

Μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα

Αλεξάνδρα Κουράκλη-Συμεωνίδου
Απαρτιωμένη διδασκαλία 2014

Μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα

- **Χρόνιες παθήσεις** που οφείλονται στον κλωνικό πολλαπλασιασμό ενός **άωρου πολυδύναμου αιμοποιητικού κυττάρου του μυελού των οστών**, και οδηγούν σε υπερπαραγωγή μιας ή περισσοτέρων αιμοποιητικών σειρών.
- **Συνολική επίπτωση στην Ευρώπη:**
100-150 περιστατικά / 1 εκατ. πληθυσμού /ετησίως

Μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα (MPDs) (ταξινόμηση WHO)

- ❖ **ΧΜΛ, bcr-abl (+)**
- ❖ Χρόνια ουδετεροφιλική λευχαιμία
- ❖ Χρόνια ηωσινοφιλική λευχαιμία/
υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο
- ❖ **Μυελοϊνώση**
- ❖ **Αληθής πολυκυτταραιμία**
- ❖ **Ιδιοπαθής θρομβοκυτταραιμία**
- ❖ Αταξινόμητα μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα

ΠΟΛΥΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑ-ΟΡΙΣΜΟΣ

- **Πολυκυτταραιμία ή πολυερυθραιμία ή ερυθροκυττάρωση** είναι η αύξηση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων, της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη, πάνω από τα αποδεκτά φυσιολογικά όρια.
- Διακρίνεται σε **απόλυτη(ή αληθή)** (αύξηση της μάζας ερυθρών) και **σχετική** (ή ψευδή) ερυθροκυττάρωση (φυσιολογική μάζα)
- Η **απόλυτη** διακρίνεται σε **πρωτοπαθή** και **δευτεροπαθή πολυκυτταραιμία**

Ψευδής ή σχετική ερυθραιμία

- Φυσιολογική μάζα ερυθρών
- **Μείωση του όγκου πλάσματος** (διουρητικά, αλκοόλ, αφυδάτωση, stress)
- Gaisbock's syndrome: υπέρταση, μείωση του όγκου πλάσματος, υπέρβαρα άτομα, καπνιστές

ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΜΑΖΑ ΕΡΥΘΡΩΝ (red cell mass, RCM), Hb, Ht

άντρες

- ❖ $> 36 \text{ mL/Kg}$
- ❖ $\text{Hb} > 18 \text{ g/dl}$
- ❖ $\text{Ht} > 60\%$

γυναίκες

- ❖ $> 32 \text{ mL/Kg}$
- ❖ $\text{Hb} > 16,5 \text{ g/dl}$
- ❖ $\text{Ht} > 50\%$

ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ

- ❖ Οφείλεται σε φυσιολογική απάντηση σε **υποξία** ή σε **απρόσφορη έκκριση ερυθροποιητίνης**
- ❖ Ποικίλα αίτια
- ❖ Η αντιμετώπιση στοχεύει στην θεραπεία του υποκείμενου νοσήματος αν και μερικές φορές η αφαίμαξη βοηθά.

ΑΙΤΙΕΣ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΟΥΣ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗΣ

Υποξία

- ✓ Μεγάλο υψόμετρο
- ✓ Υποξαιμική πνευμονοπάθεια
- ✓ Κυανωτική συγγενής καρδιοπάθεια
- ✓ Κάπνισμα
- ✓ Παθολογική αιμοσφαιρίνη με υψηλή συγγένεια με το O₂

Απρόσφορη έκκριση ερυθροποιητίνης

- ✓ Νοσήματα νεφρού (όγκοι, κύστεις, υδρονέφρωση, στένωση νεφρικών αρτηριών, μεταμόσχευση νεφρού)
- ✓ Ηπατικά νοσήματα (ηπάτωμα, κίρρωση, ηπατίτιδα)
- ✓ Όγκοι (όγκος Wilms, όγκοι παρωτίδας, αιμαγγειοβλάστωμα παρεγκεφαλίδας, λέμφωμα, βρογχογενές καρκίνωμα, καρκίνος ωοθηκών, αδρενεργικοί όγκοι, φαιοχρωμοκύττωμα, ινομιώματα της μήτρας)

Άλλες

- ✓ Φάρμακα και χημικά (Ανδρογόνα, νικέλιο, κοβάλτιο)
- ✓ Νεογνική πολυκυτταραιμία
- ✓ Πολλές μεταγγίσεις

ΑΙΤΙΕΣ ΣΥΓΓΕΝΟΥΣ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΟΥΣ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗΣ

Νεογνική ερυθροκυττάρωση

- Φυσιολογικό ενδομήτριο περιβάλλον
- Νεογνά διαβητικών μητέρων
- Αδρενεργική υπερπλασία
- Θυρεοτοξίκωση

