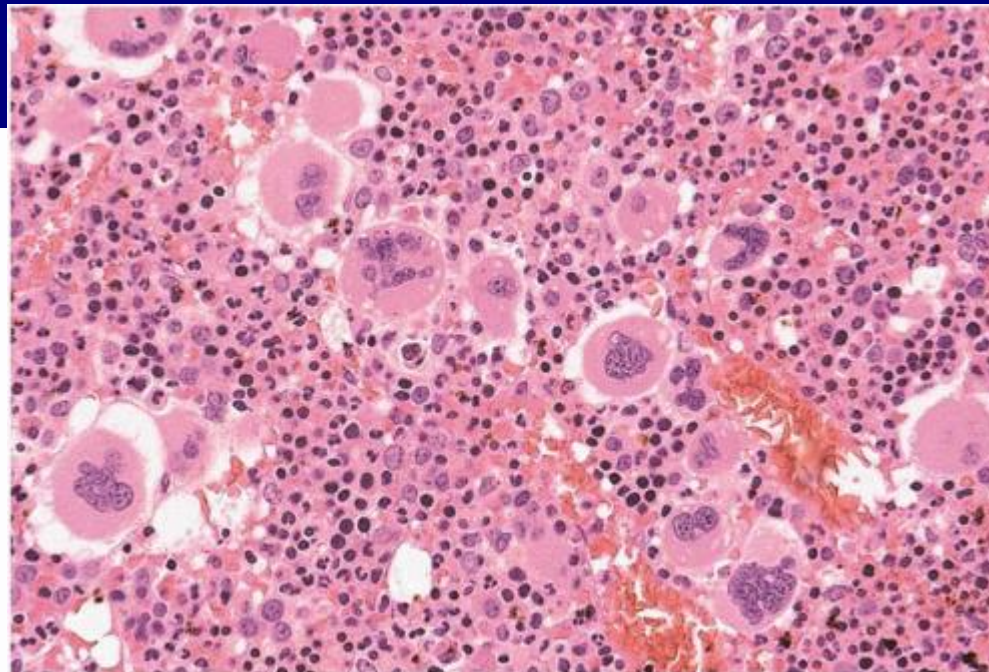


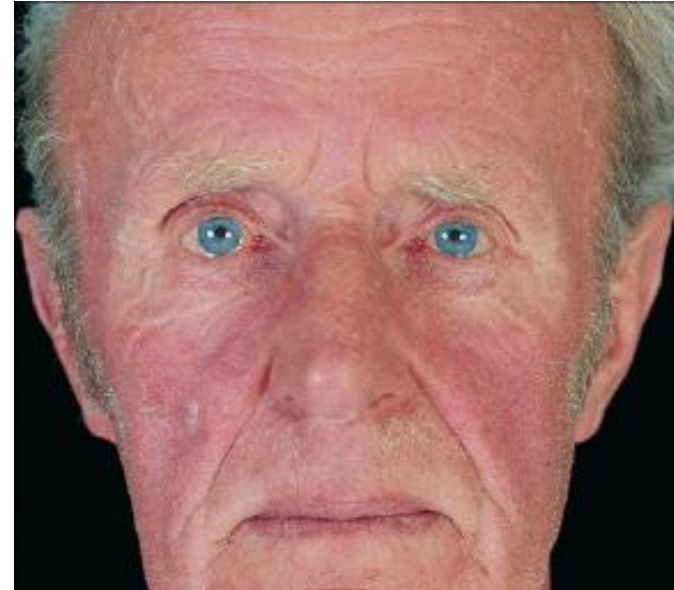
# Bcr/abl- Χρόνια Μυελοϋπερπλαστικά Νεοπλάσματα

Αλεξάνδρα Κουράκλη-Συμεωνίδου  
Απαρτιωμένη διδασκαλία 2021



## 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 ερυθρών)
- Η **απόλυτη** διακρίνεται σε
  - **πρωτοπαθή ή αληθή πολυκυτταραιμία (Polycythemia Vera)**
  - **δευτεροπαθή ερυθροκυττάρωση**



# Ψευδής ή σχετική ερυθροκυττάρωση

- Φυσιολογική μάζα ερυθρών ( $\leq 36 \text{ ml/kg}$ )
- **Μείωση του όγκου πλάσματος**
  - Διουρητικά
  - Υπερκατανάλωση αλκοόλ
  - Αφυδάτωση
  - Εγκαύματα
  - Παρατεταμένες διάρροιες
  - Ακατάσχετοι έμμετοι
  - stress
- **Gaisbock's Syndrome:** υπέρταση, μείωση του όγκου πλάσματος, υπέρβαρα άτομα, καπνιστές, **υψηλά επίπεδα CO**



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

### Άνδρες

- ❖  $> 36 \text{ ml/Kg}$
- ❖  $\text{Hb} > 18 \text{ g/dl}$
- ❖  $\text{Ht} > 56\%$



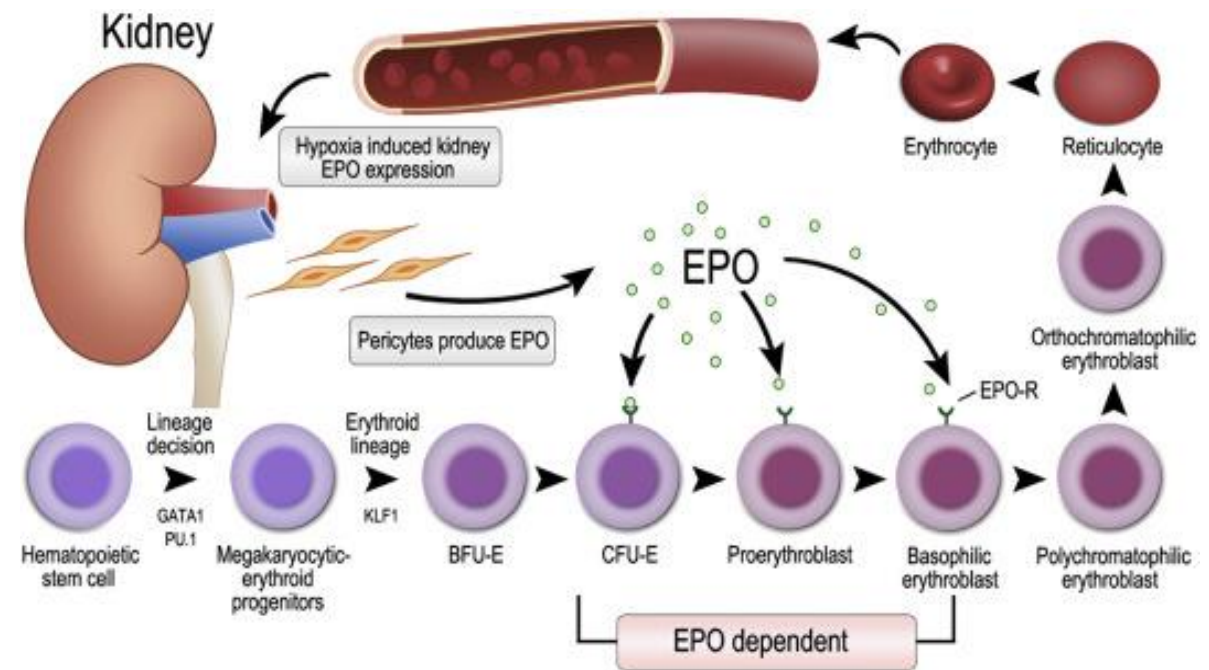
### Γυναίκες

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



# ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ

- ❖ Οφείλεται σε φυσιολογική απάντηση σε **υποξία ή σε απρόσφορη έκκριση ερυθροποιητίνης**
- ❖ Ποικίλα γενεσιουργά αίτια
  - Συνθήκες περιβαλλοντικής υποξίας
  - Παθήσεις νεφρού
  - Παθήσεις πνευμόνων
  - Νεοπλασματικά νοσήματα
  - Σπάνιες μεταλλάξεις της αιμοσφαιρίνης
- ❖ Η αντιμετώπιση στοχεύει στην **θεραπεία του υποκείμενου νοσήματος** αν και μερικές φορές η αφαίμαξη βοηθά



# ΑΙΤΙΑ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΟΥΣ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗΣ

## Υποξία

- ✓ Μεγάλο υψόμετρο
- ✓ Υποξαιμική πνευμονοπάθεια
- ✓ Κυανωτική συγγενής καρδιοπάθεια
- ✓ Κάπνισμα
- ✓ Παθολογική αιμοσφαιρίνη με υψηλή συγγένεια με το O<sub>2</sub>

## 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, ινομυώματα μήτρας)

## Άλλα αίτια

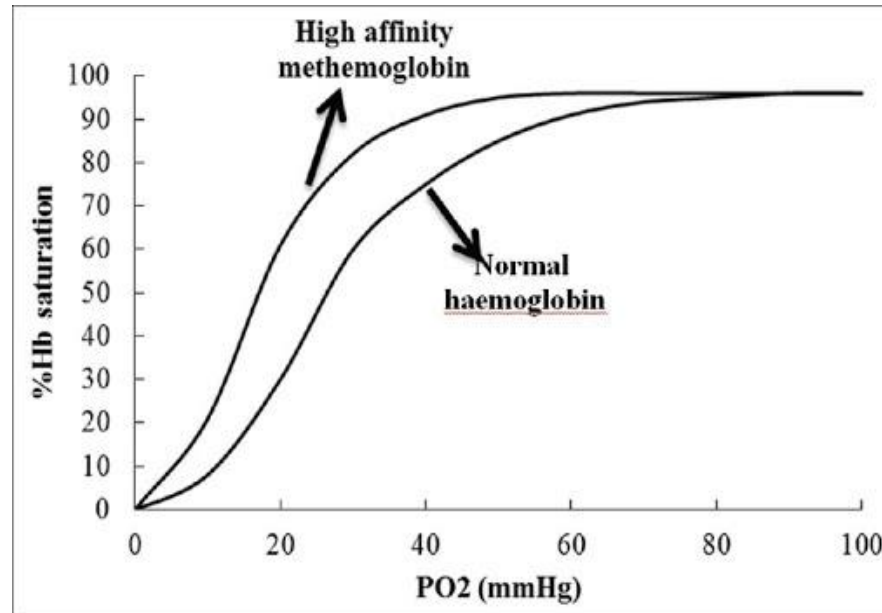
- ✓ Φάρμακα και χημικά (Ανδρογόνα, νικέλιο, κοβάλτιο)
- ✓ Νεογνική πολυκυτταραιμία
- ✓ Πολλές μεταγγίσεις

