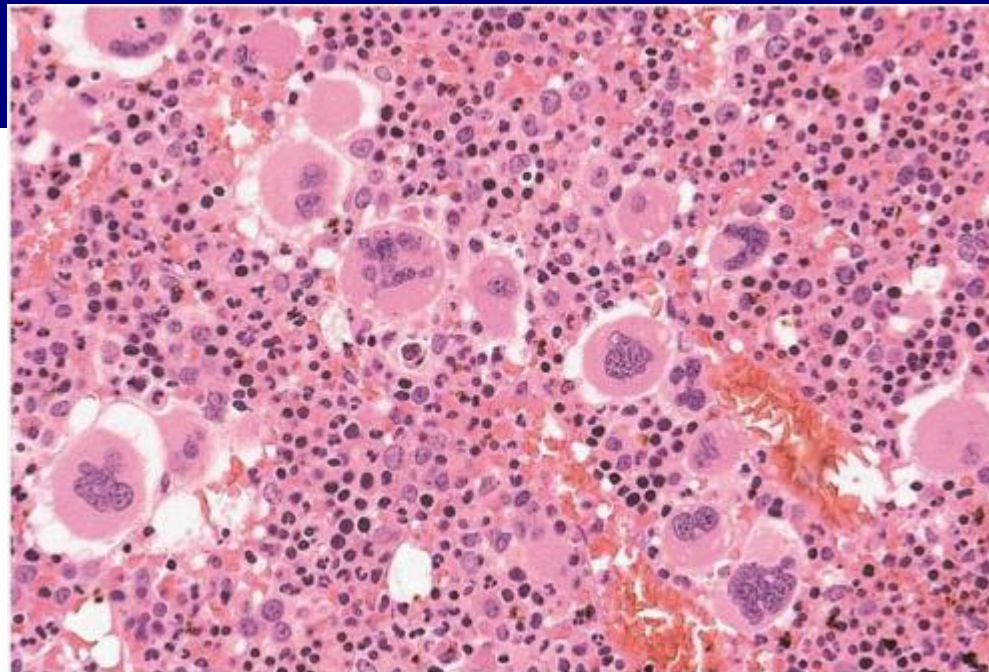
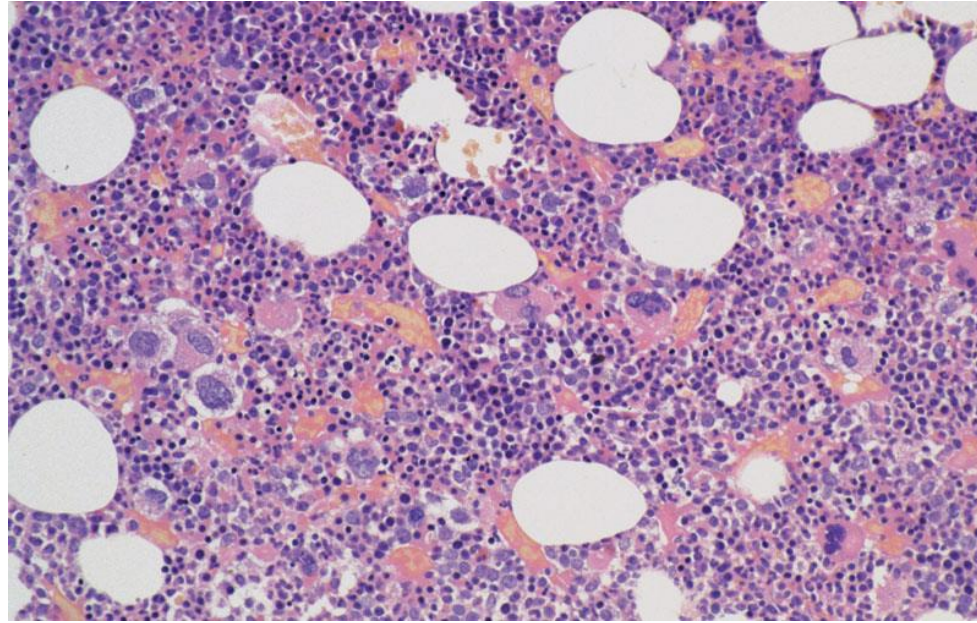


Bcr/abl- Χρόνια Μυελοϋπερπλαστικά Νεοπλάσματα

Απαρτιωμένη διδασκαλία 2022



Χρόνια Μυελοϋπερπλαστικά Νεοπλάσματα



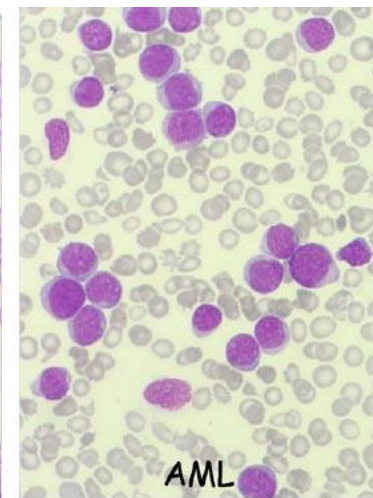
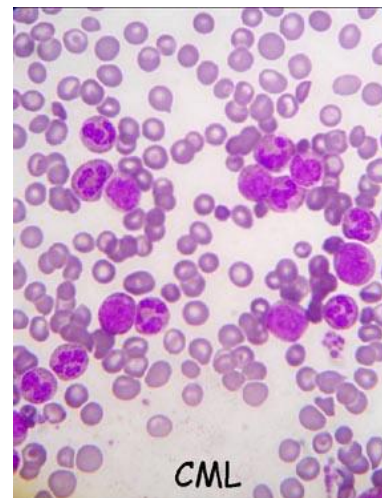
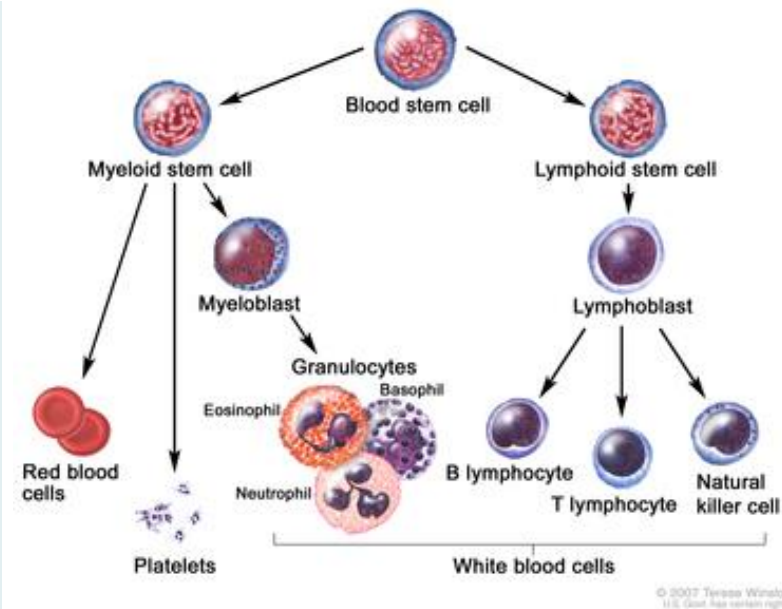
- **Χρόνια νοσήματα** που οφείλονται σε κλωνική υπερπλασία ενός αρχέγονου πολυδύναμου αιμοποιητικού κυττάρου του μυελού των οστών, και οδηγούν σε υπερπαραγωγή μιας ή περισσότερων αιμοποιητικών σειρών.
- Συνολική επίπτωση στην Ευρώπη:
10-15 νέες περιπτώσεις / 100,000 πληθυσμού /ετησίως

Χρόνια Μυελοϋπερπλαστικά Νεοπλάσματα (MPN, ταξινόμηση WHO)

- ❖ ΧΜΛ, bcr-abl (+)
- ❖ Μυελοϊνωση
- ❖ Αληθής πολυκυτταραιμία
- ❖ Ιδιοπαθής θρομβοκυτταραιμία
- ❖ Συστηματική μαστοκυττάρωση
- ❖ Χρόνια ουδετεροφιλική λευχαιμία
- ❖ Χρόνια ηωσινοφιλική λευχαιμία/υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο
- ❖ Αταξινόμητα μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα

Κοινά χαρακτηριστικά των χρόνιων μυελοϋπερπλαστικών νεοπλασιών

- Κλωνική υπερπλασία του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου
- Παθογενετικός ρόλος συγκεκριμένων μεταλλάξεων
- Υπερκυτταρικός μυελός με υπερπλασία/δυσπλασία των ΜΚΚ
- Υπερπαραγωγή μιας ή περισσότερων αιμοποιητικών σειρών από τον μυελό
- Ποικίλου βαθμού μυελοϊνώση
- Αυτόνομη ανάπτυξη αποικιών χωρίς την παρουσία των αυξητικών παραγόντων
- Θρομβώσεις και αιμορραγίες
- Εξωμυελική αιμοποίηση
- Εξαλλαγή σε οξεία λευχαιμία



