

ΧΡΟΝΙΕΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ

ΣΚΟΥΡΑ ΜΑΓΔΑΛΗΝΗ

Επιμελήτρια Α΄

«Κωνσταντοπούλειο ΓΝΝΙωνίας»

ΧΡΟΝΙΕΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ

- Βραδεία κλινική εξέλιξη
- Ωριμότερα κύτταρα
- ΜΥΕΛΟΓΕΝΕΙΣ
- ΛΕΜΦΟΓΕΝΕΙΣ

WHO 2008

Μυελοϋπερπλαστικές κακοήθειες

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

Επιδημιολογία ΧΜΛ

- 15-20% των λευχαιμιών
- Συχνότητα 1-2 / 100.000 άτομα ετησίως
- Μέση και προχωρημένη ηλικία
- Παράγοντας κινδύνου : ιονίζουσα ακτινοβολία

ΧΜΛ

- Μυελοϋπερπλαστική κακοήθεια
- Κλωνική διαταραχή του stem cell
- Υπέρμετρη, ανεξέλεγκτη αύξηση και πολλαπλασιασμό της κοκκιώδους σειράς (όλων των προβαθμίδων) στο μυελό και είσοδο στην περιφέρεια
- Συμμετοχή και της ερυθράς και της μεγακαρυοκυτταρικής σειράς
- Χαρακτηριστική χρωμοσωμιακή μετάθεση

Αιτιοπαθογένεια

Αμοιβαία μετάθεση μεταξύ των μακρών
σκελών των χρωμοσωμάτων 9 και 22
t(9:22)



Phⁱ

Αναδιατάξεις BCR(9) και ABL(22) γονιδίων

Υβριδικό γονίδιο BCR / ABL(22) → υβριδική
πρωτεΐνη p210 (κινάση της τυροσίνης)

Normal chromosome 9



Normal chromosome 22



Chromosomes break



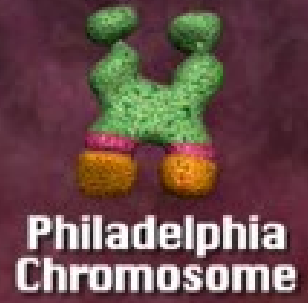
Changed chromosome 9



Changed chromosome 22 (Philadelphia chromosome)



bcr-abl



Philadelphia Chromosome

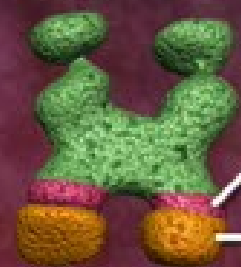


BCR

22

ABL

9



BCR

ABL

Philadelphia Chromosome

Ιστορική αναδρομή

- 1960 Φιλαδέλφεια Πεννσυλβάνια

Peter Nowell (University of Pennsylvania)

David Hungerford (Fox Chase Cancer Center)

Κλινική εικόνα

- Ασυμπτωματική
- Γενικά συμπτώματα (απώλεια βάρους,αίσθημα κόπωσης,ιδρώτες,πυρέτιο)
- Αναιμία, αιμορραγικές εκδηλώσεις
- Διόγκωση ήπατος,σπληνός
- Νευρολογική συμπτωματολογία, αναπνευστικές διαταραχές
- Ουρική αρθρίτιδα

Εργαστηριακή εικόνα

Περιφερικό αίμα

- Λευκοκυττάρωση ($>100.000/ \mu\text{l}$)
- Όλες οι άωρες μορφές της κοκκιώδους σειράς(βλάστες $<5\%$, προμυελο-,μυελο-,μεταμυελοκύτταρα 20-50% ,ώριμα ουδετερόφιλα 50%)
- Αναιμία ήπια (ορθόχρωμη,ορθοκυτταρική)
- Θρομβοκυττάρωση ($> 1.000.000/ \mu\text{l}$)
- Θρομβοπενία
- Αύξηση βασεοφίλων, ηωσινοφίλων
- LAP score ελαττωμένο (Φ.Τ.=70-190)

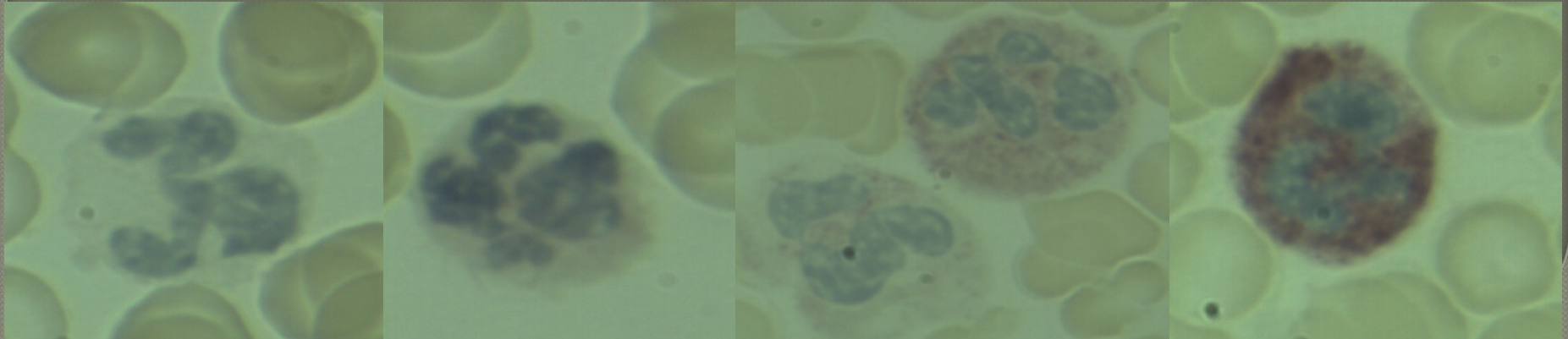
ΚΥΤΤΑΡΟΧΗΜΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

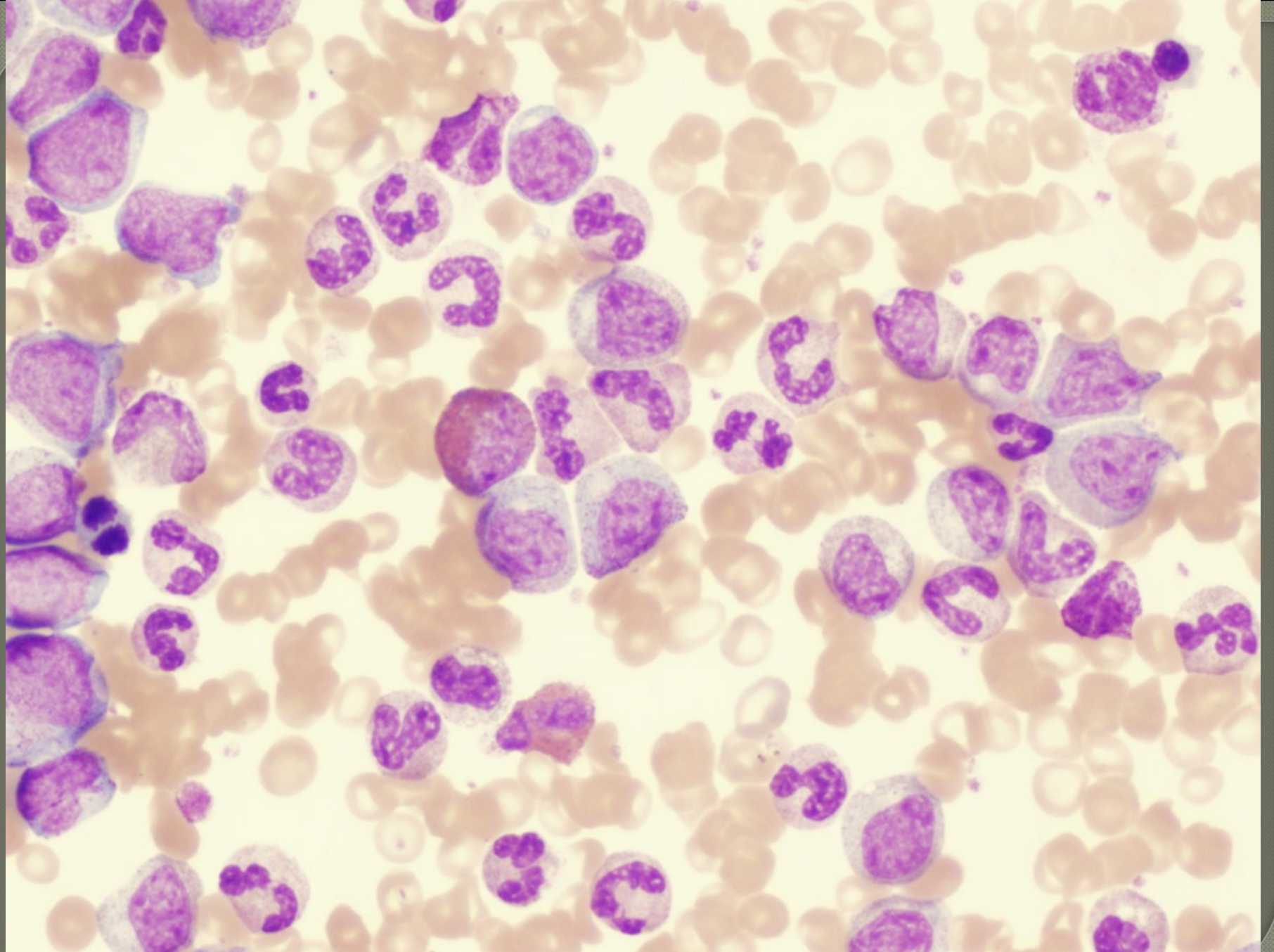
- LAP (Αλκαλική φωσφατάση των λευκοκυττάρων)
- Δευτερογενή κοκκία (μυελοκύτταρα έως πολυμορφοπύρηννα)
- Η αντίδραση στηρίζεται στην υδρόλυση της ναφθόλης από το ένζυμο ALP με αποτέλεσμα δημιουργία ιζήματος μπλέ ή ερυθρού ανάλογα με το διαζωνικό άλας
- Βαθμολογούνται μόνο τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηννα ή ραβδοπύρηννα

ΚΥΤΤΑΡΟΧΗΜΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

LAP SCORE

- **0:** Καθόλου κοκκία στο πρωτόπλασμα
- **1:** Λίγα κοκκία που καταλαμβάνουν <50% του πρωτοπλάσματος
- **2:** Περισσότερα κοκκία που καταλαμβάνουν 50%-80% του πρωτοπλάσματος
- **3:** Εντονα βαμμένα κοκκία που καταλαμβάνουν 80%-100% του πρωτοπλάσματος
- **4:** Εντονα βαμμένα κοκκία που καταλαμβάνουν όλο το πρωτόπλασμα με αποτέλεσμα να διακρίνεται μόνο ο πυρήνας





Εργαστηριακή εικόνα

Μυελός

Κυτταροβριθέστατος

- Μεγάλη αύξηση της κοκκιώδους ($M/E = 20-30 / 1$)

Κυρίαρχο κύτταρο : μυελοκύτταρο

Βλάστες 5-8%

- Απώθηση ερυθράς σειράς
- Μεγακαρυοκυτταρική : ελαττωμένη ή αυξημένη
- Εστιακή ή διάχυτη ίνωση

Λοιπός εργαστηριακός έλεγχος

- Αύξηση ουρικού
- Ηπατική και νεφρική βιοχημεία :
παθολογικές
- Αύξηση B12

Διαφορική διάγνωση

	CML	Λευχαιμοειδής αντίδραση
Αιτία	άγνωστη	Γνωστή
Αρ.λευκών	↑ ↑ ↑	↑ (<70.000/μl)
Άωρα κοκκιοκύτταρα	↑ ↑ ↑	↑
Αναιμία	+	-
ΑΜΠ	↑ ή ↓	κ.φ.
Βασεόφιλα/ηωσινόφιλα	↑ ή κ.φ.	κ.φ.
Σπληνομεγαλία	+	-
LAP score	↓	κ.φ. ή ↑
Ph ¹	+	-

Φάσεις εξέλιξης ΧΜΛ


- Χρονία
- Επιταχυνόμενη
- Βλαστική κρίση

Χρόνια φάση ΧΜΛ

- 85% ασυμπτωματική ή με ήπια συμπτώματα (κόπωση και βάρος κοιλιακής χώρας)
- Χωρίς θεραπεία → επιταχυνόμενη φάση