# ΑΙΤΙΕΣ ΣΥΓΓΕΝΟΥΣ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΟΥΣ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗΣ



## Νεογνική ερυθροκυττάρωση

- Φυσιολογικό ενδομήτριο περιβάλλον
- Νεογνά διαβητικών μητέρων
- Κυανωτικές συγγενείς καρδιοπάθειες
- Αδρενεργική υπερπλασία
- Θυρεοτοξίκωση



## Συγγενής ερυθροκυττάρωση

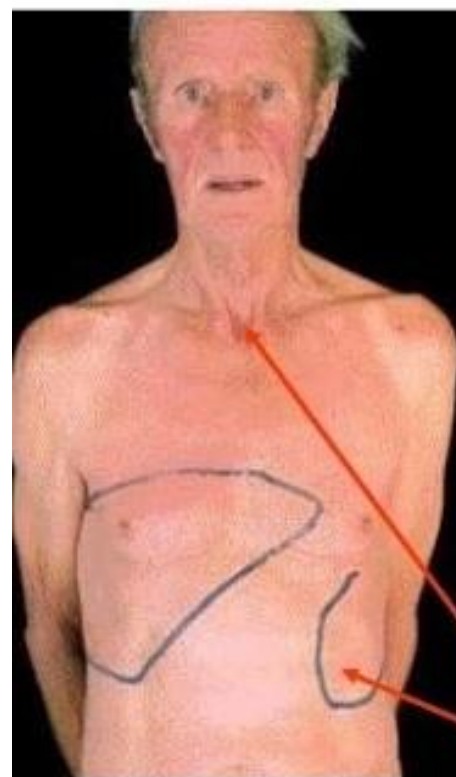
- Τρισωμίες 13, 18, 21
- Αιμοσφαιρίνη με υψηλή συγγένεια οξυγόνου
- Χαμηλό 2,3 DPG
- Αυτόνομη, αυξημένη παραγωγή ερυθροποιητίνης



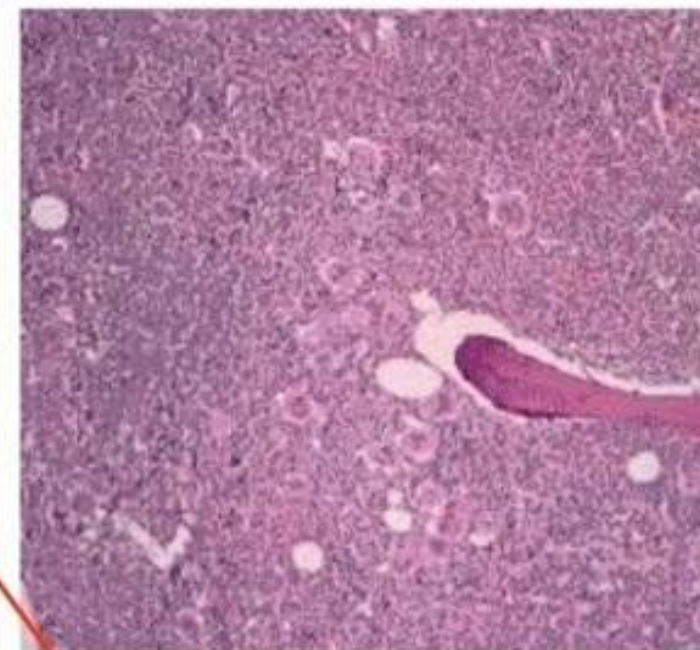
# ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΠΟΛΥΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑ

## Επιδημιολογικά δεδομένα

- 0.6-2 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 ετησίως
- Διάμεση ηλικία εμφάνισης **65 έτη** (συνήθως >55)
- 5% των περιπτώσεων σε ηλικία <40 έτη
- Αρκετές περιπτώσεις διαλάθουν της διάγνωσης και διαγιγνώσκονται αργά σαν μυελοσκλήρυνση
- Έκθεση σε ακτινοβολία ο μόνος αναγνωρισμένος προδιαθεσικός παράγων



### Polycythemia Rubra Vera



Hypercellular Marrow,  
Red skin & Hepatosplenomegaly



## Κλινική εικόνα

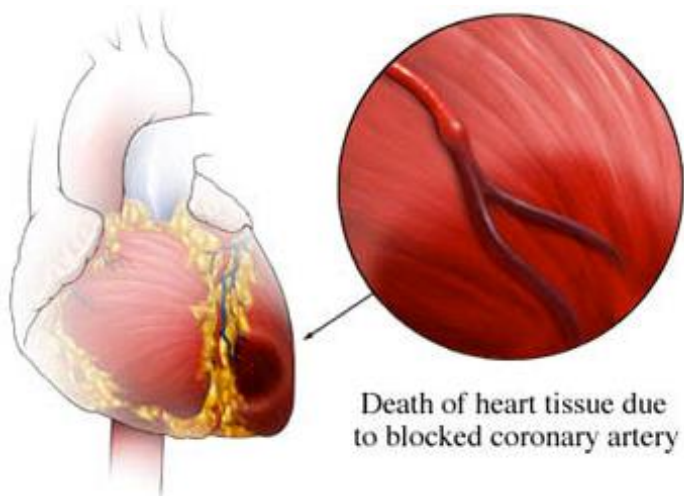
- Συμπτώματα από **υπεργλοιότητα**, αγγειακές βλάβες (θρομβώσεις, αιμορραγίες) και υπερκαταβολισμό
- Πληθώρα / υπεραιμία προσώπου, ζάλη
- Ερυθρομελαλγία (αύξηση θερμοκρασίας δέρματος, αίσθημα καύσου, ερυθρότης)
- **Κεφαλαλγία, διαταραχές όρασης, παραισθησίες**
- **Κνησμός ιδίως μετά από λουτρό, σπληνομεγαλία (75%), υπέρταση (<50%), ηπατομεγαλία (<50%), δερματικά έλκη**
- Κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας



# Εισβολή με σοβαρή επιπλοκή σε νεαρούς ασθενείς χωρίς εμφανή προδιαθεσικό παράγοντα

## Thrombosis in Unusual Sites: MPNs are Prevalent

### Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου



32% will have MPN  
15% w/normal CBC

Portal Vein  
Thrombosis

Mesenteric  
Vein  
Thrombosis

Cerebral Vein  
Thrombosis?

4% CVT cohort (N=706) w/ MPN  
0.4% MPN cohort (N=2413) w/ CVT

Hepatic  
Vein  
Thrombosis

41% will have MPN  
17% w/ normal CBC

Splenic  
Vein  
Thrombosis

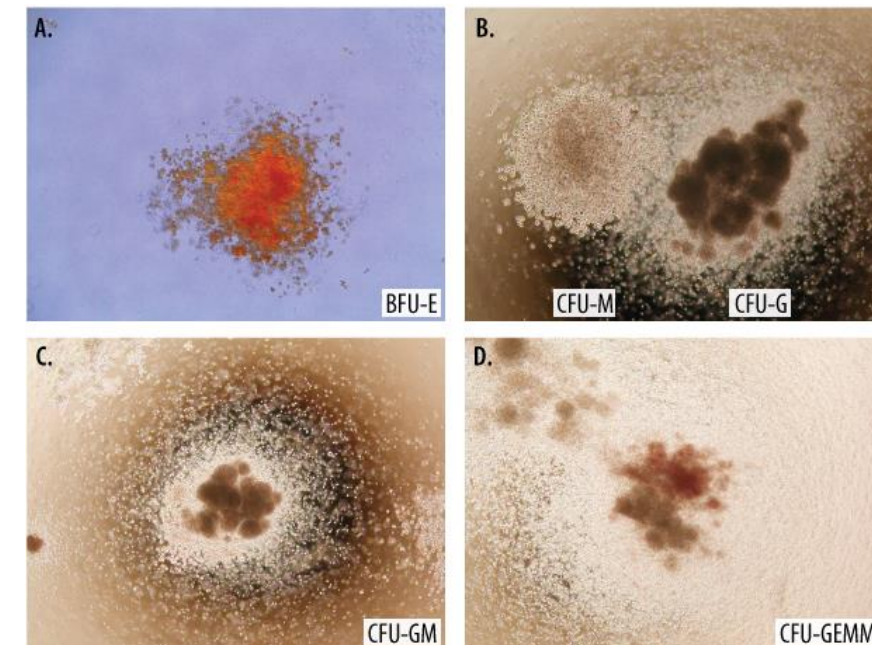
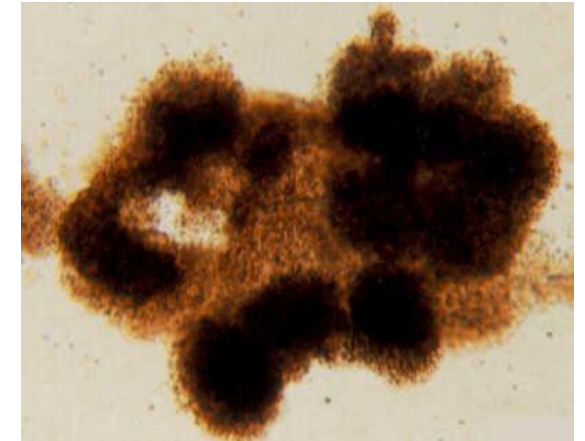
HR for SVT w/in 3 months of MPN dx: 81.1 (vs. general Swedish population)



# Παθοφυσιολογία:

## Αυτόνομη ερυθροκυτταρική ανάπτυξη

- 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%)



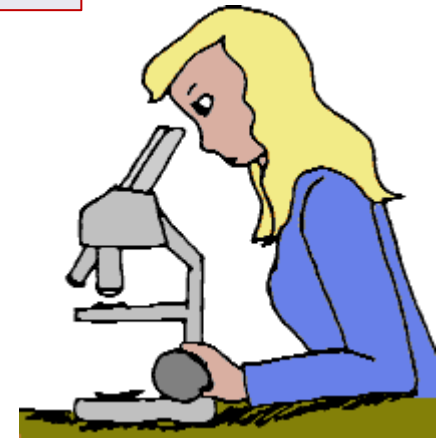
# Παρακλινικός έλεγχος

- ❖ Φερριτίνη, B12, φυλλικό οξύ
- ❖ **Επίπεδα ερυθροποιητίνης ορού**
- ❖ Αέρια αίματος (sat O<sub>2</sub>), έλεγχος διάχυσης αερίων
- ❖ Ακτινογραφία θώρακος
- ❖ **Έλεγχος νεφρικής, ηπατικής, καρδιακής και αναπνευστικής λειτουργίας**
- ❖ Υπέρηχοι ή αξονική κοιλίας (ήπαρ, σπλήνας, νεφροί)
- ❖ Μυελική αναρρόφηση, οστεομυελική βιοψία και κυτταρογενετική ανάλυση
- ❖ **Αιμοποιητική καλλιέργεια αίματος ή μυελού**
- ❖ Καμπύλη αποδέσμευσης οξυγόνου (P50) (αποκλεισμός αιμοσφαιρινοπάθειας με αυξημένη συγγένεια με O<sub>2</sub>, θετικό οικογενειακό ιστορικό)