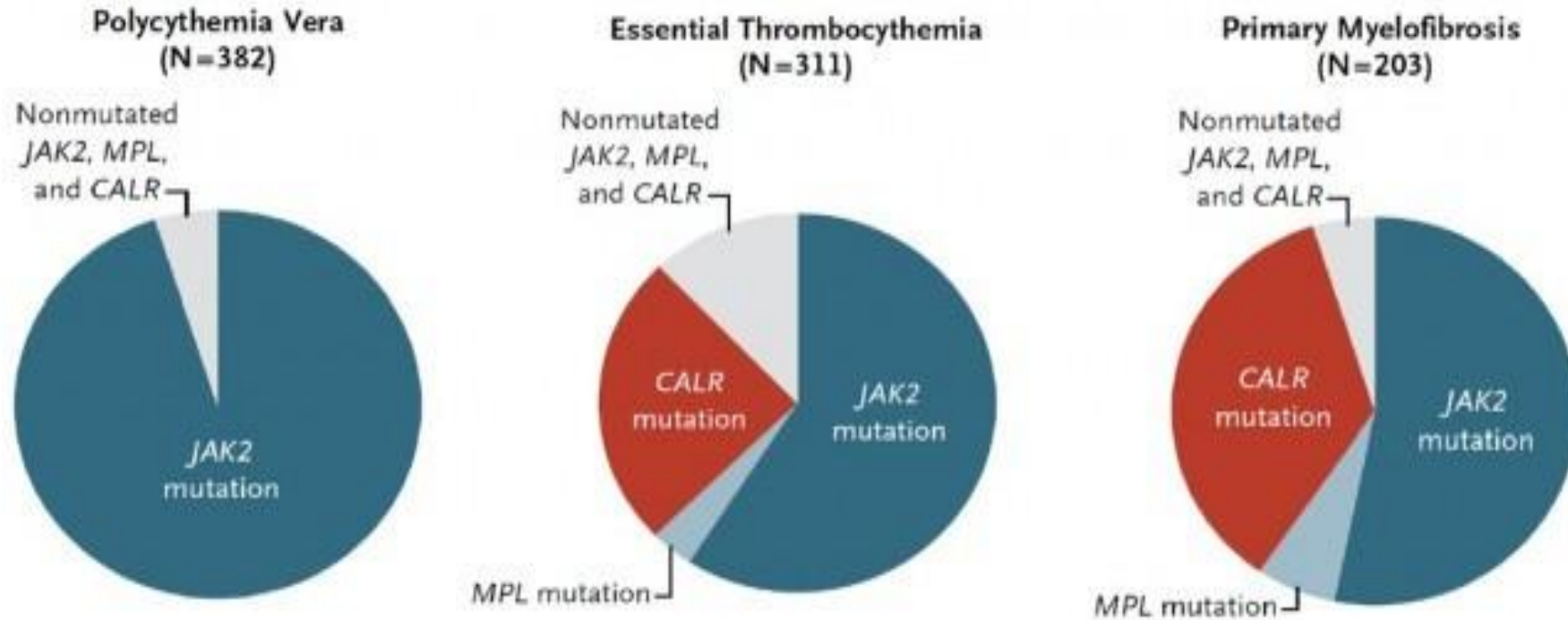
Μοριακή παθογένεια των C-MPN

«Νοικοκυρεμένα» νοσήματα με σαφή μοριακή παθογένεια

Χαρακτηριστικές **μεταλλάξεις** στα αιμοποιητικά κύτταρα, που αφορούν συγκεκριμένα γονίδια **τυροσινικών κινασών**

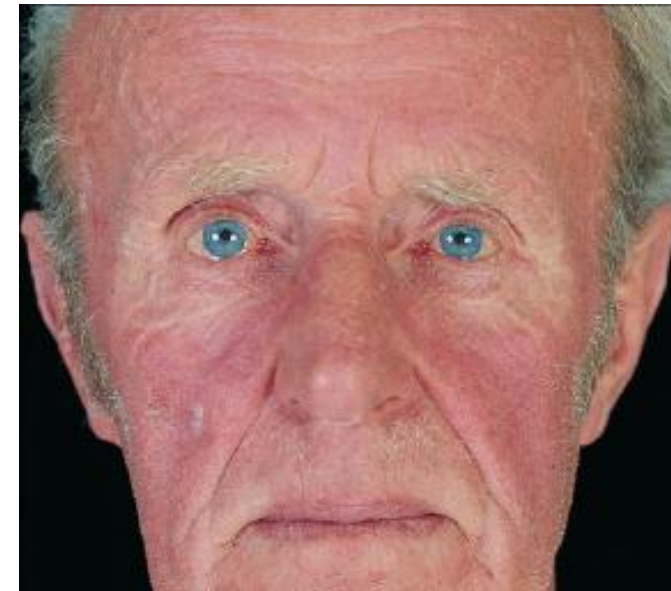
- **JAK2** στην πολυκυτταραιμία (90%), ιδιοπαθή θρομβοκυτταραιμία (50%) και την μυελοϊνωση (65-70%)
- **Calreticulin και mp1-υποδοχέας** σε μυελοϊνωση-θρομβοκυτταραιμία (15-30%)
- **BCR/ABL** στην ΧΜΛ (100%)
- **c-kit** στην συστηματική μαστοκυττάρωση
- **FIP1L1-PDGFRα** στο υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο

Distribution of *JAK2*, *MPL*, and *CALR* mutations



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 (≤ 36 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

- ❖ $> 36 \text{ ml/Kg}$
- ❖ $\text{Hb} > 16,5 \text{ g/dl}$
- ❖ $\text{Ht} > 49\%$

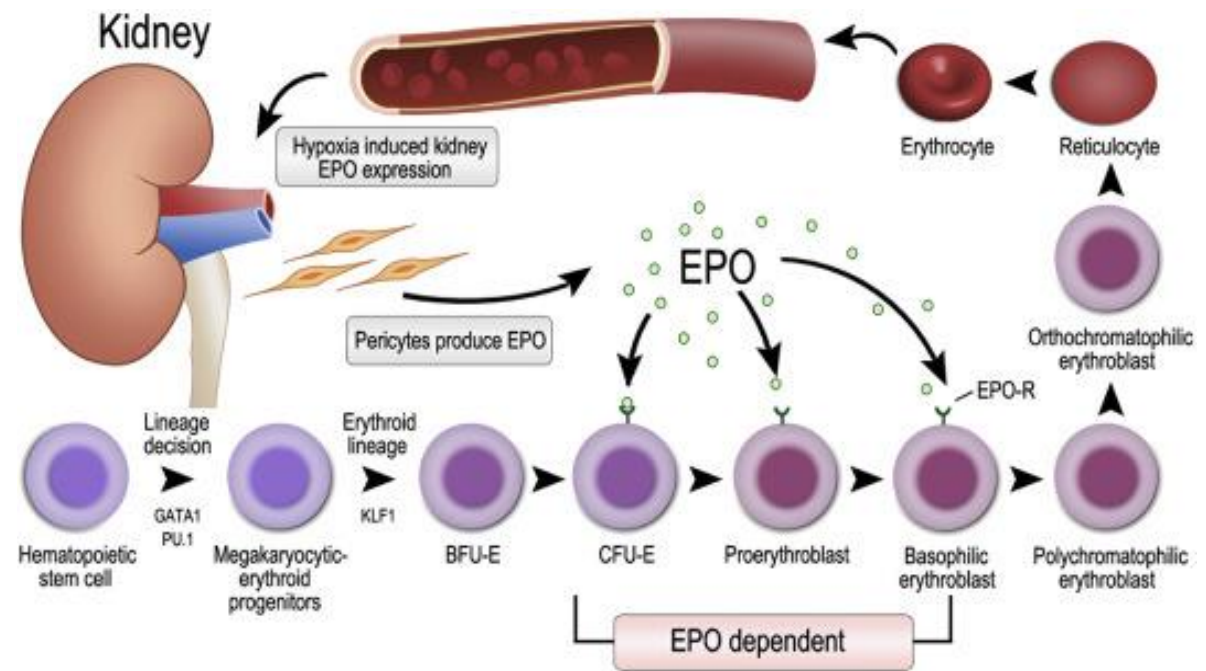


Γυναίκες

- ❖ $> 32 \text{ mL/Kg}$
- ❖ $\text{Hb} > 16 \text{ g/dl}$
- ❖ $\text{Ht} > 48\%$

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 O₂

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



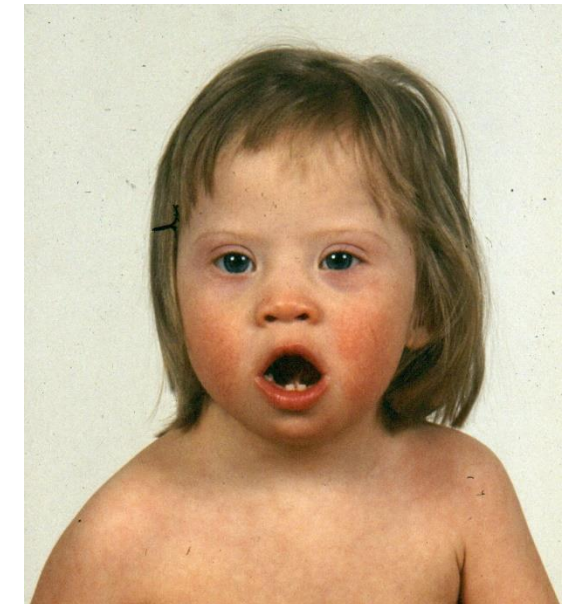
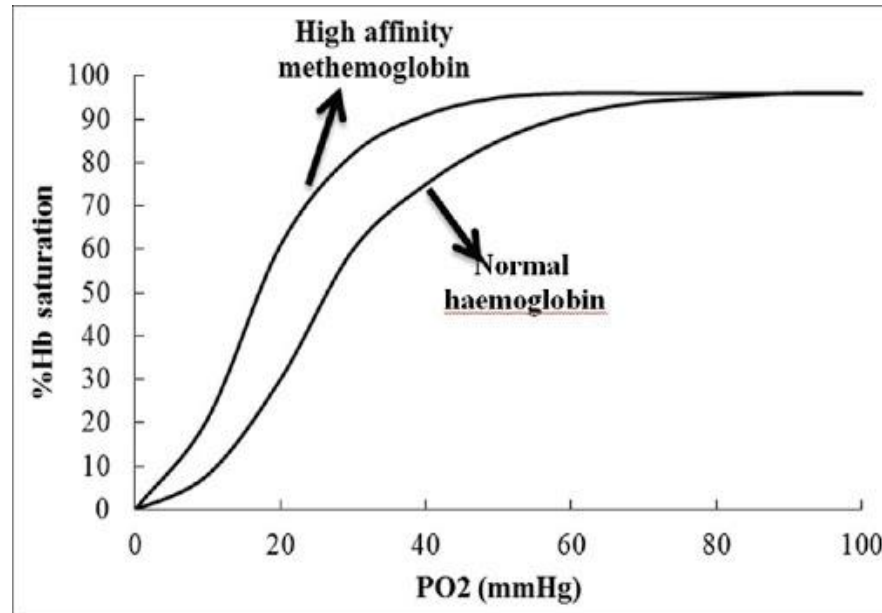
Νεογνική ερυθροκυττάρωση

