

ΑΠΑΡΤΙΩΜΕΝΗ ΔΙΔΑΣΚΑΛΙΑ ΣΤΗΝ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑ
20/3/2018

Λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα με έκφραση στο αίμα

**Χρόνια Λεμφογενής Λευχαιμία
και άλλες λεμφοκυτταρώσεις**

Διαγνωστική προσέγγιση και διαφορική διάγνωση λεμφοκυττάρωσης

Ορισμός λεμφοκυττάρωσης:

- Απόλυτη λεμφοκυττάρωση: λεμφοκύτταρα $> 5000 / \text{mm}^3$
- 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

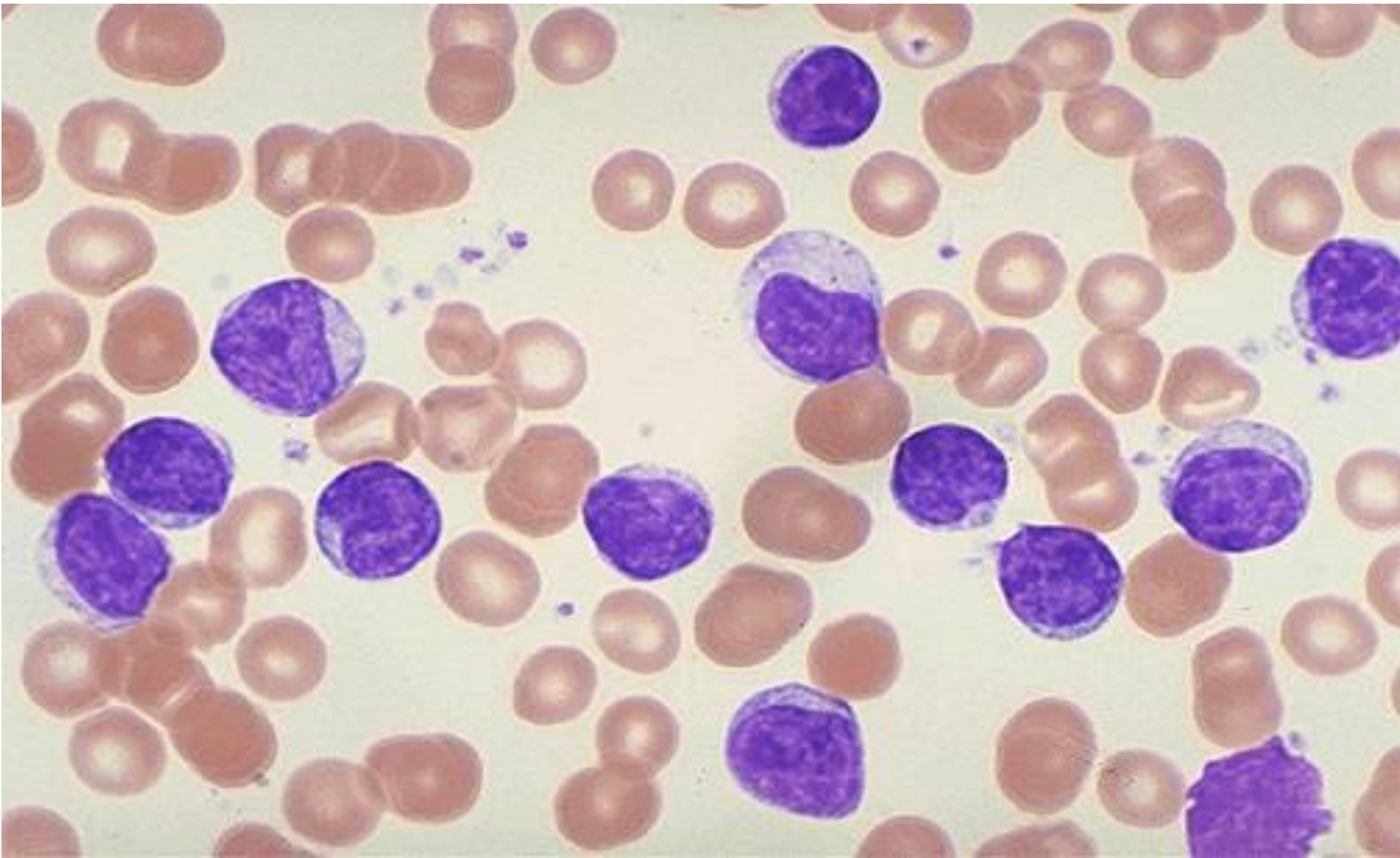
- **Απόλυτη λεμφοκυττάρωση > 5000/μl**
- Λεμφοκύτταρα με ώριμη ομοιόμορφη μορφολογία
- Παρουσία (συνήθως) λεμφοκυτταρικών πυρηνικών σκιών
- Απουσία συνήθως σημείων λοίμωξης ή φλεγμονής
- Υπο-γ-σφαιριναιμία και χαμηλά επίπεδα ανοσοσφαιρινών ορού
- Β-κυτταρική προέλευση των λεμφοκυττάρων
- **Χαρακτηριστικός ανοσοφαινότυπος κυτταρικής επιφανείας: CD5+, CD19+, CD20+, συνέκφραση CD5/CD20 ή CD5/CD19.**