Συγγενής ερυθροκυττάρωση

- Τρισωμίες 13, 18, 21
- Αιμοσφαιρίνη με υψηλή συγγένεια οξυγόνου
- Χαμηλό 2,3 DPG
- Αυτόνομη αυξημένη παραγωγή ερυθροποιητίνης

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΠΟΛΥΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑ

Επιδημιολογικά δεδομένα

- 0.5-2.3 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 ετησίως
- Διάμεση ηλικία εμφάνισης **65 έτη**
(συνήθως >55)
- 5% των περιπτώσεων σε ηλικία <40
- Έκθεση σε ακτινοβολία

Κλινική εικόνα

Συμπτώματα από **υπεργλοιότητα**, αγγειακές βλάβες (θρομβώσεις, αιμορραγίες) και υπερκαταβολισμό.

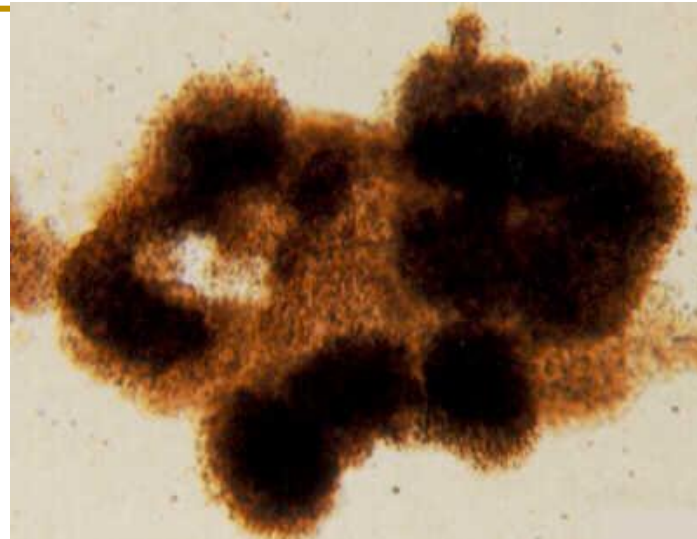
Πληθώρα προσώπου, ζάλη, **κεφαλαλγία**, **διαταραχές όρασης**, **παραισθησίες**, **κνησμός**, **ερυθρομελαλγία** (αύξηση θερμοκρασίας δέρματος, αίσθημα καύσου, ερυθρότης), **σπληνομεγαλία** (75%), **υπέρταση** (<50%), **ηπατομεγαλία** (<50%), **δερματικά έλκη**, **κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας**.

Παθοφυσιολογία

- Κύριο βιολογικό χαρακτηριστικό είναι η ικανότητα των προγονικών κυττάρων της ερυθράς να παράγουν **ερυθροκυτταρικές αποικίες απουσία ερυθροποιητίνης (EPO)**
- Η ικανότητα αυτή δεν οφείλεται σε ανωμαλία του αριθμού ή της λειτουργίας του υποδοχέα της ερυθροποιητίνης αλλά φαίνεται πως τα **προγονικά κύτταρα της ερυθράς σειράς παρουσιάζουν αυξημένη ευαισθησία στη δράση της EPO, (IL-3), GM-CSF, SCF, IGF-1, χωρίς να υπάρχουν ανωμαλίες των υποδοχέων τους.**
- Φαίνεται πως **πολλαπλές γενετικές βλάβες**, που ξεκινούν από τις μεταλλάξεις της JAK-2 κινάσης επηρεάζουν τις μετά τον υποδοχέα οδούς **πολλαπλασιασμού και επιβίωσης** και μπορεί να προάγουν την ανάπτυξη του νεοπλασματικού κλώνου.
- Συχνότερα η σημειακή μετάλλαξη JAK2V617F (95%)

ΑΥΤΟΝΟΜΗ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΣΗ

Ενδογενείς ερυθροκυτταρικές αποικίες
(endogenous erythroid colonies-BFU-E)
αναπτύσσονται από το μυελό ή το περιφερικό
αίμα ασθενών με πολυερυθραιμία. Οι αποικίες
αυτές αναπτύσσονται απουσία ερυθροποιητίνης.



Παρακλινικός έλεγχος

- ❖ Φερριτίνη, B12, φυλλικό οξύ
- ❖ Ερυθροποιητίνη ορού
- ❖ Αέρια αίματος
- ❖ Ακτινογραφία θώρακος
- ❖ Έλεγχος νεφρικής, ηπατικής, καρδιακής και αναπνευστικής λειτουργίας
- ❖ Υπέρηχοι ή αξονική κοιλίας (ήπαρ, σπλήνας, νεφροί)
- ❖ Μυελική αναρρόφηση, οστεομυελική βιοψία και κυτταρογενετική ανάλυση
- ❖ Αυτόνομες αποικίες BFU-E
- ❖ Καμπύλη αποδέσμευσης οξυγόνου (P50)
(αποκλεισμός αιμοσφαιρινοπάθειας με αυξημένη συγγένεια με O₂, θετικό οικογενειακό ιστορικό)

