

Πολλαπλούν Μυέλωμα Παραπρωτεΐναιμίες

Αθηνά Νόρα Βύνιου

Καθηγήτρια Αιματολογίας ΕΚΠΑ

Αιματολογικό Τμήμα-Α΄ Παθολογική Κλινική

ΓΝΑ Λαϊκό

Δρύλλης Γεώργιος Αιματολόγος

Βιβλιογραφία: www.uptodate.com version 20.0

Updated 10/09/2018 και 11/18

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ

Πολλαπλούν Μυέλωμα

- Το Πολλαπλούν Μυέλωμα χαρακτηρίζεται από νεοπλασματικό πολλαπλασιασμό πλασματοκυττάρων που παράγουν μονοκλωνική παραπρωτεΐνη.
- Πολλαπλασιάζονται στον Μυελό
- Συχνά προκαλούν σκελετική προσβολή με οστεολυτικές εστίες ή οστεοπενία

Πολλαπλούν Μυέλωμα (2)

Υποπτευόμαστε το Πολλαπλούν Μυέλωμα όταν υπάρχει ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω κλινικά ευρήματα:

1. Σκελετικός πόνος με οστεολύσεις σε ακτινολογικό ή άλλο απεικονιστικό έλεγχο.
2. Αύξηση των ολικών πρωτεϊνών ορού και μονοκλωνική πρωτεΐνη στον ορό ή στα ούρα.
3. Ανεξήγητη αναιμία.
4. Συμπτωματική ή ασυμπτωματική υπερασβεστιαϊμία.
5. Νεφρική ανεπάρκεια ή νεφρωσικό σύνδρομο (πχ συνυπάρχουσα αμυλοείδωση-βλάβη από ελαφρές αλυσίδες).

Πολλαπλούν Μυέλωμα (3)

Η έγκαιρη διάγνωση συνεπάγεται καλύτερη αντιμετώπιση.

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ

Επιδημιολογία

- 1-2% όλων των καρκίνων
- Περίπου 17% των αιματολογικών νόσων
- Ετήσια: 4-5 περιπτώσεις/100.000

Στοιχεία από ΗΠΑ, Αγγλία, Ευρώπη

- Σταθερή συχνότητα από το 1940 έως τις αρχές του 21^{ου} αιώνα

Επιδημιολογία (2)

- Επισυμβαίνει σε όλες τις φυλές και σε όλα τα γεωγραφικά μήκη και πλάτη
- Αφροαμερικανοί και Αφρικανοί: 2-3 φορές συχνότερα στη λευκή φυλή
- Μικρότερη συχνότητα στην Ασιατική φυλή και στους Μεξικάνους
- Συχνότερα στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες

Επιδημιολογία (3)

Συνήθως νόσος των μεγαλύτερων ενηλίκων

Διάμεση ηλικία: 66 χρόνια

10% <50χρ.

2% <40χρ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ

Επιδημιολογία (4)

Μικρό ποσοστό -> Οικογενής κατανομή

3.7 φορές υψηλότερος κίνδυνος σε Α' Βαθμού συγγενή

Μελέτη σε 1675 ασθενείς και 5903 υγιείς μάρτυρες έδειξε ότι αν ανιχνευθεί μια συχνή τροποποίηση στον 3p22.1 ή στον 7p15.3 γενετικό τύπο, υπάρχει αυξημένη πιθανότητα εξέλιξης ΠΜ

Πιθανότητα <5% στον οικογενή κίνδυνο

Κλινικά ευρήματα

Οφείλονται

1. Στην διήθηση από τα πλασματοκύτταρα
2. Στην βλάβη των νεφρών από περίσσεια ελαφρών αλυσίδων

Κλινικά ευρήματα (2)

Σε 1027 ασθενείς από ένα ερευνητικό κέντρο βρέθηκαν:

- Αναιμία – 73%
- Οστικός πόνος – 58%
- Αυξημένη κρεατινίνη – 48%
- Κακουχία – 32%
- Υπερασβεστιαμία – 28%
- Σημαντική απώλεια βάρους – 24%

Παθογένεια

- Νεοπλασματική εξαλλαγή των μετά το βλαστικό κέντρο πλασματοκυττάρων
- Σωματικές μεταλλάξεις στη μεταβλητή περιοχή των γονιδίων των ανοσοσφαιρινών
- Οι μεταλλάξεις είναι “σημάδι” περάσματος από το βλαστικό κέντρο

Παθογένεια (2)

- Σωματικές μεταλλάξεις επισυμβαίνουν στα λεμφοκύτταρα που κυκλοφορούν μετά από το βλαστικό κέντρο, και είναι αντανάκλαση της διαδικασίας της αντιγονικής επιλογής.
- Μεταστροφή τάξης ανοσοσφαιρινών(Class switching) ανιχνεύεται στο IgG και IgA Πολλαπλούν Μυέλωμα, όχι στο IgM Πολλαπλούν Μυέλωμα

Παθογένεια (3)

Οι πρόδρομες μορφές είναι υπεύθυνες για τον πολλαπλασιασμό του νεοπλαστικού κλώνου.

