

ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

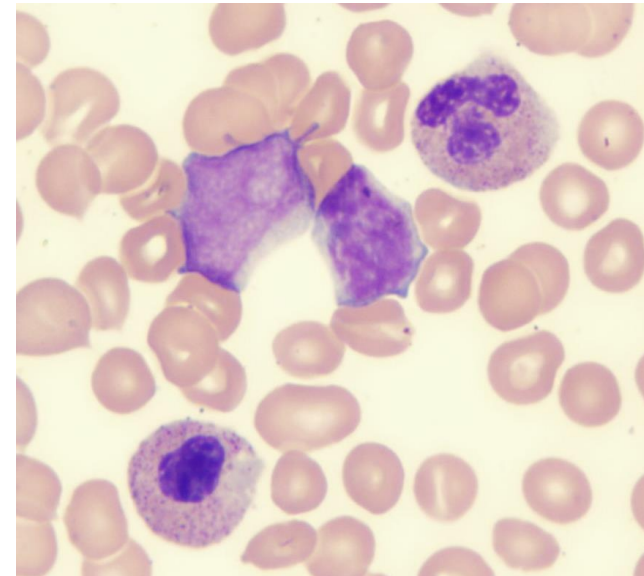


**Απαρτιωμένη διδασκαλία
στην Αιματολογία**

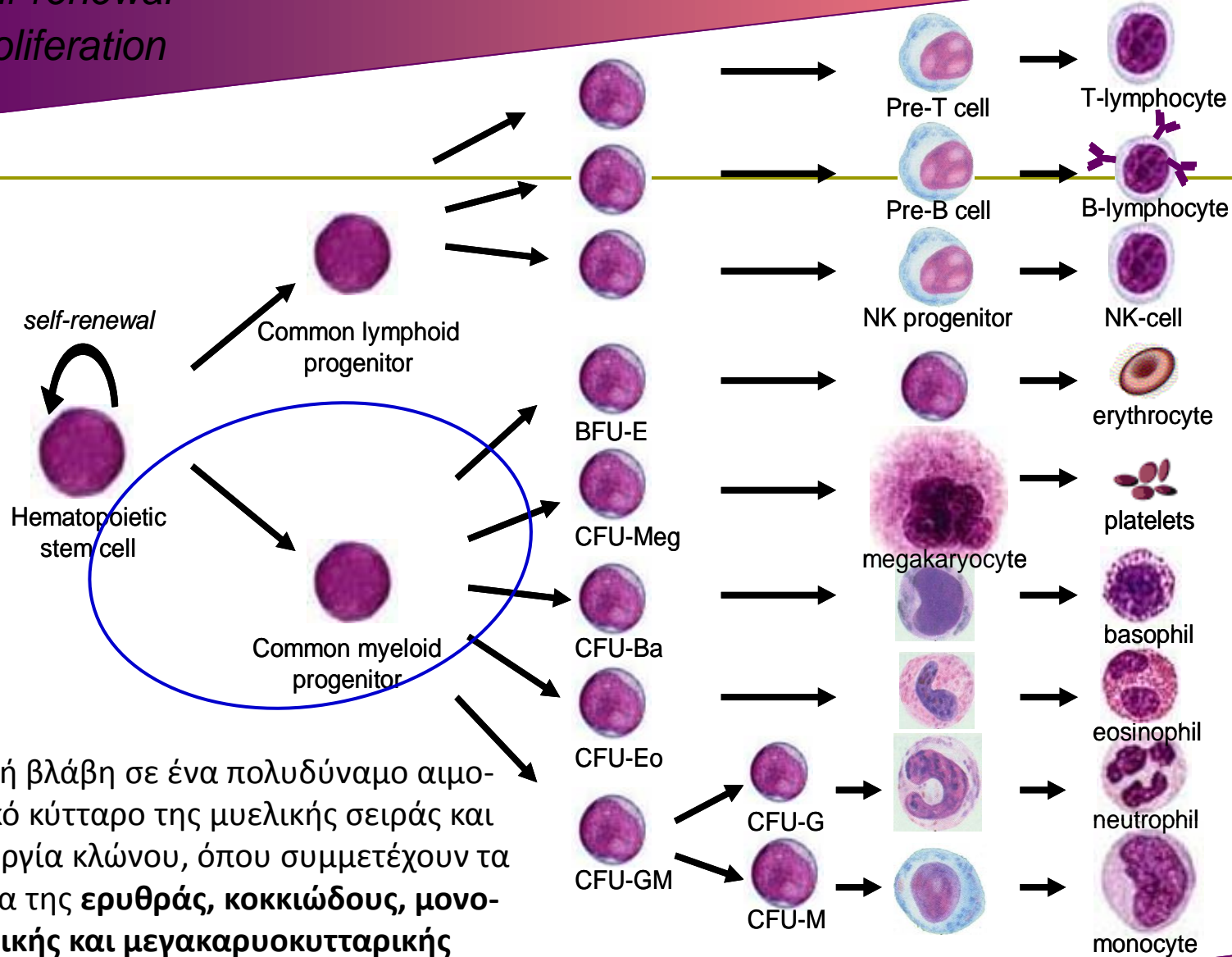
Ορισμός ΜΔΣ: Ομάδα κλωνικών νεοπλασματικών διαταραχών του πολυδύναμου αιμοποιητικού κυττάρου

Σύνδρομα με μεγάλη κλινική και αιματολογική ετερογένεια, που οφείλονται σε διαταραχές του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου με χαρακτηριστικά:

- Μη αποδοτική αιμοποίηση
- Κυτταροπενίες στο περιφερικό αίμα
- Μορφολογική δυσπλασία μιάς ή περισσότερων σειρών
- Ποικίλο ποσοστό βλαστών στον μυελό
- Κυτταρογενετικές ανωμαλίες σε ένα σημαντικό ποσοστό
- Ποικίλες ανοσολογικές διαταραχές
- Ποικίλη πρόγνωση
- Συχνότερη εξέλιξη σε οξεία λευχαιμία



*self-renewal
proliferation*



Γενετική βλάβη σε ένα πολυδύναμο αιμοποιητικό κύτταρο της μυελικής σειράς και δημιουργία κλώνου, όπου συμμετέχουν τα κύτταρα της **ερυθράς, κοκκιώδους, μονοκυτταρικής και μεγακαρυοκυτταρικής** σειράς, σπάνια συμμετέχουν και τα Β-λεμφοκύτταρα και ουδέποτε τα Τ-λεμφοκύτταρα

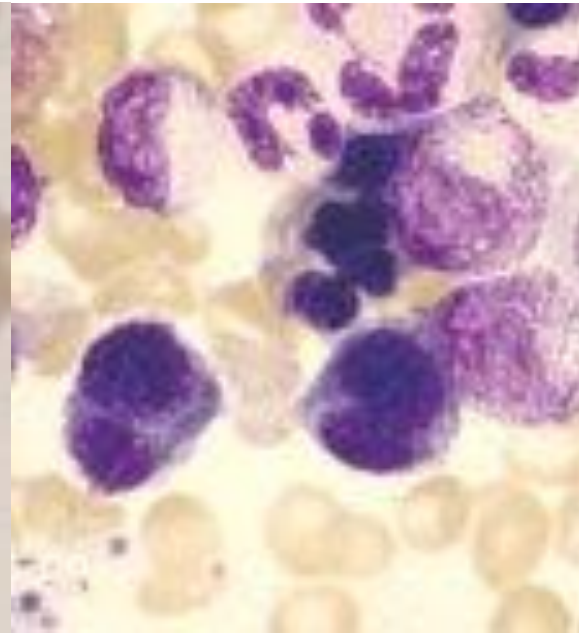
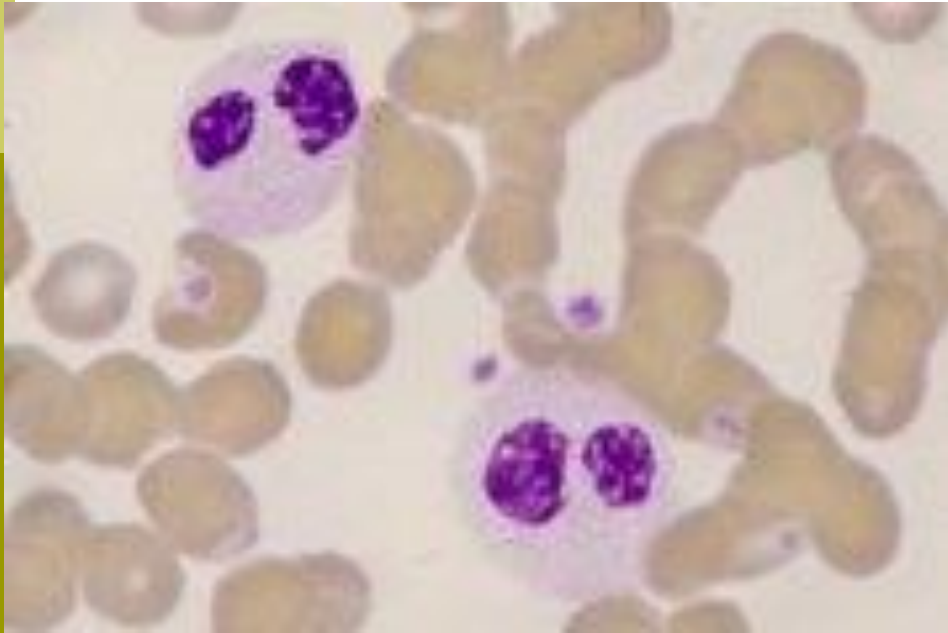
*commitment
differentiation*

Πρωτοπαθή (de novo)

Δευτεροπαθή

- ❖ Η μεγάλη πλειοψηφία: πρωτοπαθή ή ιδιοπαθή
- ❖ Περιστασιακά: οικογενή ή συνοδά άλλου αιματολογικού νοσήματος

- ❖ Μετά από θεραπεία για προηγούμενα νεοπλασία
- ❖ Μετά από έκθεση σε περιβαλλοντικούς μυελοτοξικούς παράγοντες

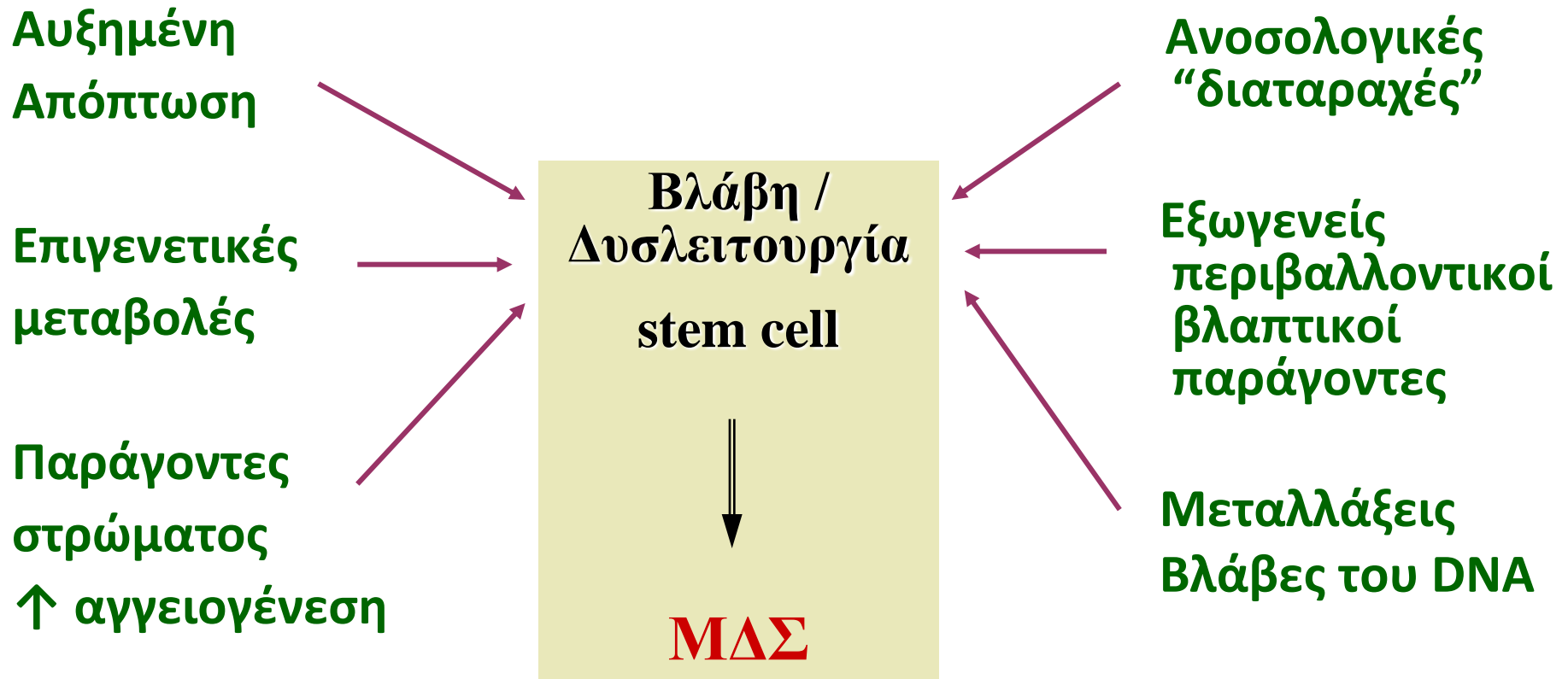


Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα

Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά

- Γενική επίπτωση: 5-6 νέες περιπτώσεις /100000 πληθυσμού ετησίως
- Συχνότερα στους άνδρες 1.5-2:1
- Σε άτομα >60 ετών: 70 νέες περιπτώσεις / 100000 πληθυσμού ετησίως
- Σε άτομα >70 ετών: 2-5 νέες περιπτώσεις / 1000 άτομα ετησίως
- **Νόσος πιο συχνή από την οξεία λευχαιμία**
- Πιθανή σχέση με το κάπνισμα (σχετικός κίνδυνος 1.5-2)
- Η συχνότητά τους αυξάνεται τα τελευταία χρόνια
- **Σαφής σχέση με την ιονίζουσα ακτινοβολία και περιβαλλοντικούς μεταλλαξιογόνους παράγοντες**
- Αυξημένη επίπτωση σε ορισμένα επαγγέλματα
- **Η πραγματική επίπτωση δεν μπορεί ακριβώς να αξιολογηθεί λόγω σημαντικού αριθμού ήπιων ασυμπτωματικών περιπτώσεων, που διαγιγνώσκονται κατά την φάση εκτροπής σε οξεία λευχαιμία**

