



«Άνδρας 68 ετών με οξεία νεφρική
ανεπάρκεια, αιμολυτική αναιμία και
μονοκλωνική γαμμαπάθεια»

ειδικευόμενος ιατρός
ΔΙΑΚΑΝΤΩΝΗΣ ΑΝΤΩΝΙΟΣ
Ε Παθολογικό τμήμα

Διευθυντής ιατρός κ.Κουτσουβέλης Ιωάννης

Ασθενής 69 ετών διακομίσθηκε από περιφερικό νοσοκομείο όπου μετέβη λόγω μακροσκοπικής αιματουρίας.

Από μηνός σε τυχαίο εργαστηριακό έλεγχο είχε διαπιστωθεί ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία και ήπια επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (Cr:1.3 mg/dl)

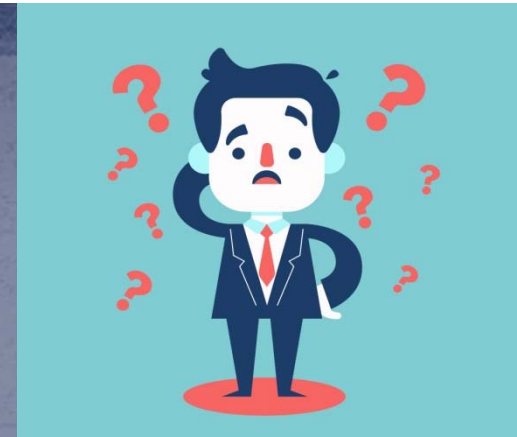
OMB->αύξηση ερυθράς σειράς

- Οξεία νεφρική βλάβη
- Αιμολυτική αναιμία
- Η/Φ ορού και ούρων->Μονοκλωνική γαμμαπάθεια



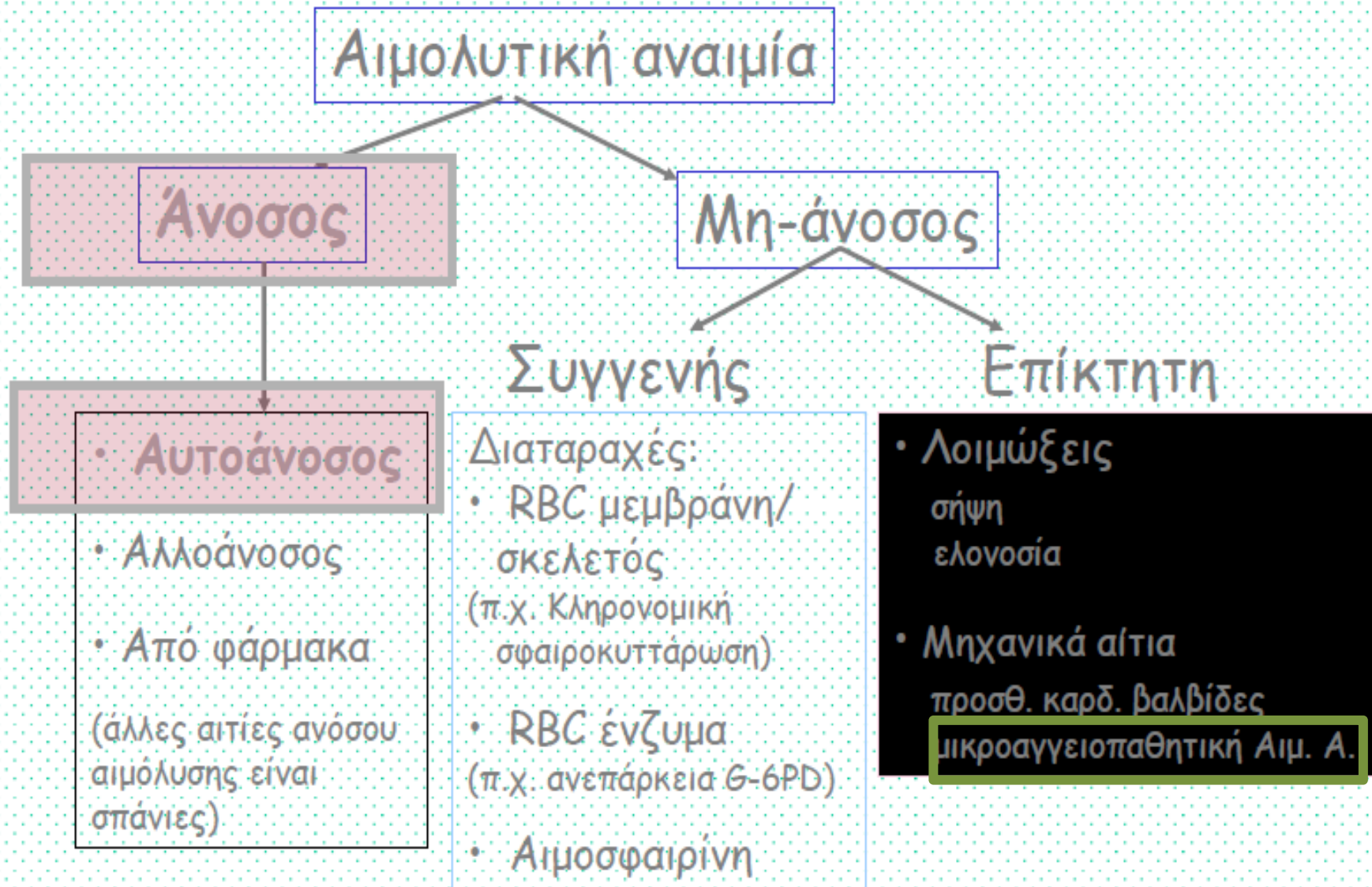
αυξημένη τιμή έμμεσης χολερυθρίνης,LDH, παρουσία 20 σχιστοκυττάρων κοπ Αιμολυτική αναιμία με αρνητική άμεση Coombs -> **μη άνοση αιμολυτική αναιμία**

Διαφορική διάγνωση



- Ασθενής με μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία
- Νεφρική βλάβη
- Μονοκλωνική γαμμαπάθεια

Διαγνωστική προσέγγιση



Μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία

- Ο όρος «μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία (ΜΑΑ)» αποδίδεται σε μη ανοσολογικής αρχής αιμολυτική αναιμία, που προκαλείται από τον κατακερματισμού των ερυθροκυττάρων, λόγω δυσχέρειας στο πέρασμά τους μέσα από αποφραγμένα ή στενωμένα αγγεία της μικροκυκλοφορίας
- Τυπικά απαντάται σε καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (ΤΜΑ)

Ταξινόμηση μικροαγγειοπαθητικών αιμολυτικών αναιμιών

- Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP)
- Αιμολυτικό-ουραιμικό σύνδρομο (HUS)
- Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
- Αιμόλυση από βλάβη καρδιακής βαλβίδας
- Προεκλαμψία, εκλαμψία, σύνδρομο HELLP
- Κακοήθης υπέρταση
- ΜΑΑ μετά από μεταμόσχευση
- Αυτοάνοσα νοσήματα
- Κακοήθη Νοσήματα

Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (ΤΤΡ)

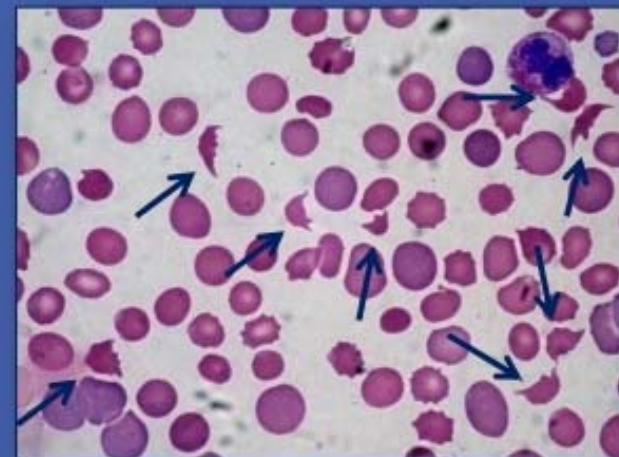
Πρωτοπεριγράφηκε το 1924 από τον Moschowitz

Επίπτωση 3.7/εκατομύριο πληθυσμού

ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΚΗ ΠΟΡΦΥΡΑ (ΤΤΡ)

- **Οξεία απειλητική για τη ζωή** θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια
- Μέση ηλικία διάγνωσης 40έτη (85% ιδιοπαθές)
- Ανήκει στο μικροαγγειοπαθητικό αιμολυτικό σύνδρομο
- Οφείλεται στην ανεπάρκεια της μεταλλοπρωτεΐνης ADAMTS-13
- Επιβεβαίωση διάγνωσης: ενεργότητα της ADAMTS-13
- Μόνο 20-30% των ασθενών εμφανίζει την κλασική 5αδα
- **Χρήζει άμεσης αναγνώρισης και έναρξης θεραπείας** (πλασμαφαίρεση και FFP)
- Θνητότητα: >90% χωρίς αγωγή, FFP ~25%, πλασμαφαίρεση 10-15%
- **Υποπτα για τη διάγνωση:**

Σχιστοκύτταρα
Βαριά θρομβοπενία
($<20 \times 10^3/\mu\text{L}$)
Αιμολυτική αναιμία
Έλεγχος πηκτικότητας: κφ



Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP)

- ❑ Κληρονομική (Upshaw-Schulman syndrome: USS)
- ❑ Ιδιοπαθής
- ❑ Δευτεροπαθής:
 - Φαρμακευτική (Αντισταθμιστικά-του τύπου της τικλοπιδίνης και σπανιότερα της κλοπιδογρέλης,καπεσιταβίνη)
 - HIV (η συσχέτιση με τον ιό HIV παραμένει αντιφατική και ερμηνεύεται αιτιοπαθογενετικά στα πλαίσια της γνωστής υπερδραστηριότητας που εμφανίζει η χυμική ανοσία στους ασθενείς αυτούς)
 - Κύηση – Λοχεία (τους τελευταίους μήνες της κύησης ή την περίοδο της λοχείας)
 - Αυτοάνοσα νοσήματα (ΣΕΛ, Σκληρόδερμα, Αντιφωσφολιπιδικό Σ.)

Παθοφυσιολογία Επίκτητης ΤΤΡ

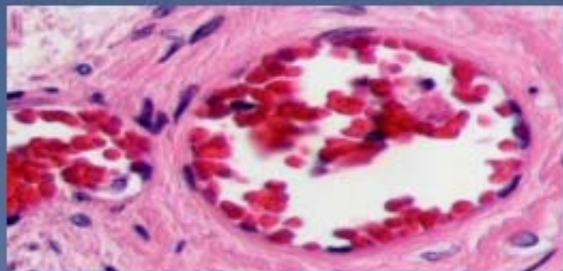
Βλάβη ενδοθηλίου (από τοξίνες, ιούς, αυτοαντισώματα, φάρμακα)

↓
Απελευθέρωση πολύ μεγάλου ΜΒ πολυμερών του παράγοντα vWF (ULvWF)

