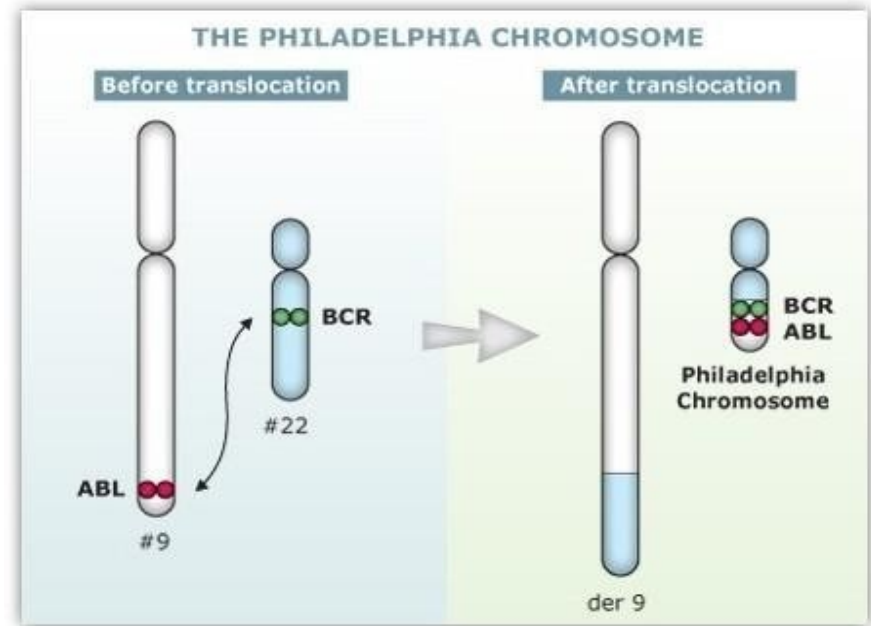
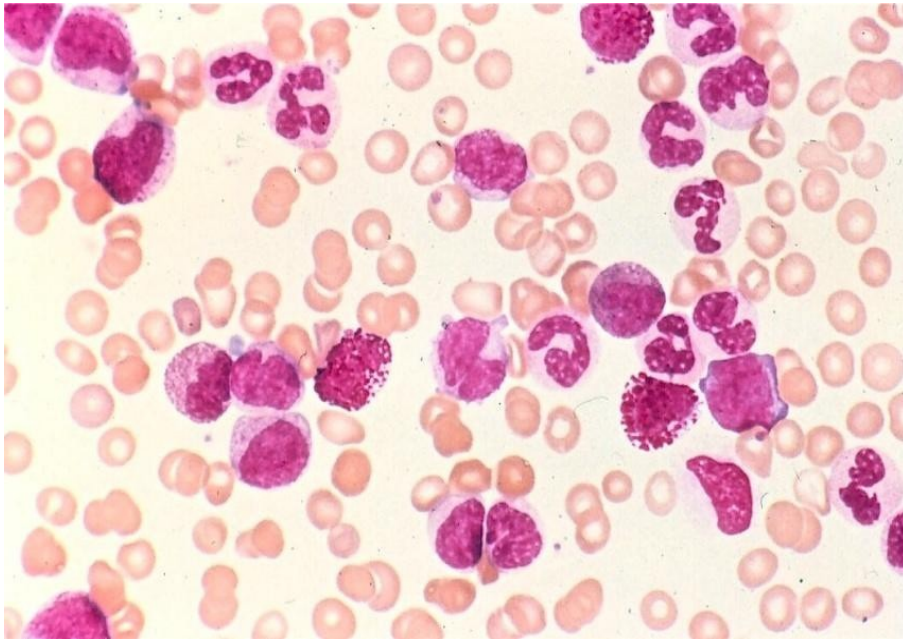


# ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΙΤΗΞ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

*Απαρτιωμένη διδασκαλία Αιματολογίας 2023*



# Μικρή ιστορική αναδρομή

- Το 1845, ο παθολογοανατόμος John Hughes Bennett περιέγραψε μια *“Case of Hypertrophy of the Spleen and Liver in which Death Took Place from Suppuration of the Blood”*. Ο ασθενής παρουσίαζε μια **μάζα** στην **αριστερή πλευρά** της κοιλιάς του επί 8 μήνες πριν το θάνατό του και η νεκροψία ανέδειξε **μαζική διόγκωση ήπατος, σπληνός και λεμφαδένων** ενώ η **εξέταση του αίματός του** αποκάλυψε την ύπαρξη:

*«πραγματικού πύου, που είναι σχηματισμένο σε όλο το αγγειακό σύστημα, ανεξάρτητα από οποιαδήποτε τοπική πυώδη συλλογή από την οποία μπορεί να προερχόταν».*

- Έξι εβδομάδες αργότερα ο **Rudolph Virchow** περιέγραψε τη νόσο μιας ασθενούς που κατέληξε με έναν **τεράστιο σπλήνα**, 6 μήνες μετά την πρώτη της επίσκεψη στο γιατρό της. Στο αίμα της η αναλογία των **«αχρωμάτιστων προς τα χρωματισμένα σωματίδια ήταν ανεστραμμένη»**.
- Ενώ ο Bennet νόμισε ότι ο ασθενής του είχε λοίμωξη, ο **Virchow υποπτεύθηκε** ότι η ασθενής του έπασχε από **«νεοπλασματική νόσο»** που γρήγορα ονόμασε **weisses blut = λευκό αίμα**



Rudolf Virchow





William Dameshek

Ο **Ernst Neumann** ήταν ο πρώτος που αναγνώρισε τον **κεντρικό ρόλο του μυελού των οστών στη λευχαιμία (1870)** και αναγνώρισε δύο τύπους διήθησης του μυελού των οστών από τη λευχαιμία

- 1. την **‘πυώδη υπερπλασία’** που χαρακτηριζόταν από υπερκοκκιωμένα κύτταρα και*
- 2. τη **‘λεμφική υπερπλασία’** όπου τα κύτταρα είχαν ομοιογενή πυρήνα και σχεδόν καθόλου πρωτόπλασμα (Neumann, 1878).*

Στα χρόνια που ακολούθησαν, έγινε περιγραφή και άλλων νοσημάτων με **υπερπλασία της μυελικής σειράς** (ερυθροκυττάρωση, μυελοϊνώση, θρομβοκυττάρωση) και η πρώτη προσπάθεια ταξινόμησης έγινε από τον **Dameshek (1951)** περιγράφει την ιδέα των **χρόνιων μυελοϋπερπλαστικών συνδρόμων (ΧΜΝ)**.