Παθοφυσιολογία των ΜΔΣ αδρά

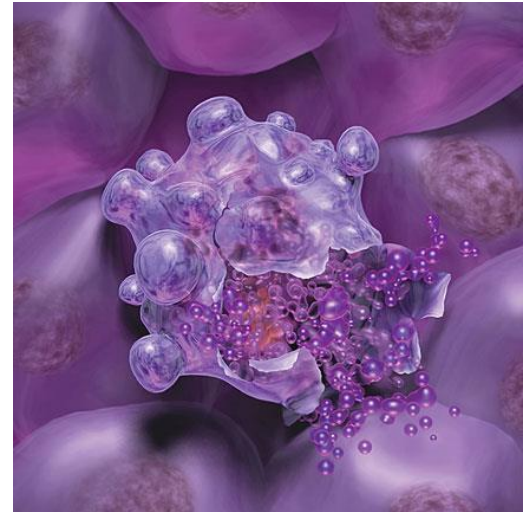


Ο ρόλος της απόπτωσης στην παθογένεια των ΜΔΣ

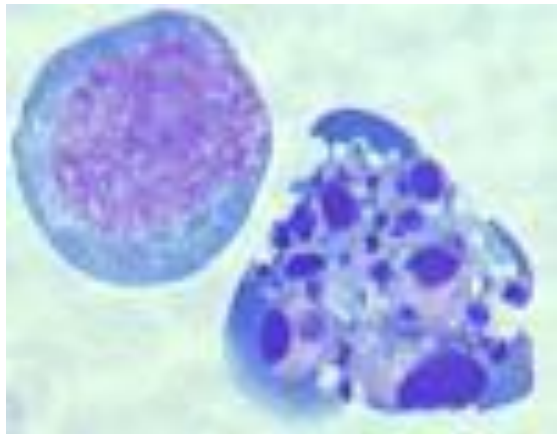
Ενδοκυτταρικά – εξωκυτταρικά ερεθίσματα σηματοδότησης έναρξης απόπτωσης

Η αυξημένη απόπτωση του
δυσπλαστικού κλώνου μπορεί
να είναι αμυντικός μηχανισμός
για την εξάπλωση του κλώνου

Αποπτωτική διαδικασία



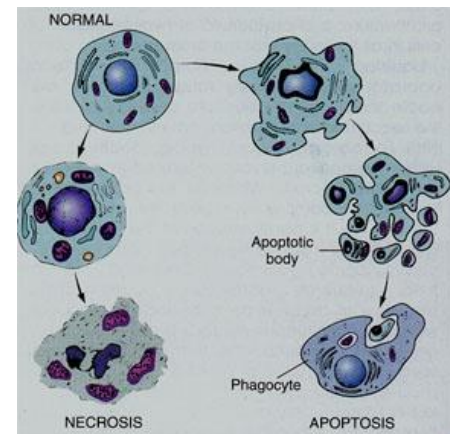
Μορφολογικές
μεταβολές



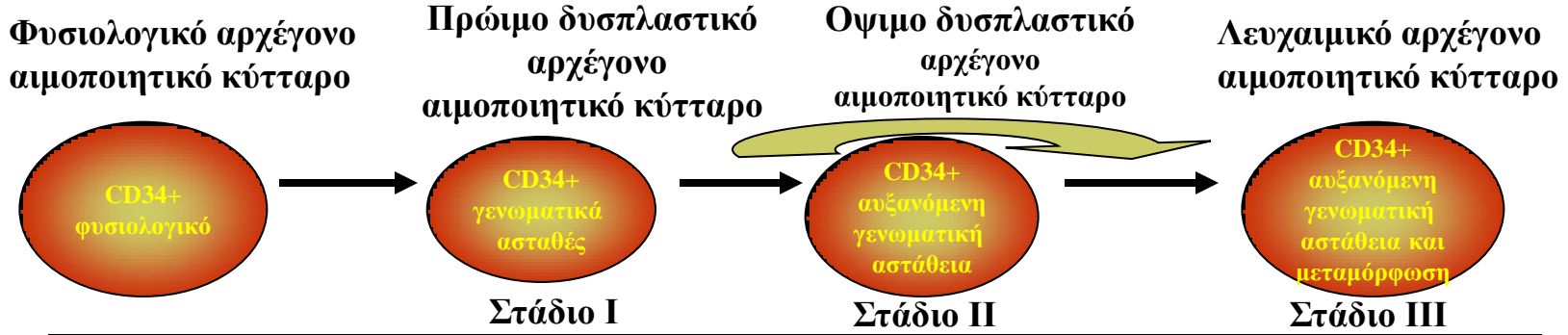
Κατάτμηση
DNA

Πρωτεόλυση

Μεταβολές κυττα-
ρικής μεμβράνης



Οι πιθανές κυτταρικές και γενετικές μεταβολές που εμφανίζονται κατά την εξέλιξη στα Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα



Γεγονότα γενωματικής αστάθειας

Μεταβολές επιδιόρθωσης του DNA

Χρωμοσωμικά
συμβάματα

Υπομικροσκοπικές
διάμεσες ελλείψεις

Κυτταρογενετικά ορατές
διάμεσες ελλείψεις
Απώλεια ολόκληρων, χρωμοσωμάτων, π.χ. 5, 7, τρισωμίες

Πολύπλοκες χρωμοσωμικές
ανωμαλίες

Κυτταρικά συμβάματα

πολλαπλασιασμός

απόπτωση

διαφοροποίηση

Παθογένεια ΜΔΣ (1)

- ❖ **Εμφάνιση γενετικής βλάβης** σε ένα αρχέγονο / προγονικό αιμοποιητικό κύτταρο του μυελού. Η βλάβη μπορεί να είναι απότοκος διαταραχής **ενδογενών κυτταρικών μηχανισμών** αλλά και **εξωγενών**, όπως φαρμάκων ή ακτινοβολίας. Δημιουργία προϋποθέσεων ανάπτυξης κυτταρικού κλώνου.
- ❖ Αντίδραση του **ανοσολογικού συστήματος** με δημιουργία στο επίπεδο του μυελού προ-αποπτωτικού περιβάλλοντος. Προσπάθεια εξάλειψης των γενετικά διαταραγμένων κυττάρων. Συμμετοχή T-κυττάρων, μακροφάγων και δενδριτικών κυττάρων στην αντίδραση.

Παθογένεια ΜΔΣ (2)

- ❖ Δημιουργία **προ-αποπτωτικού περιβάλλοντος** στον μυελό, είτε σαν αποτέλεσμα **ενεργοποίησης του ανοσολογικού συστήματος**, είτε σαν συνέπεια **ενδογενούς διαταραχής**, π.χ. λόγω **μεταλλάξεων μιτοχονδριακών γονιδίων**, που καθιστούν το κύτταρο ευαίσθητο στο οξειδωτικό stress.
- ❖ **Επιπρόσθετες βλάβες του γενετικού υλικού**, απότοκες του προ-αποπτωτικού μυελικού περιβάλλοντος δημιουργούν πλεονέκτημα ανάπτυξης των γενετικά διαταραγμένων κυττάρων και προϋποθέσεις δημιουργίας κλωνικού πληθυσμού.

Παθογένεια ΜΔΣ (3)

- ❖ **Διαφυγή του κυτταρικού κλώνου από την ανοσολογική αντίδραση** με την ανάπτυξη “αντοχής” στην απόπτωση. Δεν συμβαίνει το ίδιο με τα φυσιολογικά αιμοποιητικά κύτταρα, που εξακολουθούν να είναι ευαίσθητα στο προ-αποπτωτικό περιβάλλον του μυελού. => **επέκταση του κλώνου**
- ❖ **Νέα γενετική διαταραχή** σε κύτταρο του κλώνου ανθεκτικό στην απόπτωση δημιουργεί υπο-κλώνο με πλεονέκτημα ανάπτυξης και η νόσος μεταπίπτει σε **οξεία λευχαιμία**

Παθογένεια ΜΔΣ (4)

Διαταραχές του spliceosome και αναστολή διαφοροποίησης



RNA Splicing.mp4

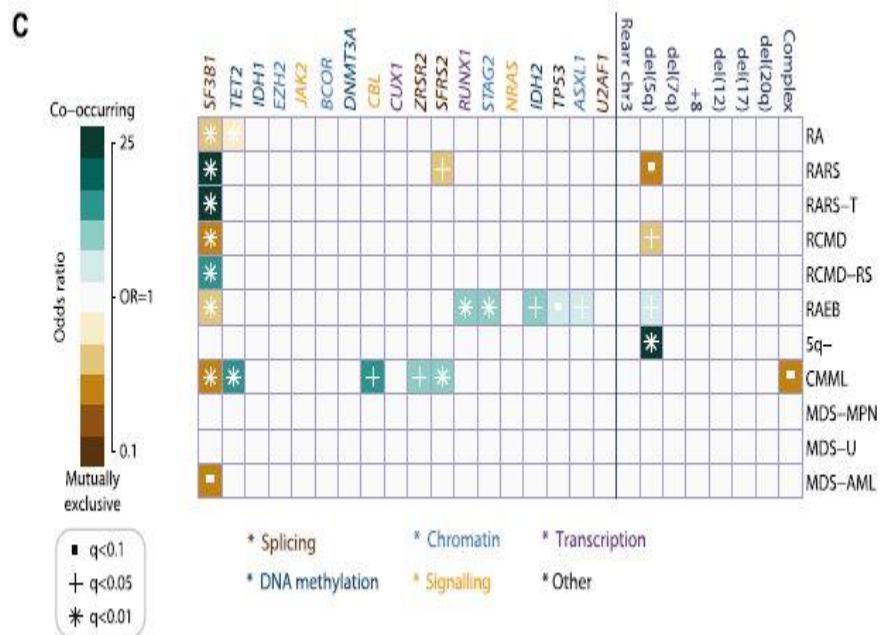
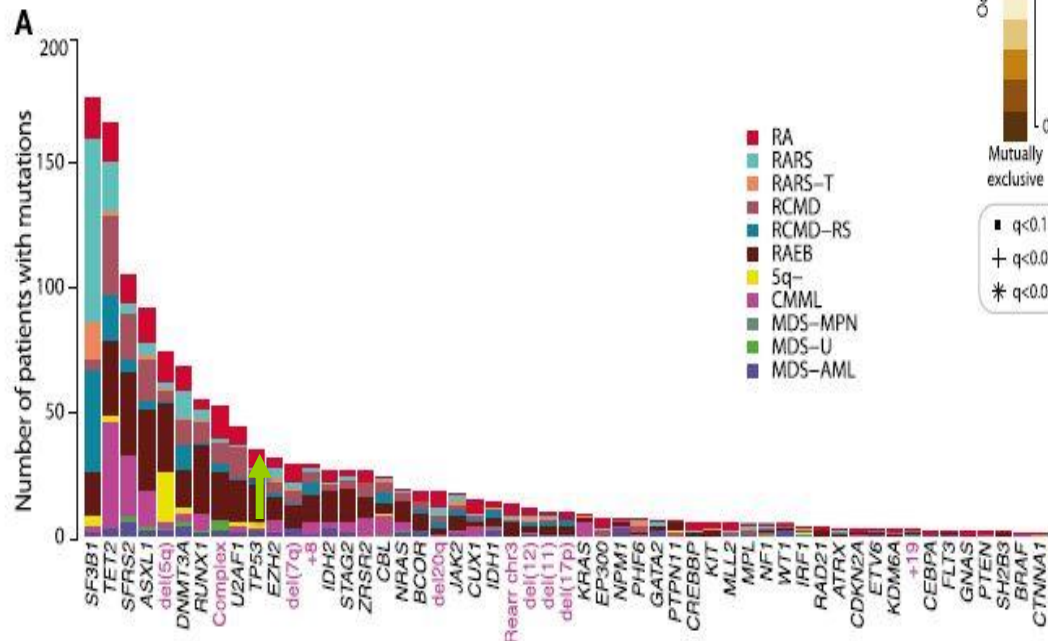
Μεταλλάξεις του SF3B1 και δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες