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

- Αυξημένη Hb (>18 g/dl στους άνδρες, >16.5 g/dl στις γυναίκες)
- Αύξηση λευκών/ουδετεροφίλων και αιμοπεταλίων στο 75% των ασθενών
- Σιδηροπενία
- Μικροκυττάρωση και υποχρωμία ερυθρών
- Επίχρισμα και βιοψία μυελού: αυξημένη κυτταροβρίθεια, χωρίς παθολογικά χαρακτηριστικά (υπερπλασία ερυθράς και μεγακαρυοκυτταρικής σειράς με ανώμαλα μεγακαρυοκύτταρα σε ομάδες)
- Καρυότυπος (παθολογικός στο 15% των περιπτώσεων)



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

- ❖ Χαμηλή ΕΡΟ ορού
- ❖ Αυτόνομη ανάπτυξη BFU-E
- ❖ Ανώμαλη συσσώρευση αιμοπεταλίων στο 80% των περιπτώσεων
- ❖ ↑ LAP(ή NAP)-αλκαλική φωσφατάση ουδετεροφίλων
- ❖ ↑ LDH (2/3 ασθενών)
- ❖ Υπερουριχαιμία (1/3 ασθενών)
- ❖ ↑ B12 (Λόγω ↑ τρανσκοβαλαμινών λευκοκυτταρικής προέλευσης)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΠΟΛΥΕΡΥΘΡΑΙΜΙΑΣ

- Αφαιμάξεις (Ht<45%)
- Ασπιρίνη (80-250mg/dl)- αναστολή αιμοπεταλιακής λειτουργίας
- Κυτταροστατικά φάρμακα με σκοπό την καταστολή της ερυθροποίησης
- Υδροξυουρία
- Βουσουλφάνη, ραδιενεργός φωσφόρος (παλιότερα σε ηλικιωμένους)
- Ιντερφερόνη α

- Έλεγχος συμπτωμάτων όπως ο κνησμός με αντιισταμινικά, της υπερουριχαιμίας με αλλοπουρινόλη
- Έλεγχος της κόπωσης με ελαφρά άσκηση

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

- Χρόνια κλωνική ανίατος πάθηση, με σχετικά **καλή πορεία**
- **Μέση επιβίωση: 16 έτη**
- Μερικοί ασθενείς μεταπίπτουν σε **μυελοϊνωση (30%) και σε οξεία λευχαιμία (5%)**. Μικρότερος κίνδυνος εκτροπής επί αφαιμάξεων- μεγαλύτερος (5-15 φορές) όταν χορηγούνται αλκυλιούντες παράγοντες ή ραδιενεργός P32.
- **Αιμορραγία και θρόμβωση** είναι οι κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας.



ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΘΡΟΜΒΟΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑ

ΟΡΙΣΜΟΣ

- ❖ **Μυελοϋπερπλαστική νόσος** που χαρακτηρίζεται από επίμονη αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων
- ❖ Νόσος του **αρχέγονου κυττάρου**
- ❖ Γενικά θεωρείται **κλωνική νόσος** αν και έχει παρατηρηθεί πολυκλωνική αιμοποίηση σε κάποιους ασθενείς, στους οποίους παρατηρείται μικρότερος κίνδυνος θρομβωτικών επιπλοκών.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

- Εμφανίζεται σε ηλικίες γύρω στα **60 έτη**
- Τάση εμφάνισης σε νεότερες ηλικίες
- Γυναίκες/άνδρες : **1,5 / 2**
- Η **συχνότερη μυελοϋπερπλαστική διαταραχή** (**2,5 νέες περιπτώσεις/100.000 κατοίκους ετησίως στις ΗΠΑ**)

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ Ι.

- Η κλωνική αιμοποίηση **δεν συνοδεύεται από χαρακτηριστική κυτταρογενετική ή μοριακή ανωμαλία** (καρυότυπος φυσιολογικός στο 95% των περιπτώσεων)
- Τα προγονικά αιμοποιητικά κύτταρα του μυελού παρουσιάζουν **αυξημένη in vitro ευαισθησία σε κυτταροκίνες** με αυτόνομη ανάπτυξη αποικιών στην πλειοψηφία των περιπτώσεων (ερυθρά σειρά στη ερυθροποιητίνη και/ή μεγακαρυοκυτταρική σειρά στη θρομβοποιητίνη).
- Η αυξημένη υπερευαισθησία στην θρομβοποιητίνη γίνεται μέσω του υποδοχέα c-Mpl. Δεν έχουν βρεθεί μεταλλάξεις του υποδοχέα της θρομβοποιητίνης ούτε του γονιδίου της ερυθροποιητίνης

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ II.

