



ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΕ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Πολλαπλό μυέλωμα – Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα

Αντώνης Φανουριάκης

Μονάδα Ρευματολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας

Δ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν»



Χανιά, 23/04/2016



Ειδικές ευχαριστίες: Γιάννης Καλλιτσάκης

Περίπτωση ασθενούς

ΤΕΠ επαρχιακού νοσοκομείου

- Άνδρας 68 ετών:
 - Δύσπνοια στην ελάχιστη κόπωση
 - Ανορεξία - καταβολή δυνάμεων
 - Αιμωδίες άνω/κάτω άκρων
- Hct **22** % , Hgb **7** mg/dl
- Coombs ++, LDH 1000
- **PLT 40.000**/mm³
- Γενική ούρων: κφ
- Rø θώρακος: Επίταση διάμεσου ιστού

ΣΥΝΔΡΟΜΟ EVANS

- **Νευρολογική εξέταση:** Περιφερική μυική αδυναμία ΔΕ άνω άκρου και κεντρομελικά στα κάτω άκρα
- **Ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος:** Πολυνευροπάθεια κάτω άκρων

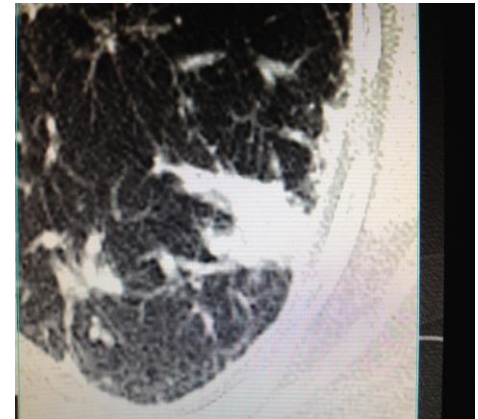
Περίπτωση ασθενούς (συν.)

Αιματολογική εκτίμηση – Διενέργεια οστεομυελικής βιοψίας

- Ήπιου βαθμού μυελοδυσπλαστικές αλλοιώσεις χωρίς ίνωση
- Καρυότυπος...
- Έναρξη κορτιζόνης για το σύνδρομο Evans

Περίπτωση ασθενούς (συν.)

- Επιμονή συστηματικών συμπτωμάτων – δύσπνοιας
- CT θώρακος



Κυψελιδικά διηθήματα άνω λοβών με πάχυνση μεσολοβίδων διαφραγματίων και περιοχές θολής υάλου (NSIP πρότυπο)

ΔΔ: Αγγειίτιδα GPA/MPA – Αποκλεισμός κακοήθειας

Περίπτωση ασθενούς (συν.)

- Άντρας 68 ετών με πολυσυστηματική προσβολή
 - Συστηματικά συμπτώματα
 - Περιφερικό νευρικό σύστημα
 - Αναπνευστικό σύστημα
 - Κυτταροπενίες

Πρόκειται για 1^οπαθές συστηματικό αυτοάνοσο νόσημα (αγγειίτιδα) ή για αυτοάνοσες εκδηλώσεις στα πλαίσια άλλης 1οπαθούς νόσου;

Περίπτωση ασθενούς (συν.)

- Άντρας 68 ετών με πολυσυστηματική προσβολή
 - Συστηματικά συμπτώματα
 - Περιφερικό νευρικό σύστημα
 - Αναπνευστικό σύστημα
 - **Κυτταροπενίες**

Πρόκειται για 1^οπαθές συστηματικό αυτοάνοσο νόσημα (αγγειίτιδα) ή για αυτοάνοσες εκδηλώσεις στα πλαίσια άλλης 1οπαθούς νόσου;

Περίπτωση ασθενούς (συν.)