- Splicing Factor 3b1 – 24%, SFRS2
- TET2 (μεταβολίζει τη μεθυλκυτοσίνη) -23%

Μόνο **4 γονίδια** βρέθηκαν σε >10% των ασθενών

3 βρέθηκαν σε 5-10% των ασθενών

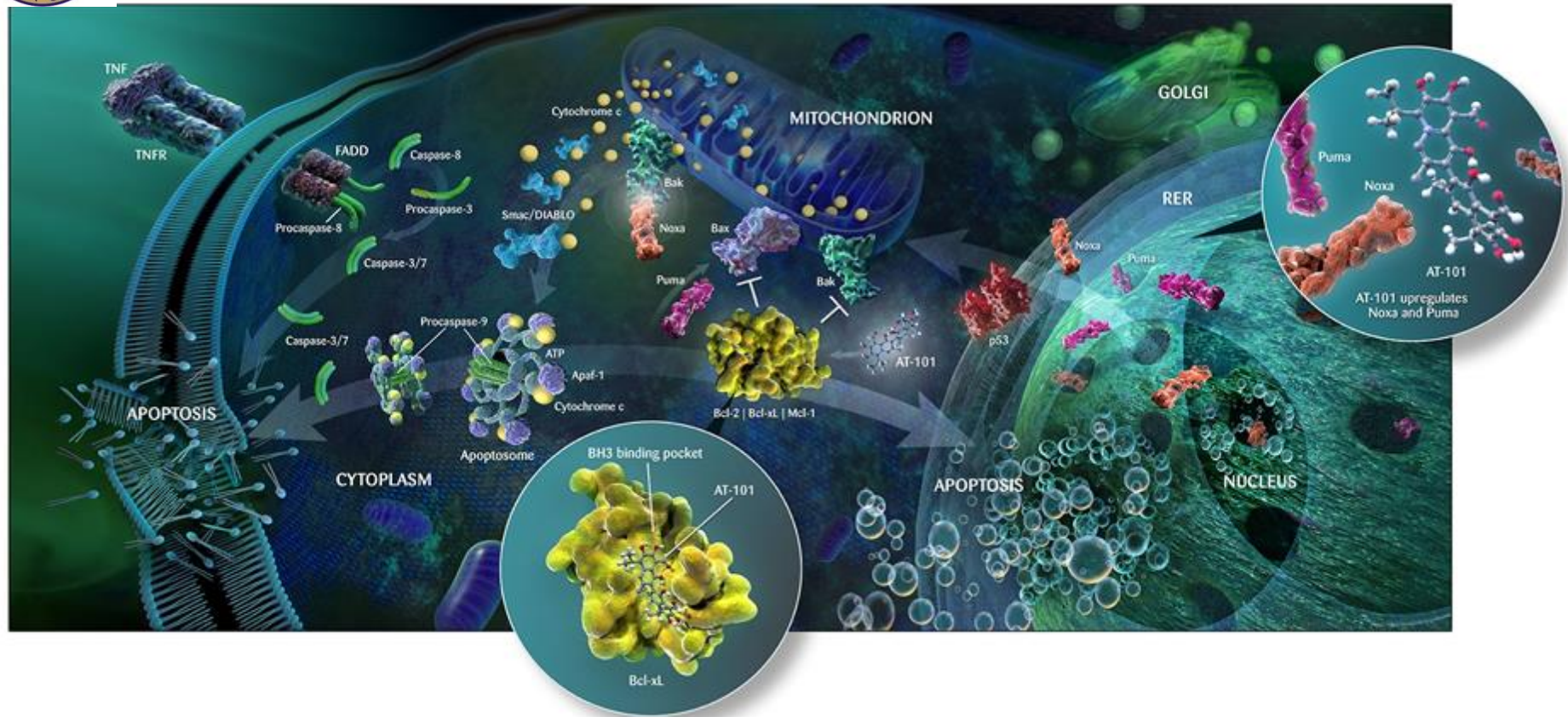
36 βρέθηκαν σε < 5% των ασθενών



Συσχέτιση SF3B1 με RARS, RARS-T



The “protective” role of apoptosis in cancer



- ❑ Apoptosis is a defensive mechanism against tumor growth
- ❑ It can be triggered by either extrinsic or intrinsic signals
- ❑ To be initiated, a mandatory prerequisite is the adequacy of various sensor mechanisms
- ❑ **Tumor cells may inactivate these mechanisms to evade apoptosis and survive**

Διαφορές μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων και οξείας μυελογενούς λευχαιμίας

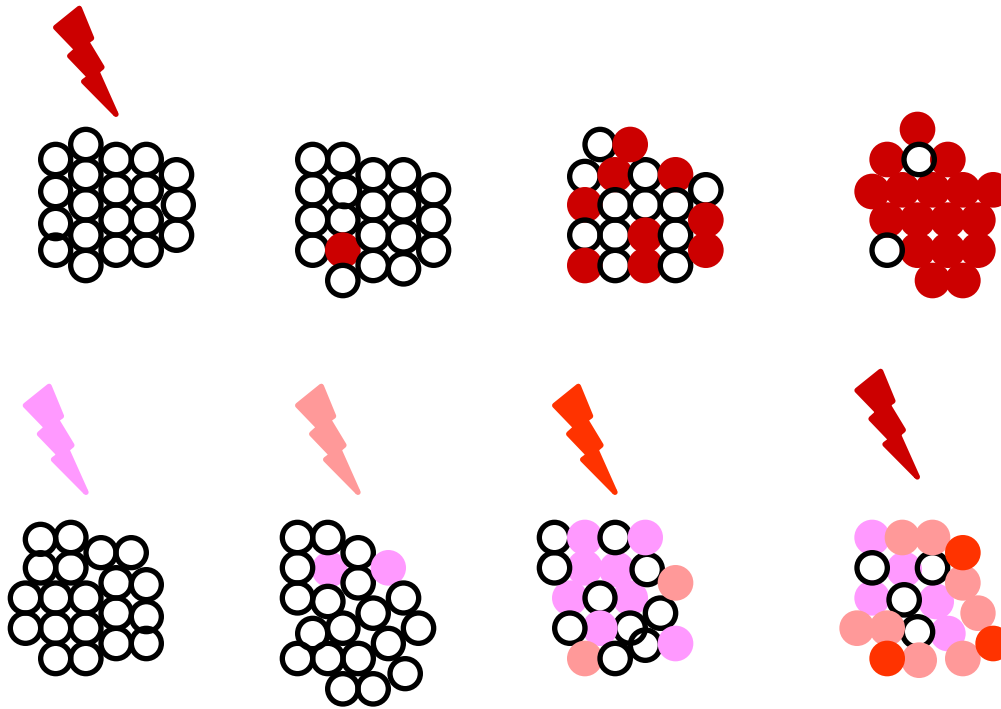
ΜΔΣ

- ❖ Διαδοχικές μεταλλάξεις στο γονιδίωμα
- ❖ Αρχικά προέχει το στοιχείο της απόπτωσης στον μυελό =>
- ❖ Μη αποδοτική αιμοποίηση και κυτταροπενίες στο περιφερικό αίμα
- ❖ Μικρός επηρεασμός της κυτταρικής ωρίμανσης και διαφοροποίησης
- ❖ Ενίοτε ανοσολογική αντίδραση εναντίον του δυσπλ. κλώνου
- ❖ Πλεονέκτημα ανάπτυξης σε βάρος των μη κλωνικών αιμοποιητικών κυττάρων

ΟΜΛ

- ❖ Ταχεία εξέλιξη της αρχικής βλάβης στο DNA με επιπρόσθετα γενετικά γεγονότα
- ❖ Η απόπτωση είναι ανεπαρκής και προέχει το στοιχείο της κυτταρικής αύξησης
- ❖ Πλήρης αναστολή ωρίμανσης και διαφοροποίησης
- ❖ Κατάργηση / εξασθένιση της ανοσολογικής αντίδρασης εναντίον του κλώνου
- ❖ Σταδιακή αύξηση βλαστικού πληθυσμού

Παθογενετικές διαφορές μεταξύ μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων και οξείας μυελογενούς λευχαιμίας



- Στην ΟΜΛ τα μοριακά γεγονότα εμφανίζονται ταχέως ή απότομα, η υποκλωνική κυτταρική ετερογένεια είναι μικρότερη και διατηρούνται συνήθως και μη κλωνικά (φυσιολογικά) stem cells

- Στα ΜΔΣ τα μοριακά γεγονότα εμφανίζονται σταδιακά και δημιουργούνται πολλοί κλωνικοί κυτταρικοί πληθυσμοί, σταδιακά εξελισσόμενοι και μπορεί να μην υπάρχουν καθόλου απολύτως φυσιολογικά stem-cells

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ (1)

- **Αναιμία ± άλλες κυτταροπενίες**
- **Εμφάνιση ή επιβάρυνση προϋπάρχουσας καρδιακής ανεπάρκειας**
- **Λοιμώξεις (10% των ασθενών πρώτη εκδήλωση)**
- **Αιμορραγικές εκδηλώσεις**
- **Κλινικές εκδηλώσεις ενδεικτικές ανοσολογικών διαταραχών:**

- **Φλεγμονώδη νοσήματα**
- **Αυτοάνοσες εκδηλώσεις - αγγειίτιδες**
- **Κακοήθειες λεμφικού ιστού**

ΜΔΣ παιδικής ηλικίας

- ✓ **Συνήθως προηγείται γενετική ανωμαλία (π.χ. σ. Down)**
- ✓ **Συχνότερη συνύπαρξη κυτταρογενετικών ανωμαλιών**
- ✓ **Προχωρημένο στάδιο**



**Δερματική λευκοκυττοκλαστική αγγειίτις (σύνδ. Sweet)
που εμφανίζεται συχνά επί ασθενών με ΜΔΣ**



ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ (2)

Δεν υπάρχουν ειδικά συμπτώματα και φυσικά σημεία

Υποτροπιάζουσες **λοιμώξεις** – **αιμορραγικές εκδηλώσεις**

Φυσική εξέταση: συνήθως απουσία κλινικών ευρημάτων

Συχνότερα ωχρότητα δέρματος, επιβάρυνση καρδιακής λειτουργίας, δύσπνοια στην κόπωση, αιμορραγικές εκδηλώσεις

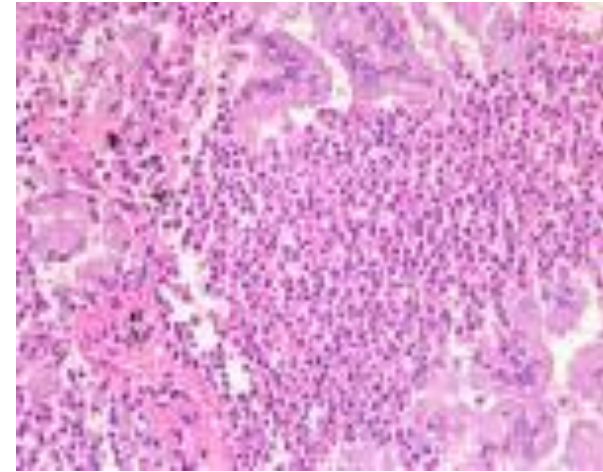


Πότε ο ιατρός θα πρέπει να υποπτευθεί το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο

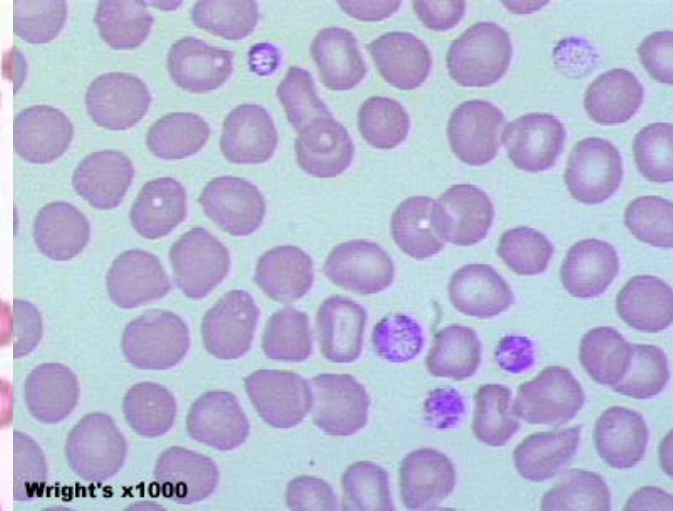
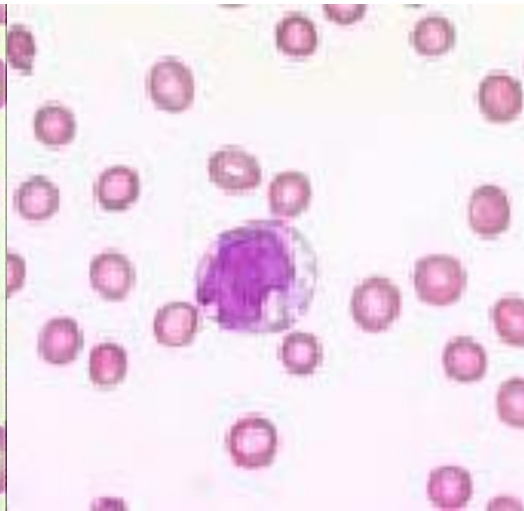
- ➔ Σε ασθενείς >65 ετών με ορθόχρωμη αναιμία που επιμένει
- ➔ Σε ασθενείς με μακροκυτταρική αναιμία, με ή χωρίς λευκοπενία και θρομβοπενία που επιμένουν και δεν μπορούν να αποδοθούν σε άλλη νόσο
- ➔ Σε ασθενείς οποιασδήποτε ηλικίας που εμφανίζουν δι- ή παγκυτταροπενία που επιμένει, απουσία άλλης γνωστής αιτίας
- ➔ Σε ασθενείς με προηγούμενη χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία για οποιοδήποτε νόσημα νεοπλασματικό ή μή
- ➔ Σε ασθενείς με συχνή (επαγγελματική) επαφή/έκθεση με μυελοτοξικούς παράγοντες (λουστραδόροι, επιπλοποιί, βενζινοπώλες, πιτόροι, μηχανικοί αυτοκινήτων, αγρότες κλπ)
- ➔ Σε ασθενείς που ανευρίσκονται μορφολογικές αλλοιώσεις στα κύτταρα του περιφερικού τους αίματος

