

Επιγενετικοί μοριακοί μηχανισμοί στο Πολλαπλούν Μυέλωμα

Ρέγκλη Αρετή¹, Γιαβόρεκ Καρολίνα², Μανώλικα Μαρία-Ελένη², Καλαργύρου Κατερίνα², Μαλλής Παναγιώτης² Βικτώρια Μπογιαρένκο³ και Μάτσης Κωνσταντίνος¹

1. Αιματολογικό Εργαστήριο Νοσοκομείου ΠΑΜΜΑΚΑΡΙΣΤΟΣ
2. ΤΕΙ ΑΘΗΝΩΝ Τμήμα Ιατρικών Εργαστηρίων
3. ΤΕΙ Θεσσαλονίκης, Τμήμα Ιατρικών Εργαστηρίων
Επικοινωνία : a.regkli@yahoo

Περίληψη

Πολλαπλές γενετικές ανωμαλίες παρατηρούνται κατά την παθογένεση του ΠΜ. Ωστόσο υπάρχει μια επιβεβαιωμένη σχεδόν απόδειξη ότι πέρα των γενετικών ανωμαλιών, η επιγενετική διεργασία είναι αυτή που παίζει κύριο ρόλο στην παθογένεια του ΠΜ. Η επιγενετική αναφέρεται στην μελέτη των αλλαγών της γονιδιακής έκφρασης οι οποίες δεν σχετίζονται με αλλαγές σε επίπεδο γονιδιακής αλληλουχίας (αλλαγή στην αλληλουχία του DNA) αλλά με λεπτές μοριακές τροποποιήσεις (της χρωματίνης κυρίως) όπως η μεθυλίωση του DNA, και στις μεταβολές της μετά-μετάφρασης στις ιστόνες όπως ακετυλίωση και φωσφορυλίωση, οι οποίες ορίζουν στα κύτταρα ποια γονίδια θα ενεργοποιηθούν ή θα κατασταλαθούν μεταγραφικά.

Εισαγωγή

Το νόσημα περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1844. Η πρώτη όμως πλήρης περιγραφή του, δημοσιεύθηκε αρκετά χρόνια αργότερα, το 1889. Ο Wright το 1900 ανακάλυψε τη στενή σχέση των κυττάρων του πολλαπλού μυελώματος με τα πλασματοκύτταρα. Μόνο όμως τη δεκαετία του '30 έγινε δυνατή η ακριβής διάγνωση του μυελώματος, με την καθιέρωση της αναρρόφησης και μελέτης του μυελού των οστών στο μικροσκόπιο και την ανάπτυξη της τεχνικής της ηλεκτροφόρησης των πρωτεϊνών. Το πολλαπλό μυέλωμα είναι μια κακοήθεια των κυττάρων (συγκεκριμένα των πλασματοκυττάρων) τα οποία αναπαράγονται μη ελεγχόμενα¹⁶.

Τα πλασματοκύτταρα είναι ένας τύπος λευκών κυττάρων τα οποία παράγουν και εκκρίνουν συγκεκριμένης ειδικότητας, για το κάθε αντιγόνο, αντισώματα. Τα κακοήθη πλασματοκύτταρα προέρχονται από τα Β-λεμφοκύτταρα μέσα από μια σειρά διαφοροποιητικών διαδικασιών¹.

Τα κύτταρα του ΠΜ τείνουν να εντοπίζονται στον μυελό των οστών και σε άλλα μέρη του σώματος. Είναι μονοκλωνικά και προέρχονται από γενετικές αλλαγές στις οποίες υπόκεινται τα κοινά Β- λεμφοκύτταρα¹⁶. Τα πλασματοκύτταρα προσροφώνται στα επιφανειακά κύτταρα του μυελού και αναστέλλουν την οστεοβλαστική διαδικασία (την ανάπτυξη νέων κυττάρων των οστών)²⁰.

Η προσρόφηση των κυττάρων του ΠΜ διεγείρει την παραγωγή της ιντερλευκίνης -6, ενός αυξητικού παράγοντα απαραίτητου για την επιβίωση των κυττάρων αυτών.

Η αυξημένη οστεοβλαστική δραστηριότητα ,διεγερμένη από την ιντερλευκίνη-6, καθώς και η αναστολή ανάπτυξης νέων οστικών κυττάρων, είναι που προκαλεί την λύση των οστών η οποία ανήκει στα κύρια συμπτώματα του μυελώματος²⁸.