# Χρόνια μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα

## Ορισμός – Ταξινόμηση

Τα μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα είναι μια ετερογενής ομάδα νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από την **υπερπαραγωγή κυττάρων του αίματος** από τα προγονικά πρόδρομα κύτταρα.

Ο Dr. William Dameshek 1951 , ταξινόμησε τις:

- **αληθή πολυκυτταραιμία (ΑΠ)**
- **ιδιοπαθή θρομβοκυτταραιμία (ΙΘ)**
- **ιδιοπαθή μυελοϊνωση (ΙΜ)**
- **χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ)**

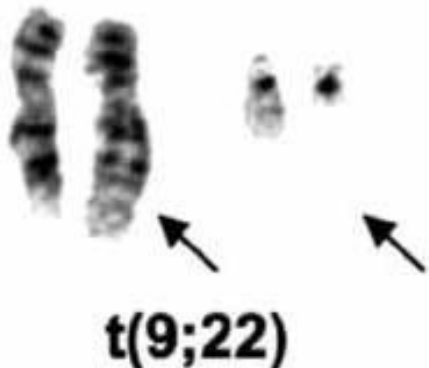
ως χρόνια μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα λόγω της κλινικο-παθολογοανατομικής ομοιότητας μεταξύ τους.



# Μικρή ιστορική αναδρομή



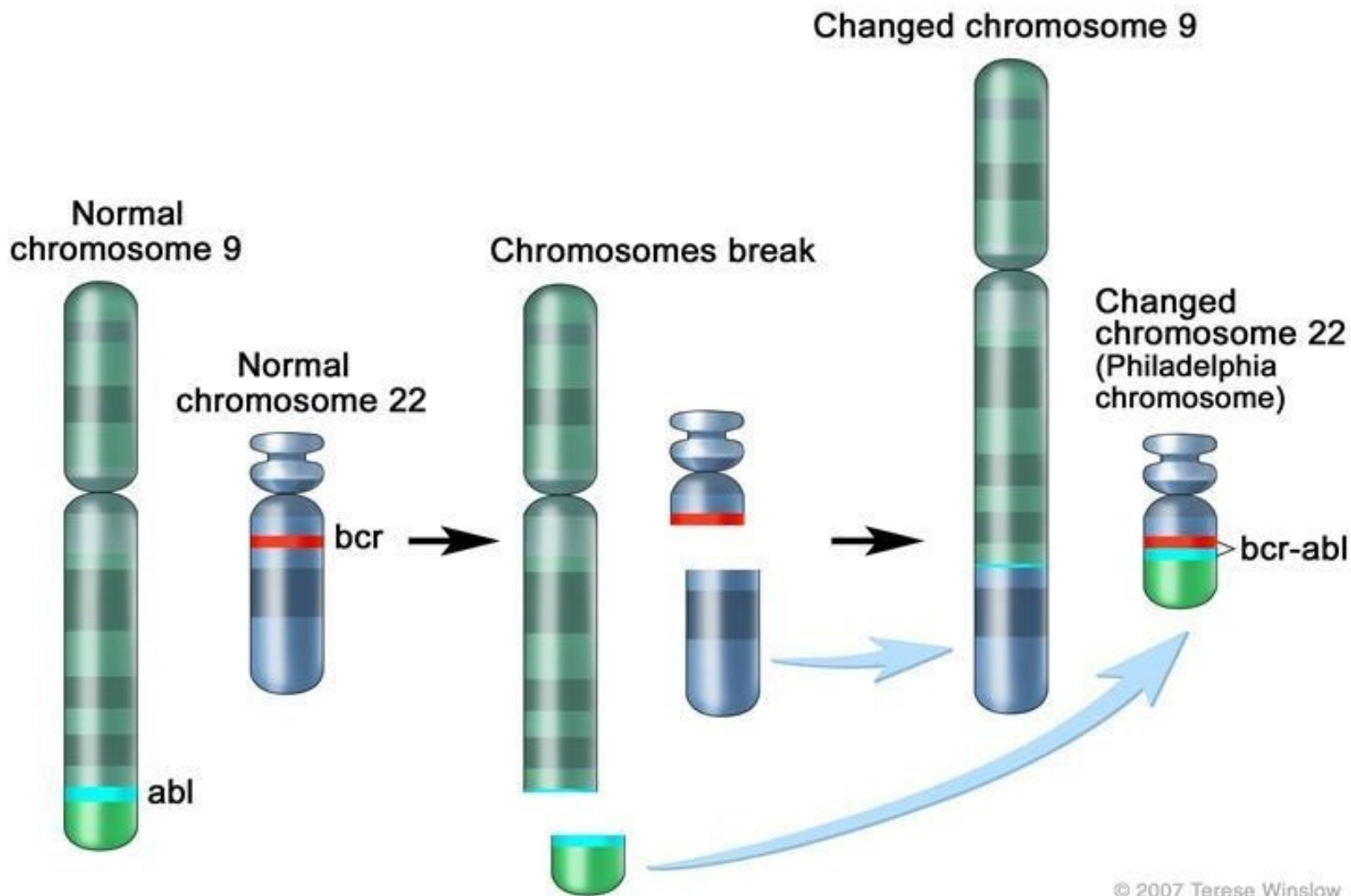
- Το 1960, ο **Peter Nowell** με τον **David Hungerford** ανακάλυψαν στη Φιλαδέλφεια ένα «**αφύσικα μικρό χρωμόσωμα** που έμοιαζε με το χρωμόσωμα Υ σε δύο άντρες ασθενείς με **ΧΜΛ**» και στη συνέχεια περιέγραψαν τη συστηματική παρουσία του ανώμαλου αυτού χρωμοσώματος σε επτά άλλες τυπικές περιπτώσεις ΧΜΛ.
- Στην **Πρώτη Διεθνή Διάσκεψη για την ονοματολογία των χρωμοσωμάτων το 1960** στο Denver των ΗΠΑ, το **ανώμαλο χρωμόσωμα στη ΧΜΛ** ονομάστηκε **Φιλαδέλφεια (Ph)**, από την πόλη στην οποία ανακαλύφθηκε.
- Το 1972, η **Janet Rowley** επιβεβαίωσε την ύπαρξη του χρωμοσώματος Φιλαδέλφεια και αποκάλυψε τη σύστασή του, ως το αποτέλεσμα **αμοιβαίας μετάθεσης μεταξύ των χρωμοσωμάτων 9 και 22** **t(9;22)(q34;q11)**.