Επιταχυνόμενη φάση ΧΜΛ

- ◉ Κριτήρια WHO

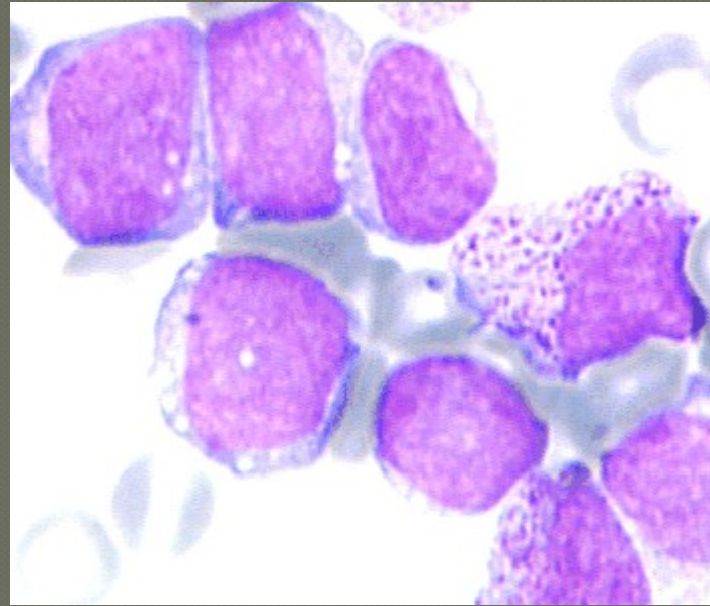
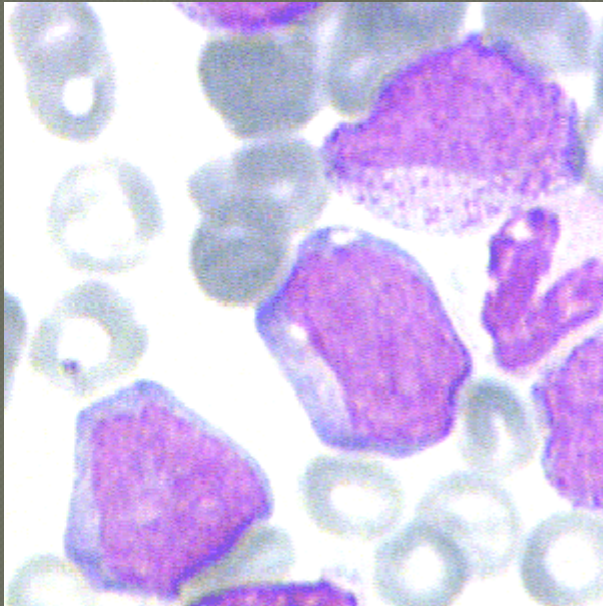
- 10-19% βλάστες στον ΜΟ ή το περιφ.αίμα
 - > 20% βασεόφιλα στον ΜΟ ή το περιφ.αίμα
 - ΑΜΠ < 100.000 /μl
 - ΑΜΠ > 1.000.000 /μl
 - Νέες κυτταρογενετικές ανωμαλίες
 - Αυξανόμενος αριθμός λευκών και σπληνομεγαλία
-  Σημείο μετατροπής σε βλαστική κρίση (ΟΛ)

Βλαστική κρίση

- Τελική φάση , ταχεία εξέλιξη, υψηλή θνησιμότητα
- > 20% μυελο- ή λεμφοβλάστες στο περιφερικό ή το μυελό
- Χλώρωμα (μονήρης εστία λευχαιμίας έξω από το μυελό)

Όλα τα συμπτώματα και χαρακτηριστικά της ΟΜΛ ή ΟΛΛ και υψηλή θνητότητα

Ένδειξη μεταμόσχευσης μυελού μετά υψηλών δόσεων χημειοθεραπείας.