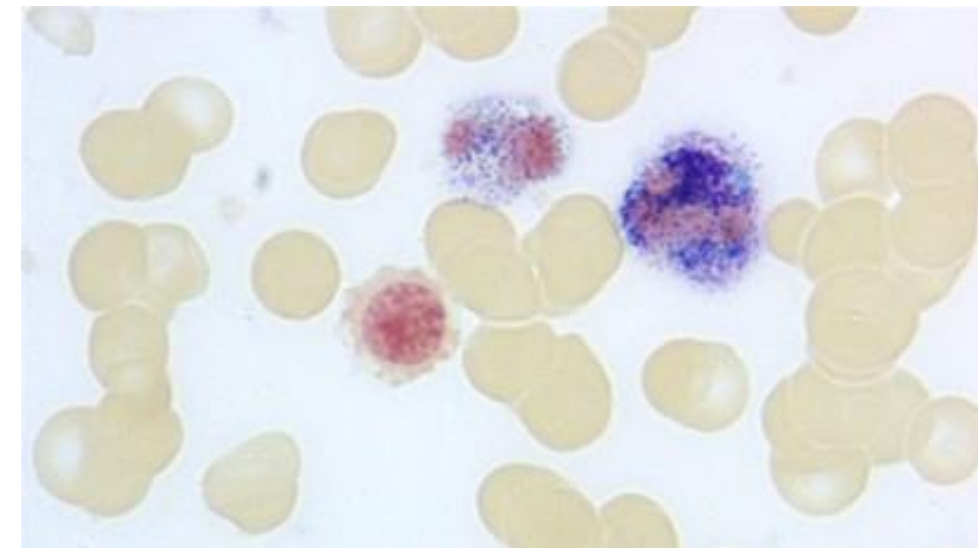
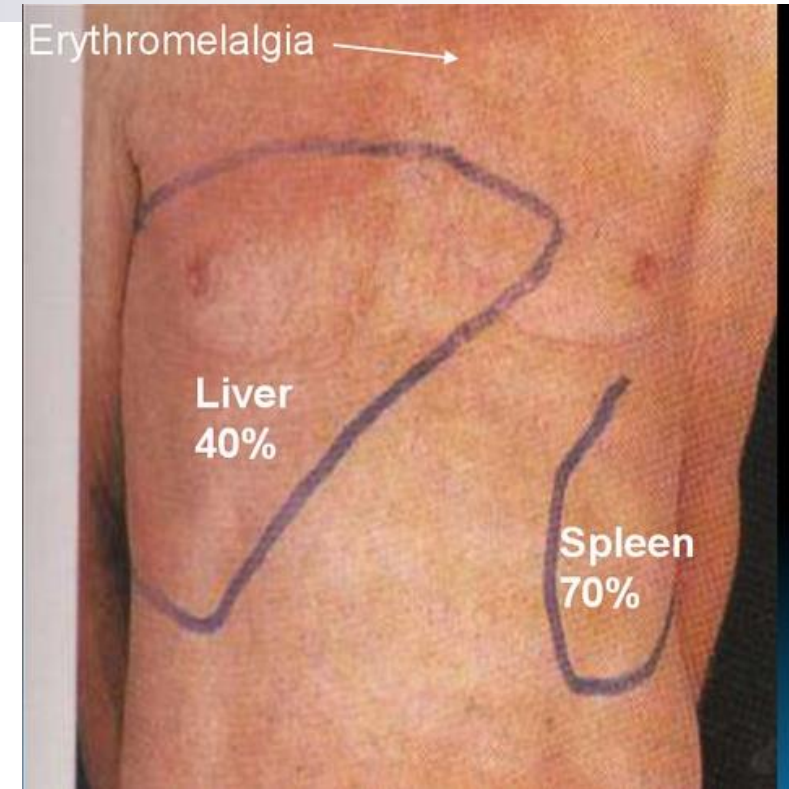
# ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

- Αυξημένη **Hb** (**>18 g/dl στους άνδρες, >16.5 g/dl στις γυναίκες**)
- Αύξηση λευκών/ουδετεροφίλων και αιμοπεταλίων στο 75% των ασθενών
- **Σιδηροπενία από υπερκατανάλωση Fe**
- **Μικροκυττάρωση και υποχρωμία ερυθρών**
- Επίχρισμα και βιοψία μυελού: **αυξημένη κυτταροβρίθεια**, χωρίς παθογνωμονικά χαρακτηριστικά (υπερπλασία ερυθράς και μεγακαρυοκυτταρικής σειράς με ανώμαλα μεγακαρυοκύτταρα σε ομάδες)
- Καρυότυπος (συνηθέστερα κ.φ. παθολογικός στο 10%)



# ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

- ❖ Χαμηλή ΕΡΟ ορού
- ❖ Σπληνομεγαλία απεικονιστικά και κλινικά
- ❖ ΔΕΚ φυσιολογικά
- ❖ Αυξημένα επίπεδα B12 και LDH ορού
- ❖ **Αυτόνομη ανάπτυξη BFU-E**
- ❖ Ανώμαλη συσσώρευση αιμοπεταλίων στο 80% των περιπτώσεων
- ❖ Αυξημένη LAP(ή NAP)-αλκαλική φωσφατάση ουδετεροφίλων
- ❖ Αυξημένη LDH (2/3 ασθενών)
- ❖ Υπερουριχαιμία (1/3 ασθενών)



## ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

**3 Μείζονα ή τα 2 πρώτα μείζονα + το έλασσον**

### ΜΕΙΖΟΝΑ

- 1) ♂ Hb >16.5 g/dl ή Ht >50%  
♀ > 16 g/dl >48% ή μάζα ερυθρών > +25% φυσ. (>40 ml/kg)
- 2) ↑↑ κυτταροβρίθεια μυελού με τριγραμμική υπερπλασία
- 3) Παρουσία μετάλλαξης JAK2V617F ή JAK2 exon 12

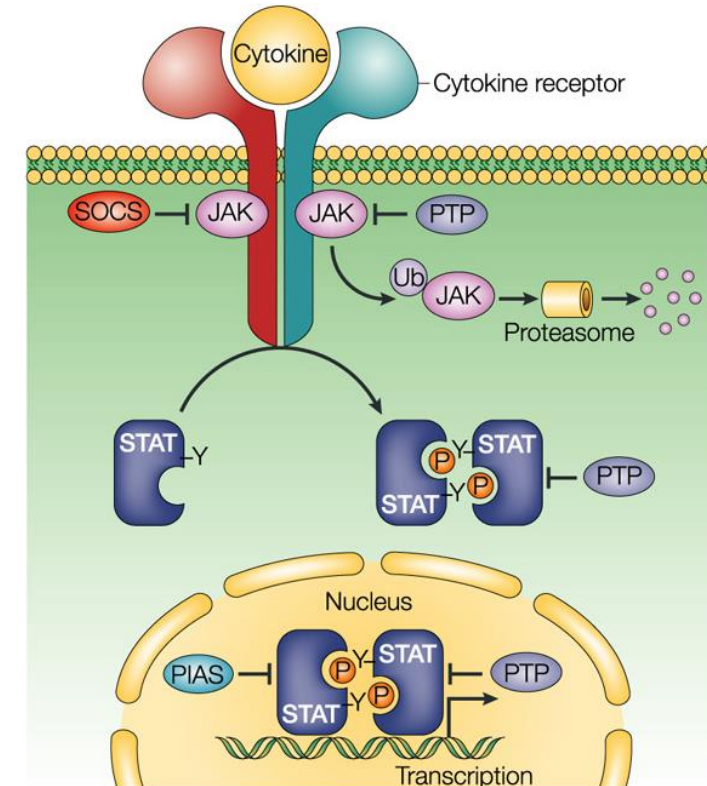
### ΕΛΑΣΣΟΝ

Επίπεδα EPO ορού χαμηλότερα του κατώτερου φυσιολογικού (9-25 ng/ml)



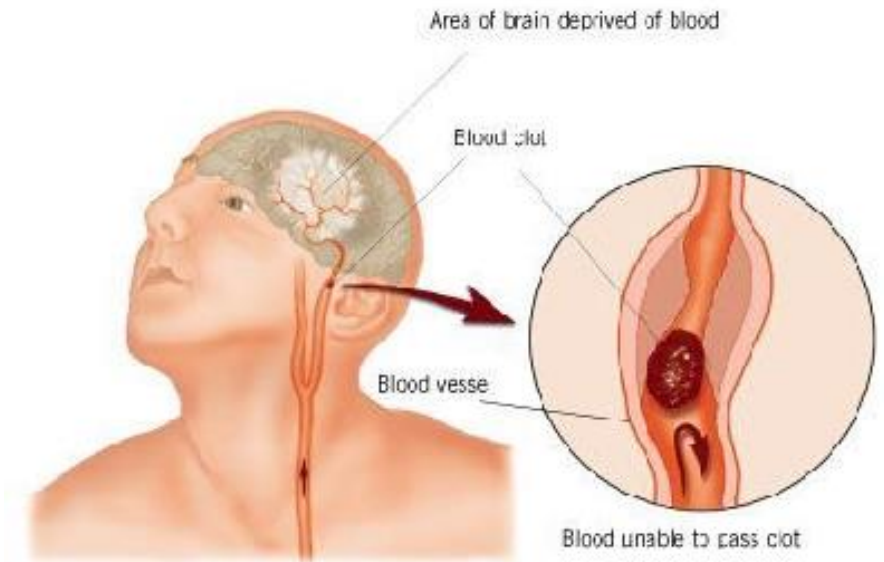
# ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΠΟΛΥΕΡΥΘΡΑΙΜΙΑΣ