Το μυέλωμα ανήκει σε μια ευρεία ομάδα ασθενειών που ονομάζονται αιματολογικές κακοήθειες και είναι μια ανίατη αλλά αντιμετωπισιμη ασθένεια.

Προσβάλλει εξίσου άντρες και γυναίκες της 6^{ης}-8^{ης} δεκαετίας και είναι σπανιότατο μέχρι την 4^η δεκαετία της ζωής. Η συχνότητά του δεν διαφέρει στις διάφορες φυλές και τους τόπους²¹.

Οι κλινικές εκδηλώσεις του ΠΜ σχετίζονται με το βαθμό πλασματοκυτταρικής διηθήσεως του μυελού των οστών (πλασματοκυτταρική μάζα), με την θέση και έκταση των σκελετικών βλαβών και με την ποσότητα και τις ιδιαίτερες ιδιότητες της IgM-ανοσοσφαιρίνης¹⁶.

Εικόνα 2: Η πρώτη καταγεγραμμένη ασθενής Sarah Newbury με πολλαπλό μυέλωμα. Α. Οστικό κάταγμα του κορμού, Β. Η ασθενής με κάταγμα στο μηριαίο οστό και στον αριστερό βραχίονα, Γ. Οστική καταστροφή συμπεριλαμβανομένου του μηρού.

Πολλαπλές γενετικές ανωμαλίες παρατηρούνται κατά την παθογένεση του ΠΜ. Ωστόσο υπάρχει μια επιβεβαιωμένη σχεδόν απόδειξη ότι πέρα των γενετικών ανωμαλιών η επιγενετική διεργασία είναι αυτή που παίζει κύριο ρόλο στην παθογένεια του ΠΜ. Η επιγενετική αναφέρεται στην μελέτη των αλλαγών της γονιδιακής έκφρασης οι οποίες δεν σχετίζονται με αλλαγές σε επίπεδο γονιδιακής αλληλουχίας (αλλαγή στην αλληλουχία του DNA) αλλά με λεπτές μοριακές τροποποιήσεις (της χρωματίνης κυρίως) όπως η μεθυλίωση του DNA, και στις μεταβολές της μετά-μετάφρασης στις ιστόνες όπως ακετυλίωση και φωσφορυλίωση, οι οποίες ορίζουν στα κύτταρα ποια γονίδια θα ενεργοποιηθούν ή θα κατασταλούν μεταγραφικά.

Δυο είναι οι επιγενετικές, αλληλεπιδρούσες, μεταβολές που έχουν ως αποτέλεσμα μια τροποποιημένη μεταγραφική δραστηριότητα α) η DNA μεθυλίωση των βάσεων της κυτοσίνης μεταξύ ενός CpG δινουκλεοτιδίου και β) οι μετα-μεταγραφικές τροποποιήσεις της ιστόνης²⁵.

Μεθυλίωση του DNA

Η μεθυλίωση του DNA θεωρείται ένας από τους σπουδαιότερους επιγενετικούς βιολογικούς δείκτες στον καρκίνο. Ως μεθυλίωση θεωρείται η διεργασία με την οποία προστίθενται μεθυλομάδες (CH₃) σε ορισμένα νουκλεοτίδια του γονιδιακού DNA. Αυτό επηρεάζει την έκφραση των γονιδίων, επειδή το μεθυλιωμένο DNA δεν μεταγράφεται εύκολα.

Η μεθυλίωση του DNA θεωρείται ότι παίζει σημαντικό αναπτυξιακό ρόλο, περιορίζοντας διαδοχικά τα γονίδια που είναι διαθέσιμα προς μεταγραφή. Πιστεύεται ότι η ανώμαλη μεθυλίωση είναι ένας από τους κύριους μηχανισμούς αδρανοποίησης των ογκοκατασταλτικών γονιδίων σε μια ποικιλία καρκίνων, όπου ο

αριθμός των μεθυλιωμένων γονιδίων υπολογίζεται υψηλός. Το επίπεδο της μεθυλίωσης ενός γονιδίου αυξάνεται με την εξελικτική πορεία του καρκίνου και η μεθυλίωση μεταβιβάζεται στους θυγατρικούς κλώνους κατά τη μίτωση.