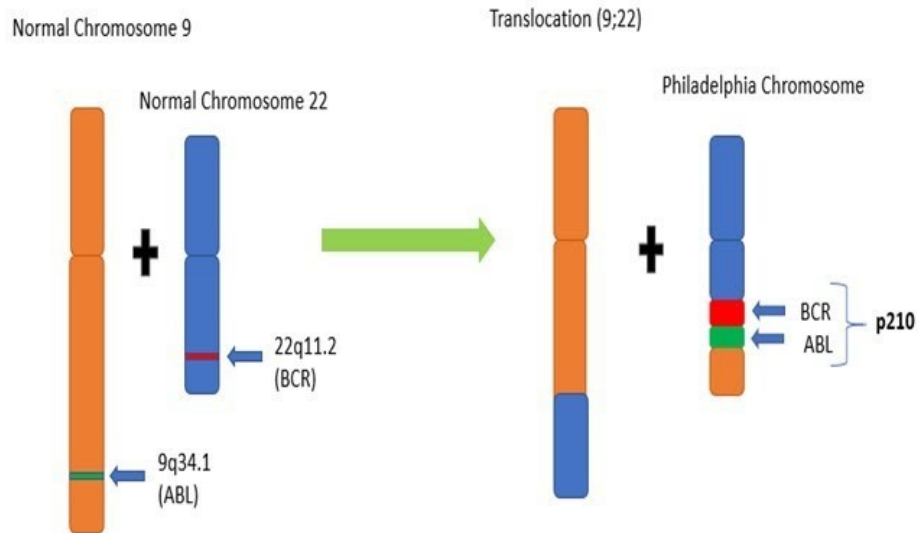
# Ιστορικό κατανόησης της παθογένειας της νόσου

- Το **1982** χαρτογραφήθηκε το ανθρώπινο ομόλογο του **v-abl (ABL)** και καταδείχθηκε η συμμετοχή του στην αντιμετάθεση  $t(9;22)(q34;q11)$
- Το **1984** ταυτοποιήθηκε το σημείο θραύσης στο χρωμόσωμα 22 σε μια περιοχή που ονομάστηκε **'breakpoint cluster region (bcr)**
- Το **1985** αποδείχθηκε ότι **η παθολογική πρωτεΐνη ABL** στη ΧΜΛ έχει αυξημένη **δραστηριότητα τυροσινικής κινάσης**
- Το **1987-1988** αποδείχθηκε η **ογκογόνος ιδιότητα** της  $p^{210}\text{-BCR-ABL}$  σε μυελό των οστών ποντικών και σε κυτταρικές σειρές.
- Το **1989-1990** το χιμαιρικό γονίδιο **BCR-ABL** αποδείχθηκε ότι προκαλεί **λέμφωμα και οξεία λευχαιμία σε ποντίκια.**
- Το **1990** επιμόλυνση αιμοποιητικών stem cells με το χιμαιρικό γονίδιο **BCR-ABL** με τη βοήθεια ρετροϊών έδειξε ότι προκαλεί νόσο προσομοιάζουσα **στη ΧΜΛ σε ποντίκια.**
- Έτσι το χιμαιρικό γονίδιο **BCR-ABL** καθιερώθηκε ως η **μετάλλαξη που προκαλεί την εμφάνιση ΧΜΛ.**

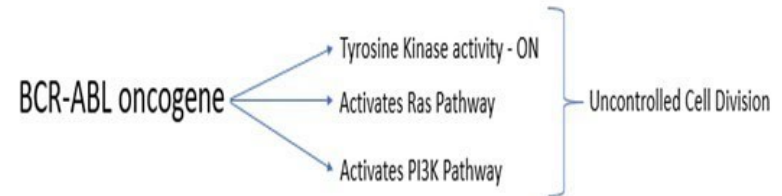
# Η αντιμετάθεση t(9;22)(q34;q11) στην ΧΜΛ