Μορφολογικές αλλοιώσεις περιφερικού αίματος

- ✓ Ελλιπής κοκκίωση - λόβωση ουδετεροφίλων (Pelger-Huet), κύτταρα ακαθόριστης σειράς
- ✓ Μακροκυττάρωση, στοματοκυττάρωση, δίμορφος πληθυσμός
- ✓ Μεγάλα αιμοπετάλια πλημμελής κοκκίωση
- ✓ **Παράδοξο φαινόμενο:** κυτταροβριθής μυελός με περιφερική κυτταροπενία



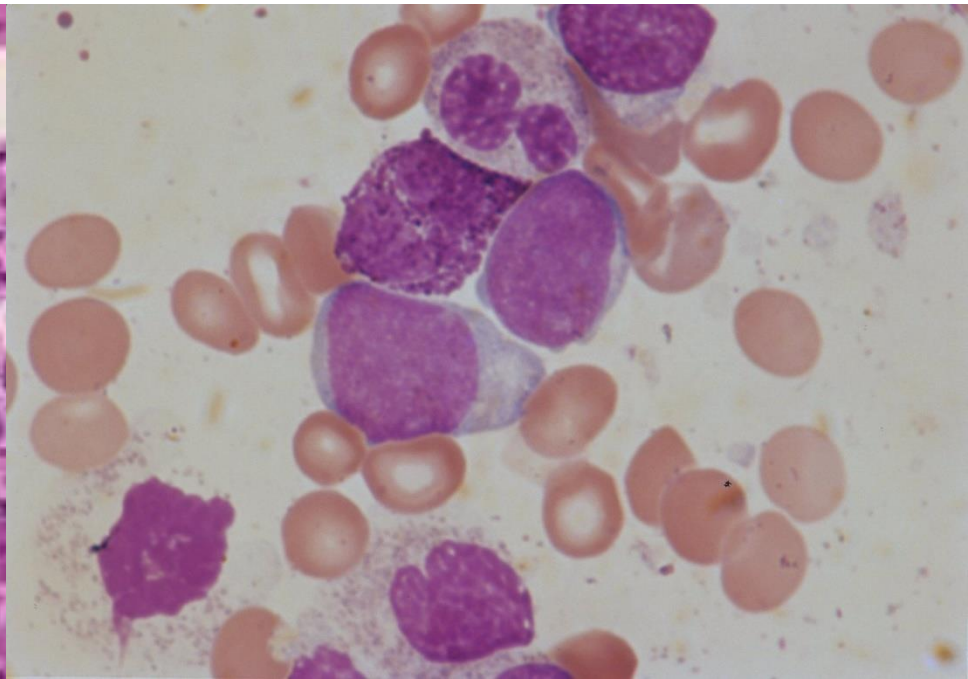
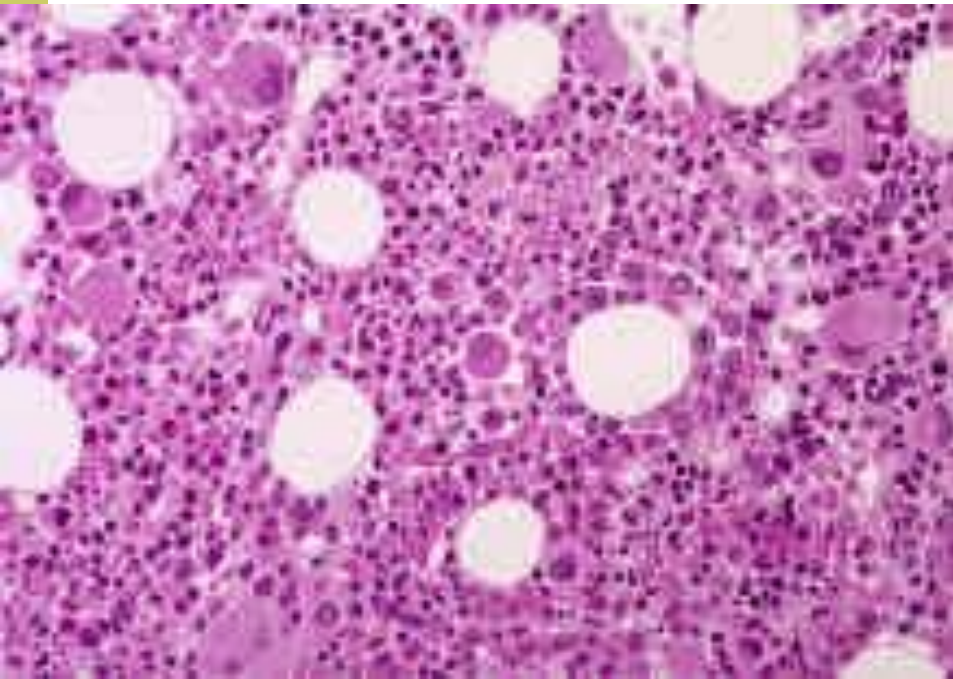
Wrights x1000



Wright's x1000

Πώς τίθεται η διάγνωση ενός ΜΔΣ?

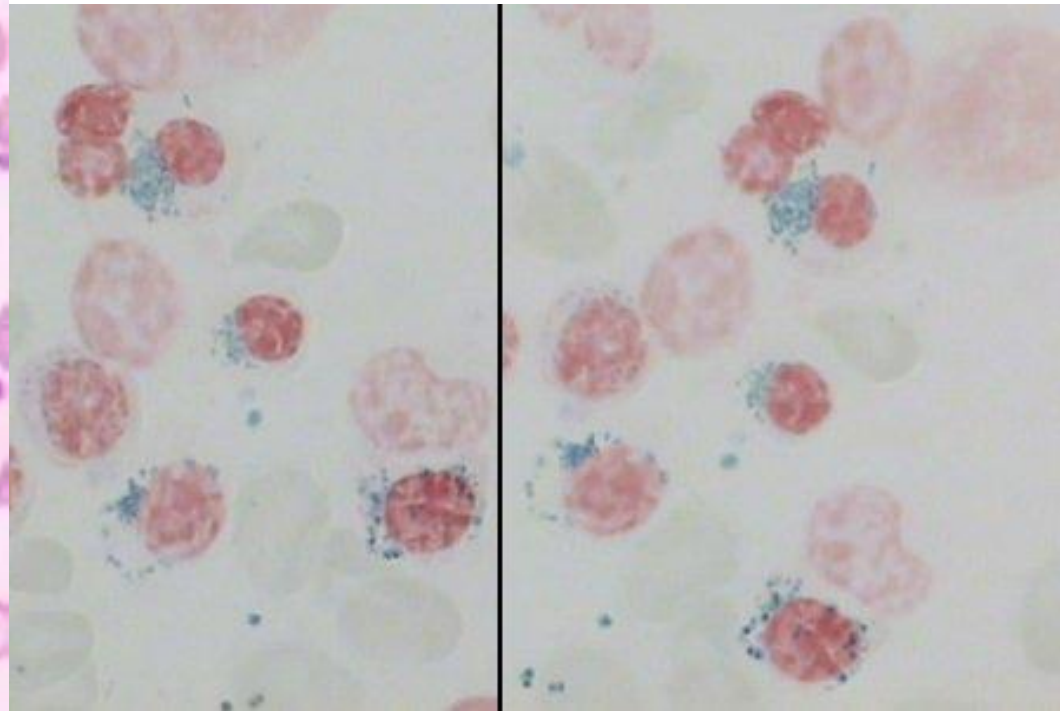
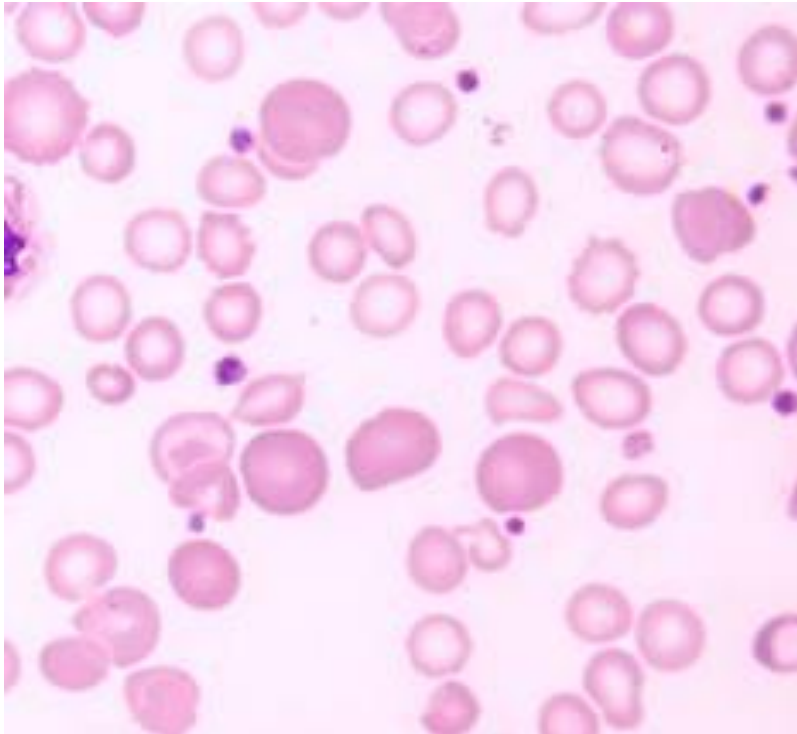
- Έστω και αν υπάρχει ισχυρή υποψία από το περιφερικό αίμα η διάγνωση θα τεθεί ασφαλώς μόνο με την εξέταση του μυελού.
- Εξέταση μυελού είναι απαραίτητη και για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου και θα πρέπει να επαναλαμβάνεται ανά τακτά διαστήματα ή όταν υπάρχουν ενδείξεις συνηγορητικές εκτροπής προς ΟΜΛ.