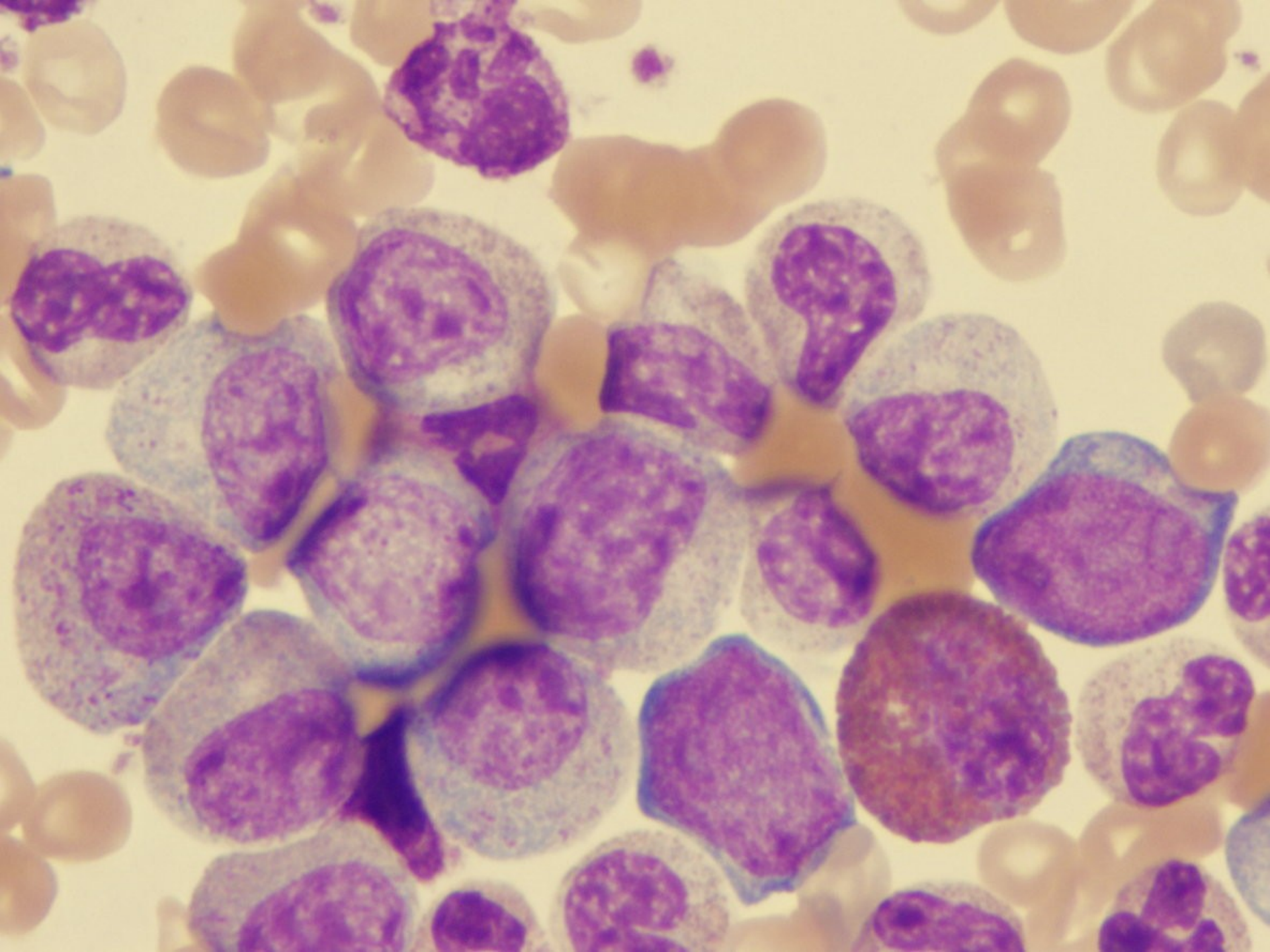


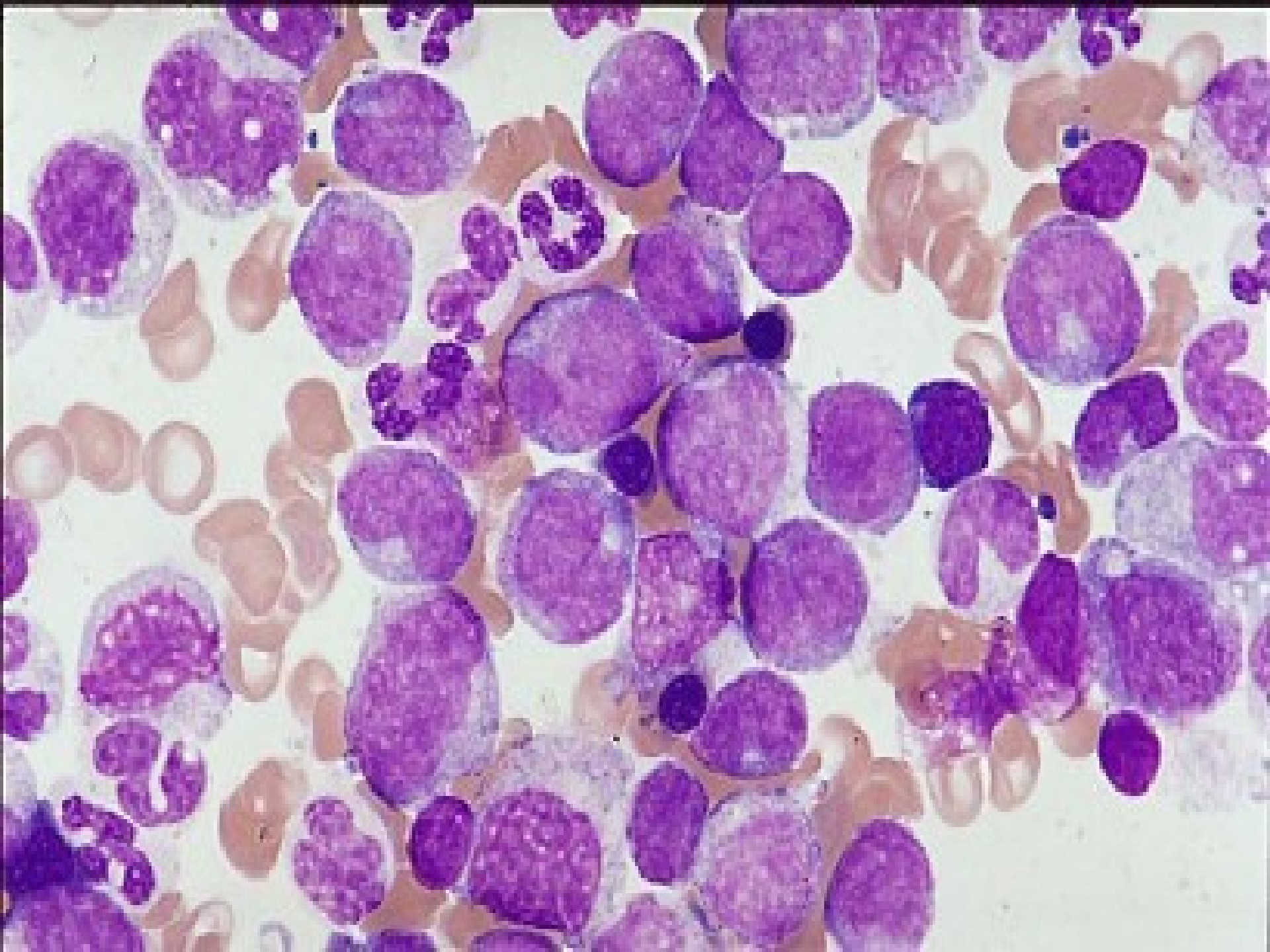
Βλαστική κρίση ΧΜΛ

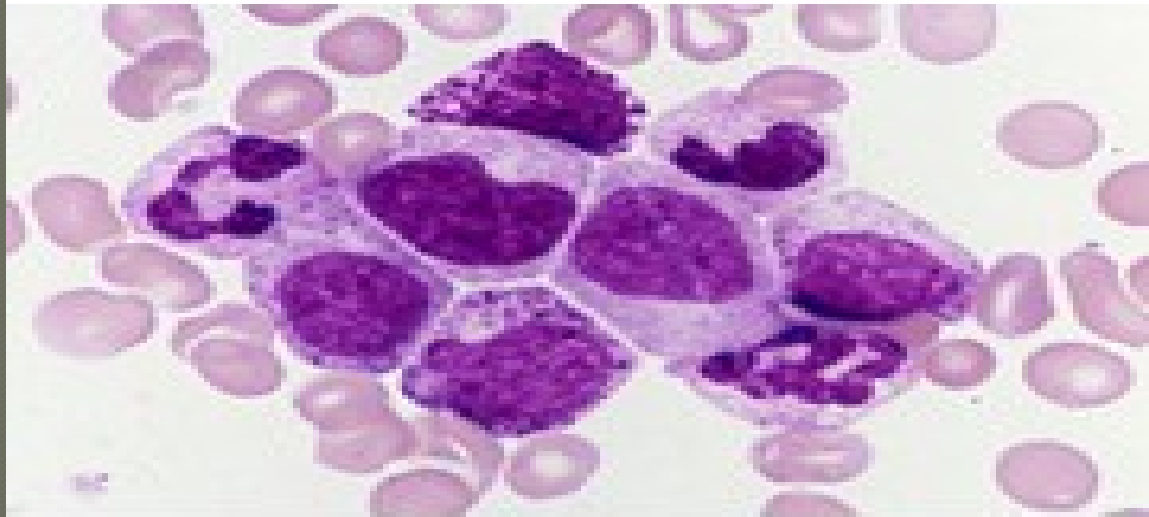
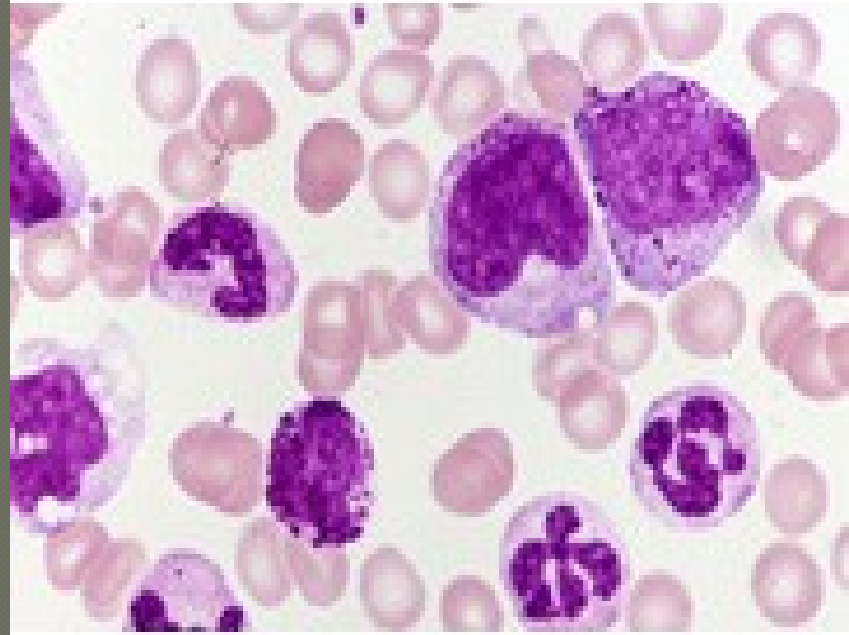
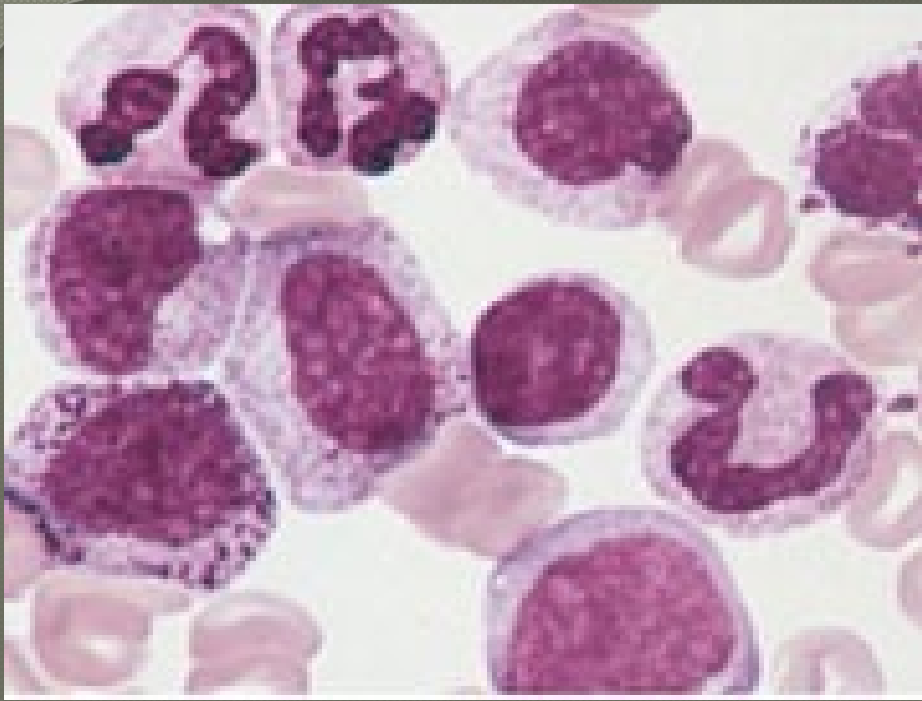
Πρόγνωση

- Ηλικία-Μέγεθος σπληνός-Αριθμός βλαστών,ΑΜΠ,Βασεοφίλων και ηωσινοφίλων

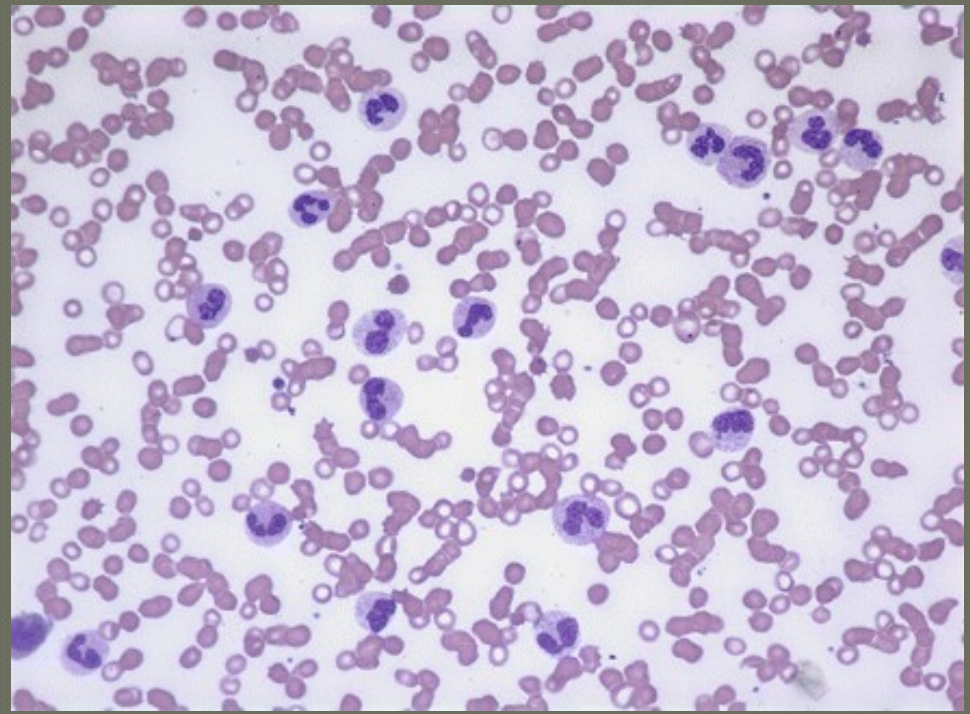
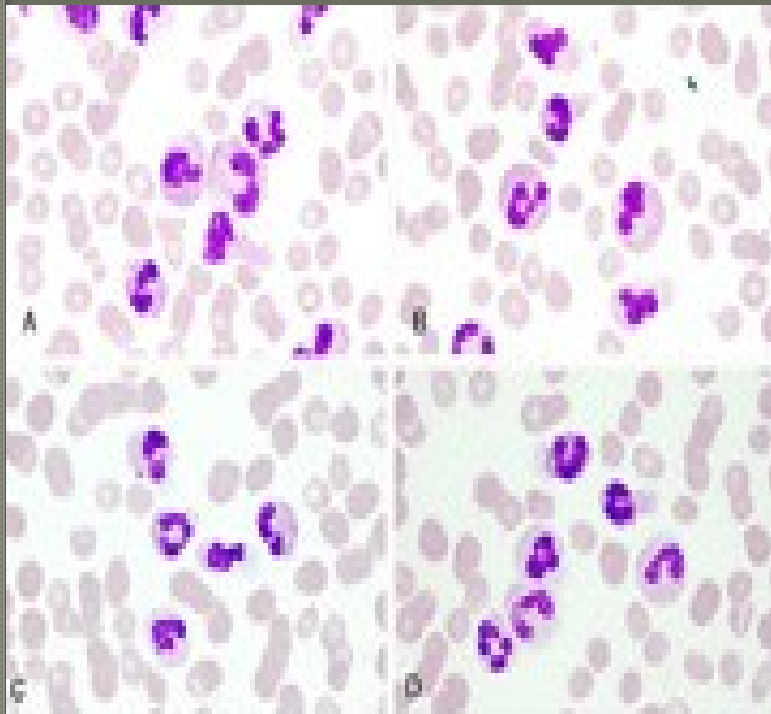
Χαμηλός κίνδυνος	98 μήνες
Ενδιάμεσος κίνδυνος	65 μήνες
Υψηλός κίνδυνος	42 μήνες







Χρόνια ουδετεροφιλική λευχαιμία (CNL)



Επιδημιολογία

- Σπανιωτάτη (100 περιπτώσεις παγκοσμίως)
- Άνδρες ~Γυναίκες
- Ενήλικες μεγάλης ηλικίας
- Συνύπαρξη με πολλαπλούν μυέλωμα

Ευρήματα

- Πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα ↑↑↑
($> 25 \cdot 10^3 / \mu\text{l}$)
- Άωρες μορφές κοκκιώδους (σπάνια $< 10\%$ λευκών)- Βλάστες $< 1\%$ ($< 5\%$ στο M.O.)
- Ηπατοσπληνομεγαλία (σπανίως)
- Ph1 + / -
- LAP score: φυσιολογικό ή αυξημένο
- Πρόγνωση : ευνοϊκή
- Μετατροπή σε ΟΛ : μικρή

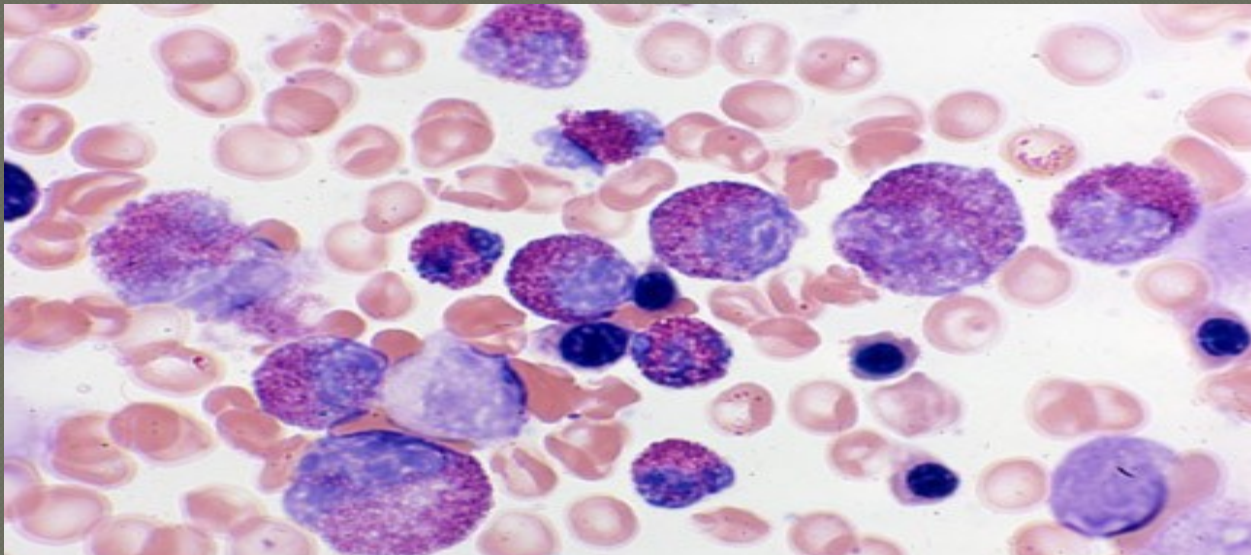
Εικόνα μυελού

- Υπερκυτταρικότητα
- Μ / Ε : 20 / 1
- Μυελοκύτταρα, ουδετερόφιλα ↑↑↑
- Βλάστες , προμυελοκύτταρα —
- Ερυθρά , Μεγακαρυοκυτταρική σειρά ↑