# Bcr-abl μετάγραφα

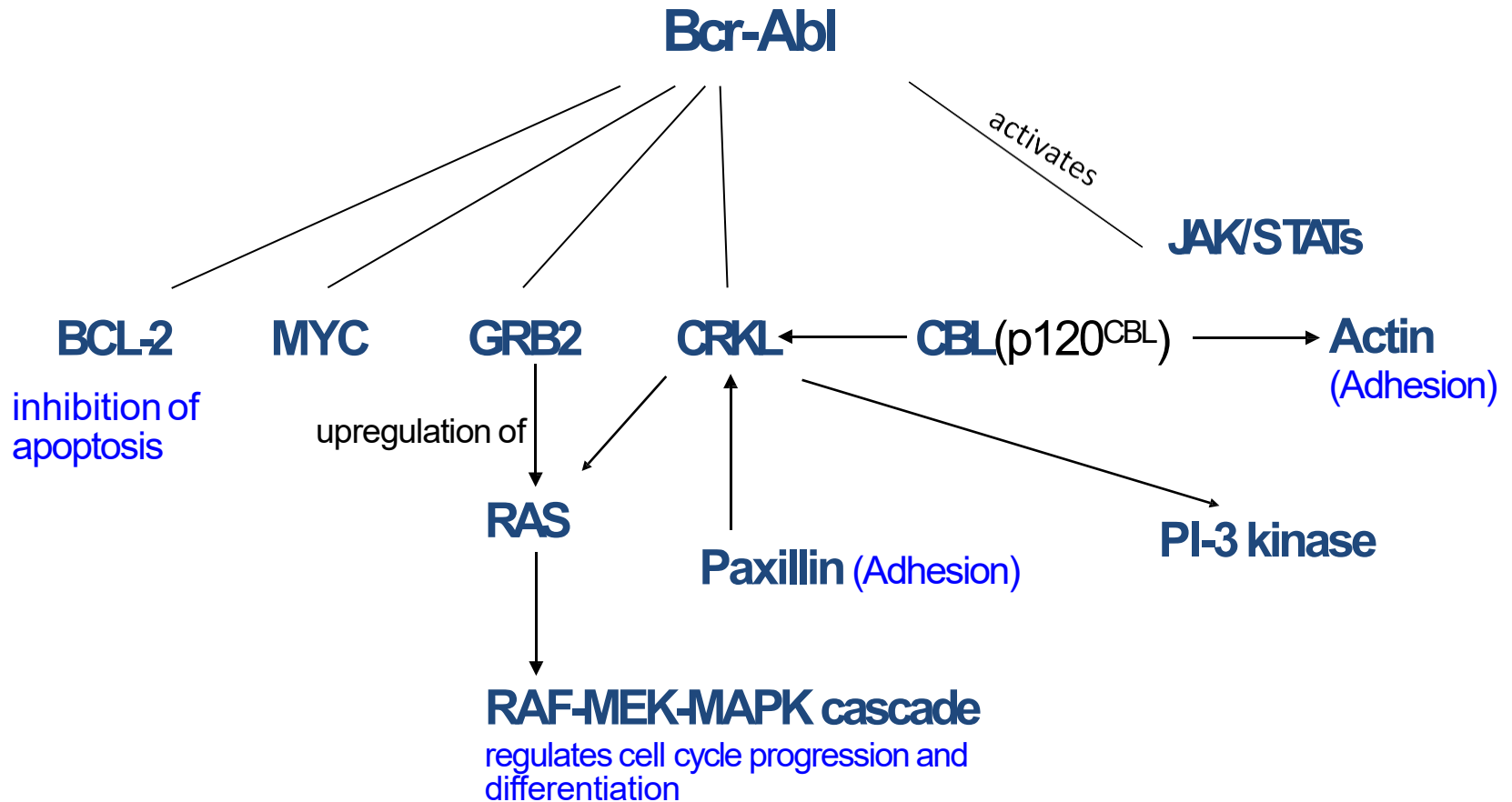


- minor-bcr [m-bcr] – p190<sup>BCR/ABL</sup> – ALL
- Major-bcr [M-bcr] – p210<sup>BCR/ABL</sup> – Ph + CML
- micro-bcr [μ-bcr] - p230<sup>BCR/ABL</sup> - mild form of ph + CNL



Philadelphia Chromosome (ph)  
BCR-ABL

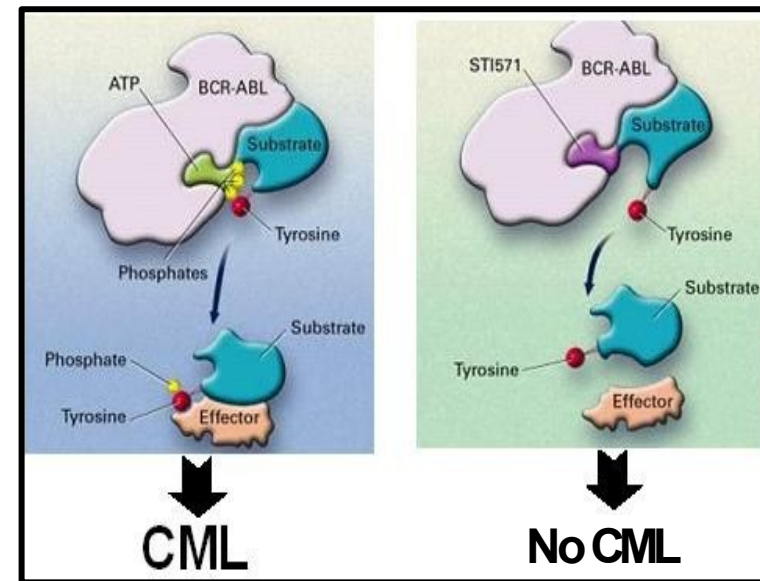
# Bcr-Abl Signal Transduction Pathways





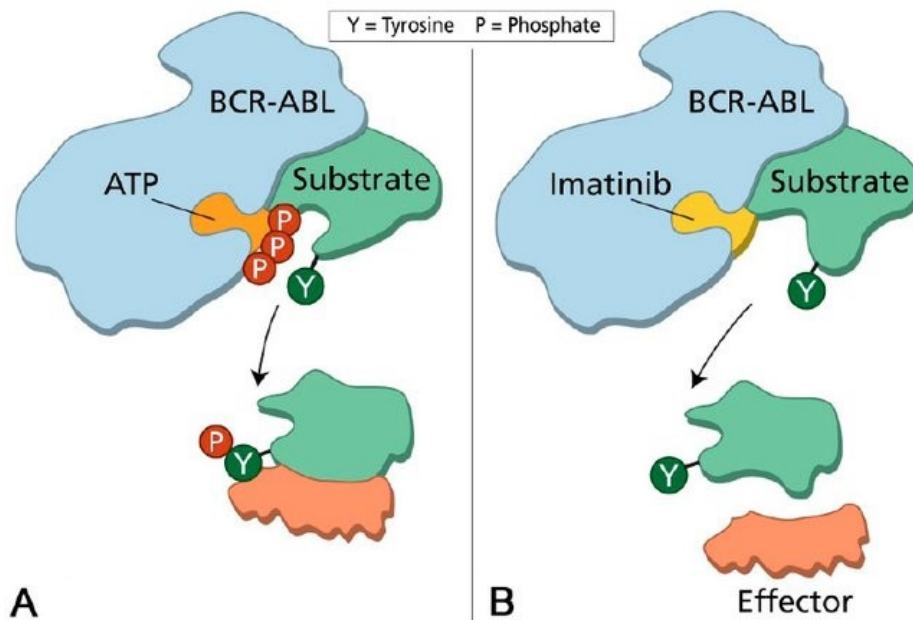
# ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Η εξέλιξη της Μοριακής Βιολογίας επέτρεψε την εξεύρεση της **πρώτης στοχευμένης θεραπείας** που άλλαξε ριζικά τη φυσική εξέλιξη της νόσου και έθεσε τις προϋποθέσεις για την **εύρεση νέων φαρμάκων** που αποβλέπουν όχι πλέον στη **μακρά ύφεση αλλά την ίαση** του κακοήθους αυτού αιματολογικού νοσήματος.