Β Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία

Επιδημιολογικά δεδομένα

- **30% όλων των λευχαιμιών** , 90% των χρόνιων λευχαιμιών
- 6-7% των NHL
- συχνότητα 2-6 / 100.000 άτομα ανά έτος , η οποία αυξάνεται με την ηλικία έως 12 σε ηλικία ~ 65 χρόνων και 50 > 70 ετών.
- **Μέση ηλικία διάγνωσης: 72 έτη**
- ♂/♀ : 1,5- 2 /1
- Συχνή συνύπαρξη με μη αιματολογικά νεοπλάσματα
- γενετική προδιάθεση
 - * 5- 10% ασθενών με ΧΛΛ έχουν οικογενειακό ιστορικό με ΧΛΛ ή άλλο λεμφοϋπερπλαστικό νόσημα

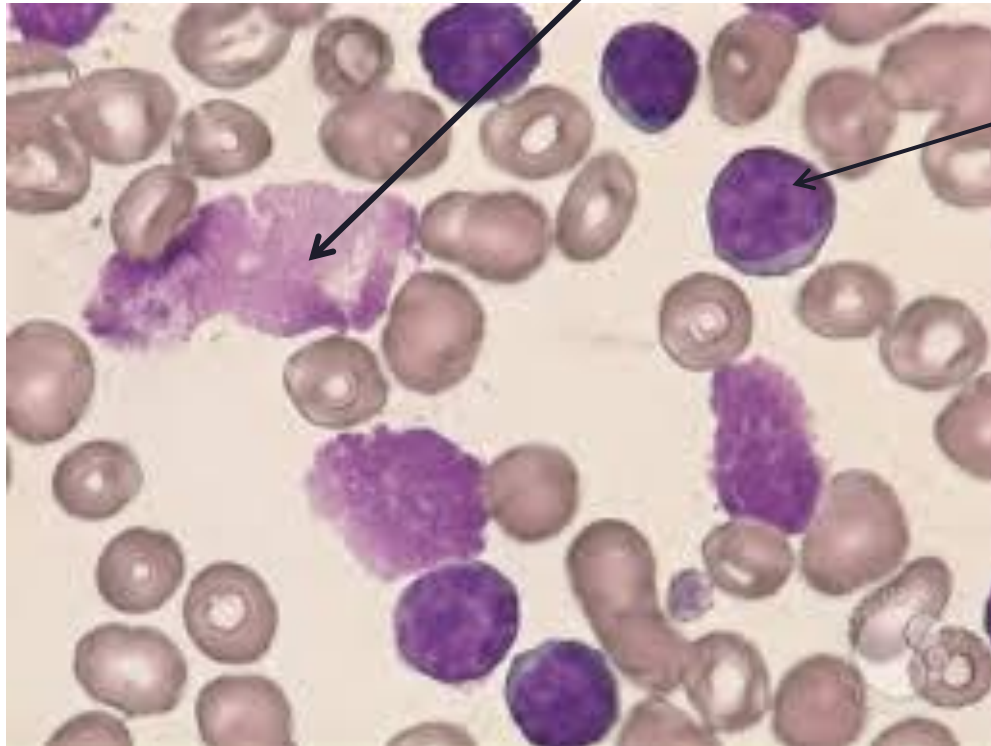
Χρόνια Λεμφογενής Λευχαιμία



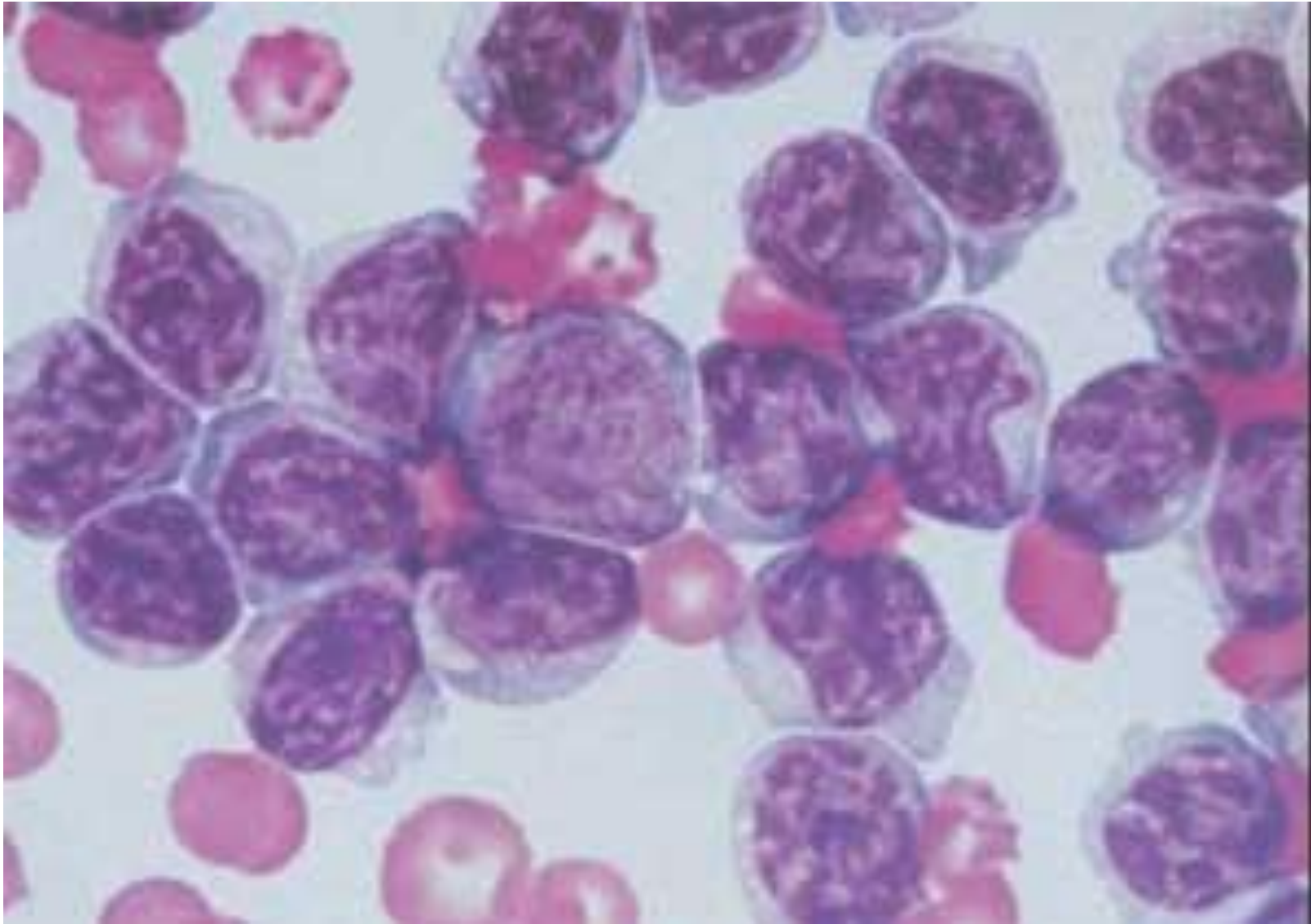
ΧΛΛ

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)