- ❖ Φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα **θρομβοποιητίνης** έχουν βρεθεί σε ασθενείς με Ι.Θ.
- ❖ Παραμένει ασαφές αν η διέγερση του c-Mpl είναι ή όχι εξαρτώμενη από τη θρομβοποιητίνη
- ❖ Μετάλλαξη V617F της **JAK2** : (50% των ασθενών)

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ Ι.

- Οι μισοί ασθενείς είναι **ασυμπτωματικοί** (θρομβοκυττάρωση: τυχαίο εύρημα σε γενική αίματος)
- Κατά την πορεία της νόσου οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν **αγγειοκινητικές, θρομβωτικές και αιμορραγικές εκδηλώσεις**
- Τα συμπτώματα συχνά οφείλονται σε διαταραχές της **μικροκυκλοφορίας**
- Αίσθημα καύσου στα πέλματα και στις παλάμες, ψυχρά άκρα, νευρολογικά συμπτώματα όπως **κεφαλαλγία, ζάλη, οπτικές διαταραχές.**
- Ισχαιμία, γάγγραινα ή ακροκυάνωση άκρων από απόφραξη αρτηριδίων
- **Θρομβώσεις μεγάλων αγγείων** (10-25% των ασθενών έχουν ιστορικό θρομβοεμβολικού επεισοδίου κατά τη διάγνωση)

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ II.

- ❖ Νεαρές γυναίκες με Ι.Θ. έχουν αυξημένο **κίνδυνο αποβολής** πρώτου τριμήνου (36%)
- ❖ **Αιμορραγίες** (εκχυμώσεις, επίσταξη, μηνορραγία, αιμορραγία στο στόμα, έντερο κλπ) αναφέρονται μόνο στο 6% των περιπτώσεων, κυρίως σε ηλικιωμένους και σε ασθενείς με **αιμοπετάλια πάνω από 1,5 εκατ/μl**
- ❖ **Σπληνομεγαλία (30%)**, επώδυνο έμφρακτο σπληνός

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΚΑΤΑ WHO

- Σταθερός αριθμός **AMT > 400 x10⁹ /L**
- Βιοψία μυελού **με υπερπλασία μεγακαρυοκυτταρικής σειράς** χωρίς σημαντικά αυξημένη την κοκκιώδη και την ερυθρά σειρά
- **Απουσία κριτηρίων διάγνωσης** αληθούς πολυερυθραιμίας, πρωτοπαθούς μυελοϊνώσεως, χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας, μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου ή άλλης αιματολογικής κακοήθειας
- **Παρουσία μετάλλαξης JAK2V617F** ή επί απουσίας της, έλλειψη ένδειξης αντιδραστικής θρομβοκυττάρωσης

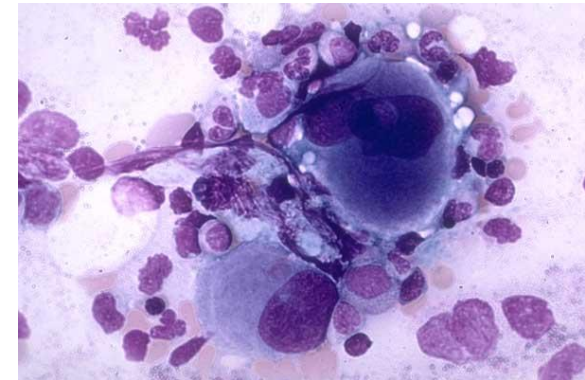
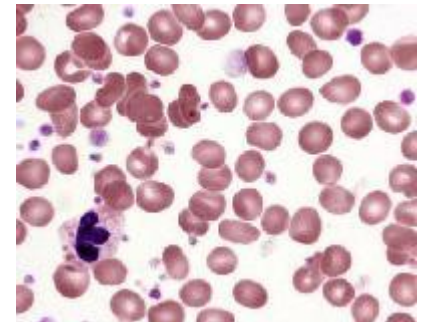
ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- ❖ **Αίτια δευτεροπαθούς(αντιδραστικής) θρομβοκυττάρωσης**
- ✓ Λοιμώξεις
- ✓ Φλεγμονώδεις καταστάσεις
- ✓ Κακοήθειες
- ✓ Σιδηροπενία
- ✓ Χειρουργική επέμβαση
- ✓ Τραύμα-ιστική βλάβη
- ✓ Μετά σπληνεκτομή
- ✓ Αιμορραγία

- ❖ **Άλλα μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα**
- ❖ **Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (5q-)**

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

- **Αιμοπετάλια $>400 \times 10^9/L$ ($2-3 \times 10^9/L$)**
- **Απουσία δεικτών αντίδρασης οξείας φάσης (ΤΚΕ, γλοιότητα πλάσματος, ινωδογόνο, CRP)**
- **LAP αυξημένη ή φυσιολογική**
- **Λευκοκυττάρωση ή/και αύξηση των ερυθρών (στο 30% των ασθενών)**
- **Εικόνα περιφερικού αίματος: μεγάλα ή **γιγάντια αιμοπετάλια**, θραύσματα μεγακαρυοκυττάρων, εμπύρηννα ερυθρά ή/και άωρα κύτταρα μυελικής σειράς**