# 1<sup>η</sup>ς γενιάς αναστολέας της bcr-abl κινάσης

- Imatinib (GLIVEC)



MAY 28, 2001

# TIME

THERE IS NEW **AMMUNITION**  
IN THE WAR AGAINST  
**CANCER.**  
THESE ARE THE BULLETS.

Revolutionary new pills like **GLIVEC** combat cancer by targeting only the diseased cells. Is this the breakthrough we've been waiting for?

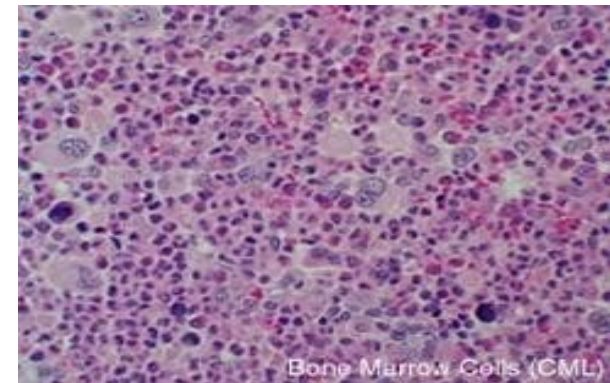
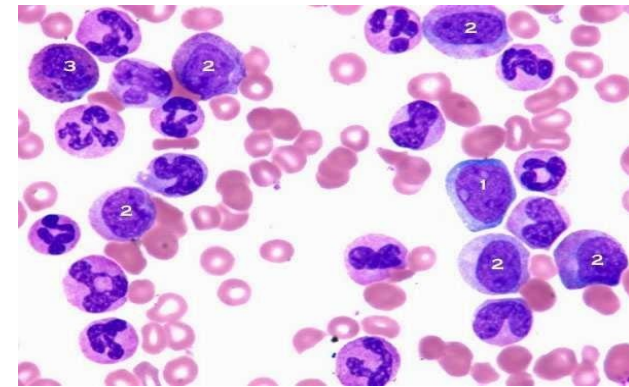
www.time.com AOL Keyword: TIME

# Χρόνια μυελογενής λευχαιμία

- Μυελοϋπερπλαστικό νεόπλασμα -15% όλων των λευχαιμιών
- 1-2 νέες περιπτώσεις / 100.000 πληθυσμού ετησίως
- Μέση ηλικία εκδήλωσης 45-55 έτη, ♂/♀ : 1.3-1,5/1
- Η **επίπτωση αυξάνει με την ηλικία (12-30% >60 ετ.)**
- Προκαλείται από συγκεκριμένη και αποσαφηνισμένη βλάβη στο **αρχέγονο πολυδύναμο αιμοποιητικό κύτταρο**
- Η αντιστάθιση t(9;22) δημιουργεί το **Phχρωμόσωμα** και το bcr/abl υβριδικό γονίδιο => τυροσινική κινάση
- Στην φυσική πορεία της νόσου διακρίνονται 3 φάσεις:
  - Χρόνια φάση (CMIL- CP)
  - Επιταχυνόμενη (CMIL- AP)
  - Βλαστική κρίση (CMIL -BP)

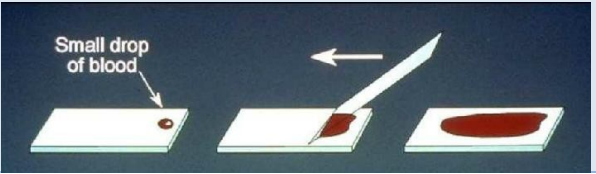
# Χρόνια φάση

- Ασυμπτωματική/ λίγα συμπτώματα υπερμεταβολισμού
- **Λευκοκυττάρωση** (15-300.000) στο περιφερικό αίμα
- Ουδετεροφιλία με παρουσία άωρων μορφών της μυελικής σειράς
- ± Απόλυτη βασεοφιλία
- **Θρομβοκυττάρωση** στο 40-60%
- Βλαστικά κύτταρα <5% των λευκών
- **Υπερκυτταρικός μυελός** (βλαστικά κύτταρα <5%, υπερπλασία όλων των σειρών)
- Ήπια ή καθόλου αναιμία
- **Σπληνομεγαλία**
- **Χρωμόσωμα Ph(+): 95% Bcr/abl (+): 100% (εξ ορισμού)**





# Διαφοροδιάγνωση λευκοκυττάρωσης



οξεία λευχαιμία



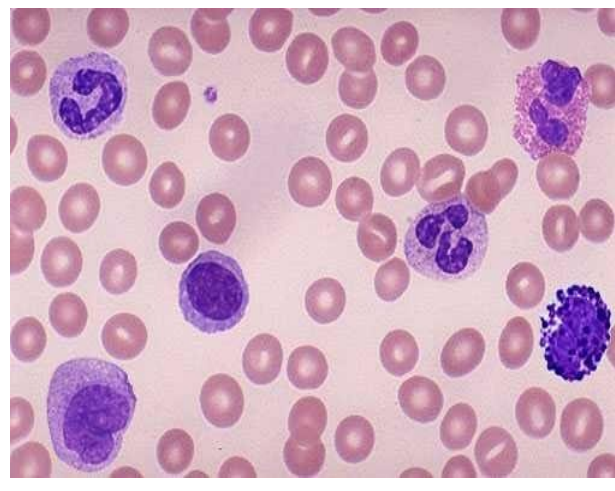
"Μονότονη εικόνα"

χρόνια μυελογενής λευχαιμία

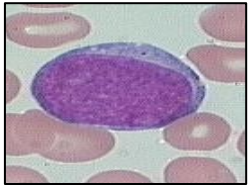
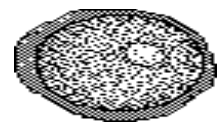