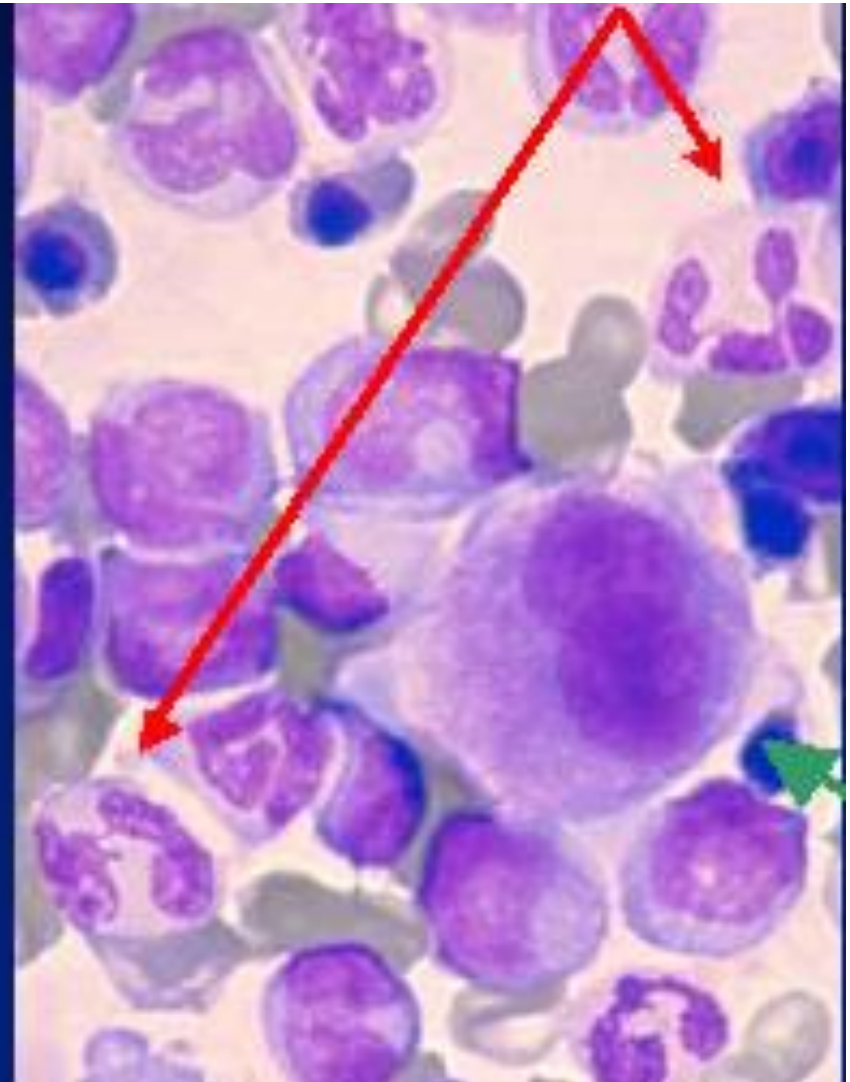
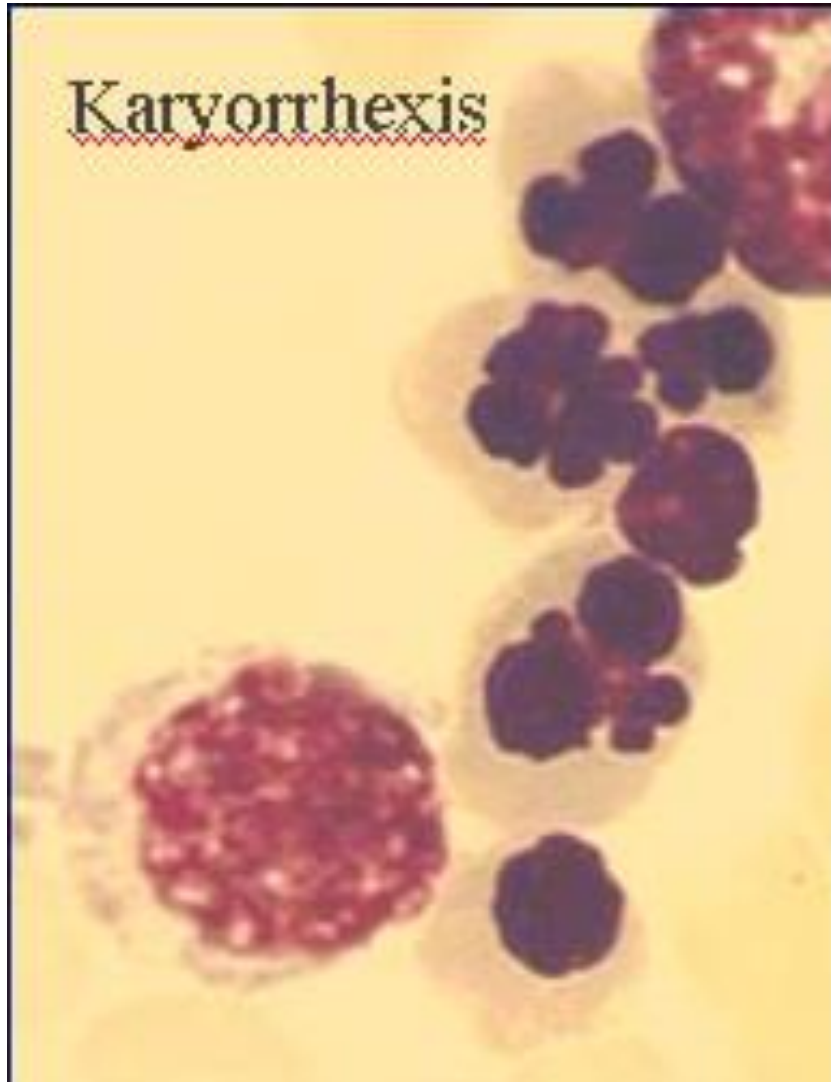
Ανθεκτική αναιμία με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες

Δίμορφος πληθυσμός
ερυθρών περιφερικού αίματος

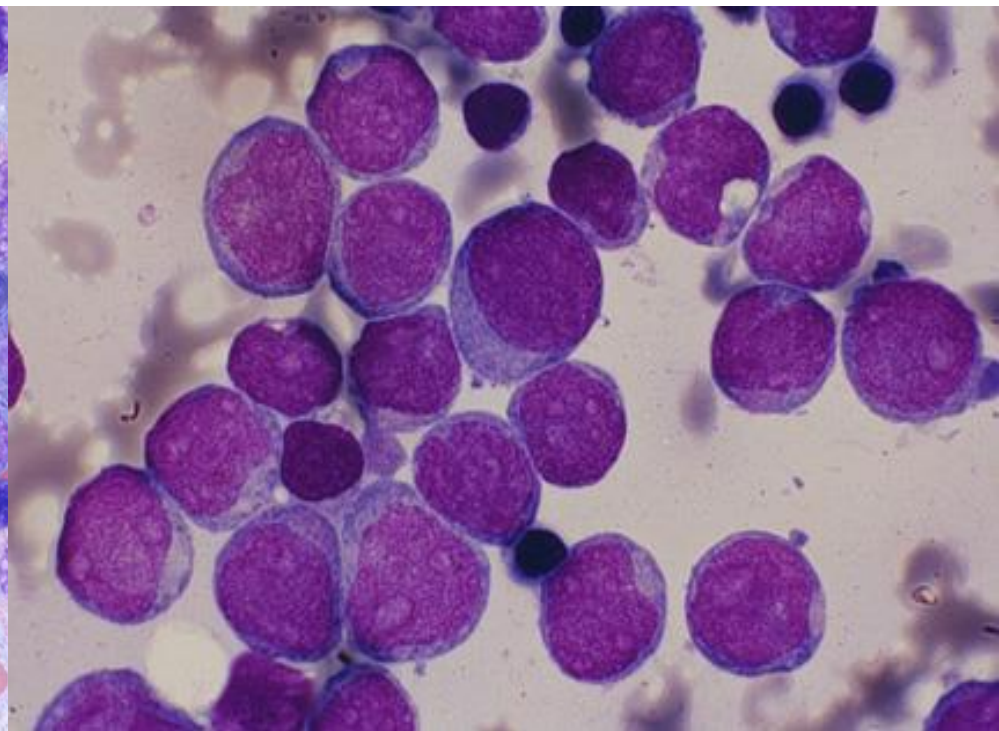
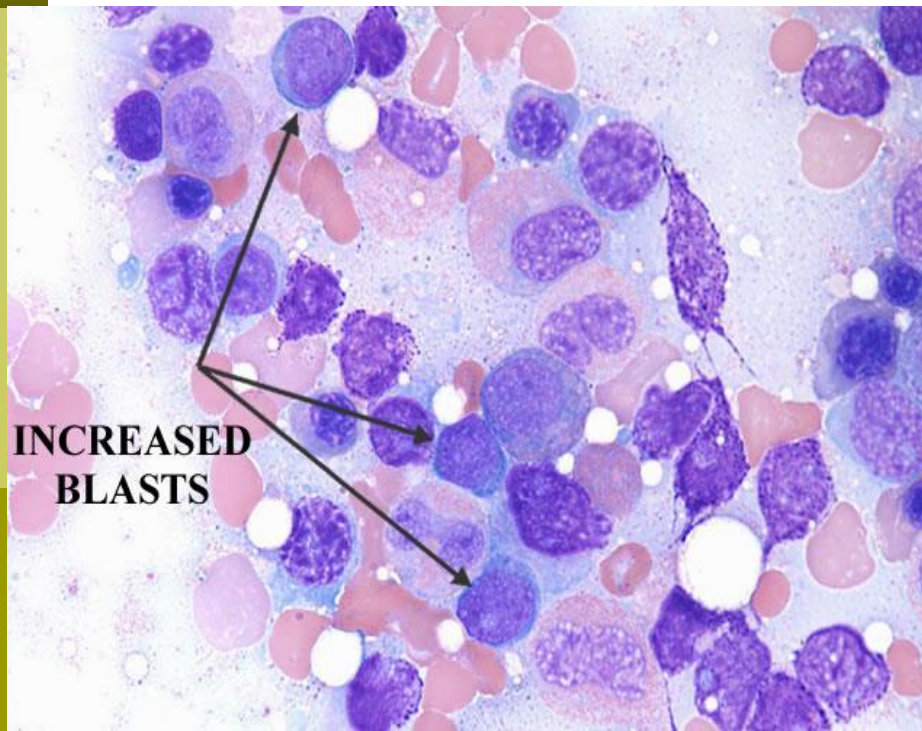
Δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες
μυελού



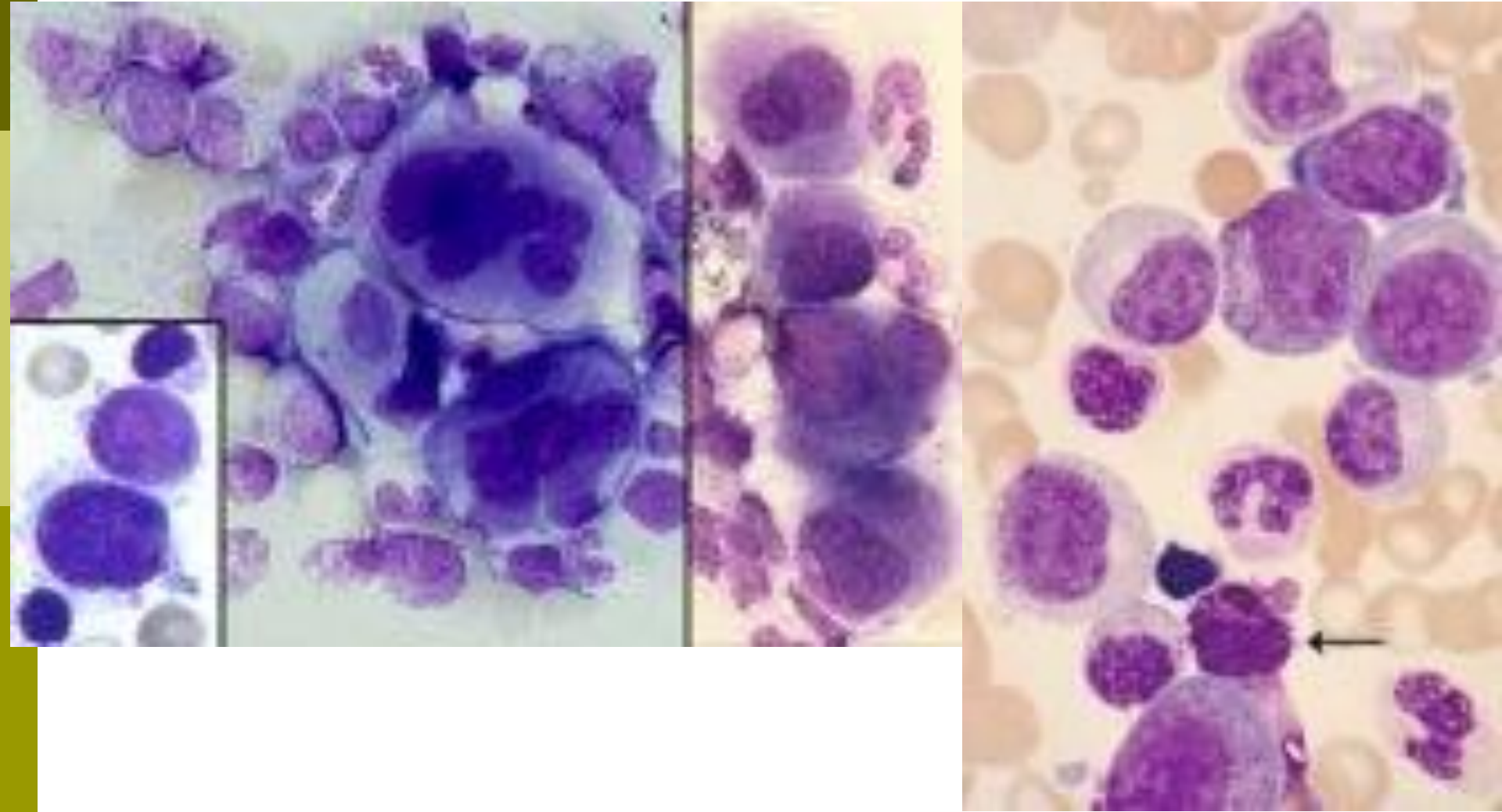
ΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΜΥΕΛΟ



Ευρήματα μυελού σε ΜΔΣ και ΟΜΔ



Μορφολογικά ευρήματα μυελού σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα



Διαφορική διάγνωση αναιμίας

- ◆ Μεγαλοβλαστική αναιμία από έλλειψη βιτ. B12 ή φυλλικού
- ◆ Αναιμία χρόνιας νόσου
- ◆ Δηλητηρίαση με βαρέα μέταλλα (π.χ. μολυβδίαση)
- ◆ Φαρμακευτική μυελική καταστολή
- ◆ Ιογενείς ή χρόνιες λοιμώξεις (HBV, HCV, Parvo-B19, CMV, HIV)
- ◆ Κίρρωση ήπατος
- ◆ Κοκκιωματώδεις νόσοι (φυματίωση, σαρκοείδωση, βρουκέλλωση)
- ◆ Υπερσπληνισμός
- ◆ Απλαστική αναιμία
- ◆ Παροξυντική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία
- ◆ Συγγενή σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας
- ◆ Μυελοϊνωση (πρωτοπαθής ή οξεία)