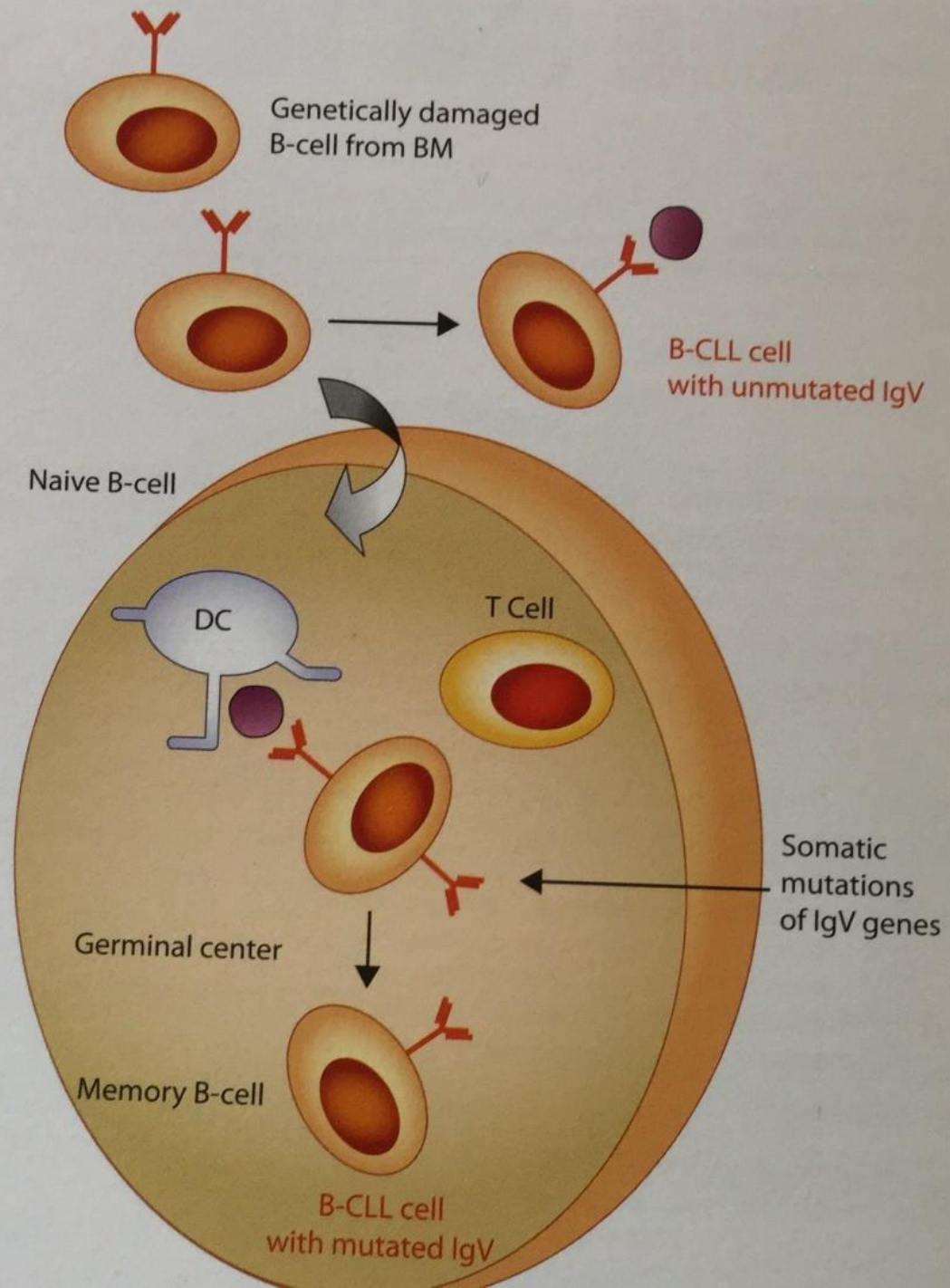
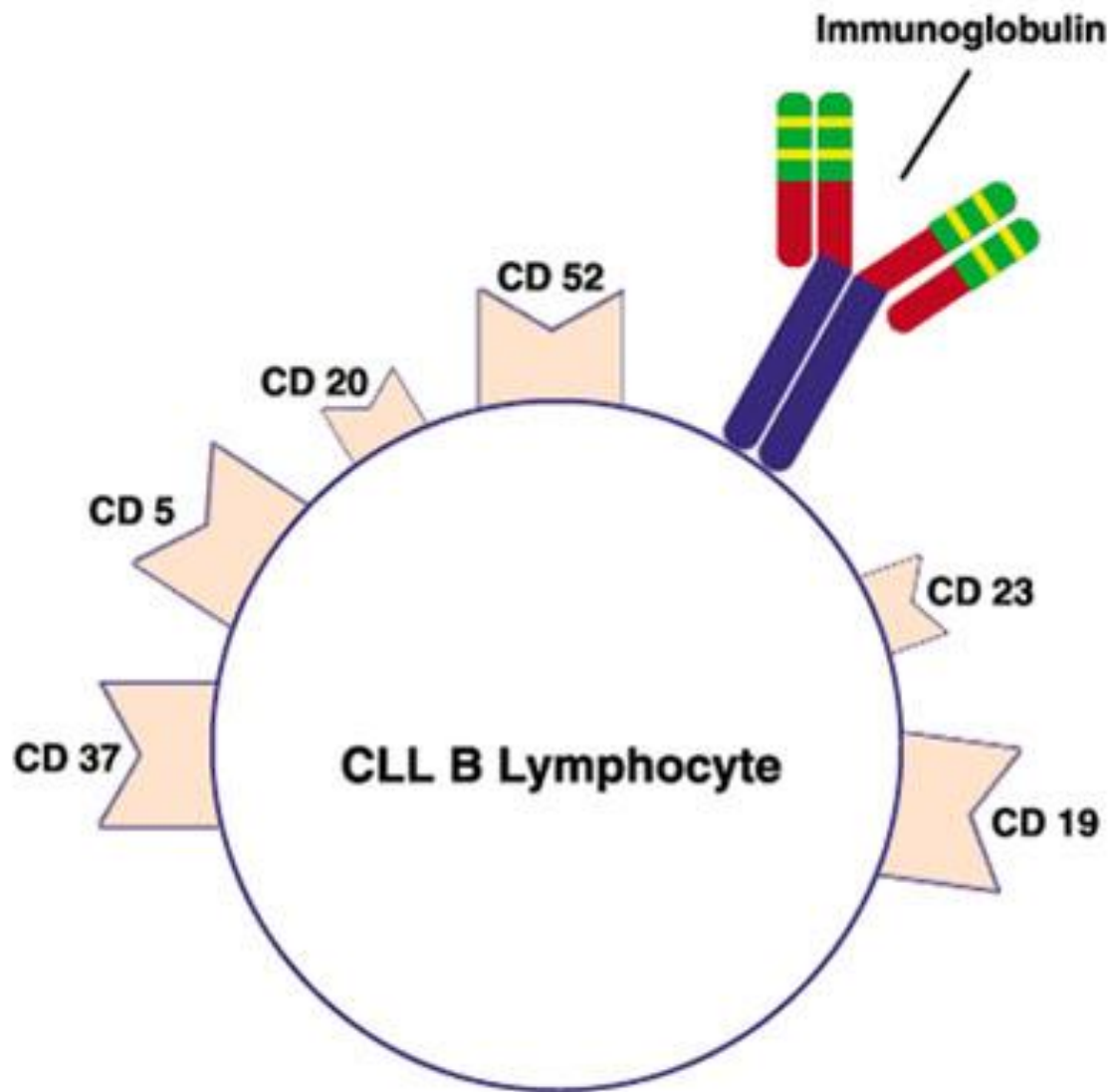


FIGURE 1:
*Origin of malignant cells
 in B-CLL DC: dendritic cells.*



Τα κύτταρα στη Β-ΧΛΛ τυπικά εκφράζουν: CD19+, CD23+, **CD5+**,
 CD79b-, FMC7-, CD22-, surface IgM and IgD -
 Φυσιολογικά το **CD5** εκφράζεται στα Τ- λεμφοκύτταρα

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- γ) του αιμοποιητικού μικροπεριβάλλοντος
- Αγγειογένεση (VEGF, VEGF-Receptor)
- Cross-talk κυττάρων 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
Σύνολο	ΧΛΛ=	4-5	Άλλη Β-Λ=	0-2