↓
Αυξημένη ενδαγγειακή συσσώρευση αιμοπεταλίων στο σημείο της βλάβης

↓
ΘΡΟΜΒΩΣΗ

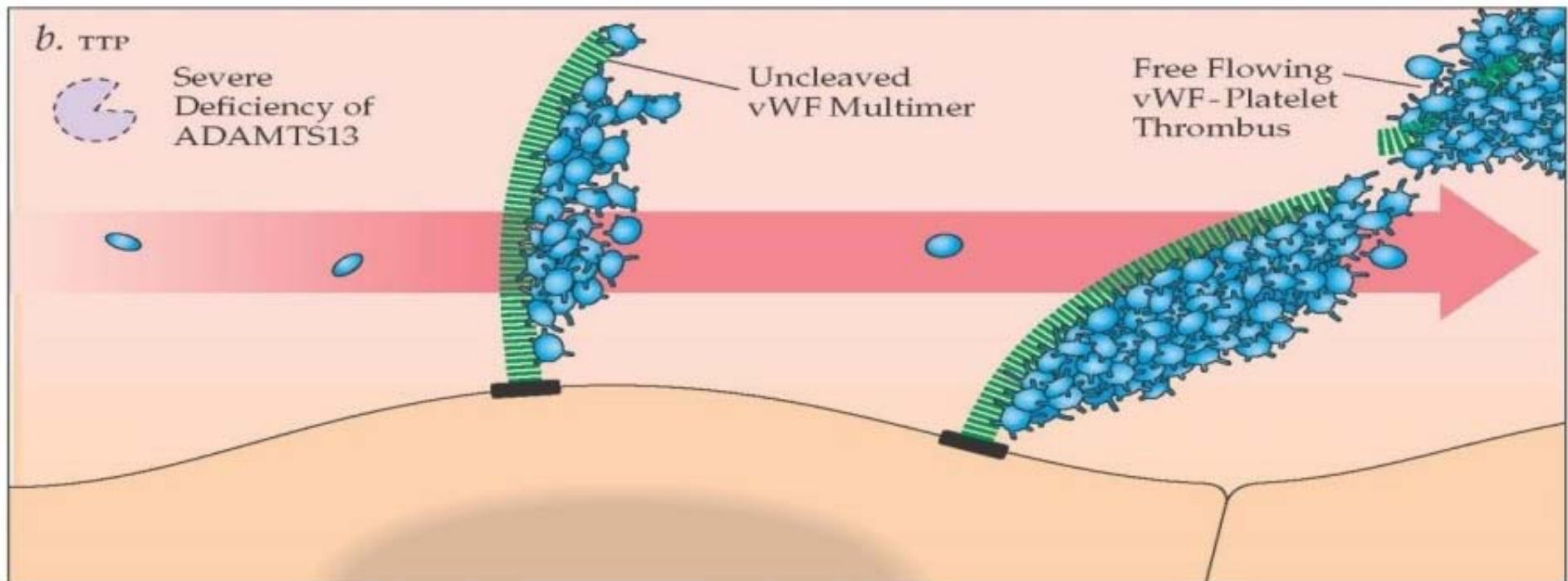
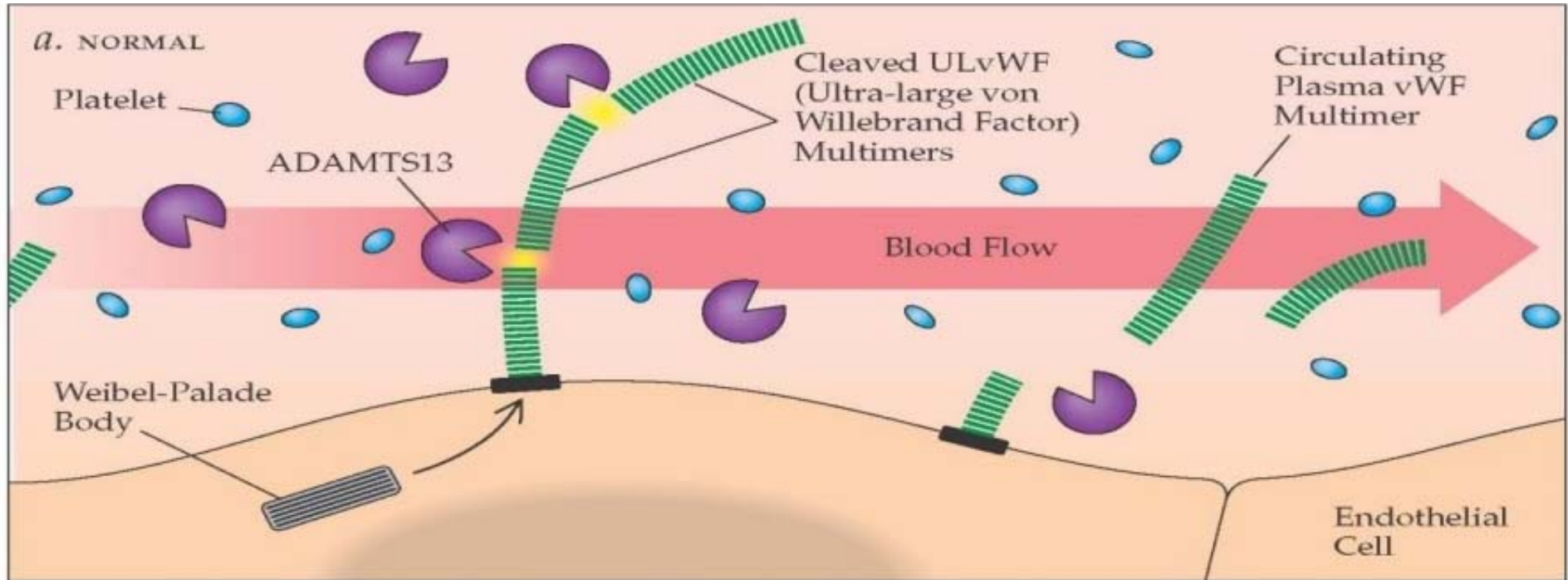
↓
Εναποθέσεις διάσπαρτων θρόμβων σε ζωτικά όργανα



↓
ΒΑΡΙΑ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ

↓
Δευτεροπαθής **ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΙΜΟΛΥΣΗ** (κατακερματισμός ερυθροκυττάρων κατά την διέλευσή τους από μερικώς αποφραγμένα αρτηρίδια & τριχοειδή)

←
ανεπάρκεια της
μεταλλοπρωτεάσης
ADAMTS - 13



ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΤΡ ΚΛΑΣΣΙΚΗ 5ΑΔΑ

Κεφαλαλγία, δυσαρθρία, διαταραχές όρασης, αφασία, ημιπάρεση, μεταβολές επιπέδου συνείδησης (αφαίρεση, σύγχυση, λήθαργος, κώμα) εκδηλώσεις πολυεστιακές βραχείας διάρκειας, υποτροπιάζουσες, χωρίς υπολειμματικές βλάβες μετά την ύφεση

● Μικροαγγειοπαθητική Αιμολυτική Αναιμία

Μόνο 20-30% των ασθενών εμφανίζει την κλασσική 5αδα

Αναιμία, ↑ΔΕΚ, ↑LDH, έμμεση υπερχολερυθριναιμία, σχιστοκύτταρα, σφαιροκύτταρα ↓απποσφαιρινών, άμεση Coombs(-)

● Νευρολογικές διαταραχές λόγω μικροθρομβώσεων

αιμορραγία αμφιβληστροειδούς επιστάξεις, ουλορραγία, αιματουρία, αιμορραγία πεπτικού, μηνορραγία, αιμοπτώσεις

Πρωτεϊνουρία, αιματουρία, επιβάρυνση νεφρικής λειτουργίας, νεφρική ανεπάρκεια (σπανίως)

● Νεφρική βλάβη

● Πυρετός

Η ύπαρξη ή όχι νευρολογικών διαταραχών δεν αποτελεί αυστηρό κριτήριο υπέρ της διάγνωσης ΤΤΡ

Ειδικά εργαστηριακά ευρήματα TTP

- ❖ Μέτρηση λειτουργικότητας ADAMTS-13
- ❖ Μέτρηση τίτλου ανασταλτών ADAMTS-13
- ❖ Προσδιορισμός ασυνήθως μεγάλων πολυμερών vWF (ULvWF) συνήθως δεν ανιχνεύονται κατά την οξεία φάση
- ❖ **Οστεομυελική βιοψία:** θρόμβοι υαλίνης στα μικρά αγγεία (εύρημα που επιβεβαιώνει την διάγνωση στο 50% των ασθενών)
- ❖ **Ευρήματα νεφρικής ανεπάρκειας**
 - αιματουρία μικροσκοπική ή μακροσκοπική
 - ουραιμία
 - ↑ κρεατινίνη ορού
- ❖ **CT εγκεφάλου:** χαρακτηριστικές σικτές βλάβ

Στον δικό μας ασθενή :
Αιματουρία
Νεφρική βλάβη
Θρομβοπενία
Αιμολυτική αναιμία
**η δραστικότητα
ADAMTS-13**
διαπιστώθηκε εντός
φυσιολογικών ορίων

Ταξινόμηση μικροαγγειοπαθητικών αιμολυτικών αναιμιών

- ~~Θρομβωτική θρομβοκυτταροπόρφυρα (TTP)~~
- Αιμολυτικό-ουραιμικό σύνδρομο (HUS)
- Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
- Αιμόλυση από βλάβη καρδιακής βαλβίδας
- Προεκλαμψία, εκλαμψία, σύνδρομο HELLP
- Κακοήθης υπέρταση
- ΜΑΑ μετά από μεταμόσχευση
- Αυτοάνοσα νοσήματα
- Κακοήθη Νοσήματα

Αιμολυτικό-ουραιμικό σύνδρομο (ΑΟΣ)

- ❑ Τυπικό σχετιζόμενο με διάρροια
- ❑ Άτυπο μη σχετιζόμενο με διάρροια
- Χαρακτηρίζεται από μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία και νεφρική ανεπάρκεια
- Σε μερικές περιπτώσεις συνυπάρχουν και νευρολογικές εκδηλώσεις

Τυπικό ΑΟΣ

Παθογένεια :

- Παρατηρείται κυρίως σε παιδιά και λιγότερο συχνά σε ενηλίκους
- Ακολουθεί συνήθως επεισόδια αιμορραγικής κολίτιδας, ιδιαίτερα από *Escherichia coli* οροτύπου O157:H7 (EHEC), το οποίο παράγει τοξίνη τύπου Shiga ή από στελέχη *Shigella dysenteriae* που παράγουν τις τοξίνες Shiga τύπου 1 και 2
- STEC-HUS (ενίοτε αναφέρεται ως D+ HUS).

Στον δικό μας ασθενή..

- Δεν αναφέρθηκαν διαρροϊκές κενώσεις στο ιστορικό του ασθενούς και δεν διαπιστώθηκε παρουσία Shiga toxin στον έλεγχο κοπράνων που θα οδηγούσαν στη διάγνωση του τυπικού ουραιμικού αιμολυτικού συνδρόμου από Shiga toxin

ΑΤΥΠΟ HUS (aHUS)

- Το aHUS είναι μια μορφή HUS (αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο), η οποία στα παιδιά αντιπροσωπεύει μόλις 5–10% των περιπτώσεων, ενώ στους περισσότερους **ενήλικους** ασθενείς με HUS αποτελεί τη συνήθη μορφή του (δηλαδή aHUS)

- Το aHUS μπορεί να είναι σποραδικό ή οικογενές και δεν φαίνεται να ποικίλλει ανά φυλή, φύλο ή γεωγραφική περιοχή.
- Οικογενές (5-10% των περιπτώσεων) από ανεπάρκεια ή δυσλειτουργία του ανασταλτικού παράγοντα H στην κινητοποίηση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος
- Επίπτωση 1–9:1 εκατομμύριο

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

- Το aHUS επάγεται από τη χρόνια, μη ελεγχόμενη ενεργοποίηση του συμπληρώματος που οδηγεί σε βλάβη του ενδοθηλίου και βλάβη τελικών οργάνων.
- Υπό κανονικές συνθήκες, το σύστημα συμπληρώματος είναι σε μεγάλο βαθμό αυτορρυθμιζόμενο από ορισμένες πρωτεΐνες που ελέγχουν τις καταστροφικές επιδράσεις του
- Στο aHUS η ρύθμιση αυτή παρεμποδίζεται, κυρίως λόγω μεταλλάξεων στις ρυθμιστικές πρωτεΐνες του συμπληρώματος ή λόγω ύπαρξης **αντισωμάτων έναντι αυτών**

ΣΥΣΤΗΜΑ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ

- Αποτελείται από 3 διαφορετικές οδούς: την κλασική οδό, την οδό λεκτίνης και την εναλλακτική οδό. Ενώ οι δύο πρώτες οδοί προκύπτουν ως αποτέλεσμα ανοσοσυμπλέγματος ή δέσμευσης μικροοργανισμών, αντίστοιχα, η εναλλακτική οδός είναι συνεχώς ενεργή, συνεπώς προκαλεί μια διαρκή επαγωγή του κυτταρολυτικού συμπλέγματος προσβολής της μεμβράνης (MAC).