- **Αφαιμάξεις** ( $Ht < 45\%$  ή  $Hb < 15 \text{ g/dl}$ )
- **Ασπιρίνη** ( $80\text{-}250\text{mg/dl}$ ) για αναστολή συσσώρευσης ΑΜΠ
- Κυτταρομειωτικά φάρμακα με σκοπό καταστολή ερυθροποίησης
- **Υδροξυουρία (Αναστολέας RR)**
- **Ιντερφερόνη-α**
- **Αναστολείς JAK2 κινάσης (Ruxolitinib, Pacritinib, Fedratinib)**
- **Διβρωμομαννιτόλη**
- **Βουσουλφάνη**
- **Ραδιενεργός φωσφόρος (παλιότερα σε ηλικιωμένους)**
- **Έλεγχος συμπτωμάτων όπως ο κνησμός με αντιισταμινικά, της υπερουριχαιμίας με αλλοπουρινόλη**
- **Γαστροπροστασία με PPI**
- **Έλεγχος της κόπωσης με ελαφρά άσκηση**

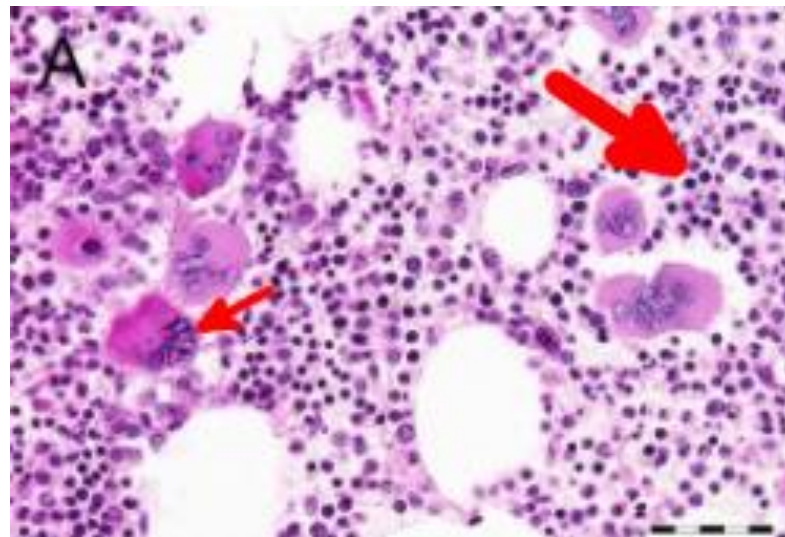


# ΠΡΟΓΝΩΣΗ

- Χρόνια κλωνική νόσος, ανίατη, με σχετικά **καλή πορεία**
- Μέση επιβίωση: **16 έτη**
- Αρκετοί ασθενείς μεταπίπτουν σε **μυελοϊνωση (30%)** ή και σε **οξεία λευχαιμία (5%)**
- Μικρότερος κίνδυνος εκτροπής επί **αφαιμάξεων, μεγαλύτερος (5-15 φορές)** όταν χορηγούνται αλκυλιούντες παράγοντες ή ραδιενεργός  $^{32}\text{P}$
- **Αιμορραγία και θρόμβωση** είναι οι κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας και πρόκλησης ανεπανόρθωτης αναπηρίας



# ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΘΡΟΜΒΟΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑ



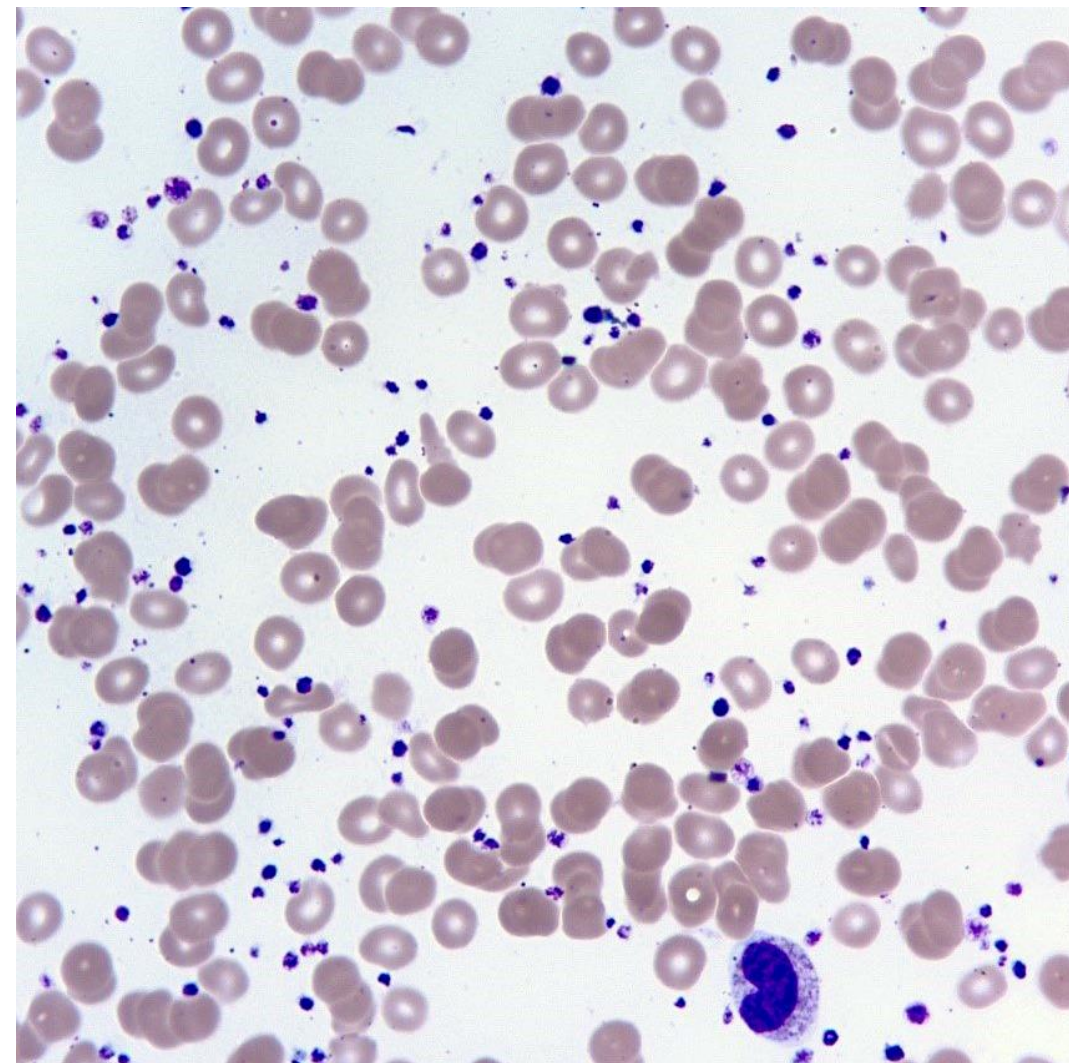
## ΟΡΙΣΜΟΣ

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



# ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

- Ευρύτατο ηλικιακό φάσμα (15-90 έτη)
- Διάμεση ηλικία εμφάνισης **55-60 έτη**
- Τάση εμφάνισης σε νεότερες ηλικίες συνήθως με τυχαία διαπίστωση
- Γυναίκες/άνδρες : 1.5 / 2
- Η **συχνότερη μυελοϋπερπλαστική διαταραχή** (2.5 - 3 νέες περιπτώσεις/100.000 κατοίκους ετησίως στις ΗΠΑ)



# ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ Ι.

- Η κλωνική αιμοποίηση **δεν συνοδεύεται από χαρακτηριστική κυτταρογενετική ή μοριακή ανωμαλία** (καρυότυπος φυσιολογικός στο 95-98% 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. Νέα δεδομένα! Μελέτες σε εξέλιξη
- Μεταλλάξεις της JAK2 κινάσης ή του υποδοχέα Mpl ή της Calreticulin δημιουργούν τη νόσο στο 75% των περιπτώσεων

## 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 κινάσης**: (50% των ασθενών)

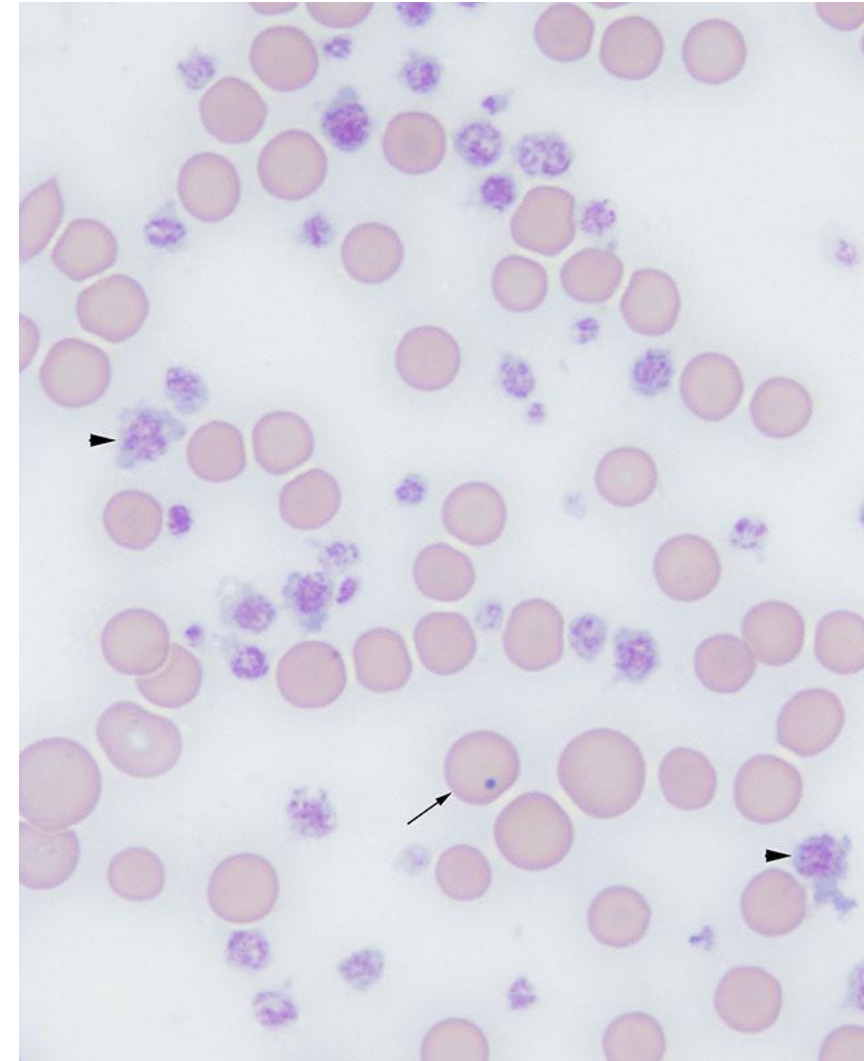
## ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ Ι.