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



Συγγενής ερυθροκυττάρωση

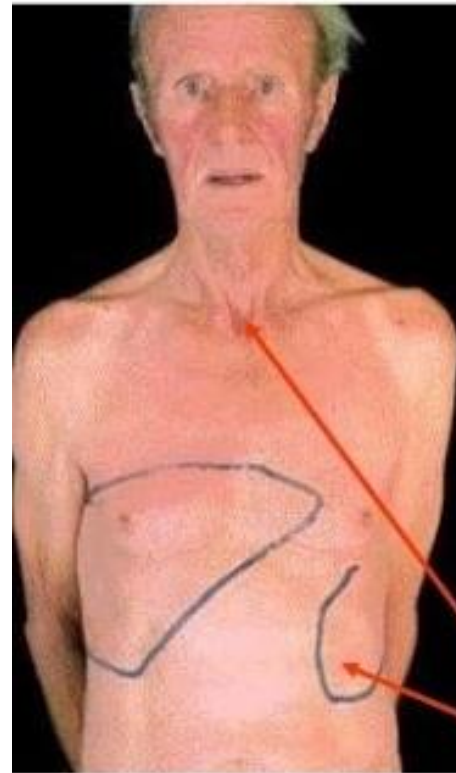
- Τρισωμίες 13, 18, 21
- Αιμοσφαιρίνη με υψηλή συγγένεια οξυγόνου
- Χαμηλό 2,3 DPG
- Αυτόνομη, αυξημένη παραγωγή ερυθροποιητίνης



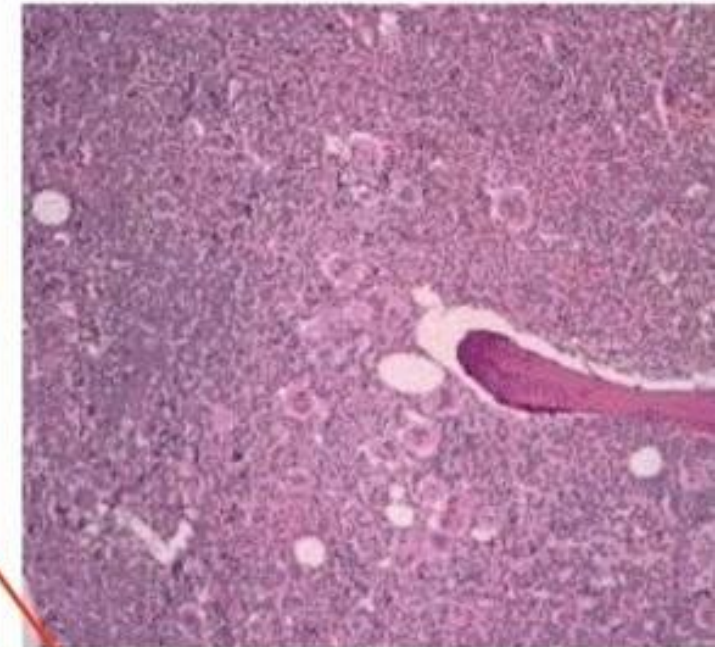
ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΠΟΛΥΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑ

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

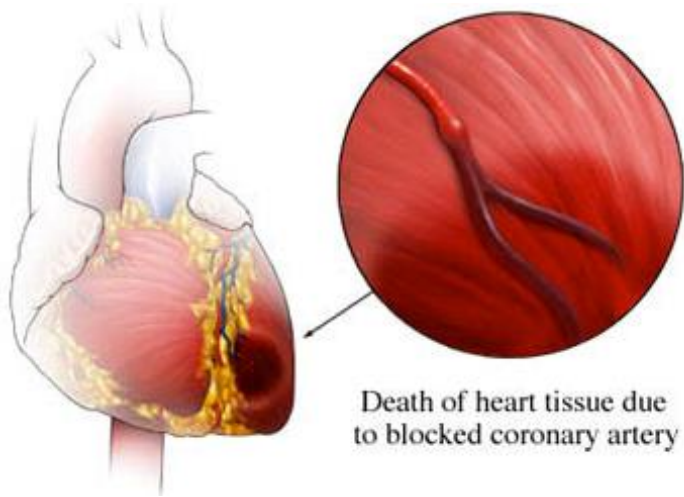
Κλινική εικόνα

- Συμπτώματα από **υπεργλοιότητα**, αγγειακές βλάβες (θρομβώσεις, αιμορραγίες) και υπερκαταβολισμό
- **Πληθώρα** / υπεραιμία προσώπου, ζάλη
- **Ερυθρομελαλγία** (αύξηση θερμοκρασίας δέρματος, αίσθημα καύσου, ερυθρότης αίσθημα αιμωδίας, ενίοτε αφόρητο, με κυάνωση και συχνά πόνο στα άκρα των δακτύλων)
- **Κεφαλαλγία, διαταραχές όρασης** (θάμβος όρασης, σκοτώματα), παραισθησίες
- **Κνησμός ιδίως μετά από λουτρό**, σπληνομεγαλία (75%), υπέρταση (<50%), ηπατομεγαλία (<50%), δερματικά έλκη
- Κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας

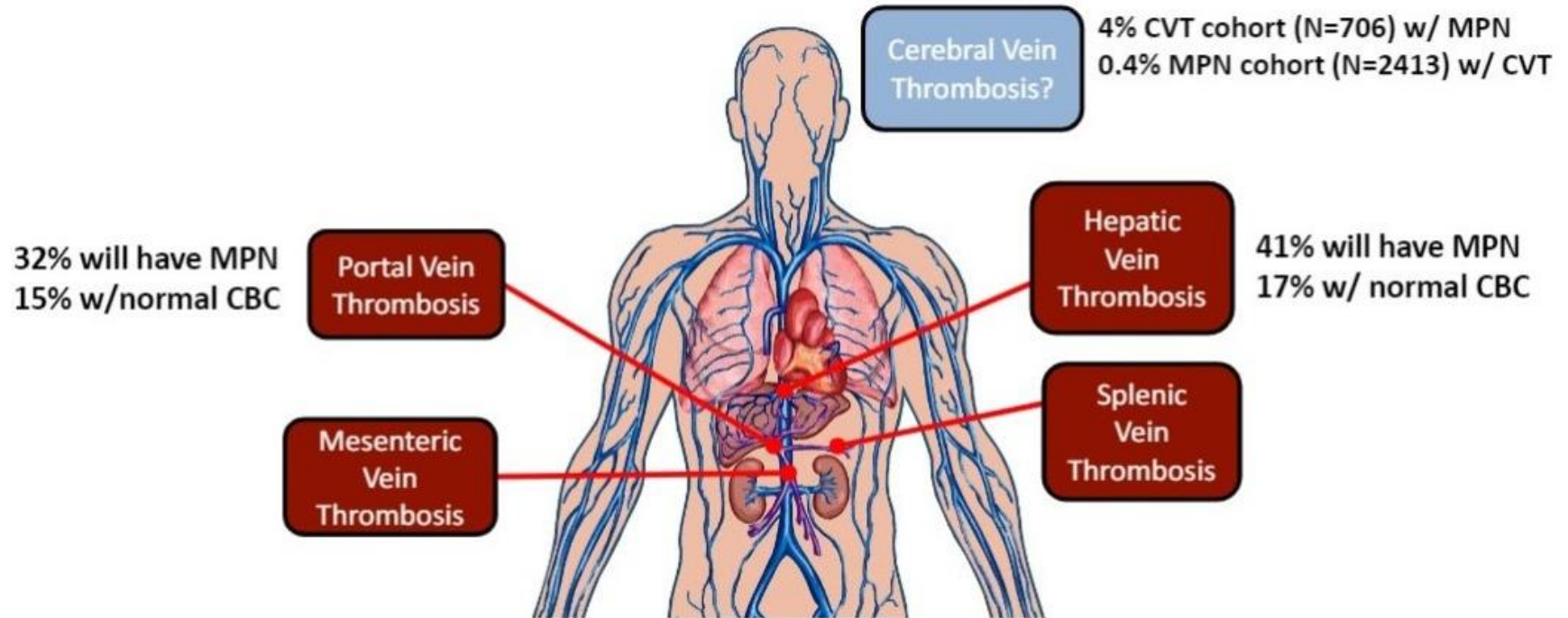


Εισβολή με σοβαρή επιπλοκή σε νεαρούς ασθενείς χωρίς εμφανή προδιαθεσικό παράγοντα

Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου



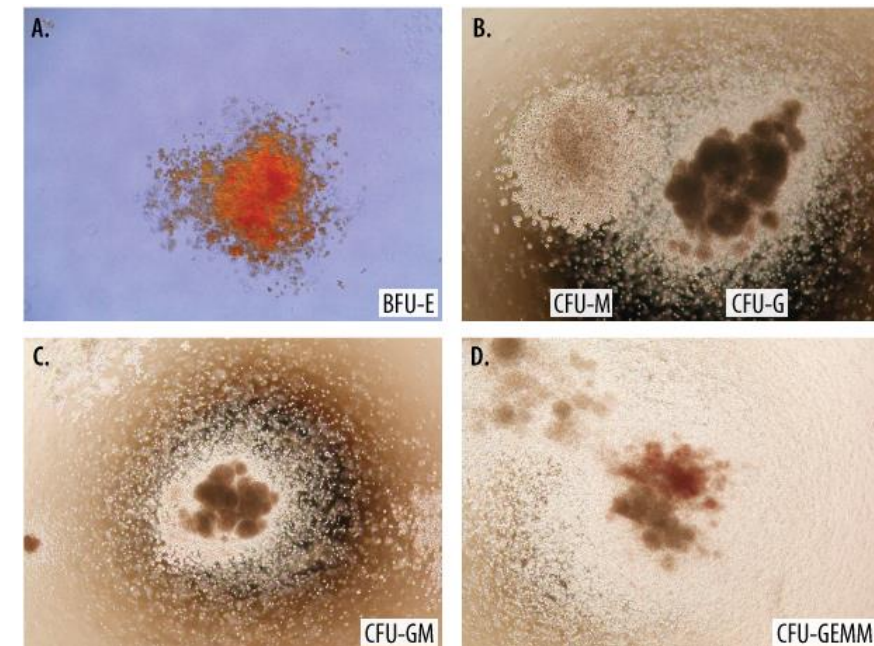
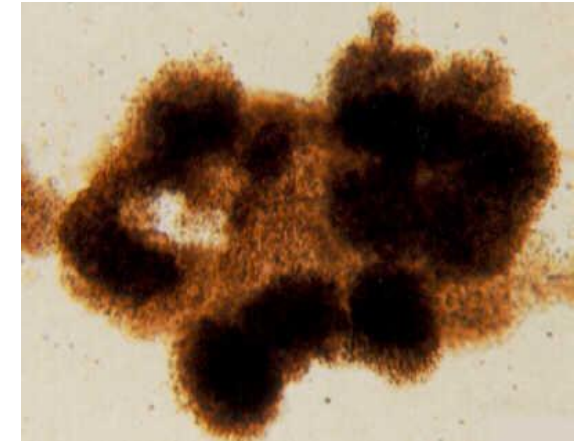
Thrombosis in Unusual Sites: MPNs are Prevalent



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%)