Επειδή η υπερμεθυλίωση μπορεί να διατηρηθεί κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας, η εμπλοκή αυτών των δεικτών στον καρκίνο είναι μεγάλη. Αν και η σπουδαιότητα της υπερμεθυλίωσης του υποκινητή (που χάνουν τα γονίδια την έκφρασή τους) είναι εμφανής, οι ακριβείς μηχανισμοί που εμπλέκονται παραμένουν αδιευκρίνιστοι. Επιπλέον, εάν η μεθυλίωση του υποκινητή είναι το αρχικό ή το δευτεροπαθές γεγονός στην εξελικτική πορεία του καρκίνου, δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί. Οι πανταχού παρούσες αλλαγές μεθυλίωσης του DNA έχουν ανοίξει το δρόμο για καινοτόμες διαγνωστικές και θεραπευτικές στρατηγικές. Τελευταίες μελέτες, επιβεβαιώνουν τη σημασία των δεικτών της DNA μεθυλίωσης ως ένα ισχυρό μελλοντικό εργαλείο στην κλινική πράξη. Η τρέχουσα τεχνολογία μπορεί να χρησιμοποιήσει πολύ λίγο έως 30pg DNA για την ανάλυση της μεθυλίωσης και 1 μεθυλίωση από τις 1600 αμεθυλιώτες περιοχές μπορεί να ανιχνευθεί εύκολα.

Ακετυλίωση του DNA

Η ακετυλίωση αποτελεί όπως και η μεθυλίωση έναν ρυθμιστικό μηχανισμό του οποίου η δράση συμβάλει στην μεταγραφή των γονιδίων.

Από χημικής άποψης σε γενικές γραμμές πρόκειται για την αφαίρεση ενός μορίου υδρογόνου H₂ και προσθήκη μιας ακετυλομάδας -COCH₃ στη θέση αυτή. Παρατηρείται στις ιστόνες H₃ και H₄ κυρίως, καθώς και στην ιστόνη H₂A. Πιο συγκεκριμένα, ακετυλίωση υφίσταται η λυσίνη του αμινοτελικού (N-τελικού) άκρου της αμινοξικής αλυσίδας των ιστονών. Πιθανότατα και η λυσίνη 9,14 και 18 της αλυσίδας των αμινοξέων της ιστόνης H₃ και η λυσίνη 5 και 12 της ιστόνης H₄. Η ακετυλίωση αυτή οδηγεί εκ των πραγμάτων, σε αφαίρεση του θετικού φορτίου της λυσίνης, άρα σε μείωση της συγγένειας των DNA – ιστονών. Αυτό συμβαίνει διότι το φορτίο των ιστονών γίνεται πιο αρνητικό, το φορτίο που φέρει το μόριο του DNA είναι πάντοτε αρνητικό εξαιτίας των φωσφορικών ομάδων, άρα DNA και ιστόνες έλκονται λιγότερο ισχυρά. Συνεπώς, οι δομές των νουκλεοσωμάτων “χαλαρώνουν”, διευκολύνοντας την πρόσβαση της RNA πολυμεράσης και επιπλέον, των μεταγραφικών παραγόντων για την μεταγραφή των γονιδίων του DNA. Άρα η ακετυλίωση των ιστονών προκαλεί αύξηση της μεταγραφικής ικανότητας στο χρομόσωμα. Επομένως η από-ακετυλίωση των πρωτεϊνών της ιστόνης έχει ως αποτέλεσμα την μεταγραφική αδρανοποίηση των επιλεγμένων ογκοκατασταλτικών γονιδίων, ένα γεγονός που συμβάλει στην εξελικτική πορεία προς την κακοήθεια.

Η υπερμεθυλίωση των CpG νησίδων, μεταξύ περιοχών των γενετικών υποκινητών, συνοδευόμενη από την απο-ακετυλίωση των πρωτεϊνών της ιστόνης έχει ως αποτέλεσμα την μεταγραφική αδρανοποίηση των επιλεγμένων ογκοκατασταλτικών γονιδίων, ένα γεγονός που συμβάλει στην εξελικτική πορεία προς την κακοήθεια.

Η ανώμαλη μεθυλίωση των γενετικών περιοχών στους κατασταλτικά γονίδια είναι μια από τις πιο σημαντικές επιγενετικές αλλαγές που βρέθηκαν στο ΠΜ.

Έχει αναφερθεί επίσης και η υπερμεθυλίωση των γονιδίων συμπεριλαμβανομένων των p15, p16, SOCS-1, BAP, BAK, BAX, BIK, DAP- κινάση και E- κανδερίνης.

Επιπλέον, ο παράγων ανάπτυξης ιντερλευκίνη -6 έχει αναμειχθεί σε ρυθμιστικές διαδικασίες επιγενετικής αποσιώπησης των ογκοκατασταλτικών γονιδίων στο ΠΜ.