- Οι μισοί ασθενείς είναι **ασυμπτωματικοί** (θρομβοκυττάρωση: τυχαίο εύρημα σε γενική αίματος ρουτίνας)
- 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  $1,5 \times 10^6/\mu\text{l}$
- ❖ Παράδοξο φαινόμενο θρομβοκυττάρωση με αιμορραγικές εκδηλώσεις! (Ιδιοπαθής αιμορραγική θρομβοκυτταραιμία)
- ❖ Σπληνομεγαλία (30%), επώδυνο έμφρακτο σπληνός



## ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΚΑΤΑ WHO

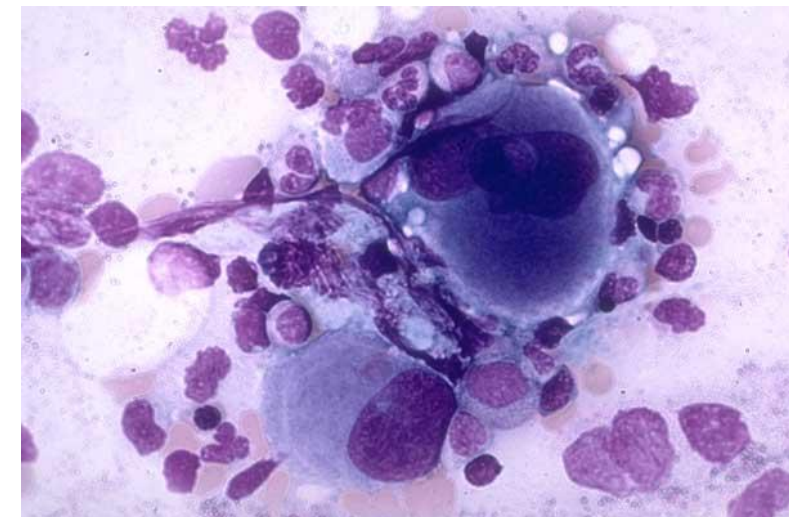
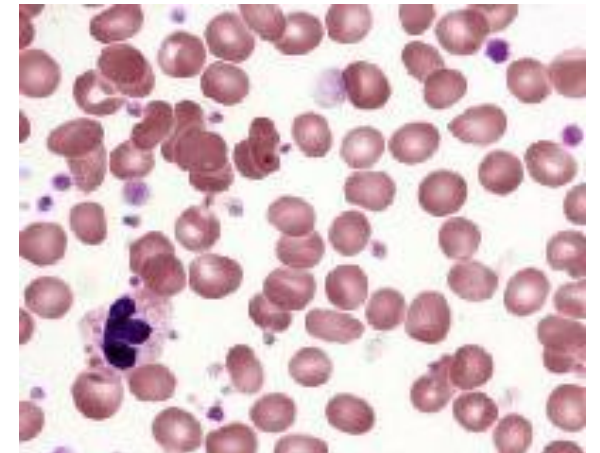
- Σταθερός αριθμός **AMT > 400 x10<sup>9</sup> /L**
- **Αποκλεισμός ύπαρξης άλλης νόσου που να δικαιολογεί θρομβοκυττάρωση**
- Βιοψία μυελού **με υπερπλασία μεγακαρυοκυτταρικής σειράς** χωρίς σημαντικά αυξημένη την κοκκιώδη και την ερυθρά σειρά
- **Απουσία κριτηρίων διάγνωσης** αληθούς πολυερυθραιμίας, πρωτοπαθούς μυελοϊνωσης, χρονίας μυελογενούς λευχαιμίας, μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου ή άλλης αιματολογικής κακοήθειας
- **Παρουσία μετάλλαξης JAK2V617F (ή άλλων Mpl, Calr)** ή επί απουσίας της, έλλειψη ένδειξης αντιδραστικής θρομβοκυττάρωσης

# ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- ❖ **Αίτια δευτεροπαθούς(αντιδραστικής) θρομβοκυττάρωσης**
- ✓ Λοιμώξεις (μικροβιαμία, φυματίωση)
- ✓ Φλεγμονώδεις καταστάσεις (κολλαγονώσεις, άλλα ανοσολογικής αρχής νοσήματα, σαρκοείδωση κλπ)
- ✓ Κακοήθειες αιματολογικές και συμπαγείς όγκοι
- ✓ Σιδηροπενική αναιμία
- ✓ Χειρουργική επέμβαση
- ✓ Τραύμα-ιστική βλάβη
- ✓ Μετά σπληνεκτομή
- ✓ Αιμορραγία
  
- ❖ **Άλλα μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα**
- ❖ **Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (5q-)**
- ❖ **Σιδηροβλαστική αναιμία με θρομβοκυττάρωση**

# ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

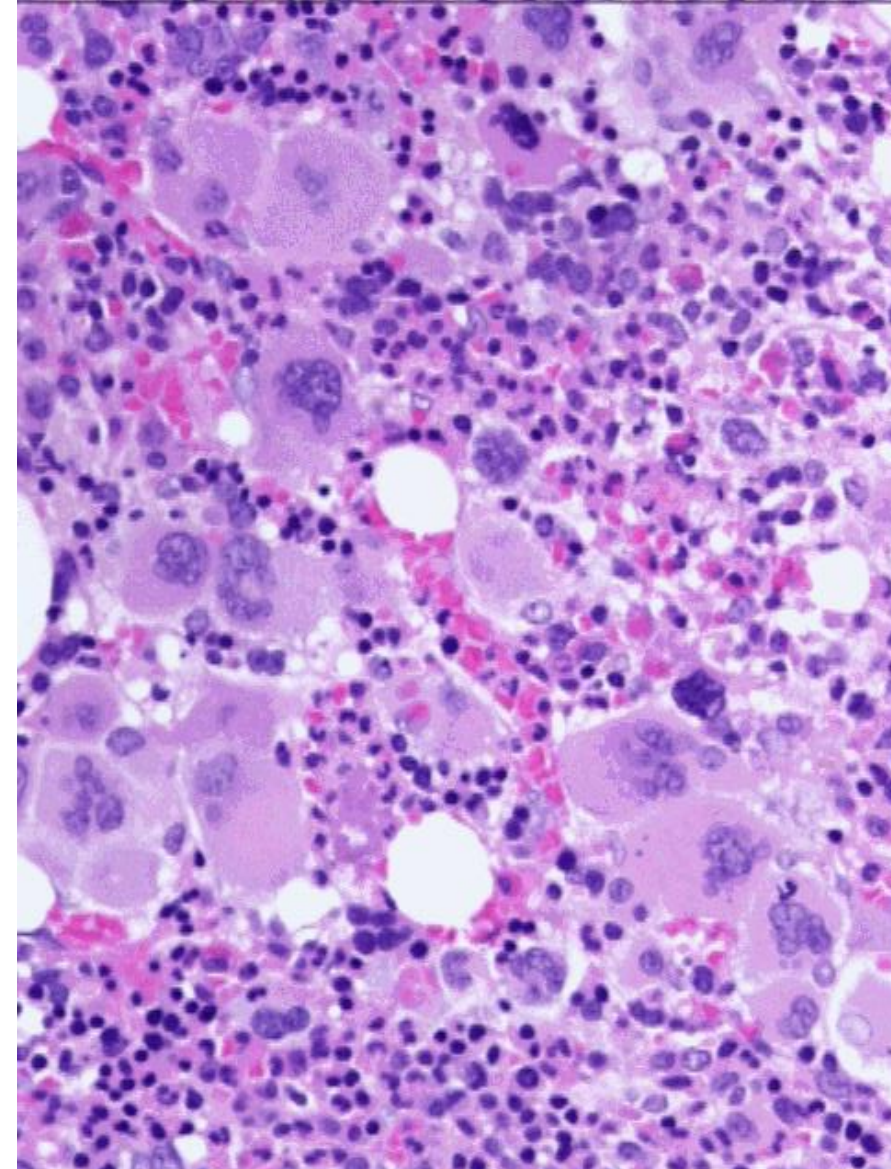
- **Αιμοπετάλια  $>400 \times 10^9/L$  ( $2-3 \times 10^9/L$ )**
- **Απουσία δεικτών αντίδρασης οξείας φάσης** (ΤΚΕ, γλοιότητα πλάσματος, ινωδογόνο, CRP)
- **LAP αυξημένη ή φυσιολογική**
- **Λευκοκυττάρωση ή/και αύξηση των ερυθρών (στο 30% των ασθενών)**
- **Εικόνα περιφερικού αίματος: μεγάλα ή **γιγάντια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





