

# **Λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα με έκφραση στο αίμα**

**Χρόνια Λεμφογενής Λευχαιμία  
και άλλες λεμφοκυτταρώσεις**

# Διαγνωστική προσέγγιση και διαφορική διάγνωση λεμφοκυττάρωσης

## Ορισμός λεμφοκυττάρωσης:

- Απόλυτη λεμφοκυττάρωση: λεμφοκύτταρα  $> (3500)4000$  /mm<sup>3</sup>
- Σχετική λεμφοκυττάρωση: % λεμφοκ $>40\%$ , απολ. # $<4000$

## Αξιολογούμε:

- Μορφολογία λεμφοκυττάρων,
- διάρκεια λεμφοκυττάρωσης,
- συνοδά κλινικο-εργαστηριακά ευρήματα

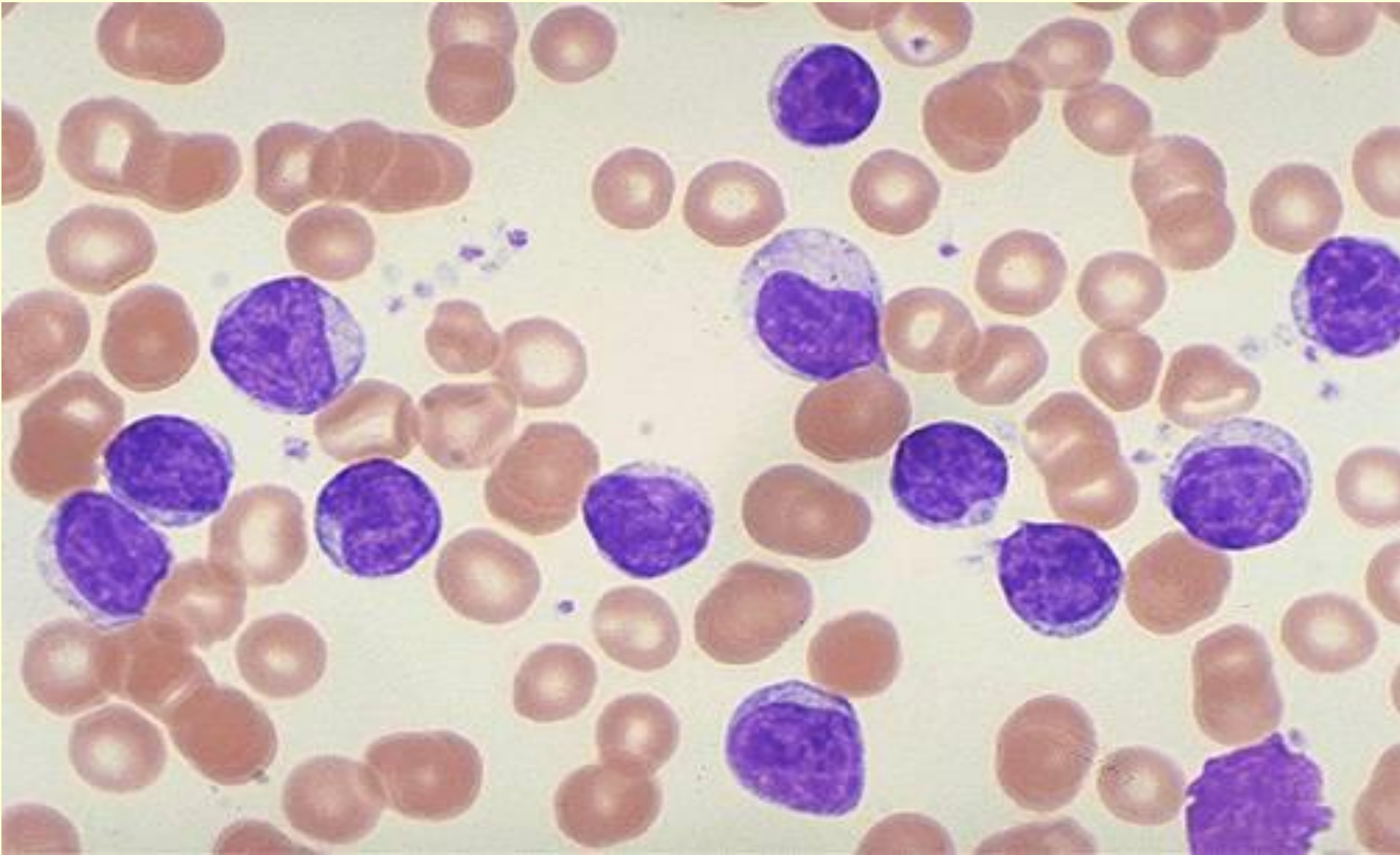
# Διαφορική διάγνωση:

- Ειδικές Λοιμώξεις: τοξοπλάσμωση, λοιμώδης μονοπυρήνωση, φυματίωση, βρουκέλλωση, HIV, ηπατίτιδα, κλπ
- Αγγειίτιδα
- Πολυκλωνική Β-λεμφοκυττάρωση
- Οξεία Λεμφογενής Λευχαιμία
- Χρόνια Λεμφογενής λευχαιμία
- Λευχαιμία από τριχωτά κύτταρα
- Μη Hodgkin Λέμφωμα με έκφραση στο αίμα (οζώδες, από κύτταρα του μανδύα, οριακής ζώνης κλπ)

## **ΧΛΛ:** Ορισμός – Διαγνωστικά κριτήρια

- Απόλυτη λεμφοκυττάρωση > 4000/μl
- Λεμφοκύτταρα με ώριμη ομοιόμορφη μορφολογία
- Παρουσία (συνήθως) λεμφοκυτταρικών πυρηνικών σκιών
- Απουσία συνήθως σημείων λοίμωξης ή φλεγμονής
- Υπο-γ-σφαιριναιμία και χαμηλά επίπεδα ανοσοσφαιρινών ορού
- Β-κυτταρική προέλευση των λεμφοκυττάρων
- Χαρακτηριστικός ανοσοφαινότυπος κυτταρικής επιφανείας: CD5+, CD19+, CD20+, συνέκφραση CD5/CD20 ή CD5/CD19.
- Υπάρχουν και κάποιοι άλλοι ασυνήθιστοι φαινότυποι σπανιότερα