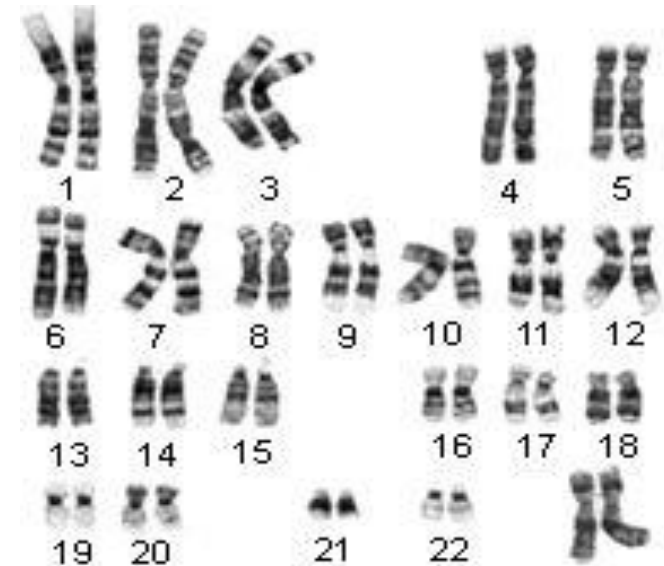
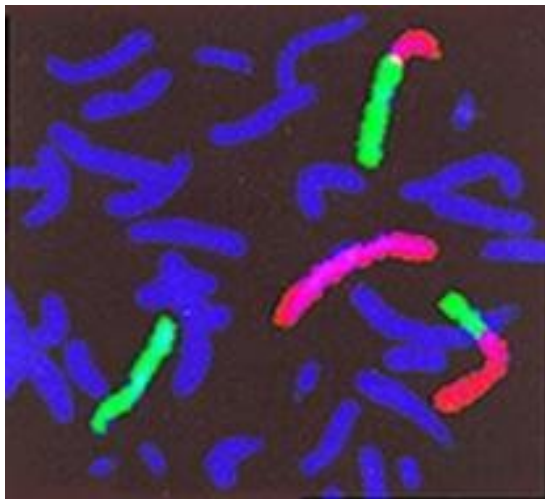
Διαφορική διάγνωση λευκοπενίας - θρομβοπενίας

- ⇒ Ιδιοπαθής κυτταροπενία απροσδιόριστης σημασίας (ICUS)
- ⇒ Χρόνια ιδιοπαθής ουδετεροπενία
- ⇒ Ανοσολογικού τύπου θρομβοπενία χρονίου τύπου
- ⇒ Σύνδρομο Evans
- ⇒ Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
- ⇒ Άλλα νοσήματα του συνδετικού ιστού
- ⇒ Χρόνια ενεργός ηπατίτις και άλλα αυτοάνοσα νοσήματα
- ⇒ Νόσος Gaucher και άλλες θησαυριστώσεις
- ⇒ Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο
- ⇒ Οποιοσδήποτε συμπαγής όγκος => Ψευδο-ΜΔΣ
- ⇒ Ψευδοθρομβοπενία, θρομβοπάθειες

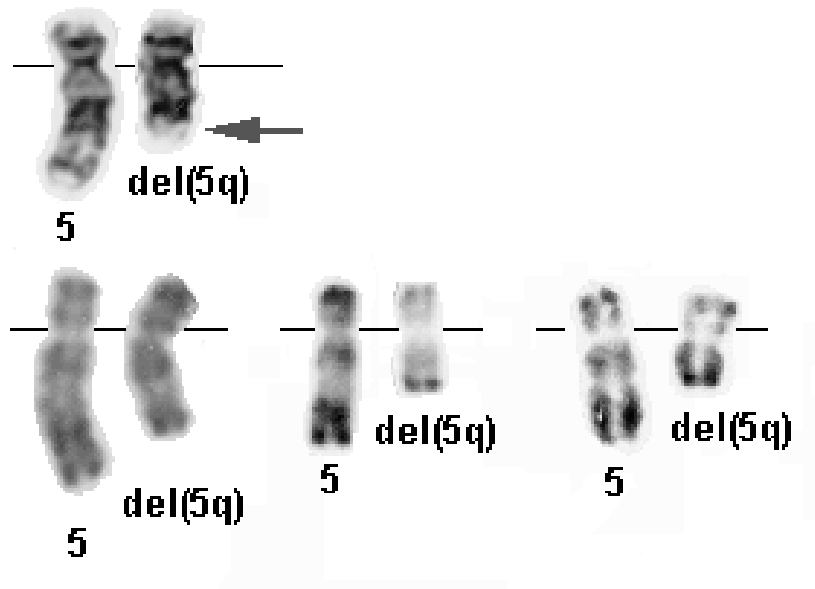


Κυτταρογενετικές ανωμαλίες στα ΜΔΣ

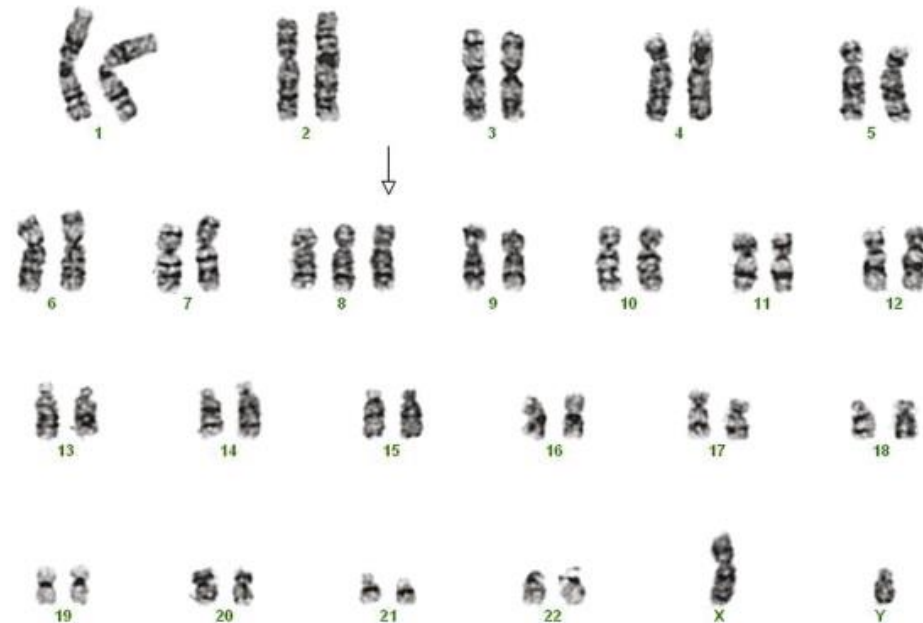
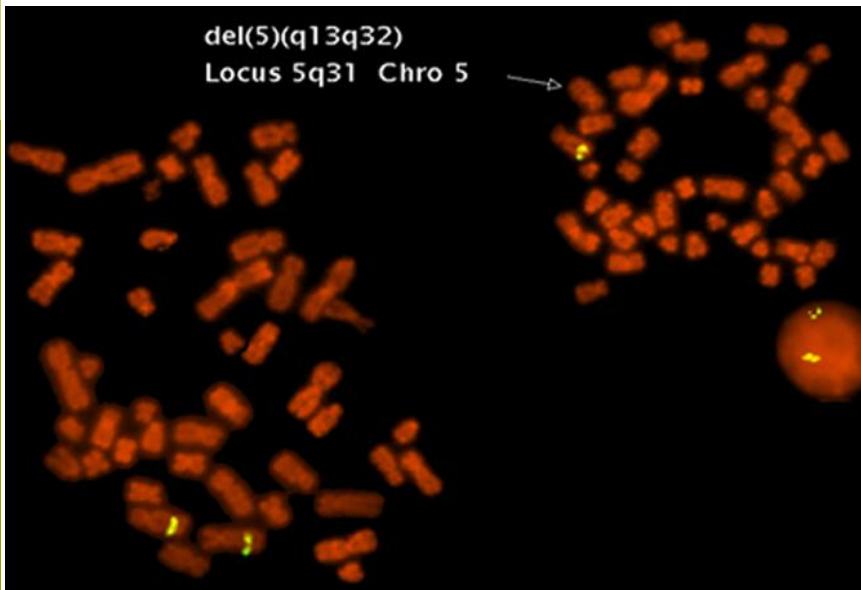
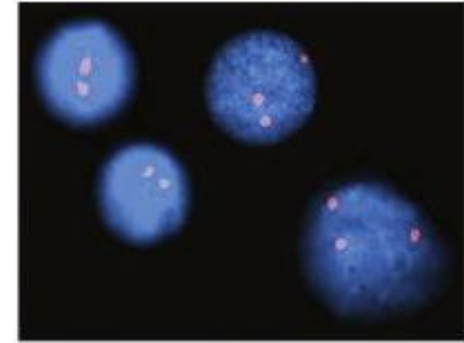
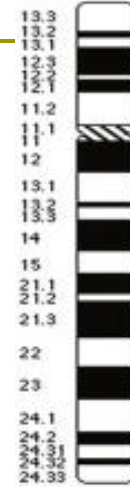
- ❖ Ανευρίσκονται στο **40-60%** των περιπτώσεων
- ❖ Συχνά αφορούν **απώλεια γενετικού υλικού**
- ❖ Συγκεκριμένες αναδιατάξεις που παρατηρούνται στην **ΟΜΛ**, σπάνια απαντώνται στα **ΜΔΣ** [t(8:21), t(15:17)]
- ❖ Αντίθετα ανωμαλίες που ευρίσκονται σε **ΜΔΣ** παρατηρούνται επίσης στην **ΟΜΛ** (τρισωμία 8 κλπ.)
- ❖ Πολλαπλές ή σύνθετες ανωμαλίες συνδέονται με υψηλού κινδύνου σύνδρομα (RAEB 1,2)



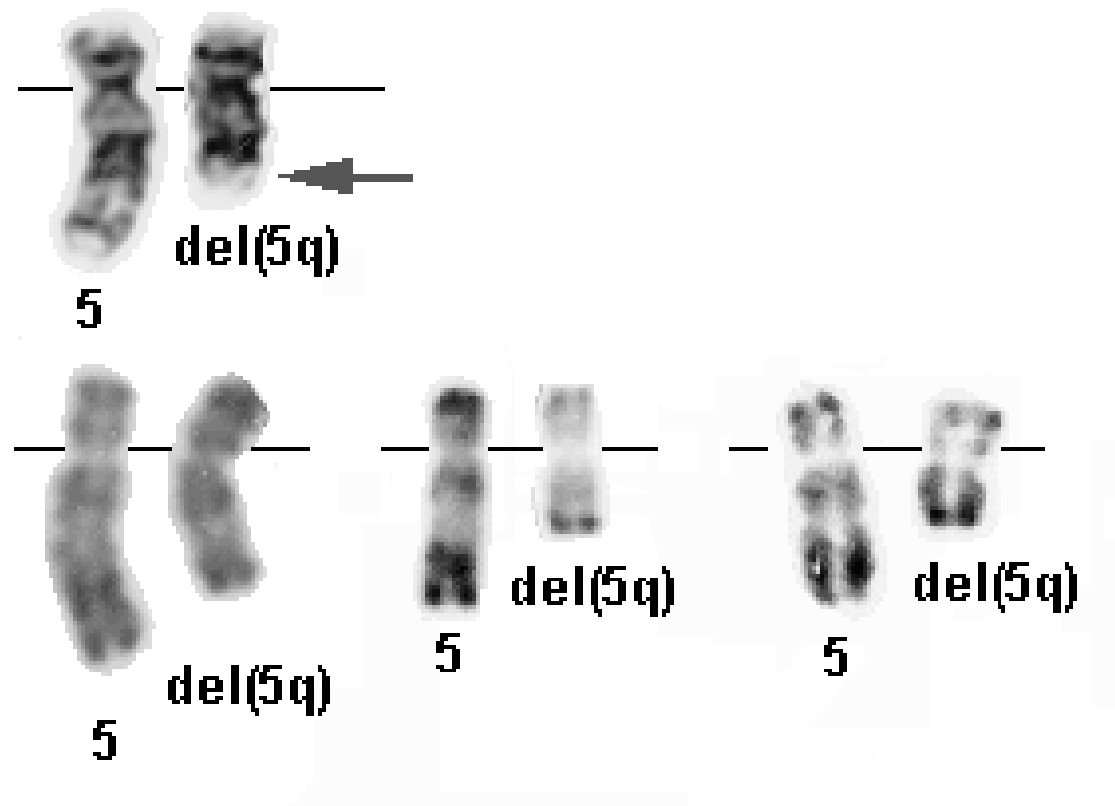
Συνηθείς κυτταρογενετικές ανωμαλίες στα ΜΔΣ



A



Έλλειψη των μακρών σκελών του χρωμ. 5



Κυτταρογενετικές ανωμαλίες στα ΜΔΣ

Ανωμαλία

Συχνότητα

Πρωτοπαθή ΜΔΣ

-5 / del(5q)	10%
+8	10-15%
-7 / del(7q)	5-10%
-Y	10%
17p-	5%
del(20q)	3%
t(11q23)	5-6%
Σύνθετες ανωμαλίες	10-20%
ΧΜΜΛ t(5;12)(q33;p12)	< 1%

Δευτεροπαθή ΜΔΣ

-5 / del(5q)]	90%
-7 / del(7q)]	
+8	10%
t(11q23)	3%
Σύνθετες ανωμαλίες	90%

Γιατί έχουν σημασία οι κυτταρογενετικές ανωμαλίες στους ασθενείς με ΜΔΣ

- ➔ Τα συστήματα προγνωστικής κατηγοριοποίησης IPSS και IPSS-R στηρίζονται στα κυτταρογενετικά ευρήματα
- ➔ Διαπίστωση σύνθετων ανωμαλιών ή ανωμαλιών του χρωμοσώματος 7 συνδέονται με κακή πρόγνωση και δεν ανταποκρίνονται στην χημειοθεραπεία. Τέτοιοι ασθενείς θα πρέπει να μεταμοσχεύονται
- ➔ Διαπίστωση del(5q) αποτελεί συνήθως καλό προγνωστικό παράγοντα και ένδειξη χορήγησης λενалиδομίδης
- ➔ Φυσιολογικός καρυότυπος, -Y, Del(11q) και del(20q) έχουν επίσης καλή πρόγνωση
- ➔ Ασθενείς με +8 σαν μοναδική ανωμαλία έχουν αυξημένη πιθανότητα ανταπόκρισης στην ανοσοκατασταλτική αγωγή
- ➔ Ασθενείς με ΧΜΜΛ και t(5;12) έχουν πιθανότητα ευνοϊκής ανταπόκρισης στο imatinib