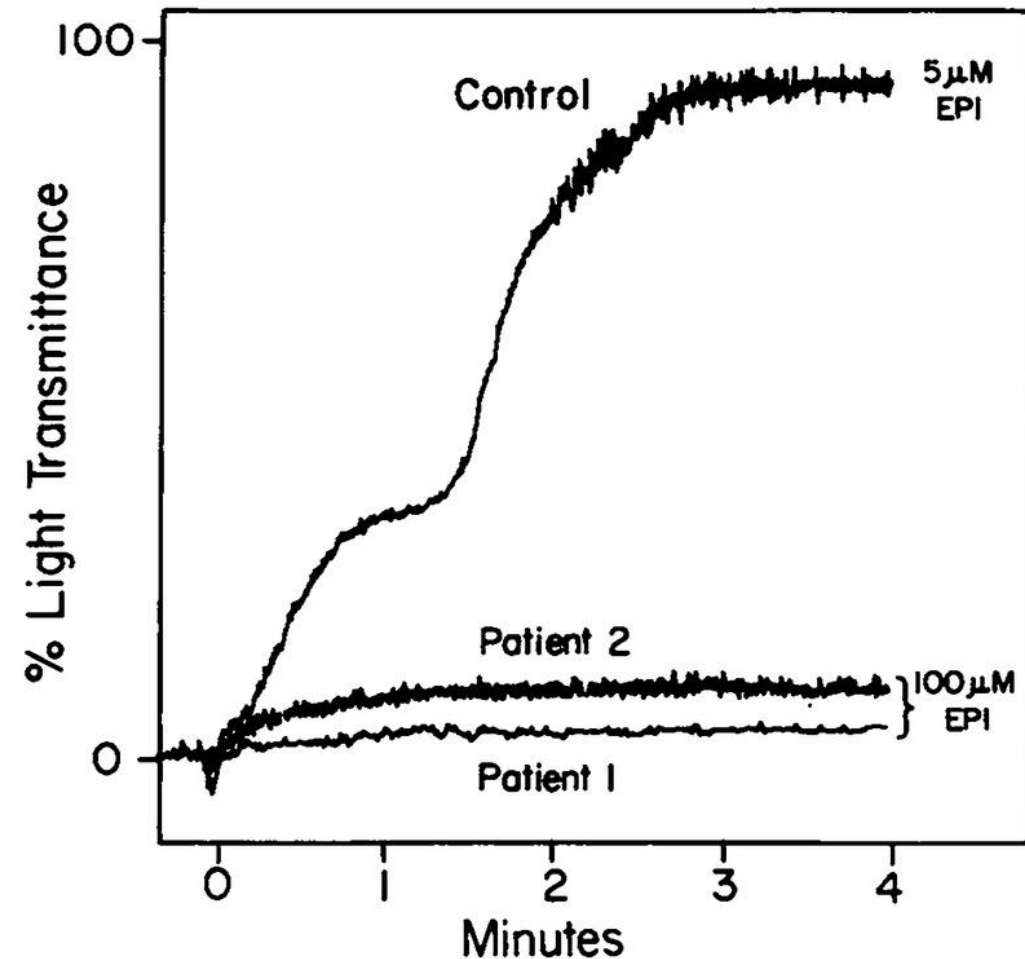
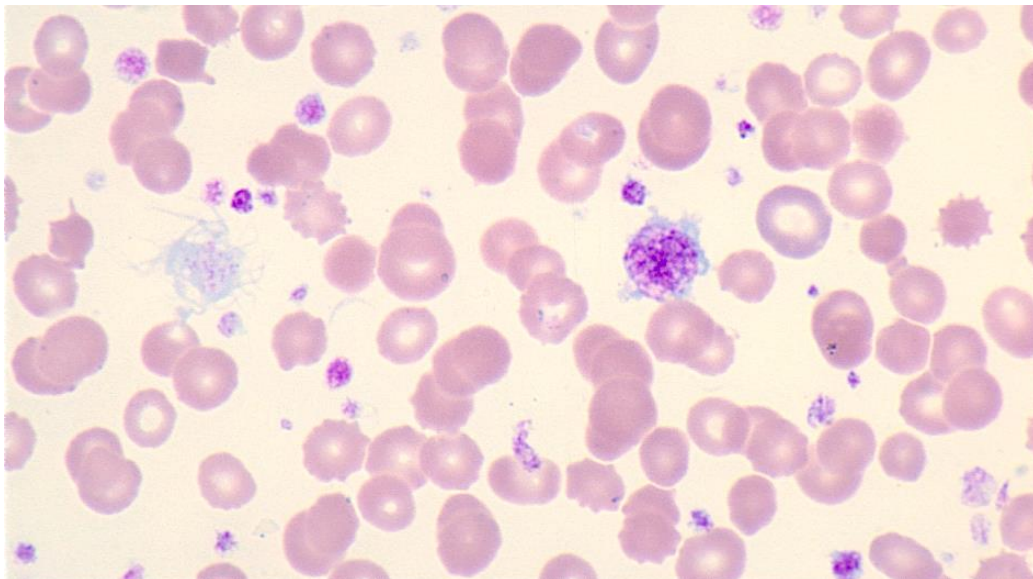
# ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

- 👉 **Εικόνα μυελού:** υπερκυτταρικός μυελός (3/4 περιπτώσεων), χωρίς δυσπλασία ή ίνωση. Αυξημένος αριθμός καθώς και ομάδες **μεγακαρυοκυττάρων** με υπερπλοειδικούς πυρήνες
- 👉 **Καρυότυπος:** συνήθως φυσιολογικός, απαραίτητος για αποκλεισμό ΧΜΛ και μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου RARS ή 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 συσώρευσης 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. Σήμερα στόχο θεραπείας αποτελεί η μείωση των **AMT <400000/μl.**

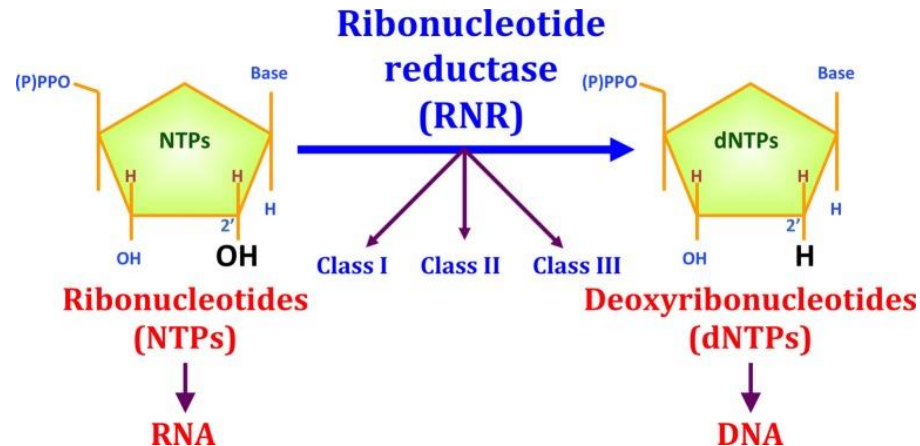
## ΟΜΑΔΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

- **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 φυσιολογικού αριθμού αιμοπεταλίων
- Θεραπευτικές επιλογές
  - **Ασπιρίνη** (σε όλους τους ασθενείς που δεν εμφανίζουν αιμορραγικές εκδηλώσεις και σε εγκύους με ιστορικό απώλειας εμβρύου)
  - Παρακολούθηση μόνο (σε νεαρά άτομα, με αριθμό αιμοπεταλίων  $<1 \times 10^6/\mu\text{l}$ , αποφυγή κινδύνου κυτταροτοξικών)
  - Αιμοπεταλιοαφαίρεση
  - Κυτταρομειωτική θεραπεία
    - Υδροξουρία
    - Αναγρελίδη
    - Ιντερφερόνη-α





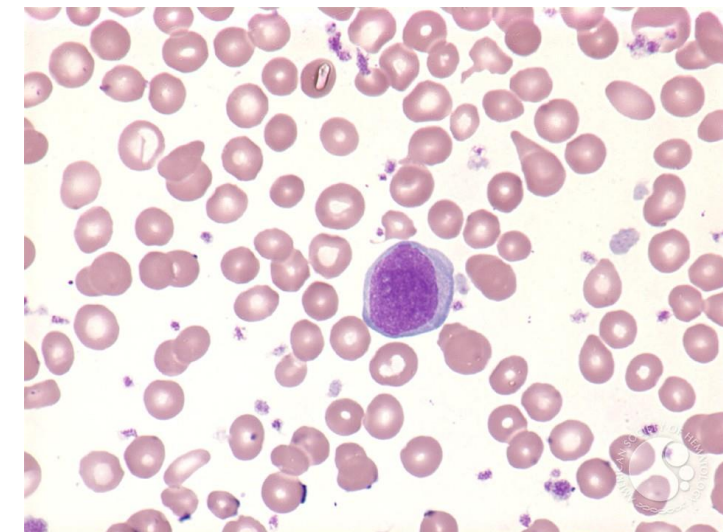
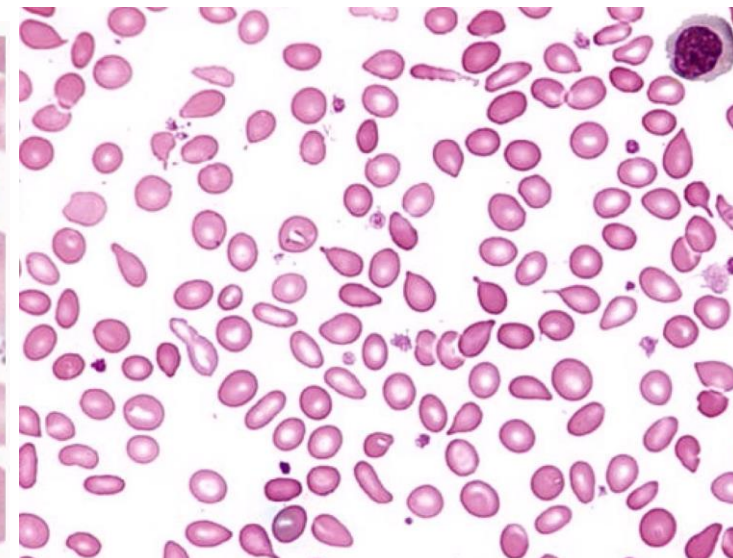
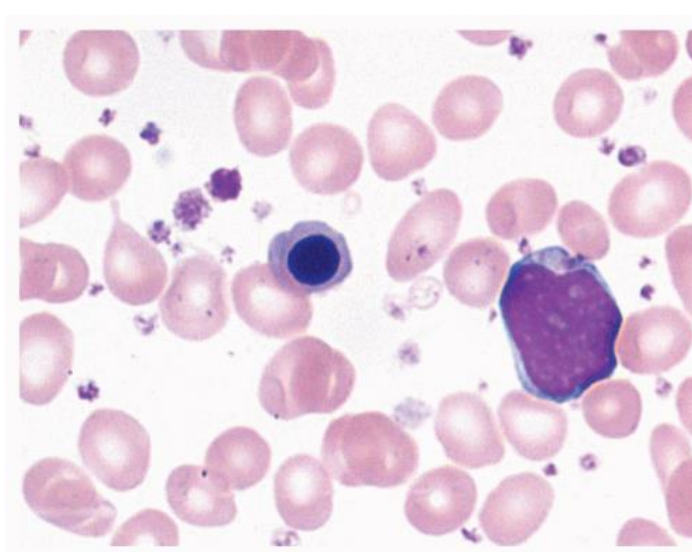
## ΠΡΟΓΝΩΣΗ

- ❖ Καλοήθης πορεία – Διάμεση επιβίωση > 20 ετών
- ❖ Κίνδυνος για θάνατο 4 φορές μεγαλύτερος σε σύγκριση με ίδιας ηλικίας φυσιολογικά άτομα
- ❖ Κατά την πρώτη δεκαετία από τη διάγνωση **10-40%** των ασθενών θα παρουσιάσουν **θρομβωτικό επεισόδιο** και **4% αιμορραγικό επεισόδιο**
- ❖ **Μετάπτωση σε μυελοσκλήρυνση (5-6%) ή οξεία λευχαιμία (1%).** Ο κίνδυνος εξέλιξης σε λευχαιμία αυξάνει σε 3.5-5% σε 5-10 έτη όταν χρησιμοποιηθεί υδροξυουρία και συνυπάρχει κυτταρογενετική ανωμαλία, ίνωση ή χρήση επιπλέον χημειοθεραπευτικών παραγόντων

# ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΜΥΕΛΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ (ΜΥΕΛΟΪΝΩΣΗ-ΜΥΕΛΟΕΙΔΗΣ ΜΕΤΑΠΛΑΣΙΑ ΣΠΛΗΝΟΣ)