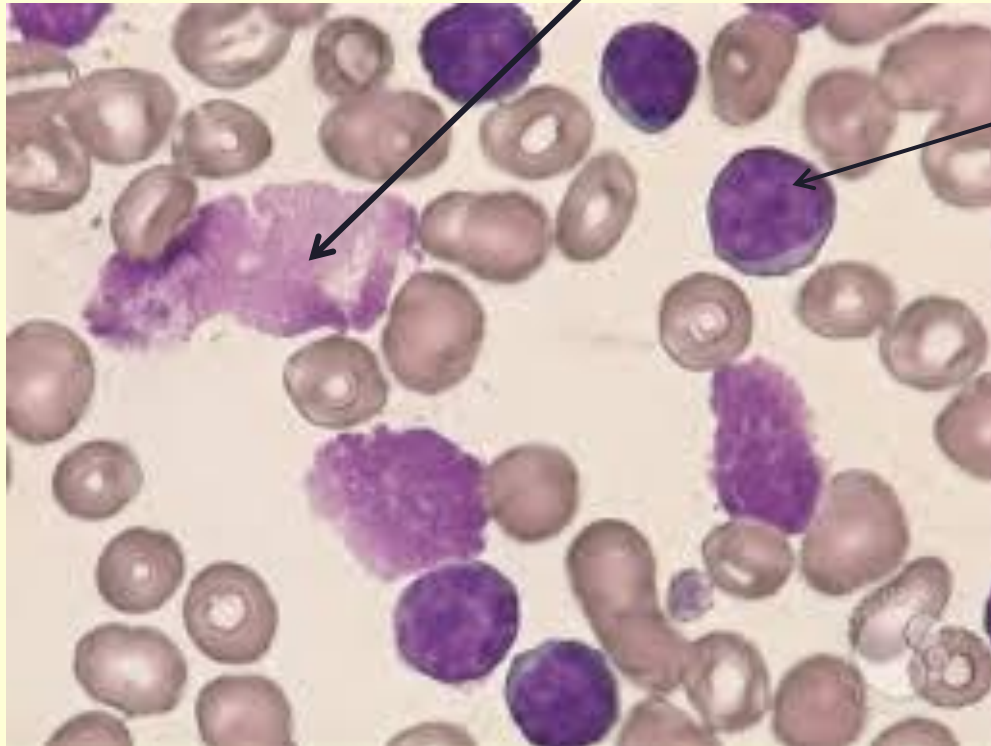
# Χρόνια Λεμφογενής Λευχαιμία



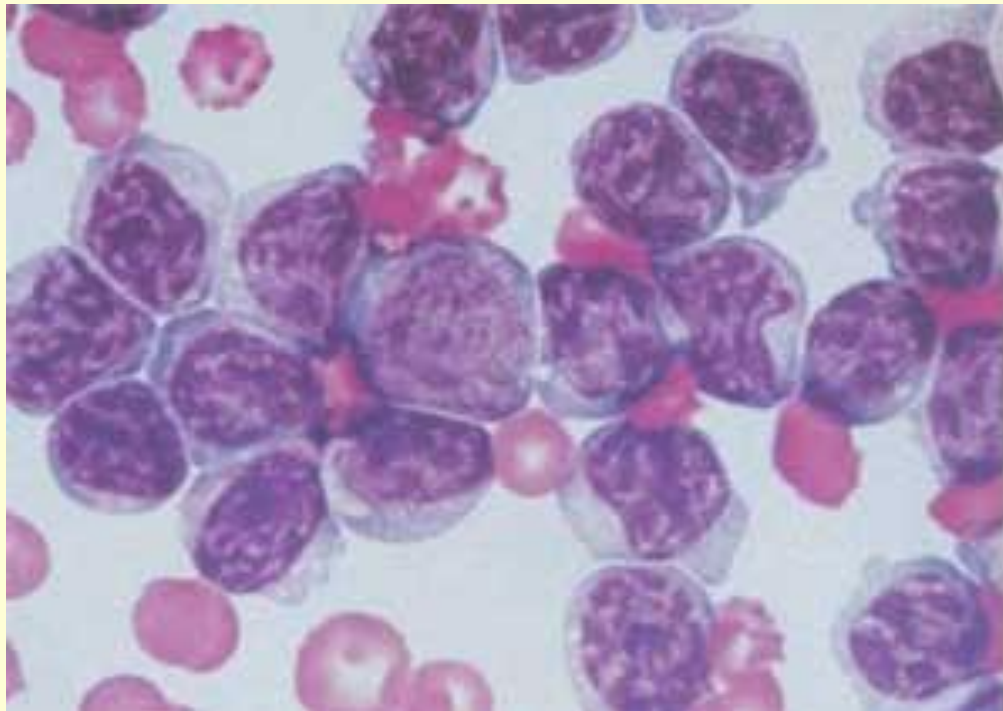
ΧΛΛ

Πυρηνικές σκιές

Λεμφοκύτταρα



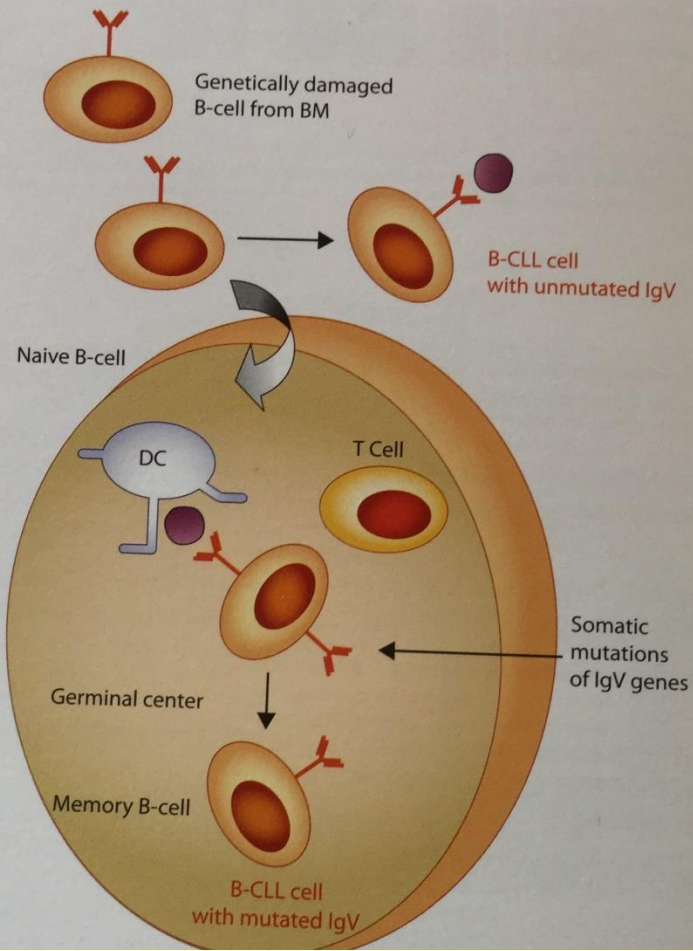
XΛΛ



Σήμερα πιστεύουμε οτι τα κύτταρα της