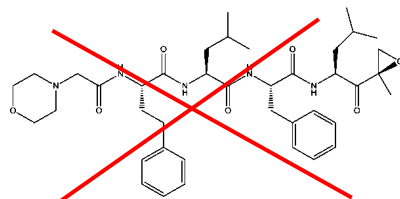
- Περιορισμός άλατος, διουρητικά, αντιαρρυθμικά κλπ
- Στενή συνεργασία με τον ειδικό / υπεύθυνο της κάθε προσβολής περιφερικού οργάνου
- Θεραπεία διορθώσιμων βλαβών (π.χ. σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα)
- Προφυλακτική αγωγή για λοιμώξεις, σχετιζόμενες με την ανοσοκαταστολή εκ της νόσου και εκ της θεραπείας
- Παρεντερική διατροφή όπου χρειάζεται
- Αναλγητικά σε νευριτιδικό άλγος ή οστική συμμετοχή
- Διφωσφωνικά (σπάνια χρειάζονται)

# Θεραπεία περιορισμού του νεοπλασματικού φορτίου

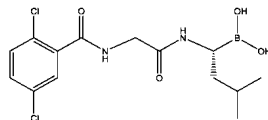
- **Δεν υπάρχει** αντιστοιχία βαρύτητας νόσου εξ αναποθέσεως και νεοπλασματικού πλασματοκυτταρικού φορτίου στον μυελό
- Οι θεραπευτικές επιλογές περιορίζονται ανάλογα με τον βαθμό βλάβης των ζωτικών οργάνων
- Οι αναστολείς πρωτεασώματος χρησιμοποιούνται με προσοχή λόγω δυνητικής νευροτοξικότητας (Bortezomib) ή καρδιοτοξικότητας (Carfilzomib)
- Το **ixazomib** δεν έχει αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες και ήδη αξιολογείται σε μελέτη φάσης II για υποτροπιάζουσα αμυλοείδωση



Bortezomib



Carfilzomib

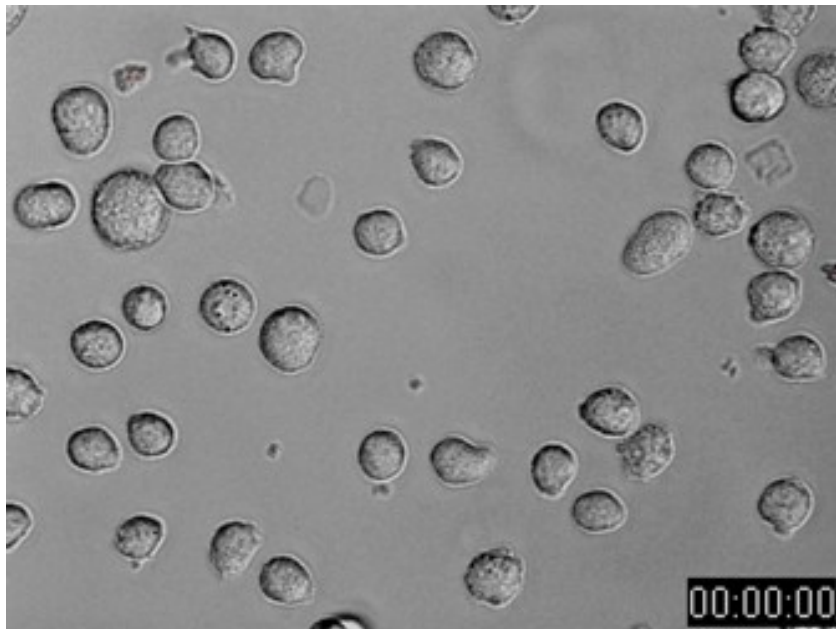


Ixazomib

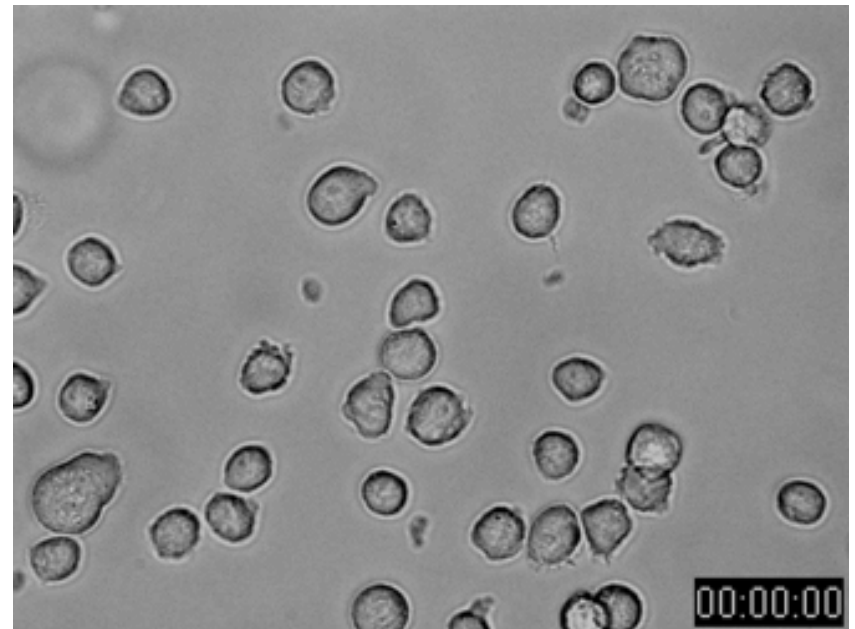


# mNEOD001 (2A4) Induces Phagocytosis of Light Chain Aggregates - Timelapse Video

mlgG2b (Control mAB)



2A4 (mNEOD001)



Human macrophage cell line