

# ΑΡΘΡΑΛΓΙΕΣ ΚΑΙ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ MGUS

**ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ ΚΟΥΝΑ**

ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ

**ΜΩΥΣΙΔΟΥ ΓΕΩΡΓΙΑ**

ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ

# Κλινική περίπτωση

1. Γυναίκα 74 ετών με αρθραλγίες άκρων χειρών και γονάτων από 4 έτη
  2. Ατομικό Αναμνηστικό:
    - i) ΑΥ
    - ii) ΔΛΔ
    - iii) MGUS IgGκ από το 2014
- ▶ ΟΜΒ 8% πλασματοκύτταρα, Bence Jones (-), Μ-πρωτεΐνη < 3g

# Εργαστηριακές Εξετάσεις

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

- Οστεοαρθρίτιδα
- Απουσία ευρημάτων

## Νοσήματος

## Συνδετικού Ιστού

WBC	9500	Total protein	8.7 mg/dl (6.3-7.9)	IgM/IgA	Normal
P/L	55%/45%	kFLC	8.61mg/dl (0.33-1.94)	IgG	1.7gr/dl (<1.5)
Hb	12.3	IFLC	0.63 mg/dl (0.57-2.63)	Urine protein Electroph 24h	Normal
PLT	180000	k/l ratio	13.67 (0.26- 1.65)	ALP	147 (< 150)
Ur/cr	43/0.9 mg/dl	CRP	0.35 mg/dl(<5)	Ca	11 (<10.1)
Glu	45 mg/dl	ESR	55	RF/CCP ANA/ENA	-

# Κλινική Περίπτωση

A/A άκρων χειρών F  
+ γονάτων



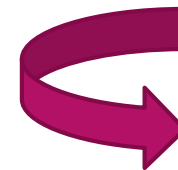
ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

High calcium



Low Dose Full Body CT  
scan → Normal

- ▶ ΥποGLU: 36 mg/dl νηστείας, HbA1c: 5,9% από 4-5 μήνες
- ▶ Επεισόδια υπέρGLU
- ▶ Άνευ α/α ΣΔ
- ▶ Ινσουλίνη 1010 mU/L



ΥΠΕΡΙΝΣΟΥΛΙΝΑΙΜΙΚΗ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ

# ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ

- ▶ Γυναίκα 74 ετών
- ▶ MGUS IgGκ 2014
- ▶ Υπερινσουλιναϊμική Υπογλυκαιμία
- ▶ Επεισόδια υπογλυκαιμίας – υπεργλυκαιμίας
- ▶ Έλεγχος ινσουλινώματος (-)

# MGUS ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Primary organ involved	Clinical presentation	Role of monodonal protein/pathophysiology	Reference
<b>Dermatologic</b>			
Acquired C1 inhibitor deficiency	Recurrent angioedema without urticaria or pruritus	Antibody to C1 esterase inhibitor	69
Cryoglobulinemia	Acrocyanosis, purpura, cutaneous ulcer, peripheral neuropathy, arthralgia, glomerulonephritis	Immunoglobulin precipitation or antibody binding to antigens causing hyperviscosity or vasculitis	70
Necrobiotic xanthogranuloma	Yellow-orange papules/plaques with frequent ulcerations; may have proptosis and cardiopulmonary involvement	Undeclared	71
Schnitzler syndrome	Chronic urticaria, fever		
<b>Endocrinologic</b>			
Insulin autoimmune syndrome	Episodic confusion, dizziness		
<b>Hematologic</b>			
Acquired von Willebrand syndrome	Easy bruising, mucosal bleeding, low factor 8 level		
Cold agglutinin disease	Acrocyanosis, C3 <sup>+</sup> and IgMκ-MGUS		
TEMPI	Telangiectasias, erythematous nodules, fluid collections, arthralgia		
<b>Rheumatologic</b>			
Scleromyxedema	Waxy papules or plaques		
<b>Nephrologic</b>			
Antiglomerular basement membrane disease	Hematuria, proteinuria		
C3 glomerulonephritis	Hematuria, proteinuria		
Dense deposit disease	Hematuria, proteinuria		
Fibrillary glomerulonephritis	Hematuria, proteinuria		
Immunotactoid glomerulonephritis	Hematuria, hypertension		
Light-chain proximal tubulopathy	Aminoaciduria, hypokalemia, tubular acidosis, uric aciduria		
Membranous nephropathy	IgG3κ-MGUS		
Monoclonal immunoglobulin deposition disease	Hematuria, hypertension		
Progressive glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits	Hematuria, hypertension		
<b>Neurologic</b>			
CANOMAD	Chronic ataxic neuropathy, disialosyl antibodies		
POEMS	Polynuropathy, organomegaly, endocrinopathy, mostly λ-MGUS, skin changes	Undeclared	88
Sensorimotor neuropathy	Distal, acquired, demyelinating, symmetric neuropathy (sensory ataxia, motor involvement typically mild), IgM-MGUS	Antibody to myelin-associated glycoprotein, ganglioside, or asialo-GM1	25
Sporadic late-onset nemaline myopathy	Muscular weakness and atrophy frequently resulting in "head drop," respiratory insufficiency, congestive heart failure	Undeclared	89