ΧΛΛ μπορεί να είναι δυο υποτύπων:

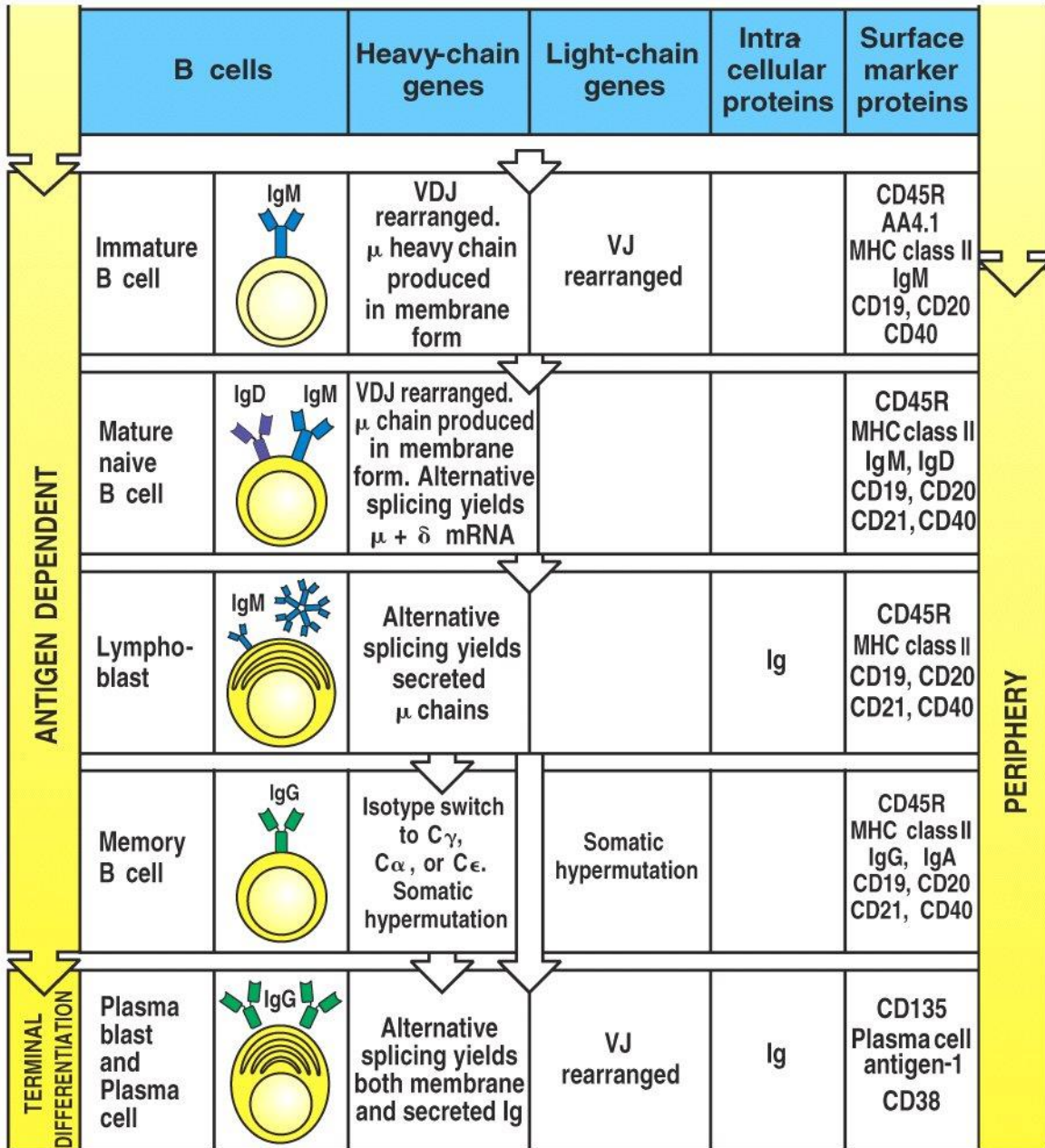
- a. Με μη μεταλλαγμένη την IgVH περιοχή (CD38+, ZAP70+, → χειρότερη πρόγνωση)
- b. Με μεταλλαγμένη την IgVH περιοχή (CD38(-), ZAP70 (-), καλύτερη πρόγνωση)