Προγνωστικοί Δείκτες ΧΛΛ

- **Ρυθμός διπλασιασμού** λεμφοκυττάρων στο αίμα (<6 μήνες)
- 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 στη ΧΛΛ διαπιστούμενες με FISH

Είδος ανωμαλίας	Συχνότητα	Επιβίωση (μήνες)
del-17p (έλλειψη p53)	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

<u>Επίπεδο κινδύνου</u>	<u>Στάδιο</u>	<u>Ευρήματα στη διάγνωση</u>
Χαμηλό	0	Λεμφοκυττάρωση (αίμα, μυελός)
Ενδιάμεσο	I	Λεμφοκυττάρωση + λεμφαδενοπάθεια
Ενδιάμεσο	II	Λεμφοκυττάρωση + σπληνομεγαλία
Υψηλό	III	Λεμφοκυττάρωση + αναιμία (Hb <11 g/dl)
Πολύ Υψηλό	IV	Λεμφοκυττάρωση + θρομβοπενία Αιμοπετάλια < 100000/ μl

Σταδιοποίηση ΧΛΛ- **σύστημα Binet**

Στάδιο	Κλινικά ευρήματα στη διάγνωση
A	Λεμφοκυττάρωση (αίμα + μυελό), < 3 θέσεις ψηλαφητών λεμφαδένων
B	Λεμφοκυττάρωση και ≥ 3 περιοχές ψηλαφητών λεμφαδένων (+/- ήπαρ / σπλήν)
C	Ως άνω + αναιμία ή θρομβοπενία

Χρόνια Λεμφογενής Λευχαιμία

Κλινική εικόνα

- **Ασυμπτωματικός ασθενής** – τυχαία διαπίστωση λεμφοκυττάρωσης ή λεμφαδενοπάθειας (80% των περιπτώσεων)
- **«B» συμπτώματα** (απώλεια βάρους, πυρετός, κνησμός, εφιδρώσεις)
- Εμφάνιση με κάποια λοίμωξη – **Συχνές λοιμώξεις**
- Αίσθημα βάρους στον σπλήνα, **σπληνομεγαλία**
- **Αναιμία** ποικίλης βαρύτητας και αιτιολογίας
- **Θρομβοπενία** (+/- αιμορραγικές εκδηλώσεις)
- **Λεμφαδενοπάθεια**

