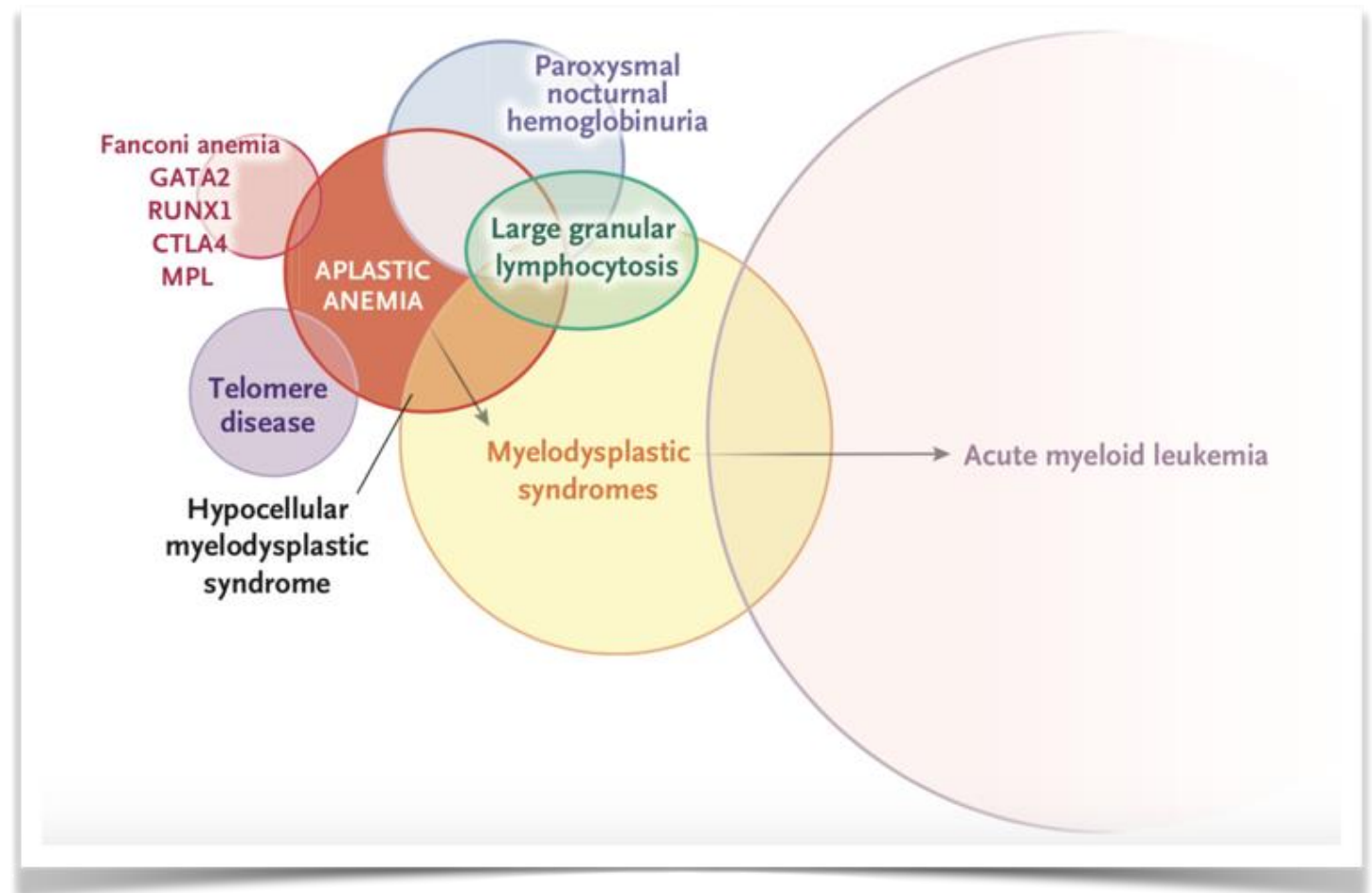


Απλαστική αναιμία - Παροξυσμική Νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία

Βασίλειος Λάζαρης

Αιματολόγος

Σύνδρομο Απλασίας Μυελού



Απλαστική αναιμία

- Σπάνια νόσος ανήκει στην ευρύτερη οικογένεια των συνδρόμων μυελικής ανεπάρκειας που χαρακτηρίζεται
 - Απουσία πρόδρομων αιμοποιητικών κυττάρων στον μυελό των οστών
 - Πανκυτταροπενία στο αίμα
- Αιτιολογία
 - Ιδιοπαθής 65%
 - Κληρονομική (αναιμία Fanconi, συγγενής δυσκεράτωση)
- Επίπτωση 0,6 -6,1 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού
- Μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία. Συνήθως εμφανίζεται στην παιδική ηλικία ή στα 20-25 έτη

Table 1: Etiology of Aplastic Anemia

Category	Specific Agents (examples, not all-inclusive)
Autoimmune	Antibody-induced, eosinophilic fasciitis, GVHD, SLE
Chemicals	Benzene (organic solvent), lindane (insecticide), inorganic arsenicals, pentachlorophenol (wood preservative), toluene (glue)
Drugs (dose-dependent)	Alkylating agents (carboplatin), antibiotics (chloramphenicol, sulfonamides), antimetabolites (methotrexate), ticlopidine
Drugs (idiosyncratic)	Antiepileptics (carbamazepine, hydantoins), anti-thyroid (methimazole, propylthiouracil), chloramphenicol, gold salts, NSAIDs (indomethacin, phenylbutazone), organic arsenicals (arsenic trioxide), penicillamine
Hereditary	Amegakaryocytic thrombocytopenia, Dyskeratosis congenital, Fanconi anemia, Shwachman-Diamond-Oski syndrome, telomerase defects
Idiopathic	Acquired stem cell defects
Infections	Sepsis, Viral (CMV, EBV, seronegative hepatitis, HHV-6, HIV, VZV)
Miscellaneous	Anorexia nervosa/starvation, hypopituitarism, PNH, pregnancy, thymoma
Radiation	Accident (Chernobyl, 5-Mile Island), therapy (whole body irradiation)

CMV: cytomegalovirus, EBV: Epstein-Barr virus, GVHD: graft versus host disease, HHV-6: human herpesvirus 6, HIV: human immunodeficiency virus, NSAIDs: non steroidal anti-inflammatory drugs, PNH: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, SLE: systemic lupus erythematosus, VZV: varicella zoster virus

Απλαστική Αναιμία

Αιτιολογικοί
Παράγοντες

A. Βλάβη στο μυελό
Κυτταροτοξικά φάρμακα
Ακτινοβολία, Βενζόλιο

B. Ανοσολογικά αίτια
Ιδιοπαθής
Θύμωμα
Ηπατίτιδα...
Eosinophilic fasciitis

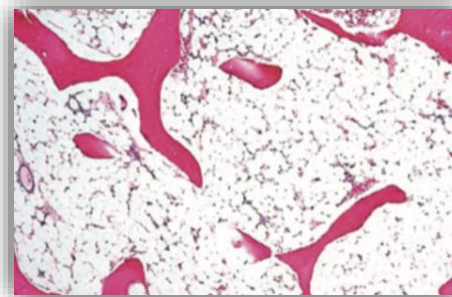
Γ. Κληρονομικά αίτια
Telomere disease
Μεταλλάξεις GATA-2
Fanconi anemia...