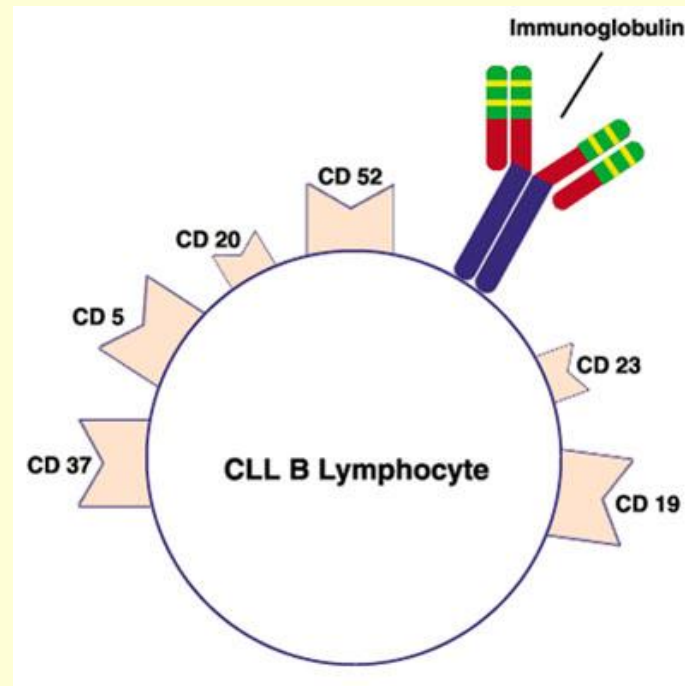


**FIGURE 1:**  
*Origin of malignant cells  
 in B-CLL DC: dendritic cells.*

## Προέλευση του κυττάρου της ΧΛΛ



- **Naive B-λεμφοκύτταρο** CD5+, CD19+, CD20+, CD23+, IgM+, IgD+ που υπάρχει στην κυκλοφορία στο πρωτογενές λεμφοζίδιο, στην οριακή ζώνη του λεμφοζιδίου
- **Μνημονικό B-λεμφοκύτταρο** CD5+, IgM+, με μεταλλαγμένη την V περιοχή



Τα κύτταρα στη Β-ΧΛΛ τυπικά εκφράζουν: CD19+, CD23+, CD5+, CD79b-, FMC7-, CD22-, surface IgM and IgD -

# Παθογένεια της ΧΛΛ

- Διαταραχή (αναστολή) του μηχανισμού απόπτωσης των μνημονικών Β-λεμφοκυττάρων → αυξημένη επιβίωση των κυττάρων της ΧΛΛ και όχι αυξημένος πολλαπλασιασμός των κυττάρων
- Υπερέκφραση του αντιαποπτωτικού ογκογονιδίου Bcl-2
- Η έκφραση του Bcl-2 επηρεάζεται από κυτταροκίνες (IL-4, Interferon- $\gamma$ ) του αιμοποιητικού μικροπεριβάλλοντος
- Αγγειογένεση (VEGF, VEGF-Receptor)
- Μεταλλοπρωτεΐνες 2 και 9: ↑ σε προχωρημένα στάδια
- Ελάττωση μήκους τελομερών στα ΧΛΛ λεμφοκύτταρα: σχετίζεται με πρόοδο και εξέλιξη της νόσου
- Crosstalk κυτταρών ΧΛΛ με το μικροπεριβάλλον → κλινικές εκδηλώσεις

## Διαφορική διάγνωση νοσημάτων με λεμφοκυττάρωση (WHO classification scoring System)

Δείκτης	ΧΛΛ	Score	Άλλες Β- Λευχαιμίες	score
s-Ig	Ασθ	1	Έντονο	0
CD5	+	1	Αρνητικό	0
CD23	+	1	Αρνητικό	0
CD79b/CD22	Ασθενής	1	Έντονο	0
FMC7	Αρνητικό	1	Θετικό	0
<b>Σύνολο</b>	<b>ΧΛΛ=</b>	<b>4-5</b>	<b>Άλλη Β-Λ=</b>	<b>0-2</b>

# Προγνωστικοί Δείκτες ΧΛΛ

- **Ρυθμός διπλασιασμού** λεμφοκυττάρων στο αίμα (<6 μηνες)
- Παρουσία «**B**» **συμπτωμάτων**
- Άτυπες ανοσοφαινοτυπικές εκφράσεις (**CD5-**)
- Απώλεια των βραχέων σκελών του χρ. 17 (**del-17p15, p53**)
- Σωματικές **μεταλλάξεις της VH περιοχής**
- Έκφραση **ZAP-70 και CD38** (δείκτες αωρότητας)
- Επίπεδα **sIL-2, sIL-6 και sCD23** ορού
- Αυξημένα επίπεδα **LDH** ορού
- Επίπεδα **CRP, β2-μικροσφαιρίνης και αλβουμίνης** ορού
- Δείκτες **λεμφοκυτταρικού πολλαπλασιασμού**

# Χρωμοσωμικές ανωμαλίες στην ΧΛΛ διαπιστούμενες με FISH

Είδος ανωμαλίας	Συχνότητα	Επιβίωση (μήνες)
del-17p	7%	32
del-11q	17%	79
Τρισωμία 12 / 12q+	14%	114
del-13q	36%	113
Διάφορες: 3q+, 6q-, 8q+	7%	?
Φυσιολογικός καρυότυπος	19%	111

## Σταδιοποίηση ΧΛΛ - Σύστημα Rai

Επίπεδο κινδύνου	Στάδιο	Κλινικά ευρήματα στην διάγνωση
Χαμηλό	<b>0</b>	Λεμφοκυττ ↑ (αίμα, μυελός)
Ενδιάμεσο	<b>I</b>	Λεμφοκυττ ↑ + λεμφαδενοπάθεια
Ενδιάμεσο	<b>II</b>	Λεμφοκυττ ↑ + σπληνομεγαλία ή ηπατομεγαλία
Υψηλό	<b>III</b>	Λεμφοκυττ ↑ + <b>αναιμία (Hb &lt;11 g/dl)</b>
Πολύ Υψηλό	<b>IV</b>	Λεμφοκυττ ↑ + <b>θρομβοπενία</b> <b>Αιμοπετάλια &lt; 100000/ μl</b>