"πολύχρωμη εικόνα"

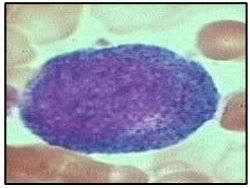
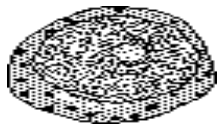
φυσιολογικό ή λοίμωξη



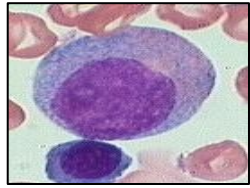
μυελοβλάστη



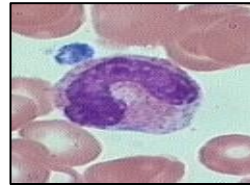
προμυελοκύτταρο



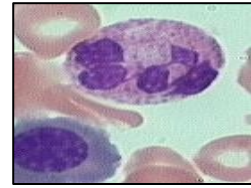
μυελοκύτταρο μεταμυελοκύτταρο



ραβδοπύρηνο



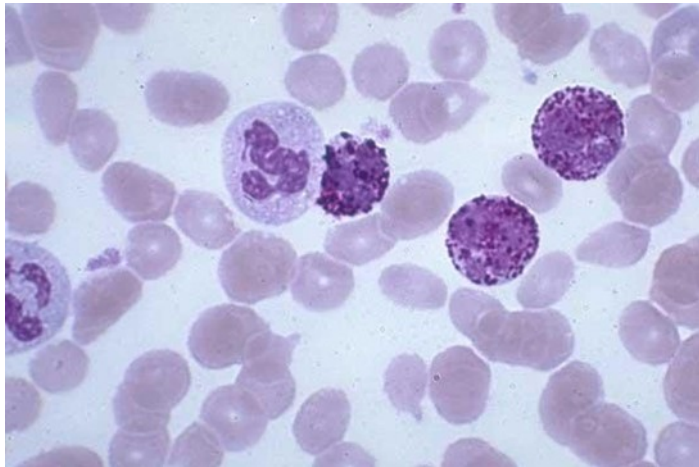
πολυμορφοπύρηνο





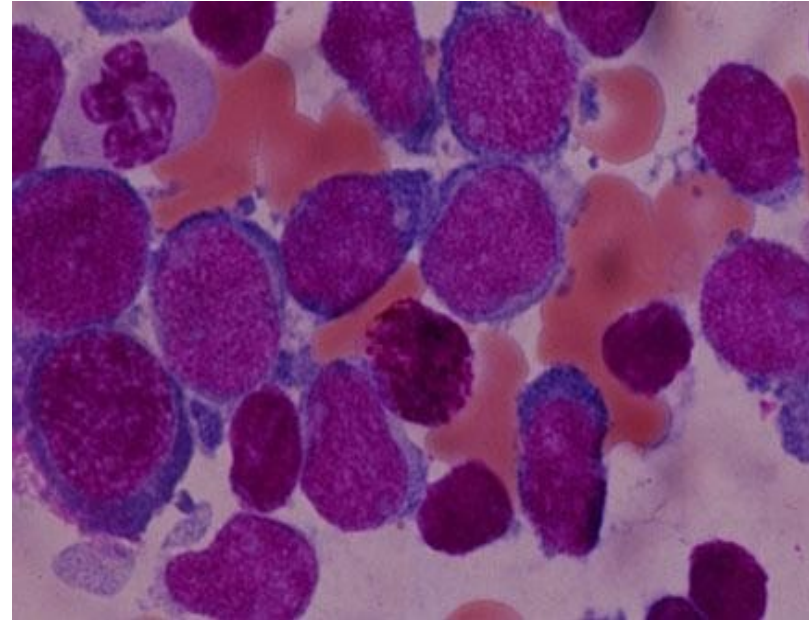
# Επιταχυνόμενη φάση

- Βλάστες 10-19% (στο αίμα ή στο μυελό)
- παρουσία  $\geq 20\%$  βασεόφιλων στο αίμα
- εμμένουσα λευκοκυττάρωση ή αύξηση λευκοκυττάρων  $> 10 \times 10^9/L$
- αυξανόμενη σπληνομεγαλία παρά τη θεραπεία,
- εμμένουσα θρομβοκυττάρωση  $> 1000 \times 10^9/L$  που δεν ελέγχεται από τη θεραπεία,
- Εμμένουσα θρομβοπενία  $< 100 \times 10^9/L$
- ανεξάρτητη από τη θεραπεία, κυτταρογενετική εξέλιξη, μεταλλάξεις του *bcr/abl* και επιπρόσθετες καρυοτυπικές ανωμαλίες
- Κλινική εικόνα
  - Πυρετός
  - Εφιδρώσεις
  - Απώλεια βάρους
  - Ανθεκτική σπληνομεγαλία
  - Οστικά άλγη



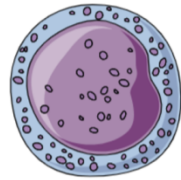
# Βλαστική κρίση

- Γενικά συμπτώματα (πυρετός, εφιδρώσεις, απώλεια βάρους, οστικά άλγη)
- Λεμφαδενοπάθεια
- Εξωμυελική επέκταση της νόσου (χλωρώματα)
- Βλάστες  $\geq 20\%$  στο αίμα ή στον μυελό
- Αθροίσεις βλαστών στον μυελό



