

Μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα

Πηνελόπη Χ. Παρασκευοπούλου

Ταξινόμηση WHO 2008

- ▣ ΧΜΛ
- ▣ Αληθής πολυκυτταραιμία
- ▣ Ιδιοπαθής Θρομβοκυτταραιμία
- ▣ Πρωτοπαθής μυελοϊνωση
- ▣ Χρόνια ουδετεροφιλική Λευχαιμία (CNL)
- ▣ Χρόνια ηωσινοφιλική Λευχαιμία / Υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο
- ▣ Μαστοκυττάρωση
- ▣ Μυελοϋπερπλαστικές κακοήθειες, μη ταξινομούμενες

Σημειακή μετάλλαξη του αρχέγονου πολυδύναμου αιμοποιητικού κυττάρου

ΑΛΗΘΗΣ ΠΟΛΥΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑ

(PV)

Ορισμός

Η αύξηση του ποσού της αιμοσφαιρίνης, της τιμής του αιματοκρίτη και του αριθμού των ερυθροκυττάρων ανά μονάδα όγκου αίματος πάνω από τα αντιστοιχούντα στην ηλικία και το φύλο του ατόμου φυσιολογικά όρια.

ΑΛΗΘΗΣ ΠΟΛΥΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑ

- ▣ Επίκτητη χρόνια κλωνική μυελοϋπερπλαστική διαταραχή του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου, που χαρακτηρίζεται από αύξηση του αριθμού των **RBCs** με ή χωρίς αύξηση των **PLTs** ή/και των **WBCs**.
- ▣ Συχνότερη εμφάνιση : 55 - 60 έτη (5% σε < 40 ετών)
- ▣ 2-3 περιπτώσεις /100.000 ετησίως.
- ▣ Άνδρες/Γυναίκες : 2/1

Κλινική εικόνα

- ▣ Μη ειδικά **συμπτώματα**
Κεφαλαλγίες, ↓διανοητικής ικανότητας, αδυναμία
- ▣ **Ειδικά συμπτώματα σε PV.**
 - Κνησμός (λόγω έκκρισης ισταμίνης)– Κνίδωση
 - Ερυθρομελαλγία (αύξηση θερμοκρασίας δέρματος, αίσθημα καύσου, ερυθρότητα και πόνο)
 - Υπερμεταβολικά συμπτώματα (υπερουριχαιμία)
 - Θρόμβωση (αρτηριακή ή φλεβική)
 - Αιμορραγία (διαταραχές της συσσώρευσης των PLT)

Αντικειμένη εξέταση

- ▣ Ηπατοσπληνομεγαλία
- ▣ Πληθωρική όψη προσώπου
- ▣ Ερυθρομελαλγία
- ▣ Διεύρυνση αγγείων του
αμφιβληστροειδούς

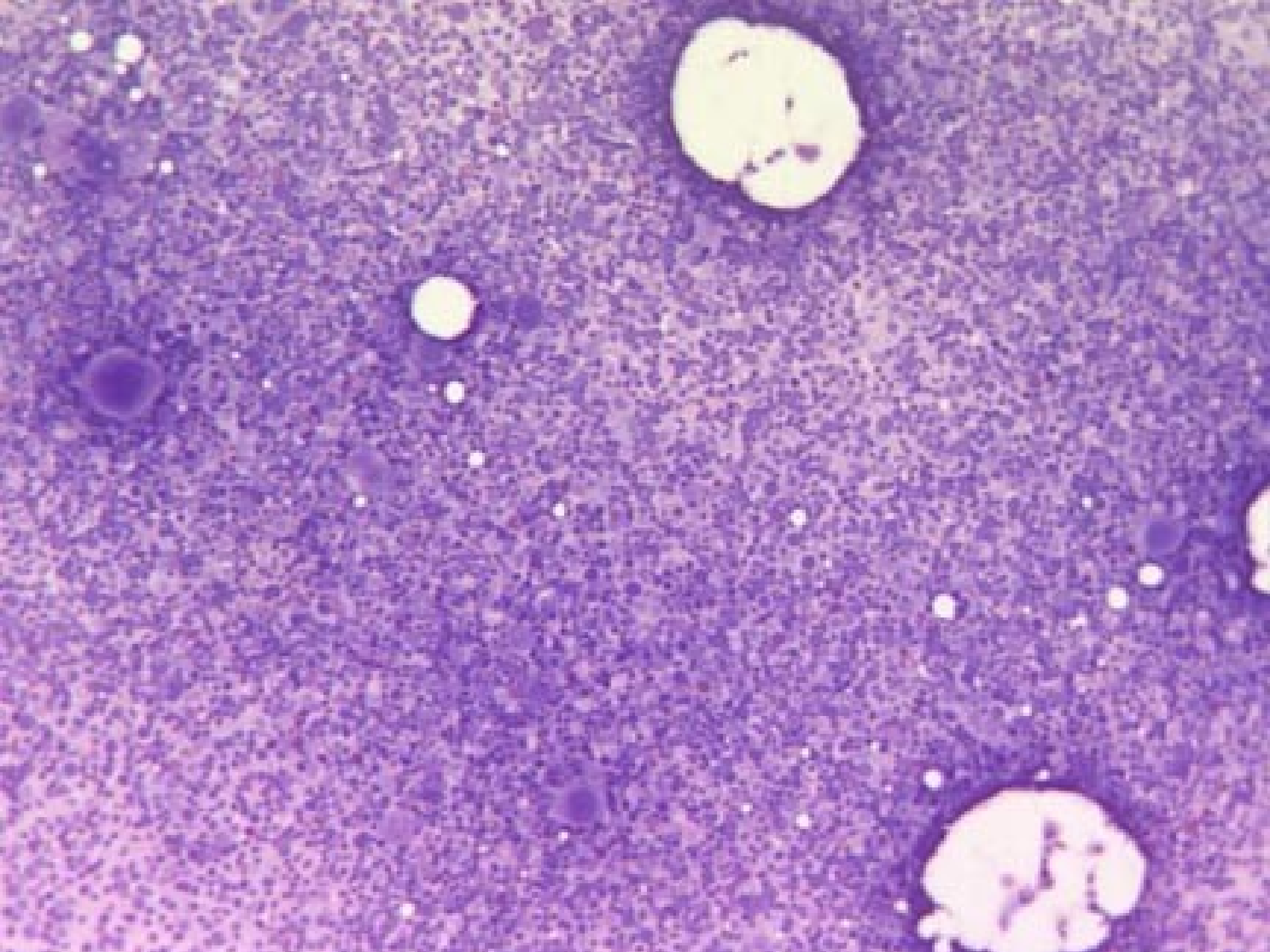
Εργαστηριακή εικόνα

▣ Γενική Αίματος

- ▣ ↑Hb/Hct
- ▣ ↑WBC σε 45%
- ▣ ↑Plts σε 65%
- ▣ Βασεοφιλία
- ▣ Επίχρισμα περιφερικού αίματος : ερυθροβλάστες, μεγάλα PLTs