## Σταδιοποίηση ΧΛΛ- σύστημα Binet

Στάδιο      Κλινικά ευρήματα στην διάγνωση

**A**      Λεμφοκυττάρωση (αίμα + μυελό), < 3 θέσεις ψηλαφητών λεμφαδένων

**B**      Λεμφοκυττάρωση και  $\geq 3$  περιοχές ψηλαφητών λεμφαδένων (+/- ήπαρ / σπλήν)

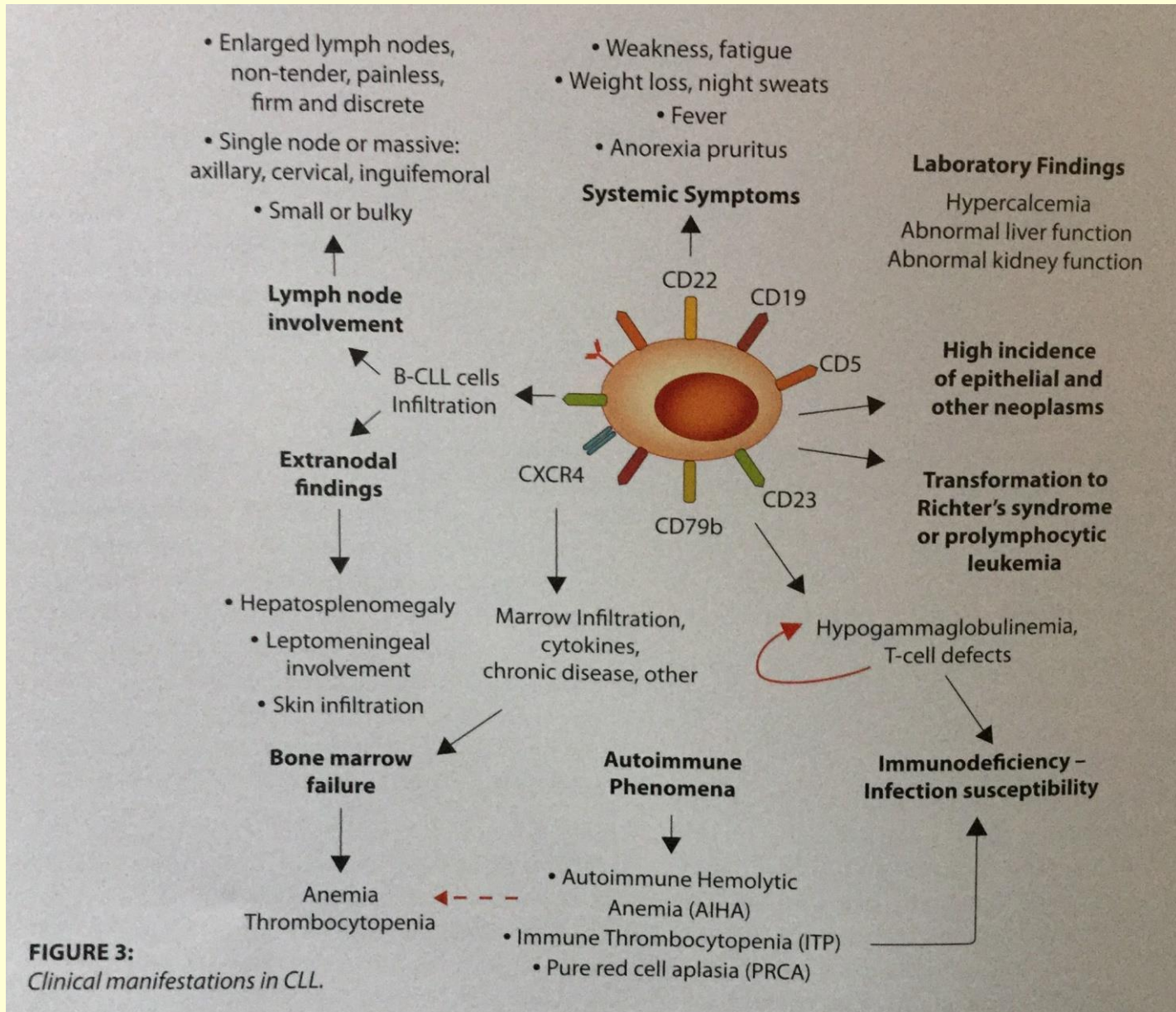
**C**      Ως άνω + **αναιμία ή θρομβοπενία**

# Χρόνια Λεμφογενής Λευχαιμία

## Κλινική εικόνα

- Ασυμπτωματικός ασθενής – τυχαία διαπίστωση λεμφοκυττάρωσης
- Ασυμπτωματικός ασθενής – τυχαία διαπίστωση λεμφαδενοπάθειας
- «B» συμπτώματα (απώλεια βάρους, πυρετός, κνησμός, εφιδρώσεις)
- Εμφάνιση με κάποια λοίμωξη – Συχνές λοιμώξεις
- Αίσθημα βάρους στην σπλήνα, σπληνομεγαλία
- Αναιμία ποικίλης βαρύτητας και αιτιολογίας
- Θρομβοπενία (+/- αιμορραγικές εκδηλώσεις)
- Λεμφαδενοπάθεια

# Κλινικές Εκδηλώσεις ΧΛΛ



**FIGURE 3:**  
Clinical manifestations in CLL.

# Ενδείξεις έναρξης θεραπείας στην ΧΛΛ

- Β συμπτώματα: Κόπωση, πυρετός, εφιδρώσεις, απώλεια βάρους
- Συμπτωματική αναιμία ή θρομβοπενία
- Προχωρημένο στάδιο στην διάγνωση
- Προοδευτική αύξηση του μεγέθους λεμφαδένων (+/- συνοδά σημεία απόφραξης)
- Προοδευτική αύξηση του μεγέθους ήπατος, σπληνός
- Ταχύς χρόνος διπλασιασμού τών λεμφοκυττάρων (διπλασιασμός σε χρόνο  $< \text{ή} = 6$  μήνες)
- Εμφάνιση αυτοάνοσων εκδηλώσεων: Αιμολυτική αναιμία ή θρομβοπενία
- Πίεση παρακείμενων σπλάγχχνων από λεμφαδενικές μάζες
- Κακοί προγνωστικοί παράγοντες σε ασθενή  $< 65$  ετών