Έχει προταθεί:

Πρόδρομα λεμφοκύτταρα -> Από λεμφαδένες -> Μυελό των οστών

Στον μυελό των οστών λόγω επιδράσεως του μικροπεριβάλλοντος γίνεται η τελική διαφοροποίηση

Παθογένεια (4)

Τις περισσότερες φορές προϋπάρχει MGUS (μονοκλωνική γαμμαπάθεια αγνώστου αιτιολογίας).

MGUS: αποτέλεσμα κυτταρογενετικών ανωμαλιών που συχνά είναι ανώμαλη ανταπόκριση των πλασματοκυττάρων σε αντιγονικό ερεθισμό με αποτέλεσμα νεοπλασματικό κλώνο.

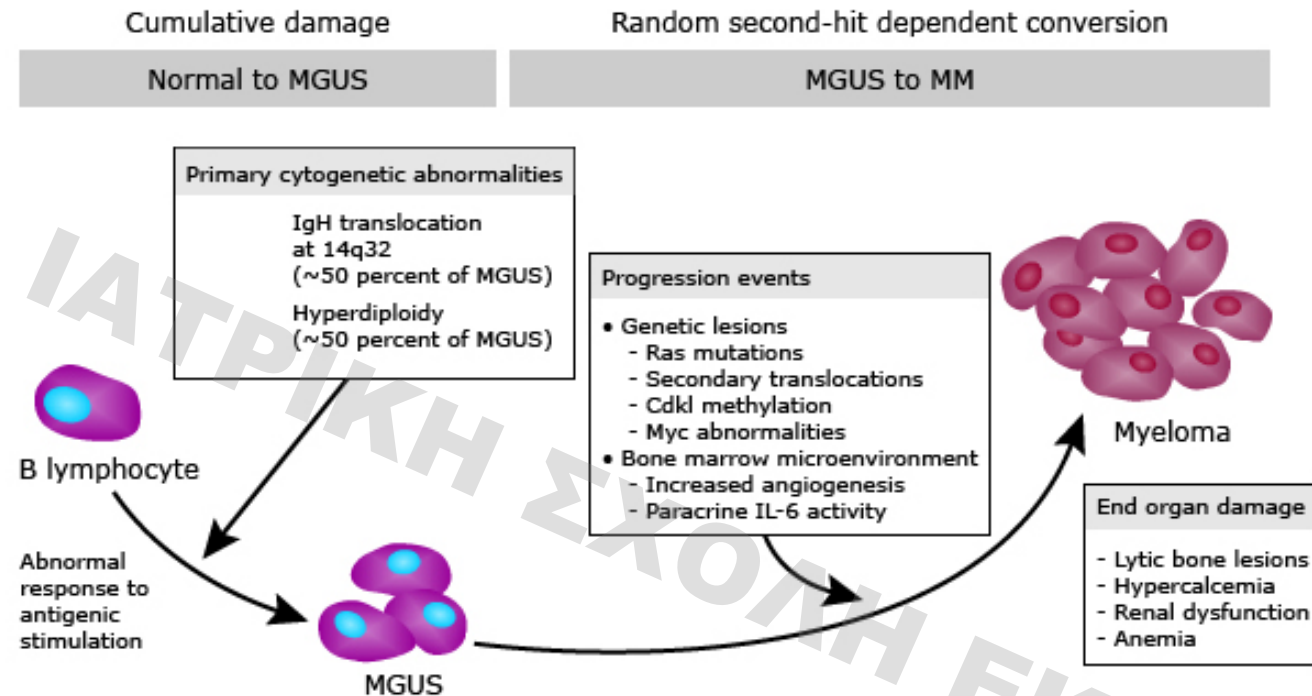
MGUS->ΠΜ

1. Επιπλέον γενετικές ανωμαλίες
2. Αλλαγές στο μικροπεριβάλλον μυελού των οστών

Σημείωση: Κλινικά αναγνωρίζεται το ενδιάμεσο ΠΜ που έχει ονομαστεί «έρπον ΠΜ»

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ

The pathogenesis of multiple myeloma



The pathogenesis of multiple myeloma (MM) is complex, but appears to follow a two-step model of progression. First, monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) develops as a result of genetic changes, some of which are thought to be the product of an abnormal response to antigenic stimulation. A second event, occurring at random rather than through cumulative damage, results in the accumulation of tumor cells and progression to MM. End organ damage is related to the infiltration of plasma cells into the bone or other organs or to kidney damage from excess light chains.