▣ Μυελός των οστών : υπερπλασία και των τριών αιμοποιητικών σειρών

- ▣ ↑ ουρικού και B12
- ▣ LAP ↑ ή κ.φ.
- ▣ Χαμηλά επίπεδα EPO
- ▣ + JAK2 V617F

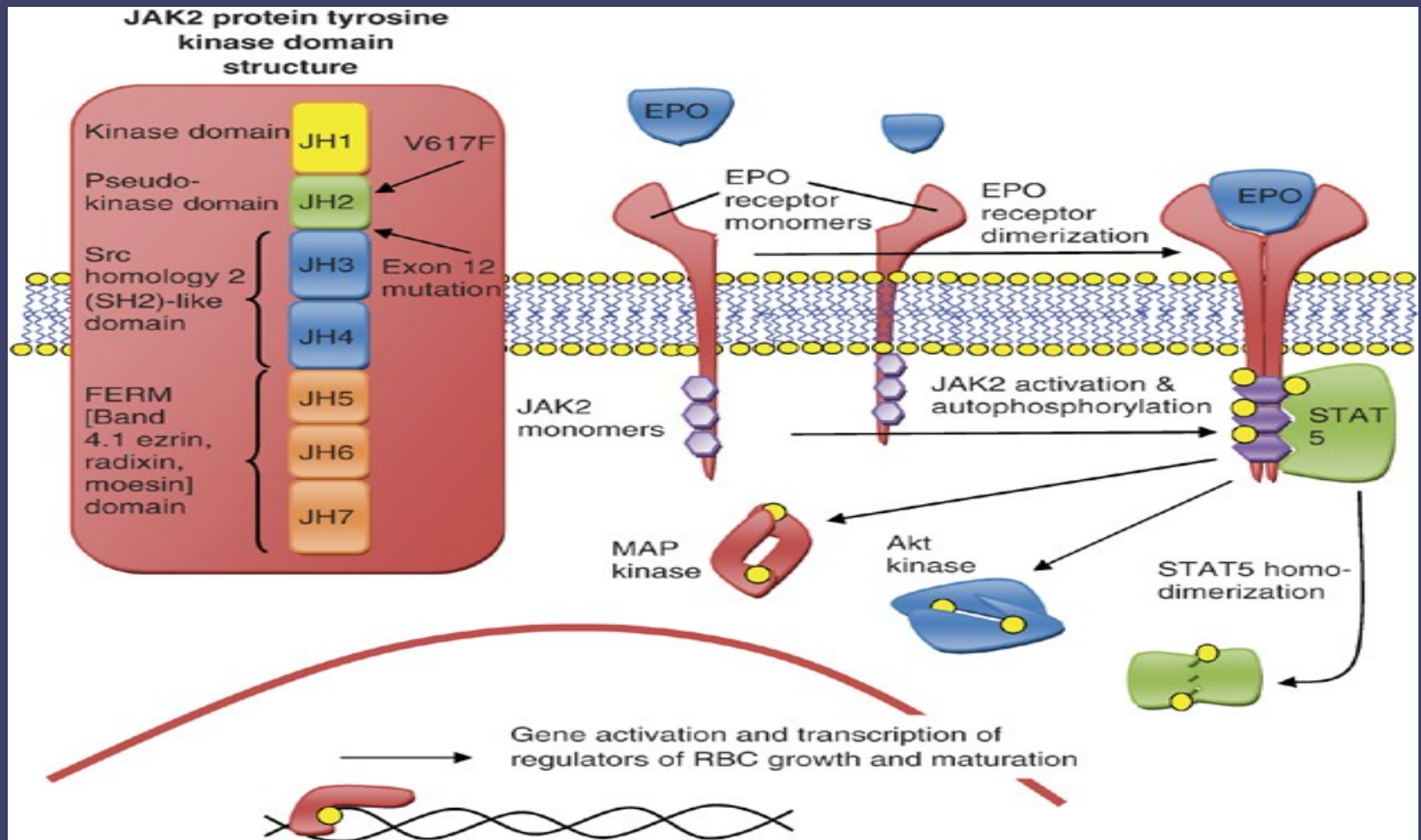


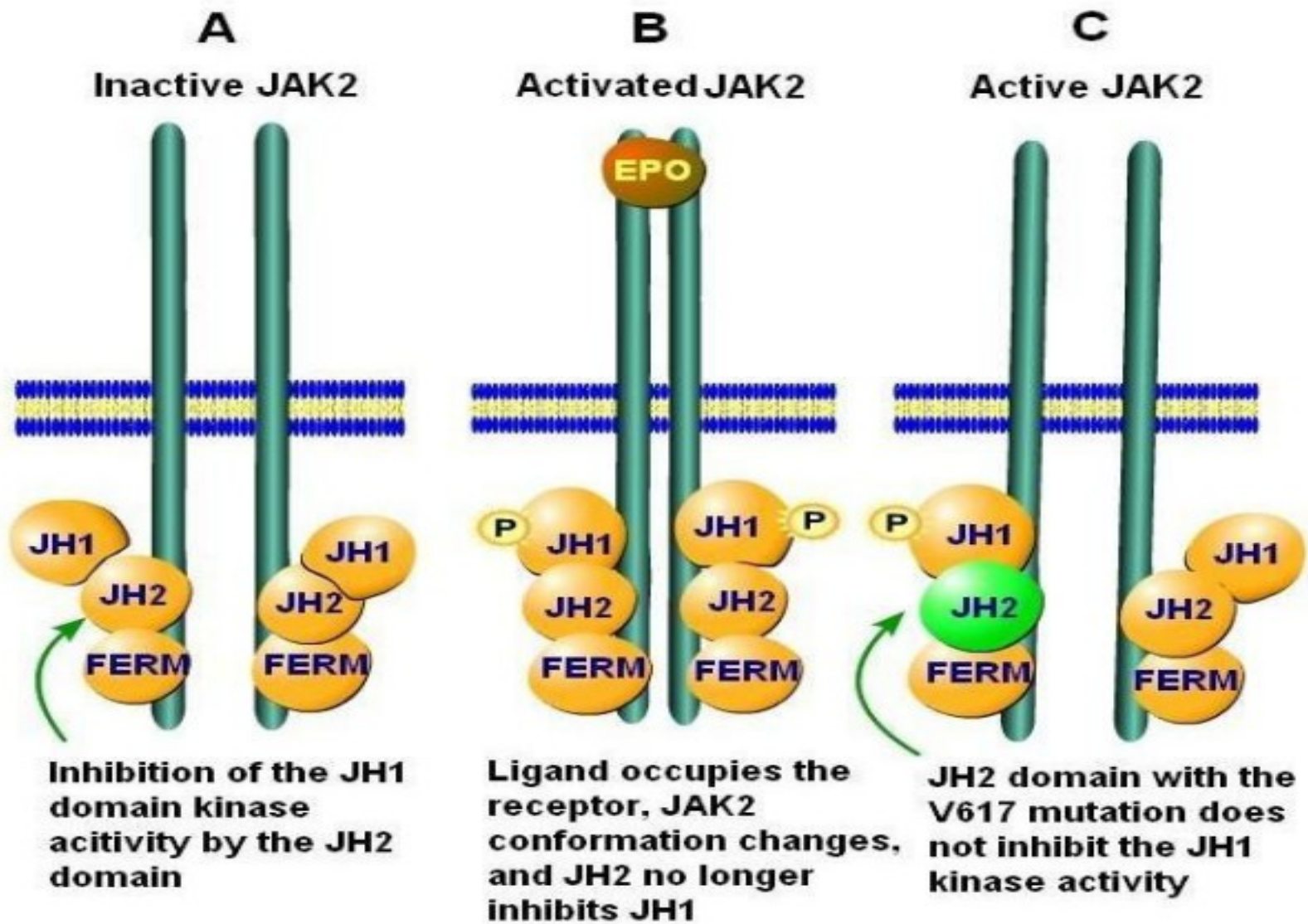
PV και JAK2 Μετάλλαξη

- ▣ Πρώτη αναφορά το 2005
- ▣ JAK 2 V617F (εξόνιο 14) και άλλες μεταλλάξεις της JAK2 στο εξόνιο 12
- ▣ 95% των ασθενών με PV : Θετικοί για JAK 2 V 617F
- ▣ Οι μεταλλάξεις αυτές προάγουν τον πολλαπλασιασμό των αιμοποιητικών προβαθμίδων μέσω κυτταροκινών

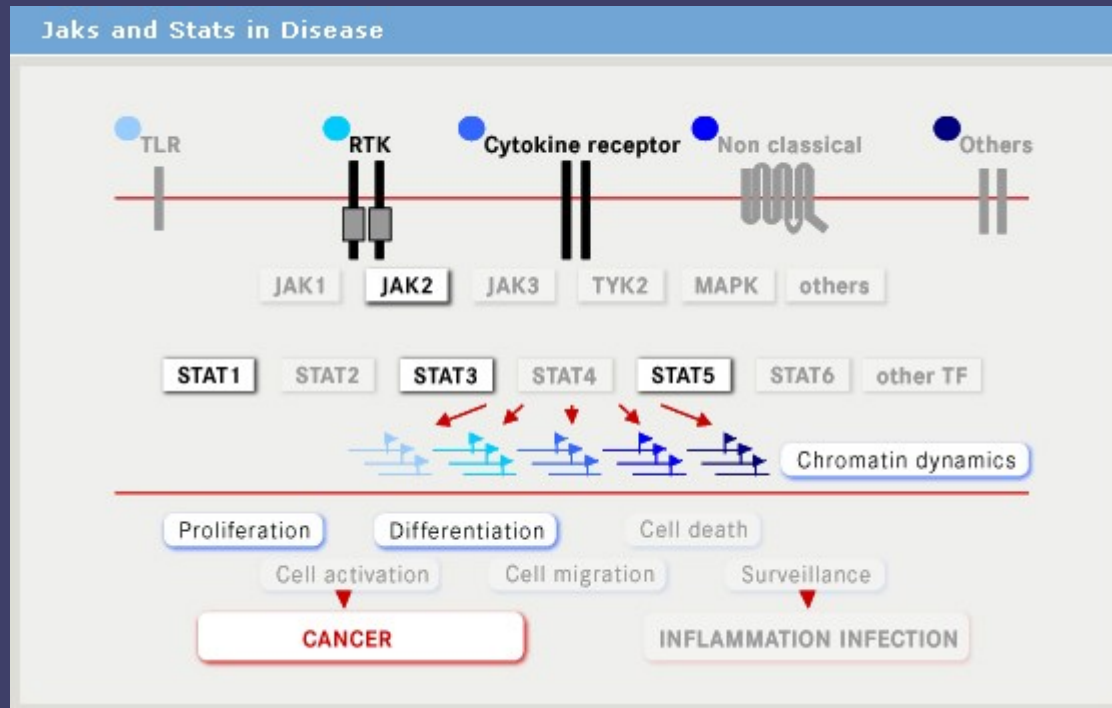
Δράση της JAK2 στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων μέσω κυτταροκινών (A)

Δομή της JAK2 (B)





Ο ρόλος της οδού μεταφοράς σημάτων JAK-STAT



Διαγνωστικά κριτήρια της PV WHO 2008

▣ Μείζονα κριτήρια

1. Hb > 18,5gr/dl στους άνδρες - 16,5 gr/dl στις γυναίκες ή άλλη απόδειξη για αύξηση των ερυθρών αιμοσφαιρίων
2. Παρουσία JAK 2 V617F ή JAK2 exon 12 μετάλλαξη

▣ Ελάσσονα κριτήρια

1. Βιοψία μυελού των οστών με υπερπλασία ιστολογικά επιβεβαιωμένη για όλες τις σειρές
2. EPO ορού κάτω από τα φυσιολογικά όρια
3. Ανάπτυξη ενδογενών ερυθροειδών αποικιών (EECs) in vitro (ακόμα και με την προσθήκη αντί-EPO εξουδετερωτικών αντισωμάτων)

Διάγνωση

1. Αμφότερα τα μείζονα κριτήρια
2. Το πρώτο μείζον κριτήριο και δύο από τα ελάσσονα

PV - Θεραπεία

- ▣ Αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων
- ▣ Αφαίμαξη
- ▣ Ακετυλοσαλικυλικό οξύ
- ▣ Θεραπεία με κυτταροστατικά
 - Hydroxyurea
 - Ιντερφερόνη α
 - Αναστολείς των κινασών της τυροσίνης

PV - Αφαίμαξη

- ▣ Η καλύτερη αρχική θεραπεία
 - Δεν αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης AML
 - Γρήγορη ανάκαμψη
 - Μη καταστολή του μυελού
 - ▣ Αφαίρεση 2-4 μονάδων /έτος
με στόχο Hct <45% στους άνδρες , <42% στις γυναίκες, <36% στις εγκύους
- Συνιστώμενη θεραπεία σε ασθενείς νεαρής ηλικίας και χαμηλού κινδύνου

PV- Ακετυλοσαλικυλικό οξύ

- ▣ Σε όλους τους ασθενείς 75-100 mg/ημερησίως
- ▣ Αν $PLT > 1.000.000/\mu L$, προηγείται μείωση του αριθμού τους με αναγρελίδη.
- ▣ Σε περίπτωση φλεβικής θρόμβωσης η ασπιρίνη δεν αντικαθιστά τα κουμαρινικά αντιπηκτικά

PV – Κυτταροστατικά

- ▣ Όταν απαιτούνται πάνω από 6 αφαιμάξεις/έτος ή προοδευτική σπληνομεγαλία ή ενδείξεις ίνωσης του μυελού
- ▣ **Hydroxyurea**
 - Δρα μυελοκατασταλτικά, αντιαιμοπεταλιακά, αντιθρομβωτικά
 - Βελτιώνει τον αριθμό και την ποιότητα των λευκοκυττάρων
 - 36% των ασθενών (με μακροχρόνια θεραπεία) εμφανίζουν μη ειδικές χρωσωμικές ανωμαλίες
 - Ασθενείς με θεραπεία πάνω από 12 έτη έχουν αυξημένη επίπτωση ΟΜΛ/ΜΔΣ

PV-Ιντερφερόνη α

- ▣ Αντινεοπλασματική δράση
- ▣ Αναστέλει *in vitro* την ανάπτυξη των ενδογενών ερυθροειδών αποικιών
Μειώνει τον αριθμό των κοκκιοκυττάρων με τη μετάλλαξη JAK2V617F στο 24% των ασθενών
Φάρμακο εκλογής για νέα άτομα και εγκύους
- ▣ **Μειονεκτήματα**
 - Μείζονες νευροψυχιατρικές διαταραχές (άμεση διακοπή)
 - Ακατάλληλη για άτομα άνω των 65 ετών
(αίσθημα κακουχίας, κόπωση, πυρετός, μυαλγίες)

PV- Αναστολείς των κινασών της τυροσίνης

Οι κινάσες JAK αντιδρούν με πλήθος κυτταροκινών (GH, EPO, TPO, GM-CSF, IL-3, IL-5, προλακτίνη) και η αναστολή τους προκαλεί σημαντικές παρενέργειες σε πολλά συστήματα
→ στόχο επιτυχούς θεραπείας.

PV-Πρόγνωση

- ▣ Επιβίωση των ασθενών 10-20 χρόνια
- ▣ Μυελοϊνωση στο 5% των ασθενών 15 χρόνια μετά τη διάγνωση
- ▣ ΟΜΛ σε ποσοστό <10% περί τα 8-9 χρόνια μετά τη διάγνωση
- ▣ Κίνδυνος θρόμβωσης 2-3%/ασθενή/έτος

Ιδιοπαθής Θρομβοκυτταραιμία

(IΘ)

Essential Thrombocythemia

(ET)

Ιστορία

- ✘ 1934 Epstein ,Goebel Αιμορραγική θρομβοκυτταίμια
- ✘ 1960 Ozer , Gunz Ιδιοπαθής θρομβοκυτταραιμία

Κλωνική διαταραχή

- Υπερπλασία μεγακαρυοκυττάρων → αύξηση των κυκλοφορούντων ΑΜΠ

Χαρακτηριστικά ΕΤ

- × ΑΜΠ ~~> 600.000/μL~~ > 450 .000 / μL
- × Υπερπλασία μεγακαρυοκυττάρων
- × Σπληνομεγαλία (40-50%)
- × Ηπατομεγαλία (20%)
- × Κλινική εικόνα επιπλεγμένη από θρομβωτικά ή αιμορραγικά επεισόδια

Παθοφυσιολογία

Επιβίωση ΑΜΠ → φυσιολογική

Αύξηση παραγωγής ΑΜΠ ασαφής

- ▣ Αυτόνομη παραγωγή
- ▣ Αυξημένη ευαισθησία στις κυττοκίνες (IL-3)
- ▣ Μειωμένη δράση των ανασταλτικών παραγόντων (TGF-β) ή αντίσταση στα σήματα των ανασταλτών
- ▣ Διαταραχή μικροπεριβάλλοντος

Επιδημιολογία

- 6000 νέες περιπτώσεις / ετησίως (μπορεί και μεγαλύτερο ποσοστό)
- Μεγάλες ηλικίες > 60 ετών (άνδρες ~ γυναίκες)
- Σε μικρότερες ηλικίες (γυναίκες > άνδρες)
- Σπάνια στα παιδιά

Αντικειμενική εξέταση

- Σπληνομεγαλία 40-50%
- Ηπατομεγαλία 20%

Κλινική εικόνα

- Αρχικά είναι ασυμπτωματική και εμφανίζεται ως τυχαίο εύρημα σε εξέταση ρουτίνας
- Τα συμπτώματα οφείλονται στην εμφάνιση θρομβώσεων ή αιμορραγικών επεισοδίων

Θρομβώσεις

- Αφορούν κυρίως μεγάλες αρτηρίες και φλέβες (κάτω άκρα, στεφανιαία, νεφροί)
- Λιγότερο συχνά θρόμβωση ηπατικών, σπληνικών, πυέλου

Αιμορραγίες

- Γαστρεντερικό 40% (κυρίως)

Κλινική εικόνα

Νευρολογικά συμπτώματα (συχνά)

- Κεφαλαλγία, παραισθησίες, διαταραχές όρασης κ.ά.
- Συχνά επώδυνη ερυθρότητα του δέρματος γνωστή και ως ερυθρομελαλγία
- Ανταπόκριση στην ασπιρίνη αποτελεί διαγνωστικό κριτήριο της νόσου