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

- 👉 **Εικόνα μυελού:** υπερκυτταρικός μυελός (3/4 περιπτώσεων), χωρίς δυσπλασία ή ίνωση. Αυξημένος αριθμός καθώς και ομάδες **μεγακαρυοκυττάρων** με υπερπλοειδικούς πυρήνες
- 👉 **Καρύοτυπος:** συνήθως φυσιολογικός, απαραίτητος για αποκλεισμό ΧΜΛ και μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου (5q-). Οι, μερικές φορές, παρατηρούμενες καρυοτυπικές ανωμαλίες δεν έχουν προγνωστική αξία.
- 👉 Αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτταροκινών IL-6, IL-1b, IL-11 (άμεσος θρομβοποιητικός παράγων) σχετίζονται με **δευτεροπαθή θρομβοκυττάρωση**

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΣΤΑ ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΪΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

- Οι μορφολογικές και λειτουργικές ανωμαλίες των αιμοπεταλίων δεν έχουν ειδικότητα.
- Αυξημένος όγκος αιμοπεταλίων και ανωμαλίες της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων ανευρίσκονται σε πάνω από 90% των περιπτώσεων.

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

- ❖ **Ηλικία >60 έτη και αιμοπετάλια >1,5 εκατ. αποτελούν σοβαρούς παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία**
- ❖ **Αντισυλληπτικά από του στόματος, ορμονοθεραπεία, άλλες επίκτητες ή κληρονομικές θρομβοφιλικές καταστάσεις μπορεί να αυξάνουν τον κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων.**
- ❖ **Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου η διόρθωση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε <600000/μl με υδροξυουρία ή αναγρελίδη μειώνει τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων.**
- ❖ **Επίσης μείωση του αιμοπεταλίων με αναγρελίδη σε <400000/μl μείωσε τον κίνδυνο θρομβώσεων ή αιμορραγιών**

ΟΜΑΔΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

➤ **Χαμηλού κινδύνου**

- ❖ Ηλικία < 60 έτη

- ❖ Απουσία ιστορικού θρομβοεμβολικού επεισοδίου

- ❖ Αιμοπετάλια < 1,5 εκατ. (χωρίς ιστορικό αιμορραγίας ή επίκτητης νόσου v. Willebrand)

- ❖ Απουσία παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία)

➤ **Ενδιαμέσου κινδύνου**

- ❖ Απουσία παραγόντων χαμηλού ή υψηλού κινδύνου

➤ **Υψηλού κινδύνου**

- ❖ Ηλικία > 60 έτη

- ❖ Ιστορικό θρομβοεμβολικού επεισοδίου

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Η έναρξη θεραπείας εξαρτάται από την ηλικία του ασθενούς, τον αριθμό αιμοπεταλίων και τον πραγματικό ή εκτιμώμενο κίνδυνο θρομβωτικών ή αιμορραγικών επιπλοκών.
- Σκοπός της θεραπείας είναι η πρόληψη των επιπλοκών και η διατήρηση των αιμοπεταλίων σε φυσιολογικά επίπεδα.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Παρακολούθηση (νεαρά άτομα, με μικρότερο σχετικά αριθμό αιμοπεταλίων, αποφυγή κινδύνου κυτταροτοξικών)
- Ασπιρίνη (και σε εγκύους με ΙΘ και ιστορικό απώλειας εμβρύου)
- Αιμοπεταλιοαφαίρεση
- ΥΔΡΟΞΥΟΥΡΙΑ
- ΑΝΑΓΡΕΛΙΔΗ
- ΙΝΤΕΡΦΕΡΟΝΗ α

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ

Αντιμετώπιση θρόμβωσης

Ηπαρίνη (φλεβικές θρομβώσεις)
θρομβόλυση (αρτηριακές θρομβώσεις) και
ασπιρίνη

Αντιμετώπιση αιμορραγίας

- Διακοπή παραγόντων μείωσης αιμοπεταλίων
- Μεταγγίσεις αιμοπεταλίων

Αγγειοκινητικά συμπτώματα

- Χαμηλή δόση ασπιρίνης
- Επείγουσα αιμοπεταλιοαφαίρεση για μείωση αιμοπεταλίων σε $<600000/\mu\text{l}$