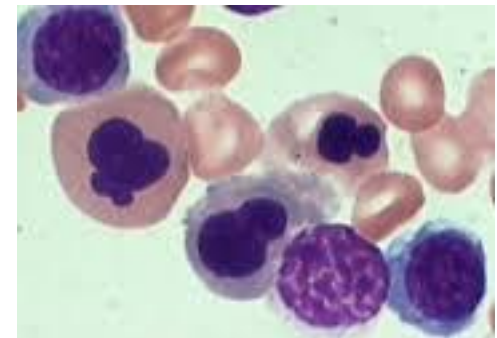
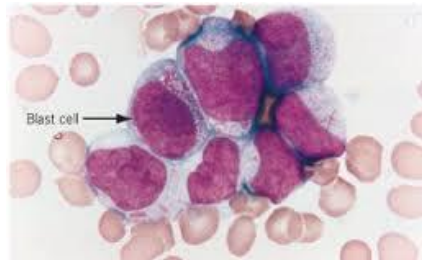
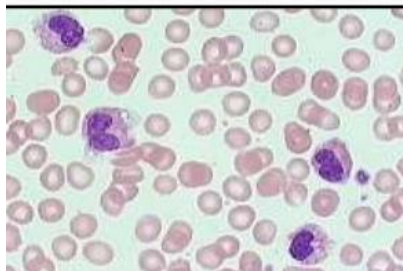
- **Ανοσολογικός έλεγχος:** (-) ve (ANCA, ANA κτλ)
- **OMB** : Μυελοδυσπλαστικές αλλοιώσεις σε 2 σειρές, χωρίς ίνωση
- **Μυελόγραμμα** : <5% βλάστες
- **Χρωμοσωμική ανάλυση** : Μερική τρισωμία 1q και μερική μονοσωμία 7q

Τελική διάγνωση

ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΜΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (MDS)

- Ετερογενής ομάδα κακοήθων διαταραχών των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων
 - Δυσπλαστική/Αναποτελεσματική αιμοποίηση
 - Ποικίλο ρίσκο εκτροπής σε οξεία λευχαιμία (προλευχαιμική κατάσταση)
- Νόσος της τρίτης ηλικίας (μέση ηλικία εμφάνισης **65 έτη**)



Comparison of MDS Classifications

FAB classification	WHO Classification 2001	WHO Classification 2008
RA	RA	Refractory cytopenia with unilineage dysplasia • Refractory anemia • Refractory neutropenia • Refractory thrombocytopenia
RARS	RARS	Refractory anemia with ring sideroblasts (RARS)
	RCMD	RCMD
	RCMD-RS	RCMD-RS
RAEB	RAEB I and 2	RAEB I and 2
RAEB-T	RAEB II/ AML	RAEB II/ AML
CMML	MDS-UC	MDS-UC
	MDS associated with isolated del(5q)	MDS associated with isolated del(5q)
		Childhood myelodysplastic syndrome • Refractory cytopenia of childhood

Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα και αυτοάνοσες εκδηλώσεις

- Όχι τόσο σπάνια (7-20%)
- **Συσχέτιση ή συνύπαρξη;**
 - 32 vs. 4% σε non-MDS
 - 63% των ασθενών τουλάχιστον παθολογικό αυτοαντίσωμα
- 74% των περιπτώσεων: **Μέσα στον 1^ο χρόνο από τη διάγνωση**
 - 37% μέσα στον 1^ο μήνα
 - Ενίοτε ως και 6 μήνες πριν τη διάγνωση

Συχνότερες ανοσολογικές εκδηλώσεις σε MDS

Περικαρδίτιδα



Δερματική αγγειίτιδα



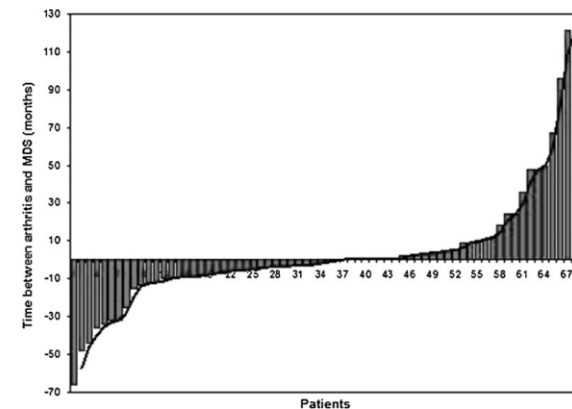
Vasculitis mimic!