Κλινική εικόνα

Διάφορα συμπτώματα 20-30%

- Απώλεια βάρους
- Πυρέτιο
- Ιδρώτες
- Κνησμός
- Επιπλοκές εγκυμοσύνης
- Αυτόματες αποβολές
- Καθυστέρηση ενδομήτριας ανάπτυξης, εμβρυϊκός θάνατος (απόφραξη αγγείων πλακούντα)
- Αποβολή πρώτου τριμήνου
- Σπάνια αιμορραγία στον τοκετό

Θρόμβωση

6,6% / ασθενή / έτος

Υγιής πληθυσμός

1,2 %

Αιμορραγία

0,33% / ασθενή / έτος

Υγιής πληθυσμός

0 %

Μηχανισμός θρομβοεμβολών

- ✘ Ανωμαλίες έκφρασης πρωτεϊνών μεμβράνης ΑΜΠΙ (GPIIb, GPIIb/IIIa)
- ✘ Αυξημένη έκφραση GPIV
- ✘ ↑ WBC
- ✘ ↑ παράμετροι ενεργοποίησης ουδετεροφίλων (CD11b, μυελοϋπεροξειδάση, αλκαλική φωσφατάση, ελαστάση)
- Επίκτητη ανεπάρκεια Αντιθρομβίνης, Πρωτ. C & S

Μηχανισμός αιμορραγίας

- ✗ ↑ ΑΜΠ
- ✗ Επίκτητο σύνδρομο vW (AvWS)
 - Απώλεια των μεγάλων πολυμερών του vW
 - Μείωση της ενεργότητας vWF:Rco
 - Μείωση της συσσωρευτικής ικανότητας των ΑΜΠ

Διαγνωστικά κριτήρια WHO (2008)

1. ΑΜΠ > 450.000/ML
2. Βιοψία μυελού
 - υπερπλασία μεγακαρυοκυτταρικής σειράς (πολλά , μεγάλα , ώριμα μεγακαρυοκύτταρα)
 - Όχι σημαντική αύξηση ή αριστερή στροφή μυελικής ή ερυθράς σειράς
3. Να μην πληρούνται τα κριτήρια για PV, PMF, BCR-ABL1 θετική ΧΜΛ, ΜΔΣ ή άλλη νεοπλασία
4. Παρουσία JAK2 V617F μετάλλαξης ή άλλου δείκτη κλωνικότητας . Επί απουσίας τέτοιων μεταλλάξεων να μην υπάρχει απόδειξη αντιδραστικής θρομβοκυττάρωσης

Και τα 4 κριτήρια απαραίτητα

Αίτια αντιδραστικής θρομβοκυττάρωσης

- Έλλειψη Fe
- Σπληνεκτομή
- Χειρουργική επέμβαση
- Λοίμωξη
- Φλεγμονή
- Νόσοι συνδετικού ιστού
- Μεταστατικό Ca
- Λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα

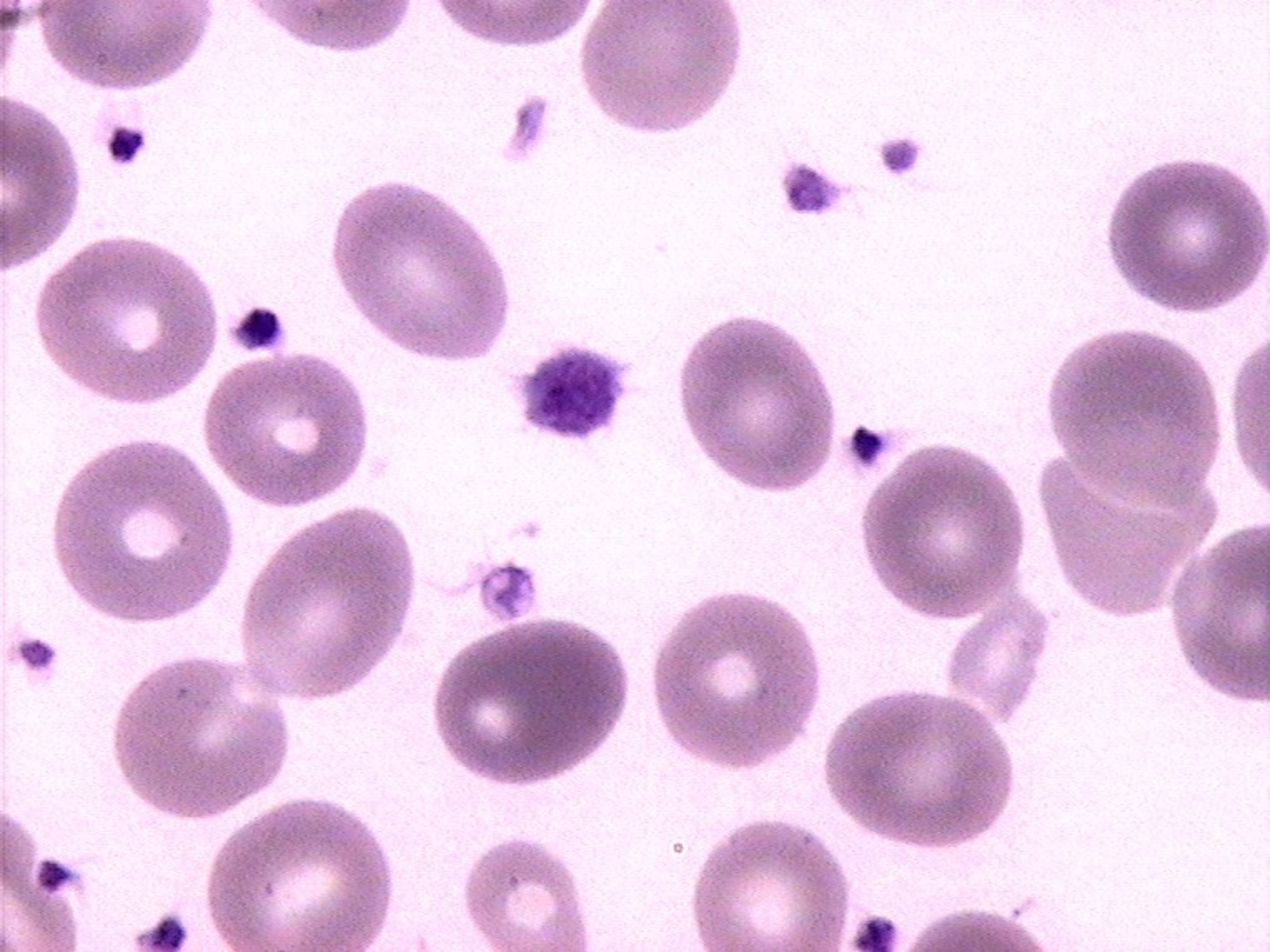
Υπαρξη αντιδραστικής
θρομβοκυττάρωσης δεν
αποκλείει την πιθανότητα
ET