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

- ❖ **Καλοήθης πορεία- Μέση επιβίωση > 20 ετών**
- ❖ **Κίνδυνος για θάνατο 4 φορές μεγαλύτερος σε σύγκριση με ίδιας ηλικίας φυσιολογικά άτομα**
- ❖ **Κατά την πρώτη δεκαετία από τη διάγνωση 10-50% των ασθενών θα παρουσιάσουν θρομβωτικό επεισόδιο και 4% αιμορραγικό επεισόδιο**
- ❖ **Μετάπτωση σε μυελοσκλήρυνση (2-6%) ή οξεία λευχαιμία (1%). Ο κίνδυνος εξέλιξης σε λευχαιμία αυξάνει σε 3,5-10% σε 4-10 έτη όταν χρησιμοποιηθεί υδροξουρία και συνυπάρχει κυτταρογενετική ανωμαλία, ίνωση ή χρήση επιπλέον χημειοθεραπευτικών παραγόντων.**

ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΜΥΕΛΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ (ΜΥΕΛΟΪΝΩΣΗ-ΜΥΕΛΟΕΙΔΗΣ ΜΕΤΑΠΛΑΣΙΑ ΣΠΛΗΝΟΣ)

Κακοήθης αιματολογική χρόνια νόσος με χαρακτηριστικά:

- Σπληνομεγαλία
- Λευκοερυθροβλαστική αντίδραση
- Ύψωση μυελού
- Εξωμυελική αιμοποίηση
- Νεοαγγειογένεση
- Ποικιλοκυττάρωση με δακρυοκύτταρα

Επιδημιολογία

Επίκτητη κλωνική διαταραχή του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου

- 0,5-1,3 /100.000 ετησίως
- Μέση ηλικία διάγνωσης: 60 έτη

Προηγείται συνήθως **υπερπλαστική** (κυτταροβριθής φάση) και ακολουθεί **ίνωση του μυελού** και ανάπτυξη εστιών εξωμυελικής αιμοποίησης (σπληνός, ήπατος κλπ)

Η **ίνωση** οφείλεται σε διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ του σχηματισμού και της αποδόμησης του κολλαγόνου (απαραίτητου στοιχείου του στρώματος του μυελού)

Παθογένεια

- Παθολογικά –κλωνικά ΜΓΚ παράγουν κυτοκίνες (**PDGF, TGF-β, EGF, καλμοντουλίνη**) που επάγουν την υπερπλασία ινοβλαστών και εφεξής την **ίνωση μέσω αυξημένης σύνθεσης κολλαγόνου**
- Η εξωκυττάρια ουσία αποδομείται από πρωτεάσες, όπως **μεταλλοπρωτεάσες**, ανωμαλίες στα επίπεδα των οποίων έχουν διαπιστωθεί στην μυελοσκληρύωση

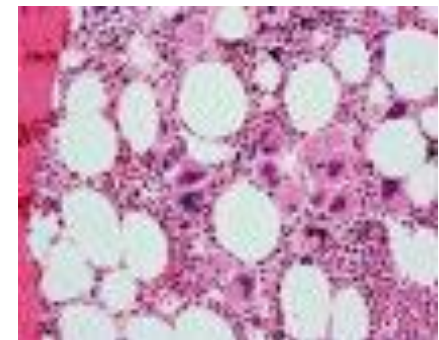
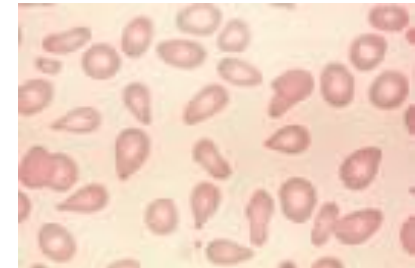
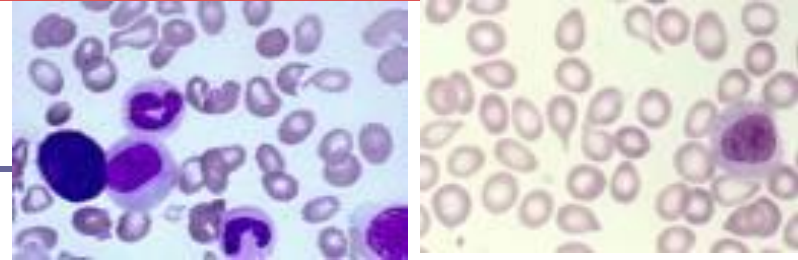
Κλινική εικόνα

- **Σπληνομεγαλία**- ηπατομεγαλία- απώλεια βάρους-εύκολη κόπωση- συμπτωματολογία αναιμίας- υπερσπληνισμός
- Αιμορραγικές εκδηλώσεις-νυκτερινοί ιδρώτες-πυρετός-περιφερικά οιδήματα-πυλαία υπέρταση
- Αρχικά ασυμπτωματικοί ασθενείς
- Εστίες **εξωμυελικής-έκτοπης αιμοποίησης** (πνεύμονες, ΓΕΣ, ΚΝΣ κλπ)