Χρόνια Ηωσινοφιλική
Λευχαιμία
(CEL)

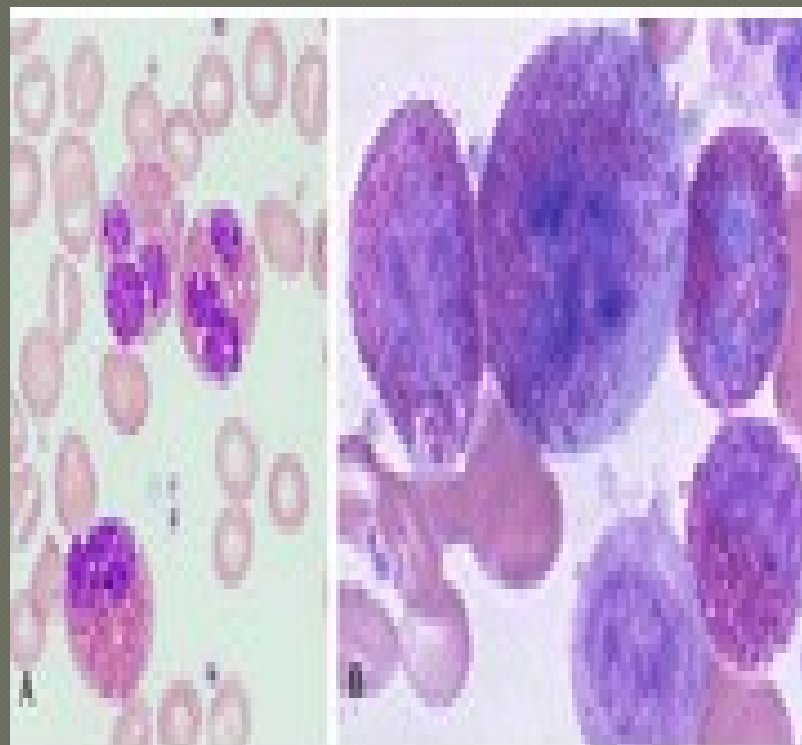
Χρόνια Ηωσινοφιλική Λευχαιμία (CEL)

- ⊙ Διαγνωστικά κριτήρια
 - $\geq 1.5 \cdot 10^3$ / μ l ηωσινόφιλα στο περ.αίμα
 - Βλάστες : Περ.αιμ > 2%, M.O. > 5%



Υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο

- Σπάνιο
- Η διάγνωση γίνεται εξ αποκλεισμού
- Διαγνωστικά κριτήρια
- $\geq 1.5 \cdot 10^3$ / μl ηωσινόφιλα στο περ.αίμα
- Αποκλεισμός δευτεροπαθούς ηωσινοφιλίας
- Βλάστες $< 2\%$ στο περ. αίμα ,
 $< 5\%$ στο Μ.Ο.
- Μ.Ο. Υπερκυτταρικός, πρόδρομα ηωσινόφιλα



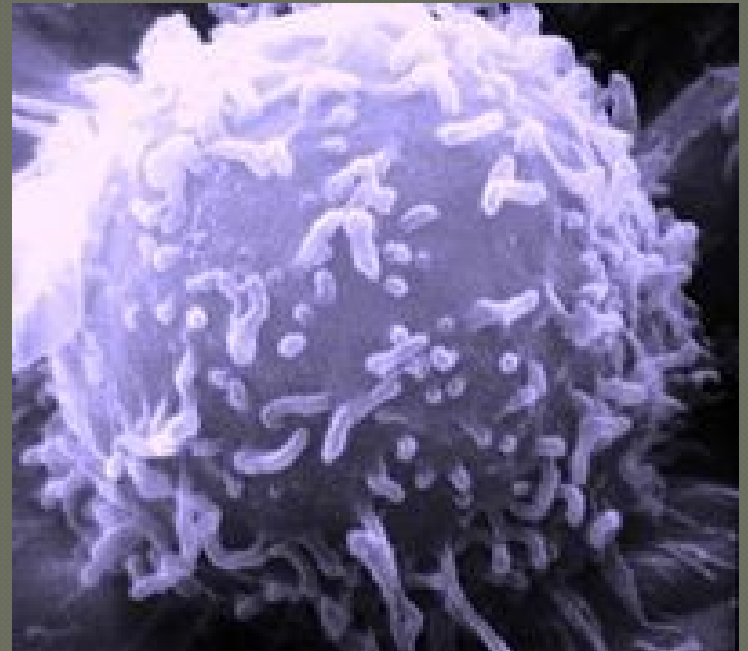
WHO ταξινόμηση λεμφοειδών κακοηθειών

non-Hodgkin types

Hodgkin disease

B-cell

T-cell



B-cell

Precursor B cell neoplasm

Precursor B lymphoblastic leukemia/lymphoma
(precursor B cell acute lymphoblastic leukemia)

Mature (peripheral) B cell neoplasms

B cell chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma

B cell prolymphocytic leukemia

Lymphoplasmacytic lymphoma

Splenic marginal zone B cell lymphoma (\pm villous lymphocytes)

Hairy cell leukemia

Plasma cell myeloma/plasmacytoma

Extranodal marginal zone B cell lymphoma of MALT type

Mantle cell lymphoma

Follicular lymphoma

Nodal marginal zone B cell lymphoma (\pm monocytoid B cells)

Diffuse large B cell lymphoma

Burkitt's lymphoma/Burkitt cell leukemia

T-cell

Precursor T cell neoplasm

**Precursor T lymphoblastic lymphoma/leukemia
(precursor T cell acute lymphoblastic leukemia)**

Mature (peripheral) T cell neoplasms

T cell prolymphocytic leukemia

T cell granular lymphocytic leukemia

Aggressive NK cell leukemia

Adult T cell lymphoma/leukemia (HTLV-I+)

Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type

Enteropathy-type T cell lymphoma

Hepatosplenic T cell lymphoma

Subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma

Mycosis fungoides/Sezary syndrome

Anaplastic large cell lymphoma, primary cutaneous type

Peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified (NOS)

Angioimmunoblastic T cell lymphoma

Anaplastic large cell lymphoma, primary systemic type

Χρόνια Β-Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (Β- ΧΛΛ ή Β-CLL)

Επιδημιολογία

- Η πιο συχνή μορφή Λευχαιμίας στον Δυτικό κόσμο (30% των Λευχαιμιών των ενηλίκων)
- Ηλικία > 50 ετών
- Άνδρες / Γυναίκες : 2 / 1
- Αιτιολογία : άγνωστη
- Σύνδεση με κληρονομικούς ,γενετικούς παράγοντες
- Σύνδεση με αυτοάνοσα νοσήματα (συχνά)

Κλινική εικόνα

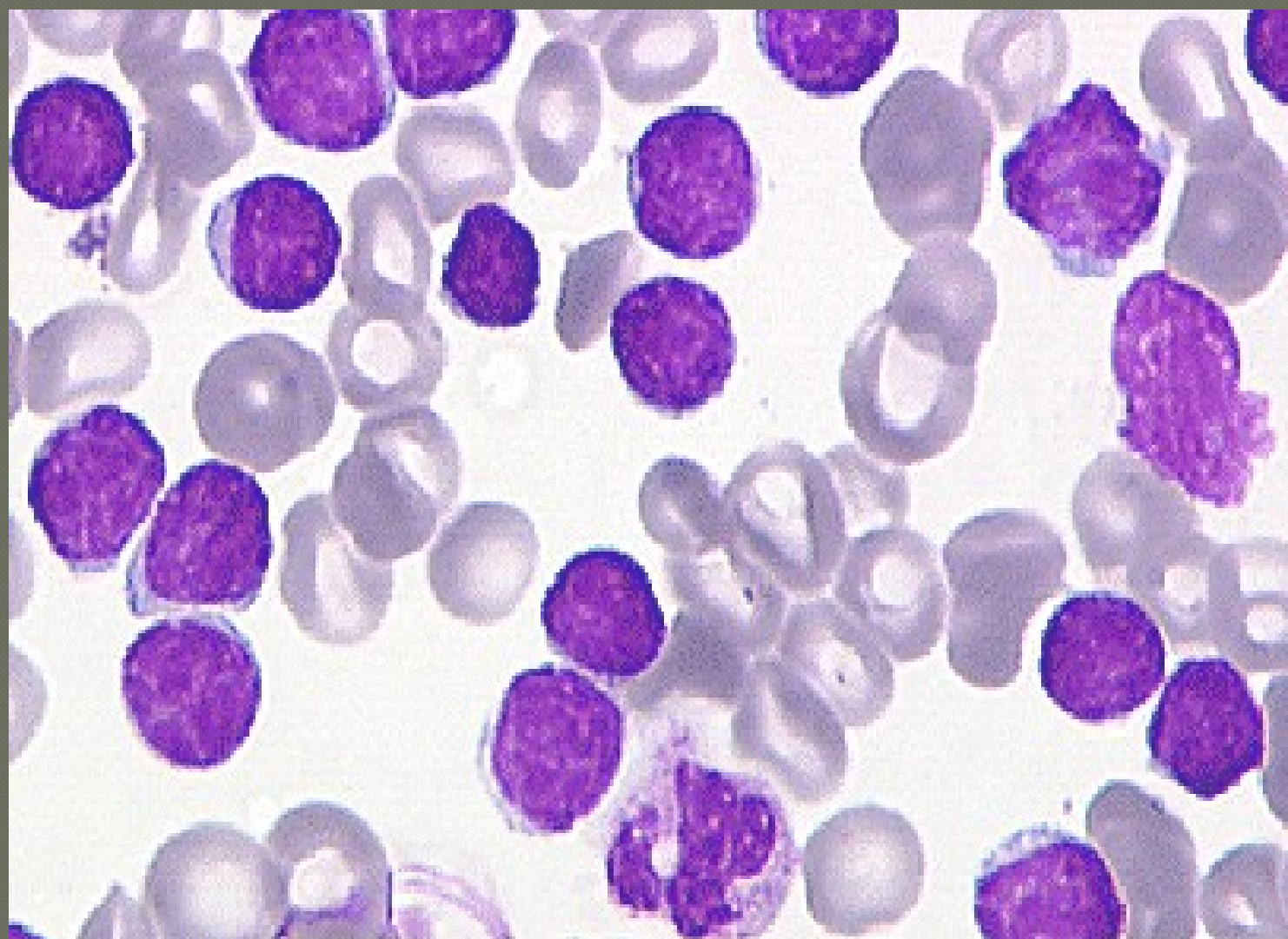
- Συχνά ασυμπτωματική (τυχαίο εύρημα σε εξέταση ρουτίνας)
- Λεμφαδενοπάθεια
- Συμπτώματα αναιμίας
- Μη ειδικά (νυκτερινοί ιδρώτες, απώλεια βάρους, επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις)