Παθοφυσιολογικός
Μηχανισμός

Χημική καταστροφή του
μυελού

Ανοσολογική καταστροφή

Γενετικές μεταλλάξεις



Αντικατάσταση φυσιολογικού μυελού με λίπος → υποπλαστικός μυελός και πανκυτταροπενία στο περιφερικό αίμα.

Μεταλλάξεις στην απλαστική αναιμία

- Α. Μεταλλάξεις που πιθανά δηλώνουν “διαφυγή” από το ανοσοποιητικό σύστημα (PIG-A, 6pLOH- functional loss of HLA and somatic HLA mutations, BCOR/BCORL1 mutations)
- Β. Μεταλλάξεις που σχετίζονται με ΜΔΣ/ΟΜΛ (ASXL1, BCOR/BCORL1, TP53, RUNX1, TET2,
- Γ. Μεταλλάξεις σε γονίδια age-related clonal hematopoiesis (TET2, DNMT3A, ASXL1,...)
- Δ. STAT3 somatic mutations: σύνδεση με LGL clones
- Ε. GATA-2 mutations
- Ζ. Germline mutations?????

Μεταλλάξεις στην απλαστική αναιμία-ξέρουμε τι σημαίνουν.....?Αναπάντητα ερωτήματα...

- Τι κάνει τους κλώνους στην απλαστική αναιμία σταθερούς και γιατί ενώ υπάρχουν οι ασθενείς αυτοί δεν εξελίσσονται σε ΜΔΣ/ΟΜΛ
- Πως αυτές οι σωματικές μεταλλάξεις σχετίζονται με την παθοφυσιολογία της ΑΑ?
- Πως το ανοσοποιητικό σύστημα συμβάλλει στη δημιουργία τόσων διαφορετικών κλώνων?
- Μήπως οι κλώνοι-μεταλλάξεις αυτές προϋπήρχαν και το ενεργοποιημένο ανοσοποιητικό σύστημα δεν μπορεί να τις καταστρέψει —> πλεονέκτημα επιβίωσης σε σχέση με άλλες μεταλλάξεις????
- Πιθανά κάποιες μεταλλάξεις να κάνουν τα HSCs πιο ευάλωτα στη δράση του ανοσοποιητικού συστήματος????

Κληρονομούμενες μεταλλάξεις και AA

Table 1. Constitutional Marrow Failure Syndromes in Adults.*

Syndrome	Hematologic Presentation	Clinical Features	Genetic Features	Pathophysiological Features
Telomere diseases	SAA in childhood; MAA, macrocytic anemia, thrombocytopenia in adulthood	Early hair graying, pulmonary fibrosis, hepatic cirrhosis	<i>DKC1, TERT, TERC, RTEL1</i> , other rare mutations	Deficient telomere repair (telomerase enzyme complex), inadequate telomere protection (shelterin proteins)
Fanconi anemia	SAA in childhood; rare presentation as bone marrow failure, MDS, AML in adulthood	Short stature, café-au-lait spots, skeletal and urogenital anomalies	17 FANC genes	Deficient repair of interstrand DNA cross-links
<i>GATA2</i> deficiency	SAA, MDS, AML	Persistent and unusual infection (e.g., warts)	<i>GATA2</i>	Unknown
<i>CTLA4</i> deficiency	AA with low IgG	Intestinal disease, adenopathy, infection, autoimmunity	<i>CTLA4</i>	Immune de-repression

Neal S Young, NEJM October 25th 2018

Κυτταρογενετικές ανωμαλίες στην απλαστική αναιμία

- Με τις νέες τεχνικές ~ 20% των ασθενών με ΑΑ έχουν επίκτητες κυτταρογενετικές ανωμαλίες
- Πιο συχνές είναι -7/del(7q), τρισωμία 8, del(13q), τρισωμία 6, τρισωμία 15, τρισωμία 21.
- Οι ασθενείς με -7/del(7q) έχουν χειρότερη πρόγνωση
- Οι ασθενείς με τρισωμία 8, και del(13q) έχουν καλύτερη ανταπόκριση στην ΙST και καλύτερη πρόγνωση

Απλαστική αναιμία βαρύτητα νόσου

- **Severe AA**

- • Any two of three required for diagnosis
- – Absolute neutrophil count $<500/\text{mm}^3$
- – Platelets $<20,000/\text{mm}^3$
- – Reticulocyte count $<1.0\%$ corrected or $<60,000/\text{mm}^3$