Μονοαρθρίτιδα

Φλεγμονώδης αρθρίτιδα σε ασθενείς με MDS

- **22 ασθενείς** + ανασκόπηση βιβλιογραφίας (68 ασθενείς συνολικά)
- 77% πολυαρθρίτιδα – 68% συμμετρική
- ACPA(+) ve: 2/22 ασθενείς – Διαβρώσεις: 1/22
- Εμφάνιση:
 - 27% ταυτόχρονα
 - 55% αρθρίτιδα πρώτα
 - 18% αρθρίτιδα μετά
- **Τx:** Μονοθεραπεία GCs στην πλειονότητα
 - Καλοήθους πορεία (**Τελικό DAS28: 2.9**)



Συστηματικά αυτοάνοσα κλινικά σύνδρομα σε MDS

Συχνότερα αυτοάνοσα κλινικά σύνδρομα σε MDS

Αγγειίτιδες (συστηματικές ή μη)

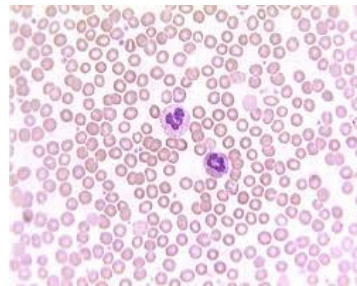
Ρευματική πολυμυαλγία

Υποτροπιάζουσα πολυχονδρίτιδα

Σύνδρομο Sweet (ουδετεροφιλική δερμάτωση)

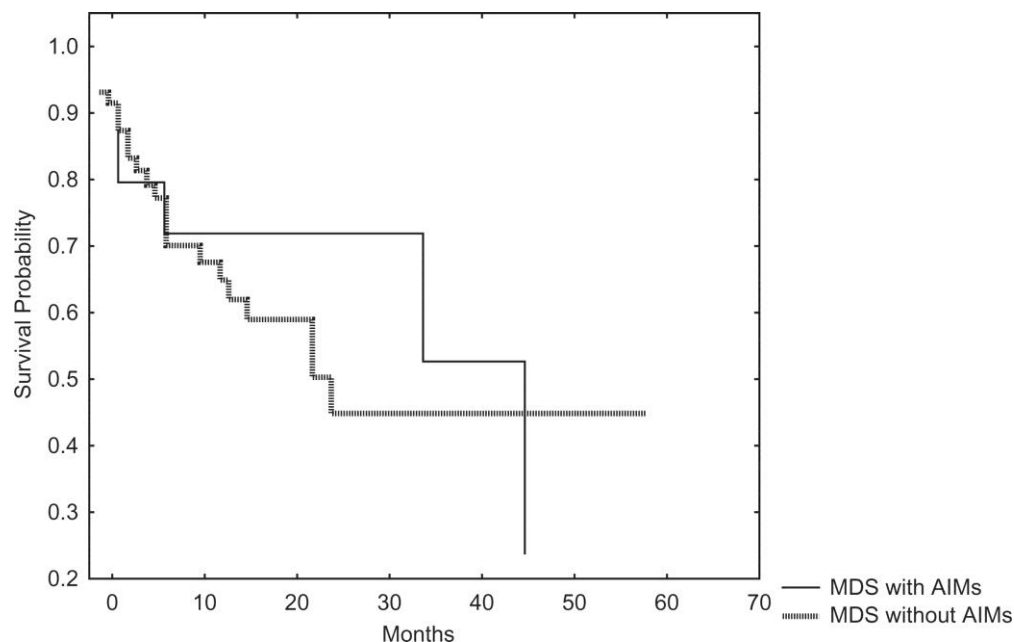
Αυτοάνοσες κυτταροπενίες

Ορολογικές διαταραχές (υπεργαμμασφαιριναιμία, autoAbs)



Η παρουσία αυτοάνοσων εκδηλώσεων επηρεάζει την πρόγνωση των MDS;

- Μάλλον όχι



Survival curves for myelodysplastic syndrome (MDS) patients with and without autoimmune inflammatory manifestations (AIMs) ($P = 0.76$).