Κλινικές εκδηλώσεις ΧΛΛ

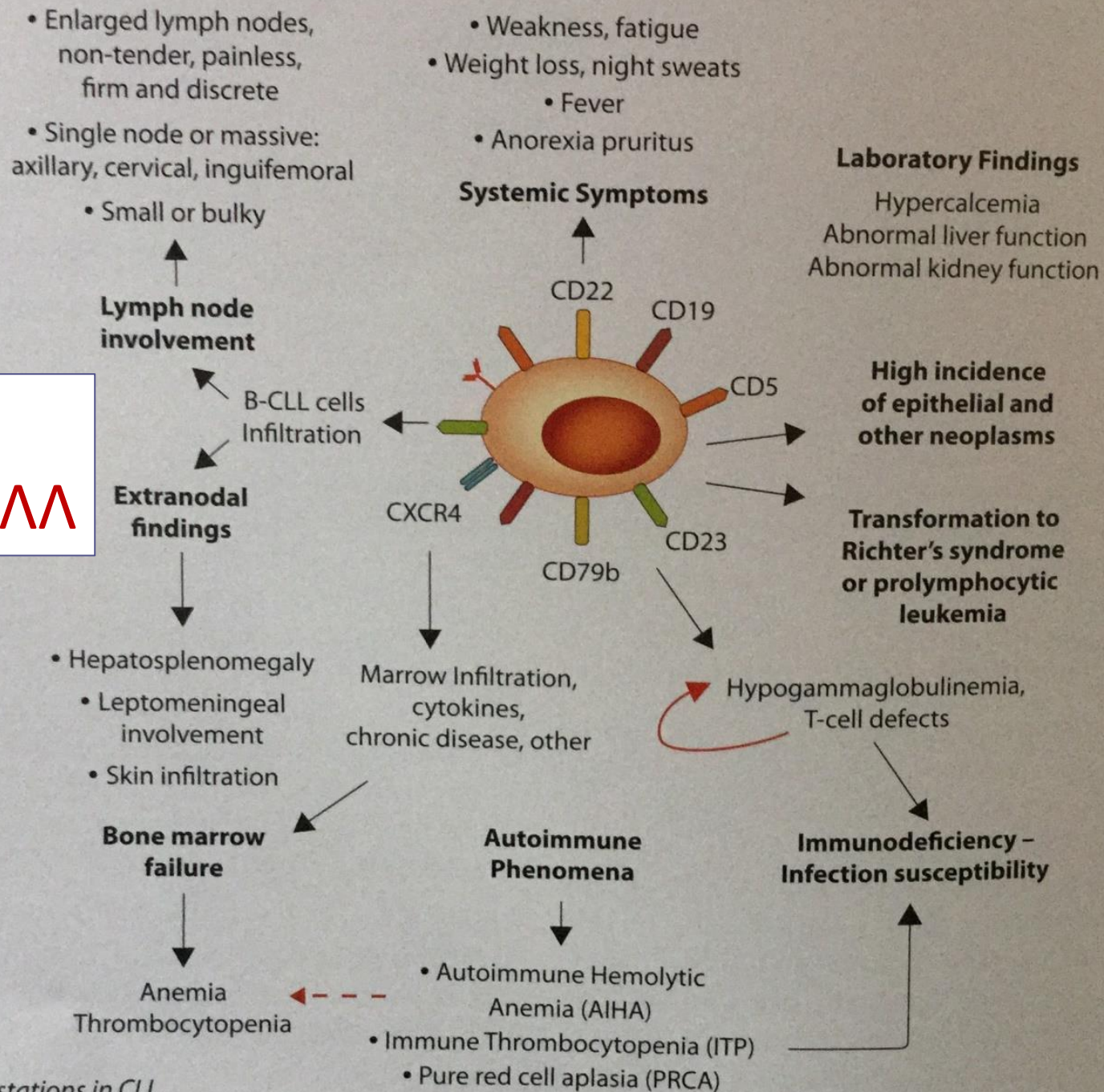


FIGURE 3:
Clinical manifestations in CLL.

Ενδείξεις έναρξης θεραπείας στην ΧΛΛ

- **Β συμπτώματα:** Κόπωση, πυρετός, εφιδρώσεις, απώλεια βάρους
- Συμπτωματική **αναιμία ή θρομβοπενία**
- **Προχωρημένο στάδιο** στη διάγνωση
- Προοδευτική αύξηση του μεγέθους **λεμφαδένων** (+/- συνοδά σημεία απόφραξης)
- Προοδευτική αύξηση του μεγέθους **ήπατος, σπληνός**
- Ταχύς **χρόνος διπλασιασμού** τών λεμφοκυττάρων (διπλασιασμός σε χρόνο < 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, δεοξυκομοφορμισίνη)