- Οι γενετικές μεταλλάξεις των πρωτεϊνών ρύθμισης του συμπληρώματος (π.χ. CFH, CFB, CFI, MCP, CFHR 1/3 και θρομβομοντουλίνη) διαταράσσουν την ευαίσθητη ισορροπία της οδού του συμπληρώματος στο aHUS
- Η συνεχής, μη ελεγχόμενη ενεργοποίηση του συμπληρώματος έχει ως αποτέλεσμα τη βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων
- Η επακόλουθη συνεχής ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και των λευκών αιμοσφαιρίων προκαλεί TMA και, στη συνέχεια, ισχαιμία, φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων που εξελίσσεται σε μη αναστρέψιμη ιστική βλάβη, πολυοργανική ανεπάρκεια και, συχνά, θάνατο

Κλινική εικόνα

- Το aHUS συχνά εμφανίζει μη ειδικά συμπτώματα, όπως κακουχία και κόπωση.
- Περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς παρουσιάζουν νεφρική βλάβη (αύξηση της κρεατινίνης ολιγουρία, οίδημα, υπέρταση, μείωση του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR) ή πρωτεϊνουρία)

Ταξινόμηση μικροαγγειοπαθητικών αιμολυτικών αναιμιών

- ~~Θρομβωτική θρομβοκυτταροπόρφυρα (TTP)~~
- Αιμολυτικό-ουραιμικό σύνδρομο (aHUS)
- Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
- Αιμόλυση από βλάβη καρδιακής βαλβίδας
- Προεκλαμψία, εκλαμψία, σύνδρομο HELLP
- Κακοήθης υπέρταση
- ΜΑΑ μετά από μεταμόσχευση
- Αυτοάνοσα νοσήματα
- Κακοήθη Νοσήματα

Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη

- Συστηματική θρομβοαιμορραγική διαταραχή η οποία παρατηρείται σε ορισμένες κλινικές καταστάσεις και έχει εργαστηριακά ευρήματα ενεργοποίησης του προπηκτικού μηχανισμού, του ινωδολυτικού συστήματος, κατανάλωσης των φυσικών ανασταλτών της πήξης και στοιχεία βλάβης ή ανεπάρκειας ζωτικών οργάνων
- Ευρύ φάσμα εκδηλώσεων: υποξεία μέχρι κεραυνοβόλος μορφή

Εργαστηριακά ευρήματα ΔΕΠ

- Παράταση PT και aPTT
- Μείωση ινωδογόνου
- Θρομβοπενία
- Αύξηση των D-Dimers

Ο δικό μας ασθενής:
INR: 1 ,PLTs: 32.000,
APTT 33.3 , PTsec 12.3
FIB: 366mg/dL

Ταξινόμηση μικροαγγειοπαθητικών αιμολυτικών αναιμιών

- ~~Θρομβωτικό-θρομβοκυτταροπορφύρα (TTP)~~
- Αιμολυτικό-ουραιμικό σύνδρομο (HUS)
- Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη
- Αιμόλυση από βλάβη καρδιακής βαλβίδας
- Προεκλαμψία, εκλαμψία, σύνδρομο HELLP
- Κακοήθης υπέρταση
- ΜΑΑ μετά από μεταμόσχευση
- Αυτοάνοσα νοσήματα
- Κακοήθη Νοσήματα

Ταξινόμηση μικροαγγειοπαθητικών αιμολυτικών αναιμιών


- Θρομβωτική θρομβοκυτταροπόρφυρα (TTP)
- Αιμολυτικό-ουραιμικό σύνδρομο (HUS)
- Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη
- Αιμόλυση από ανοσοποιητική βαλβίδα
- Προεκλαμψία > σύνδρομο HELLP
- Κακοήθης υπέρταση
- ΜΑΑ μετά από μεταμόσχευση
- Αυτοάνοσα νοσήματα
- Κακοήθη Νοσήματα

Κακοήθης υπέρταση

- Ιδιοπαθής
- Φαρμακευτική (bevacizumab)

ΑΠ: 130/80 mmHg

Αυτοάνοσα νοσήματα

- ❑ ΣΕΛ  ANA αρνητικά
- ❑ Αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο {παρουσία αντισωμάτων IgG και IgM αντικαρδιολιπίνης και αντισωμάτων IgG και IgM για την β₂-γλυκοπρωτεΐνη 1 (anti β₂-GP₁),
αντιπηκτικού του λύκου (lupus anticoagulant, LA)
+ θρομβοεμβολική νόσος
- ❑ Σκληρόδερμα

Στον δικό μας ασθενή ?
anti β₂-GP₁, αντισώματα
αντικαρδιολιπίνης ,
αντιπηκτικού του
λύκου, θρομβοεμβολική νόσος

- (C) **Calcinosis** (ασβέστωση): Κατακρήμιση ασβεστίου στους συνδετικούς ιστούς που ανιχνεύεται με ακτίνες Χ. Συνήθως βρίσκεται στα δάκτυλα, τα χέρια, το πρόσωπο, τον κορμό και στο δέρμα πάνω από τους αγκώνες και τα γόνατα. Όταν οι καταθέσεις ασβεστίου σπάσουν μέσω του δέρματος, προκύπτουν επώδυνα έλκη

- (R) **Φαινόμενο Reynaud**: Παθολογική κατάσταση κατά την οποία τα μικρά αιμοφόρα αγγεία των χεριών και/ή ποδιών αντιδρούν παθολογικά στο κρύο ή άγχος και γίνονται άσπρα αφού σταματήσει η ροή του αίματος, ενώ στη συνέχεια μπλε. Καθώς επιστρέφει η ροή του αίματος γίνονται κόκκινα. Οι ιστοί μπορούν να υποστούν βλάβες με αποτέλεσμα τη δημιουργία ουλών ή ακόμα και γάγγραινας

- (E) **Esophageal dysfunction** (δυσλειτουργία οισοφάγου): Οφείλεται στην έλλειψη φυσιολογικής λειτουργίας των λείων μυών του οισοφάγου. Το αποτέλεσμα για τον ανώτερο οισοφάγο είναι η δυσκολία κατανάλωσης φαγητού, ενώ για τον κατώτερο χρόνια καούρα ή φλεγμονή

- (S) **Sclerodactyly** (σκληροδακτυλία): Παχύ και σφικτό δέρμα στα δάκτυλα, που προκύπτει από τις καταθέσεις κολλαγόνου στα άνω στρώματα του δέρματος. Ο ασθενής δυσκολεύεται να λυγίσει ή να ισιώσει τα δάκτυλα του

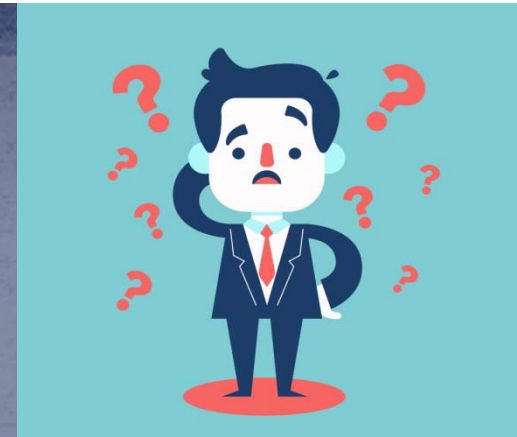
- (T) **Telangiectasia** (τηλεαγγειεκτασία): Μικρές κόκκινες κηλίδες στα χέρια και το πρόσωπο, που προκαλούνται από τη διόγκωση των μικροσκοπικών αιμοφόρων αγγείων. Αν και δεν είναι επώδυνες, μπορούν να δημιουργήσουν αισθητικά προβλήματα. Δεν είναι απαραίτητο να έχουν και τα πέντε κλινικά συμπτώματα για την διάγνωση

Ταξινόμηση μικροαγγειοπαθητικών αιμολυτικών αναιμιών

- ~~Θρομβωτικό-θρομβοκυτταροπορφύρα (TTP)~~
- **Αιμολυτικό-ουραιμικό σύνδρομο (aHUS)**
- ~~Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη~~
- ~~Αιμόλυση από ανοσοποιητική βαλβίδα~~
- ~~Προεκλαμψία > σύνδρομο HELLP~~
- ~~Κακοήγηση~~
- ~~ΜΑΑ μετά από μεταμόσχευση~~
- ~~Αυτοάνοσα νοσήματα~~
- ~~Κακοήγη νοσήματα~~

Απεικονιστικός έλεγχος :US ,CT AKK ,CT θώρακος χωρίς ευρήματα

Διαφορική διάγνωση



- Ασθενής με μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία
- Μονοκλωνική γαμμαπάθεια
- Νεφρική βλάβη

Ο δικός μας ασθενής...

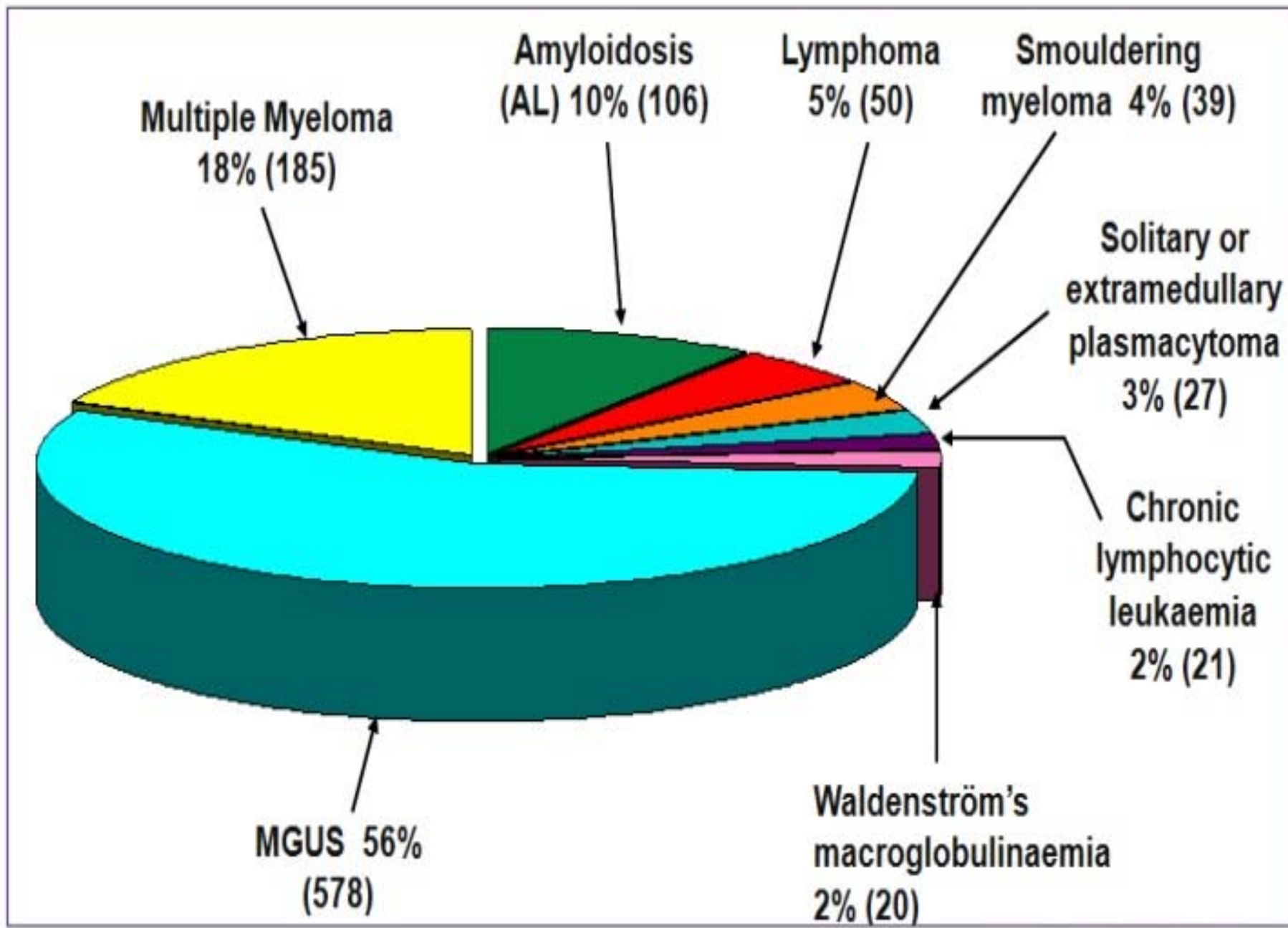
- Free Kapa 233 (3.3 - 19.4 mg/L)
- Free Lambda 12 (5.71 - 26.3 mg/L)
- Free k/λ ratio 18.06 (0.26 - 1.65)
- IgG:1420 mg/dl, IgM: 23.2 mg/dl
- Τυποποιήθηκε μονοκλωνική IgG-κ μετά από ανοσοκαθήλωση
- Διαπιστώθηκε η αποβολή ολόκληρου μορίου IgG – κ και κ ελαφρών αλύσων στα ούρα
- Διαπιστώθηκε ολική πρωτεϊνουρία