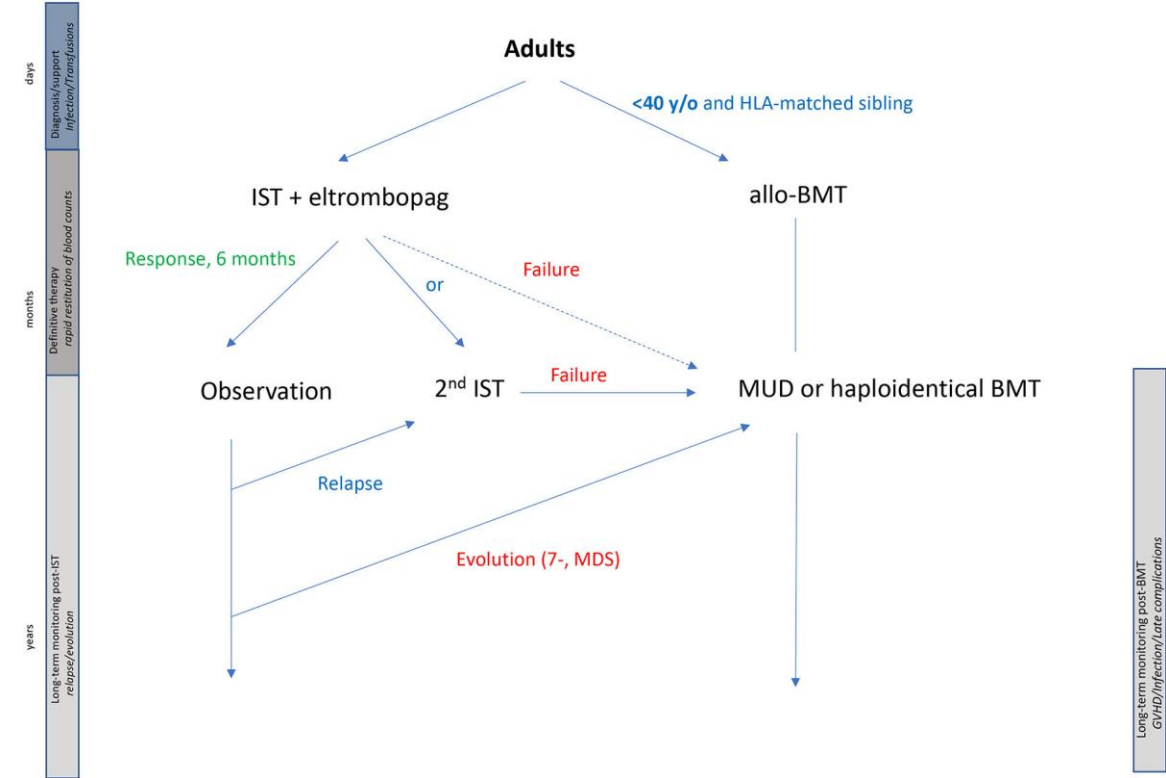
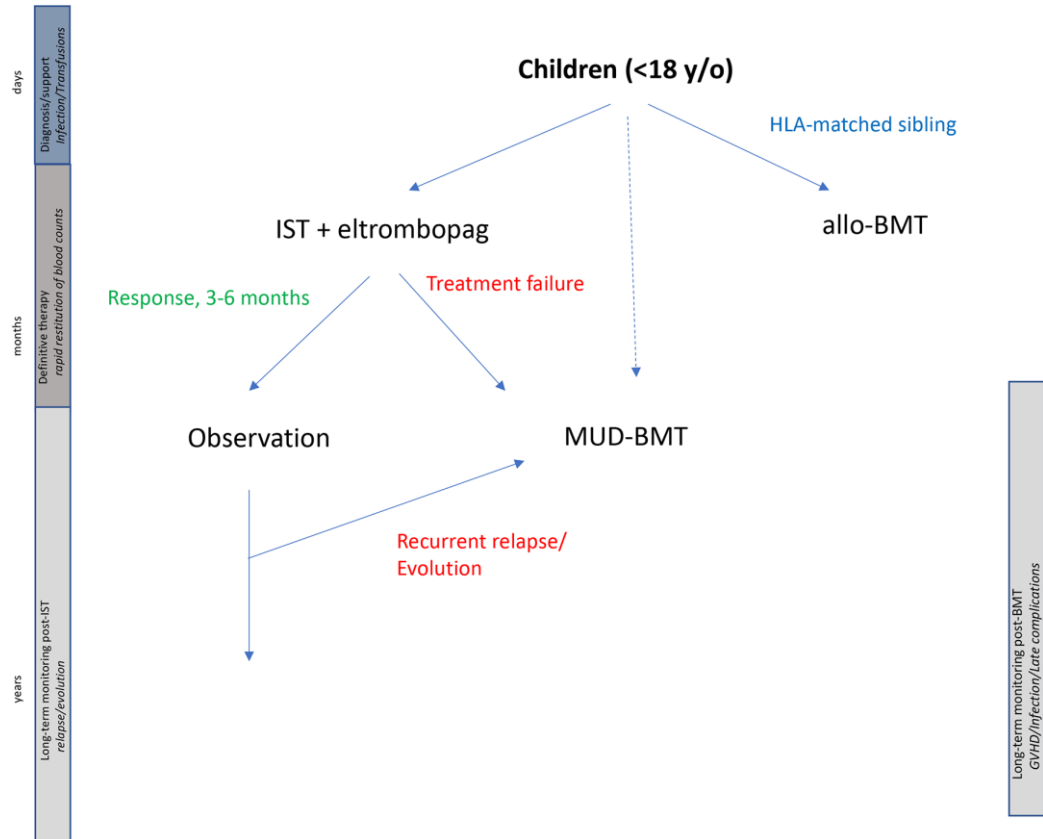
- **Very severe AA**

- • Meets criteria for severe disease and absolute neutrophil count $<200/\text{mm}^3$