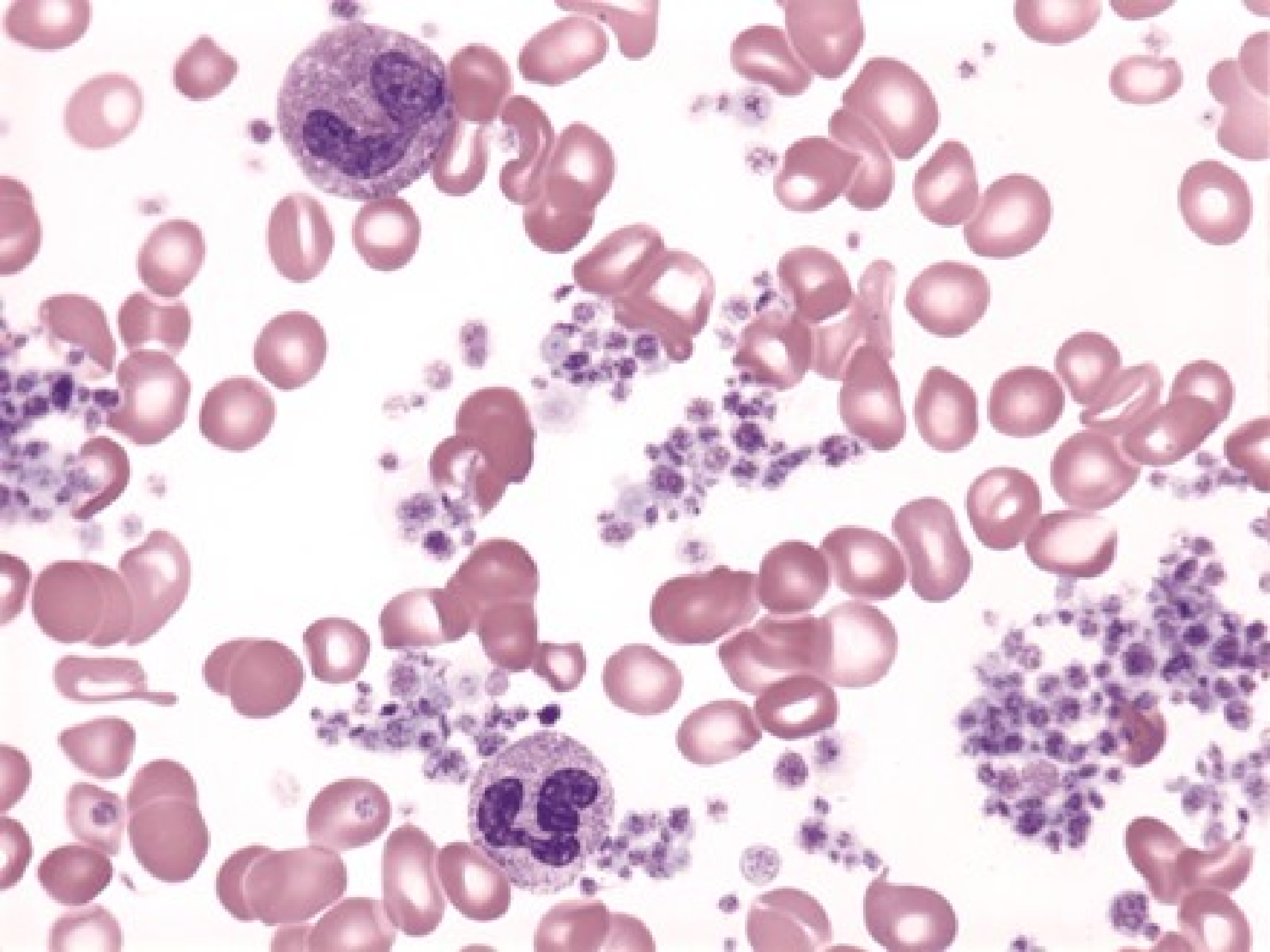
CRP, IL-6, Ινωδογόνο, Hb, HcT

Εργαστηριακή εικόνα

Περιφερικό αίμα

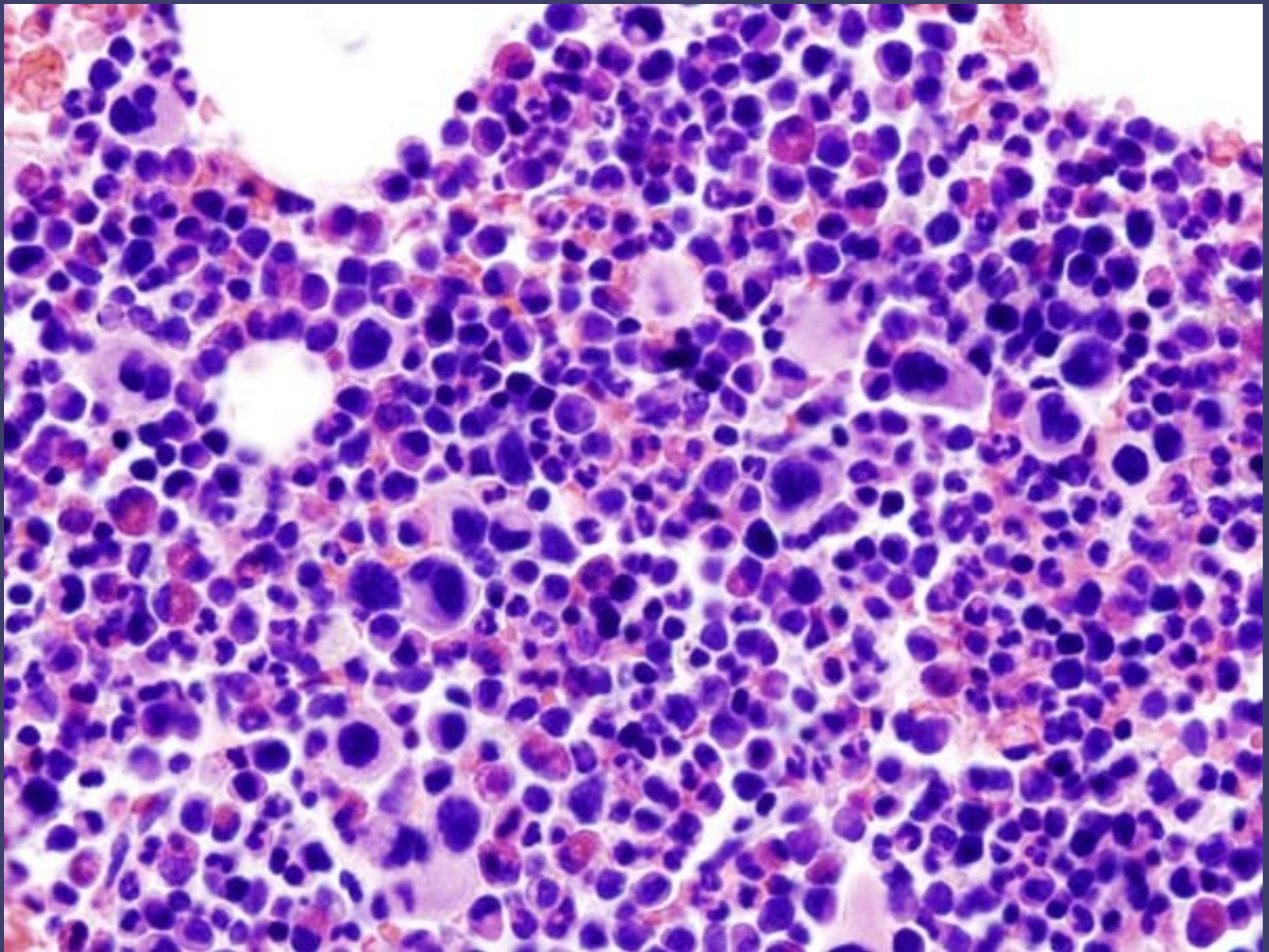
- ✘ ΑΜΠ (πολλά ,μεγάλα)
- ✘ WBC (μέτρια αύξηση, περιστασιακά μυελο-μεταμυελοκύτταρα)
- ✘ Βασεόφιλα-Ηωσινόφιλα (μέτρια αύξηση)
- ✘ RBC (ήπια αναιμία)

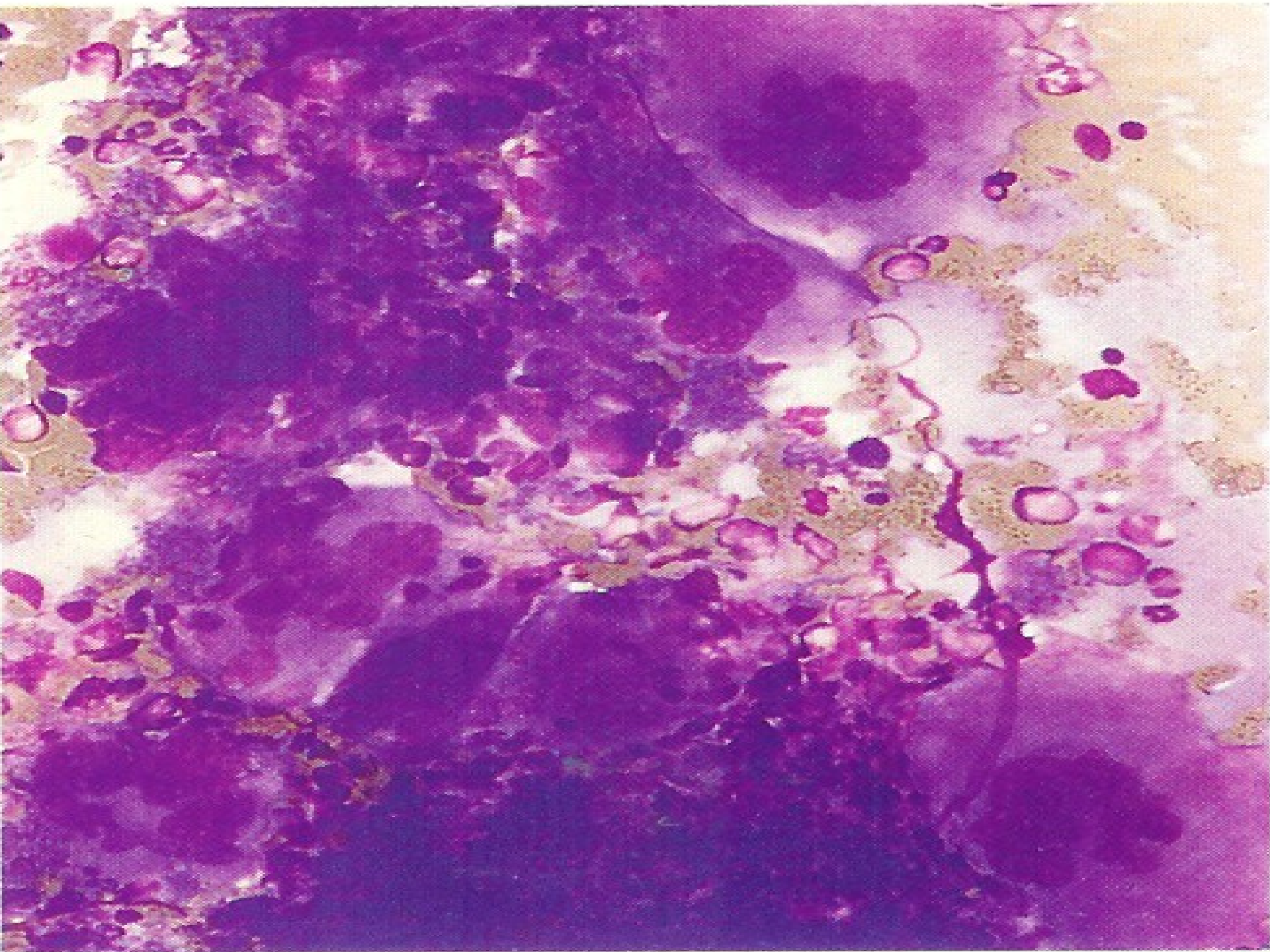




Μυελόγραμμα

- ✘ Κυτταρικήτητα : κ.φ ή αυξημένη
- ✘ Μεγακαρυοκύτταρα : μεγάλα με ώριμο πρωτόπλασμα, πολύλοβους πυρήνες, με τάση σχηματισμού μικρών σωρών πλησίον των κόλπων του μυελού (χωρίς έντονη δυσπλασία)
- ✘ Κοκκιώδης- ερυθρά : κ.φ ή ελαφρώς αυξημένες
- ✘ Fe μυελού : άδειες αποθήκες (αιμορραγία πεπτικού)





Δοκιμασίες αιμόστασης και ΑΜΠ

- ✗ PT-APTT : κ.φ.
- ✗ Χρόνος ροής : κ.φ. ή παρατεταμένος
- ✗ Δοκιμασία συσσωρεύσεως ΑΜΠ : παθολογική

↑ επινεφρίνη, κολλαγόνο, ADP

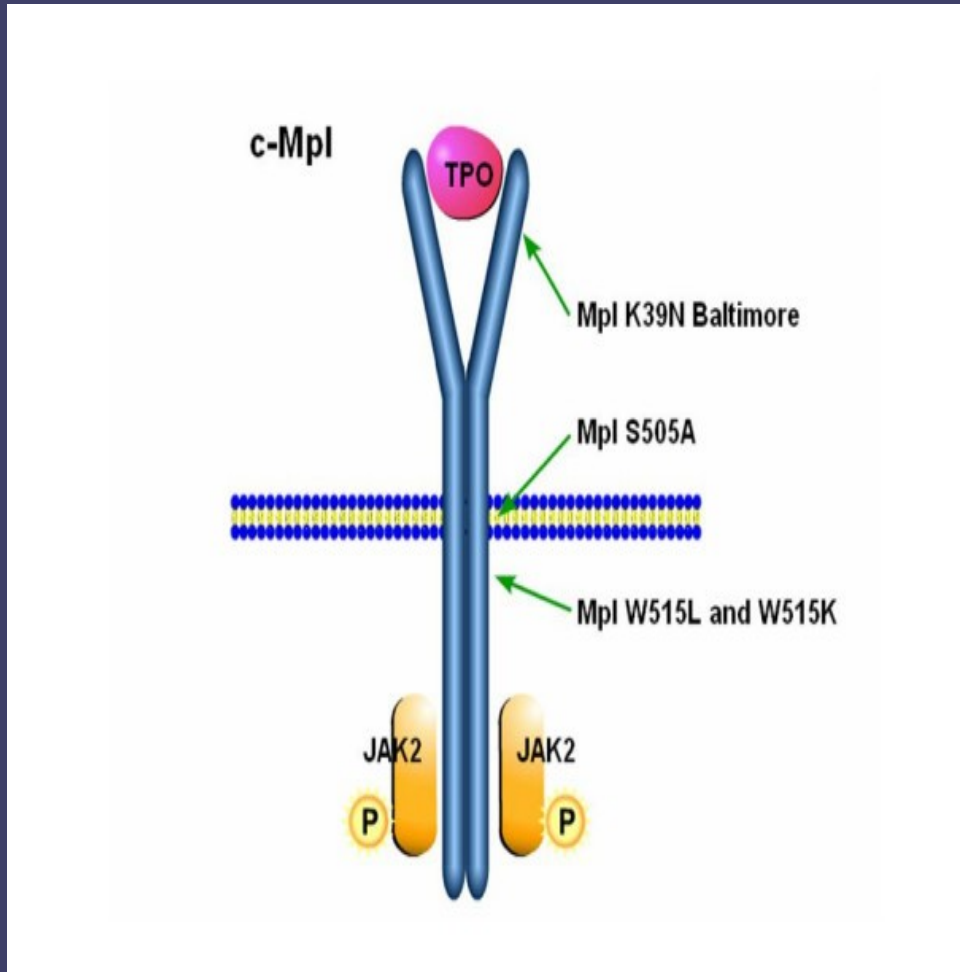
↓ ριστοσετίνη, αραχιδονικό οξύ

Βιοχημικός Έλεγχος

- ✗ Ουρικό οξύ ↑ (25 %)
- ✗ Ψευδοϋπερκαλιαιμία, ↑ φωσφόρος και αλκαλική φωσφατάση
- ✗ ↑ B₁₂ (25%)

Μεταλλάξεις

- ✗ **JAK2** V617F μετάλλαξη
- ✗ **MPL** 1p34 κωδικοποιεί τον υποδοχέα της TPO



Η μετάλλαξη JAK2 (~ 50-60 % των ET) αυξάνει την ευαισθησία των μεγακαρυοκυττάρων στην θρομβοποιητίνη και προκαλεί κλωνική υπερπλασία των μεγακαρυοκυττάρων

ΕΤ και κίνδυνος θρόμβωσης

- × Χειρουργείο
- × Κύηση
- × Χοληστερίνη
- × Κάπνισμα
- × Υπέρταση
- × Γενετικοί θρομβοφιλικοί παράγοντες

Γενετικοί, επίκτητοι θρομβοφιλικοί παράγοντες & ET

- × AT III
- × Pr. C,S
- × FV Leiden
- × FII (20210)
- × MTHFR
- × Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Προγνωστικές ομάδες κινδύνου θρόμβωσης

	Χαμηλός	Ενδιάμεσος	Υψηλός
Ηλικία	<40	40-60	>60
Αριθμός ΑΜΠ (x10 ⁹ /l)	< 1000	1000-1500	>1500
Προηγηθέν θρομβωτικό ή αιμορραγικό επεισόδιο	Όχι	Όχι	Ναι

Θεραπεία

- Υδροξυουρία
- Αναγρελίδη
- Ιντερφερόνη-α
- Ασπιρίνη
- Αιμοπεταλιαφαίρεση

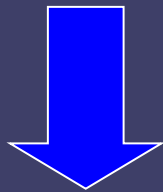
Χαμηλός κίνδυνος

< 40 ετών

χωρίς προηγούμενη θρόμβωση

χωρίς υπέρταση ή διαβήτη

ΑΜΠ < 1000x 10⁹/l

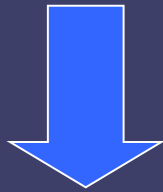


Ασπιρίνη

Ενδιάμεσος κίνδυνος

40 – 60 ετών

- × χωρίς προηγηθείσα θρόμβωση
- × χωρίς υπέρταση ή διαβήτη
- × ΑΜΠ < $1000 \times 10^9/l$



Φάρμακα μείωσης ΑΜΠ* + Ασπιρίνη

ή

Ασπιρίνη

*(Υδροξουρία, ιντερφερόνη α, Αναγρεδίλη)

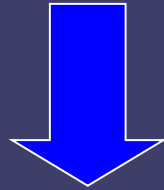
Υψηλός κίνδυνος

> 60 ετών

Με προηγούμενη θρόμβωση

Υπέρταση ή διαβήτης

ΑΜΠ >1000x 10⁹/l



Φάρμακα μείωσης ΑΜΠ* + Ασπιρίνη

*(Υδροξουρία, ιντερφερόνη α, Αναγρεδίλη)

Αιμοπεταλιαφαίρεση

Επείγουσες καταστάσεις

- Οξείες θρομβωτικές επιπλοκές
 - Μεγάλος αριθμός ΑΜΠ

Θνησιμότητα/Νοσηρότητα

- 64-80% επιβίωση 10 έτη (~ ίδια με του γενικού πληθυσμού)
- Θάνατος : θρομβωτικές επιπλοκές
- 0,6-5% μετατροπή σε ΟΜΛ (το ποσοστό αυξάνει όταν οι ασθενείς λαμβάνουν χημειοθεραπευτικά)

Πρωτοπαθής μυελοϊνωση (PMF)

PMF

Η κλωνική διαταραχή του αρχέγονου κυττάρου χαρακτηρίζεται από

- πολλαπλασιασμό των μεγακαρυοκυττάρων & ουδετεροφίλων στον μυελό
- αντιδραστική εναπόθεση ινικής (προϊούσης της νόσου)
- εξωμυελική αιμοποίηση (σπλήνα, ήπαρ, λεμφαδένες)
- εκσεσημασμένη σπληνομεγαλία (> 4 kg).