INSULINE AUTOIMMUNE SYNDROME



INSULINE ANTIBODIES (IAA)  
POSITIVE

# INSULINE AUTOIMMUNE SYNDROME (IAS)

- ▶ Σπάνια ενδοκρινολογική διαταραχή
- ▶ Συχνότερα Ανατολική Ασία σε σχέση με Καυκάσιους (DRB1 \*0406 genotype)
- ▶ Επαναλαμβανόμενα επεισόδια αυτόματης υπερινσουλιναϊκής (>1000 mU/L) υπογλυκαιμίας
- ▶ Αυτοαντισώματα κατά της ινσουλίνης (IAA)
- ▶ Απουσία ιστορικού εξωγενούς πρόσληψης ινσουλίνη
- ▶ 80% συνύπαρξη με άλλες αυτοάνοσες νόσους
- ▶ Αυτοπεριοριζόμενη με καλή πορεία

## Φάρμακα/λοι

## ΑΙΤΙΑ IAS

## Αυτοάνοσα Νοσήματα

Drugs	Drugs	Viruses
Methimazole, propyluracil	D penicillamine	Chickenpox
Alpha-lipoic acid	Hydralazine	Mumps
Gliclazide	Clopidogrel	Rubella
Captopril	Pantoprazole	Hepatitis C
Penicillin G	Methionine	Measles
D penicillamine	Glutathione	
Imipenem	Mercaptans	
Isoniazid		

Autoimmune diseases	N
Graves	190 (23.90%)
Latent autoimmune diabetes in adults	2 (0.25%)
Systemic lupus erythematosus	7 (0.88%)
Hashimoto thyroiditis	15 (1.89%)
Sjogren's syndrome	2 (0.25%)
Chronic nephritis syndrome	1 (0.13%)
Circumscribed scleroderma	1 (0.13%)
Rheumatoid arthritis	10 (1.26%)
Thrombocytopenic purpura	1 (0.13%)
Acanthosis nigricans	2 (0.25%)
Systemic scleroderma	2 (0.25%)
Psoriasis	2 (0.25%)
Myelodysplastic syndrome	1 (0.13%)
Multiple myeloma	8 (1.01%)
Ankylosing spondylitis	2 (0.25%)
Membranous proliferative glomerulonephritis	1 (0.13%)
Autoimmune polyglandular syndrome type 3	1 (0.13%)
Hypothyroidism	7 (0.88%)
Antiphospholipid syndrome	1 (0.13%)
ANCA associated nephritis	1 (0.13%)
Interstitial lung disease	1 (0.13%)
Monoclonal gammaglobulosis	4 (0.50%)
Nephrotic syndrome	1 (0.13%)
Leukoderma	2 (0.25%)
Polymyositis	1 (0.13%)
Unknown or no	530 (66.67%)