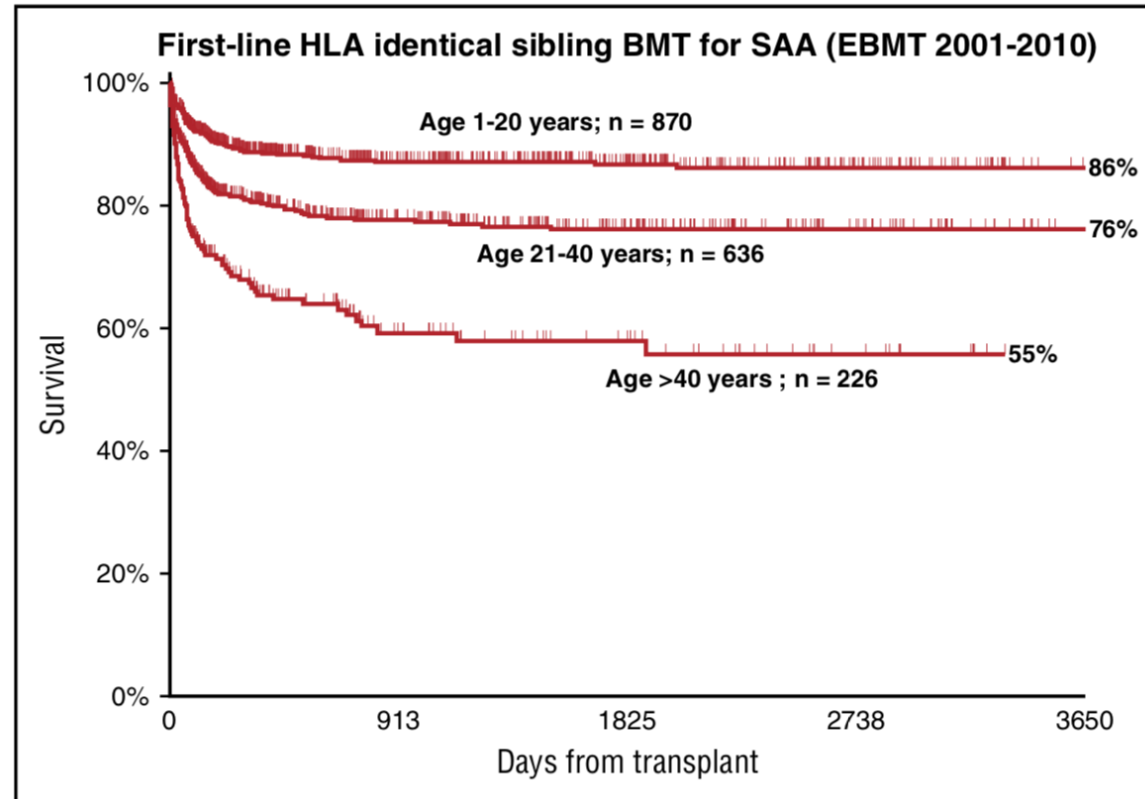
- **Non-severe AA**

- • Does not meet criteria for severe AA

Θεραπευτική αγωγή



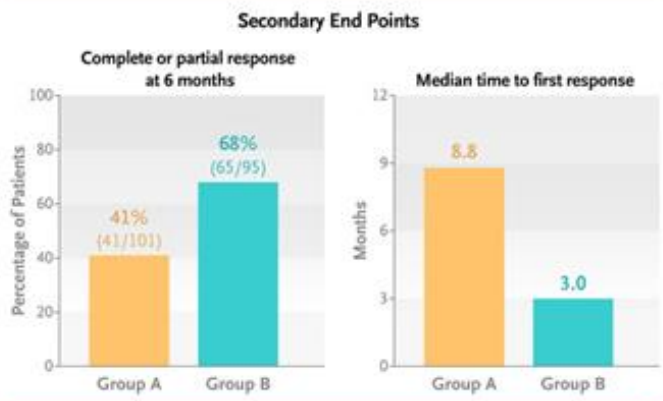
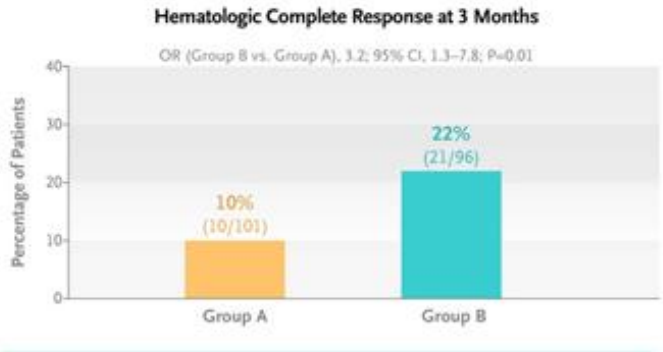
The Age-effect on survival after HLA-identical BMT as first line treatment in AA



Eltrombopag

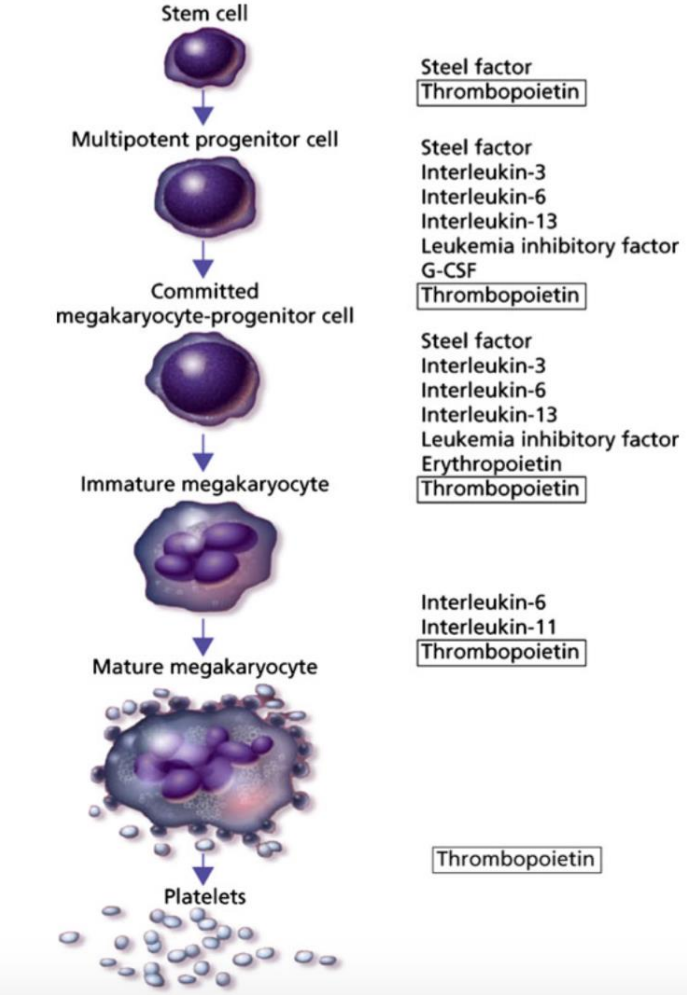
- 2008: FDA-approved for **refractory ITP** in adults.
- ***2014 Eltrombopag got fast track FDA-approval for refractory in IST AA patients.***
- 2015: FDA-approved for **children** >1 year old with refractory ITP.
- In **HCV+** patients who are treated with IFN, in order to increase the PLTs counts.
- ***19th November 2018: FDA-approval as first line treatment with IST in AA patients***