* Εκτός αν πρόκειται για το σύνδρομο της συστηματικής αγγειίτιδας

Θεραπεία αυτοανόσων εκδηλώσεων MDS

Συστηματική αγγειίτιδα

- Πρεδνιζολόνη 1 mg/Kg ή IV ώσεις μεθυλπρεδζιζολόνης
- Κυκλοφωσφαμίδη
- * Ίσως χαμηλότερες δόσεις απ' ότι σε ασθενείς χωρίς MDS (↑ ηλικία)

Όλα τα υπόλοιπα

- Μέτριες δόσεις κορτιζόνης
- Steroid-sparing παράγοντες (AZA, MTX)

Πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες

Πολλαπλό μυέλωμα

Μονοκλωνική γαμμαπάθεια άγνωστης

σημασίας

Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom

Πρωτοπαθής αμυλοείδωση

Πολλαπλό μυέλωμα και MGUS

International Myeloma Working Group diagnostic criteria

Πολλαπλό μυέλωμα	MGUS
> 10% μονοκλωνικά πλασματοκύτταρα στο μυελό	Όλα τα παρακάτω:
Μονοκλωνική πρωτεΐνη στον ορό ή τα ούρα	Μονοκλωνική πρωτεΐνη < 30 g/l
Οργανική ή ιστική βλάβη σχετιζόμενη με μυέλωμα: • Υπερασβεσταιμία • Νεφρική ανεπάρκεια • Αναιμία (Hb <10 g/dl) • Λυτικές οστικές βλάβες, οστεοπόρωση ή παθολογικά κατάγματα	< 10% μονοκλωνικά πλασματοκύτταρα στο μυελό Απουσία οργανικής ή ιστικής βλάβης σχετιζόμενης με μυέλωμα

Πολλαπλό μυέλωμα και MGUS

International Myeloma Working Group diagnostic criteria

Πολλαπλό μυέλωμα	MGUS
> 10% μονοκλωνικά πλασματοκύτταρα στο μυελό	Όλα τα παρακάτω:
Μονοκλωνική πρωτεΐνη στον ορό ή τα ούρα	Μονοκλωνική πρωτεΐνη < 30 g/l
Οργανική ή ιστική βλάβη σχετιζόμενη με μυέλωμα: • Υπερασβεστιαμία • Νεφρική ανεπάρκεια • Αναιμία (Hb <10 g/dl) • Λυτικές οστικές βλάβες, οστεοπόρωση ή παθολογικά κατάγματα	< 10% μονοκλωνικά πλασματοκύτταρα στο μυελό Απουσία οργανικής ή ιστικής βλάβης σχετιζόμενης με μυέλωμα

«Αναιμία, **οσφυαλγία**, τριψήφια ΤΚΕ»

Οστικές βλάβες πολλαπλού μυελώματος



Μηχανισμός

Υπερενεργοποίηση οστεοκλαστών
Απενεργοποίηση οστεοβλαστών

Σκελετικός έλεγχος επί υποψίας μυελώματος

Απλές R�	MRI
Κρανίο	Αν συμπτωματικός ασθενής και απλές R� κφ
Σπονδυλική στήλη	Υποψία μονήρους πλασματοκυττώματος σε απλή R�
Θώρακας	Άμεσα επί υποψίας πίεσης του νωτιαίου μυελού (CT αν η MRI μη διαθέσιμη)
Λεκάνη	
Εγγύς μακρά οστά των ακρων	

Σπινθηρογράφημα οστών: Χωρίς χρησιμότητα («ψυχρές» οστεολυτικές βλάβες)

Άλλες ρευματολογικές εκδηλώσεις ΠΜ

Amyloid arthropathy mimicking seronegative rheumatoid arthritis in multiple myeloma: case reports and review of the literature

- Αρθροπάθεια αμυλοειδούς (“claw hands”)