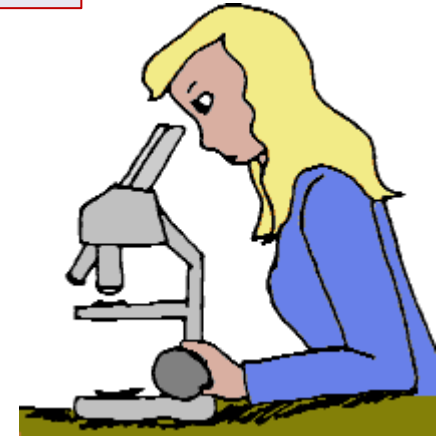


Παρακλινικός έλεγχος

- ❖ Φερριτίνη, B12, φυλλικό οξύ
- ❖ **Επίπεδα ερυθροποιητίνης ορού**
- ❖ Αέρια αίματος (sat O₂), 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 O₂, θετικό οικογενειακό ιστορικό)

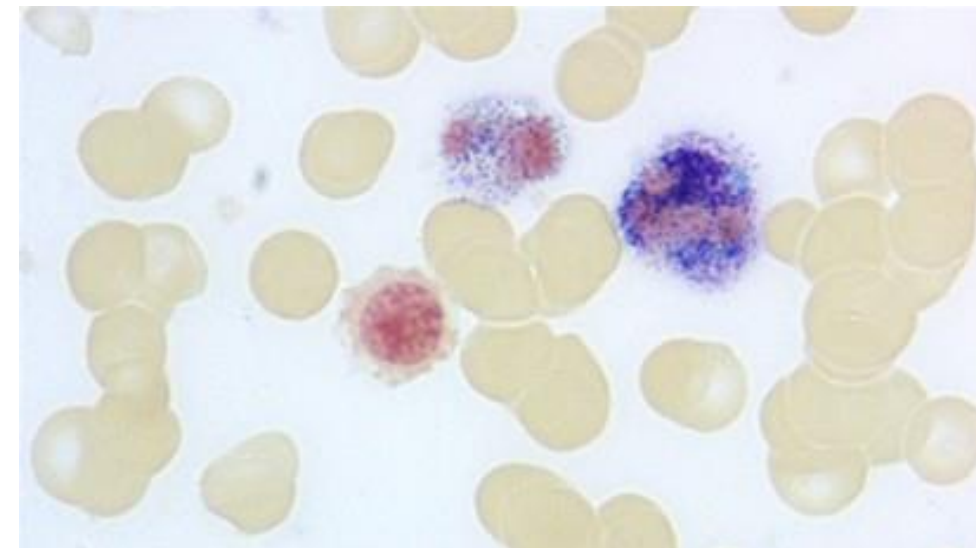
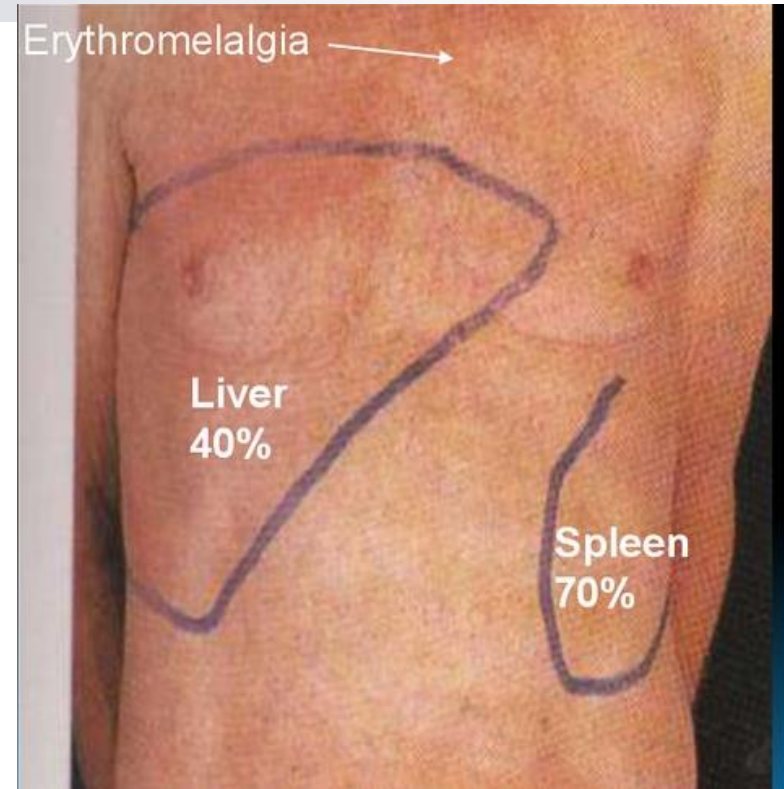
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

- Αυξημένη Hb (>16,5 g/dl στους άνδρες, >16 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 παθολογικά χαρακτηριστικά (υπερπλασία ερυθράς, κοκκιώδους και μεγακαρυοκυτταρικής σειράς)
- Καρυότυπος (συνηθέστερα κ.φ. παθολογικός στο 10%)



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

- ❖ Χαμηλή ΕΡΟ ορού
- ❖ Σπληνομεγαλία απεικονιστικά και κλινικά
- ❖ ΔΕΚ φυσιολογικά
- ❖ Αυξημένα επίπεδα Β12 και LDH ορού
- ❖ **Αυτόνομη ανάπτυξη BFU-E**
- ❖ Ανώμαλη συσσώρευση αιμοπεταλίων στο 80% των περιπτώσεων
- ❖ Αυξημένη LAP(ή NAP)-αλκαλική φωσφατάση ουδετεροφίλων
- ❖ Υπερουριχαιμία (1/3 ασθενών)



Αληθής πολυερυθραιμία

Μείζονα κριτήρια

1. Hb > 16.5 g/dL (άνδρες), Hb > 16.0 g/dL (γυναίκες) ή Hct > 49% (άνδρες), Hct > 48% (γυναίκες) ή Αυξημένη μάζα ερυθροκυττάρων (RCM)
2. OMB: υπερκυτταρικότητα για την ηλικία με ανάπτυξη και των τριών σειρών (panmyelosis), με έντονη αύξηση ερυθράς, κοκκιώδους σειράς και μεγακαρυοκυττάρων που είναι ώριμα και με πλειομορφία
3. Παρουσία μετάλλαξης JAK2V617F ή μετάλλαξης JAK2 exon 12

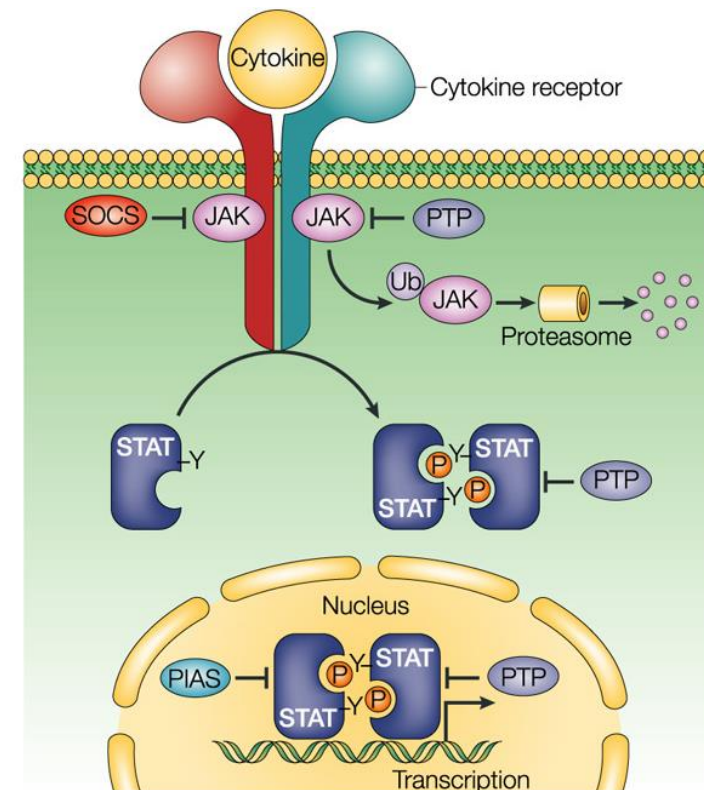
Ελάσσονα κριτήρια

1. Παθολογικά χαμηλή EPO

Η διάγνωση της ΑΠ απαιτεί και τα 3 μείζονα κριτήρια ή τα δύο πρώτα μείζονα και το έλασσον

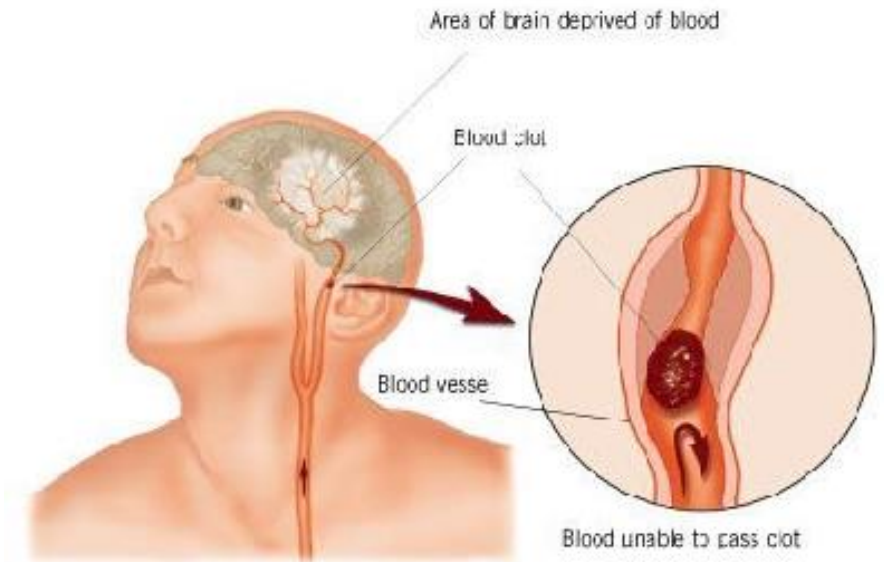
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΠΟΛΥΕΡΥΘΡΑΙΜΙΑΣ

- **Αφαιμάξεις** (Ht<45% ή Hb< 15 g/dl)
- **Ασπιρίνη** (80-250mg/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