# Παράγοντες που επηρεάζουν την επιλογή της θεραπείας

- Σταδιοποίηση κατά Binet ή Rai
- Ηλικία - κατάσταση Ικανότητας
- Προσδιορισμός συνοδών κλινικών προβλημάτων
- Προσδιορισμός προγνωστικών παραγόντων
- Προσδιορισμός Θεραπευτικού στόχου: πλήρης εκρίζωση του νοσήματος ή περιορισμός του φορτίου και των επιπλοκών της νόσου

# Πρώτης γραμμής θεραπεία στη ΧΛΛ

- Μονοθεραπεία με Χλωραμβουκίλη: περιορίζεται η χρήση σε ασθενείς >70ετών με συνοδά κλινικά προβλήματα
- Μονοθεραπεία με ανάλογα πουρινών (φλουνταραμπίνη, κλαδριμπίνη, δεοξυκομοφομισίνη)
- Συνδυασμοί με **φλουνταραμπίνη και κυκλοφωσφαμίδη: FC, FCR, FCM** σε ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου ασθενείς
- Συνδυασμένη χημειοθεραπεία τύπου λεμφώματος
- Μονοκλωνικά αντισώματα: **Rituximab**, Ofatumomab, Alemtuzumab
- Νεότεροι αλκυλιούντες παράγοντες: **Bendamustine**
- Τα κορτικοειδή συμπληρώνουν πολλά σχήματα
- Αυτόλογη μεταμόσχευση (τείνει να περιορίζεται)
- Αλλογενής μεταμόσχευση

# Μειονεκτήματα της Φλουνταραμπίνης

- Αυτοάνοσες εκδηλώσεις και κυρίως η **αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία (6.5%)**
- Σοβαρή **ανοσοκαταστολή (τοξική και στα T-λεμφοκύτταρα => κίνδυνος από ευκαιριακές λοιμώξεις**
- Τραυματισμός των πολυδύναμων αιμοποιητικών κυττάρων => **Κακή κινητοποίηση Stem cells**
- **Λοιμώξεις (συνήθως σοβαρές)**
- **Προσοχή:** προσαρμογή της δόσης της fluda επί νεφρικής ανεπάρκειας

# Alemtuzumab (anti-CD52)

- Δεν έχει ένδειξη ως θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής στην ΧΛΛ
- Μπορεί να είναι αποδεκτό ως συντήρηση
- Ως θεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής: σε CLL Fludarabine refractory, σε ΧΛΛ με p53 mutation (17p-): ανταπόκριση 33-50%, κυρίως όταν δεν υπάρχει ογκώδης λεμφαδενοπάθεια



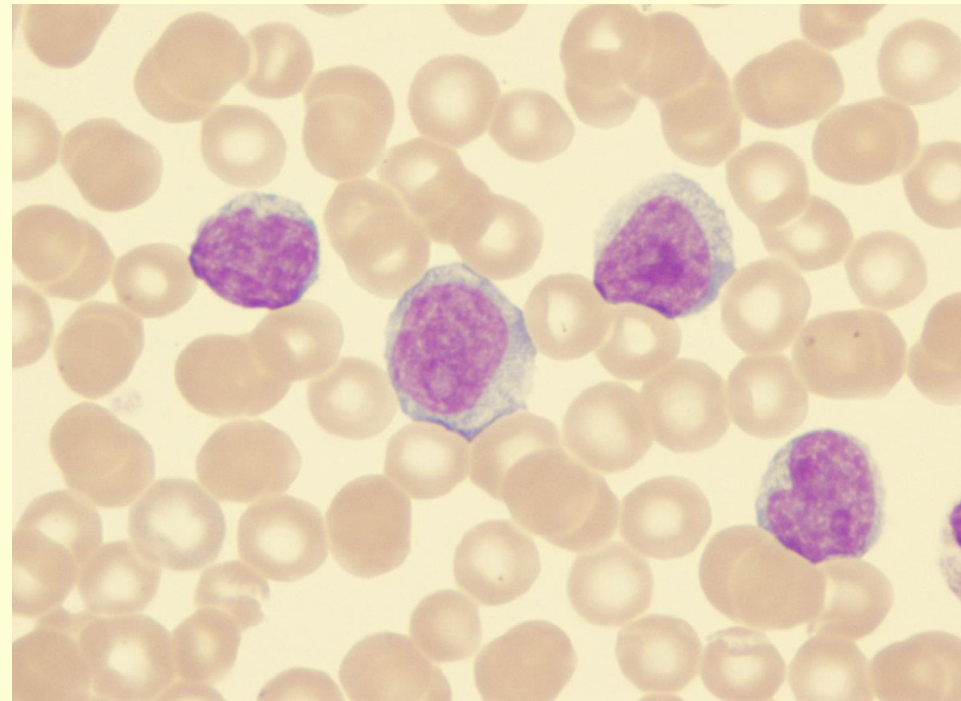
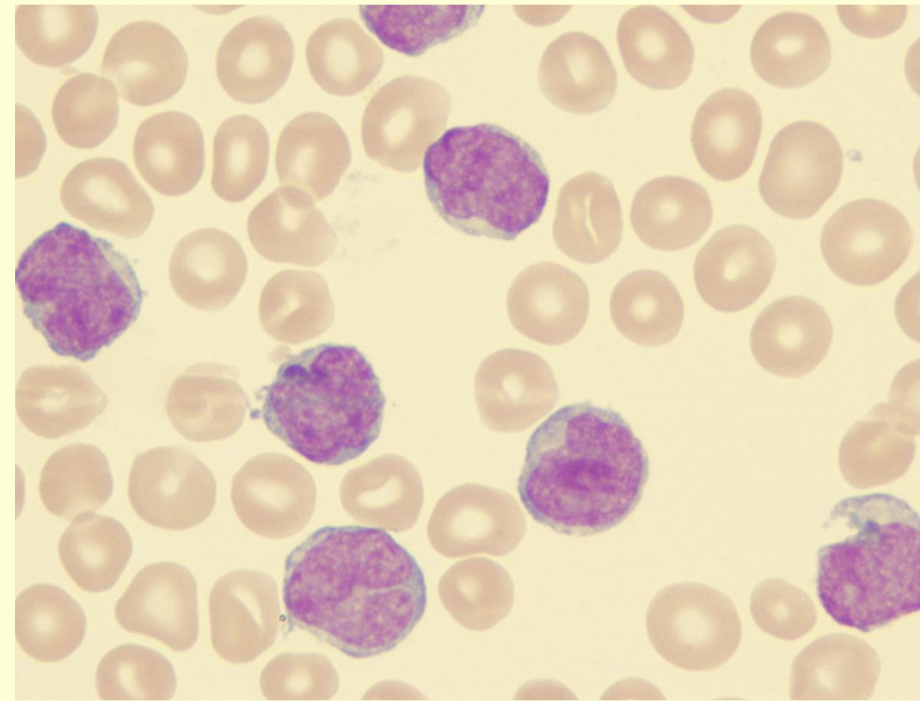
## Νεώτερα φάρμακα