▣Σπάνια η εξωμυελική αιμοποίηση δημιουργεί μάζες στους πνεύμονες, προστάτη, στομάχι, περιτόναιο, σπονδυλική στήλη

Επιδημιολογία

- ❖ Όλες οι ηλικίες (50 – 80 ετών)
- ❖ άνδρες ~ γυναίκες
- ❖ 3 -15 / 1.000.000 /ετησίως
- 20 % πρώτη διάγνωση < 55 ετών
- Σπάνια στα παιδιά τα πρώτα 3 έτη
(πλὴν οικογενών περιπτώσεων)

Παθοφυσιολογία

- ✗ Αιτία ίνωσης → άγνωστη
- ✗ Ενέχονται : Ινοβλάστες, αιμοπετάλια, μεγακαρυοκύτταρα, μονοκύτταρα
- ∅ Έκκριση κυτταροκινών & αυξητικών παραγόντων (TGF-β , PDGF, IL-1, EGF, bFGF)
 - σχηματισμός ινοβλαστών
 - υπερπλασία της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας
 - πολλαπλασιασμός των ενδοθηλιακών κυττάρων των τριχοειδών του μυελού (νεοαγγειογένεση)
- ✗ Νεοαγγειογένεση εμφανίζεται και στην μυελική αλλά και την εξωμυελική αιμοποίηση (αυξημένα επίπεδα VEGF)

Γενετικές & Μοριακές διαταραχές

Δεν υπάρχουν ειδικές κυτταρογενετικές ανωμαλίες

➤ 50% Jak-2 V617F (δεν διαχωρίζει PMF από PV & ET)

➤ 5 % MPL W515K/L

➤ 13q-, 20q- , +8,+9,+1q,-7q ,-5q

➤ Μείωση ογκοκατασταλτικών γονιδίων

➤ BCR-ABL (-)

➤ Μεταλλάξεις p53

➤ Ομόζυγη διαγραφή p16

➤ Μοριακές ανωμαλίες Ras



Εξέλιξη σε Λευχαιμία

Διαγνωστικά κριτήρια WHO 2008

□ Μείζονα κριτήρια

1. Αύξηση μεγακαρυοκυττάρων με ατυπίες συνοδευόμενη από ίνωση μυελού με δικτυωτές ίνες ή ίνες κολλαγόνου. Επί απουσίας ίνωσης αύξηση της κυτταρικότητας του μυελού (↑ μυελικής και ↓ της ερυθράς / προϊνωτική κυτταρική φάση)
2. Δεν πληρούνται τα κριτήρια για PV, BCR-ABL1 θετική ΧΜΛ, ΜΔΣ ή άλλη μυελική νεοπλασία
3. Παρουσία της μετάλλαξης JAK2 V617F ή άλλου δείκτη κλωνικότητας. Επί απουσίας αυτών να μην υπάρχει τεκμηρίωση ότι η ίνωση του μυελού οφείλεται σε άλλη αιτία (λοίμωξη, αυτόνοσο νόσημα, χρόνια φλεγμονώδη νόσο, λευχαιμία από τριχωτά κύτταρα, λεμφοϋπερπλαστικό νόσημα, μεταστατικό Ca)

□ Ελάσσονα κριτήρια

1. Λευκοερυθροβλάστωση
2. ↑ LDH
3. Αναιμία
4. Σπληνομεγαλία

Βαθμός διαταραχής : οριακός ή σημαντικός

Απαιτούνται 3 μείζονα και 2 ελάσσονα κριτήρια

Κλινική εικόνα

- ▣ 30 % ασυμπτωματικοί
- ▣ 85 – 100% σπληνομεγαλία
- ▣ 50 – 70 % αναιμία (25 % με Hb < 8 gr/dl)
- ▣ 50 % ↑WBC (11% WBC > 30 x 10⁹)
- ▣ 28 % θρομβοκυττάρωση
- ▣ Σπανιότερα ανεξήγητη Λευκο-ερυθροβλάστωση και αυξημένη LDH

Λοιπά συμπτώματα_

- πυρετός
- απώλεια βάρους >10%
- νυχτερινοί ιδρώτες
 - αρθρίτιδα
 - λοιμώξεις
- θρομβωτικά ή αιμορραγικά επεισόδια

➤ **Εξωμυελική αιμοποίηση**

Συμπτώματα εξωμυελικής αιμοποίησης

- ▣ Πόνος ή αίσθημα πληρώσεως στην περιοχή του σπληνός
- ▣ Οξύς καρδιακός επιπωματισμός
- ▣ Αιματουρία
- ▣ Επιδερμικοί Όζοι
- ▣ Συμπίεση Νωτιαίου Μυελού
- ▣ Πλευριτική Συλλογή
- ▣ Πυλαία Υπέρταση (αιμορραγία κίρσων του οισοφάγου ή ασκίτης)

Εργαστηριακή εικόνα

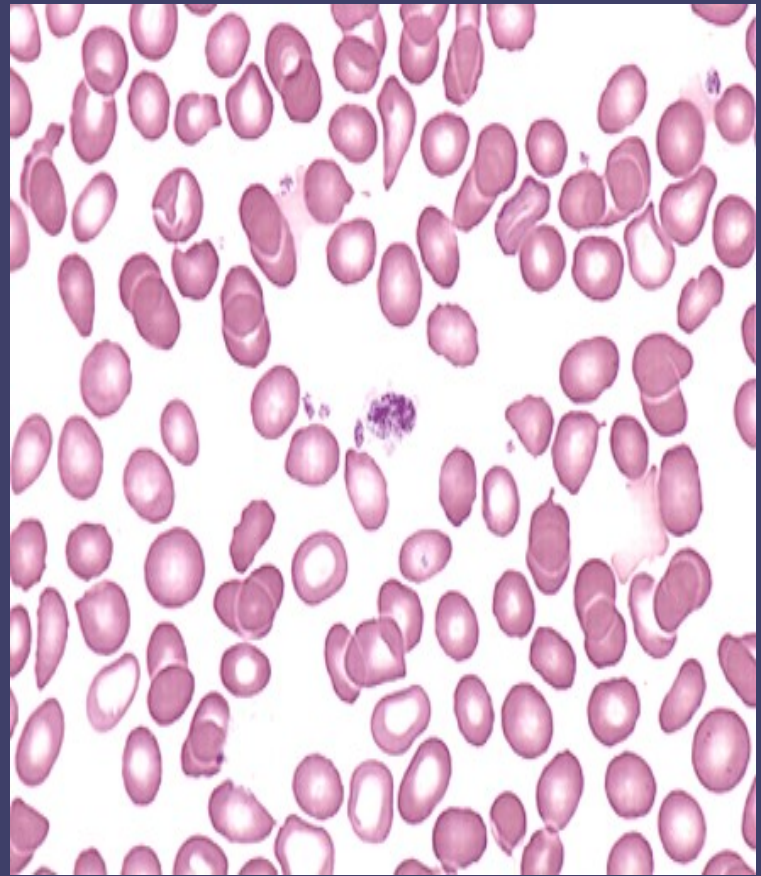
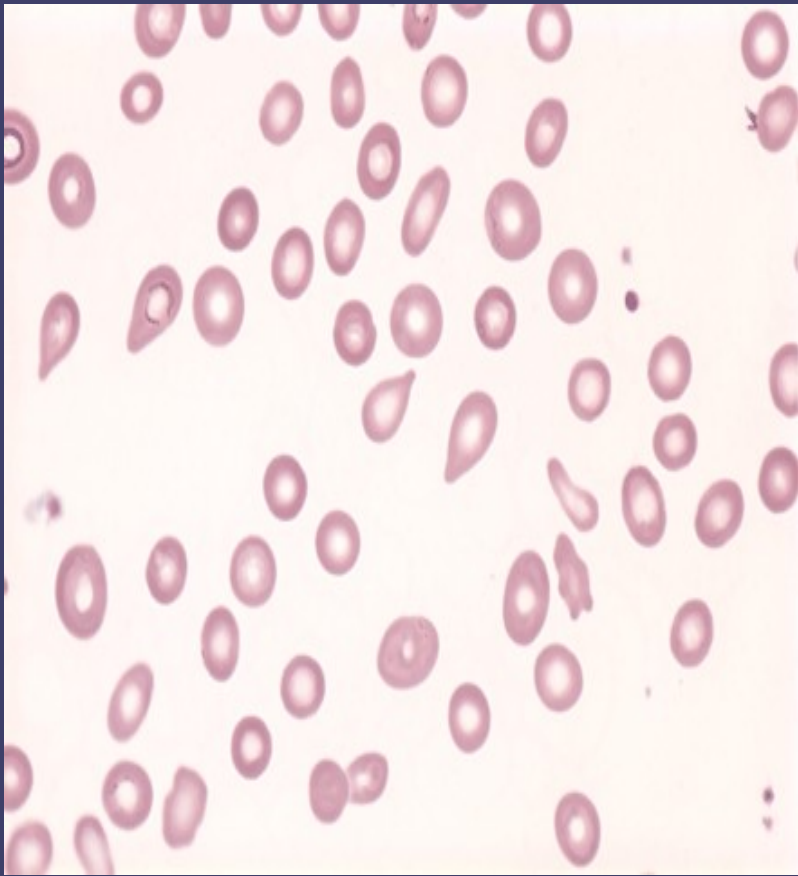
ΠΡΟΪΝΩΤΙΚΟ ΣΤΑΔΙΟ

30-40% διάγνωση σε αυτό το στάδιο

Θρομβοκυττάρωση → το μόνο εύρημα (Δ/Δ από Θρομβοκυτταραιμία)

ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ ΑΙΜΑ

- ▣ Αναιμία, λευκοκυττάρωση, θρομβοκυττάρωση
- ▣ Ανεξήγητη Λευκο-ερυθροβλάστωση και αυξημένη LDH
- ▣ Μορφολογία ερυθράς σειράς :
ανισοποικιλοκυττάρωση, δακρυοκύτταρα, μικρο- ή μακροκυτταρική αναιμία με δίμορφο πληθυσμό, πολυχρωματοφιλία
- ▣ Αρχικά λευκοκυττάρωση και μετά λευκοπενία