MGUS: monoclonal gammopathy of undetermined significance; MM: multiple myeloma.

Modified with permission from: Rajkumar SV. Prevention of progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. Clin Cancer Res 2009; 15:5606. Copyright © 2009 American Academy for Cancer Research.

MGUS-Παράγοντες Κινδύνου

- Γενετική προδιάθεση(εθνολογική-οικογενής)
- Ηλικία
- Ανοσοκαταστολή
- Περιβαλλοντικοί παράγοντες
- Ορμονικοί παράγοντες(άνδρες>γυναίκες)
- Χημικοί(βενζόλιο-εντομοκτόνα-οργανικοί διαλύτες)

MGUS-Κυτταρογενετικά

Η ανίχνευση εξαρτάται από την μέθοδο

Πχ. FISH, καρυότυπος, μελέτες γονιδιακής έκφρασης

40% εμπλέκεται η IgH περιοχή

40% γενετική αστάθεια(τρισωμίες)

10% μεταθέσεις + τρισωμίες

1. Πρωτογενής ανοσοαπάντηση -> σχηματισμός αντισωμάτων IgM
2. Ερεθισμός από το ίδιο αντιγόνο -> μεταστροφή τάξης ανοσοσφαιρινών(class switch) δηλαδή όταν τα γονίδια που κωδικοποιούν για τη μεταβλητή περιοχή των Ig βαρέων αλυσίδων(IgH) μεταστρέφονται από τα γονίδια που κωδικοποιούν για τη σταθερή περιοχή των IgM στα γονίδια για την σταθερή περιοχή των IgG ή IgA.
3. Δευτερογενής αντίδραση -> το αντίσωμα αλλάζει από IgM -> IgG ή IgA

Οι IgH – 14q32

Πιο συχνά γονιδιακές μεταθέσεις με

11q13 -> γονίδιο cyclin D1

6p21 -> γονίδιο cyclin D3

4p16.3

6q23

20q11

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ

Τα ογκογονίδια αυτά δίπλα στην περιοχή IgH έχουν σαν αποτέλεσμα:
Υπερέκφραση του ογκογονιδίου από την ρυθμιστική περιοχή των IgH
γονιδίων (promoters)

Τα προϊόντα -> μεταγραφικοί παράγοντες , υποδοχείς αυξητικών
παραγόντων, ρυθμιστές κυτταρικού κύκλου

Άγνωστοι οι μηχανισμοί που παρεμβαίνουν στον ανώμαλο πολλαπλασιασμό των πλασματοκυττάρων.

Έχουν βρεθεί στην επιφάνεια τους

1. Ανώμαλη έκφραση του τύπου των Toll-υποδοχέων
2. Υπερέκφραση των υποδοχέων IL-6

Toll-υποδοχείς: μόρια στην κυτταρική επιφάνεια που ανιχνεύουν και ανταποκρίνονται στη μικροβιακή λοίμωξη

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ

Ιντερλευκίνη-6 (IL-6): Πολλαπλασιασμός και επιβίωση φυσιολογικών και παθολογικών πλασματοκυττάρων παράγεται από το μικροπεριβάλλον του μυελού (BCL-xL, MCL-1, JAK/STAT κλπ)

Για να εξελιχτεί MGUS -> ΠΜ

Χρειάζεται το δεύτερο ερέθισμα (second-hit) το οποίο είναι τυχαίο γεγονός

1. Επιπλέον γενετικές αλλαγές(πχ 17p13 10%ΠΜ)
2. Αυξημένος κυτταρικός πολλαπλασιασμός λόγω βλάβης κυτταρικού κύκλου
3. Βλάβη μηχανισμού απόπτωσης
4. Αλλαγές στο μικροπεριβάλλον του μυελού (αγγειογέννεση κλπ)

Οστεολυτικές εστίες

Ανισορροπία μεταξύ της δραστηριότητας των οστεοκλαστών και οστεοβλαστών. Καταπίεση της οστεοβλαστικής δραστηριότητας.