- 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
- Νεότερα φάρμακα: **Ibrutinib**, **Idelalisib** (αναστολείς κινασών)
» » **Venetoclax** (αναστολέας bcl-2)
- Αλλογενής μεταμόσχευση (σε ελάχιστες περιπτώσεις νεότερων ασθενών)

Νεότερα φάρμακα

- **Idelalisib**: αναστολέας της δ-ισομορφής της φωσφοινοσιτιδολ-3-κινάσης
- Χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αντι-CD20
- Ανταπόκριση σε ασθενείς με p53 μετάλλαξη
- **Ibrutinib** : αναστολέας Bruton κινάσης
- **Venetoclax**: αναστολέας bcl-2

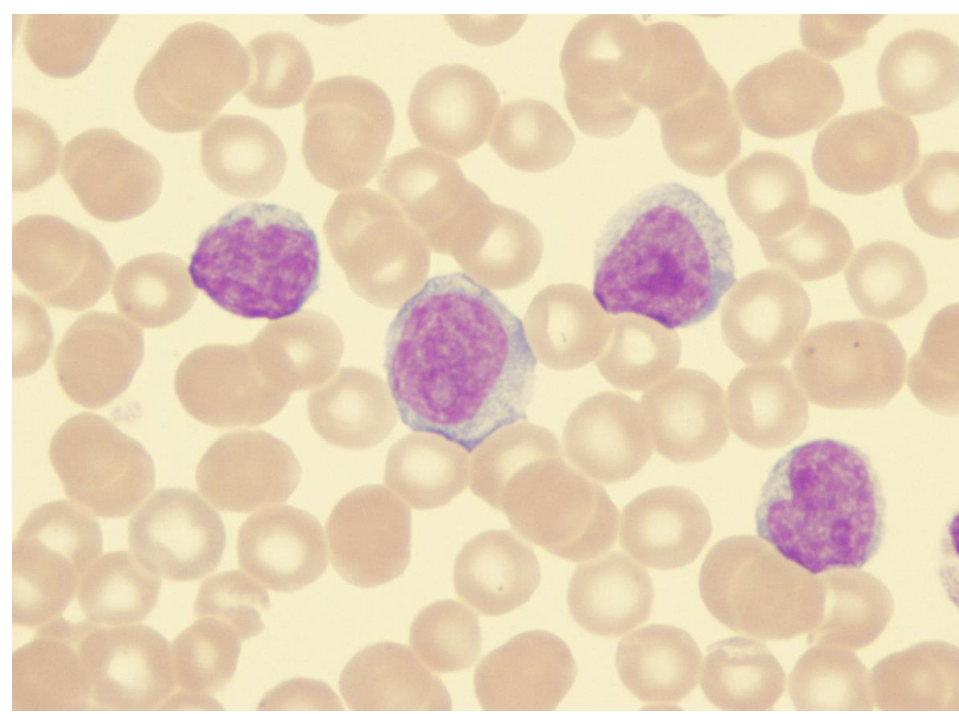
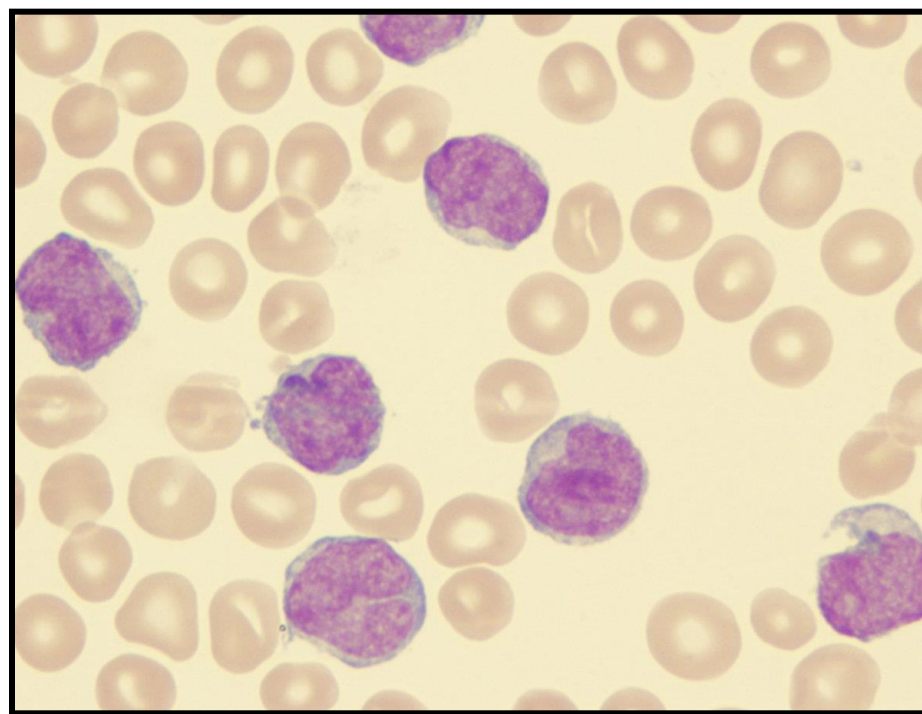
Επιπλοκές της νόσου