Μονοκλωνική γαμμαπάθεια

- Πλασματοκυτταρικές διαταραχές, λεμφοκυτταρικές διαταραχές, νοσήματα από εναπόθεση πρωτεϊνών και να συνοδεύουν ένα ευρύ φάσμα νοσημάτων.
- Χαρακτηρίζονται από τον πολλαπλασιασμό ενός μεταλλαγμένου κλώνου Β κυττάρων (πλασματοκυττάρων) που αναπαράγεται συνεχώς και συνθέτει ομοιογενή-μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη, η οποία αναφέρεται ως Μονοκλωνική Πρωτεΐνη ή Παραπρωτεΐνη (ολόκληρο μόριο ή τμήματα αυτού)

ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΔΥΣΚΡΑΣΙΕΣ

- Πολλαπλό μυέλωμα
- Μονοκλωνική Γαμμαπάθεια Αγνώστου Σημασίας Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance (MGUS)
- Monoclonal gammopathy of renal significance
- Αμυλοείδωση-AL
- Μονήρες πλασμοκύττωμα (μυελού ή εξωμυελικό)
- Πλασματοκυτταρική λευχαιμία
- Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom
- Νόσος εξ ελαφρών αλύσων (light chain diseases)
- Νόσος των βαρειών αλύσεων (γ-HCD, μ-HCD, α-HCD, «Αραβικό Λέμφωμα»)
- Σύνδρομο POEMS
- Κρυοσφαιριναιμία



Πολλαπλούν μυέλωμα (ΠΜ)

- Το Πολλαπλό Μυέλωμα (ΠΜ) αποτελεί πολυεστιακό πλασματοκυτταρικό νεόπλασμα εντοπιζόμενο στο μυελό που χαρακτηρίζεται από μονοκλωνική πρωτεΐνη στον ορό ή και τα ούρα και σκελετικές διαταραχές (οστεολυτικές βλάβες) και συχνά συνοδεύεται από υπερασβεστιαμία, αναιμία, νεφρική δυσλειτουργία, και υποτροπιάζουσες βακτηριακές λοιμώξεις (ορισμός WHO)

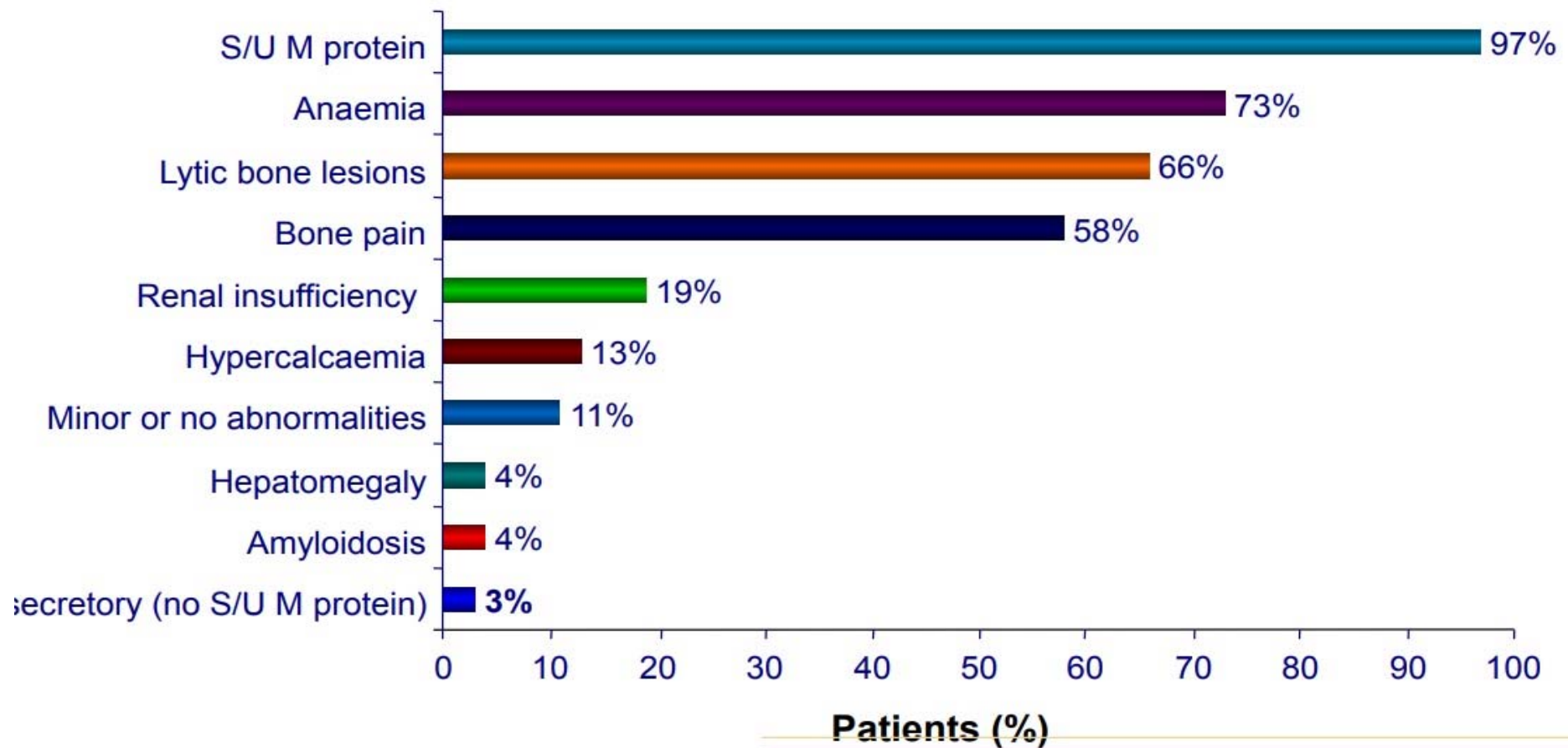
Πολλαπλούν μυέλωμα (ΠΜ)

- Αποτελεί το 1% των κακοηθειών
- Το 10% των αιματολογικών κακοηθειών
- Συχνότητα εμφάνισης 6 νέοι ασθενείς το χρόνο ανά 100.000
- Μέση ηλικία εμφάνισης τα 70 έτη
- Το 37% των ασθενών <65 ετών, το 26% 65-74 ετών και το 37% >75 ετών
- 30% των ασθενών θα ζήσει σήμερα >10 έτη

Προδιαθεσικοί Παράγοντες

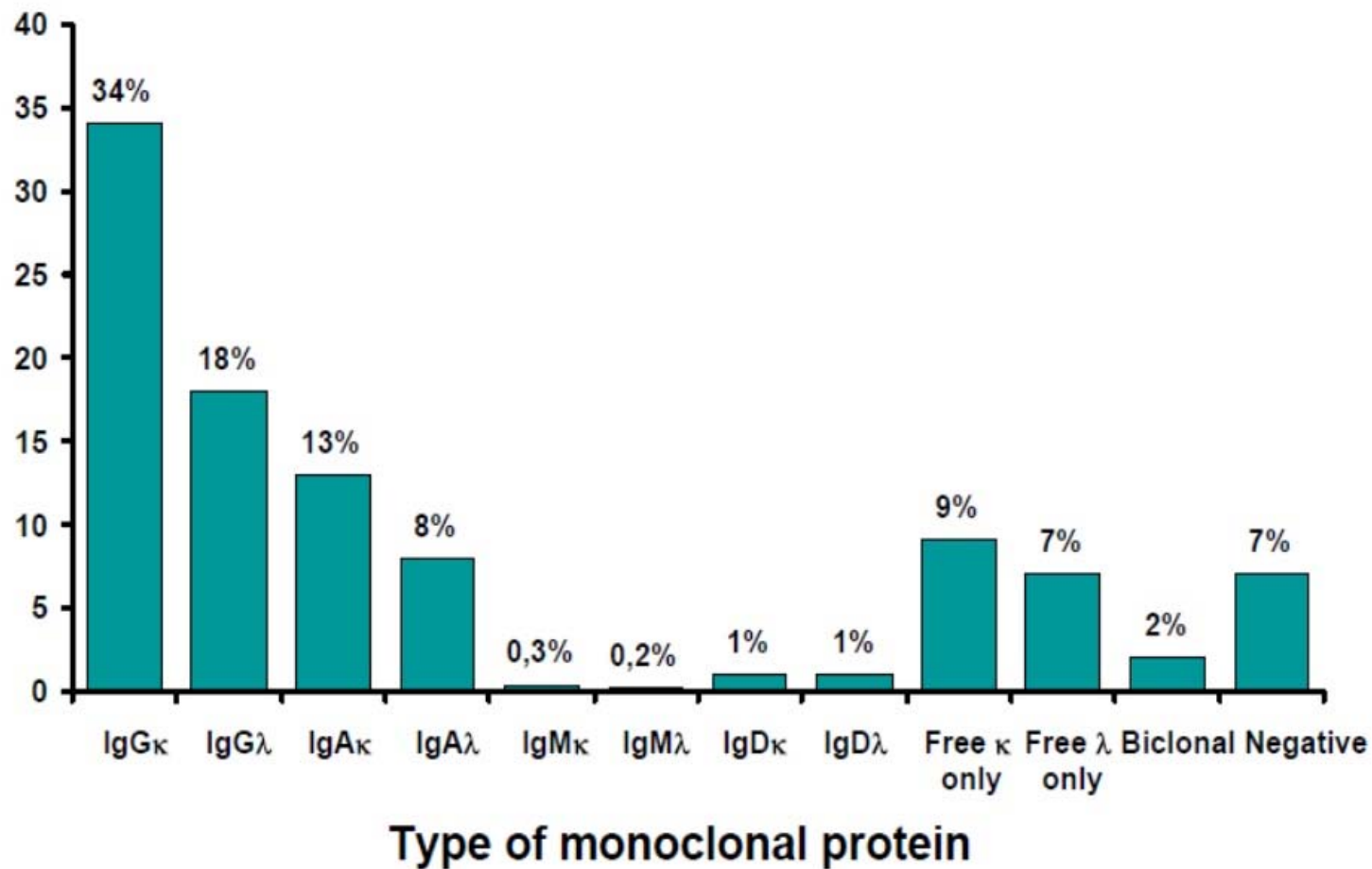
- Αυξημένη Ηλικία
- Ανδρικό φύλο
- Μαύρη Φυλή
- Έκθεση σε Ακτινοβολία - μακροχρόνια
- Παχυσαρκία
- Χρόνια (επαγγελματική) έκθεση σε φυτοφάρμακα, βαρέα μέταλλα, άσβεστο, πετρελαιοειδή, εντομοκτόνα.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥ ΜΥΕΛΩΜΑΤΟΣ



Data from Kyle RA, et al. Mayo Clin Proc. 2003;78:21-33.