Ταξινόμηση κατά WHO - 2001 (1)

Σύνδρομο	Περιφερικό αίμα	Μυελός
Ανθεκτική αναιμία (RA)	Αναιμία – βλάστες <1%	Δυσπλασία ερυθράς σειράς βλάστες < 5% σιδηροβλάστες <15%
Ανθεκτική αναιμία με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες (RARS)	Αναιμία – βλάστες <1%	Δυσπλασία ερυθράς σειράς βλάστες < 5% σιδηροβλάστες >15%
Ανθεκτική κυτταροπενία με πολυγραμμική δυσπλα- σία με ή χωρίς δακτυλιο- Ειδείς σιδηρ.(RCMD±RS)	Κυτταροπενίες (2-3) βλάστες <1%, όχι Auer μονοκύτταρα <1x10 ⁹ /L	Δυσπλασία σε >10% 2-3σειρών, βλάστες <5% σιδηροβλάστες < ή >15% όχι Auer

Ταξινόμηση κατά WHO – 2001 (2)

Σύνδρομο	Περιφερικό αίμα	Μυελός
Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών -1 (RAEB-1)	Κυτταροπενίες (2-3) βλάστες <5%, όχι Auer μονοκύτταρα <1x10 ⁹ /L	Δυσπλασία 1-3σειρών βλάστες 5-10% όχι Auer
Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών -2 (RAEB-2)	Κυτταροπενίες (2-3) βλάστες 5-20%, Auer± μονοκύτταρα <1x10 ⁹ /L	Δυσπλασία 1-3σειρών βλάστες 10-20% Auer ±
Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο αταξινόμητο (MDS-U)	Κυτταροπενίες βλάστες <1% όχι Auer	Μονογραμ. δυσπλασία βλάστες < 5% όχι Auer
Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο με μεμονωμένη del(5q)	Αναιμία AMT κ.φ ή ↑ βλάστες <1%	ΜΚΚ κφ↑ με υπολοβίωση πυρήνων, βλάστες <5% όχι Auer, καρυότ. del5q

Συχνότητα και πρόγνωση των διαφόρων κατηγοριών ΜΔΣ

Κατηγορία	Συχνότητα στο σύνολο	Μέση επιβίωση	Εξέλιξη σε ΟΜΛ
RA	30%	3.5 χρόνια	10%
RA (WHO)	15%	4.5 χρόνια	7%
RCMD	10%	2.5 χρόνια	15%
5q-	5%	5.5 χρόνια	5%
RARS	22%	4.0 χρόνια	10%
RARS (WHO)	15%	7.0 χρόνια	5%
RCMD-RS	7%	2.5 χρόνια	15%
RAEB	25%	1.5 χρόνια	40%
RAEB-1	15%	2.0 χρόνια	25%
RAEB-2	10%	1.0 χρόνος	50%
RAEBt	10%	0.5 χρόνια	75%
CMML	13%	2.0 χρόνια	15%
CMML-D	7%	3.0 χρόνια	15%
CMML-P	6%	1.5 χρόνια	15%

Διεθνές προγνωστικό σύστημα (IPSS, Greenberg et al. 1997)

Βαθμός	Βλάστες μυελού	Καρυότυπος	Κυτταροπενίες <i>(Hb<10gr/dl AMT<100.000/μl, ουδετ <1800/μl)</i>
0	<5%	Ευνοϊκός	0-1
0.5	5-10%	Ενδιάμεσος	2-3
1	-	Δυσμενής	
1.5	11-20%		
2	21-30%		

Καρυότυπος: **ευνοϊκός:** φυσιολογικός, -Y, del5q, del20q
δυσμενής: πολλαπλές (>2) ανωμαλίες ή ανωμαλίες
του χρωμοσώματος 7
ενδιάμεσος: όλες οι άλλες ανωμαλίες

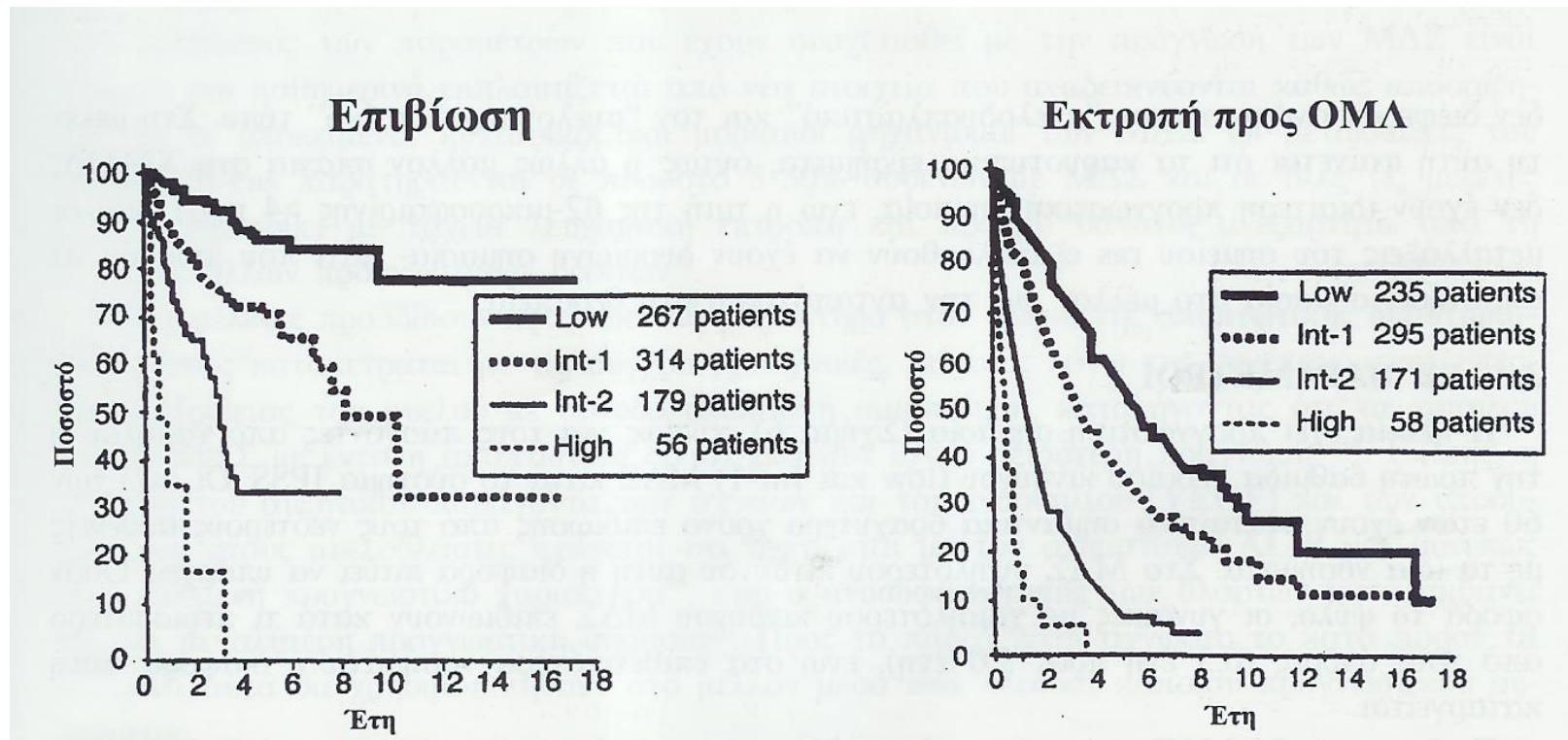
Διεθνές προγνωστικό σύστημα

IPSS

Ομάδες κινδύνου

Ομάδα κινδύνου	IPSS Score
Low-risk	0
Intermediate-1	0.5-1
Intermediate-2	1.5-2
High-risk	≥ 2.5

Επιβίωση-διάστημα ελεύθερο εκτροπής προς ΟΜΛ ανάλογα με το IPSS



Θεραπευτική αντιμετώπιση I.

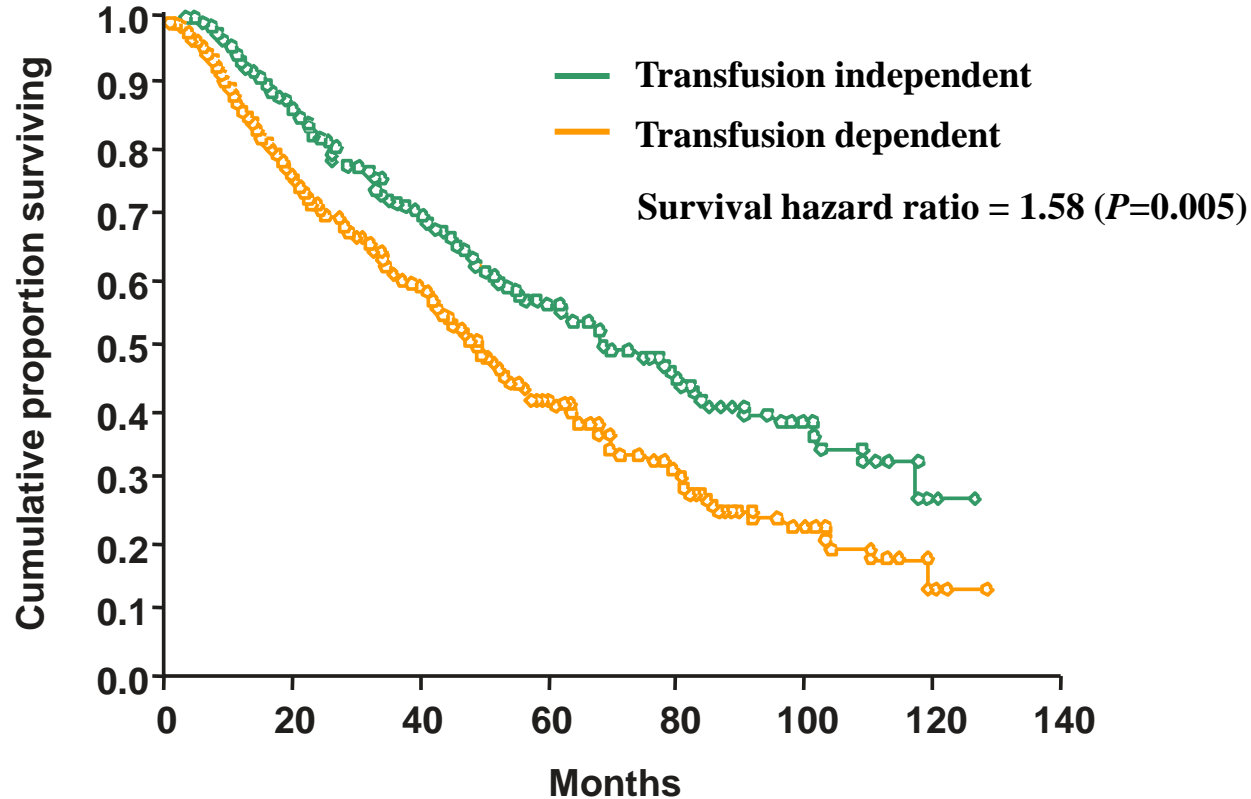
Βασικός κορμός της αγωγής

- Υποστηρικτική αγωγή
 - Μεταγγίσεις ερυθροκυττάρων ή / και αιμοπεταλίων
 - Αντιμετώπιση λοιμώξεων
 - Προφύλαξη κοινών και ευκαιριακών λοιμώξεων
 - Ρύθμιση παράλληλα λαμβανόμενης αγωγής
 - Αποτροπή υπερφόρτωσης με σίδηρο
- Αυξητικοί αιμοποιητικοί παράγοντες
 - Ερυθροποιητίνη, Νεότεροι ερυθροποιητικοί παράγοντες
 - Αυξητικός παράγων κοκκιοκυττάρων (G-CSF)
 - Θρομβοποιητικοί παράγοντες
 - Ρομιπλοστίμη
 - Eltrombomag

Υποστηρικτική αγωγή των ασθενών με σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας

- ◆ Αντιμετώπιση της επιβάρυνσης των υπολοίπων οργάνων από την αναιμία και τις μεταγγίσεις
 - Υποστήριξη καρδιακής λειτουργίας
 - Υποστήριξη αναπνευστικής λειτουργίας
 - Υποστήριξη ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας
- ◆ Αντιμετώπιση της υπερφόρτωσης με σίδηρο
 - Ενδείξεις αποσιδήρωσης, Χηλικοί παράγοντες δέσμησης Fe
- ◆ Σωστή ενημέρωση του ασθενούς, συμμετοχή στις αποφάσεις θεραπείας
- ◆ Ένταξη ασθενών σε κλινικές μελέτες νέων φαρμάκων
- ◆ Ψυχολογική υποστήριξη