ΠΡΟΪΝΩΤΙΚΟ ΣΤΑΔΙΟ

ΜΥΕΛΟΣ

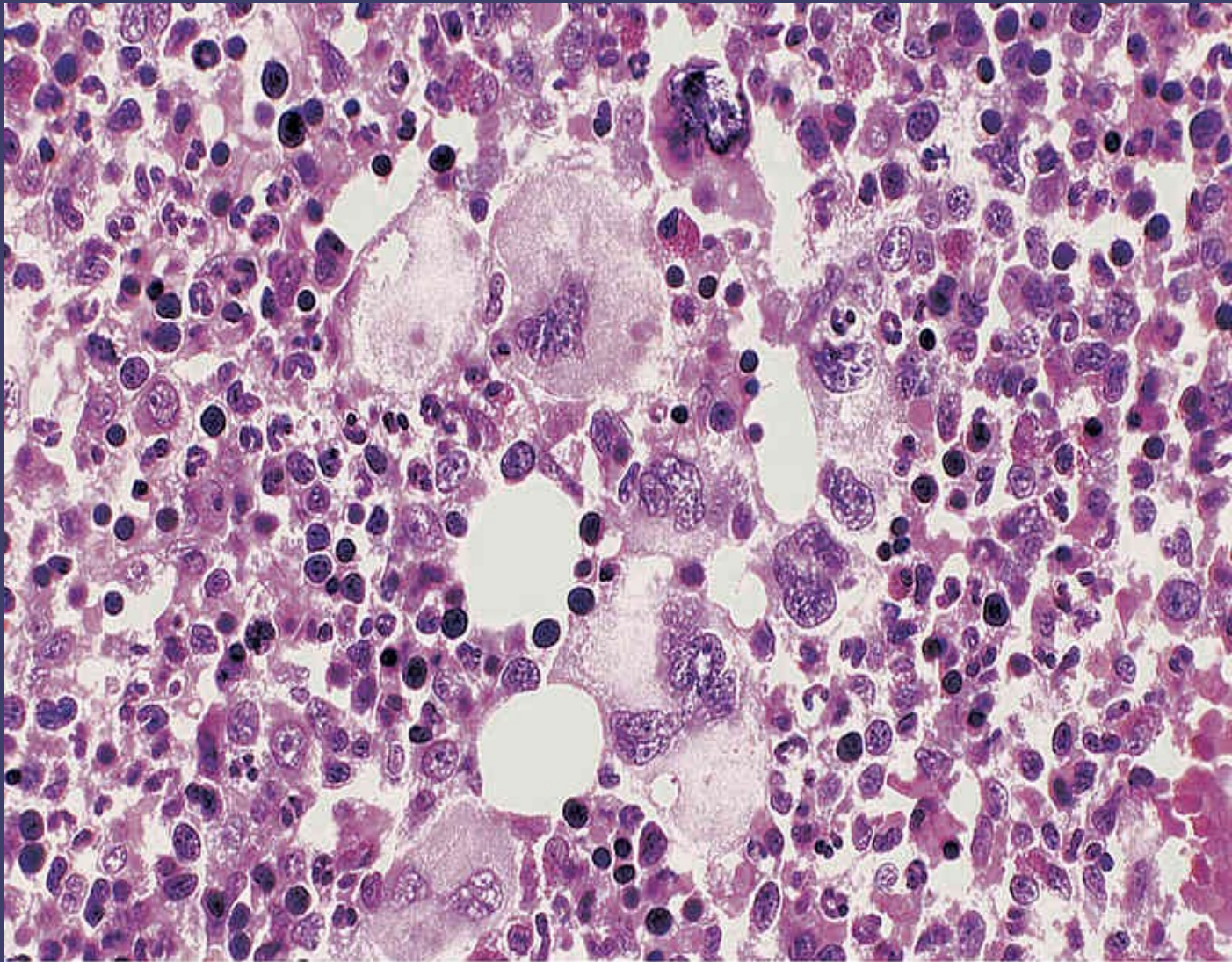
- ▣ Υπερκυτταρικός με αύξηση των ουδετεροφίλων, & άτυπων μεγακαρυοκυττάρων
- Ήπια αριστερή στροφή (συνήθως υπεροχή μεταμυελοκυττάρων, ραβδοπυρήνων, ουδετεροφίλων)
- Σημαντική **ατυπία μεγακαρυοκυττάρων** : Μικρά προς μεγάλα μεγακαρυοκύτταρα, διαταραχή της σχέσης πυρήνος / πρωτοπλάσματος, υπερχρωματικά, με ανώμαλο πυρήνα με πυκνές συγκεντρώσεις χρωματίνης ,εμφανίζονται κατά σωρούς ποικίλου μεγέθους

Στην PMF τα MK είναι περισσότερο άτυπα από κάθε άλλο τύπο MYN

- ▣ Μειωμένη ερυθροποίηση (πρώιμοι ερυθροβλάστες)
- ▣ Όχι αύξηση % βλαστών ούτε σωροί βλαστών ή CD34+ προγονικών κυττάρων

ΟΣΤΕΟΜΥΕΛΙΚΗ ΒΙΟΨΙΑ

- ▣ Σωροί MK : αγγειικούς χώρους και ανάμεσα στις οστικές δοκίδες
- ▣ Κ.φ ή μικρή αύξηση δικτυωτών ινών (κυρίως γύρω από τα αγγεία)
Στάδιο ίνωσης 0 ή 1



© 2006 Elsevier Inc.

ΙΝΩΤΙΚΟ ΣΤΑΔΙΟ

ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ ΑΙΜΑ

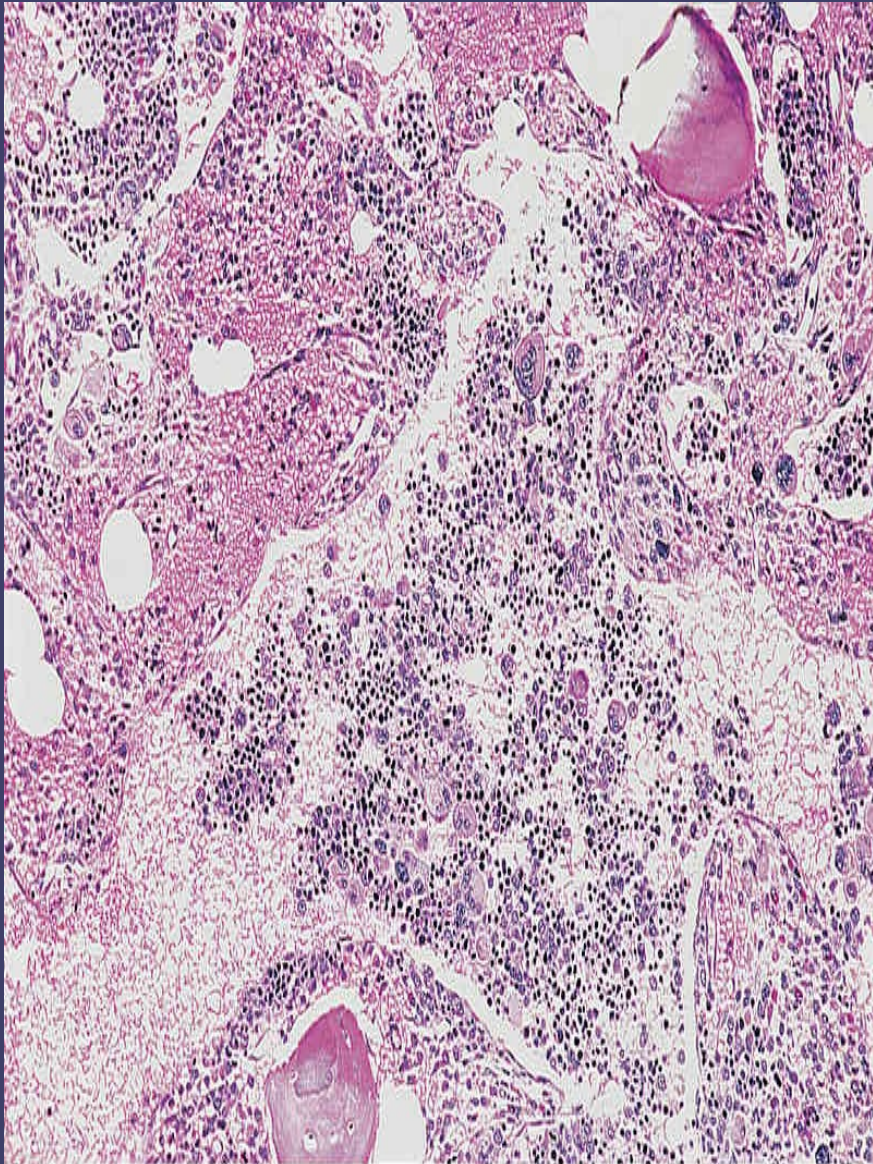
Λευκοπενία, αναιμία, θρομβοπενία

ΜΥΕΛΟΣ

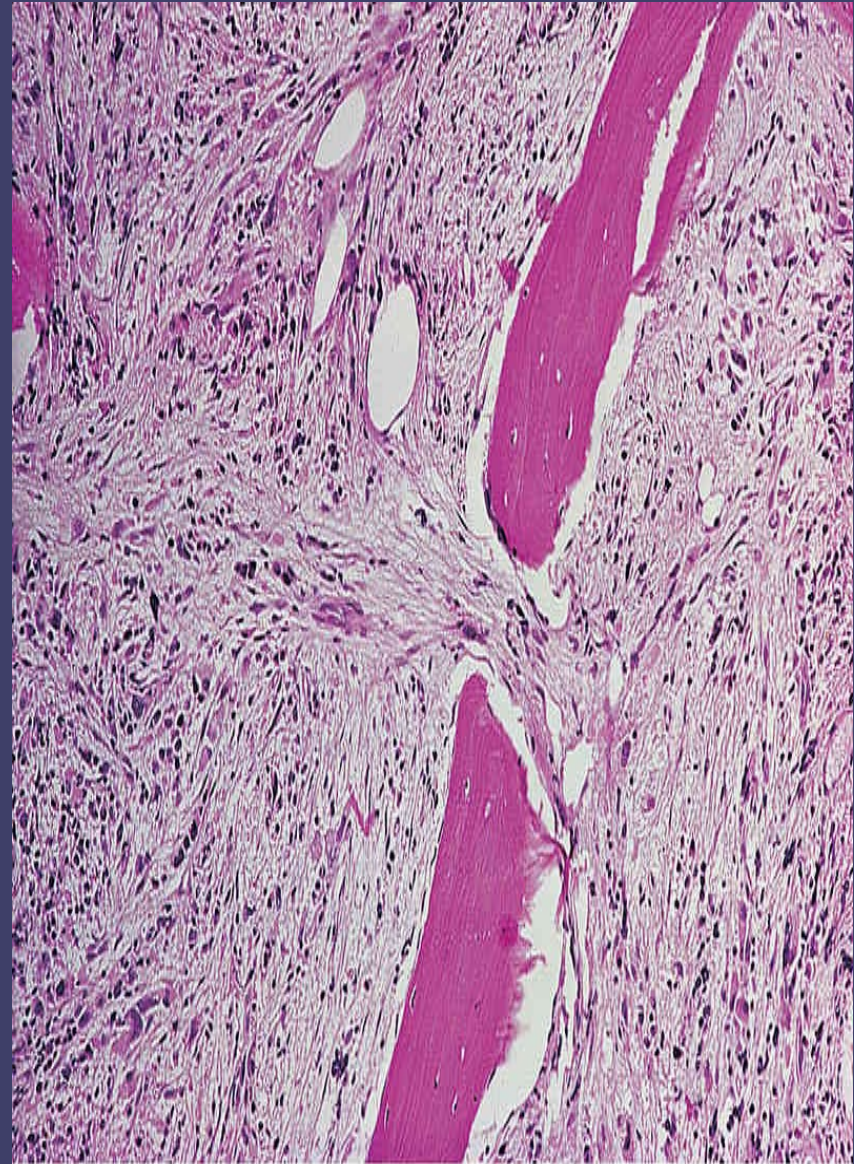
- ▣ Υποκυτταρικός ή νορμοκυτταρικός (σπάνια τοπικά υπερκυτταρικός), νησίδες αιμοποίησης εναλλάσσονται με υποκυτταρικές περιοχές χαλαρού συνδετικού ιστού και / ή λίπους
- ▣ Μυελοβλάστες < 10%
- ▣ Άτυπα μεγακαρυοκύτταρα σε σωρούς