Επιπροσθέτως, υποδοχείς της αποακετυλάσης της ιστόνης φαίνεται να μειώνουν την επιβίωση των ανθρωπίνων πλασματοκυττάρων, με το να επηρεάζουν γονίδια που εμπλέκονται στον κυτταρικό κύκλο και να ηγούνται άλλων αποπτωτικών παραγόντων

Όνομασία	Τοποθεσία	Μοριακή Λειτουργία
p15 ή CDKN2B	Chr9:21.99-22Mb	<ul style="list-style-type: none"> • Λειτουργία της κινάσης • Πρόσδεση πρωτεϊνών • Εξαρτώμενη από την κυκλίνη πρωτεϊνική πρόσδεση κινάσης
p16 ή CDKN2A	Chr9:21.96-21.98 Mb	<ul style="list-style-type: none"> • Πρόσδεση DNA • Εξαρτώμενη από την κυκλίνη πρωτεϊνική πρόσδεση κινάσης • Πρωτεϊνική δραστηριότητα
DAP	Chr5:10.73-10.81 Mb	<ul style="list-style-type: none"> • Επαγωγή της απόπτωσης με εξωκυτταρικά σήματα
SOCS1	Chr16:11.26-11.26 Mb	<ul style="list-style-type: none"> • Δραστηριότητα πρωτεϊνικού υποδοχέα κινάσης • Πρόσδεση υποδοχέα αναπτυξιακού παράγοντα ομοίου ινσουλίνης • Πρόσδεση πρωτεϊνών
BAX	Chr19:54.15-54.16 Mb	<ul style="list-style-type: none"> • Πρόσδεση πρωτεϊνών • Επικρατούσα περιοχή πρόσδεσης BH3
E-καδερίνη ή CDH1	Chr16:67.33-67.33 Mb	<ul style="list-style-type: none"> • Πρόσδεση ιόντων ασβεστίου (Ca) • Πρόσδεση πρωτεϊνών

Πίνακας 1 : Χαρτογράφηση γονιδίων που υπόκεινται υπερμεθυλίωσης στο πολλαπλό μυέλωμα.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Τα συμπτώματα που πιθανόν να μας κάνουν να προχωρήσουμε σε διάγνωση και που συνοδεύουν την εκδήλωση της νόσου είναι τα εξής¹⁶:

1. Οστικός πόνος : Συνδυάζεται συχνά με κατάγματα πλευρών, μακρών οστών και σπονδύλων, είναι συνεχής, έντονος και επιτείνεται με τις κινήσεις.
2. Η έντονη καταβολή αδυναμία, λόγω αναιμίας.
3. Οι αιμορραγικές εκδηλώσεις με αιτίες τη θρομβοπενία ή τις ποικίλες διαταραχές της αιμοστάσεως λόγω σχηματισμού συμπλόκων από παράγοντες της πήξεως με τη Μ-σφαιρίνη ή και λόγω συνδρόμου υπεργλειότητας
4. Η υπερασβεστιαμία, με συνοδά την πολουρία, τη δυσκοιλιότητα, τη διανοητική σύγχυση και το κόμα.

5. Η νεφρική ανεπάρκεια με λευκωματουρία και χωρίς υπέρταση.
6. Οι συχνές μικροβιακές λοιμώξεις και ιδιαίτερα οι πνευμονίες, λόγω της ανοσολογικής ανεπάρκειας.
7. Οι κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου υπεργλοιότητας: Κεφαλαλγία, διαταραχές οράσεως, βαρηκοΐα, αιμορραγικές εκδηλώσεις, διανοητική σύγχυση, κώμα.
8. Οι κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου της κρυσφαιριναιμίας: Σύνδρομο Raynaud, νεκρώσεις στο δέρμα, στους υποκείμενους ιστούς.
9. Οι πολυνευροπάθειες του οστεοσκληρυντικού μυελώματος, του συνδρόμου POEM (πολυνευροπάθεια, οστεοσκλήρυνση, ενδοκρिनοπάθεια, μύελωμα) και των άλλων απομυελινωτικών συνδρόμων του ΠΜ.