Φυσική εξέταση

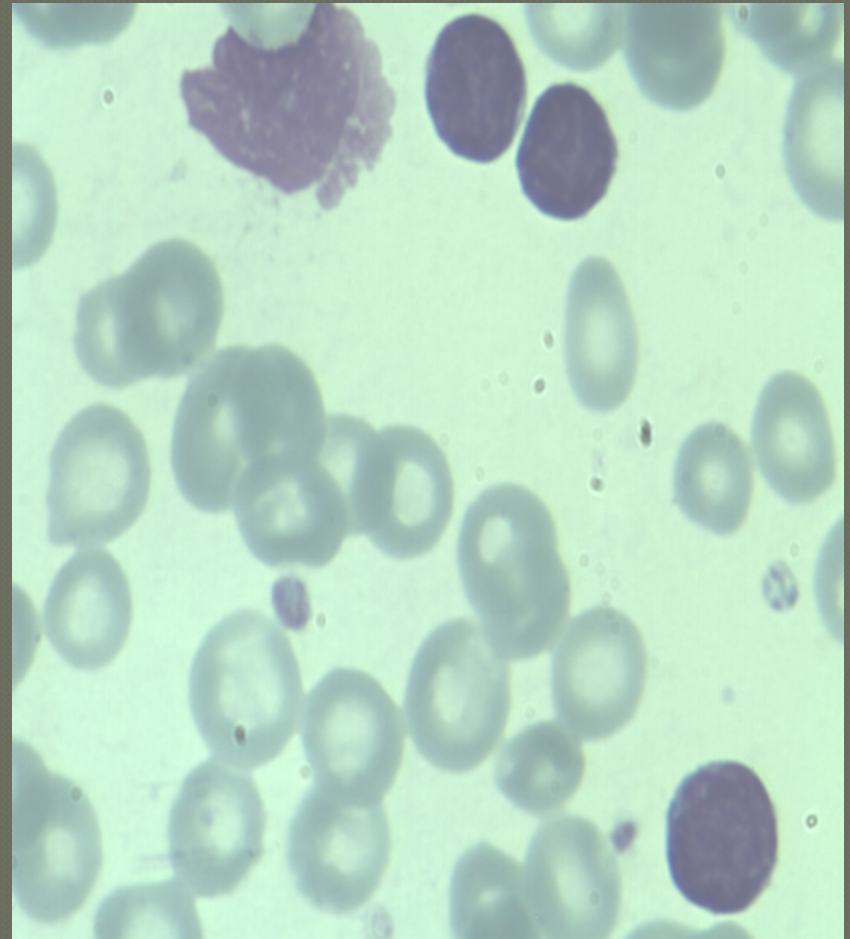
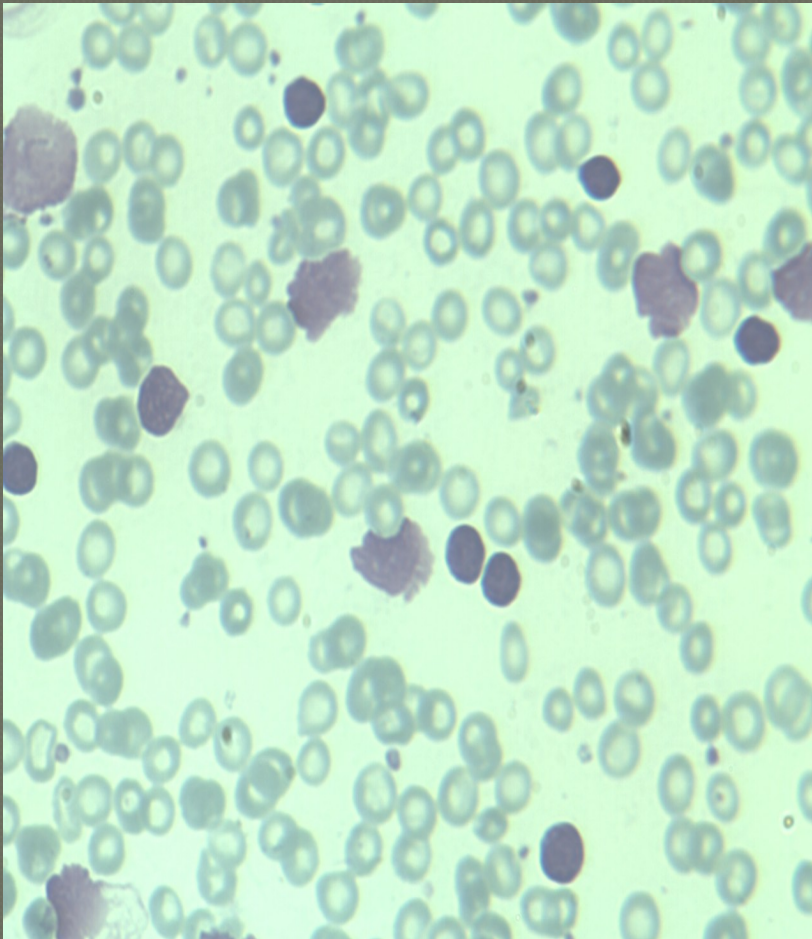
- Μεμονωμένη ή γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια
(αδένες : μαλακοί, ευκίνητοι, μέτρια διογκωμένοι, χωρίς τάση)
- Σπληνομεγαλία : μικρή - μέτρια
- Ηπατομεγαλία: συχνή

Εικόνα περιφερικού αίματος

- Αριθμός λευκών $\sim 600.000 / \mu\text{l}$
- Απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων $> 15.000 / \mu\text{l}$
- Μικρά, ώριμα λεμφοκύτταρα με πυκνωτικό πυρήνα με περιοχές αραιοχρωματικές
- Προλεμφοκύτταρα $< 10\%$
- Πυρηνικές σκιές
- Αναιμία, θρομβοπενία, ουδετεροπενία

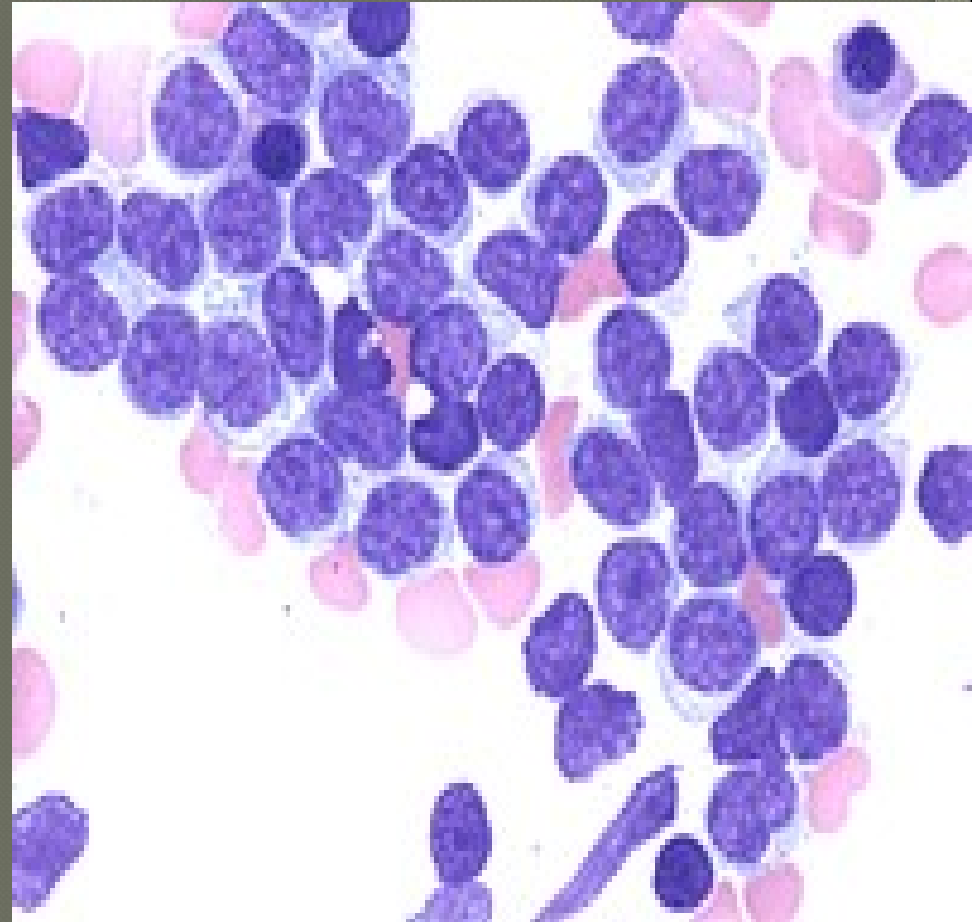


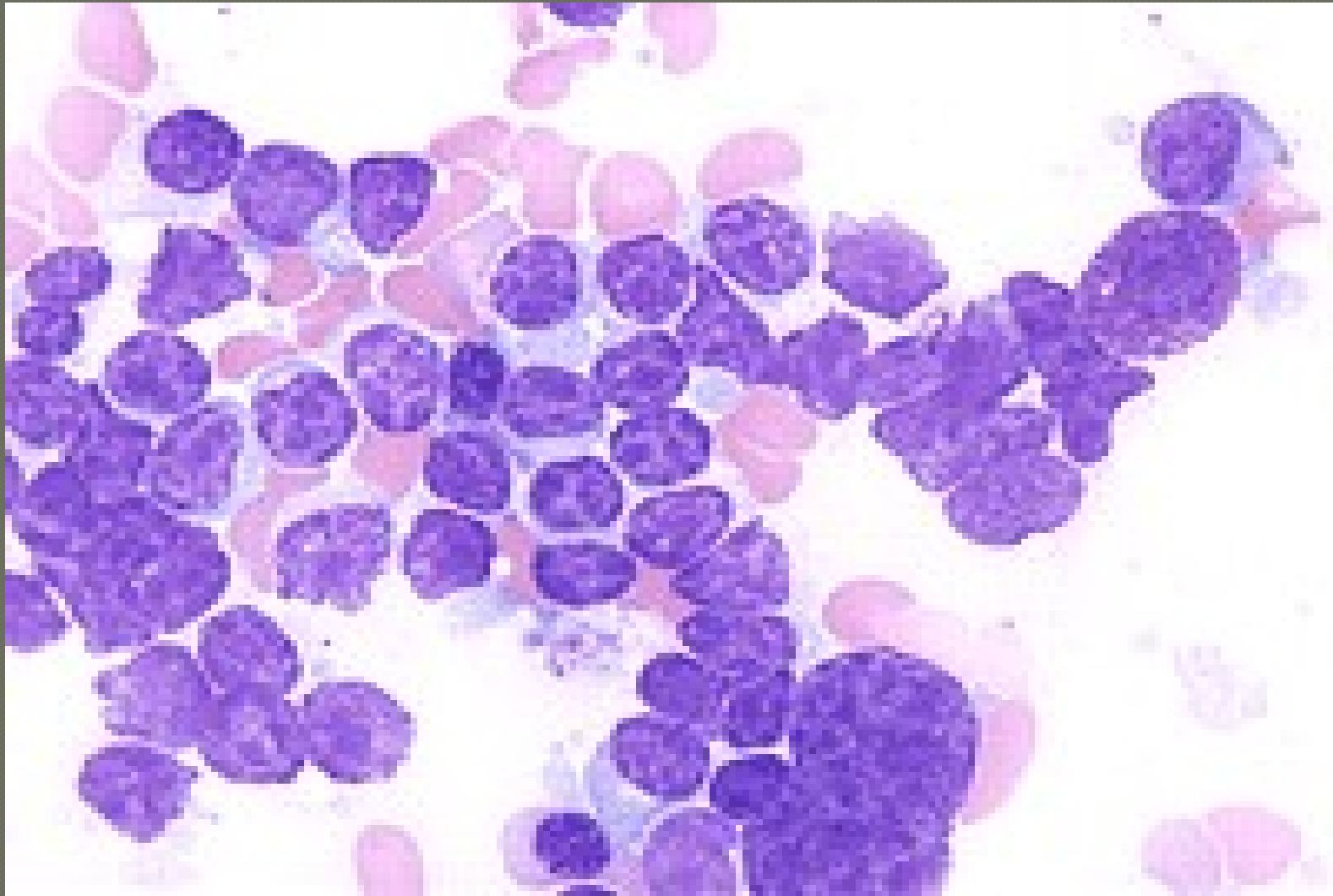
ΕΙΚΟΝΑ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ



Εικόνα ΜΟ

- Κυτταροβριθέστατος
- Μονότονη διήθηση από λεμφοκύτταρα > 30% μέχρι 90%
- Οζώδης
- Διάχυτη
- Ενδιάμεση
- Μικτή





Ανοσοφαινότυπος

- CD19, CD22, CD79a
- CD5
- Ανοσοσφαιρίνες επιφανείας :ασθενής έκφραση και κ / λ : ανισορροπία (όχι 2/1)

Κυτταρογενετική

- Τρισωμία 12
- Del 13q14.3

Άλλα εργαστηριακά ευρήματα

- Υπογαμμασφαιριναιμία 70% (IgG)
- IgM παραπρωτεΐνη 5%(μονοκλωνική)