ΟΣΤΕΟΜΥΕΛΙΚΗ ΒΙΟΨΙΑ

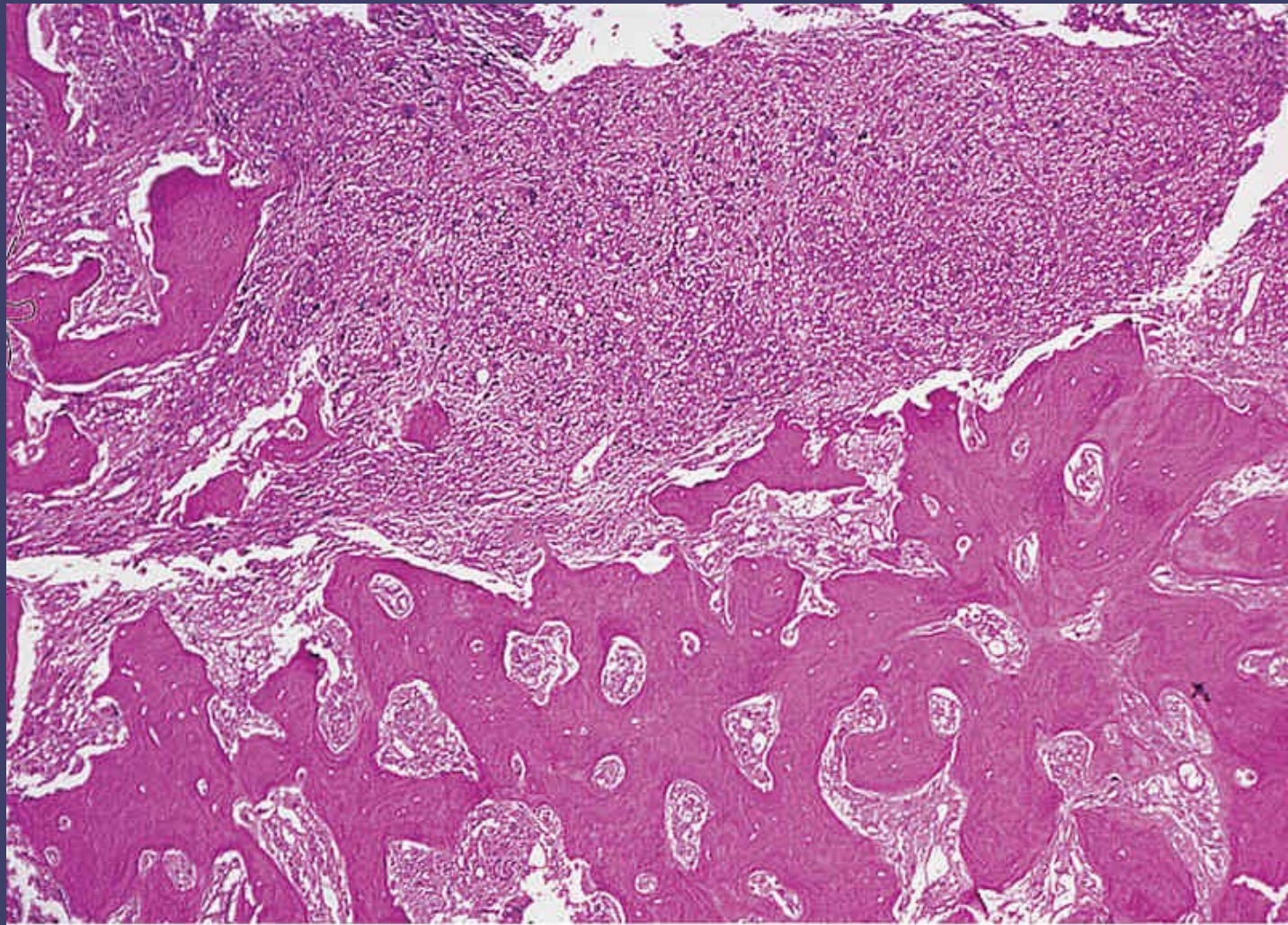
- ▣ Κυτταρική ίνωση από δικτυωτές ίνες
- ▣ Κυτταρική ίνωση από ίνες κολλαγόνου
- ▣ Οστεοσκλήρυνση (σε αυτή την έκβαση το οστόν μπορεί να καταλάβει με ανώμαλες δοκίδες > 50% του διαστήματος του μυελού)
- ▣ Νεοαγγειογέννεση (αγγεία ελικοειδή , με διατάσεις)



© 2006 Elsevier Inc.



© 2006 Elsevier Inc.



© 2006 Elsevier Inc.

Βαθμοί μυελοϊνώσεως

Βαθμοί	Περιγραφή*
MF-0	Διάσπαρτες δικτυωτές ίνες χωρίς διακοπές του αντίστοιχου μυελού
MF-1	Διάσπαρτο δίκτυο δικτυωτών ινών κυρίως περιαγγειακά
MF-2	Διάχυτη και πυκνή αύξηση δικτυωτών ινών με εστιακή συγκέντρωση κολλαγόνου ή εστιακή οστεοσκλήρυνση
MF-3	Διάχυτη και πυκνή αύξηση δικτυωτών ινών με μεγάλη συγκέντρωση κολλαγόνου συχνά συνοδευόμενη από σημαντική οστεοσκλήρυνση

* Η ίνωση εκτιμάται στις αιμοποιητικές περιοχές (κυτταρικές)

“Haematologica / the hematology journal 2005;90(8)”

Φυσιολογικό εύρος κυτταρικότητας μυελού

Ηλικία (έτη)	% αιμοποιητική περιοχή
20 - 30	60 - 70
40 - 60	40 - 50
≥ 70	30 - 40

“Haematologica / the hematology journal 2005;90(8)”

Εξέλιξη

- ▣ Η αύξηση της ίνωσης είναι παράλληλη με την πορεία της νόσου
- ▣ Η εξέλιξη της ίνωσης δεν επηρεάζεται από την θεραπεία (πλὴν της αλλογενούς μεταμόσχευσης αρχέγονων κυτ.)
- ▣ Είναι απαραίτητη η παρακολούθηση της ίνωσης βάσει κάποιου Προγνωστικού Συστήματος βαθμονόμησης (prognostic scoring system)
- ▣ Βλάστες 10-19% στο Π.Α. ή στο Μ.Ο. και αύξηση CD34+ κυττάρων → επιταχυνόμενη φάση της νόσου
- ▣ Βλάστες $\geq 20\%$ → μετατροπή σε ΟΛ

Διαγνωστικά συστήματα βαθμονόμησης (prognostic scoring system)

Dupriez score, Cervantes score, Lille, Mayo, Dingli

- Ηλικία >70 ετών
- Hb < 10gr/dl
- ΑΜΠ < 100×10^6 /L
- WBC < 4×10^9 /l ή > 30×10^9 /l
- Βλάστες περιφ.αίματος $\geq 1\%$
- Παθολογικός καρυότυπος
- Συμπτώματα;

Επιβίωση

- Μέση επιβίωση ~ 5 έτη / 3-7 έτη στο ινωτικό στάδιο
- 31% μικρότερη από τον αντίστοιχο γενικό πληθυσμό
- 10-15 έτη στο προϋνωτικό στάδιο

▣ Αιτία θανάτου : λοιμώξεις, αιμορραγία(λόγω μυελικής έκπτωσης) καρδιακή ανεπάρκεια,, επιπλοκές μετά σπληνεκτομή, μετατροπή σε οξεία λευχαιμία (20% των ασθενών στην 10ετία της νόσου) , νεφρική- ηπατική ανεπάρκεια,θρόμβωση

Μυελοϊνωση μετά PV & ET

- 5% μετά 15 χρόνια από την αρχική διάγνωση PV
 - ET δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία
-
- Μείωση της επιβίωσης

Διαγνωστικά κριτήρια μετά PV Μυελοϊνώσεως

□ **Απαιτούμενα**

- Απόδειξη διάγνωσης PV σύμφωνα με τα κριτήρια WHO
- Βαθμός ίνωσης μυελού 2-3(Ευρωπαϊκή ταξινόμηση) ή 3-4 (κλασσική ταξινόμηση)

□ **Επιπρόσθετα**

- Αναιμία
- Λευκοερυθροβλάστωση
- Σπληνομεγαλία >5 cm
- Άλλα συμπτώματα : απώλεια βάρους $>10\%$ σε 6 μήνες, νυκτερινοί ιδρώτες πυρετός $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$

Διαγνωστικά κριτήρια μετά ET Μυελοϊνώσεως

▣ Απαιτούμενα

- Απόδειξη διάγνωσης ET σύμφωνα με τα κριτήρια WHO
- Βαθμός ίνωσης μυελού 2-3(Ευρωπαϊκή ταξινόμηση) ή 3-4 (κλασσική ταξινόμηση)

▣ Επιπρόσθετα

- Αναιμία
- Λευκοερυθροβλάστωση
- Σπληνομεγαλία >5 cm
- Αυξημένη LDH
- Άλλα συμπτώματα : απώλεια βάρους >10% σε 6 μήνες, νυχτερινοί ιδρώτες, πυρετός >37,5°C

Θεραπεία

- ▣ Αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT)

Η μόνη με αποτέλεσμα στην επιβίωση

- ▣ Μεταμόσχευση μυελού (αυτόλογη, αλλογενής)

Θεραπεία

- ▣ Ανδρογόνα
- ▣ Πρεδνιζόνη
- ▣ Ερυθροποιητίνη
- ▣ Χαμηλές δόσεις θαλιδομίδης + πρεδνιζόνη → βελτίωση αναιμίας & θρομβοπενίας στο 30-50% των περιπτώσεων
- ▣ Λεναλιδομίδη (ανάλογο της θαλιδομίδης) → καλά αποτελέσματα σε ασθενείς με del (5q)
- ▣ Υδροξυουρία :
λευκοκυττάρωση, θρομβοκυττάρωση, επιδεινούμενη σπληνομεγαλία
- ▣ Κυτταροστατικά

Θεραπεία

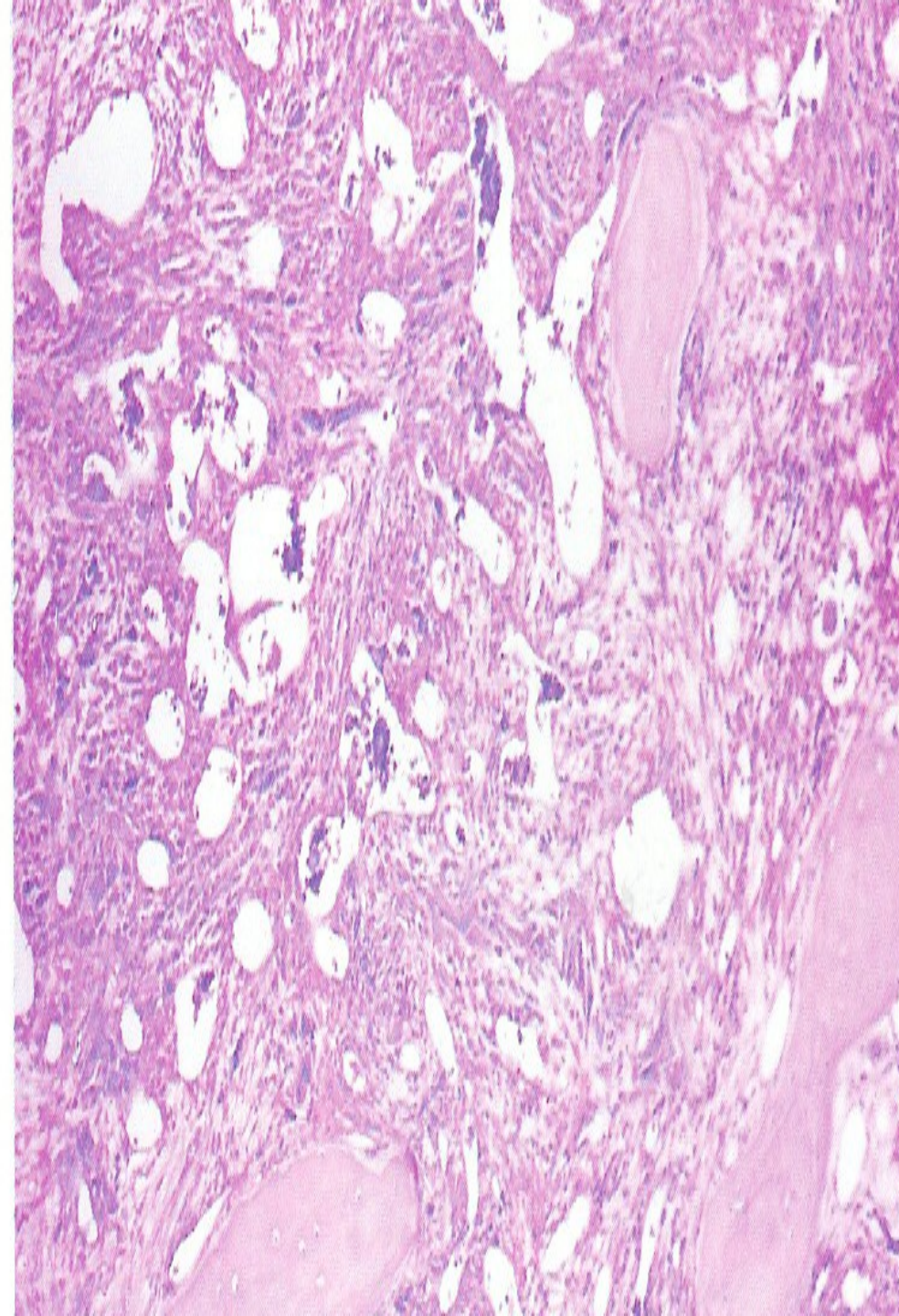
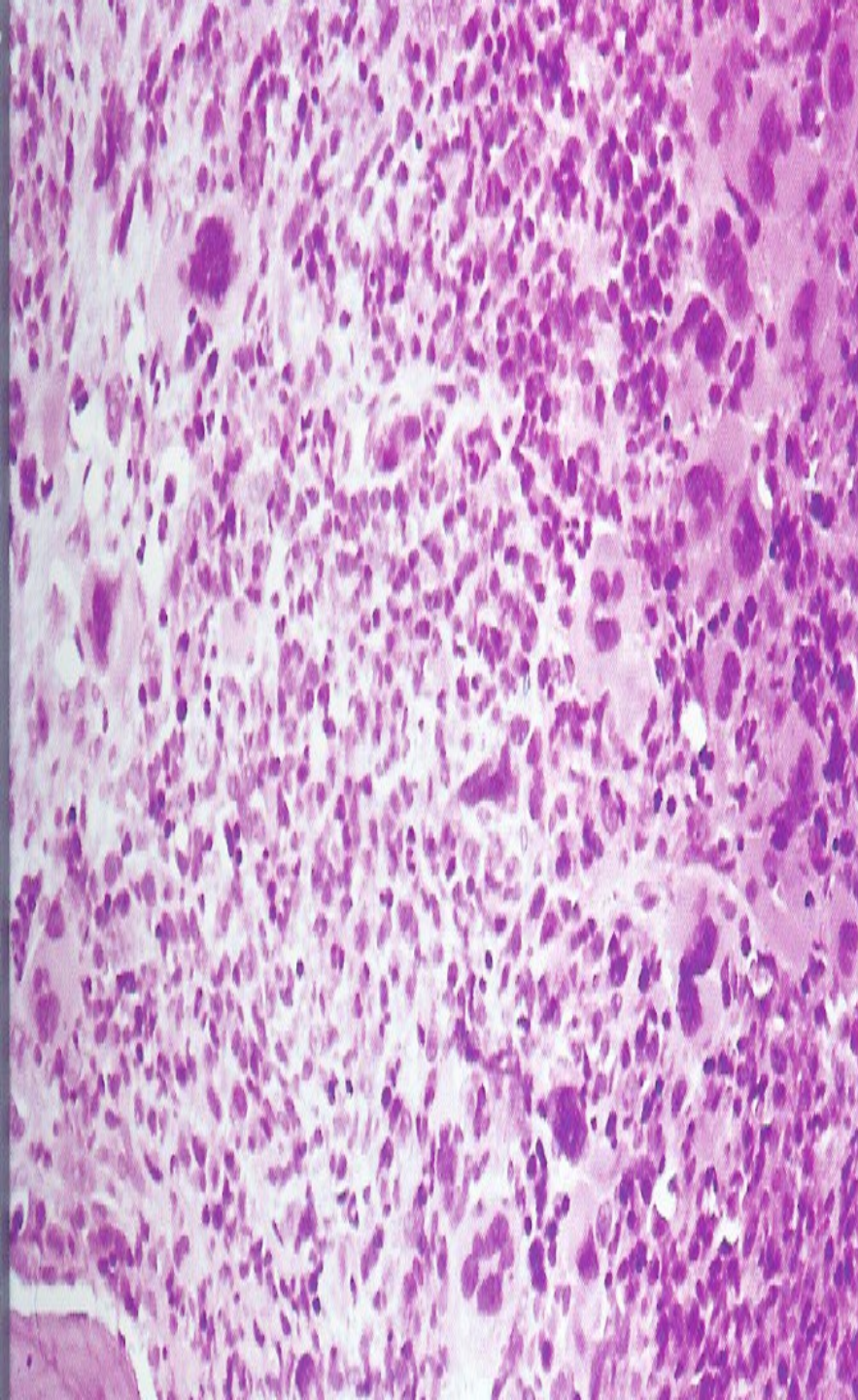
ΣΠΛΗΝΕΚΤΟΜΗ