Η εξάρτηση από μεταγγίσεις επηρεάζει σημαντικά την επιβίωση των ασθενών με ΜΔΣ



Η αυξημένη θνησιμότητα που σχετίζεται με την εξάρτηση από μεταγγίσεις πιθανότατα οφείλεται στην επιδείνωση της μη αποδοτικής αιμοποίησης και τον αυξημένο κίνδυνο εκτροπής σε λευχαιμία

Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα: Άξονες της Θεραπείας

- ➔ Σε συμπτωματικούς ασθενείς με αναιμία => **Epo ± G-CSF** μπορεί να οδηγήσει σε **ανταπόκριση περίπου 30-40%** των ασθενών
- ➔ Ασθενείς με **Del(5q)** με ή χωρίς περίσσεια βλαστών συχνά ανταποκρίνονται στην θεραπεία με **λεναλιδομίδη** σε ποσοστό 30-70%
- ➔ Ασθενείς με **υποπλαστικό μυελό, τρισωμία 8, κλώνο PNH, και ανοσολογικές διαταραχές** έχουν αυξημένη πιθανότητα ανταπόκρισης σε **ανοσοκατασταλτική θεραπεία** (Cy-A, ATG, anti-TNFα)
- ➔ Ασθενείς με **περίσσεια βλαστών** ή IPSS >1 μπορεί να ανταποκριθούν καλά στην θεραπεία με **απομεθυλιωτικούς του DNA παράγοντες** (αζακυτιδίνη, δεσιταμπίνη) ± **αναστολείς αποακετυλάσης ιστόνης**
- ➔ Ασθενείς που **μεταγγίζονται τακτικά** ή που έχουν υπερφόρτωση σε σίδηρο θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία **αποσιδήρωσης**

Υποβοήθηση της ερυθροποίησης

- ◆ Ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη (rh-Epo)
40000 – 100000 IU / εβδομάδα υποδορίως
- ◆ Διάρκεια θεραπείας τουλάχιστον 10 εβδομάδες
- ◆ Επί μη ανταπόκρισης δυνατότητα επίτευξης με διπλασιασμό της δόσης Epo ή προσθήκη G-CSF (συνεργική δράση)
- ◆ Ποσοστά ανταπόκρισης
 - Πλήρης 25-35%
 - Μερική 10-20%
 - Συνολική 35-55%
- ◆ Διάρκεια ανταπόκρισης 6-60 μήνες
- ◆ Αντίληψη του κόστους της θεραπείας

Θεραπευτική αντιμετώπιση II.

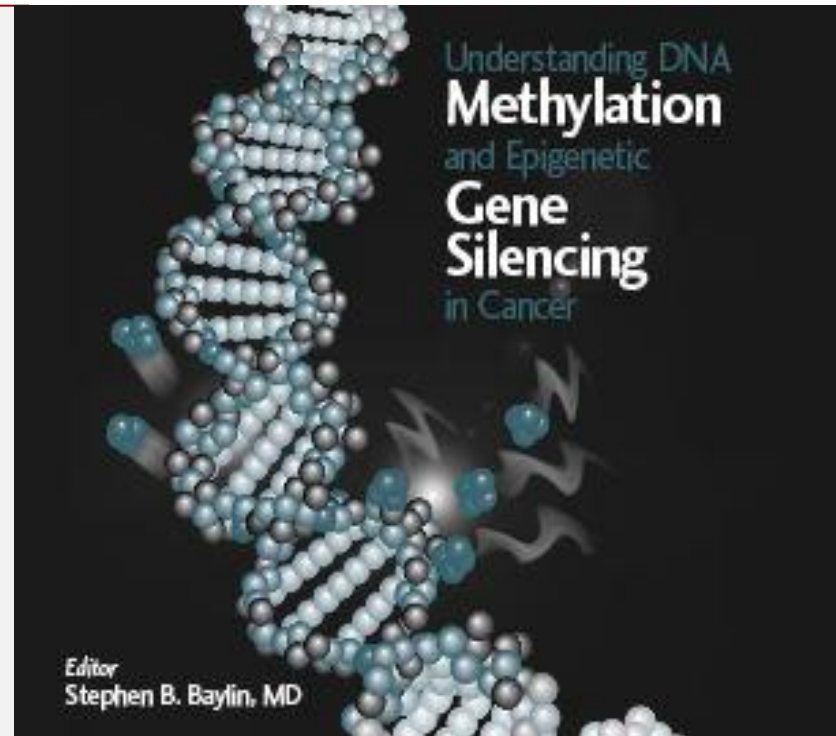
Θεραπεία αλλαγής της βιολογίας της νόσου

- Τροποποίηση του μικροπεριβάλλοντος του μυελού
 - Θαλιδομίδη, λεναλιδομίδη, πομαλιδομίδη, plerixafor
- Ανοσοκατασταλτική / Ανοσοτροποποιητική αγωγή
 - Κυκλοσπορίνη, κορτικοειδή, ATG, ραπαμυκίνη, αντι-TNFα
- Επιγενετική τροποποίηση / Επαγωγή διαφοροποίησης
 - Αζακυτιδίνη, Δεσιταμπίνη, Ζεμπουλαρίνη
 - Βαλπροϊκό οξύ, Ρομιδεψίνη, Βορινοστάτη, Εντινοστάτη
- Αναστολή μηνυμάτων επιβίωσης και κυτταρικού πολ/σμού
 - Αναστολείς πρωτεασώματος
 - Αναστολείς μεταγραφικών παραγόντων
 - Αναστολείς ενδοκυττάρων κινασών
- Αναστολή εξέλιξης σε οξεία λευχαιμία
 - Αντιοξειδωτικοί παράγοντες
- Αναστροφή πολυαντοχής στην χημειοθεραπεία

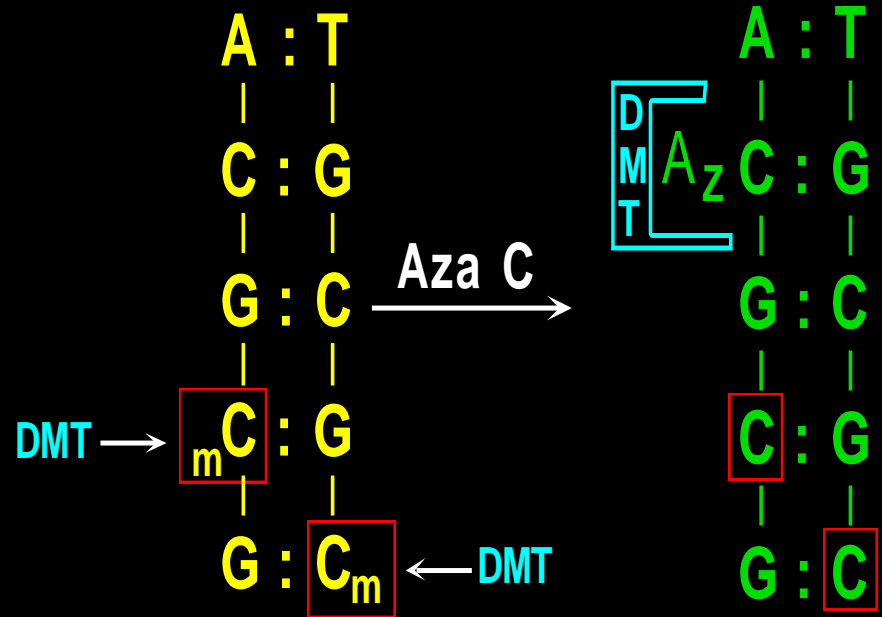
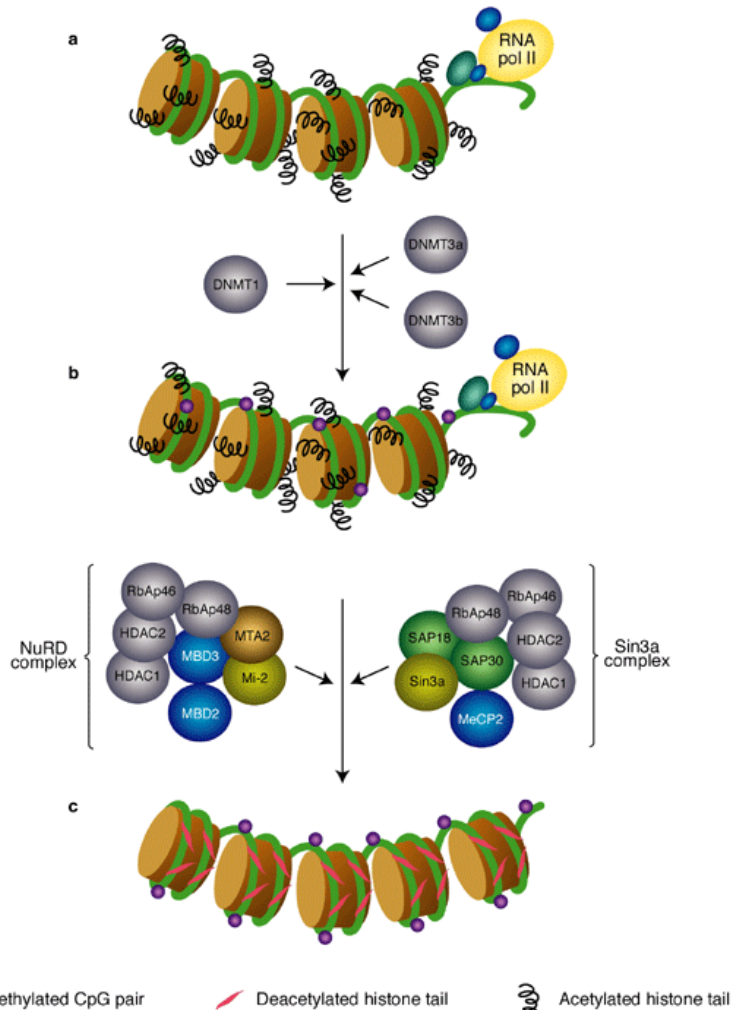
Υπερμεθυλίωση DNA σε ΜΔΣ και ΟΜΛ

Μεθυλωμένα γονίδια

- ❖ Αναστολέας p15cdc, p21, CDH1, CDH13, RIC, RARβ, CALC1, p53, HIC1 κλπ.
- ❖ Μηχανισμός: **Αυξημένη έκφραση DNA-μεθυλτρανσφεράσης =>**
- ❖ Συνεκτική δομή νουκλεοσώματος =>
- ❖ Αδυναμία πρόσβασης των μεταγραφικών παραγόντων =>
- ❖ Αποσιώπηση γονιδίων διαφοροποίησης, αναστολής εξέλιξης του κυτταρικού κύκλου και ενεργοποίησης της απόπτωσης =>
- ❖ **Λευχαιμικός φαινότυπος**



Υπομεθυλίωση του DNA και ενεργοποίηση της μεταγραφής γονιδίων με 5-Aza-C



Για αποτελεσματική μεταγραφή απαιτείται το DNA να μην είναι υπερμεθυλωμένο, αλλά οι πέριξ ιστόνες να είναι υπερακετυλιωμένες

Θεραπευτική αντιμετώπιση III.

Θεραπεία περιορισμού της νόσου

⇒ Θεραπεία συρρίκνωσης του κλώνου

■ Μονοχημειοθεραπεία

- Υδροξουρία, ετοποσίδη
- Χαμηλές δόσεις αρασιτίνης υποδορίως ή ενδοφλεβίως
- Μερκαπτοπουρίνη, θειογουανίνη, μελφαλάνη

■ Συνδυασμένη χημειοθεραπεία

- Χημειοθεραπεία τύπου οξείας λευχαιμίας
- Συνδυασμός χημειοθεραπείας – αναστολής επιγενετικής τροποποίησης

⇒ Θεραπεία εκρίζωσης του κλώνου

■ Αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων

- Με συμβατικό – μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας
- Με σχήμα προετοιμασίας χαμηλής έντασης

Σύνοψη του ιστορικού

- ➔ Ο ασθενής από τον μυελό διαγνώστηκε με **ανθεκτική κυτταροπενία με πολυγραμμική δυσπλασία (RCMD)**. Το **IPSS ήταν 0.5 = Interm-1**. Ο **καρυότυπος ήταν φυσιολογικός**. Η **αναιμία του επιδεινώθηκε και άρχισε να μεταγγίζεται**. Πήρε **θεραπεία με Epo => δεν ανταποκρίθηκε καλά**, αραιώσε μόνο για 5-6 μήνες ο ρυθμός μεταγγίσεων.
- ➔ 15 μήνες μετά την αρχική διάγνωση οι **κυτταροπενίες του επιδεινώθηκαν**. **Νέα εξέταση μυελού έδειξε εξέλιξή του σε ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών 12% (RAEB-2 κατά WHO)**. **Νέα καρυοτυπική ανάλυση ανέδειξε κλώνο με τρισωμία 8 σε 7/20 μεταφάσεις**.
- ➔ 8 μήνες αργότερα εμφανίστηκαν **βλάστες στο περιφερικό αίμα**. **Νέα εξέταση μυελού έδειξε OML-M4 με ποσοστό βλαστών 45%**. Ο **καρυότυπος παρουσίασε πολλαπλές κυτταρογενετικές ανωμαλίες**. Πήρε **συνδυασμένη χημειοθεραπεία με ινταρουμπικίνη και αρασιτίνη αλλά δεν ανταποκρίθηκε**. Κατέληξε 3 μήνες αργότερα με **ενεργό ανεξέλεγκτη λευχαιμία και εγκεφαλική αιμορραγία**.