Προσθήκη αγωνιστή ΤΡΟ στον θεραπευτικό αλγόριθμο



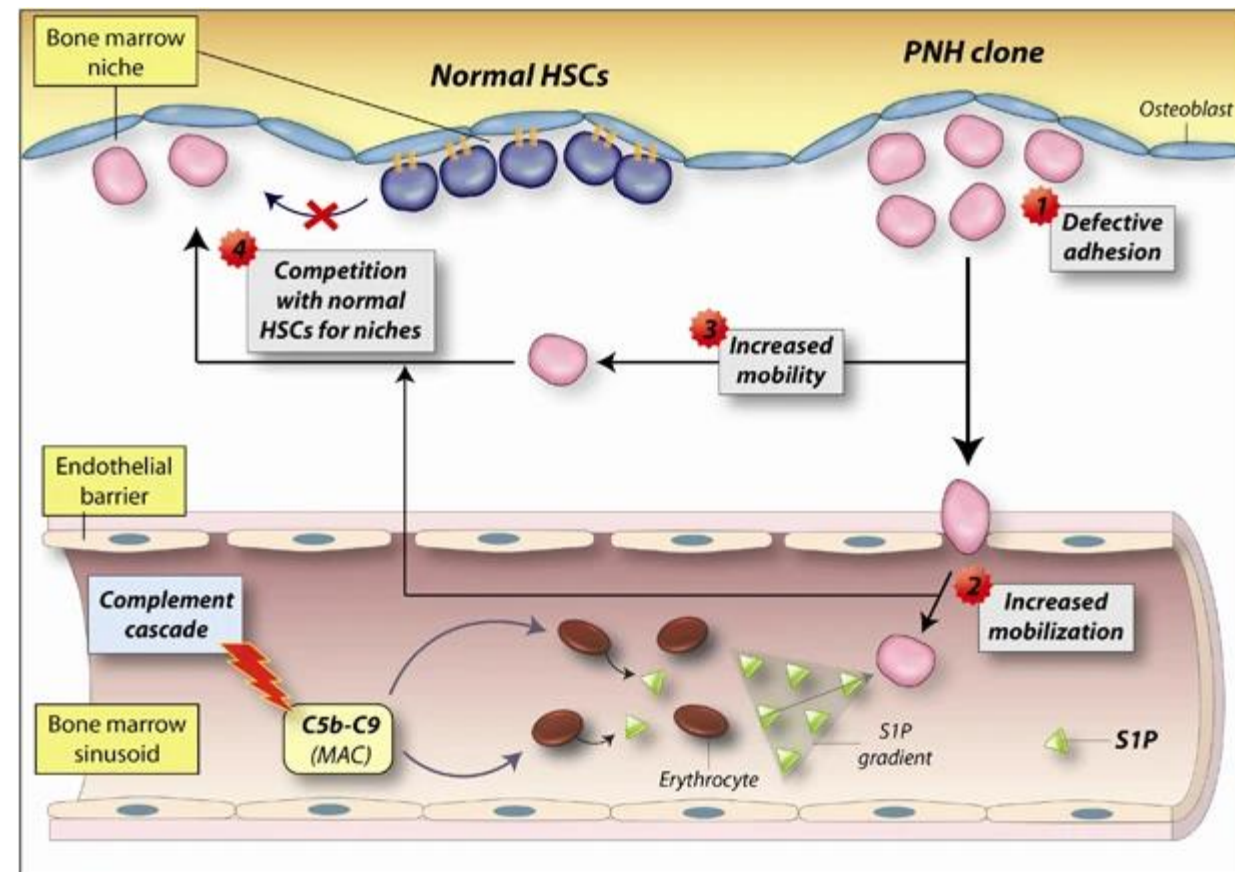
CONCLUSIONS

Among patients with previously untreated severe aplastic anemia, the percentage of patients with a hematologic complete response at 3 months was higher among those who received eltrombopag plus standard immunosuppressive therapy than among those who received standard therapy alone, without additional toxic effects.





PNH/ Παροξυσμική Νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία



Για την ιστορία....

- **1866:** Ο Dr William Gull περιέγραψε με λεπτομέρειες πρώτος το νόσημα
- **1882:** Ο Paul Strubing αναγνώρισε την αιμοσφαιρίνη στα ούρα και την ονόμασε «παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία»
- **1911:** Ο Marchiafava περιεγραψε 29 χρόνια μετά μια περίπτωση με PNH
- **1931:** Ο Micheli δημοσίευσε περισσότερες λεπτομέρειες για το νόσημα και το ονόμασε “Marchiafava-Micheli αιμολυτική αναιμία με αιμοσφαιρινουρία”
- **1944:** Ο Sir John Dacie θεωρεί ότι η PNH αποτελεί κλωνικό νόσημα των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria



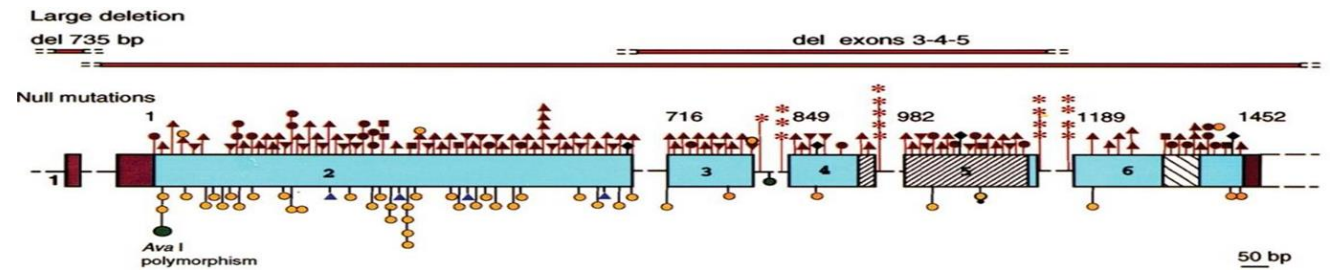
- **Επίκτητη αιμολυτική αναιμία** η οποία είναι το αποτέλεσμα της **κλωνικής εκπτυξης** ενός προγονικού κυττάρου το οποίο φέρει μια **επίκτητη μετάλλαξη** στο **PIGA γονίδιο** το οποίο βρίσκεται στο X χρωμόσωμα.
- Η αιμοσφαιρινουρία που υπάρχει στο νόσημα είναι το αποτέλεσμα της ενδοαγγειακής αιμόλυσης των RBCs τα οποία είναι ευαίσθητα στη λυτική δράση του συμπληρώματος

Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

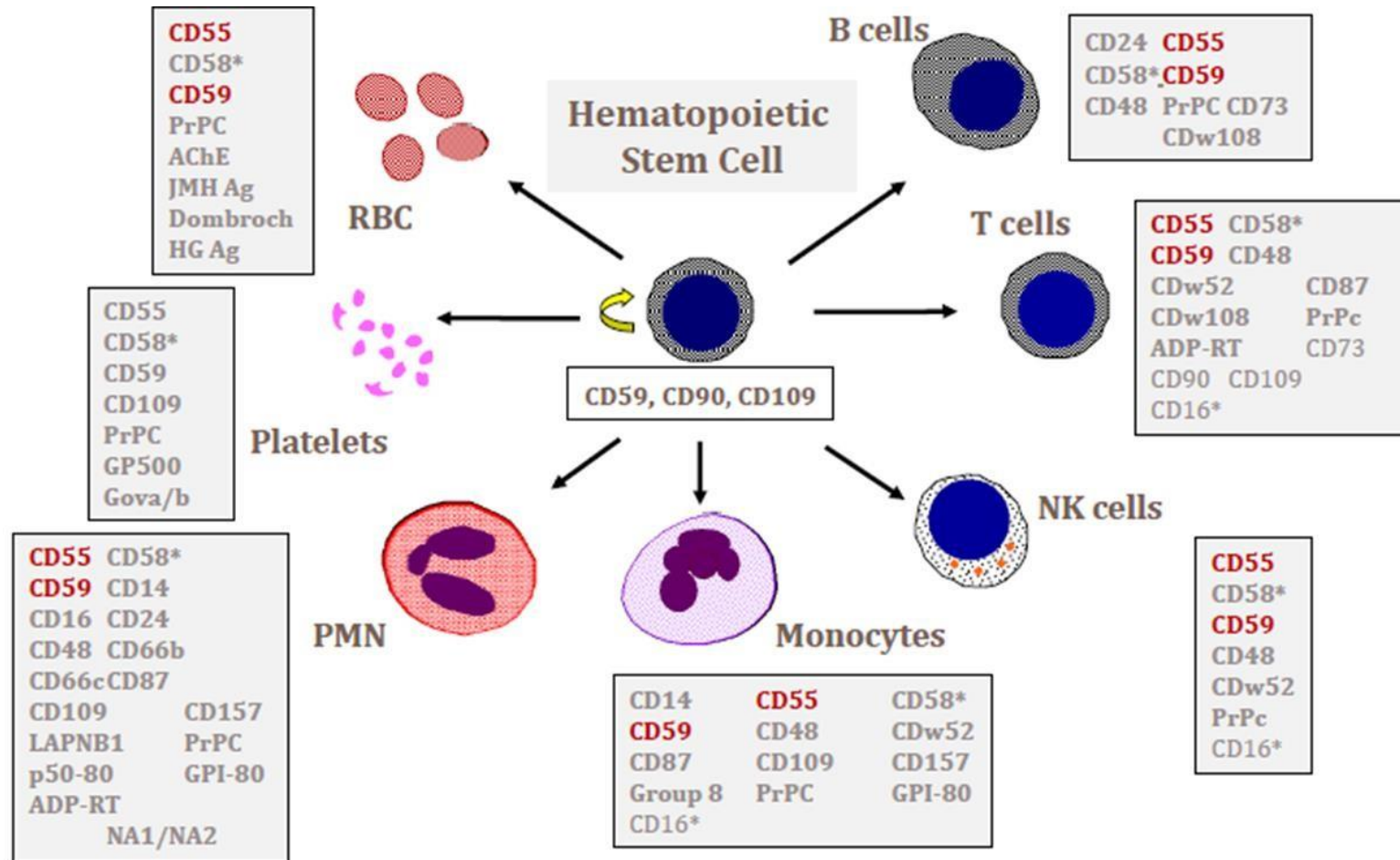
- Δεν είναι παροξυσμική
 - Υπάρχει χρόνια αιμόλυση στη PNH που αποτελεί και το πιο χαρακτηριστικό εύρημα. Οδηγεί σε διαταραχές από διάφορα συστήματα
- Δεν είναι μόνο νυχτερινή
 - Κατα τη διάρκεια της νύχτας η μείωση του ρυθμού της αναπνοής έχει σαν αποτέλεσμα πτώση του pH, με αποτέλεσμα αυξημένη ενεργοποίηση του συμπληρώματος
- Η Αιμοσφαιρινουρία δεν είναι τόσο συχνή.
 - Το 74% των ασθενων εμφανίζονται αρχικά χωρίς αιμοσφαιρινουρία

Λειτουργία του PIG-A γονιδίου

- Βρίσκεται στο Χ-χρωμόσωμα
- Απαραίτητο για τη σύνθεση των GPI- ομάδων (glycosyl-phosphatidyl-inositol)
- Μεταλλάξεις έχουν περιγραφεί και σε υγιή άτομα, χωρίς κλινική εικόνα PNH.
- Περισσότερες από 180 μεταλλάξεις έχουν παρατηρηθεί στους ασθενείς με PNH, σε όλη τη κωδικοποιούμενη περιοχή του PIGA γονιδίου
- Όλες οι αιμοποιητικές σειρές φέρουν την ίδια μετάλλαξη, → Η μετάλλαξη PIGA συμβαίνει σε ένα **αρχέγονο κύτταρο (early HSC)**.