- Ευαισθησία σε **λοιμώξεις**
- **Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία** (5-10% των περιπτώσεων-είτε ως πρώτη εκδήλωση είτε σε προχωρημένη νόσο)
- Εξέλιξη σε λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα (**σύνδρομο Richter**) 2-15% των περιπτώσεων

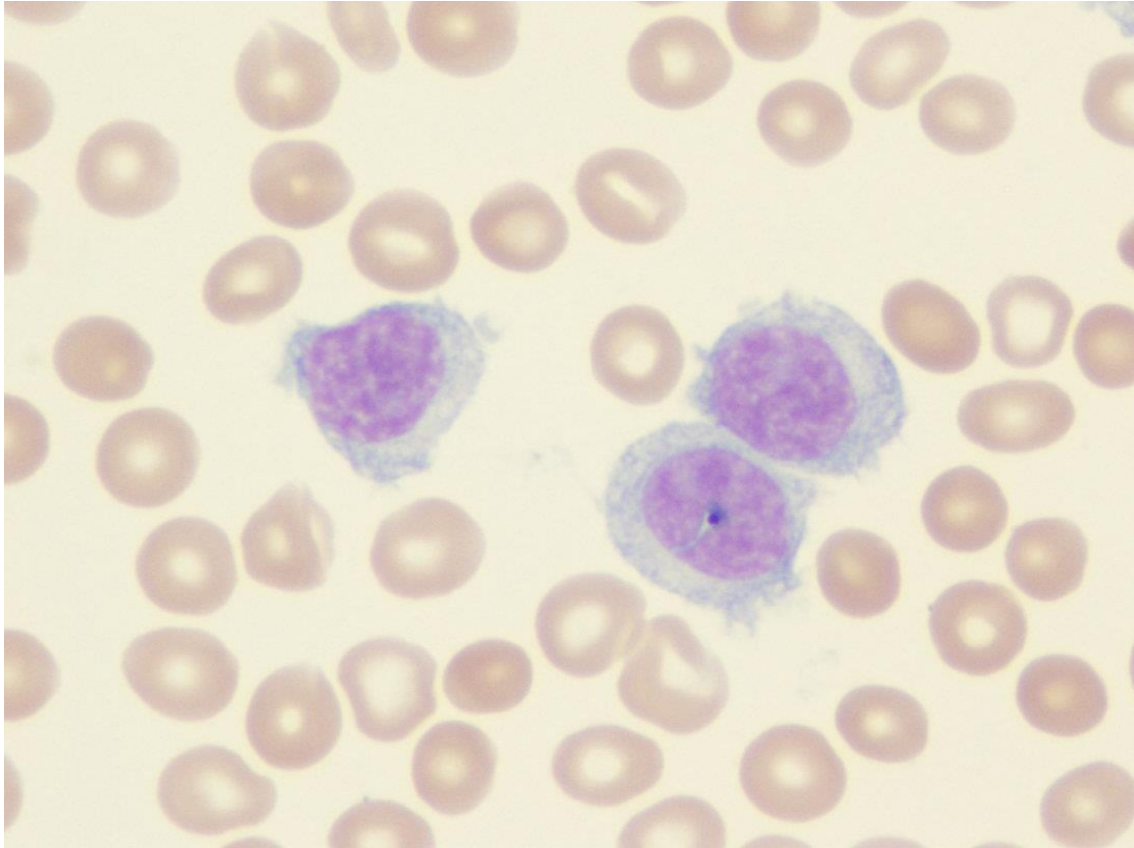
Προλεμφοκυτταρική λευχαιμία

- 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)