Οστεολυτική δραστηριότητα: αύξηση έκφρασης RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) από τους οστεοβλάστες με ταυτόχρονη καταπίεση του υποδοχέα οστεοπροτεγερίνης (OPG).

Αύξηση RANKL/OPG πηλίκου -> αύξηση οστεοκλαστικής δραστηριότητας και απορρόφησης οστού

Υπερασβεστιαμία

Οφείλεται στην αύξηση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ

Νεφρική δυσλειτουργία

Συνήθως οφείλεται στις μονοκλωνικές ελαφρές αλυσίδες.

Σπανιότερα στις μονοκλωνικές βαρείες αλυσίδες ή σε ολόκληρο το μόριο της ανοσοσφαιρίνης

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ

Αναιμία

Διήθηση του μυελού

Διαταραχή μικροπεριβάλλοντος (χαμηλότερα νούμερα προγονικών κυττάρων)

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ

Κλωνική ετερογένεια – Ανταπόκριση στη θεραπεία

1. Ύπαρξη πολλών υποκλώνων πλασματοκυττάρων στη διάγνωση ΠΜ
2. Στην πορεία της νόσου επικρατεί ένας συγκεκριμένος
3. Με την θεραπεία μειώνεται αλλά στην υποτροπή ένας νέος κλώνος μπορεί να εμφανιστεί

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥ ΜΥΕΛΩΜΑΤΟΣ

1. **Αναιμία** (ορθόχρωμη, ορθοκυτταρική με $Hb \leq 12g/dl$)- σε 73% των ασθενών
2. **Οστικά άλγη** (ιδίως στη ράχη και στο στέρνο και λιγότερο συχνά στα άκρα) σε 58% των ασθενών- Ύπαρξη οστικών βλαβών ≥ 5 mm σε κάποιες περιπτώσεις εκτιμώμενες με ακτινογραφίες, CT, MRI
3. **Νεφρική νόσος** (Κρεατινίνη ορού > 2 mg / dL ή εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης < 40 mL / min) σε 48% των ασθενών
4. **Κούραση/ Γενικευμένη αδυναμία** σε 32% των ασθενών
5. **Υπερασβεστιαμία** (Ασβέστιο ορού $\geq 11,5$ mg / dL) σε 28% των ασθενών
6. **Απώλεια βάρους** σε 24% των ασθενών
7. **Νευρολογική συνδρομή-** Ριζίτιδα κυρίως θωρακικής ή οσφυοειρής μοίρας (η συμπίεση νωτιαίου μυελού εμφανίζεται σε ασθενείς με πλασματοκύττωμα, ενώ η περιφερική νευροπάθεια σε ασθενείς με αμυλοείδωση)
8. **Λοιμώξεις** (από *Streptococcus pneumoniae* και Gram(-) μικρόβια κυρίως)

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΕ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ-ΔΙΑΓΝΩΣΗ

**1) Κλωνικά πλασματοκύτταρα στο μυελό οστών
(IgM, IgA, ή IgG) $\geq 10\%$**

2) Βλάβη οργάνου με (1 ή παραπάνω):

Calcium (αυξημένο)

Renal failure (νεφρική ανεπάρκεια)

Anemia (αναιμία)

Bone lesions (οστικές βλάβες)