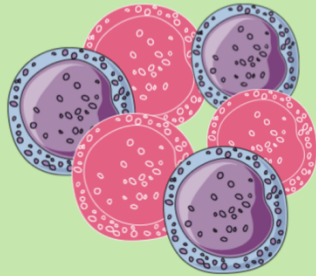
# Disease Progression of CML

BCR-ABL



Median duration without Treatment\*  
Blasts\*\*  
Symptoms\*\*\*

## CHRONIC PHASE



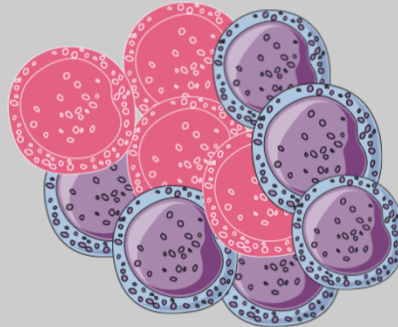
Myeloid compartment  
expansion

**five to six years\***

**10-15%\*\***

**Asymptomatic\*\*\***

## ACCELERATED PHASE



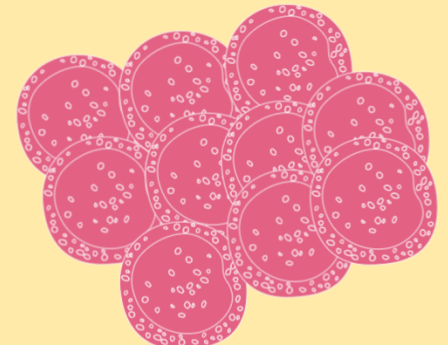
New cytogenic abnormalities

**six to nine months\***

**16-30%\*\***

**Fatigue, Tiredness,  
Splenomegaly\*\*\***

## BLAST CRISIS



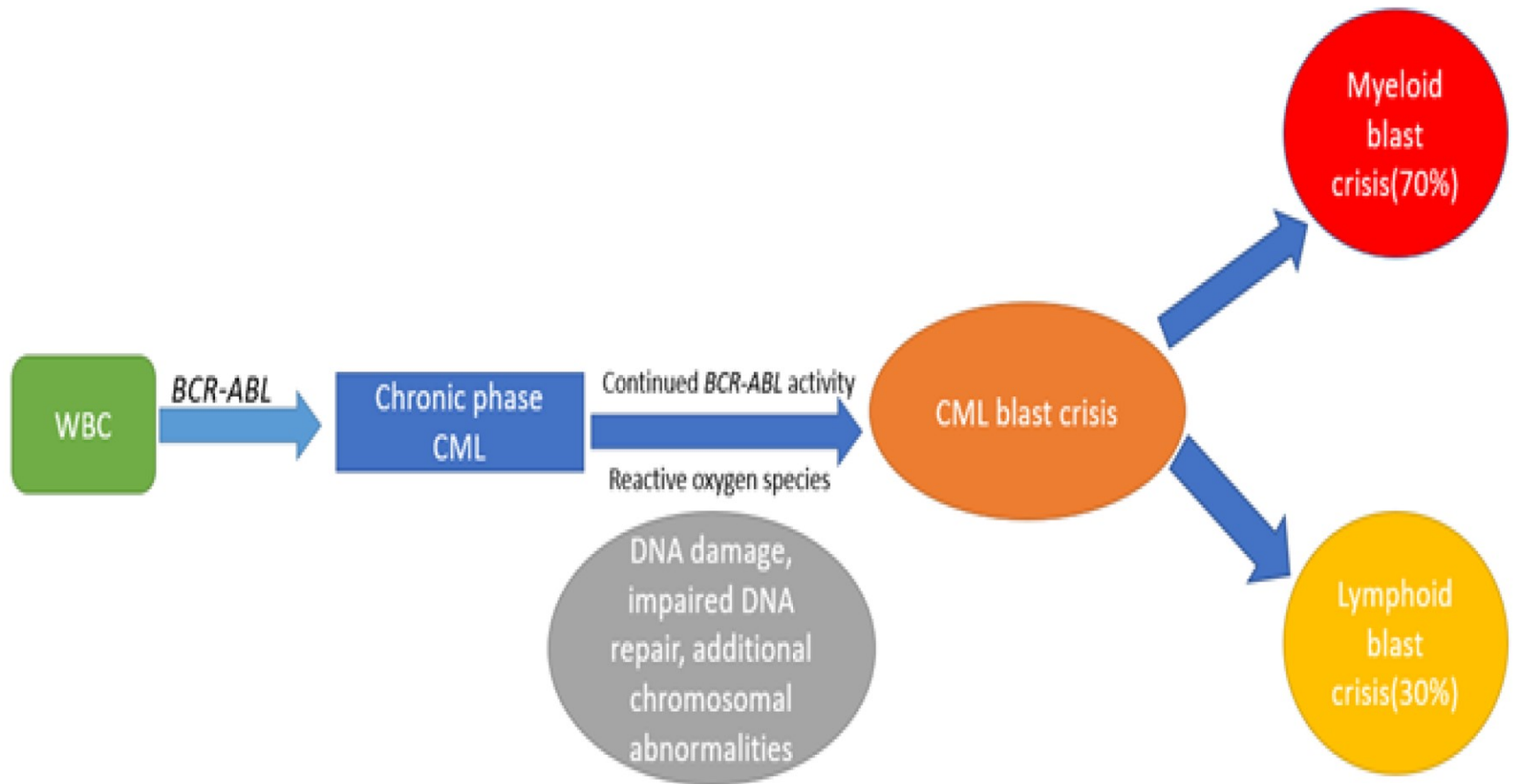
Increased genomic instability

**three to six months\***

**> 30%\*\***

**Increases blasts cells in  
marrow and blood;  
Extramedullary Disease\*\*\***

# Disease progression in CML



# bcr-abl mutations

A.

	P-loop	C-helix	SH3 Contact
-c-ABL	MKHKLGGGQYGEVYEGVWKKYSLTVAVKTLKEDTMEVEEFLKEAAVMKEIKHPNLVQLLGVCTREPPFYIITEFMTY		
-Add g- at 1116 (No.1)	MKHKLGGG <b>PVRGGVGRVVEEIQPDGGREDLEGGHHGGGRVLERSCSHERDQTP*</b>		
-Del g- at 1116 (No.3)	MKHKLGG <b>ASTGRCTRACGRNTA *</b>		
-Add ggca-1270 (No.1)	MKHKLGGGQYGEVYEGVWKKYSLTVAVKTLKEDTMEVEEFLKEAAVMKEIKHPNLVQLL <b>RGLHPGAPVLYHH *</b>		
-(K247/stop, No.1)	MKHK*		
-(E281/stop, No.2)	MKHKLGGGQYGEVYEGVWKKYSLTVAVKTLKEDTMEVE*		

B.