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ ΣΤΟ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ



Data from Kyle RA, et al. Mayo Clin Proc. 2003;78:21.

Multiple myeloma

- Για την διάγνωση του ΠΜ απαιτείται η παρουσία πλασματοκυττάρων στο μυελό των οστών $\geq 10\%$,ή μονοκλωνικής παραπρωτεΐνης >3 g/dl
- ή η ύπαρξη πλασμοκυττώματος (μυελικό-> από βιοψία οστού/ εξωμυελικό) και ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω ευρήματα ενδεικτικά βλάβης τελικού οργάνου

- Myeloma defining events

Evidence of end organ damage that can be attributed to the underlying plasma cell proliferative disorder such as

1) **C**alcium $>11\text{mg/dl}$ or $>1\text{mg/dl}$ higher than upper normal limit

2) **R**enal insufficiency : $\text{CrCl} <40\text{ml/min}$ or $\text{Crea} >2\text{mg/dl}$

3) **A**nemia : $\text{Hb} <10\text{ gr/dl}$ or 2gr/dl less than lower normal limit

4) **B**one lesions : 1 or more osteolytic lesions on skeletal radiography, CT or PET-CT or MRI

Multiple myeloma (updated the criteria)

- The international myeloma working group recently updated the criteria for the diagnosis of multiple myeloma adding a biomarker – based definition that accurately identifies a subset of patients with smoldering multiple myeloma and biological malignancy who are at imminent risk of developing CRAB features and should therefore receive therapy for MM

- Thus in the presense of **one or more** of the following biomarkers of malignancy the patient should be regarded as having multiple myeloma

- Clonal bone marrow plasma cell infiltration $\geq 60\%$
- Free Light Chain ratio ≥ 100
- >1 focal lesion (bone or bone marrow) $>5\text{mm}$ on MRI studies

Thus Diagnosis of MM doesn't necessarily require CRAB

Διαγνωστική προσέγγιση ασθενούς με πιθανό ΠΜ και ΝΑ

Μέτρηση λευκώματος, ηλεκτροφόρηση και ανοσοκαθήλωση σε δείγμα ούρων συλλογής 24 ωρών
Ελεύθερες ελαφρές αλυσίδες ορού

Πρωτεϊνουρία που αποτελείται κυρίως από ελαφρές αλυσίδες

Η ΝΑ οφείλεται στο ΠΜ – συνήθως δεν απαιτείται βιοψία νεφρού

Ύπαρξη εκλεκτικής πρωτεϊνουρίας ή σημαντικής αλβουμινουρίας

Πιθανή αμυλοείδωση ή άλλες αιτίες ΝΑ (ΣΔ, υπέρταση):

- Βιοψία λίπους ή ορθού (Congo red +)
- Συχνά απαιτείται βιοψία νεφρού

Αν ο ασθενής δεν έχει πρωτεϊνουρία πρέπει να ψάξουμε για άλλη αιτία ΝΑ

ΠΜ και ΝΑ

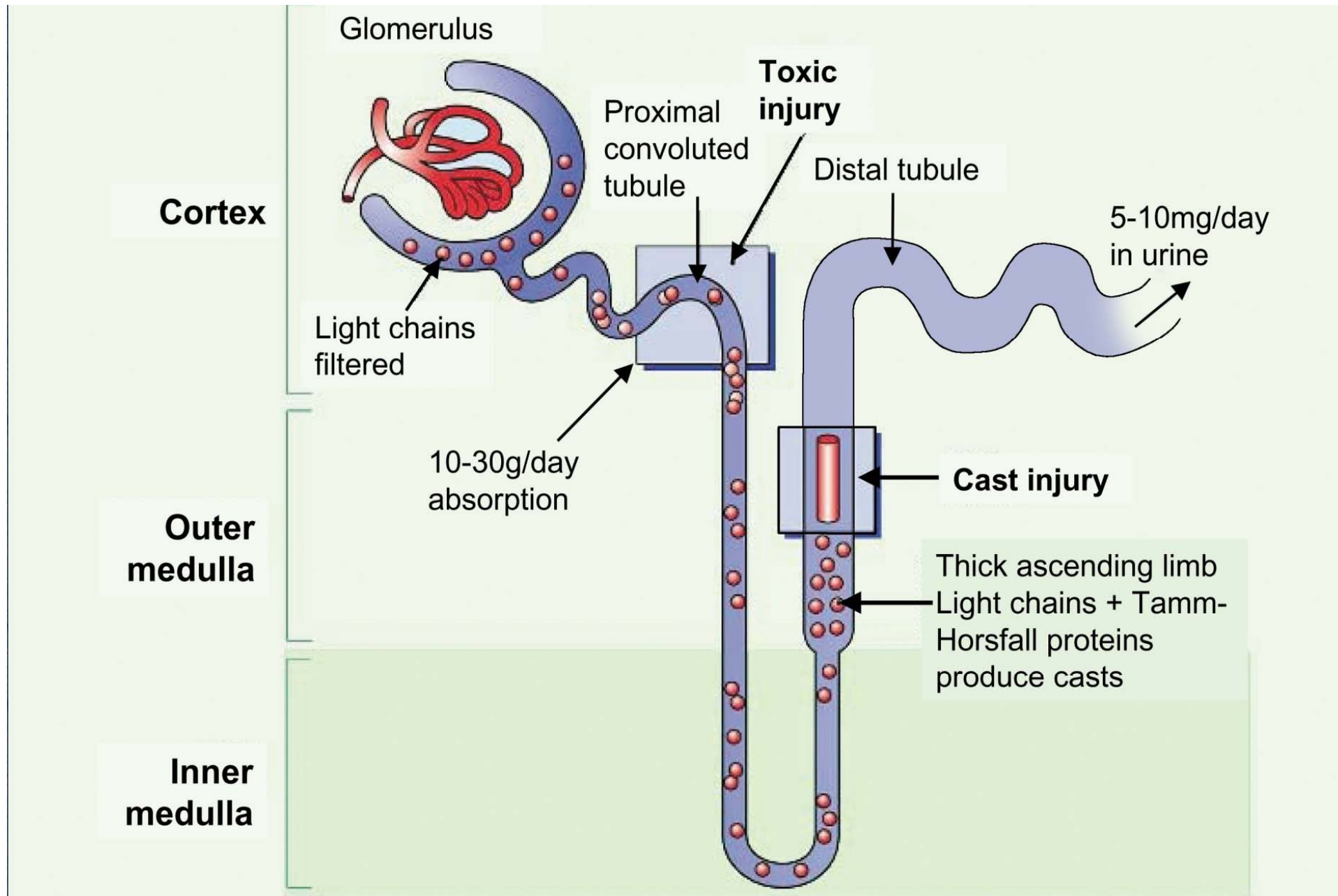
Η νεφρική δυσλειτουργία οφείλεται σε :

- Διήθηση του νεφρού από κύτταρα του μυελώματος
- Καθίζηση των μονοκλωνικών ελαφρών αλυσίδων στα νεφρικά σωληνάκια
- υπερασβεστιαμία, υπερουριχαιμία
- αφυδάτωση, λοιμώξεις, αμυλοείδωση
- χορήγηση αναλγητικών, αντιβιοτικών, σκιαγραφικών με νεφροτοξική δράση.

ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΣΤΟ ΠΜ

- Συνήθως, η νεφρική συμμετοχή οφείλεται σε μονοκλωνικές ελαφρές αλύσους (LCS), αν και σε πολλές περιπτώσεις ενδέχεται να εμπλέκονται μονοκλωνικές βαριές άλυστοι ή ολόκληρη η παθολογική ανοσοσφαιρίνη (**Ig-εξαρτώμενοι μηχανισμοί**)
- Μπορεί επίσης να προκληθεί νεφρική βλάβη με μηχανισμό ανεξάρτητο από την μονοκλωνική πρωτεΐνη (**Ig-ανεξάρτητοι μηχανισμοί**).
- Σε πολλούς ασθενείς συνυπάρχουν Ig-εξαρτώμενοι και Ig-ανεξάρτητοι μηχανισμοί

- Η περίσσεια των ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων (FLCs) διηθείται από το σπείραμα σε φυσιολογικά άτομα αλλά και σε ασθενείς με μυέλωμα
- Ακολουθεί η απορρόφησή τους και ο μεταβολισμός στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια και αποβολή μικρής ποσότητας με τα ούρα
- Στο ΠΜ η υπερπαραγωγή μονοκλωνικών FLCs, εξαντλεί την απορροφητική δυνατότητα των σωληναρίων με αποτέλεσμα την μαζική απέκκριση τους στα ούρα (Bence Jones πρωτεΐνη) .



Από AR Bradwell

SMM

- Μονοκλωνική παραπρωτεΐνη >3 gr/dl
- Πλασματοκύτταρα $>10\%$
- **OXI CRAB**
- Εξέλιξη σε ΠΜ 10% κάθε χρόνο τα 5 πρώτα χρόνια 3% τα επόμενα 5 και 1% τα επόμενα 10
- Τακτική παρακολούθηση κάθε 2-3 μήνες για βλάβη τελικού οργάνου
- Όχι θεραπεία

Ασυμπτωματικό Πολλαπλό Μυέλωμα

- Η διάγνωση εξαρτάται από την ύπαρξη της Μ παραπρωτεΐνης στον ορό σε συγκέντρωση >3 g/dl,
- την ύπαρξη άτυπων πλασματοκυττάρων στο μυελό των οστών σε ποσοστό $>10\%$
- και στην απουσία αναιμίας, νεφρικής ανεπάρκειας και σκελετικών κακώσεων
- Συχνά, ένα ποσό της Μ παραπρωτεΐνης βρίσκεται στα ούρα και η συγκέντρωση των υπόλοιπων φυσιολογικών ανοσοσφαιρινών του ορού μειώνεται.
- Το ποσοστό των πλασματοκυττάρων είναι χαμηλό

ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΔΥΣΚΡΑΣΙΕΣ

- Πολλαπλό ~~μυελομά~~ωμα
- Μονοκλωνική Γαμμαπάθεια Αγνώστου Σημασίας Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance (MGUS)
- Monoclonal gammopathy of renal significance
- Αμυλοείδωση-AL
- Μονήρες πλασμοκύττωμα (μυελού ή εξωμυελικό)
- Πλασματοκυτταρική λευχαιμία
- Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom
- Νόσος εξ ελαφρών αλύσσεων (light chain diseases)
- Νόσος των βαρειών αλύσεων (γ-HCD, μ-HCD, α-HCD, «Αραβικό Λέμφωμα»)
- Σύνδρομο POEMS
- Κρυσφαιριναιμία

ΟΜΒ>υπερπλασί
α ερυθράς

CRAB

IgG:1420

MGUS (Μονοκλωνική Γαμμαπάθεια Αγνώστου Σημασίας)

- Ανίχνευση μονοκλωνικής παραπρωτεΐνης <3gr/dl
- Πλασματοκύτταρα στο μυελό των οστών <10%
- **Απουσία** βλάβης τελικού οργάνου

Hyper**C**alcemia

Renal insufficiency

Anemia

Lytic **B**one lesions

MGUS

- 3% του πληθυσμού >50 ετών
- 1% εξέλιξη κάθε χρόνο
- 75-90% των ασθενών δεν θα εμφανίσει μυέλωμα

The main clinical significance of MGUS is its lifelong risk of transformation to myeloma or related malignancy at a fixed rate of 1% per year