Τύπος μονοκλωνικής γαμμαπάθειας	Προ-κακοήθης κατάσταση χαμηλού κινδύνου (1 έως 2% ανά έτος)	Προ-κακοήθης κατάσταση υψηλού κινδύνου (10% ανά έτος)	Κακοήθεια
<p><u>IgG and IgA (non-IgM)</u> (σε αυτή την κατηγορία ανήκουν και οι σπάνιες περιπτώσεις IgD και IgE μονοκλωνικής γαμμαπάθειας που έχουν περιγραφεί)</p>	<p><u>Non-IgM MGUS</u> Όλα τα κριτήρια πρέπει να πληρούνται:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Μονοκλωνική πρωτεΐνη ορού <3 g / dL 2. Κλωνικά πλασματοκύτταρα στο μυελό οστών <10% 3. Απουσία βλάβης οργάνου όπως το CRAB που μπορεί να αποδοθεί σε πλασματοκυτταρική δυσκρασία και η απουσία βιοδεικτών ειδικών για ΠΜ 	<p><u>Smoldering (Υφέρπον) ΠΜ</u> Και τα 2 κριτήρια πρέπει να πληρούνται:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Μονοκλωνική πρωτεΐνη ορού (IgG ή IgA) ≥3 g / dL και/ή κλωνικά πλασματοκύτταρα στο μυελό οστών ≥10% 2. Απουσία βλάβης οργάνου όπως το CRAB που μπορεί να αποδοθεί σε πλασματοκυτταρική δυσκρασία και η απουσία βιοδεικτών ειδικών για ΠΜ 	<p><u>Πολλαπλούν Μυέλωμα</u> Κλωνικά πλασματοκύτταρα στο μυελό οστών ≥10% Συν ένα από τα ακόλουθα:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Στοιχεία βλάβης οργάνου που μπορούν να αποδοθούν σε πλασματοκυτταρική δυσκρασία (1 ή παραπάνω) όπως: <ul style="list-style-type: none"> • Ασβέστιο ορού ≥11,5 mg / dL • Κρεατινίνη ορού > 2 mg / dL ή εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης <40 mL / min • Αιμοσφαιρίνη > 2 g / dL κάτω από το κατώτερο όριο φυσιολογικού ή αιμοσφαιρίνη <10 g / dL • Λυτικές οστικές βλάβες ≥5 mm

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΔΥΣΚΡΑΣΙΩΝ (ΠΔ)

Μονοκλωνική Γαμμαπάθεια	Προ-κακοήθης κατάσταση χαμηλού κινδύνου (1 έως 2% ανά έτος)	Προ-κακοήθης κατάσταση υψηλού κινδύνου (10% ανά έτος)	Κακοήθεια	
<u>IgM</u>	<p><u>IgM MGUS</u></p> <p>Όλα τα κριτήρια πρέπει να πληρούνται:</p> <ol style="list-style-type: none"> Μονοκλωνική πρωτεΐνη ορού <3 g / dL Κλωνικά λεμφοπλασματοκύτταρα στο μυελό οστών <10% 	<p><u>Smoldering (Έρπον) ΠΜ</u></p> <p>Και τα δύο κριτήρια πρέπει να πληρούνται:</p> <ol style="list-style-type: none"> Μονοκλωνική πρωτεΐνη ορού <3 g / dL και/ή κλωνικά λεμφοπλασματοκύτταρα στο μυελό οστών ≥10% 	<p><u>Waldenstrom μακροσφαιριναιμία</u></p> <p>Όλα τα κριτήρια πρέπει να πληρούνται:</p> <ol style="list-style-type: none"> IgM μονοκλωνική γαμμαπάθεια (ανεξάρτητα από το μέγεθος της πρωτεΐνης M) 	<p><u>IgM Μυέλωμα</u></p> <p>Όλα τα κριτήρια πρέπει να πληρούνται:</p> <ol style="list-style-type: none"> Συμπτωματική μονοκλωνική ΠΔ που χαρακτηρίζεται από μονοκλωνική πρωτεΐνη IgM ορού

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΔΥΣΚΡΑΣΙΩΝ(ΠΔ)

Μονοκλωνική Γαμμαπάθεια	Προ-κακοήθης κατάσταση χαμηλού κινδύνου (1 έως 2% ανά έτος)	Προ-κακοήθης κατάσταση υψηλού κινδύνου (10% ανά έτος)	Κακοήθεια	
<u>IgM</u>	<u>IgM MGUS</u> 3. Απουσία βλάβης οργάνου, όπως η αναιμία, τα συστηματικά συμπτώματα, η υπεργλοιοότητα, η λεμφαδενοπάθεια ή η ηπατοσπληνομεγαλία που μπορούν να αποδοθούν σε υποκείμενη ΛΠ διαταραχή	<u>Smoldering (Έρπον) ΠΜ</u> 2. Απουσία βλάβης οργάνου, όπως η αναιμία, τα συστηματικά συμπτώματα, η υπεργλοιοότητα, η λεμφαδενοπάθεια ή η ηπατοσπληνομεγαλία που μπορούν να αποδοθούν σε υποκείμενη ΛΠ διαταραχή	<u>Waldenstrom μακροσφαιριναιμία</u> 2. $\geq 10\%$ ΛΠ διήθηση από μικρά λεμφοκύτταρα που εμφανίζουν τυπικό ανοσοφαινότυπο (π.χ. επιφανειακά IgM+, CD5+, CD10,CD19+,CD20+, CD23-)που αποκλείουν ικανοποιητικά άλλες ΛΠ διαταραχές	<u>IgM Μυέλωμα</u> 2. Παρουσία $\geq 10\%$ πλασματοκυττάρων σε ΟΜ βιοψία 3. Παρουσία λυτικών βλαβών των οστών που σχετίζονται με την υποκείμενη ΠΔ και / ή μετατόπιση t (11:14) σε FISH