GPI-συνδεδεμένες πρωτεΐνες



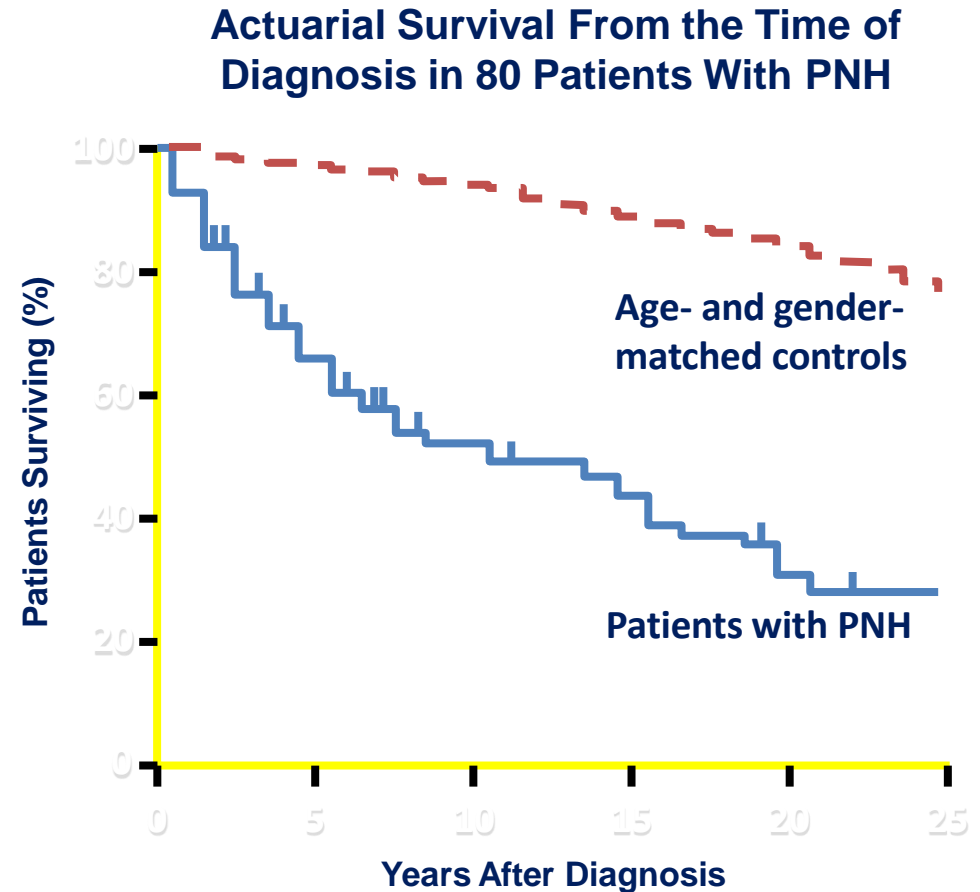
Μηχανισμός Θρόμβωσης στη PNH

Προφανώς ο μηχανισμός της θρόμβωσης στη PNH είναι πολυπαραγοντικός

- Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος οδηγεί σε αιμόλυση, και απελευθέρωση ελεύθερης αιμοσφαιρίνης με αποτέλεσμα ενεργοποίηση αιμοπεταλίων και έλλειψη NO.
- Στη συνέχεια παρατηρείται ενδοθηλιακή βλάβη και ενεργοποίηση WBCs. Όλα αυτά συμβάλλουν στη δημιουργία EVs, και πιθανά στη θρόμβωση

Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria

- 5-ετής θνητότητα: 35% παρά την υποστηρικτική αγωγή
- Συχνότητα 16 ασθενείς / εκατομ.
- Μπορεί να γίνει διάγνωση σε όλες τις ηλικίες
- Μέση ηλικία: 30 χρ.
- Προοδευτικό νόσημα
- Η μη ελεγχόμενη ενεργοποίηση του συμπληρώματος είναι υπεύθυνη για τη θνητότητα και θνησιμότητα



The expected survival of an age- and gender-matched control group is shown for comparison (Hillmen et al 1995). In a patient population where ½ the patients have <30% clone, 1 in 7 patients died by 5 years (de Latour et al. Blood. 2008; 112: 3099-3106)

Κλινικές εκδηλώσεις PNH

Λόγω της ενδοαγγειακής αιμόλυσης:

Αναιμία, αιμοσφαιρινουρία, κόπωση, οξεία/χρονία νεφρική ανεπάρκεια, υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις, κοιλιακό άλγος, άλγος ράχης,

κεφαλαλγία, σπασμός οισοφάγου, στυτική δυσλειτουργία, χολολιθίαση

Πιο σπάνια:

Χολιδοχοδυσκινησία, οξεία παγκρεατίτιδα, ισχαιμία και εξελκώσεις 12-δακτύλου και π. εντέρου



Κλινικές εκδηλώσεις PNH

Λόγω θρομβωσης:

Θρομβωση κοιλιακών φλεβών: Budd-Chiari, Θρόμβωση σπληνικής, μεσεντερίου, νεφρικών φλεβών

Πυλαία υπέρταση, κίρσοι οισοφάγου Θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβών: κεφαλαλγία, αιμορραγικό έμφρακτο

Θρόμβωση οφθαλμικής, απώλεια όρασης DVT, πνευμονική εμβολή

Σπάνια:

Αρτηριακές θρομβώσεις, ΑΕΕ, έμφραγμα μυοκαρδίου



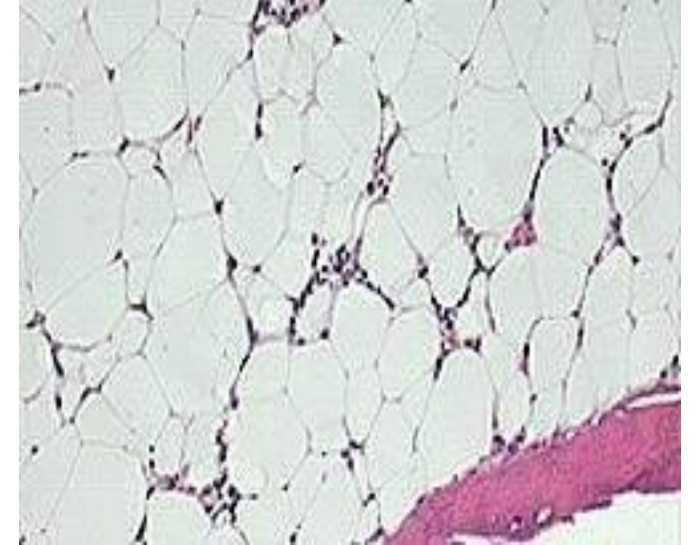
Κλινικές εκδηλώσεις ΡΝΗ

Λόγω απλασίας μυελού:

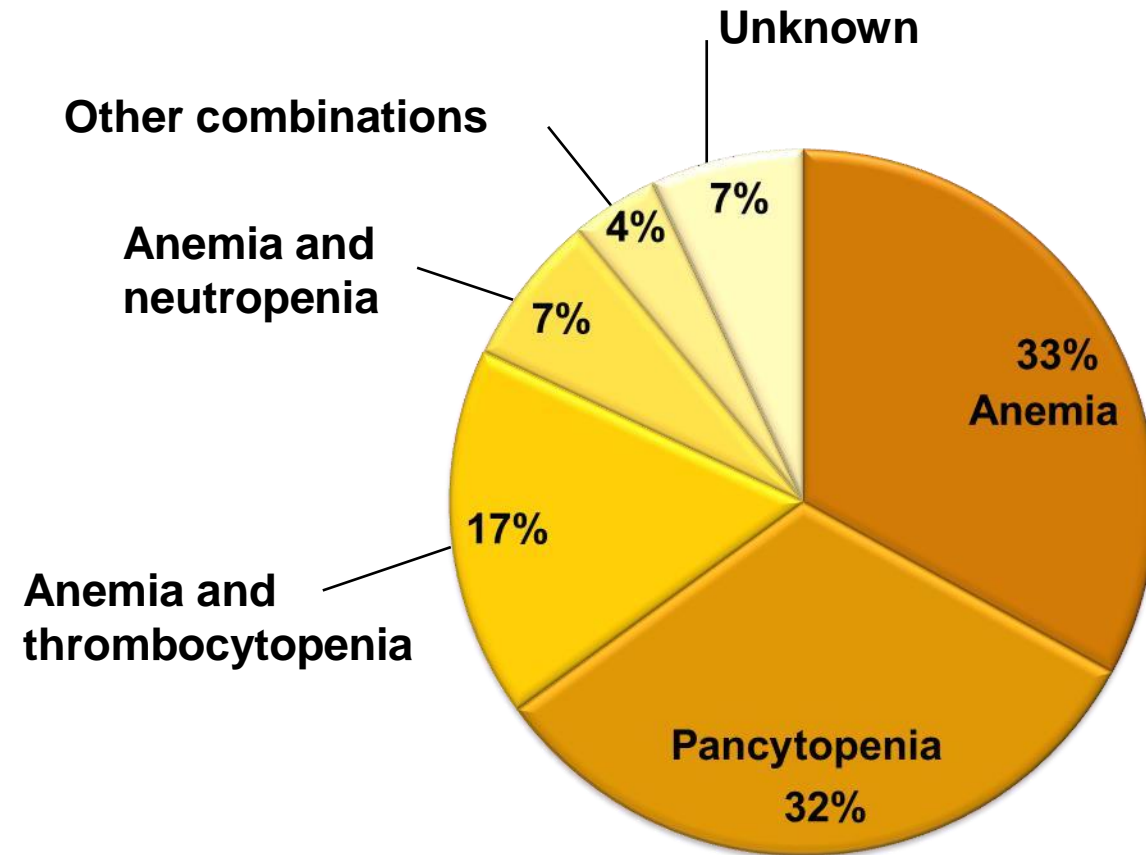
Αναιμία, λοιμώξεις, αιμορραγία, μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο Οστικά άλγη