Smouldering MM: diagnostic criteria

	Monoclonal Gammopathy of uncertain significance (MGUS)	Smouldering Multiple Myeloma (SMM)	Symptomatic Multiple Myeloma
Monoclonal component	< 30 g/L serum AND	≥30 g/L serum AND/OR	Present (serum/urine) AND
Bone Marrow Plasma Cells (%)	< 10% AND	≥ 10% AND	> 10% ^b AND
End Organ Damage ^a	Absent	Absent	Present

a) Myeloma Related Organ or Tissue Impairment (end organ damage) related to Plasma cell proliferative process: anemia with 2 g/dL below the normal level or <10 g/dL, or serum calcium level >10 mg/L (0.25 mmol/L) above normal or >110 mg/dL (2.75 mmol/L), or lytic bone lesions or osteoporosis with compressive fractures, or renal insufficiency (creatinine >2 mg/dL or 173 mmol/L), [CRAB: Calcium increase, Renal impairment, Anemia and Bone lesion] or symptomatic hyperviscosity, amyloidosis or recurrent bacterial infections (>2 episodes in 12 m).

b) For symptomatic multiple myeloma, a minimum level of M-component or BM/plasma cell infiltration (although usually it is >10%, is not required, provided that this two features coexists with the presence of end organ damage

International Working Group (BJH 2003; 121:749)

ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΔΥΣΚΡΑΣΙΕΣ

- Πολλαπλασιασμός
- Μονοκλωνική Γαμμαπάθεια Αγνώστου Σημασίας Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance (MGUS)
- Monoclonal gammopathy of renal significance
- Αμυλοείδωση-AL
- Μονήρες πλασμοκύττωμα (μυελού ή εξωμυελικό)
- Πλασματοκυτταρική λευχαιμία
- Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom
- Νόσος εξ ελαφρών αλύσων (light chain diseases)
- Νόσος των βαρειών αλύσεων (γ-HCD, μ-HCD, α-HCD, «Αραβικό Λέμφωμα»)
- Σύνδρομο POEMS
- Κρυοσφαιριναιμία

MGRS

- Monoclonal gammopathy of renal significance regroups all renal disorders caused by a monoclonal immunoglobulin (Mig) secreted by a non-malignant B-cell clone.
- By definition patients with MGRS do NOT meet criteria for overt MM/B-cell proliferation and the hematological disorder is consistent with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS).

However MGRS is associated with morbidity due to severity of renal and sometimes systemic lesions induced by the Mig. Thus early recognition is crucial as suppression of Mig secretion by chemotherapy often improve out

- MGUS should NOT be used to describe hematological disorders that result in kidney disease since its criteria require the absence of end-organ damage.

Multiple myeloma on the other hand require the presence of both end-organ damage (ex renal insufficiency) and bone marrow plasma cell infiltration $\geq 10\%$ or biopsy proven bony or extramedullary plasmacytoma.

**Thus
MGRS is NOT MGUS!
And NOT Multiple Myeloma either!**

MGRS και NA

- The spectrum of renal diseases in MGRS is wide including old entities such as AL amyloidosis and newly described lesions such as Proliferative glomerulonephritis with monoclonal Ig deposits, C3 glomerulopathy with monoclonal gammopathy etc

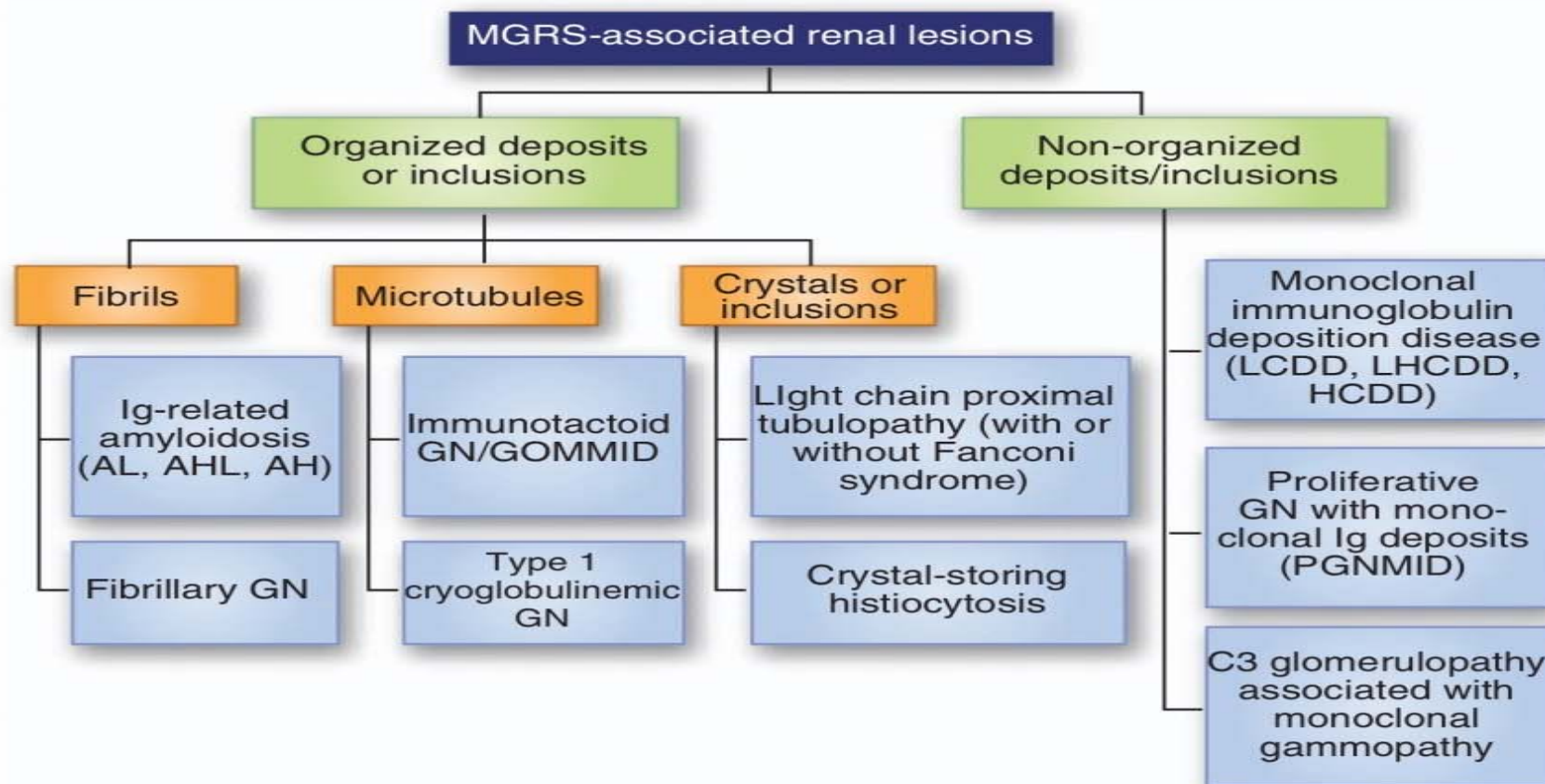


Figure 2 | Diagram of MGRS-associated renal lesions.

AH, immunoglobulin heavy chain amyloidosis; AHL, immunoglobulin heavy and light chain amyloidosis; AL, immunoglobulin light chain amyloidosis; GN, glomerulonephritis; GOMMID, glomerulonephritis with organized microtubular monoclonal immunoglobulin deposits; HCDD, heavy chain deposition disease; LCDD, light chain deposition disease; LHCDD, light and heavy chain deposition disease; MGRS, monoclonal gammopathy of renal significance; PGNMID, proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin G deposits.

ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΔΥΣΚΡΑΣΙΕΣ

- Πολλαπλό μυελωμά
- Μονοκλωνική Γαμμαπάθεια Αγνώστου Σημασίας Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance (MGUS)
- Monoclonal gammopathy of renal significance
- Αμυλοείδωση-AL
- Μονήρες πλασμοκύττωμα (μυελού ή εξωμυελικό)
- Πλασματοκυτταρική λευχαιμία
- Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom
- Νόσος εξ ελαφρών αλύσων (light chain diseases)
- Νόσος των βαρειών αλύσεων (γ-HCD, μ-HCD, α-HCD, «Αραβικό Λέμφωμα»)
- Σύνδρομο POEMS
- Κρυοσφαιριναιμία

Αμυλοείδωση

- Εναπόθεση ινιδίων αμυλοειδούς σε διάφορους ιστούς με αποτέλεσμα την διαταραχή της λειτουργικής τους ακεραιότητας
- Το αμυλοειδές αποτελείται από πρωτεΐνες με διαμόρφωση β-πτυχωσης και είναι ανθεκτικό στην πρωτεόλυση
- Τουλάχιστον 27 διαφορετικές πρωτεΐνες έχουν αναγνωριστεί ως «αμυλοειδογενείς» → διαφορετικές μορφές αμυλοείδωσης

- Η Αμυλοείδωση ΔΕΝ αποτελεί ΜΙΑ ΝΟΣΟ αλλά έναν ΟΡΟ που χαρακτηρίζει ευρύ φάσμα διαταραχών που φέρουν ένα κοινό χαρακτηριστικό :
- την εξωκυττάρια εναπόθεση αμυλοειδούς σε όργανα και ιστούς

Πρωτοπαθής Αμυλοείδωση (AL)

- Αποτελεί την πιο συχνή μορφή
- 5.1-12.8 περιπτώσεις ανά ένα εκατομμύριο/έτος
- Πιο συχνή στους άνδρες >60 ετών
- Πλασματοκυτταρική δυσκρασία με κλωνική ανάπτυξη πλασματοκυττάρων (5-10%) και παραγωγή ελαφρών αλυσίδων (συνηθέστερα λ)
- **Συστηματική**, με προσβολή δυνητικά όλων των οργάνων
- **Εντοπισμένη** (οφθαλμός, λάρυγγας, δέρμα)

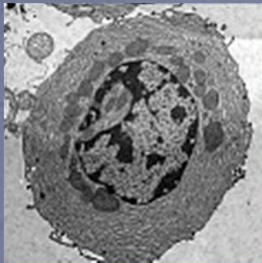
Ο ΤΥΠΟΣ ΤΗΣ ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗΣ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΟΣ

Τύπος αμυλοειδούς	Organ involvement					
	Heart	Kidney	Liver	PNS	ANS	Soft tiss.
AL Αμυλοείδωση	++	++	+	+	+	+
Κληρονομική ATTR αμυλοείδωση	++	±	-	++	+	(+)
Κληρονομική Aap αμυλοειδ	++	+	++	-	-	-
AA (αντιδραστική) Αλυλοειδ	±	++	+	-	+	-
Senile systemic amyl. (wtTTR) Διάμεση ηλικία 73 yrs	++	-	-	-	-	-

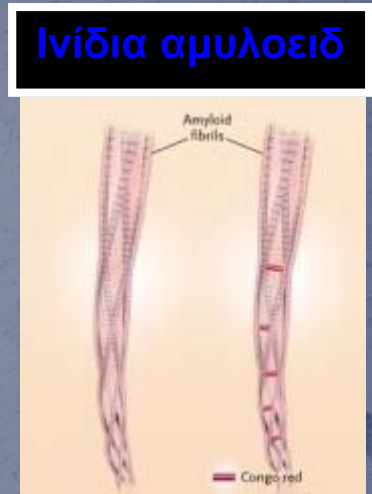
- Πάνω από 10% των ασθενών με κληρονομική αμυλοείδωση έχουν MGUS
- 21% των ασθενών SSA έχουν MGUS

Immunoglobulin light chain amyloidosis (AL)