Διαφορική διάγνωση

- Λεμφοκυτταρική λευχαιμοειδής αντίδραση
- Λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα
- Λέμφωμα από περιφερικά Τ-κύτταρα (Marginal)
- Β-ΠΛΛ
- Λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα

Σταδιοποίηση Rai

Στάδι ο	Εύρημα	Επιβίωση (μήνες)
0	Λεμφοκυττάρωση (περιφερικό, μυελός)	> 140
I	Λεμφοκυττάρωση και λεμφαδένες	95
II	Λεμφοκυττάρωση και λεμφαδένες και ηπατοσπληνομεγαλία	70
III	Λεμφοκυττάρωση και αναιμία (Hb< 11g/dl)	20
IV	Λεμφοκυττάρωση και θρομβοπενία (ΑΜΠ< 100.000 /μ l)	20

Σταδιοποίηση Binet

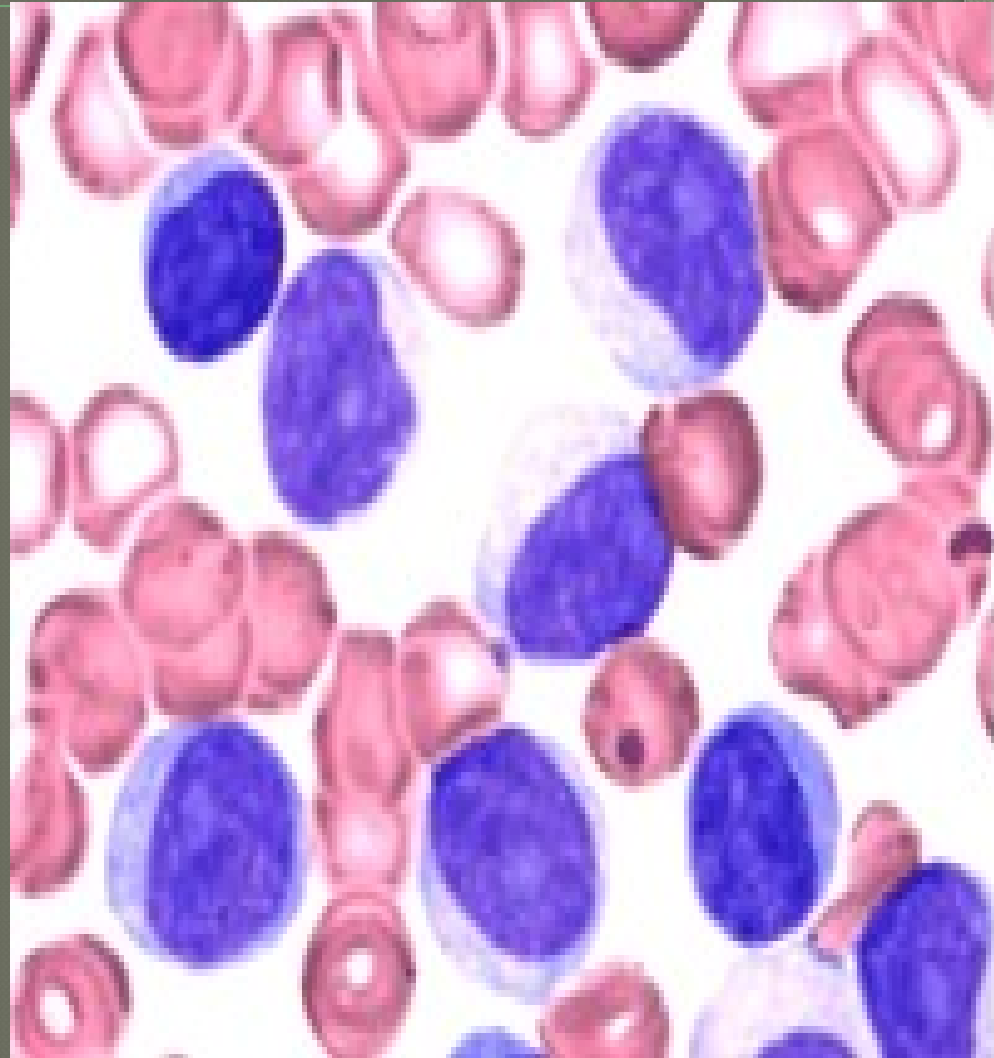
Στάδιο	≥ 3 λεμφικές περιοχές	Hb < 10g/dl και ή AMΠ < 100.000 / μ l)	Επιβίωση (μήνες)
A	όχι	όχι	>140
B	ναί	όχι	~ 80
Γ	Ναί ή όχι	ναί	20

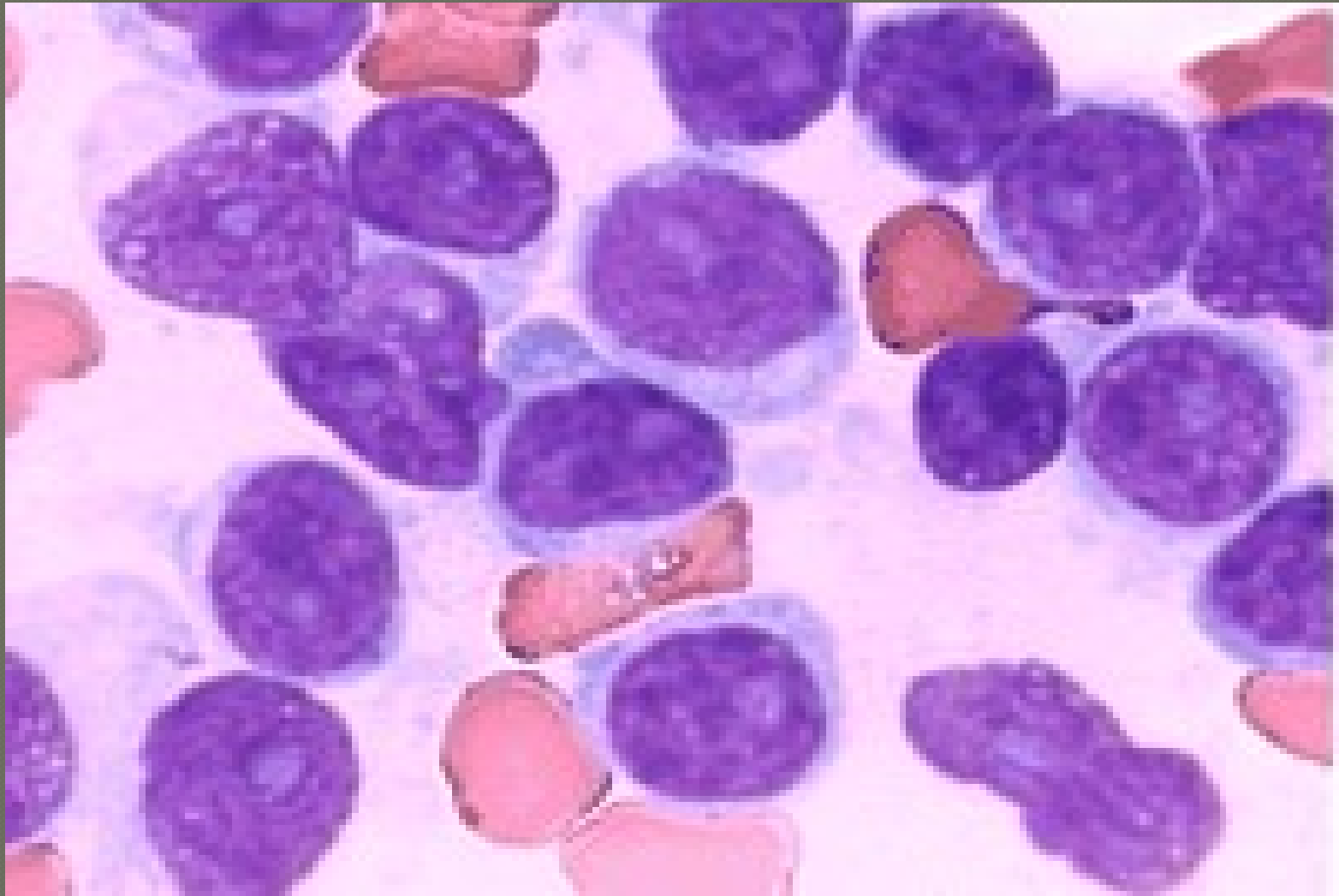
Πορεία νόσου

- Ήπια διαδρομή
- Λοιμώξεις (πνευμονίτις, ουρολοίμωξη, μαλακών μορίων, σηψαιμία)
- Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία (10-35% ,θερμού τύπου, IgG πολυκλωνικά αντισώματα)
- Γνήσια απλασία των ερυθροκυττάρων (βαρεία αναιμία ,ελάττωση ΔΕΚ, απουσία ερυθράς στον ΜΟ)
- Άνοση θρομβοπενία (1-3% στην έναρξη)
- Σύνδρομο Richter (3-5% μη Hodgkin λέμφωμα)
- Εξέλιξη σε προλεμφοκυτταρική λευχαιμία (5-10% ,προλεμφοκύτταρα > 55%)

Προλεμφοκυτταρική Λευχαιμία

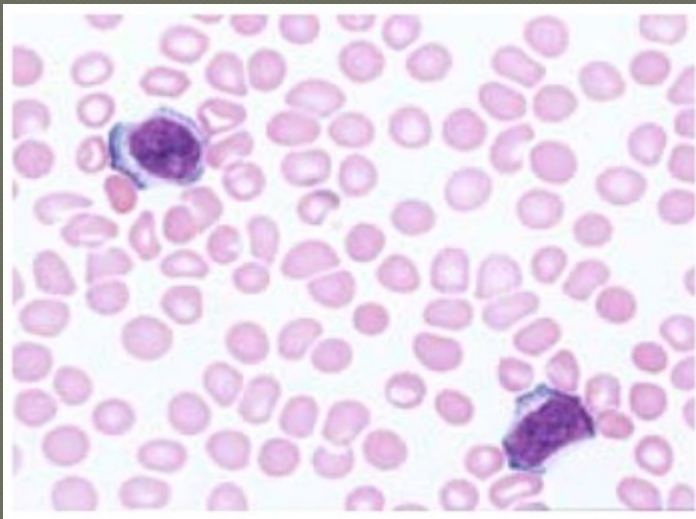
- Σπανιότατη
- Άνδρες >60ετών
- Αριθμός λευκών >100.000 /μl
- Έντονη λεμφοκυττάρωση
- Προλεμφοκύτταρα > 55%
- Πρόγνωση βαρειά
- Επιβίωση < 1 έτος