Σπάνια: Εκτροπή σε ΟΜΛ

Εντούτοις, ο μυελός μπορεί να είναι υπερκυτταρικός με υπερπλασία ερυθράς σειράς ή υποκυτταρικός, και με ποικίλου βαθμού πενίες στο περιφερικό αίμα



93% των ασθενών έχουν κάποια κυτταροπενία



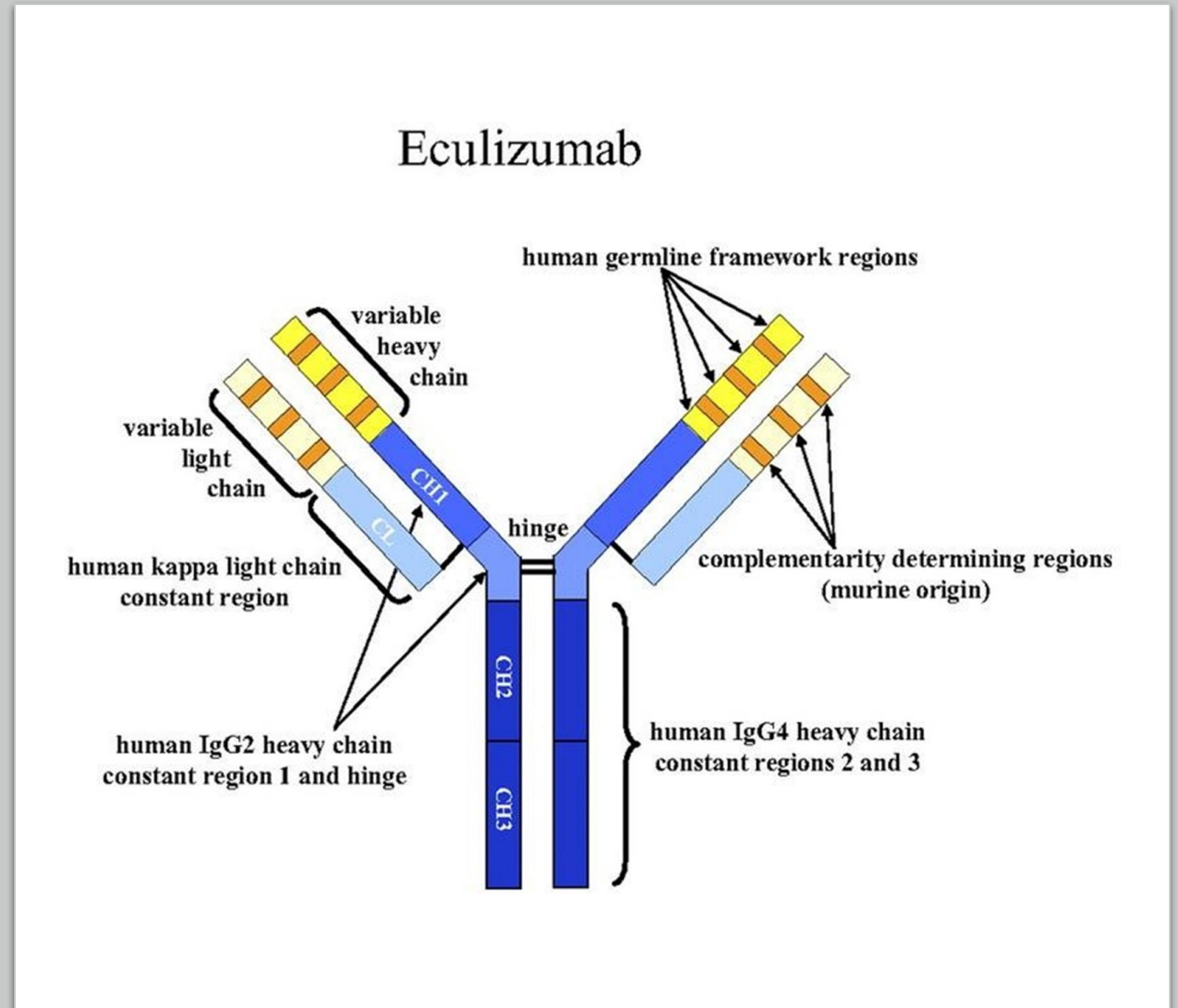
Θεραπεία ΡΝΗ

- Υποστηρηκτική αγωγή (μεταγγίσεις, αντιπηκτική αγωγή,.....)
- Μεταμόσχευση μυελού
- Eculizumab
- Νέες θεραπευτικές επιλογές σε κλινικές μελέτες (TT30,... στόχος η διόρθωση και της εξωαγγειακής αιμόλυσης)

Eculizumab

Το Eculizumab είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του C5 κλάσματος του συμπληρώματος που εμποδίζει τη τελική ενεργοποίηση του συμπληρώματος

- Μείωση της ενδοαγγειακής αιμόλυσης
- Μείωση των αναγκών σε μεταγγίσεις
- 92% μείωση στα θρομβωτικά επεισόδια
- Βελτίωση νεφρικής λειτουργίας
- Βελτίωση πνευμονικής υπέρτασης
- Βελτίωση κόπωσης και ποιότητας ζωής
- Βελτίωση επιβίωσης
- Η έγκαιρη έναρξη θεραπείας είναι καθοριστικής σημασίας



Pegcetacoplan

- Πεγκυλιωμένο πεπτίδιο έναντι του κλάσματος C3 του συμπληρώματος
- Βοηθά στην μείωση της και της εξωαγγειακής αιμόλυσης
- Βοηθά στην αύξηση του αιματοκρίτη/ μείωση των αναγκών μεταγγίσεων