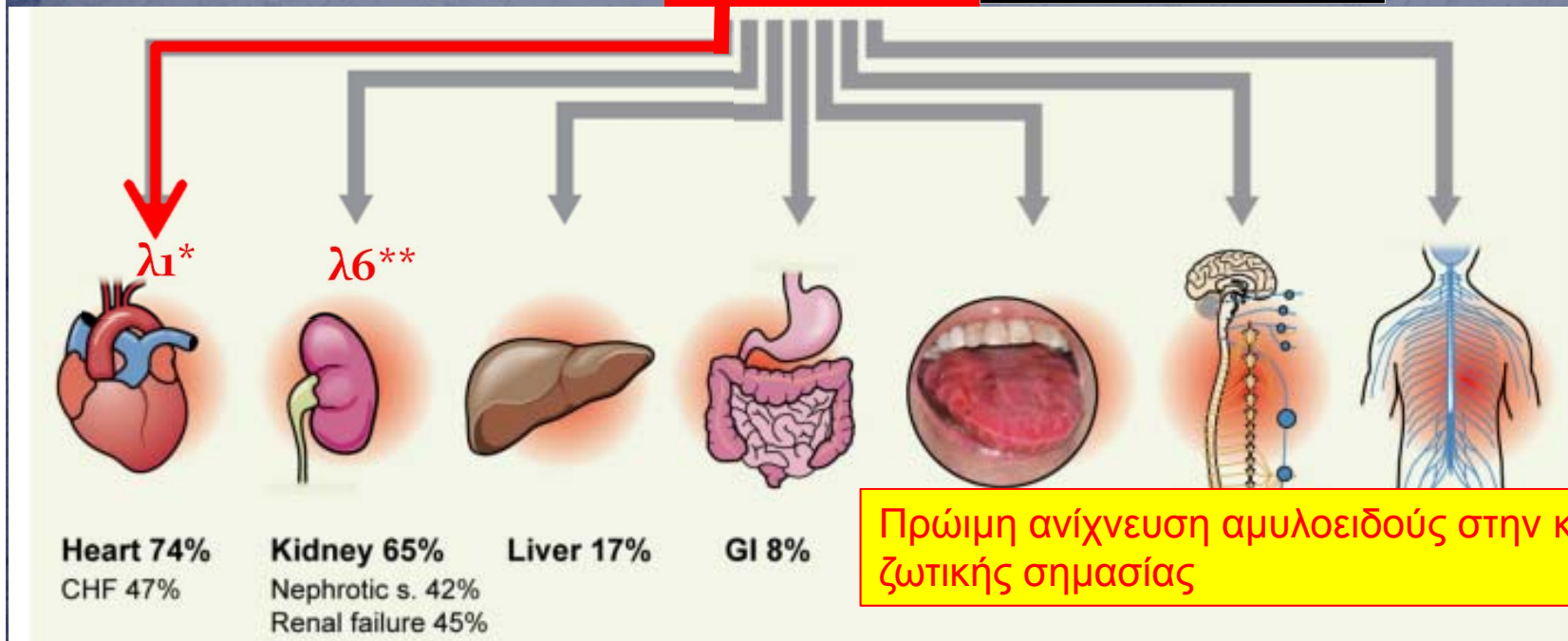
Incidence 10 patients/million/year – 10% of MM patients



Μικρός επικίνδυνος κλώνος¹
(BMPC 7%)
53% LC μόνο 75% λ



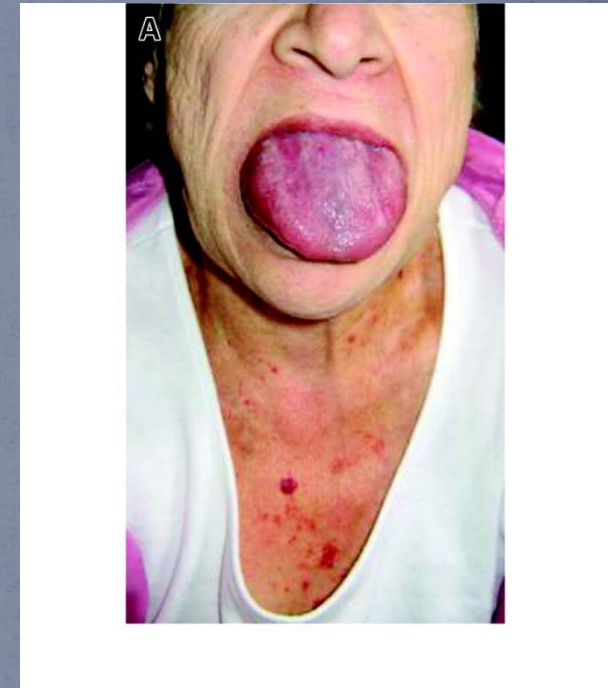
proteotoxicity



¹Merlini & Stone, Blood. 2006;

*Perfetti et al, Blood. 2012; **Comenzo et al, Br J Haematol. 1999

Χαρακτηριστικά ευρήματα της πρωτοπαθούς αμυλοείδωσης



Κλινική παρουσίαση της πρωτοπαθούς αμυλοείδωσης

Γενικά συμπτώματα: Καταβολή, αδυναμία, απώλεια βάρους	60-90%
Οίδημα κ. άκρων	55-65%
Δύσπνοια στην προσπάθεια	40-50%
Ορθοστατική υπόταση	27-30%
Δυσαισθησίες , παραισθησίες	23-28%
Δυσγευσία	15-18%
Πορφύρα	8-15%
Μακρογλωσσία	10-15%
Διάρροια	8-15%

Πρωτοπαθής αμυλοείδωση

MGUS+ παρουσία βλάβης τελικού οργάνου

1. Καρδιά
2. Νεφροί
3. Ήπαρ
4. ΠΝΣ
5. ΓΕΣ

Σε 90% των ασθενών ανιχνεύεται μονοκλωνική ελαφρά αλυσίδα

- Η **πρωτεϊνουρία** αποτελεί την κύρια εκδήλωση στην περίπτωση προσβολής των νεφρών
- Σε κάθε ασθενή με **νεφρωσικό σύνδρομο** χωρίς σαφή εξήγηση -> δ.δ.με αμυλοείδωση
- Αποτελεί αιτία σε 10% των περιπτώσεων νεφρωσικού συνδρόμου μη διαβητικής αιτιολογίας

Επιλογές θέσης βιοψίας

- Λήψη από όργανο με κλινική εκδήλωση (πάσχον)
- Λήψη από όργανο χωρίς κλινική εκδήλωση (που μπορεί να προσβληθεί από αμυλοείδωση)
 - (1) Αναρρόφημα υποδόριου κοιλιακού λίπους (AFA)
 - (2) Βιοψία από τον γαστρεντερικό σωλήνα (ορθού ή γαστροδωδεκαδάκτυλο)
 - (3) Βιοψία χειλικών σιελογόνων αδένων (LSG)

ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΔΥΣΚΡΑΣΙΕΣ

- Πολλαπλασιασμός
- Μονοκλωνική Γαμμαπάθεια Αγνώστου Σημασίας Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance (MGUS)
- Monoclonal gammopathy of renal significance
- Αμυλοείδωση-AL
- Μονήρες πλασμοκύττωμα (μυελού ή εξωμυελικό)
- Πλασματοκυτταρική λευχαιμία
- Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom
- Νόσος εξ ελαφρών αλύσων (light chain diseases)
- Νόσος των βαρειών αλύσεων (γ-HCD, μ-HCD, α-HCD, «Αραβικό Λέμφωμα»)
- Σύνδρομο POEMS
- Κρυσφαιριναιμία

Στον ασθενή
μας : βιοψία
νεφρού-
Congo-red?

Μονήρες Πλασμοκύτωμα των Οστών (Solitary Plasmacytoma of Bone)

- Η διάγνωση βασίζεται στην ιστολογική εξέταση ενός όγκου που αποτελείται από πλασματοκύτταρα παρόμοια με αυτά που συναντούμε στο πολλαπλό μυέλωμα.
- Επιπρόσθετα, οι ακτινογραφίες του σκελετού δεν δείχνουν άλλες αλλοιώσεις οστών, σε δείγμα μυελού δεν υπάρχουν ενδείξεις πολλαπλού μυελώματος (δηλαδή διήθηση $>10\%$ από νεοπλασματικά πλασματοκύτταρα) και στα αποτελέσματα ανοσοηλεκτροφόρησης ή ανοσοκαθήλωσης ορού ή ούρων δεν παρατηρείται ύπαρξη Μ παραπρωτεΐνης

Εξωμυελικό Πλασμοκύτωμα (Extramedullary Plasmacytoma)

- Το εξωμυελικό πλασματοκύτωμα είναι ένας όγκος πλασματοκυττάρων που εντοπίζεται έξω από το μυελό των οστών, συνήθως στην άνω αναπνευστική οδό, συμπεριλαμβανομένου της ρινικής κοιλότητας, του ρινοφάρυγγα και του λάρυγγα
- Η διάγνωση βασίζεται στην εύρεση όγκου πλασματοκυττάρων με απουσία πολλαπλού μυελώματος, έπειτα από εξέταση του μυελού των οστών, ακτινογραφίας και κατάλληλων εξετάσεων αίματος και ούρων

ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΔΥΣΚΡΑΣΙΕΣ

- Πολλαπλό ~~μυελο~~λωμα
- Μονοκλωνική Γαμμαπάθεια Αγνώστου Σημασίας Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance (MGUS)
- Monoclonal gammopathy of renal significance
- Αμυλοείδωση-AL
- Μονήρες πλασμοκύττωμα (~~μυελο~~ ή εξωμυελικό)
- Πλασματοκυτταρική λευχαιμία
- Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom
- Νόσος εξ ελαφρών αλύσων (light chain diseases)
- Νόσος των βαρειών αλύσεων (γ-HCD, μ-HCD, α-HCD, «Αραβικό Λέμφωμα»)
- Σύνδρομο POEMS
- Κρυοσφαιριναιμία

Πλασματοκυτταρική Λευχαιμία (Plasma Cell Leukemia)

- Οι ασθενείς που πάσχουν από πλασματοκυτταρική λευχαιμία **εμφανίζουν ένα ποσοστό πλασματοκυττάρων στο περιφερικό αίμα $>20\%$ και έναν απόλυτο αριθμό πλασματοκυττάρων $\geq 2000/mm^3$** . Η διαταραχή αυτή κατηγοριοποιείται ως πρωτογενής, εάν διαγνωσθεί στο στάδιο της λευχαιμίας, ή ως δευτερογενής εάν έχει πραγματοποιηθεί στα πλαίσια εξέλιξης μυελώματος

ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΔΥΣΚΡΑΣΙΕΣ

- Πολλαπλό ~~μυελο~~λωμα
- Μονοκλωνική Γαμμαπάθεια Αγνώστου Σημασίας Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance (MGUS)
- Monoclonal gammopathy of renal significance
- Αμυλοείδωση-AL
- Μονήρες πλασμοκύττωμα (~~μυελο~~ ή εξωμυελικό)
- Πλασματοκυτταρική λευχαιμία
- Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom
- Νόσος εξ ελαφρών αλύσων (light chain diseases)
- Νόσος των βαρειών αλύσεων (γ-HCD, μ-HCD, α-HCD, «Αραβικό Λέμφωμα»)
- Σύνδρομο POEMS
- Κρυοσφαιριναιμία

Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom

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

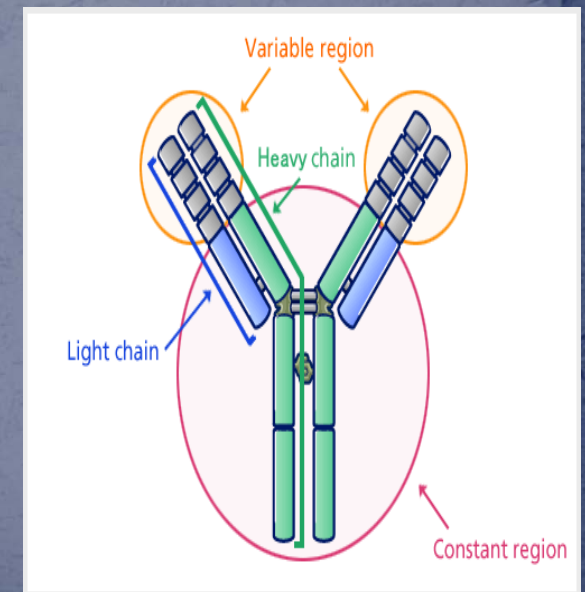
ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΔΥΣΚΡΑΣΙΕΣ

- Πολλαπλό ~~μυελομά~~λωμα
- Μονοκλωνική Γαμμαπάθεια Αγνώστου Σημασίας Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance (MGUS)
- Monoclonal gammopathy of renal significance
- Αμυλοείδωση-AL
- Μονήρες πλασμοκύττωμα (~~μ~~ ή εξωμυελικό)
- Πλασματοκυτταρική λευχαιμία
- Μακροσφαιριν ~~μ~~ Waldenstrom
- Νόσος εξ ελαφρών αλύσων (light chain diseases)
- Νόσος των βαρειών αλύσεων (γ-HCD, μ-HCD, α-HCD, «Αραβικό Λέμφωμα»)
- Σύνδρομο POEMS
- Κρυσφαιριναιμία

IgM :23.2

Light chain MGUS

Light chain MGUS is a premalignant clonal plasma cell disorder characterized by the presence of monoclonal immunoglobulin light chain without expression of heavy chain. Some patients with light chain MGUS may secrete adequate amount of monoclonal paraprotein (LC) in the urine resulting in Bence Jones proteinuria.