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΔΥΣΚΡΑΣΙΩΝ

Τύπος μονοκλωνικής γαμμαπάθειας	Προ-κακοήθης κατάσταση χαμηλού κινδύνου (1 έως 2% ανά έτος)	Προ-κακοήθης κατάσταση υψηλού κινδύνου (10% ανά έτος)	Κακοήθεια
<p><u>Ελαφρές αλυσίδες</u></p>	<p><u>Ελαφριά αλυσίδα MGUS</u></p> <p>Όλα τα κριτήρια πρέπει να πληρούνται:</p> <ol style="list-style-type: none"> Μη φυσιολογική αναλογία FLC (<0,26 ή > 1,65) Αυξημένη κ FLC σε ασθενείς με αναλογία > 1,65 και αυξημένη λ FLC σε ασθενείς με αναλογία <0,26 	<p><u>Ιδιοπαθής πρωτεϊνουρία Bence Jones</u></p> <p>Όλα τα κριτήρια πρέπει να πληρούνται:</p> <ol style="list-style-type: none"> Μονοκλωνική πρωτεΐνη ούρων στην ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ούρων ≥ 500 mg/24h και/ή κλωνικά πλασματοκύτταρα Μυελού των οστών $\geq 10\%$ 	<p><u>Πολλαπλούν Μυέλωμα ελαφρών αλυσίδων</u></p> <p>Το ίδιο με το ΠΜ, εκτός από την ανίχνευση έκφρασης βαριάς αλυσίδας ανοσοσφαιρίνης κατά την ανοσοκαθήλωση</p>

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΔΥΣΚΡΑΣΙΩΝ

Τύπος μονοκλωνικής γαμμαπάθειας	Προ-κακοήθης κατάσταση χαμηλού κινδύνου (1 έως 2% ανά έτος)	Προ-κακοήθης κατάσταση υψηλού κινδύνου (10% ανά έτος)	Κακοήθεια
<p><u>Ελαφρές αλυσίδες</u></p>	<p><u>Ελαφριά αλυσίδα MGUS</u></p> <p>3. Καμία έκφραση βαριάς αλυσίδας ανοσοσφαιρίνης κατά την ανοσοκαθήλωση</p> <p>4. Κλωνικά πλασματοκύτταρα MO <10%</p> <p>5. Απουσία βλάβης οργάνου όπως CRAB που μπορεί να αποδοθεί σε ΠΔ</p>	<p><u>Ιδιοπαθής πρωτεϊνουρία Bence Jones</u></p> <p>2. Καμία έκφραση βαριάς αλυσίδας ανοσοσφαιρίνης κατά την ανοσοκαθήλωση</p> <p>3. Απουσία βλάβης οργάνου όπως CRAB που μπορεί να αποδοθεί σε ΠΔ</p>	<p><u>Πολλαπλούν Μυέλωμα ελαφρών αλυσίδων</u></p> <p>Σημείωση: Συμβατικά το IgM MGUS θεωρείται υποτύπος του MGUS, και παρόμοια η ΠΜ ελαφριών αλυσίδων θεωρείται υποτύπος του ΠΜ. Εκτός από την ειδική διάκριση, όταν οι όροι MGUS και ΠΜ χρησιμοποιούνται γενικά, περιλαμβάνουν IgM MGUS και ΠΜ ελαφριών αλυσίδων, αντίστοιχα</p>

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥ ΜΥΕΛΩΜΑΤΟΣ

- Είναι σημαντικό να διακρίνουμε το πολλαπλούν μυέλωμα τόσο από καλοήθεις καταστάσεις, που μπορεί να παρουσιαστούν με παρόμοιες εκδηλώσεις, όσο και από άλλες πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες, για τους σκοπούς της σωστής πρόγνωσης και της θεραπείας.
- Βέβαια, οι διαγνωστικές προσεγγίσεις σε ασθενείς με υπερασβεσταιμία ή οξεία νεφρική ανεπάρκεια χρειάζονται ξεχωριστή προσέγγιση.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥ ΜΥΕΛΩΜΑΤΟΣ