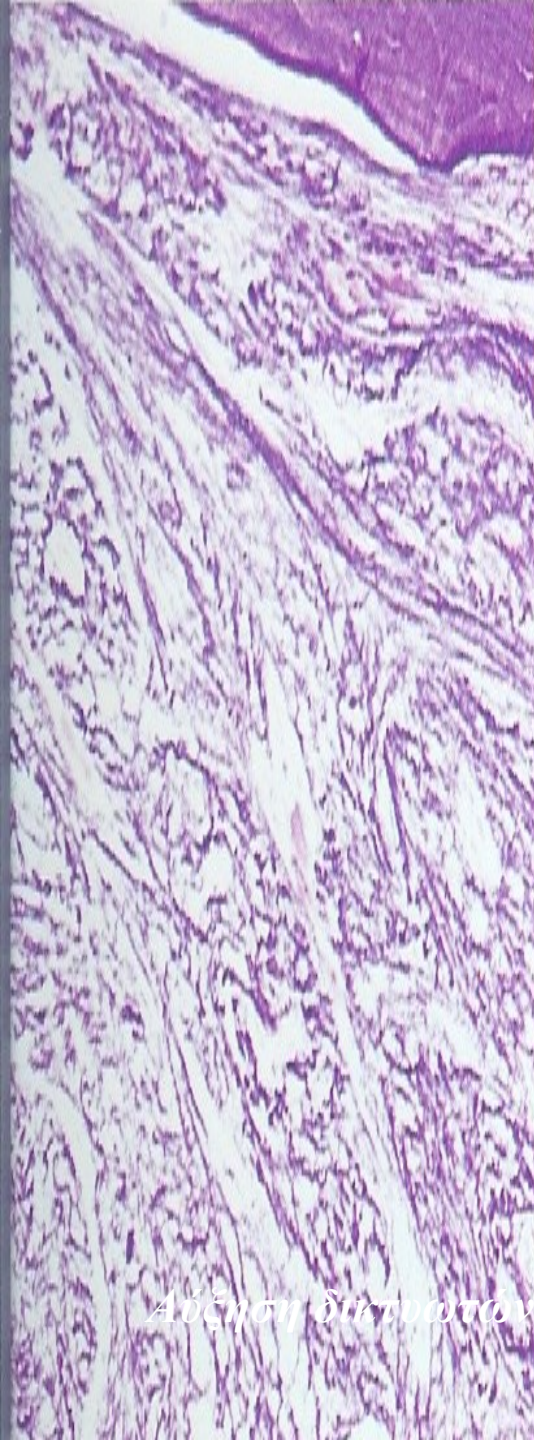
- Επί εκσεσημασμένης σπληνομεγαλίας → ανακουφιστική, βελτίωση αναιμίας σε ποσοστό 25% των ασθενών που μεταγγίζοντο
- 10% θνησιμότητα
- 25% ηπατομεγαλία και μεγάλη θρομβοκυττάρωση → κυτταροστατικά

ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ ΣΠΛΗΝΟΣ

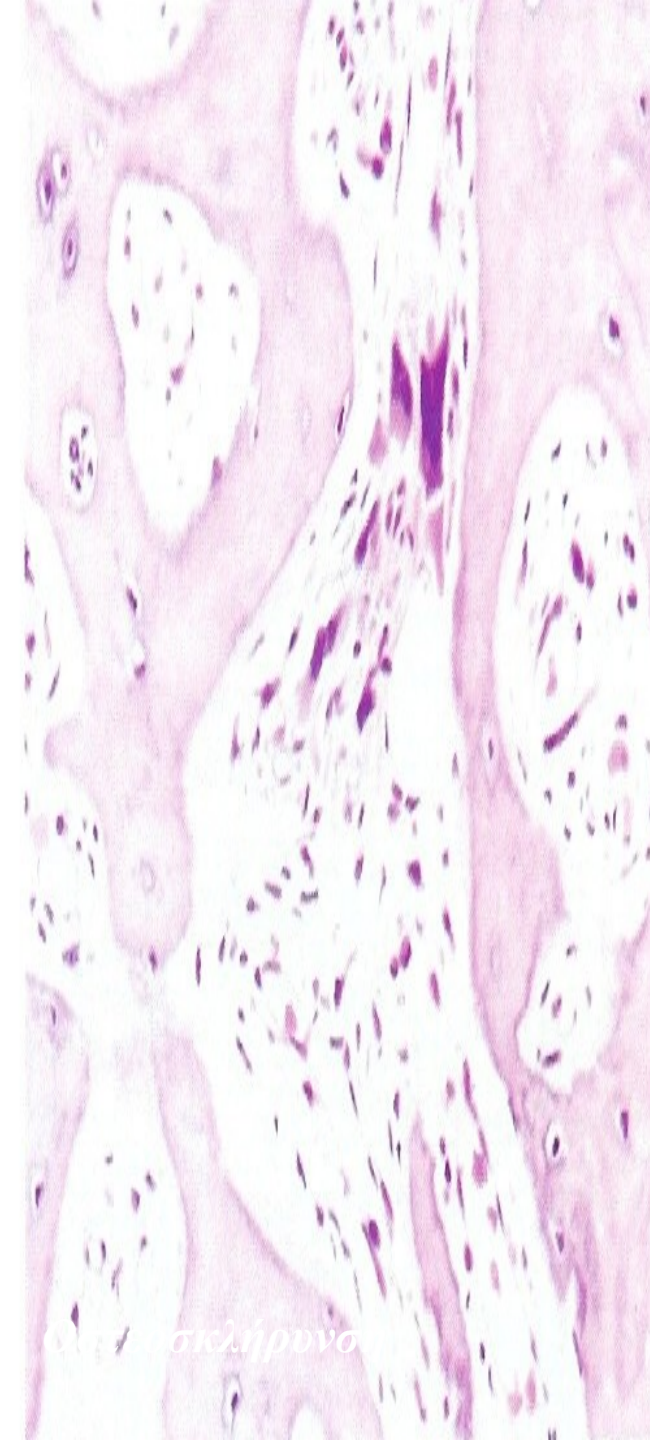
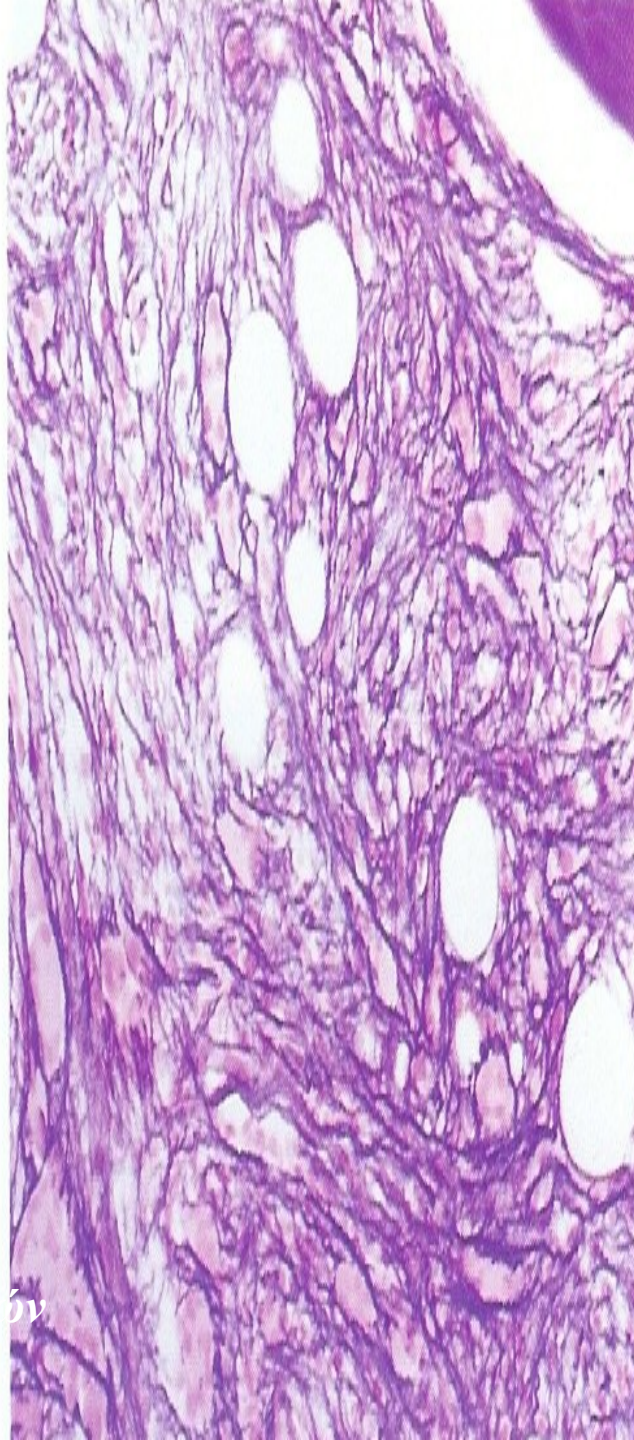
- Αδύνατη η χειρουργική επέμβαση
- Αποτελεσματικότητα : μικρή
- Σοβαρές κυτταροπενίες

ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ ΕΞΩΜΥΕΛΙΚΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΕΣΤΙΩΝ





Αύξηση δικτυωτών κυττάρων



αυξημένη σκλήρυνση



Σας ευχαριστώ