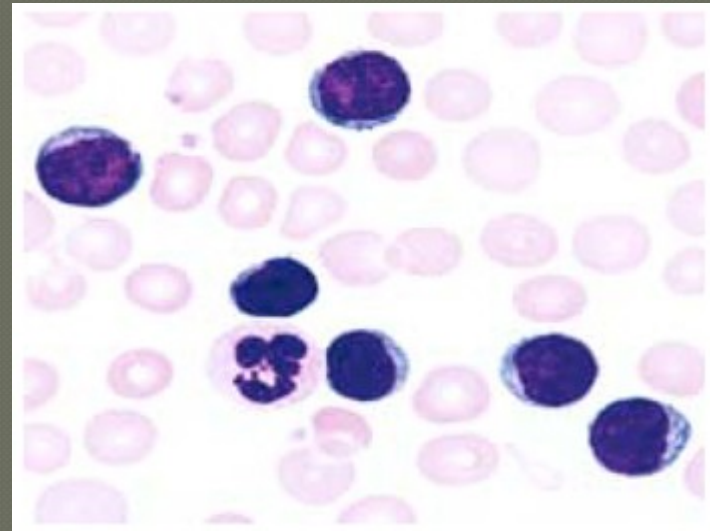
⊙ Β-Χρόνια ΠΛΛ

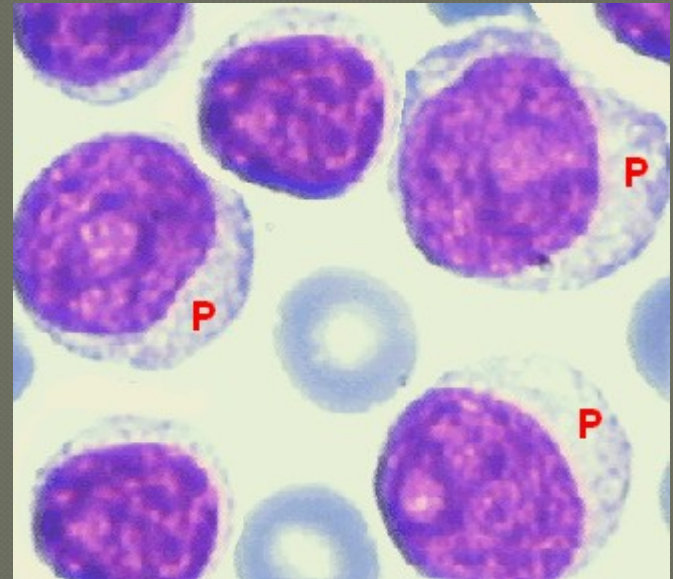
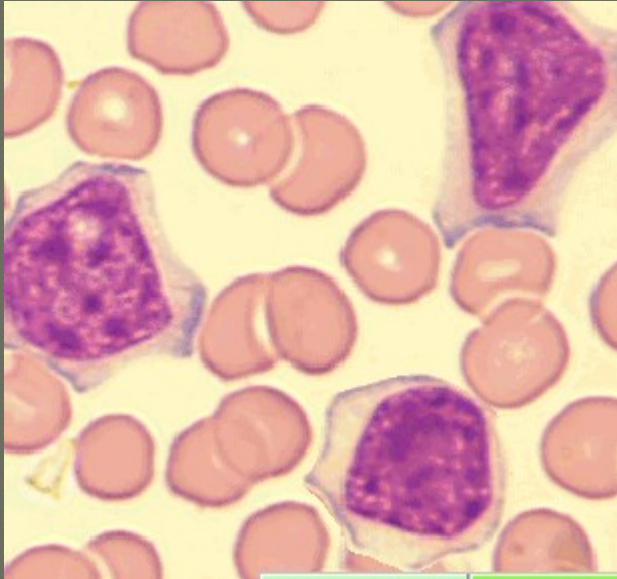
- Συχνότερη
- Σπληνομεγαλία
- CD5+/-, FMC7+,CD22+
- sIg



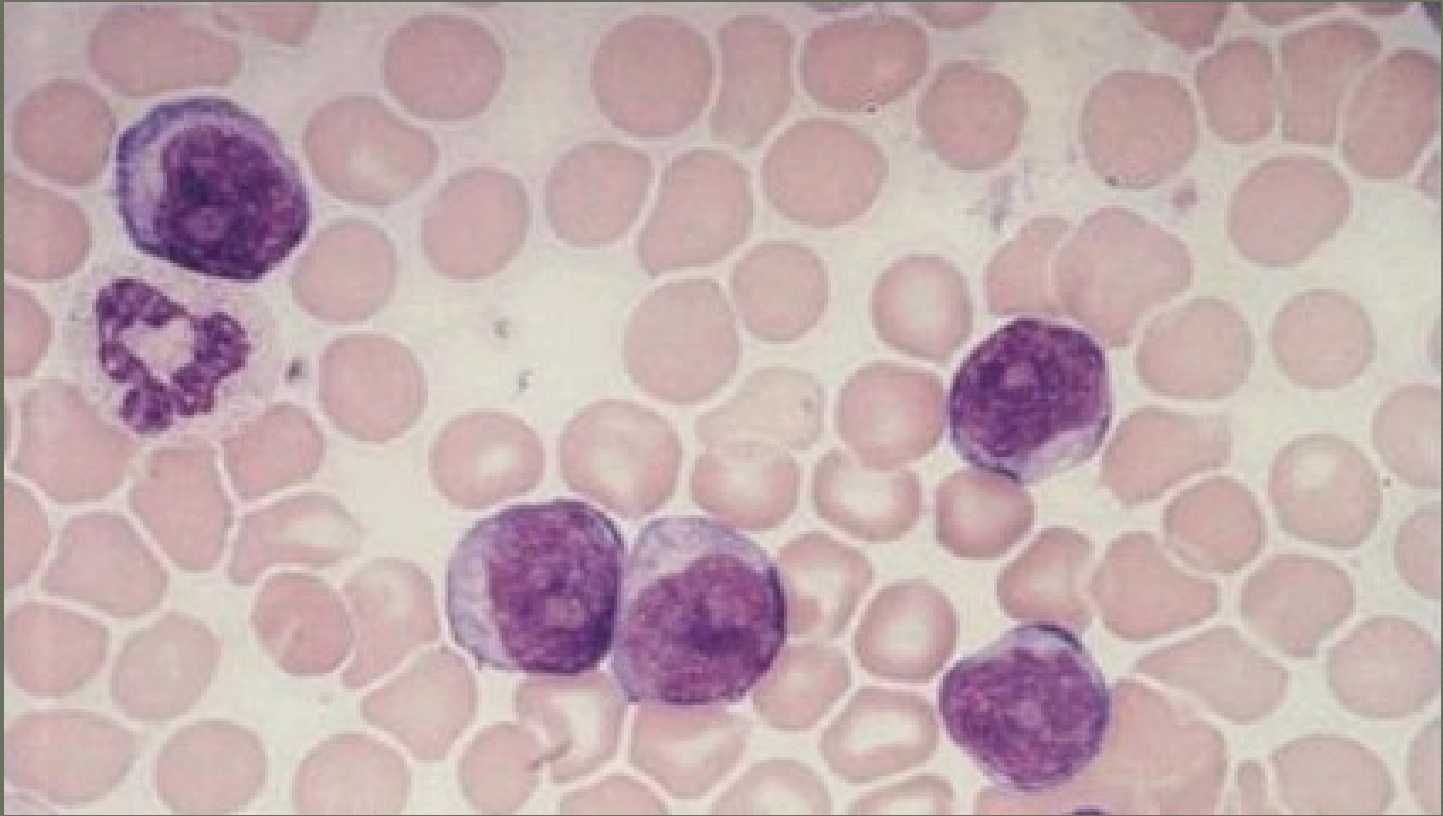
⊙ Τ-Χρόνια ΠΛΛ

- Διόγκωση λεμφαδένων
- Δερματικές εκδηλώσεις
- CD3+, CD5+,CD7+
- CD4+,CD8+



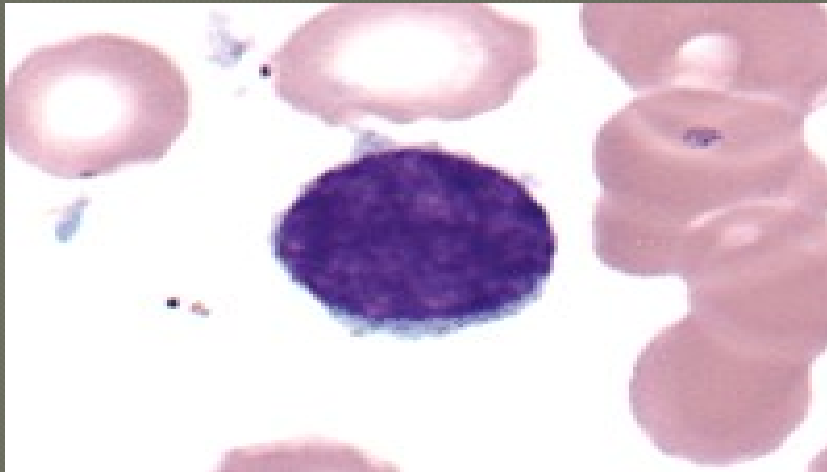


В-ПΛΛ



T-PLL

Λευχαιμία από τριχωτά κύτταρα



ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

- Σπάνια 1-2% των λευχαιμιών
- Ενήλικες άνδρες μέσης ή μεγάλης ηλικίας

Κλινική εικόνα

- Ασυμπτωματική (τυχαίο εύρημα)
- Ανεξήγητες επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις
- Ανεξήγητες αιμορραγίες
- Επιμένουσα κόπωση- Αδιαθεσία

HCL

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

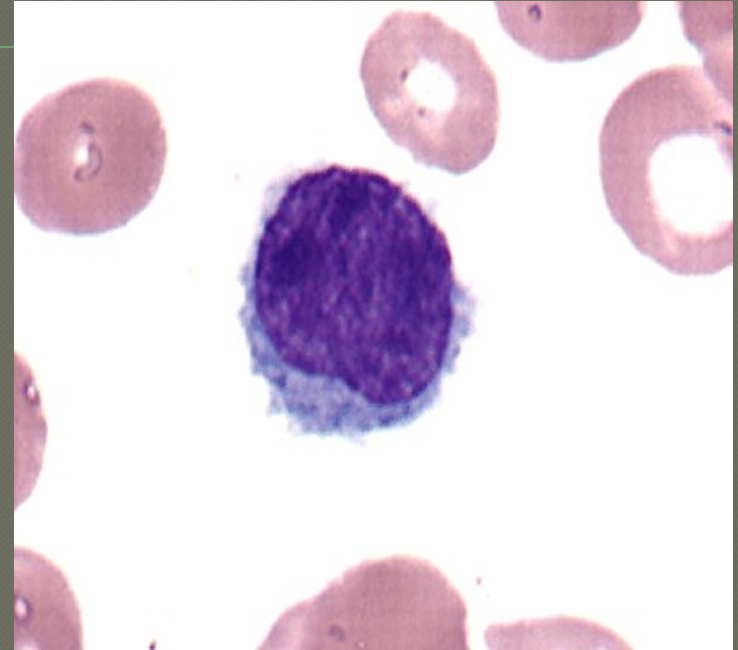
ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ ΑΙΜΑ

- Πανκυτταροπενία (πολύ συχνή)
10-15% λευκοκυττάρωση
- ✓ Ουδετεροπενία
- ✓ Μονοκυτταροπενία
- ✓ Αναιμία 70%
- ✓ Θρομβοπενία 80%

- Σπληνομεγαλία
- Οξινή φωσφατάση ανθεκτική
στο τρυγικό (TRAP) θετική

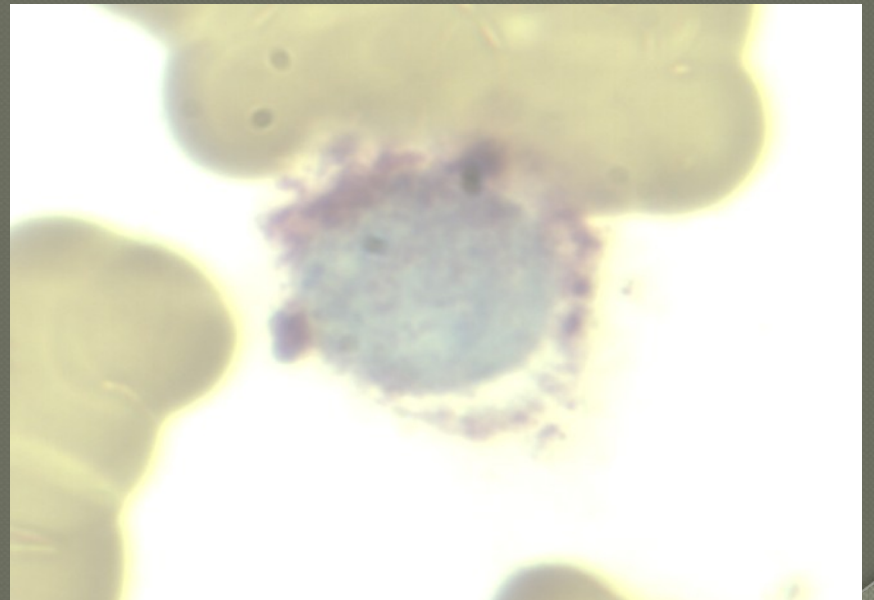
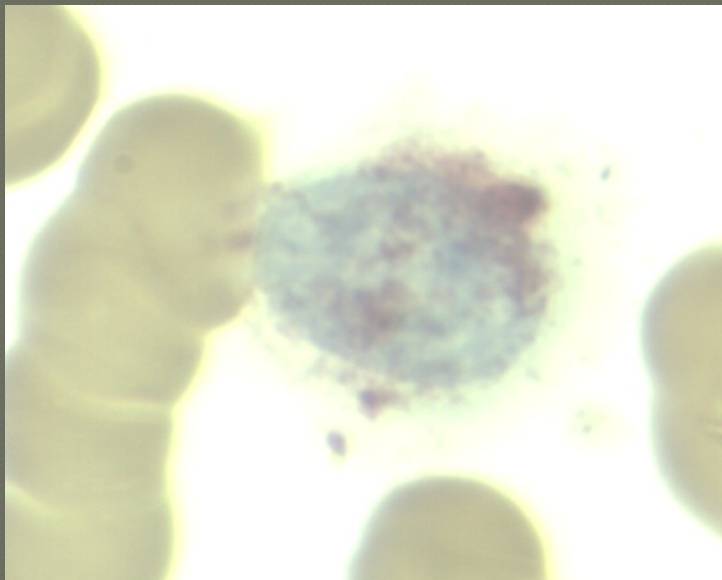
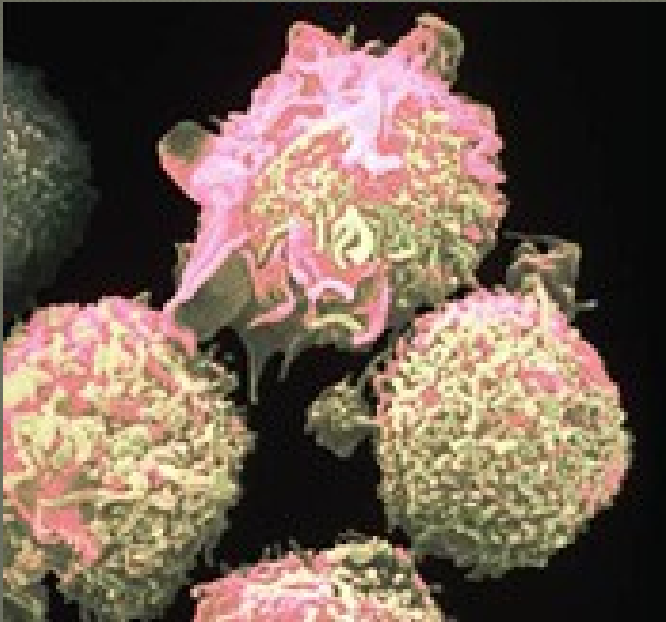
ΜΥΕΛΟΣ