- Idelalisib: αναστολέας της δ-ισομορφής της φωσφοινοσιτιδολ-3-κινάσης
- Χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αντι-CD20
- Ανταπόκριση σε ασθενείς με p53 μετάλλαξη

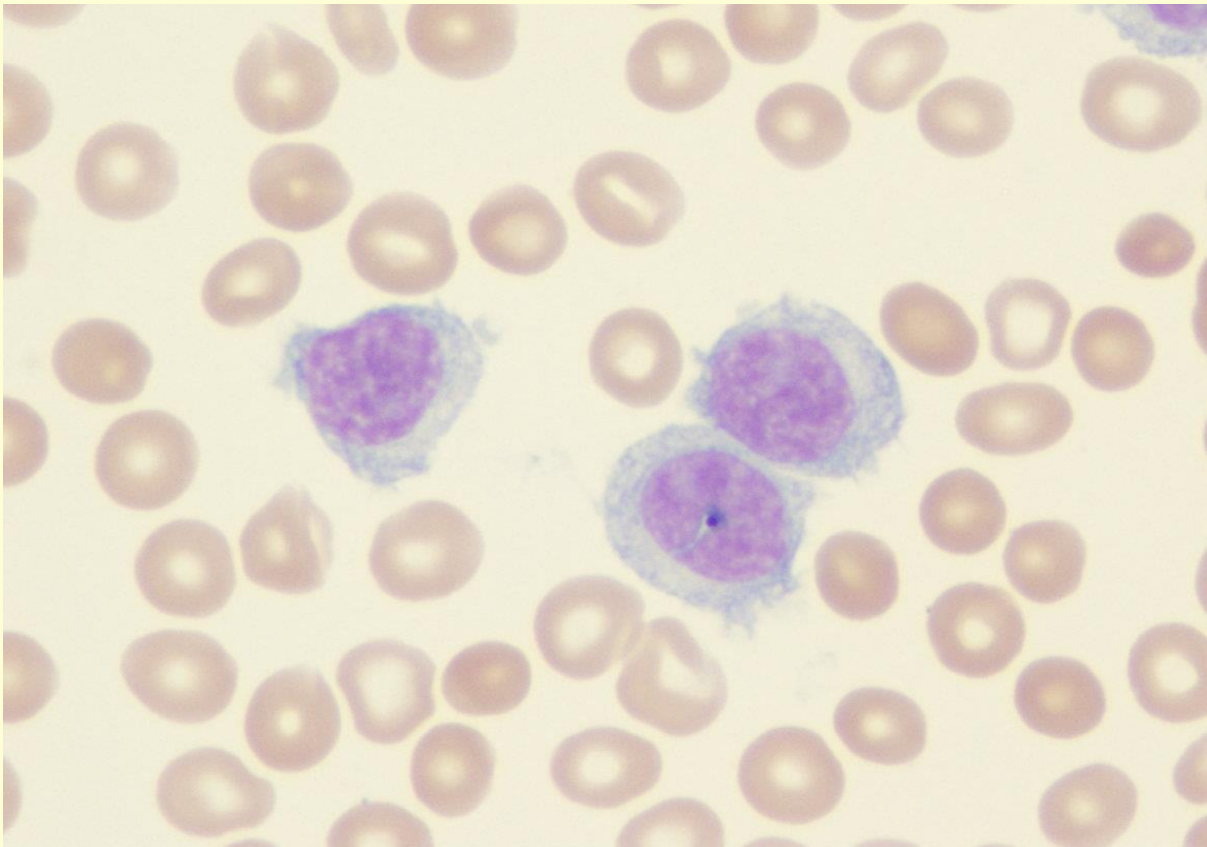
# Προλεμφοκυτταρική λευχαιμία

- Λεμφοϋπερπλαστικό νόσημα με λεμφοκυττάρωση από μεσομεγέθη λεμφοκύτταρα με **εμφανές πυρήνιο**
- Διηθεί: Μυελό (⇒ αίμα), σπλήνα (ερυθρό και λευκό πολφό), ήπαρ, λεμφαδένες
- **Σημαντική (συνήθως) λεμφοκυττάρωση**
- Ανοσοφαινότυπος (+δείκτες): surface IgM/IgD, CD19, CD20, **CD22, CD79a, CD79b, FMC7.**
- **Αρνητικά το CD23 και το CD5**
- Καρυοτυπικά χαρακτηριστικά t(11;14) στο 20%, del 17 (p53) στο 53%, ⇒ **πτωχή ανταπόκριση στην θεραπεία όταν υπάρχουν 11q23 ή 13q14**