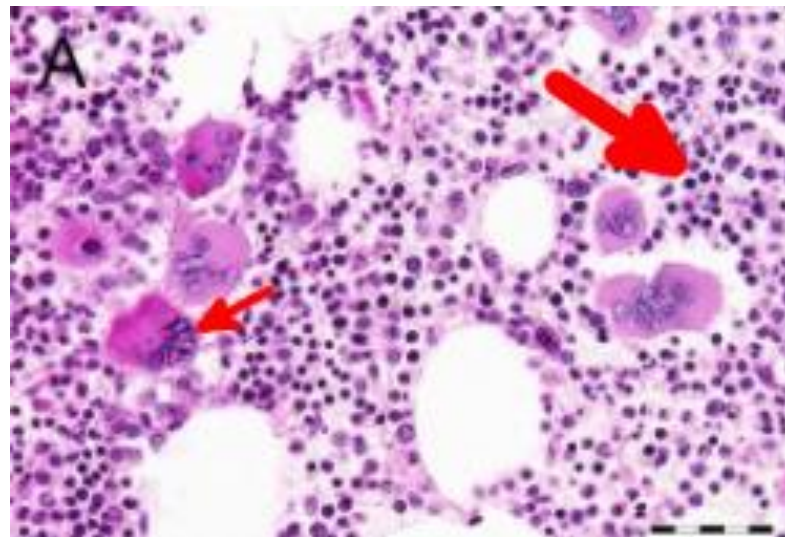


ΠΡΟΓΝΩΣΗ

- 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}P
- Αιμορραγία και θρόμβωση είναι οι κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας και πρόκλησης ανεπανόρθωτης αναπηρίας



ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΘΡΟΜΒΟΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑ

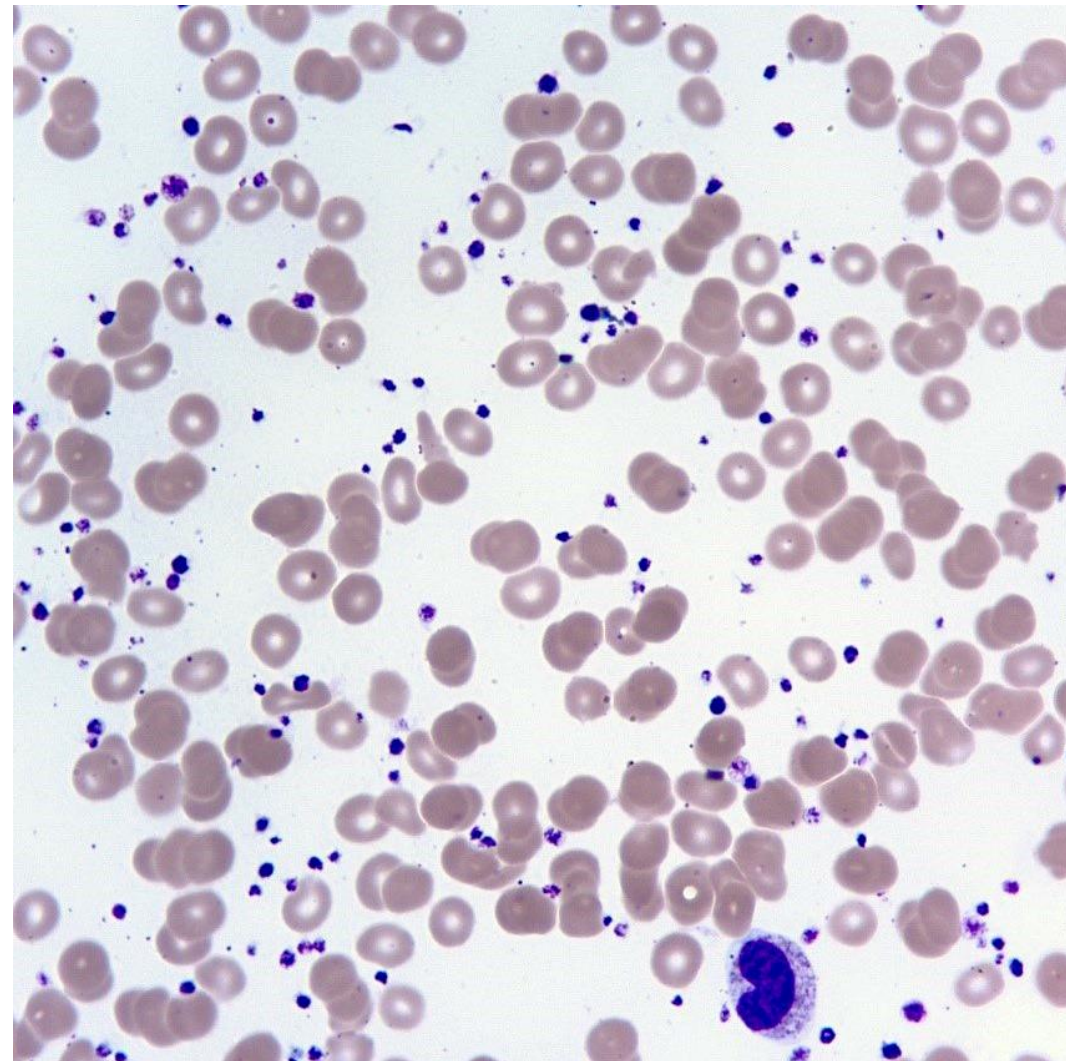


ΟΡΙΣΜΟΣ

- ❖ **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** (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.
- **Μεταλλάξεις της JAK2 κινάσης ή του υποδοχέα Mpl ή της Calreticulin δημιουργούν τη νόσο στο 75% των περιπτώσεων**

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ II.

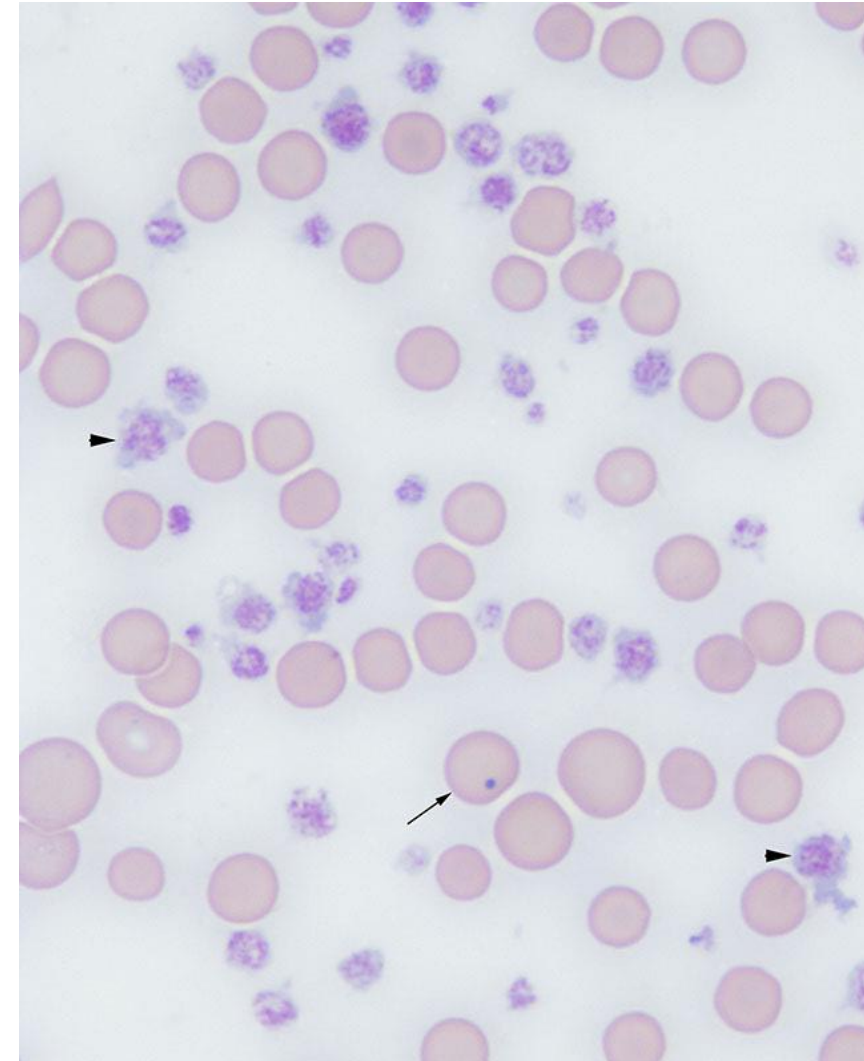
- ❖ Φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα **θρομβοποιητίνης** έχουν βρεθεί σε ασθενείς με Ι.Θ.
- ❖ Παραμένει ασαφές αν η διέγερση του c-Mpl είναι ή όχι εξαρτώμενη από τη θρομβοποιητίνη
- ❖ Μετάλλαξη V617F της **JAK2 κινάσης**: (50% των ασθενών)

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 x10⁹ /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, χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας, μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου ή άλλης αιματολογικής κακοήθειας
- **Παρουσία μετάλλαξης JAK2V617F (ή άλλων Mpl, Calr)** ή επί απουσίας της, έλλειψη ένδειξης αντιδραστικής θρομβοκυττάρωσης

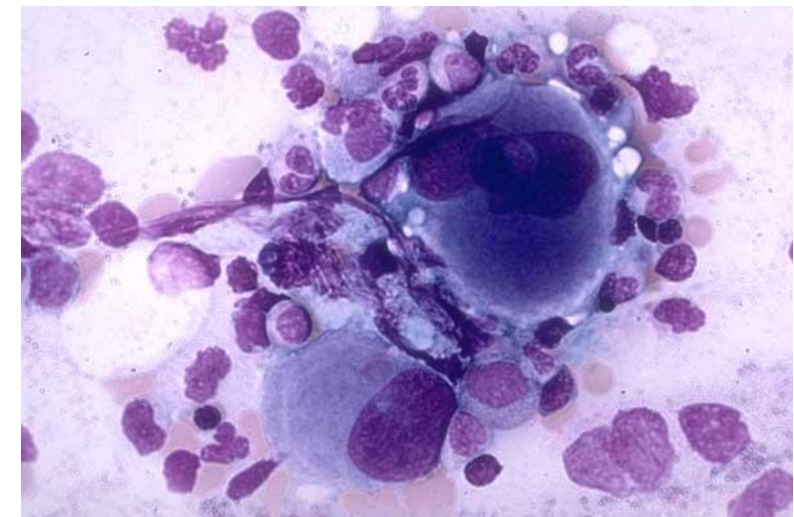
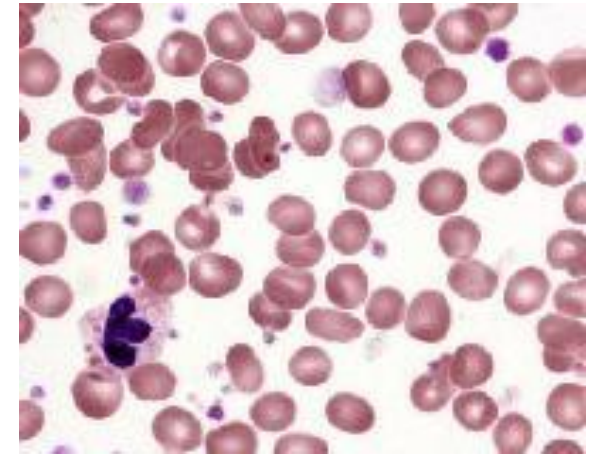
ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- ❖ **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**