Νεοπλασματική αιματολογική χρονία νόσος με χαρακτηριστικά:

- **Σπληνομεγαλία**
- **Λευκοερυθροβλαστική αντίδραση**
- **Ίνωση μυελού**
- **Εξωμυελική αιμοποίηση**
- **Νεοαγγειογένεση**
- **Ποικιλοκυττάρωση με δακρυοκύτταρα στο περιφ. αίμα**



# Επιδημιολογία

## Επίκτητη κλωνική διαταραχή του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου

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

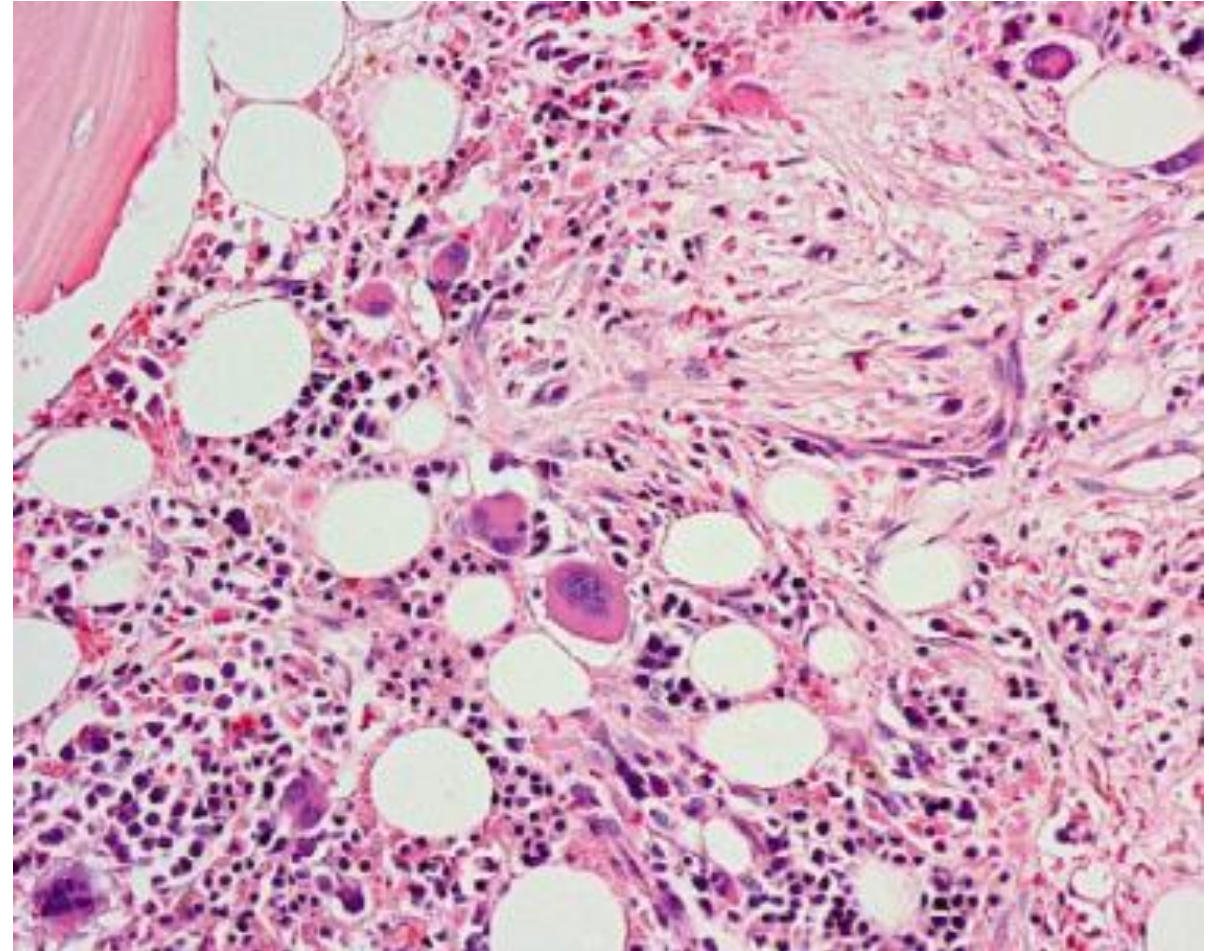
Προηγείται συνήθως **υπερπλαστική** (προϊνωτική, κυτταροβριθής φάση) και ακολουθεί **ίνωση του μυελού** και ανάπτυξη εστιών εξωμυελικής αιμοποίησης (σπληνός, ήπατος κλπ)

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 μυελοσκλήρυνση



## Κλινική εικόνα

- **Σπληνομεγαλία**, ηπατομεγαλία, απώλεια βάρους, εύκολη κόπωση, καταβολή δυνάμεων, συμπτωματολογία αναιμίας, υπερσπληνισμός
- Αιμορραγικές εκδηλώσεις, νυκτερινοί ιδρώτες, πυρετός, περιφερικά οιδήματα, πυλαία υπέρταση
- Ασκίτης, θρόμβωση πυλαίας
- Αρχικά οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί
- Προοδευτικά εστίες **εξωμυελικής-έκτοπης αιμοποίησης** (σπλήνας, ήπαρ, περιτόναιο, πνεύμονες, ΓΕΣ, ΚΝΣ κλπ)



Normal spleen



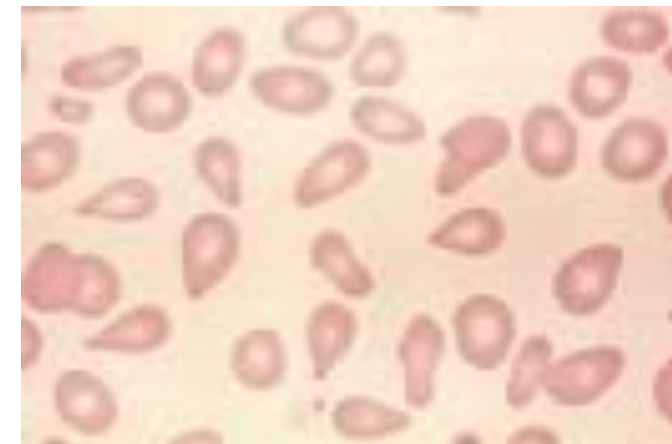
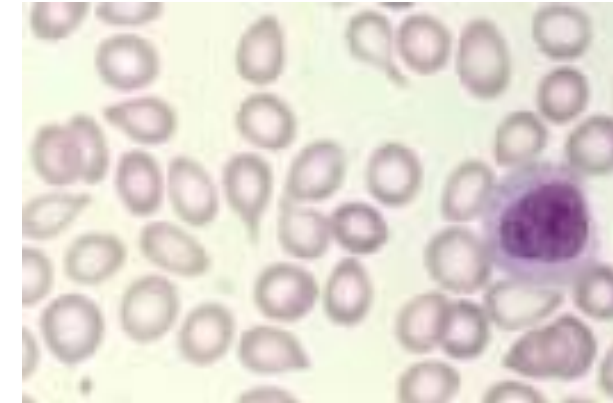
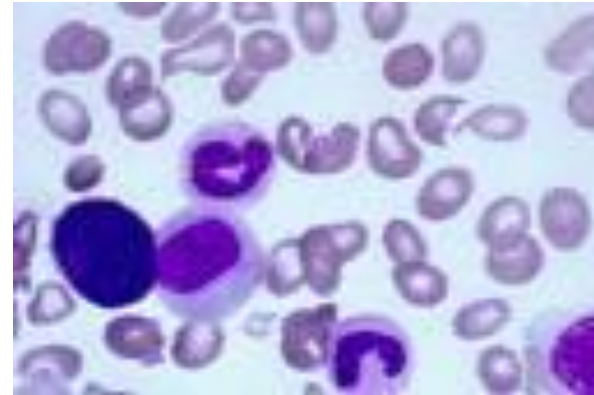
Splenomegaly





## Εργαστηριακά ευρήματα

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



## Διαφορική διάγνωση

### ❖ Άλλα χρόνια μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα

- ΧΜΛ
- ΙΘ
- ΠΟΛΥΕΡΥΘΡΑΙΜΙΑ

### ❖ Δευτεροπαθής μυελοϊνωση

- Μεταστάσεις συμπαγών όγκων
- Λευχαιμίες-Λεμφώματα-ΜΔΣ με ίνωση
- Αθροιστικά Λυσοσωμικά νοσήματα
- Φυματίωση