# Προλεμφοκυτταρική Λευχαιμία



# Λευχαιμία από τριχωτά κύτταρα (Hairy cell Leukemia - HCL)



**Β-λεμφοκύτταρο  
διαφορετικού σταδίου  
ωρίμανσης από εκείνο  
της ΧΛΛ**

**Ανοσοφαινότυπος**

**CD103++**

**CD22+**

**CD11c+, CD25+**

**FMC7+**

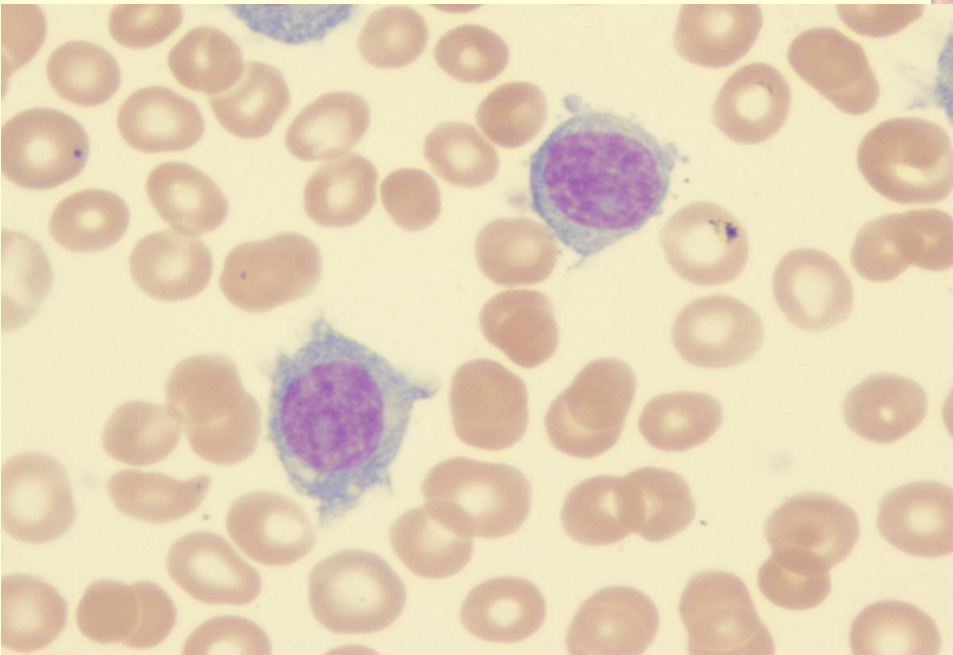
**CD19+, CD20+,**

**CD79a+, CD79b-**

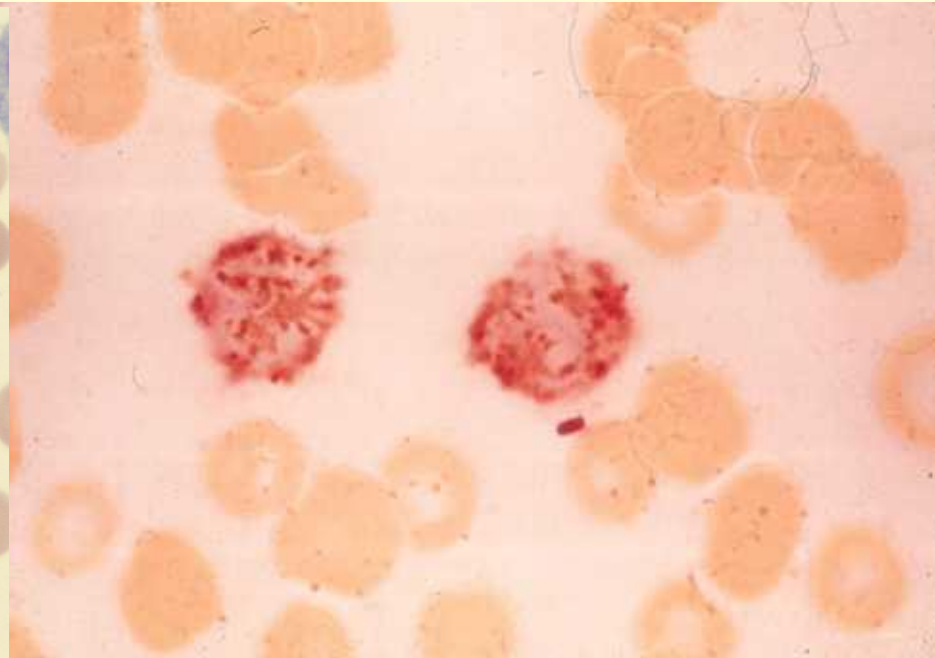
**s-IgG, IgM, IgD, IgA**

**Χαρακτηριστικό λεμφοκύτταρο με προσεκβολές**

# Λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων



Τα τριχωτά κύτταρα διηθούν: μυελό, σπλήνα (ερυθρό πολφό), ήπαρ (κολποειδή), λεμφαδένες, δέρμα



χρώση με Οξινή φωσφατάση, ανθεκτική στο Τρυγικό (tartrate-resistant)

# Λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων

- Συχνότητα: 2% (των λεμφικών λευχαιμιών)
- Μέση ηλικία: 55 έτη, άνδρες/γυναίκες: 5/1
- Συνήθεις εκδηλώσεις:
  - **Μεγάλη σπληνομεγαλία**
  - **Απουσία λεμφαδενοπάθειας**
  - **Πανκυτταροπενία** με χαρακτηριστικά τριχωτά λεμφοκύτταρα, ενίοτε λίγα, μονοκυττοπενία, **σοβαρή ουδετεροπενία**, +/- θρομβοπενία
  - **Συχνές Λοιμώξεις**
  - Δυσχερής / αδύνατη αναρρόφηση μυελού (**dry tap**)
  - **Χαρακτηριστική εικόνα στην βιοψία** (fried eggs appearance)

# Λευχαιμία εκ Τριχωτών Κυττάρων: Θεραπεία

- Θεραπεία εκλογής- πρώτης γραμμής:

**Cladribine (2CDA, Leustatin)**

**Pentostatin (Nipent)**

Μελέτες με προσθήκη Rituximab – ως συντήρηση, ή σε σχήματα 2<sup>ης</sup> γραμμής.

Παλαιότερες θεραπείες (Σπληνεκτομή, Interferon) δέν έχουν πλέον θέση