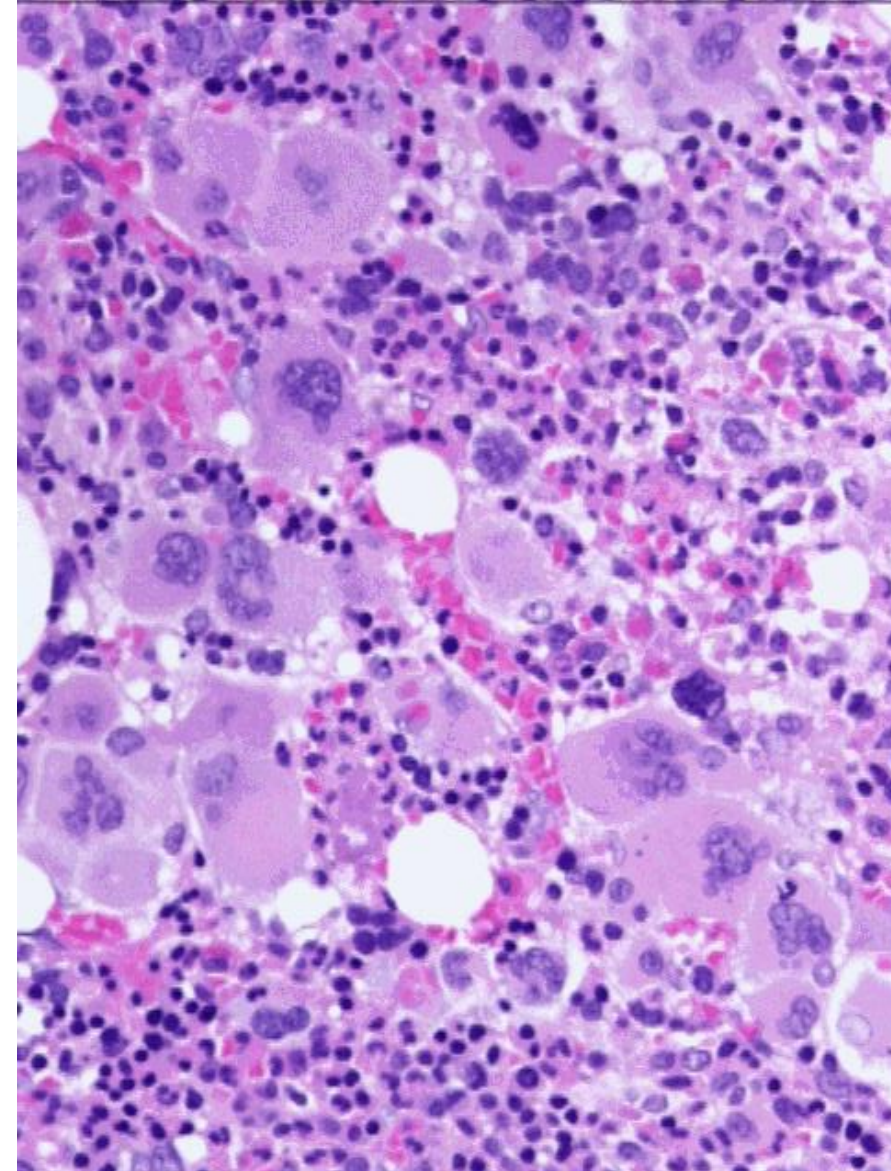
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

- **Αιμοπετάλια $>400 \times 10^9/L$**
- **Απουσία δεικτών αντίδρασης οξείας φάσης (ΤΚΕ, 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, σπάνια εμπύρρηνα ερυθρά ή/και άωρα κύτταρα μυελικής σειράς**



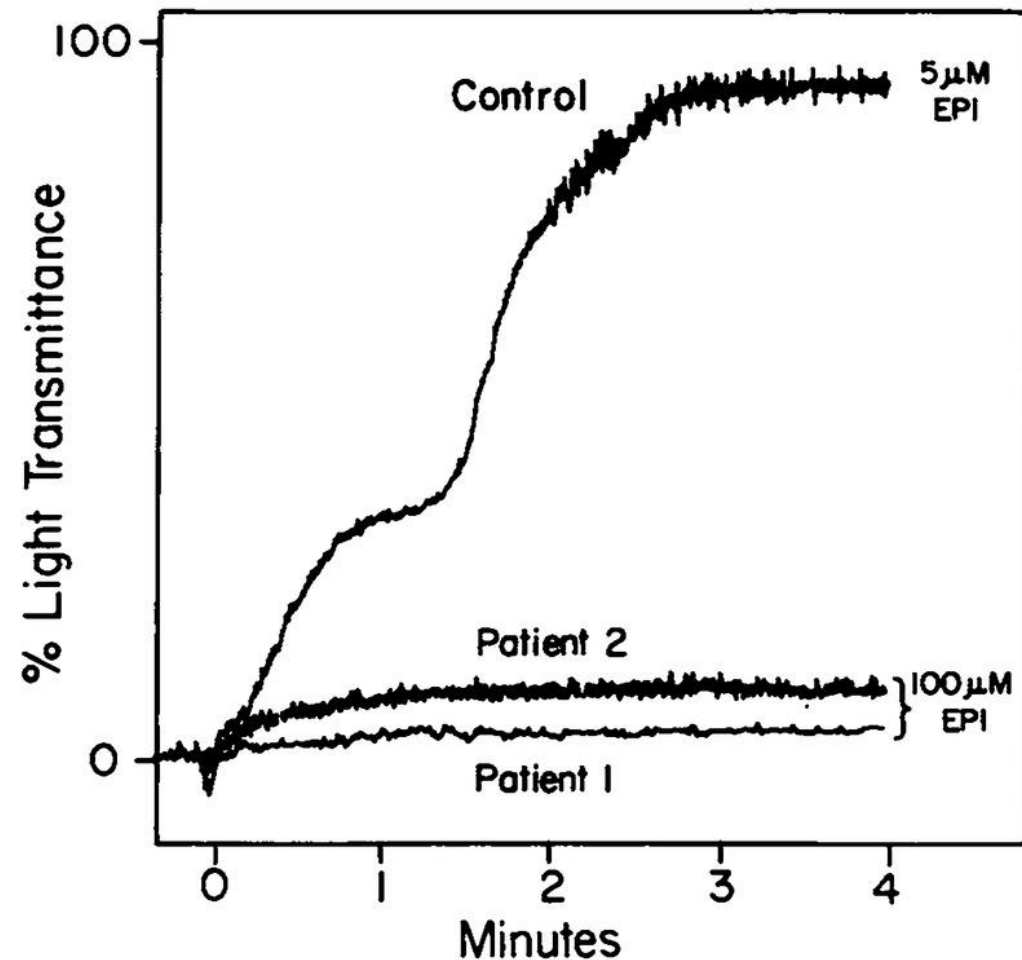
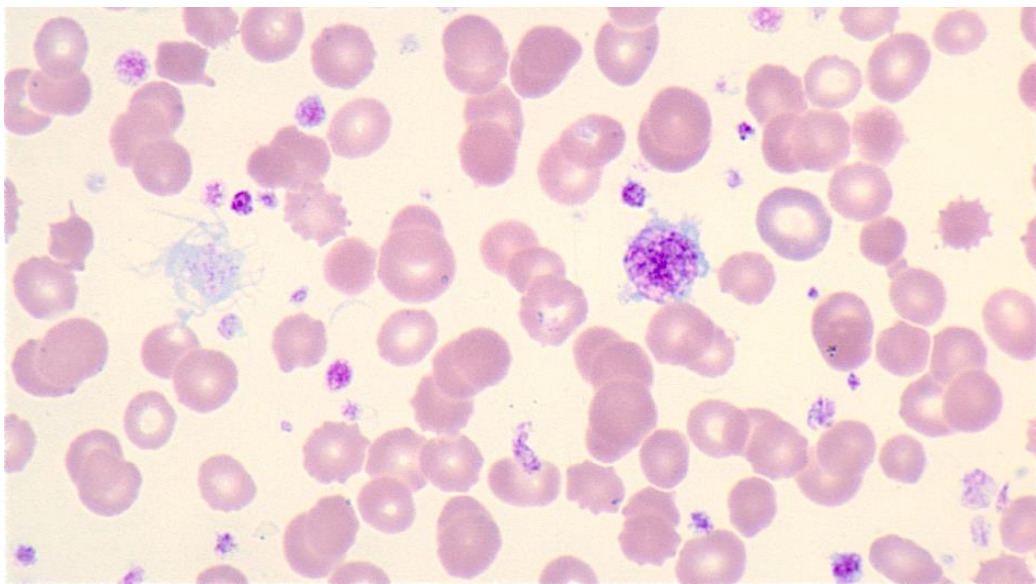
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

- 👉 **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 συσσώρευσης των αιμοπεταλίων ανευρίσκονται σε πάνω από 90% των περιπτώσεων.**



ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

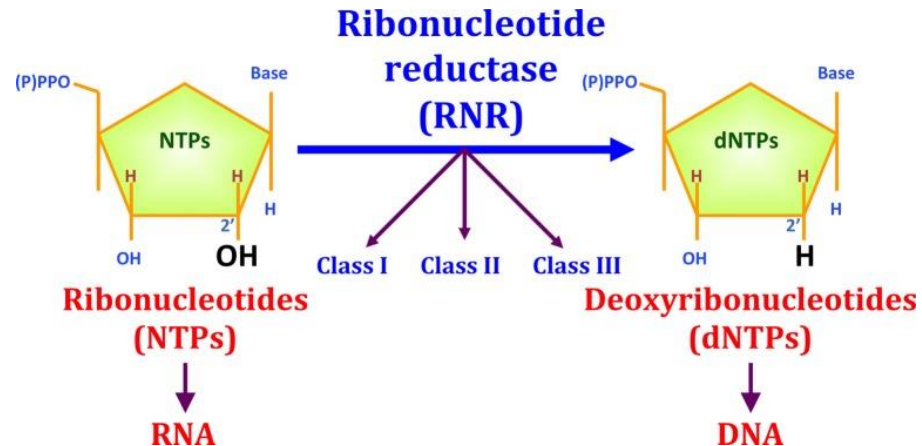
- ❖ **Ηλικία >60 έτη και αιμοπετάλια >1,5 εκατ.** αποτελούν σοβαρούς παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία
- ❖ Αντισυλληπτικά από του στόματος, **ορμονοθεραπεία**, άλλες επίκτητες ή κληρονομικές **θρομβοφιλικές καταστάσεις** μπορεί να αυξάνουν τον κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων.
- ❖ Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου η διόρθωση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε **<400000/μl** με υδροξυουρία ή αναγρελίδη μειώνει τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων.
- ❖ **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



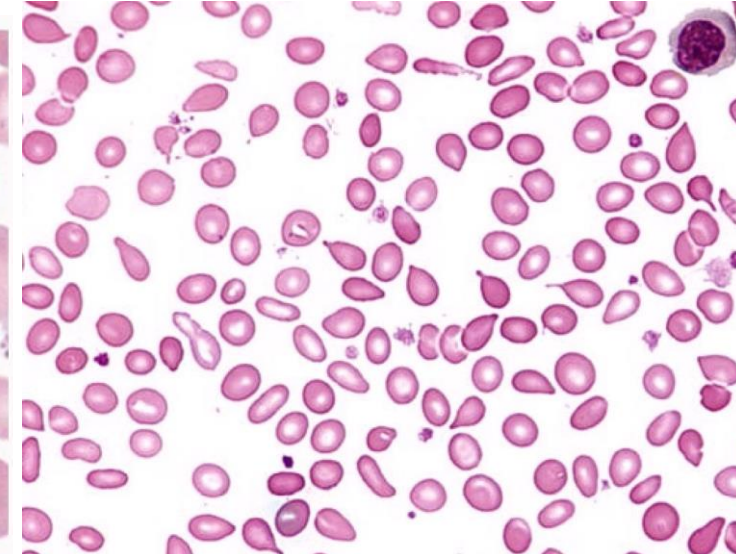
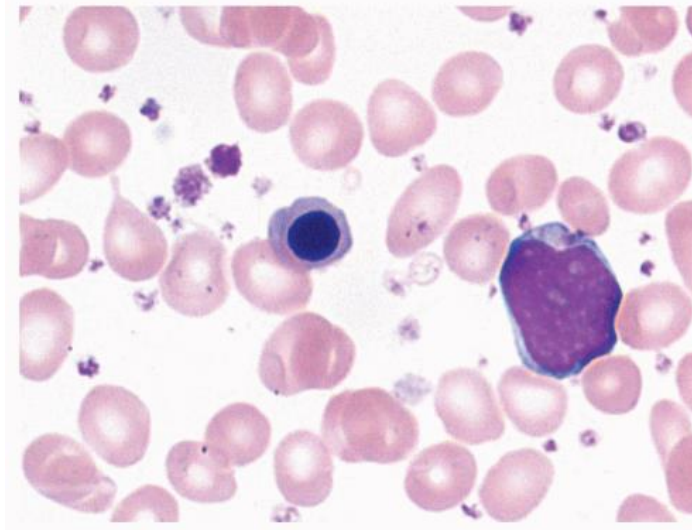
ΠΡΟΓΝΩΣΗ

- ❖ 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 υδροξουρία και συνυπάρχει κυτταρογενετική ανωμαλία, ίνωση ή χρήση επιπλέον χημειοθεραπευτικών παραγόντων

ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΜΥΕΛΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ (ΜΥΕΛΟΪΝΩΣΗ-ΜΥΕΛΟΕΙΔΗΣ ΜΕΤΑΠΛΑΣΙΑ ΣΠΛΗΝΟΣ)

Νεοπλασματική αιματολογική χρόνια νόσος με χαρακτηριστικά:

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



Επιδημιολογία

Επίκτητη κλωνική διαταραχή του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου

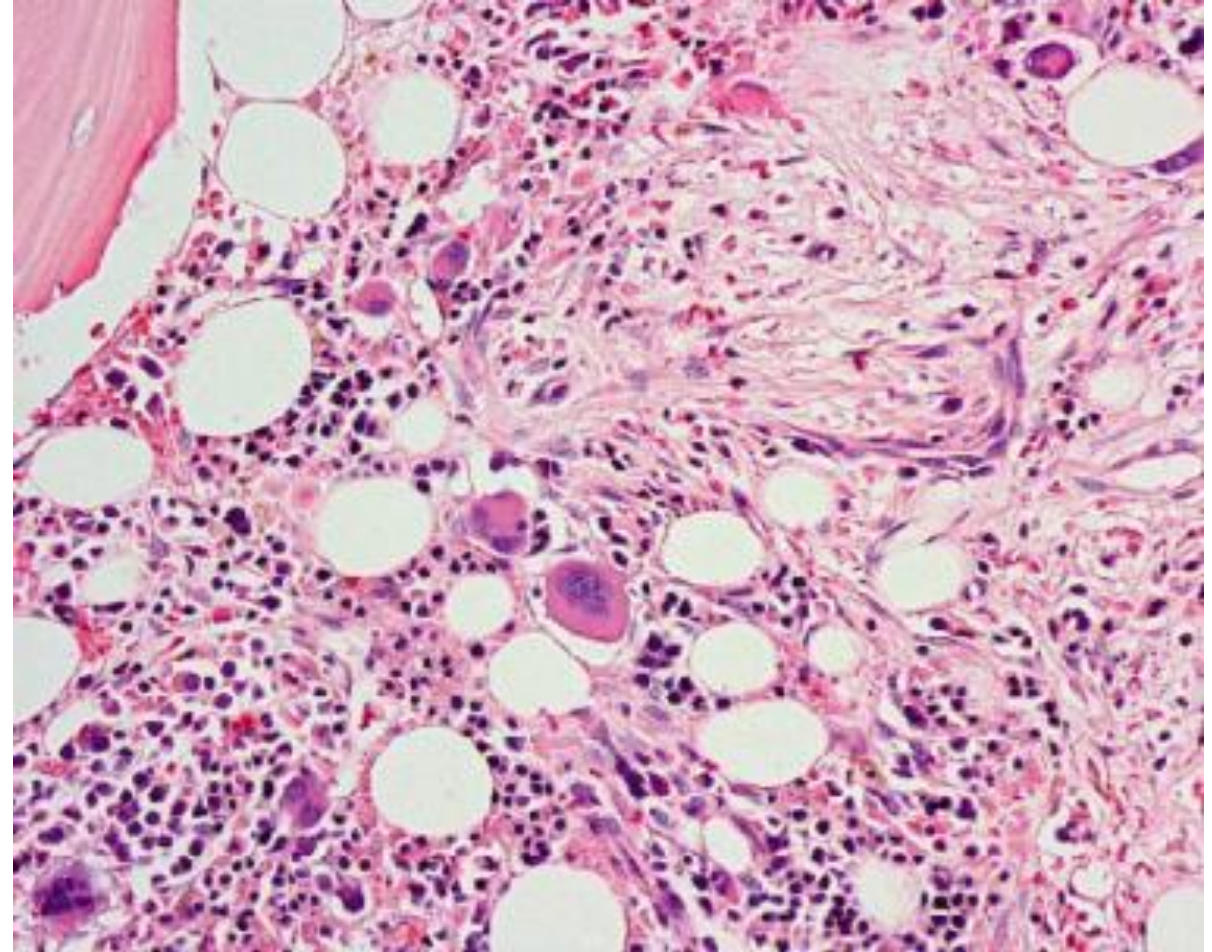
- 0,5-1,3 νέες περιπτώσεις /100.000 πληθυσμού ετησίως
- Μέση ηλικία διάγνωσης: 60 έτη

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)

Παθогένεια

- Παθολογικά –κλωνικά ΜΚΚ 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

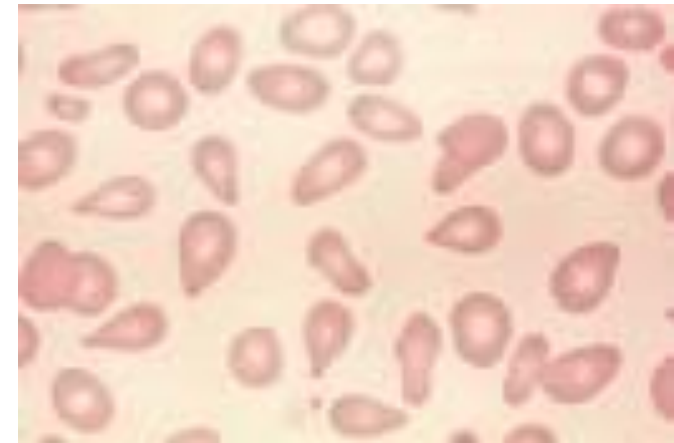
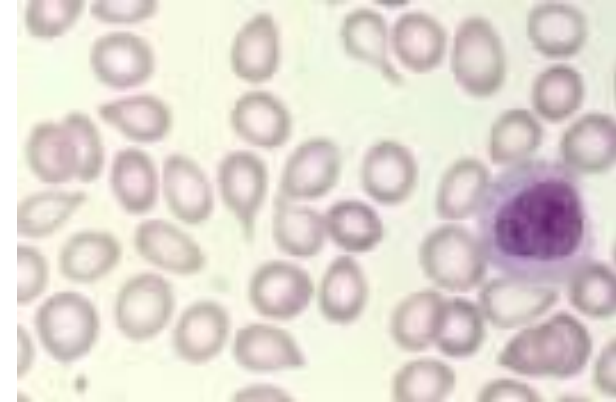
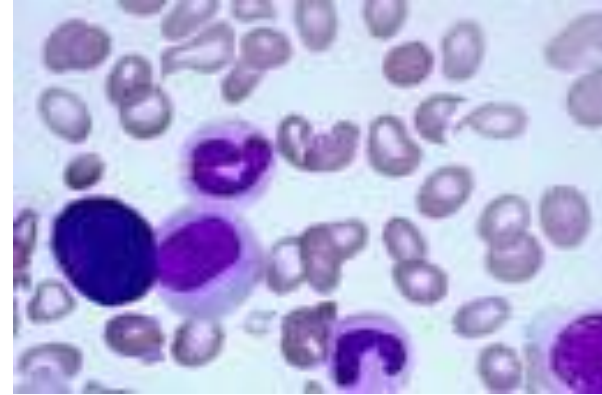