Εργαστηριακά ευρήματα

- **Λευκοερυθροβλαστική αντίδραση**
(αριστερή στροφή κοκκιώδους σειράς-εμπύρηνα ερυθρά)
- **Δακρυκύτταρα**
- **Αναιμία ± λευκοπενία ± θρομβοπενία**
- **Μεγάλα AMT-θραύσματα ΜΓΚ**
- **Αναρρόφηση μυελού: αδύνατη στο 90% των ασθενών (μυελός dry tap)**
- **Οστεομυελική βιοψία: ίνωση**
- **NAP αυξημένα**



Διαφορική διάγνωση

- ❖ Άλλα χρόνια μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα
 - ΧΜΛ
 - ΙΘ
 - ΠΟΛΥΕΡΥΘΡΑΙΜΙΑ
- ❖ Δευτεροπαθής μυελοϊνώση
 - Μεταστάσεις συμπαγών όγκων
 - Λευχαιμίες-Λεμφώματα-ΜΔΣ με ίνωση
 - Φυματίωση

Πρόγνωση-Θεραπεία

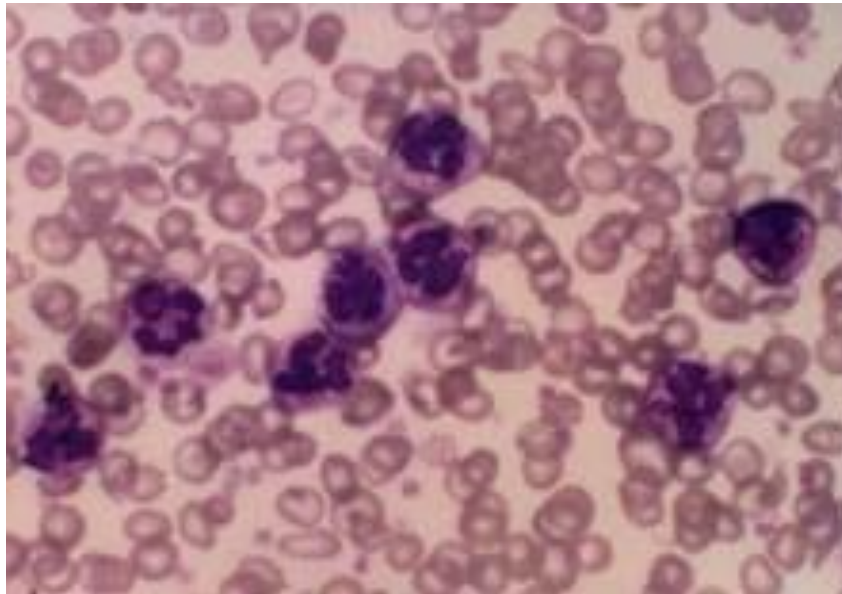
- ❖ Μέση επιβίωση: 5 έτη
- ❖ Εξέλιξη σε ΟΜΛ: 20%
- ❖ Η βαρύτητα και η εξέλιξη **ποικίλουν**
- ❖ **Καλύτερη πρόγνωση:** Απουσία συμπτωμάτων, σπληνομεγαλίας, σοβαρής αναιμίας – σοβαρής θρομβοπενίας (μέση επιβίωση: 10 έτη)

- **Αναστολέας JAK 2 κινάσης (Ruxolitinib)**
- **Υδροξουρία**
- **Ιντερφερόνη-α**
- **Θαλιδομίδη**
- **Αναβολικά-Κορτικοειδή**
- **Υποστηρικτική αγωγή (Ερο, μεταγγίσεις ερυθρών-ΑΜΤ, αντιμετώπιση λοιμώξεων)**
- **Ακτινοθεραπεία σπληνός**
- **Σπληνεκτομή (σπάνια!)**
- **Αλλογενής μεταμόσχευση**

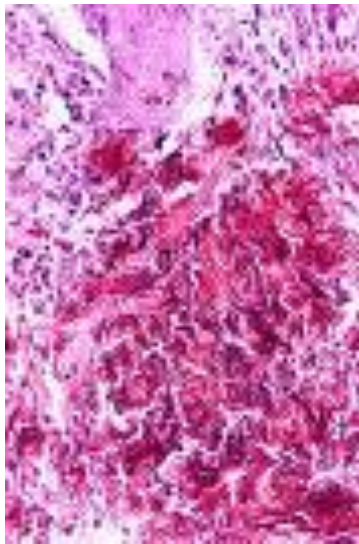
ΑΛΛΑ ΜΥΕΛΟΪΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

- ❖ Χρόνια ουδετεροφιλική λευχαιμία
- ❖ Χρόνια ηωσινοφιλική λευχαιμία/υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο
- ❖ Συστηματική μαστοκυττάρωση
- ❖ Αταξινόμητα μυελοΐπερπλαστικά σύνδρομα