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

Ανοσοφαινότυπος

CD103++

CD22+

CD11c+, CD25+

FMC7+

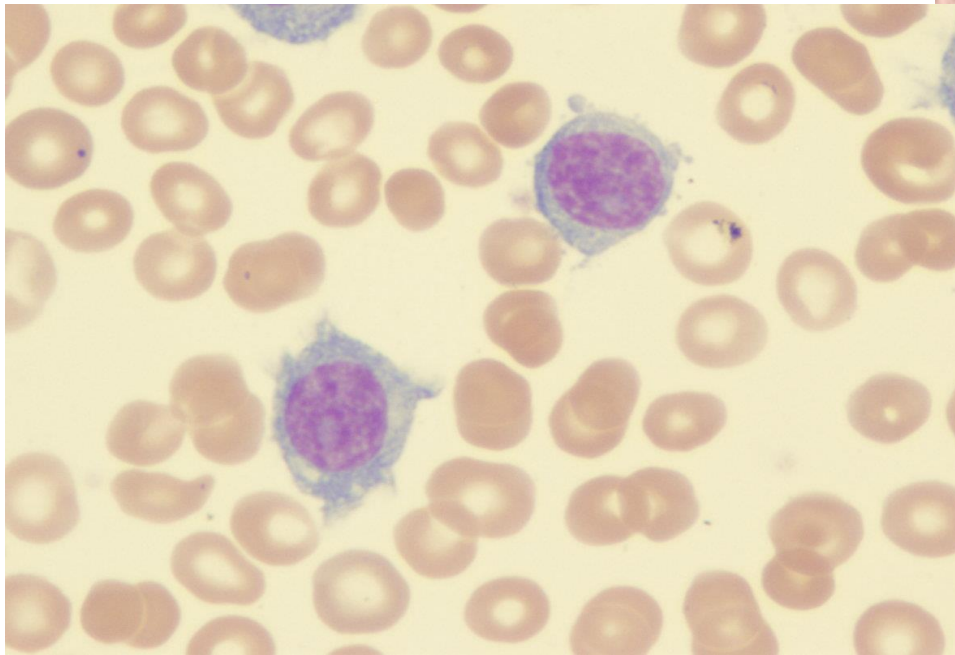
CD19+, CD20+,

CD79a+, CD79b-

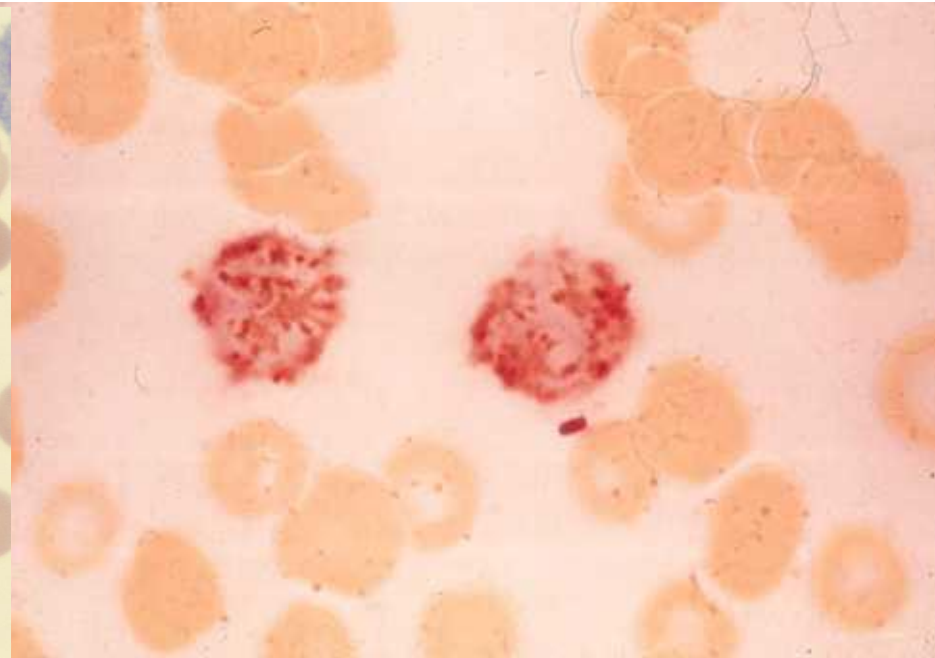
s-IgG, IgM, IgD, IgA

Χαρακτηριστικό λεμφοκύτταρο με προσεκβολές

Λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων



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



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

Λευχαιμία εκ Τριχωτών Κυττάρων: Θεραπεία

- Θεραπεία εκλογής- πρώτης γραμμής:

Cladribine (2CDA, Leustatin)

Pentostatin (Nipent)

Μελέτες με προσθήκη Rituximab – ως συντήρηση, ή σε σχήματα 2^{ης} γραμμής.

Παλαιότερες θεραπείες (Σπληνεκτομή, Interferon) δέν έχουν πλέον θέση