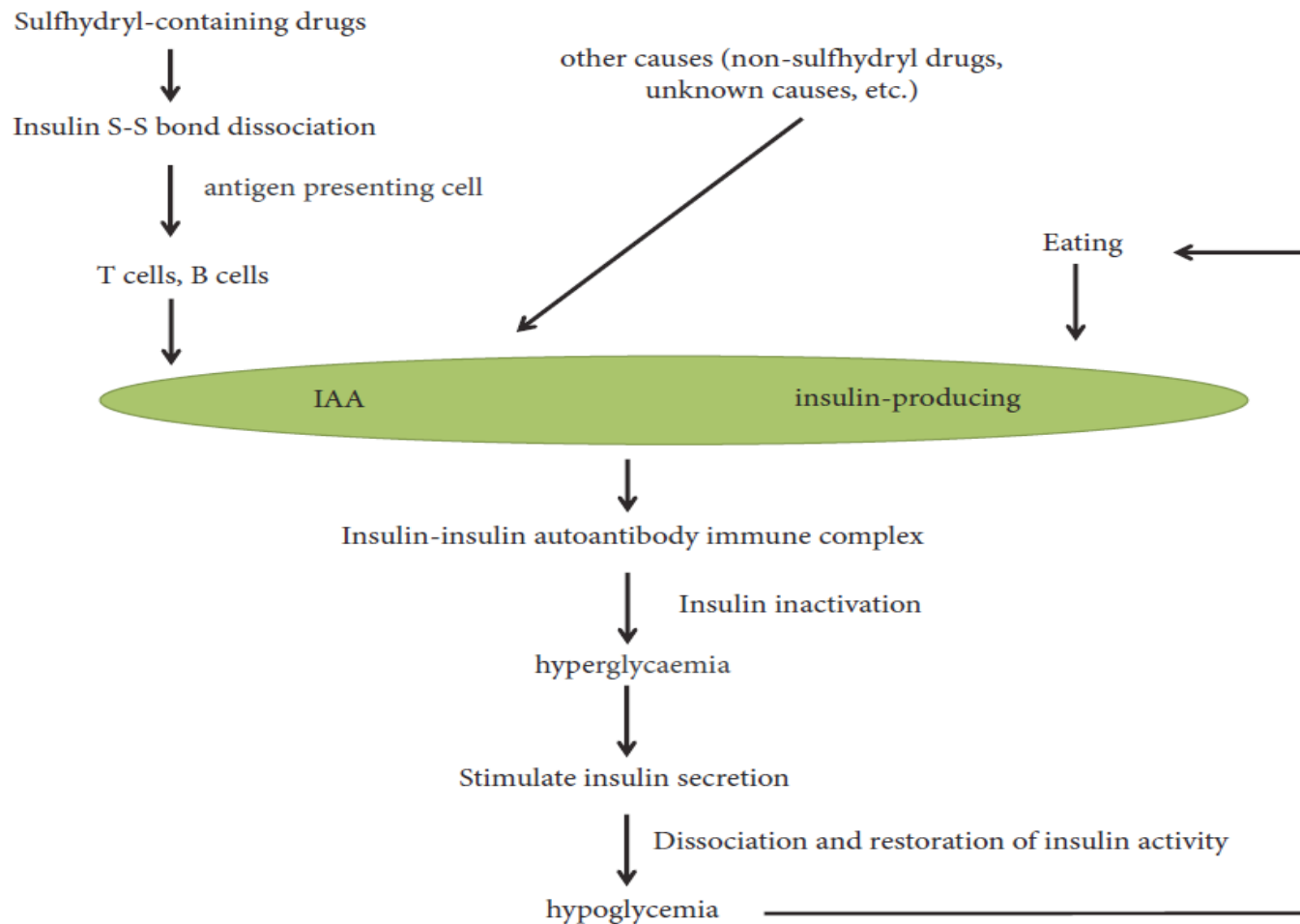


FIGURE 1: Pathogenesis of IAS.

# IAS ΚΑΙ MGUS

- ▶ Δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα
- ▶ Case reports με MGUS και IAS όσο και MM και IAS
- ▶ Στην Ιαπωνία, η πλειοψηφία IAAS → πολυκλωνική Ig
- ▶ Μη Ασιάτες >50% → μονοκλωνική Ig
- ▶ Πιο συχνά IgG, IgA ωστόσο και IgM
- ▶ Το μονοκλωνικό αντίσωμα παράγεται από τον κλώνο του MGUS

# Θεραπεία

- ▶ Αυτοπεριορίζεται σε λίγους μήνες
- ▶ Διακοπή φαρμάκων
- ▶ Μικρά, συχνά γεύματα
- ▶ Αποφυγή μονοσακχαριτών
- ▶ Γλυκοκορτικοειδή, ανάλογα σωματοστατίνης, παγκρεατεκτομή
- ▶ Ανοσοκαταστολή : RTX, AZA

# Ερωτήσεις προς ανοσολόγο...

- ▶ Συσχέτιση IAS-MGUS?
- ▶ IAS → ενδεικτικό εξέλιξης σε ΠΜ?
- ▶ Παράγοντες που καθορίζουν την παραγωγή αντισωμάτων κατά της ινσουλίνης από το Β-κλώνο?
- ▶ Θεραπευτικός στόχος?



**ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ!**