ΧΡΟΝΙΑ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ



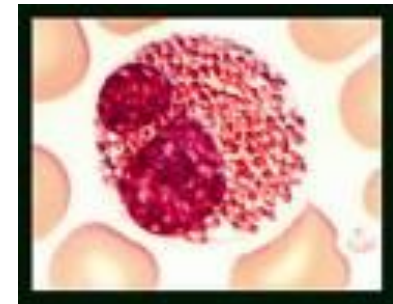
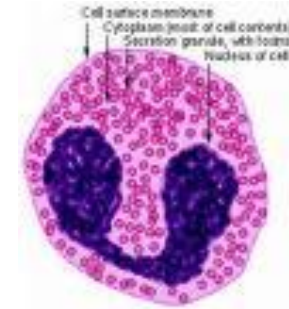
ΥΠΕΡΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (HES)



ΥΠΕΡΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (HES) – Διαφορική διάγνωση

Αίτια ηωσινοφιλίας

- ➔ Λοιμώξεις (παρασιτικές, κοκκιοδομύκωση, χλαμύδια κα)
- ➔ Αλλεργικές καταστάσεις
- ➔ Αναπνευστικές διαταραχές
- ➔ Παθήσεις γαστρεντερικού
- ➔ Κολλαγονικά νοσήματα
- ➔ Κακοήθη νοσήματα
- ➔ **Μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα**

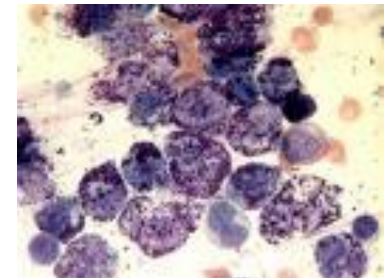
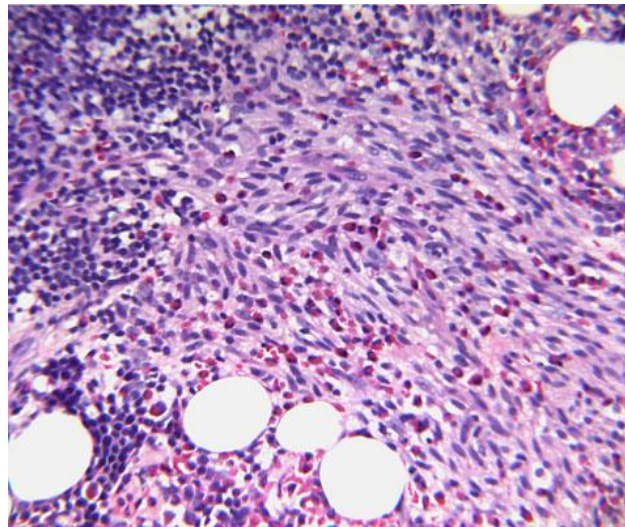


Θεραπεία

- **Κορτικοειδή**
- **Imatinib mesylate (Glivec)**

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΜΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ

- ❖ Τα **μαστοκύτταρα** και τα **βασεόφιλα** είναι δραστικά κύτταρα της άμεσης **αλλεργικής αντίδρασης** καθώς συνθέτουν και απελευθερώνουν κυτταροκίνες σαν απάντηση σε μέσω IgE και μη-IgE ερεθίσματα.
- ❖ Παίζουν σημαντικό ρόλο στην **άμυνα**, την **επούλωση τραυμάτων**, την **αγγειογένεση** και την **ανοσορρύθμιση**.
- ❖ Προέρχονται από το **πολυδύναμο αιμοποιητικό κύτταρο**



Ταξινόμηση συστηματικής μαστοκυττάρωσης κατά WHO

- ✓ Δερματική μαστοκυττάρωση
- ✓ *Urticaria pigmentosa*
- ✓ Ήπια συστηματική μαστοκυττάρωση
- ✓ Συστηματική μαστοκυττάρωση συνδυαζόμενη με κλωνική αιματολογική νόσο
- ✓ **Επιθετική συστηματική μαστοκυττάρωση**
- ✓ **Μαστοκυτταρική λευχαιμία**
- ✓ Μαστοκυτταρικό σάρκωμα
- ✓ Εξωδερματικό μαστοκύττωμα

Κλινικές εκδηλώσεις

- **Αγγειοκινητικές διαταραχές** (αίσθημα θερμού, αίσθημα παλμών, ναυτία, διάρροια, πονοκέφαλος, υπόταση)
- **Δερματικές εκδηλώσεις**
- **Γαστρεντερικές διαταραχές**
- **Λεμφαδενοπάθεια**
- **Ανεπάρκεια οργάνων από διήθηση από μαστοκύτταρα (ήπαρ, σπλήνας κλπ)**



Θεραπεία

- ❖ Η πρόγνωση ποικίλει
- ❖ Αντιϊσταμινικά
- ❖ Κυτταροστατικά