Σκελετικές βλάβες : Γενικευμένη οστεοπόρωση, παθολογικά κατάγματα, οστεολύσεις (OAF: παράγων διεγέρσεως των οστεοκλαστών), οστικός πόνος, υπερασβεστιαμία

Αναιμία: Ελαττωμένη παραγωγή ερυθρών μικρός βαθμός αιμολύσεως, αυξημένος όγκος πλάσματος

Αιμορραγικές εκδηλώσεις: Θρομβοπενία, λειτουργική ανεπάρκεια των αιμοπεταλίων, παραγόντων πήξεως λόγω σχηματισμού αδρανών συμπλόκων πήξεως με τη Μ-σφαιρίνη, σύνδρομο αυξημένης γλοιότητας

Συχνές λοιμώξεις: Ιδιαίτερα του αναπνευστικού λόγω χυμικής ανοσολογικής ανεπάρκειας

Νεφρική ανεπάρκεια χωρίς υπέρταση: Υπερασβεστιαμία, νεφροπάθεια ελαφρών αλύσεων, νεφρική αμυλοείδωση, λευκωματουρία.

Σύνδρομο υπεργλοιότητας : Κεφαλαλγία, διαταραχές οράσεως και τύφλωση, βαρηκοΐα, αιμορραγικές εκδηλώσεις, θόλωση διανοίας, κώμα

Κρυσφαιριναιμία : Raynaud, νεκρώσεις δέρματος, υποκείμενων ιστών ή και σύνδρομο υπεργλοιότητας

Νευρολογικά σύνδρομα : Οστεοσκληρυντικό μύελωμα, POEM, απομυελινωτικά σύνδρομα που οδηγούν σε πολυνευροπάθεια

Πίνακας 2: Συνοπτική παρουσίαση των συνεπειών του μυελώματος στον οργανισμό.

Η διάγνωση του πολλαπλού μυελώματος γίνεται συνήθως κατά την διάρκεια των καθιερωμένων εξετάσεων αίματος εντελώς τυχαία^{20,21}.

Για παράδειγμα, η ύπαρξη αναιμίας και η συγκέντρωση σε πρωτεΐνες ορού μπορεί να συστήσει αφορμή για περαιτέρω δοκιμές²⁶.

Η διάγνωση είναι δύσκολο να γίνει με βάση μόνο την εργαστηριακή δοκιμή αλλά απαιτείται η εξέταση πολλών παραγόντων συμπεριλαμβανομένης της φυσικής κατάστασης του ασθενούς, του ιστορικού και της συμπτωματολογίας²⁸.

Το ΠΜ αντιπροσωπεύει το 1% όλων των νεοπλασματικών νοσημάτων και λίγο περισσότερο από το 10% των νεοπλασιών του αιματος. Κάθε χρόνο στην πατρίδα μας διαγιγνώσκονται 4-5 νέες περιπτώσεις ΠΜ ανά 100.000 άτομα έτσι υπολογίζεται ότι κάθε χρόνο 400-500 νέες περιπτώσεις ασθενών με μύελωμα διαγιγνώσκονται στη χώρα μας. Η νόσος εμφανίζεται σε όλες τις φυλές και σε όλες τις γεωγραφικές περιοχές και είναι σημαντικά συχνότερη στους μαύρους²⁵.

Το ΠΜ είναι πολύ πιο συχνό σε μεγαλύτερες ηλικίες. Οι μισοί ασθενείς κατά τη διάγνωση έχουν ηλικία πάνω από 70 χρόνια. Μόνο το 2% των ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα έχει ηλικία κάτω από 40 χρόνια, αν και τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί μια ανεξήγητη αύξηση της προσβολής ασθενών σχετικά μικρότερης ηλικίας³⁹.



Πίνακας 3: Διάγραμμα που αναπαριστά το ποσοστό του μυελώματος σε σχέση με άλλες αιματολογικές κακοήθειες.

*Πηγή : Cancer facts and figures,2003 American Cancer Society

Εργαστηριακά ευρήματα

Αίμα: Αναιμία, θρομβοπενία, λευκοπενία, ΤΚΕ>80 mm, συγκόλληση ερυθρών, χαμηλός αριθμός δικτυοερυθροκυττάρων²⁶.

Πρωτεΐνες ορού-ούρων : Υπερπρωτεϊναιμία, υπερσφαιριναιμία, ελαττωμένη λευκωματίνη, κρυσφαιριναιμία στο 5% των περιπτώσεων , γλοιότητα ορού >2 μ (φυσιολογικές τιμές 1,4-1,8 μ), σ'όλες τις περιπτώσεις.

Μ-σφαιρίνη στον ορό με την ηλεκτροφόρηση στο 70% των περιπτώσεων, Μ-σφαιρίνη (BJ πρωτεΐνη) με την ηλεκτροφόρηση των ούρων στο 60-70% των περιπτώσεων²⁸.