Οι κύριες καταστάσεις που πρέπει να ληφθούν υπόψη στη διαφορική διάγνωση του ΠΜ είναι:

- 1) Μονοκλωνική γαμμαπάθεια απροσδιόριστης σημασίας (MGUS),
- 2) Smoldering (υφέρπον) μυέλωμα,
- 3) Μακροσφαιριναιμία Waldenström,
- 4) Μονήρες πλασματοκύττωμα,
- 5) Πρωτογενής αμυλοείδωση (AL),
- 6) Σύνδρομο POEMS
- 7) Μεταστατικός καρκίνος

MGUS (Μονοκλωνική Γαμμαπάθεια Αδιευκρίνιστης Σημασίας)

	Ορισμός	Πρόοδος νόσου
Non-IgM Μονοκλωνική Γαμμαπάθεια Αδιευκρίνιστης Σημασίας	<ul style="list-style-type: none">Μονοκλωνική παραπρωτεΐνη ορού (τύπος non- IgM) <30 g / LΚλωνικά πασματοκύτταρα μυελού των οστών <10%Απουσία βλάβης οργάνου όπως η υπερασβεστιαίμια, η νεφρική ανεπάρκεια, η αναιμία και οι οστικές βλάβες (CRAB) ή η αμυλοείδωση που μπορεί να αποδοθεί στην διαταραχή πολλαπλασιασμού των πλασματοκυττάρων	Πολλαπλό μυέλωμα, μονήρες πλασματοκύττωμα, αμυλοείδωση (AL, AHL, AH)- ρυθμός προόδου νόσου 1% ανά έτος
IgM Μονοκλωνική Γαμμαπάθεια Αδιευκρίνιστης Σημασίας	<ul style="list-style-type: none">Μονοκλωνική παραπρωτεΐνη ορού IgM <30 g / LΛεμφοπλασμακυτταρική διήθηση μυελού των οστών <10%Δεν υπάρχουν ενδείξεις αναιμίας, συστηματικών συμπτωμάτων, υπεργλοιότητας, λεμφαδενοπάθειας, ηπατοσπληνομεγαλίας ή άλλης βλάβης οργάνου που μπορεί να αποδοθεί στην υποκείμενη λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή	Waldenström μακροσφαιριναιμία, Αμυλοείδωση (AL, AHL, AH)-ρυθμός προόδου νόσου 1,5% ανά έτος

MGUS (Μονοκλωνική Γαμμαπάθεια Αδιευκρίνησης Σημασίας)

<p>Μονοκλωνική Γαμμαπάθεια Αδιευκρίνησης Σημασίας ελαφρών αλύσων</p>	<p>ΟΡΙΣΜΟΣ</p> <ul style="list-style-type: none">• Μη φυσιολογική αναλογία FLC (<0,26 ή > 1,65)• Αυξημένη έκφραση της αντίστοιχης ελαφριάς αλυσίδας (αυξημένη κ FLC σε ασθενείς με αναλογία >1,65 και αυξημένη λ FLC σε ασθενείς με αναλογία <0,26)• Καμία έκφραση βαριάς αλυσίδας ανοσοσφαιρίνης κατά την ανοσοκαθήλωση• Απουσία βλάβης οργάνου όπως η υπερασβεστιαμία, η νεφρική ανεπάρκεια, η αναιμία και οι οστικές βλάβες (CRAB) ή η αμυλοείδωση που μπορεί να αποδοθεί στην διαταραχή πολλαπλασιασμού των πλασματοκυττάρων• Κλωνικά πλασματοκύτταρα μυελού των οστών <10%• Μονοκλωνική παραπρωτεΐνη ούρων <500 mg / 24 ώρες	<p>ΠΡΟΟΔΟΣ ΝΟΣΟΥ</p> <p>Πολλαπλό μύελωμα ελαφρών αλύσων, Αμυλοείδωση ελαφράς αλύσου ανοσοσφαιρινών</p> <p>Ρυθμός προόδου νόσου: 0,3%</p>
---	---	---