Splenomegaly



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** αυξημένα



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)**
 - **Υδροξουρία**
 - **Ιντερφερόνη-α**
 - **Θαλιδομίδη**
 - **Αναβολικά-Κορτικοειδή**
 - **Υποστηρικτική αγωγή (Epo, μεταγγίσεις ερυθρών-AMT, αντιμετώπιση λοιμώξεων)**
 - **Ακτινοθεραπεία σπληνός**
 - **Σπληνεκτομή (σπάνια!)**
 - **Αλλογενής μεταμόσχευση**

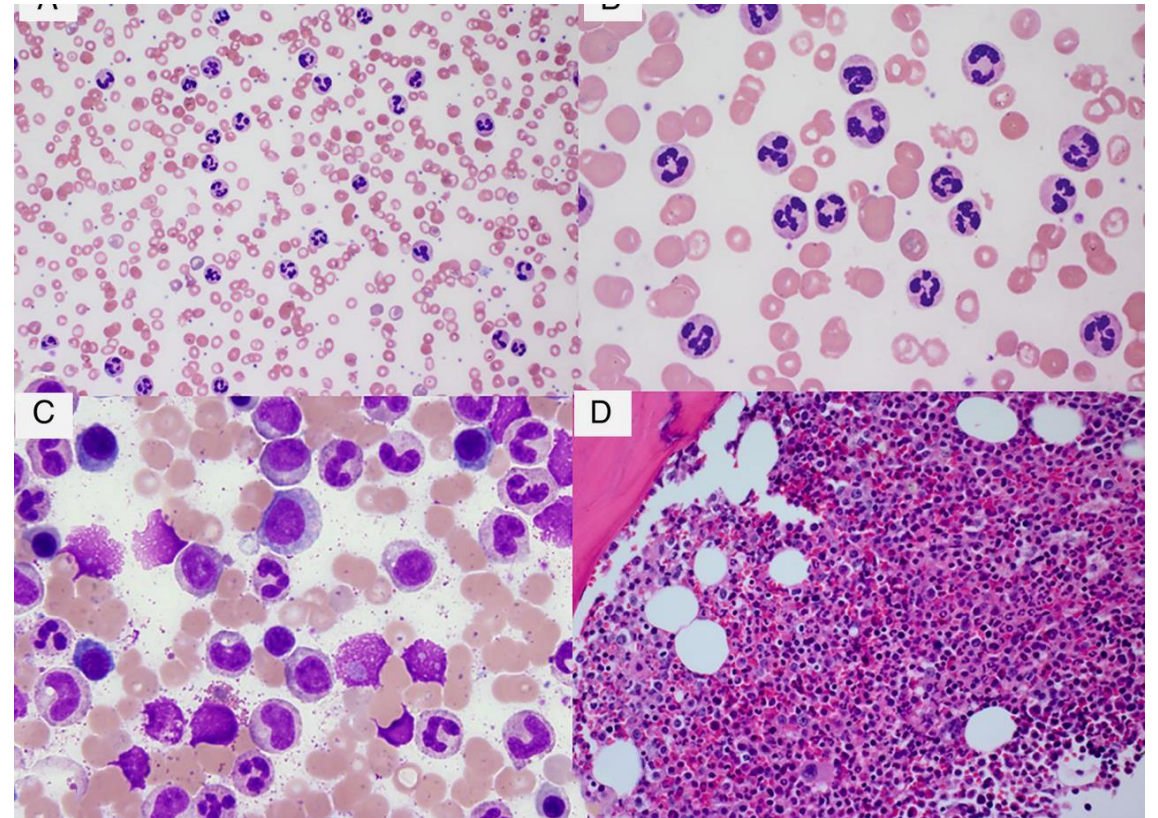
ΑΛΛΑ ΜΥΕΛΟΪΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

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

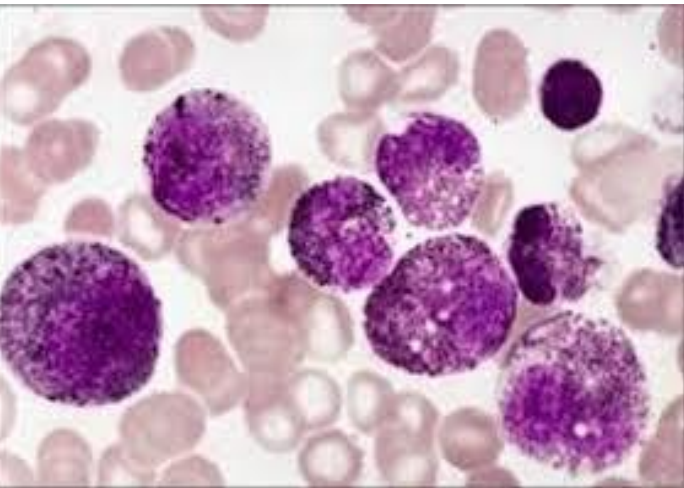
ΧΡΟΝΙΑ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

In 2016, the World Health Organization (WHO) included the presence of activating **colony-stimulating factor 3 receptor (CSF3R)** mutations as a central diagnostic feature of CNL.

Other criteria include **leukocytosis of $\geq 25 \times 10^9/L$ comprising $>80\%$ neutrophils with $<10\%$ circulating precursors and rare blasts**, and absence of dysplasia or monocytosis, while not fulfilling criteria for other MP.



ΥΠΕΡΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (HES)



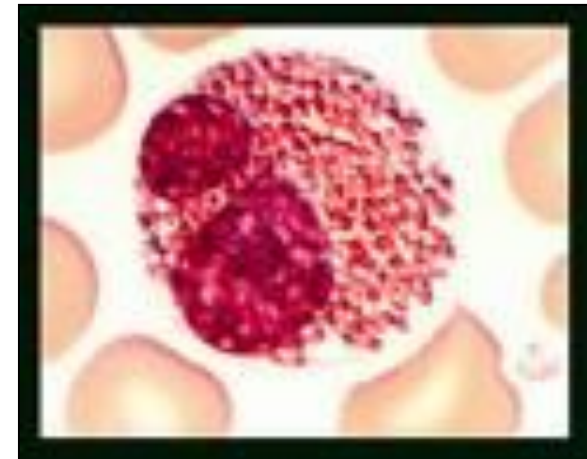
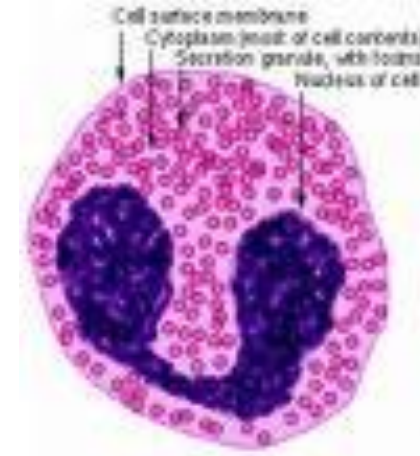
Chronic eosinophilic leukemia

- Eosinophil count of at least 1500/ μ L
 - Peripheral blood blast count of $>2\%$ and a bone marrow blast cell count that is $>5\%$ but $<19\%$ of all nucleated cells
 - Criteria for atypical chronic myelogenous leukemia (CML), chronic myelomonocytic leukemia, and chronic granulocytic leukemia (*BCR-ABL*-positive CML) are not met
 - Myeloid cells are demonstrated to be clonal (eg, by detection of clonal cytogenetic abnormality or by demonstration of a very skewed expression of X chromosome genes)
- Some of the cytogenetic abnormalities that have been described in chronic eosinophilic leukemia **include** **t(5:12)** and **t(8:13)**, and molecular genetic abnormalities include the *FIP1L1-PDGFR α* fusion gene and *ETV6-PDGFR β* .

ΥΠΕΡΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (HES) – Διαφορική διάγνωση

Αίτια ηωσινοφιλίας

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

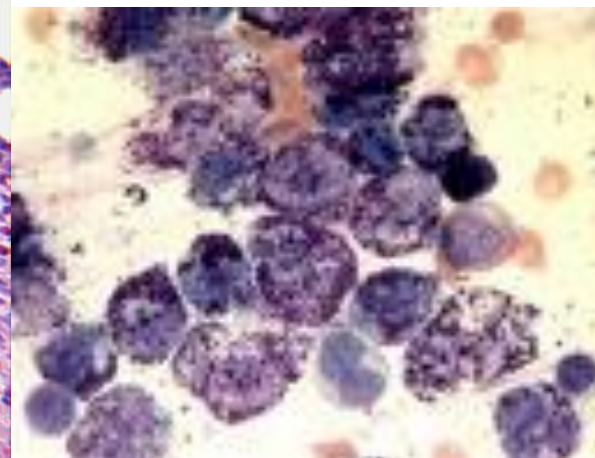
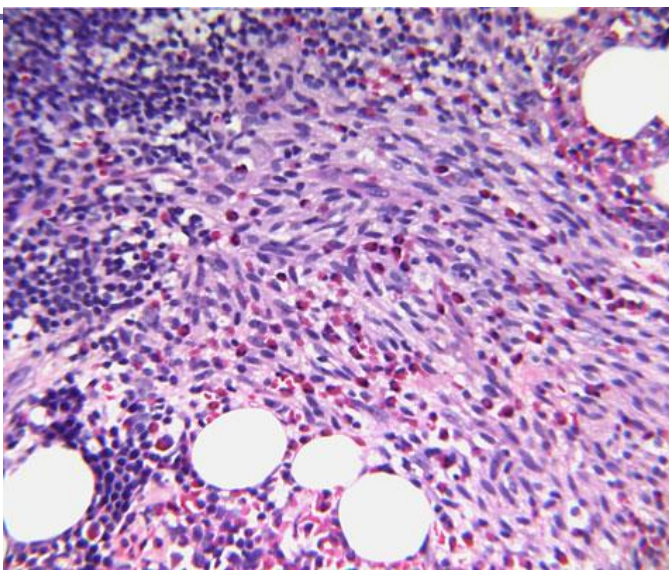


Θεραπεία

- Κορτικοειδή
- Imatinib mesylate (Glivec)
- Ιντρεφερόνη-α

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**
- ❖ **Παθογνωμονική μετάλλαξη c-kit κινάσης**



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 (Imatinib mesylate)

Η πρόγνωση ποικίλει