- Παρουσία μεσαίου μεγέθους λεμφοειδών κυττάρων με πλούσιο πρωτόπλασμα
- Επιβάλλεται η οστεομυελική βιοψία



ΚΥΤΤΑΡΟΧΗΜΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- Η όξινη φωσφατάση βρίσκεται στα τριτογενή κοκκία
- Η αντίδραση στηρίζεται στην υδρόλυση υποστρώματος ναφθόλης από το ένζυμο όξινη φωσφατάση με αποτέλεσμα τη δημιουργία ναφθόλης η οποία ενώνεται με το διαζονικό άλας παραροζανιλίνη και προκύπτει ίζημα καστανέρυθρο
- Η όξινη φωσφατάση είναι έντονα θετική στη τριχωτή και ανθεκτική στην επεξεργασία με τρυγικό, δηλαδή παραμένει θετική TRAP+



Ανοσοφαινότυπος

- CD19+, CD20+, CD22+
- sIg, λ↑
- CD5 -
- CD11c, CD103, CD25

Διαφορική διάγνωση

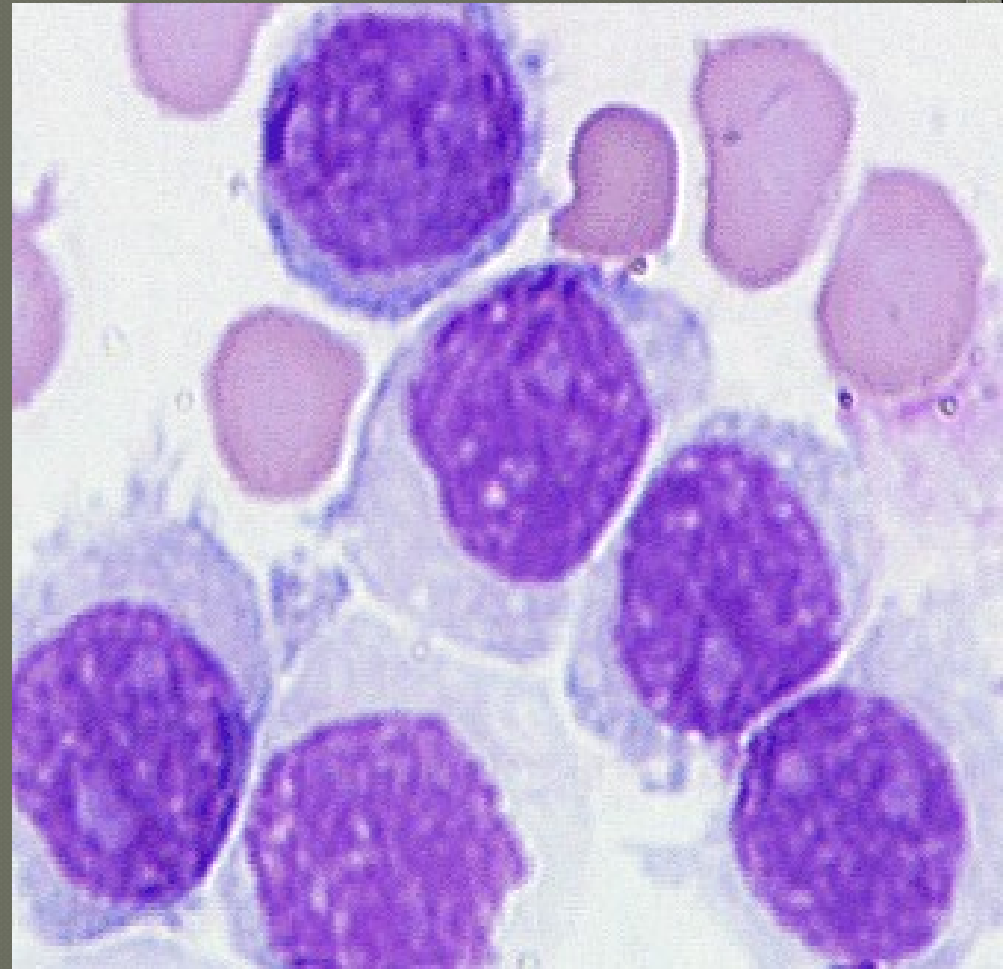
- Σπληνικό λέμφωμα με τριχωτά κύτταρα (βραχύτερες προσεκβολές και σε ένα σημείο, TRAP-, CD103-, CD25-)
- Ιδιοπαθής μυελοϊνώση (όχι τριχωτά κύτταρα)
- Άλλες ΧΛΛ (όχι τριχωτά κύτταρα, διαφορά ανοσοφαινότυπου)
- HCL-V (λευκά > 100.000 /μl)

ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΗCL

- Όχι μόνο δεν είναι βαρειαά αλλά θεωρείται άκρως ευνοϊκή
- > 10% των ασθενών δεν θα χρειαστούν ποτέ θεραπευτική αγωγή

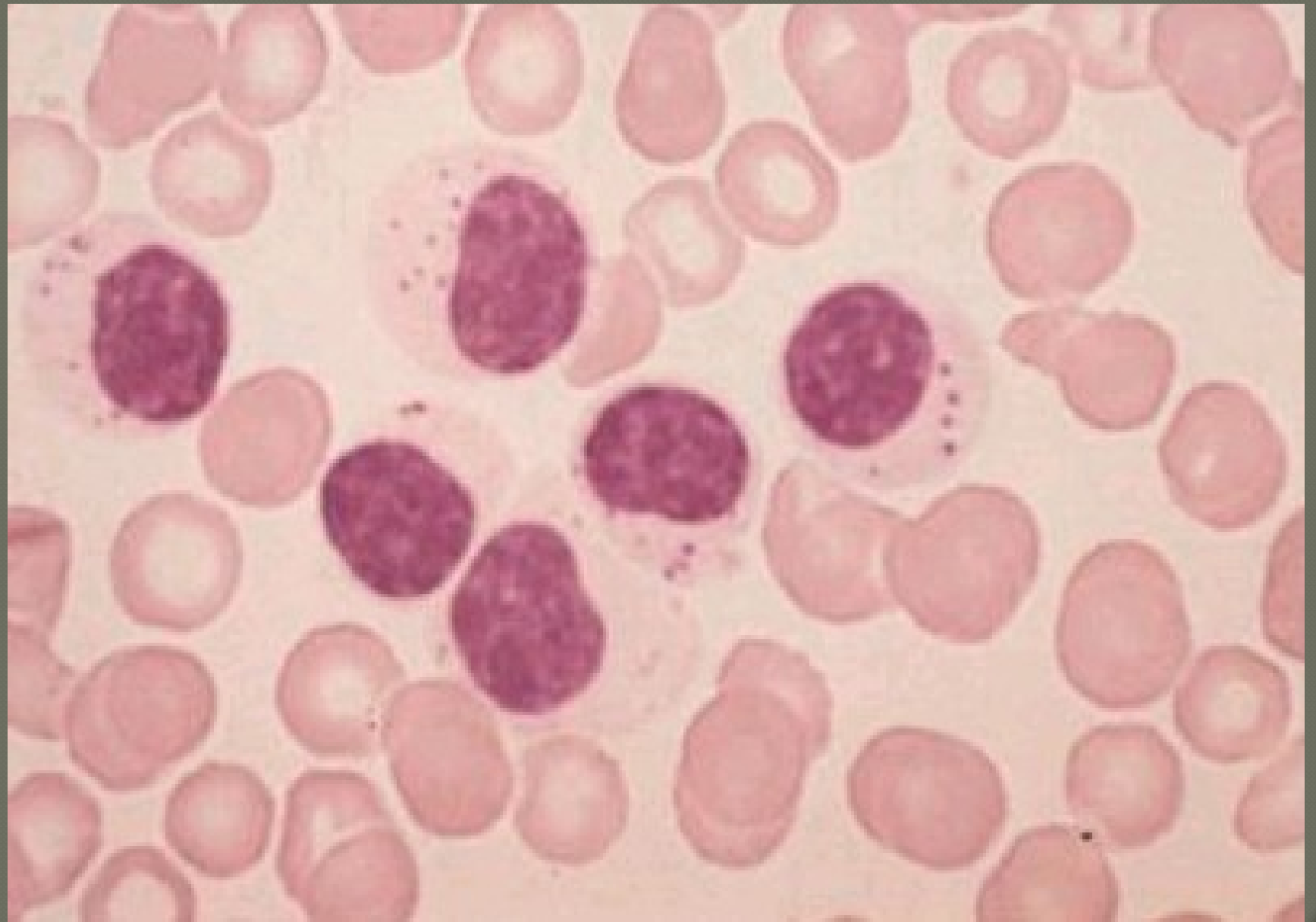
HCL-V

- Αριθμός λευκών > 100.000 / μ l
- Επιθετικότερη
- Κύτταρα με μεγαλύτερο πυρήνα με λιγότερο πρωτόπλασμα και πυρήνια ασυνήθως μεγάλα
- Μειωμένη ή εξαφανισμένη έκφραση **CD25-**



Λεμφοκυτταρική λευχαιμία από μεγάλα κοκκιώδη κύτταρα (LGL)

- Σπάνια
- T- λεμφοκυττάρωση
- Μεγάλα λεμφοκύτταρα με άφθονο πρωτόπλασμα και αζουρόφιλα κοκκία (5%)
- Η διάγνωση γίνεται συχνά στα πλαίσια διερεύνησης μιας τυχαίας λεμφοκυττάρωσης



LGL-Leukemia

◎ LGL-T

- Συχνότερη Καυκάσιους (HTLV)
- Γυναίκες 50-55 ετών
- Κλινική εικόνα:
 - α) Λοιμώξεις, συμπτώματα ρευματοειδούς αρθρίτιδος
 - β) Σ.Felty (αρθρίτις, ουδετεροπενία, σπληνομεγαλία)
- Λεμφοκυττάρωση και ουδετεροπενία (σταθερά ευρήματα)
- CD3+, CD56-
- Πρόγνωση καλή

◎ LGL-NK

- Συχνότερη Ασιάτες (ιός Epstein-Barr)
- Άνδρες μεγάλης ηλικίας
- Ηπατοσπληνομεγαλία
- Γεν.λεμφαδενοπάθεια
- Προσβολή πεπτικού
- CD3-, CD56+
- Πρόγνωση βαρειά



Επιτέλους
Τελειώσαμε.....