## Πρόγνωση-Θεραπεία

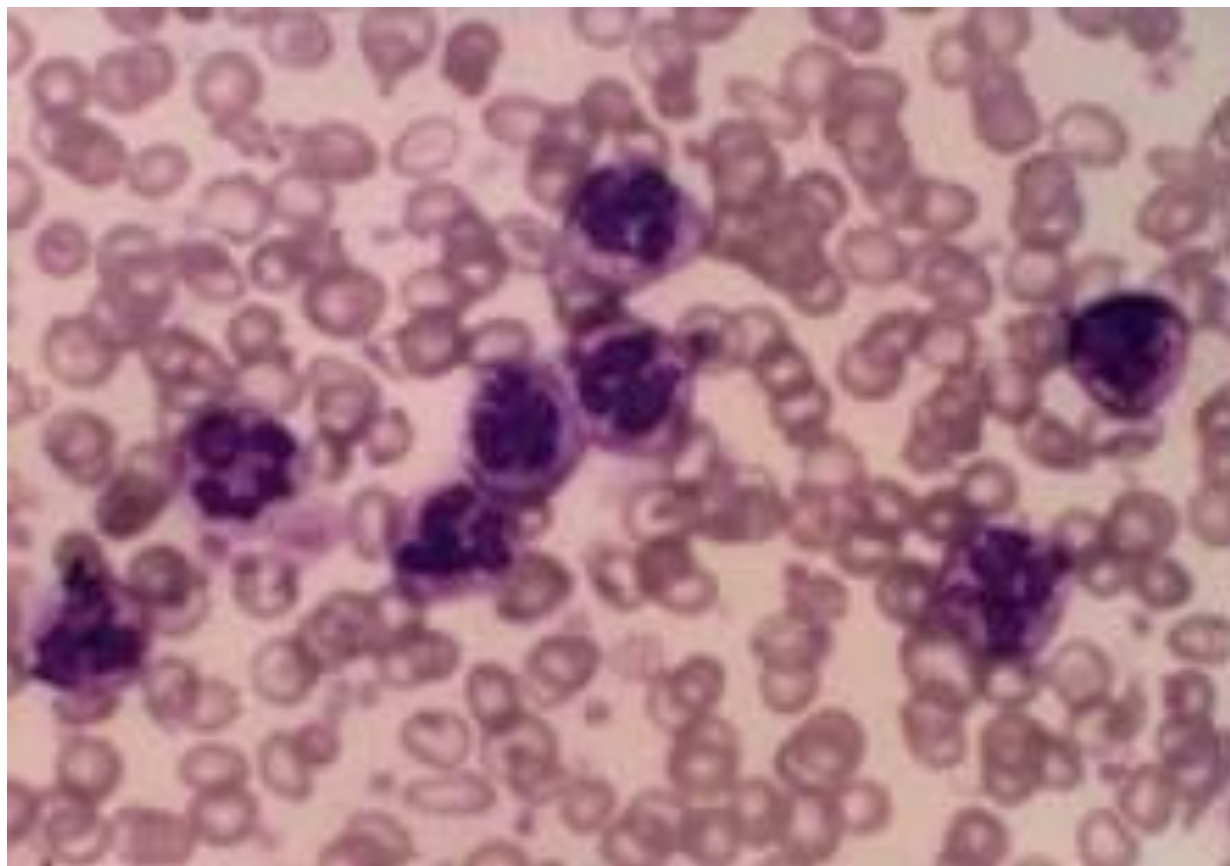
- ❖ **Μέση επιβίωση:** 5-7 έτη
  - ❖ Εξέλιξη σε ΟΜΛ: 20%
  - ❖ Η βαρύτητα και η εξέλιξη **ποικίλουν**
  - ❖ **Καλύτερη πρόγνωση:** Απουσία συμπτωμάτων, σπληνομεγαλίας, σοβαρής αναιμίας, σοβαρής θρομβοπενίας (μέση επιβίωση: 10-12 έτη)
- **Αναστολέας JAK 2 κινάσης (Ruxolitinib, Pacritinib)**
  - **Υδροξυουρία**
  - **Ιντερφερόνη-α**
  - **Θαλιδομίδη**
  - **Αναβολικά-Κορτικοειδή**
  - **Υποστηρικτική αγωγή (Ερο, μεταγγίσεις ερυθρών-ΑΜΤ, αντιμετώπιση λοιμώξεων)**
  - **Ακτινοθεραπεία σπληνός**
  - **Σπληνεκτομή ( σπάνια!)**
  - **Αλλογενής μεταμόσχευση**

## ΑΛΛΑ ΜΥΕΛΟΪΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

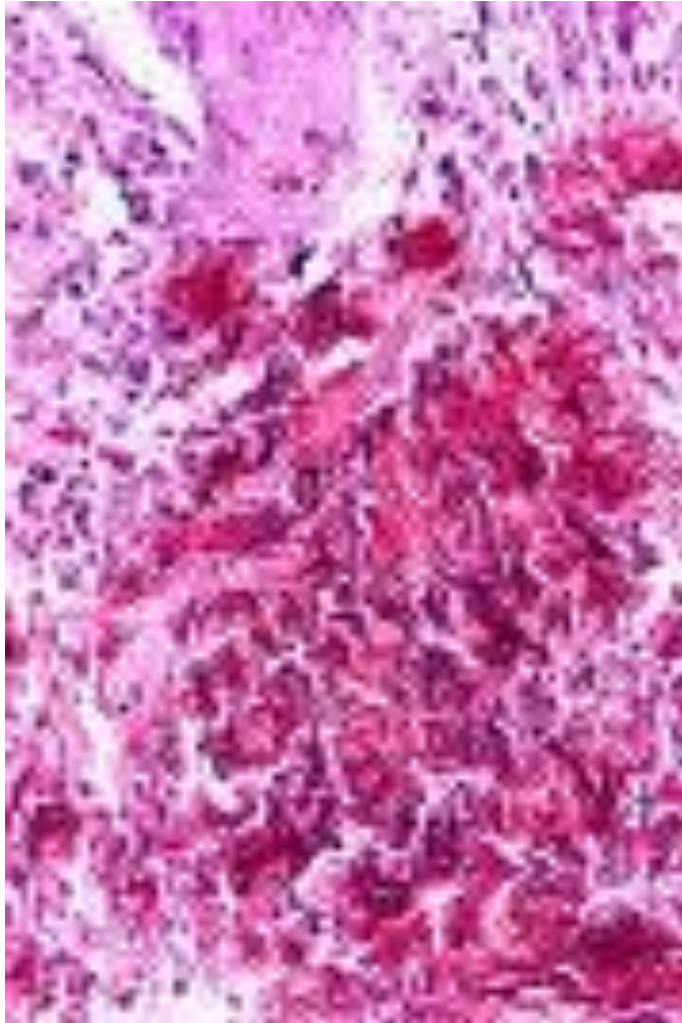
- ❖ Χρόνια ουδετεροφιλική λευχαιμία
- ❖ Χρόνια ηωσινοφιλική λευχαιμία/υπερηωσινοφίλικό σύνδρομο
- ❖ Συστηματική μαστοκυττάρωση
- ❖ Αταξινόμητα μυελοΐπερπλαστικά σύνδρομα



# ΧΡΟΝΙΑ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ



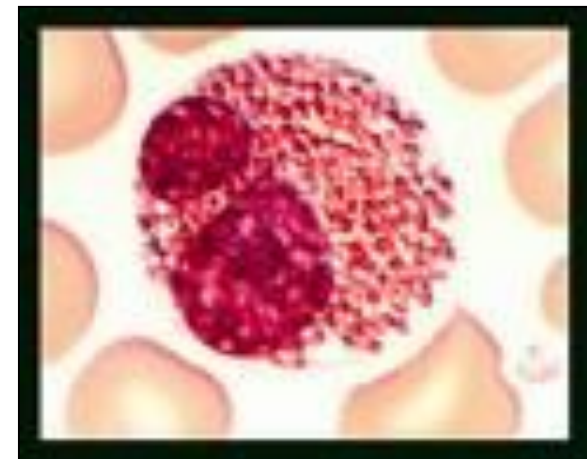
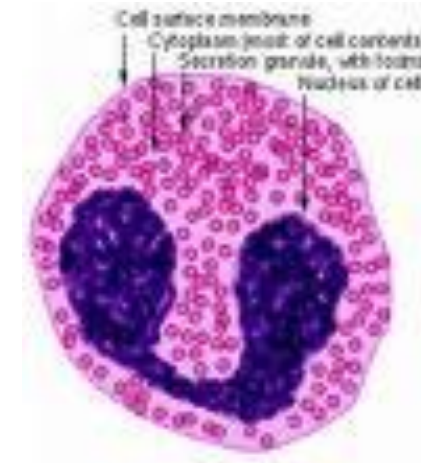
## ΥΠΕΡΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (HES)



# ΥΠΕΡΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (HES) – Διαφορική διάγνωση

## Αίτια ηωσινοφιλίας

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



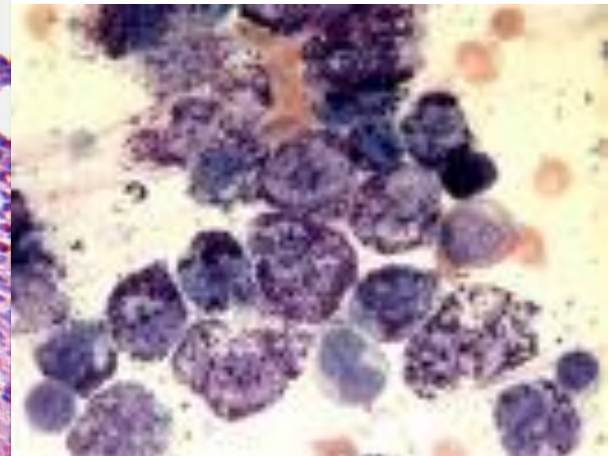
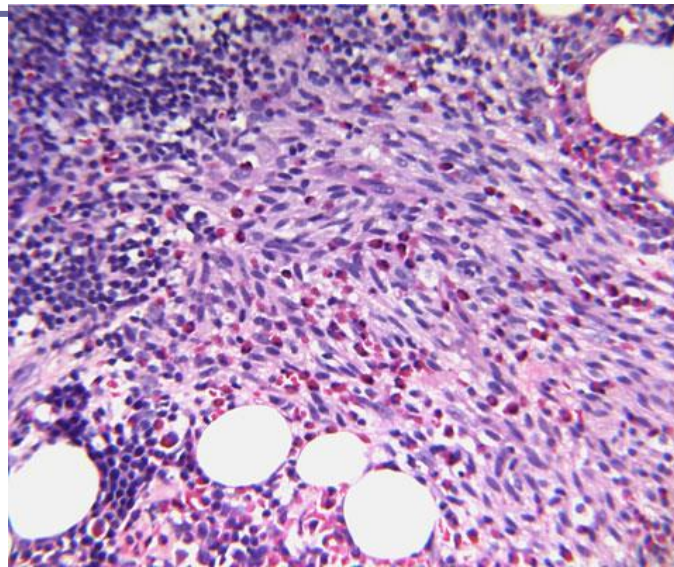
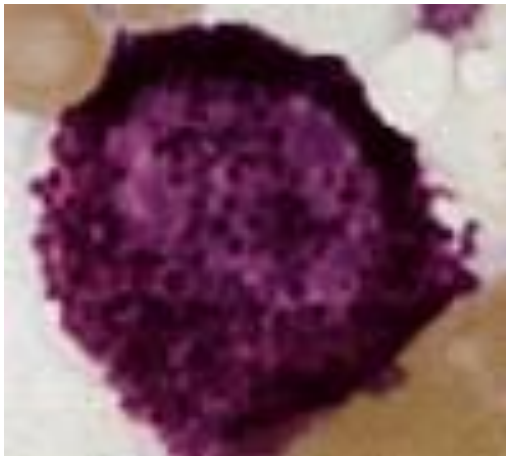
## Θεραπεία

- **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**
  - Ψηλαφητή πορφύρα
  - Μελαγχρωματική κνίδωση
- ☞ **Γαστρεντερικές διαταραχές**
- ☞ **Λεμφαδενοπάθεια**
- ☞ **Ανεπάρκεια οργάνων από διήθηση από μαστοκύτταρα (ήπαρ, σπλήνας κλπ)**



## Θεραπεία

- ❖ Αντιϊσταμινικά
- ❖ Κορτικοειδή
- ❖ Αναστολείς αντλίας πρωτονίων
- ❖ Κυτταροστατικά
- ❖ Αναστολείς τυροσινικών κινασών

Η πρόγνωση ποικίλει