Μ- σφαιρίνη στον ορό και στα ούρα βρίσκεται στο 99% των ασθενών (ΠΜ %, μη εκκριτικό). Ας σημειωθεί ότι υπάρχουν τύποι μυελώματος, όπου η Μ-σφαιρίνη δεν αποκαλύπτεται στον ορό λόγω πολυμερισμού της και ότι στο μυέλωμα τύπου BJ , Μ-σφαιρίνη υπάρχει μόνο στα ούρα. Στο μυέλωμα τύπου BJ επίσης, δεν υπάρχει αύξηση των πρωτεϊνών του ορού , η ΤΚΕ είναι φυσιολογική, δεν υπάρχει συγκόλληση ερυθρών και η γλοιότητα του ορού είναι < 1,8 μ.

Το ασβέστιο του ορού είναι > 12 mg% στο 10-15% των περιπτώσεων ΠΜ.

Νεφρική ανεπάρκεια : Διαπιστώθηκε αυξημένη ουρία και κρεατινίνη στο 30% των ασθενών κατά την διάγνωση και στο 70-80% κατά την τελική φάση.

Το ουρικό οξύ είναι αυξημένο στις περισσότερες περιπτώσεις.

Μυελός των οστών : Πλασματοκύτταρα άωρα, άτυπα αλλά και τυπικά σε ποσοστό 10% διαπιστώνονται στο 90% των περιπτώσεων.

Ακτινολογικός έλεγχος σκελετού: Στο 50-60% των περιπτώσεων ΠΜ, στις ακτινογραφίες του κρανίου βρίσκονται τυπικές οστεολύσεις χωρίς όγκο και μοιάζουν με τρύπες που έχουν γίνει με τρυπάνι. Στο 20-30 % των περιπτώσεων παρατηρείται έντονη γενικευμένη οστεοπόρωση , με το χαρακτηριστικό <<στόμα ψαριού>> στους σπόνδυλους. Στο 10-20% των ασθενών παρατηρούνται γεωγραφικές βλάβες από συνδυασμό οστεοπορώσεως και οστεολύσεων , και στο 5-10% των περιπτώσεων δεν υπάρχουν σκελετικές καταστροφές ^{16,20,21,25}.

Στις εξ αρχής πλασματοκυτταρικές λευχαιμίες δεν υπάρχουν συνήθως σκελετικές αλλοιώσεις. Η έλλειψη όγκου, δηλαδή νεοσχηματισθέντου οστού στις βλάβες του ΠΜ , κάνει άχρηστη την εξέταση του σπινθηρογραφήματος του σκελετού.

Θερμοσφαιρίνες λέγονται οι σφαιρίνες που αλλάζουν φυσικές ιδιότητες σε σταθερές θερμοκρασίες και είναι η πρωτεΐνη Bence –Jones (BJ) , η πυροσφαιρίνη και η κρυσφαιρίνη. Η πρωτεΐνουρία BJ περιγράφηκε πρώτη το 1845 : ούρα με πρωτεΐνη BJ θερμαινόμενα σε θερμοκρασία 100° C διαηγάζουν και ψυχόμενα θολώνουν και πάλι. Το θετικό της δοκιμασίας αυτής σημαίνει στο 90% των περιπτώσεων μυέλωμα.

Διαφορική διάγνωση :

Τη διαγνωστική τριάδα του ΠΜ αποτελούν : Η πλασματοκυτταρική διήθηση του μυελού (πλασματοκύτταρα > 10%), η μονοκλωνική σφαιρίνη στον ορό ή στα ούρα και η παρουσία σκελετικών βλαβών : οστεολύσεις-γενικευμένη οστεοπόρωση.^{26,28} .

Διαθέσιμες θεραπείες

Αρκετές θεραπείες βασίζονται σε αποτελέσματα μεγάλων κλινικών μελετών και έχει αποδειχθεί ότι είναι ασφαλείς και αποτελεσματικές:

- **Χημειοθεραπεία:** Φάρμακα χρησιμοποιούμενα ενδοφλέβια ή από το στόμα. Συνήθως αναφέρονται με τη μορφή ακρωνυμίων, π.χ. VAD. Τα φάρμακα αυτά σκοτώνουν τα παθολογικά κύτταρα και χορηγούνται περιοδικά, συνήθως κάθε 3-4 βδομάδες.
- **Ακτινοβολία:** Πρόκειται για χρήση ακτίνων X υψηλής ενέργειας για την καταστροφή των παθολογικών κυττάρων. Συνήθως χρησιμοποιείται βοηθητικά της χημειοθεραπείας για την αντιμετώπιση του πόνου, την εξάλειψη των πλασματοκυττωμάτων καθώς και την πρόληψη νευρολογικών διαταραχών από πίεση νεύρων, των ριζών τους ή του νωτιαίου μυελού
- **Μεταμόσχευση:** Είναι η χορήγηση υψηλών δόσεων χημειοθεραπείας που ακολουθείται από έγχυση αιμοποιητικών κυττάρων, δηλαδή των μητρικών κυττάρων που έχουν τη δυνατότητα παραγωγής όλων των κυττάρων του αίματος. Οι υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας χορηγούνται για να καταστρέψουν κατά το δυνατόν περισσότερα παθολογικά κύτταρα, ενώ η ταυτόχρονη βαριά βλάβη του φυσιολογικού μυελού αποκαθίσταται με τη μεταμόσχευση. Το μόσχευμα μπορεί να προέρχεται από τον ίδιο τον ασθενή (αυτόλογη μεταμόσχευση) ή από άλλο δότη, συνήθως συμβατό αδελφό (αλλογενής μεταμόσχευση). Μολονότι η αλλογενής μεταμόσχευση εμπεριέχει

τη δυνατότητα εκρίζωσης του νοσήματος και με άλλους μηχανισμούς, η συγκεκριμένη θεραπεία ακολουθείται συχνά από σημαντικές επιπλοκές και για το λόγο αυτό εφαρμόζεται μόνον σε ασθενείς σχετικά μικρής ηλικίας^{28,39}.

- **Θεραπείες συντήρησης:** Μερικές φορές μετά το τέλος της θεραπείας εφόδου και για τη διατήρηση του καλού θεραπευτικού αποτελέσματος χορηγούνται διαφόρων ειδών θεραπείας, που συνήθως δεν είναι χημειοθεραπείες. Ο γιατρός είναι ο πιο αρμόδιος για να το αποφασίσει και να δώσει τις ανάλογες πληροφορίες.
- **Υποστηρικτική αγωγή:** Διάφορες θεραπείες χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και των επιπλοκών του νοσήματος. Σε αυτή περιλαμβάνονται τα διφωσφονικά (χημικές ουσίες για την ενδυνάμωση των οστών), τη χορήγηση ερυθροποιητίνης για την άνοδο του αιματοκρίτη, εμβόλια για την πρόληψη λοιμώξεων, αντιβιοτικά, παυσίπονα κ.α.
- **Νεότερες θεραπείες:** Από τα τέλη της δεκαετίας του '90 η φαρέτρα των φαρμάκων με σημαντική αντιμυελωματική δράση ενισχύθηκε σημαντικά. Η ανακάλυψη των νέων αυτών φαρμάκων ήταν αποτέλεσμα της σημαντικής προόδου που επιτελέστηκε τα τελευταία χρόνια στην κατανόηση της βιολογίας της νόσου. Η θαλιδομίδη αρχικά, η μπορτεζομίμη (Velcade) μεταγενέστερα και πιο πρόσφατα ένα παράγωγο της θαλιδομίδης, η λεναλιδομίδη (Revlimid), που στερείται των σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών της θαλιδομίδης, αποδείχθηκαν εξαιρετικά αποτελεσματικά φάρμακα στην αντιμετώπιση των ασθενών, τόσο σαν αρχική θεραπεία όσο και στην αντιμετώπιση της υποτροπής. Ο συνδυασμός αυτών των φαρμάκων με παλαιότερα αύξησε ακόμη περισσότερο την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Έτσι παρά το γεγονός ότι όπως προαναφέρθηκε το ΠΜ είναι ανίατη νόσος, η ορθολογιστική χρήση των διαθέσιμων θεραπειών, γεγονός που προϋποθέτει παρακολούθηση της νόσου από αιματολογικό τμήμα με εμπειρία στην αντιμετώπιση του ΠΜ, θα μετατρέψει στο εγγύς μέλλον ένα νεοπλασματικό νόσημα σε χρόνια νόσημα^{16,20,21,25}.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Χατζηπέτρου Λυγερή – Κουρουνάκη. «Ανοσοβιολογία», 2^η έκδοση, University Studio Press A.E, Θεσσαλονίκη, 1987, ISBN: 960-12-0218-8.
2. Roitt, Brostoff, Male. «Ανοσολογία», 5^η έκδοση, Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε, Αθήνα, 2000.
3. Donald M. Weir, John Stewart. «Ανοσολογία», Εκδόσεις Χ. Ζεβελεκάκη, Αθήνα, 1993, ISBN: 960-7397-02-9.
4. Παυλάτου Μ. «Ανοσολογία», 3^η έκδοση, Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, 1997.
5. Ivan Roitt, Jonathan Brostoff, David Male. «Ανοσολογία», Επιστημονικές εκδόσεις "Γρ. Παρισιάνος", Αθήνα, 1995.
6. Πολυμενίδης Ζ. «Ανοσολογικά Θέματα 95», University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 1995.
7. Γερμενής Α.Ε. «Το Σύστημα του Συμπληρώματος – Κλινική Προσέγγιση», Ιατρικές εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 1993.