Criteria for light chain MGUS

Clonal bone marrow plasma cell infiltration <10%
Urinary monoclonal protein <500mg/24h

- and

Abnormal FLC ratio (κ/λ <0.26 with $\uparrow \lambda$ or >1.65 with $\uparrow \kappa$)

No immunoglobulin heavy chain expression on immunofixation

Absence of end organ damage (CRAB) or amyloidosis

Νόσος των βαρέων αλύσεων

ο νεοπλασματικός λεμφοπλασματοκυτταρικός κλώνος συνθέτει και εκκρίνει μόνο τη βαριά άλυσο ή τμήμα της βαριάς ανοσοσφαιρινικής αλύσου γ

- Τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα είναι οι υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, η διόγκωση αμυγδαλών, η γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια, η ηπατοσπληνομεγαλία, η αναιμία με πανκυτταροπενία
- Σε όλες τις περιπτώσεις η ηλεκτροφόρηση και ανοσοηλεκτροφόρηση αποκαλύπτουν Μ σφαιρίνη στον ορό και τα ούρα, που αποτελείται από ελεύθερες γ- βαριές αλύσεις, χωρίς να βρίσκονται ελαφρές αλύσεις

ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΔΥΣΚΡΑΣΙΕΣ

- Πολλαπλό μυέλωμα
- Μονοκλωνική Γαμμαπάθεια Αγνώστου Σημασίας Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance (MGUS)
- Monoclonal gammopathy of renal significance
- Αμυλοείδωση-AL
- Μονήρες πλασμοκύττωμα (μυέλωμα ή εξωμυελικό)
- Πλασματοκυτταρική λευχαιμία
- Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom
- Νόσος εξ ελαφρών αλύστων (light chain diseases)
- Νόσος των βαρέων αλυσίδων (γ-HCD, μ-HCD, α-HCD, «Αραβικό Λέμφωμα»)
- Σύνδρομο POEMS
- Κρυοσφαιριναιμία

Σύνδρομο ΡΟΕΜS

- Polyneuropathy = Πολυνευροπάθεια
- Organomegaly = Διόγκωση οργάνων
- Endocrinopathy = Ενδοκρινοπάθεια
- Edema = Οιδήματα
- M-protein = Μονοκλωνική πρωτεΐνη
- Skin chromatics – Δερματολογικές αλλοιώσεις όπως υπέρχρωση δέρματος - υπερτρίχωση

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ Σ. ΡΟΕΜΣ

The diagnosis requires the clinical features of polyneuropathy, the pathologic identification of a monoclonal plasma cell proliferative disorder, and the presence **of at least one major and one minor criterion** on physical examination, imaging, or laboratory evaluation

- Διόγκωση οργάνων
- Αύξηση εξωαγγειακού όγκου
(οίδημα – υδροθώρακας – ασκίτης)
- Ενδοκρinoπάθειες
(επινεφριδίων – υπόφυσης – γονάδων ανεπάρκειες)
- Αλλοιώσεις δέρματος
- Οίδημα οπτικής θηλής.

Ελάχιστονα
κριτήρια

ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΔΥΣΚΡΑΣΙΕΣ

- Πολλαπλασιασμός
- Μονοκλωνική Γαμμαπάθεια Αγνώστου Σημασίας Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance (MGUS)
- Monoclonal gammopathy of renal significance
- Αμυλοείδωση-AL
- Μονήρες πλασμοκύττωμα (μυελομάτωση ή εξωμυελικό)
- Πλασματοκυτταρική λευχαιμία
- Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom
- Νόσος εξ ελαφρών αλύστων (light chain diseases)
- Νόσος των βαρέων αλυσίδων (γ-HCD, μ-HCD, α-HCD, «Αραβικό Λέμφωμα»)
- Σύνδρομο POEMS
- Κρυοσφαιριναιμία

Ο όρος **κρυοσφαιριναιμία** αναφέρεται στην παρουσία στον ορό μίας (**μονοκλωνική κρυοανοσοσφαιριναμία**) ή περισσότερων ανοσοσφαιρινών (**μικτή κρυοσφαιριναιμία**), οι οποίες καθιζάνουν σε θερμοκρασίες $< 37\text{ }^{\circ}\text{C}$ και επαναδιαλύονται κατά τη θέρμανση

Table 1: Classification and clinico-pathological characteristics of different cryoglobulinemias.

	Composition	Pathological findings	Clinical associations
Type I cryoglobulinemia	monoclonal Ig, mainly IgG, or IgM, or IgA self-aggregation through Fc fragment of Ig	tissue histological alterations of underlying disorder	-lymphoproliferative disorders: MM, WM, CLL, B-cell NHL
Type II mixed cryoglobulinemia	monoclonal IgM (or IgG, or IgA) with RF activity (often cross-idiotypic WA-mRF) and polyclonal Ig (mainly IgG)	-leukocytoclastic vasculitis -B-lymphocyte expansion with tissue infiltrates	-infections (mainly HCV) -autoimmune/lymphoproliferative disorders -rarely 'essential'
Type II-III mixed cryoglobulinemia	oligoclonal IgM RF or mixture of poly/monoclonal IgM (often cross-idiotypic WA-mRF)	-leukocytoclastic vasculitis -B-lymphocyte expansion with tissue infiltrates	-infections (mainly HCV) -autoimmune/lymphoproliferative disorders -rarely 'essential'
Type III mixed cryoglobulinemia	polyclonal mixed Ig (all isotypes) with RF activity of one polyclonal component (usually IgM)	-leukocytoclastic vasculitis -B-lymphocyte expansion with tissue infiltrates	-infections (mainly HCV) -more often autoimmune disorders -rarely 'essential'

lymphoproliferative disorders: MM (multiple myeloma), WM (Waldenstrom's macroglobulinemia), chronic lymphocytic leukemia), B-cell non-Hodgkin's lymphoma;

Ig: immunoglobulin; RF: rheumatoid factor; HCV: hepatitis C virus

Ο δικός μας ασθενής..

- ΚΡΥΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ ΑΡΝΗΤΙΚΕΣ
- RF: ε.φ.ο. ,C3- C4: ε.φ.ο.
- Ανοσολογικός έλεγχος
ANA ΑΡΝΗΤΙΚΑ
p- ANCA ΑΡΝΗΤΙΚΑ
c-ANCA ΑΡΝΗΤΙΚΑ
- HBsAg : Αρνητικό
HCV: Αρνητικό
HIV: Αρνητικό

ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΔΥΣΚΡΑΣΙΕΣ

- Πολλαπλό μύελωμα
- Μονοκλωνική Γαμμαπάθεια Αγνώστου Σημασίας Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance (MGUS)
- Monoclonal gammopathy of renal significance
- Αμυλοείδωση-AL
- Μονήρες πλασμοκύττωμα (μύελωμα ή εξωμυελικό)
- Πλασματοκυτταρική λευχαιμία
- Μακροσφαιρινόμυελωμα Waldenstrom
- Νόσος εξ ελαφρών αλύστων (light chain diseases)
- Νόσος των βαρέων αλύστων (γ-HCD, μ-HCD, α-HCD, «Αραβικό Λέμφωμα»)
- Σύνδρομο POEMS
- Κρυοπλάσμα αιμία

Ταξινόμηση μικροαγγειοπαθητικών αιμολυτικών αναιμιών

- ~~Θρομβωτικό-θρομβοκυτταροπορφύρα (TTP)~~
- Αιμολυτικό-ουραιμικό σύνδρομο (aHUS)
- Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη
- Αιμόλυση από ανοσοποιητική βαλβίδα
- Προεκλαμψία & σύνδρομο HELLP
- Κακοήγησιμη πύρταση
- ΜΑΑ μετά από μεταμόσχευση
- Αυτοάνοσα νοσήματα
- Κακοήγησιμη νοσήματα



Πιθανές διαγνώσεις

- aHUS + MGUS
- aHUS + MGRS
- aHUS + Αμυλοείδωση

OMB?

Βιοψία νεφρού

Χρώση Congo-red

- **Thrombotic microangiopathy associated with monoclonal gammopathy.**

[Ravindran A¹](#), [Go RS¹](#), [Fervenza FC²](#), [Sethi S](#)

- **Monoclonal gammopathy of renal significance triggering atypical haemolytic uraemic syndrome.**

[Mahmood U¹](#), [Isbel N¹](#), [Mollee P²](#), [Mallett A³](#), [Govindarajulu S⁴](#), [Francis R¹](#).

- **Refractory atypical hemolytic uremic syndrome with monoclonal gammopathy responsive to bortezomib-based therapy.**

[Cheungpasitporn W](#), [Leung N](#), [Sethi S](#), [Gertz MA](#), [Fervenza FC](#).

- Παρατηρήθηκε απροσδόκητα υψηλός επιπολασμός της μονοκλωνικής γαμμαπάθειας σε ασθενείς με ΤΜΑ, υποδηλώνοντας πιθανή συσχέτιση (χ5 φορές σε σχέση με την συχνότητα εμφάνισης στο γενικό πληθυσμό ,σε ηλικίες >50 ετών)
- μέσω της απορρύθμισης του συστήματος του συμπληρώματος

Νεφρική βλάβη και μονοκλωνική γαμμαπάθεια

- Η νεφρική βλάβη μπορεί να προκληθεί είτε από την εναπόθεση της μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης (άμεσος μηχανισμός)
- ή ενεργοποίησης της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος με αποτέλεσμα την εναπόθεση παραγόντων του συμπληρώματος (έμμεσος μηχανισμός)->

είτε δρώντας ως αυτοαντίσωμα έναντι του παράγοντα Η του συμπληρώματος είτε συνδεδεμένο με τον παράγοντα Β ο οποίος είναι συνιστώσα της C3 κόνβερτάσης

- Αν και σε πολλές περιπτώσεις η υποκείμενη αιτιολογία του ΤΜΑ είναι σαφής, σε άλλες, η αιτία του ΤΜΑ συχνά δεν είναι εμφανής
- Επιπλέον, η ανάπτυξη του ΤΜΑ μπορεί να απαιτεί ένα πυροδοτικό μηχανισμό παρά την ύπαρξη μιας γνωστής αιτίας
- Η μονοκλωνική Ig μπορεί να συμβάλλει ή να δράσει ως trigger (second hit) στην ανάπτυξη της aHUS και άλλων μορφών ΤΜΑ

Όλοι οι ασθενείς με ΤΜΑ θα πρέπει να υποβάλλονται σε αξιολόγηση για μονοκλωνική γαμμαπάθεια.

Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τον προσδιορισμό των μηχανισμών του τρόπου με τον οποίο η μονοκλωνική γαμμαπάθεια μπορεί να προκαλέσει ΤΜΑ

Τέλος, η στόχευση της μονοκλωνικής γαμμαπάθειας θα πρέπει να αξιολογηθεί ως μια νέα προσέγγιση στη θεραπεία του ΤΜΑ

THANK
YOU

The image features the words "THANK YOU" in a bold, three-dimensional font. The letters are a vibrant purple color with a dark, metallic-looking shadow on their right and bottom sides, giving them a sense of depth and volume. The text is arranged in two lines: "THANK" on the top line and "YOU" on the bottom line. The letters are slightly slanted to the right. The entire graphic is set against a plain white background.