- Σποραδικές αναφορές συνύπαρξης ΠΜ με ΣΕΛ και σύνδρομο Sjogren's

Ασαφής η πιθανή αιτιολογική συσχέτιση

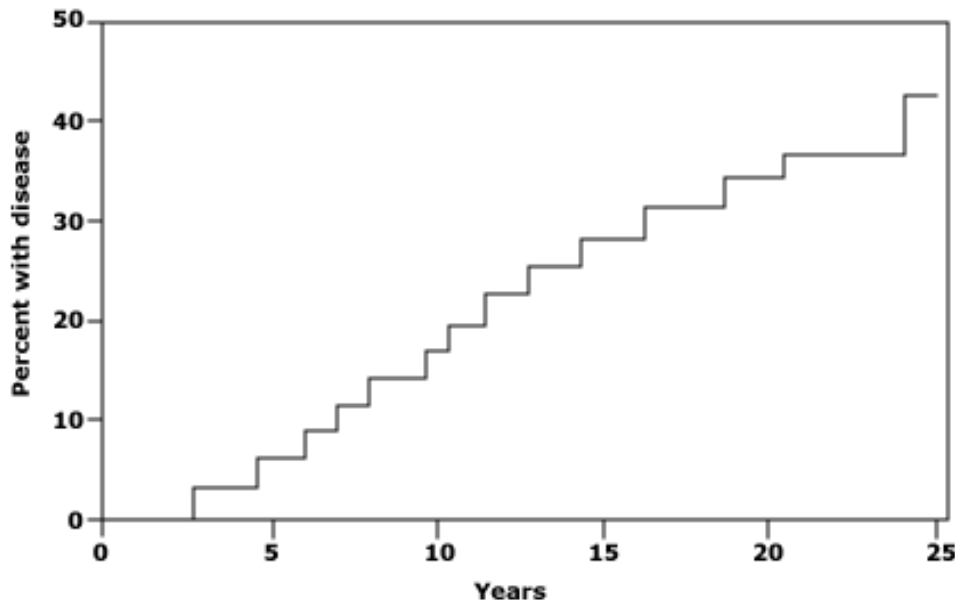
Πολλαπλό μυέλωμα και MGUS

International Myeloma Working Group diagnostic criteria

Πολλαπλό μυέλωμα	MGUS
> 10% μονοκλωνικά πλασματοκύτταρα στο μυελό	Όλα τα παρακάτω:
Μονοκλωνική πρωτεΐνη στον ορό ή τα ούρα	Μονοκλωνική πρωτεΐνη < 30 g/l
Οργανική ή ιστική βλάβη σχετιζόμενη με μυέλωμα: • Υπερασβεστιαμία • Νεφρική ανεπάρκεια • Αναιμία (Hb <10 g/dl) • Λυτικές οστικές βλάβες, οστεοπόρωση ή παθολογικά κατάγματα	< 10% μονοκλωνικά πλασματοκύτταρα στο μυελό Απουσία οργανικής ή ιστικής βλάβης σχετιζόμενης με μυέλωμα

Πολλαπλό μυέλωμα και MGUS

International Myeloma Working Group diagnostic criteria



Φυσική ιστορία MGUS – Εξέλιξη σε μονοκλωνική νόσο

ΠΜ/Waldenstrom's/Αμυλοείδωση/Λέμφωμα

MGUS

Όλα τα παρακάτω:

Μονοκλωνική πρωτεΐνη < 30 g/l

< 10% μονοκλωνικά
πλασματοκύτταρα στο μυελό

Απουσία οργανικής ή ιστικής
βλάβης σχετιζόμενης με
μυέλωμα

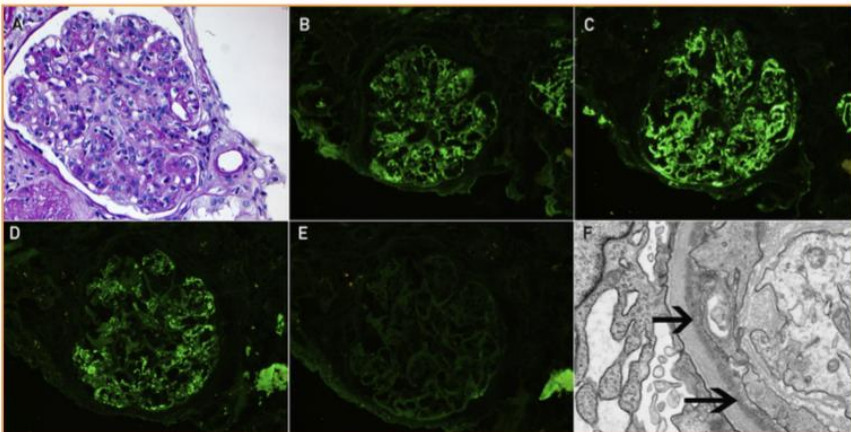
Ανοσολογικές εκδηλώσεις MGUS

Mimics

Πολυαρθρίτιδα (ενίστε και διαβρωτική)