Μονήρες Πλασματοκύττωμα

	Ορισμός	Πρόοδος νόσου
Μονήρες πλασματοκύττωμα	<ul style="list-style-type: none">Αποδεδειγμένη με βιοψία μονήρης βλάβη οστού ή μαλακού ιστού με ενδείξεις κλωνικών πλασματοκυττάρωνΦυσιολογικός μυελός των οστών χωρίς ενδείξεις πλασματοκυττάρωνΦυσιολογικός οστικός έλεγχος και μαγνητική τομογραφία (ή CT) της σπονδυλικής στήλης και της πυέλου (εκτός από την πρωταρχική μονήρη βλάβη)Απουσία βλάβης οργάνου όπως η υπερασβεστιαμία, η νεφρική ανεπάρκεια, η αναιμία ή οι αλλοιώσεις των οστών (CRAB) που μπορεί να αποδοθεί σε μια ΛΠ διαταραχή	Πολλαπλούν Μυέλωμα (περίπου 10% εντός 3ετίας)
Μονήρες πλασματοκύττωμα με ελάχιστη διήθηση μυελού οστών	<ul style="list-style-type: none">Αποδεδειγμένη με βιοψία μονήρης βλάβη οστού ή μαλακού ιστού με ενδείξεις κλωνικών πλασματοκυττάρωνΚλωνικά πλασματοκύτταρα στον μυελό των οστών <10% (πάνω από 10% θεωρείται πολλαπλούν μυέλωμα)Φυσιολογικός οστικός έλεγχος και μαγνητική τομογραφία (ή CT) της σπονδυλικής στήλης και της πυέλου (εκτός από την πρωταρχική μονήρη βλάβη)Απουσία βλάβης οργάνου όπως η υπερασβεστιαμία, η νεφρική ανεπάρκεια, η αναιμία ή οι αλλοιώσεις των οστών (CRAB) που μπορεί να αποδοθεί σε μια ΛΠ διαταραχή	Πολλαπλούν Μυέλωμα (60% οστική βλάβη και 20% βλάβη μαλκών μορίων εντός 3ετίας)

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ROEMS

1. Πολυνευροπάθεια
2. Μονοκλωνική πλασματοκυτταρική διαταραχή (σχεδόν πάντα λάμδα)
3. Οποιοδήποτε από τα ακόλουθα τρία βασικά (μείζονα) κριτήρια:
 - Σκληρωτικές βλάβες των οστών
 - Νόσος του Castleman
 - Αυξημένα επίπεδα VEGFA
4. Οποιοδήποτε από τα ακόλουθα έξι ελάσσονα κριτήρια:
 - Οργανομεγαλία (σπληνομεγαλία, ηπατομεγαλία ή λεμφαδενοπάθεια)
 - Υπερφόρτωση εξωαγγειακού όγκου (οίδημα, υπεζωκοτική συλλογή ή ασκίτης)
 - Ενδοκρινοπάθεια (επινεφριδίων, θυρεοειδούς, υπόφυσης, γοναδικής, παραθυρεοειδούς, παγκρέατος, αλλά όχι υποθυρεοειδισμός ή σακχαρώδης διαβήτης)
 - Μεταβολές στο δέρμα (π.χ υπερχρωματισμός)
 - Οίδημα οπτικής θηλής
 - Θρομβοκυττάρωση /πολυκυτταραιμία

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ AL ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ

	Ορισμός	Πρόδος νόσου
Συστηματική AL αμυλοείδωση (οι ασθενείς με AL αμυλοείδωση που πληρούν επίσης κριτήρια για πολλαπλό μύελωμα θεωρούνται ότι έχουν αμφότερες τις ασθένειες)	<ul style="list-style-type: none">• Παρουσία συστηματικού συνδρόμου που σχετίζεται με ύπαρξη αμυλοειδούς (π.χ. νεφρική, ηπατική, καρδιακή, γαστρεντερική νόσος ή συμμετοχή περιφερικού νεύρου)• Θετική χρώση αμυλοειδούς με ερυθρό του Κονγκό σε οποιονδήποτε ιστό (π.χ., αναρρόφηση λίπους, μυελό των οστών ή βιοψία οργάνου)• Ενδείξεις ότι το αμυλοειδές σχετίζεται με την ελαφριά αλυσίδα που εντοπίζεται με άμεση εξέταση του αμυλοειδούς με χρήση πρωτεϊνικής ανάλυσης με βάση τη φασματομετρία μάζας ή με ανοσοηλεκτρονική μικροσκόπηση• Ενδείξεις μονοκλωνικής πλασματοκυτταρικής διαταραχής (μονοκλωνική παραπρωτεΐνη ορού ή ούρων, μη φυσιολογική αναλογία ελεύθερης ελαφρών αλύσων ή κλωνικά πλασματοκύτταρα στον μυελό των οστών)	Κάποιοι ασθενείς μπορεί μελλοντικά να εκδηλώσουν πολλαπλούν μύελωμα

Ευχαριστώ πολύ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