8. Abbas A. K., Lichtman A. H. «*Βασική Ανοσολογία. Λειτουργίες και Δυσλειτουργίες του Ανοσοποιητικού Συστήματος*», Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης, Αθήνα, 2004, ISBN: 960-399-217-8
9. Παυλάτου Μ. «*Ανοσολογία*», 4^η έκδοση, Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, 2004, ISBN: 960-372-080-1
10. Γερμενής Α. «*Ιατρική Ανοσολογία*», Εκδόσεις Παπαζήση, Αθήνα, 2000, ISBN: 960-02-1397-6
11. Μουτσόπουλος Χ. Μ. «*Ανοσολογία – Αυτοάνοσα Ρευματικά Νοσήματα*», Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, 1990
12. Rich R. R., Fleisher T. A., Schwartz B. D., Shearer WT, Strober W. «*Clinical Immunology. Principles and Practise*», Volume One, Mosby, New York, 1996
13. Leffell M. S, Donnenberg A. D, Rose N. R. «*Hanbook of Human Immunology*», Springer, Berlin, 1997
14. Weir D. M, Stewart J. «*Immunology*», 8th ed, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1997
15. Roitt I «*Roitt's Essential Immunology*», 9th ed, Blackwell Science, London, 1997
16. Παρασκευόπουλος Π. Σ. «*Λεμφοκύτταρο – Μελέτη των Λεμφοκυτταρικών Υποπληθυσμών σε Υγιή Άτομα και Ασθενείς με Λεμφοπαραγωγικό Νόσημα*», University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 1985
17. Abbas A. K., Lichtman A. H., Poper J. S. «*Cellular and Molecular Immunology*», 3rd ed, Saunders, London, 1997
18. Βοργίας Νι, Λαουτάρης ΝΠ. «*Αιματολογία. Α' Τόμος.*» Εκδόσεις Ν. Αργυρού, Αθήνα, 1991
19. Βοργίας Νι, Λαουτάρης ΝΠ. «*Αιματολογία. Β' Τόμος.*» Εκδόσεις Ν. Αργυρού, Αθήνα, 1995
20. Γαρδίκας ΚΔ. «*Αιματολογία 5η έκδοση.*» Ιατρικές εκδόσεις Γρ. Παρισιάνος, Αθήνα 1989
21. Γεωργούλης Ι. «*Αιματολογία. Διαγνωστικές προσεγγίσεις. 1η έκδοση.*» Εκδόσεις Β. Μπεκυρά, Θεσσαλονίκη, 2001
22. Γεωργούλης Ι. «*Αιματολογία. Διαγνωστικές προσεγγίσεις. 2η έκδοση.*» Εκδόσεις Β. Μπεκυρά, Θεσσαλονίκη, 2001
23. Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου Α, Αλεξανδράτου Α, Παρασκευούλης Σ. «*Αιματολογία-Αιμοδοσία Ι. 1^η έκδοση*» Παιδαγωγικό Ινστιτούτο, ΥΠΕΠΘ, Αθήνα, 2001
24. Κουβέλας Η, Λουκόπουλος Δ. «*Αιματολογία*» Ίδρυμα Ευγενίδου. Αθήνα 1954
25. Μελέτης Γ. «*Από το αιματολογικό εύρημα στη διάγνωση. 3η έκδοση.*» Εκδόσεις Νηρέας, Αθήνα 1996
26. Σταυρίδης Ι. «*Βασική και Διαγνωστική Αιματολογία. 2^η έκδοση*» Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 1998
27. Τσεβρένης Ι. «*Αιματολογία. 3η έκδοση*» Εκδόσεις Κοβάνης, Αθήνα, 1984
28. Φερτάκης Α. «*Αιματολογία.*» Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 1992