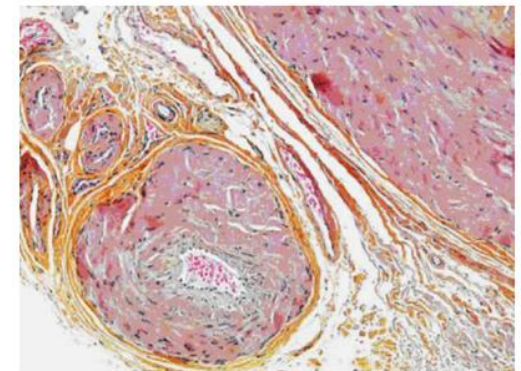
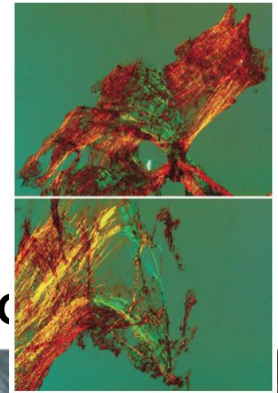
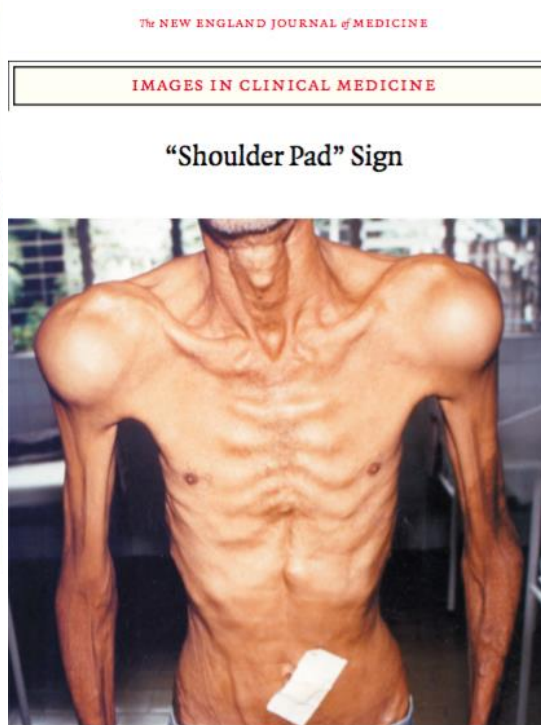
Μεμβρανοϋπερπλαστική ΣΝ



Σκληρομυξοίδημα



Πρωτοπαθής αμυλοείδωση (AL)



Δακρυϊκοί/Σιελογόνοι αδένες: Sicca συμπτώματα (*Sjogren's mimic*)
Μύες: Μυϊκή αδυναμία, ↑ CPK (*PM/DM mimic*)

Perfetto, F, et al. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6:417–429; Audemard A, et al. *Joint Bone Spine* 2012; 79:195-97; de Moura CGG & de Souza SP. *N Engl J Med* 2004; 351:25

Συμπεράσματα

- Σκεφτείτε MDS σε ηλικιωμένο ασθενή με συστηματικές αυτοάνοσες εκδηλώσεις (*ειδικά αγγειίτιδα*), **αν έχει κυτταροπενίες** και δεν έχει προηγηθεί κυτταροτοξική θεραπεία
 - Απουσία ειδικών διαγνωστικών ευρημάτων για MDS, ακόμη και επί OMB (*δυσπλαστικές αλλοιώσεις ΣΕΛ*)
 - Απαραίτητη η εξέταση καρυοτύπου (~ 50% κυτταρογενετικές ανωμαλίες σε MDS)
- Το πολλαπλό μυέλωμα είναι **οστική νόσος**
 - Λυτικές εστίες, οστεοπόρωση, παθολογικά κατάγματα
- Ποικίλες μυοσκελετικές/ανοσολογικές εκδηλώσεις σε πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες
 - Μιμητές ρευματολογικών νοσημάτων