Known →  
mutations

<b>G250R</b>	<b>D276G</b>	K294E	<b>T315A/I</b>	N331S	<b>F359L/S</b>	
S265C/G	<b>T277A</b>	Q300R	E316G	V338E	I360T	<b>F382S</b>
L266P	E281G/stop	L301P		<b>M343V</b>		<b>M388T/V</b>
V268A/M	E282G	<b>V304A</b>		<b>E352K</b>		<b>T389A</b>
	L284S/V			<b>Y353H</b>		
	<b>V289A</b>					

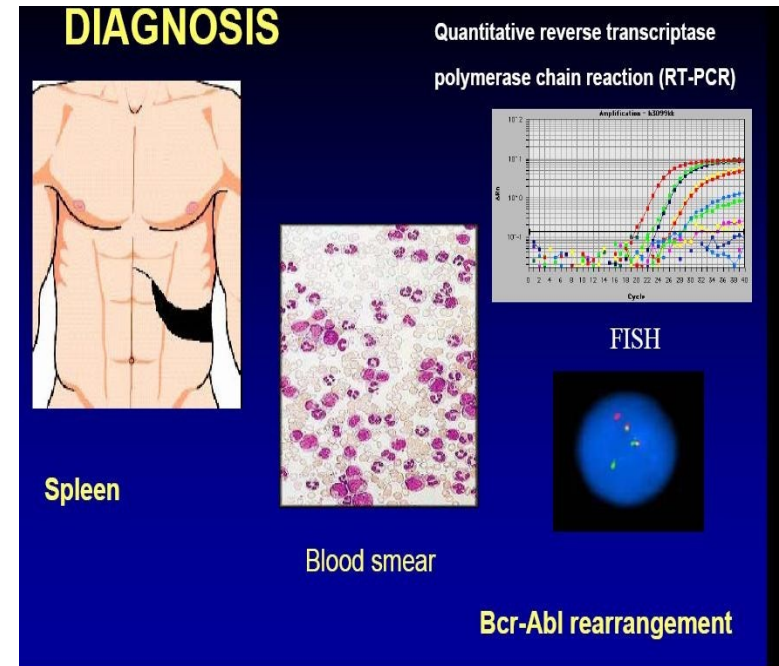
New →  
mutations

K245E/M/R	K285R	I293T	I313T	Q333L	D391G
K247E/R/stop	E286G/K	H295R	I314T	E334G	T392A
G254E/R	K291R	P296S/T	M318V	A337S	Y393C
V256A/M		V299A/M		Y342H	K400E/R
		R307Q/W		I347V	K404T
				A350V	



# Διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς

- Ιστορικό, φυσική εξέταση
- Εκτίμηση **μεγέθους σπληνός** (με υπερήχους)
- **Μορφολογία περιφερικού αίματος**
- **Αναρρόφηση μυελού και οστεομυελική βιοψία**
- **Κυταρογενετική ανάλυση (κλασσική και FISH)**
- **Μοριακή ανάλυση ολικού RNA κυττάρων (PCR για bcr-abl)**



# Διάγνωση ΧΜΛ: κυτταρογενετική-μοριακή

## Κλασική κυτταρογενετική:

-: χρονοβόρα, ευαισθησία 5 %, μόνο σε μεταφάσεις

-(-->προηγείται κυτταροκαλλιέργεια η οποία δεν είναι πάντα δυνατή)

+: ελέγχει ταυτόχρονα την ύπαρξη πολλών ανωμαλιών

## FISH (φθορίζων υβριδισμός)

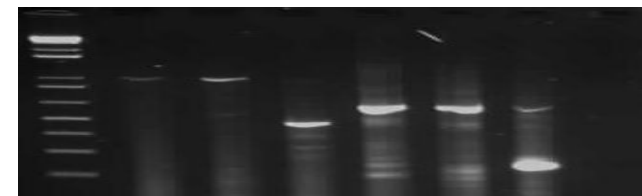
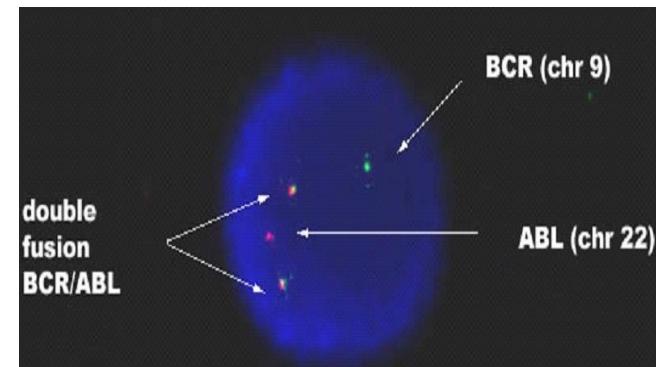
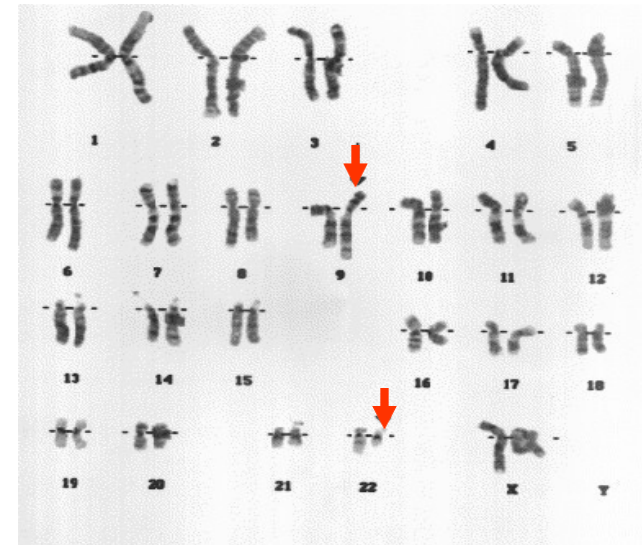
+: γρήγορη, ευαισθησία 1%, δεν χρειάζεται διαίρεση του κυττάρου

-: ελέγχει την ύπαρξη μόνο μιας ανωμαλίας

## PCR(μοριακός έλεγχος)

+: γρήγορη, υψηλή ευαισθησία, δεν χρειάζεται διαίρεση του κυττάρου

-: ελέγχει την ύπαρξη μόνο μιας ανωμαλίας

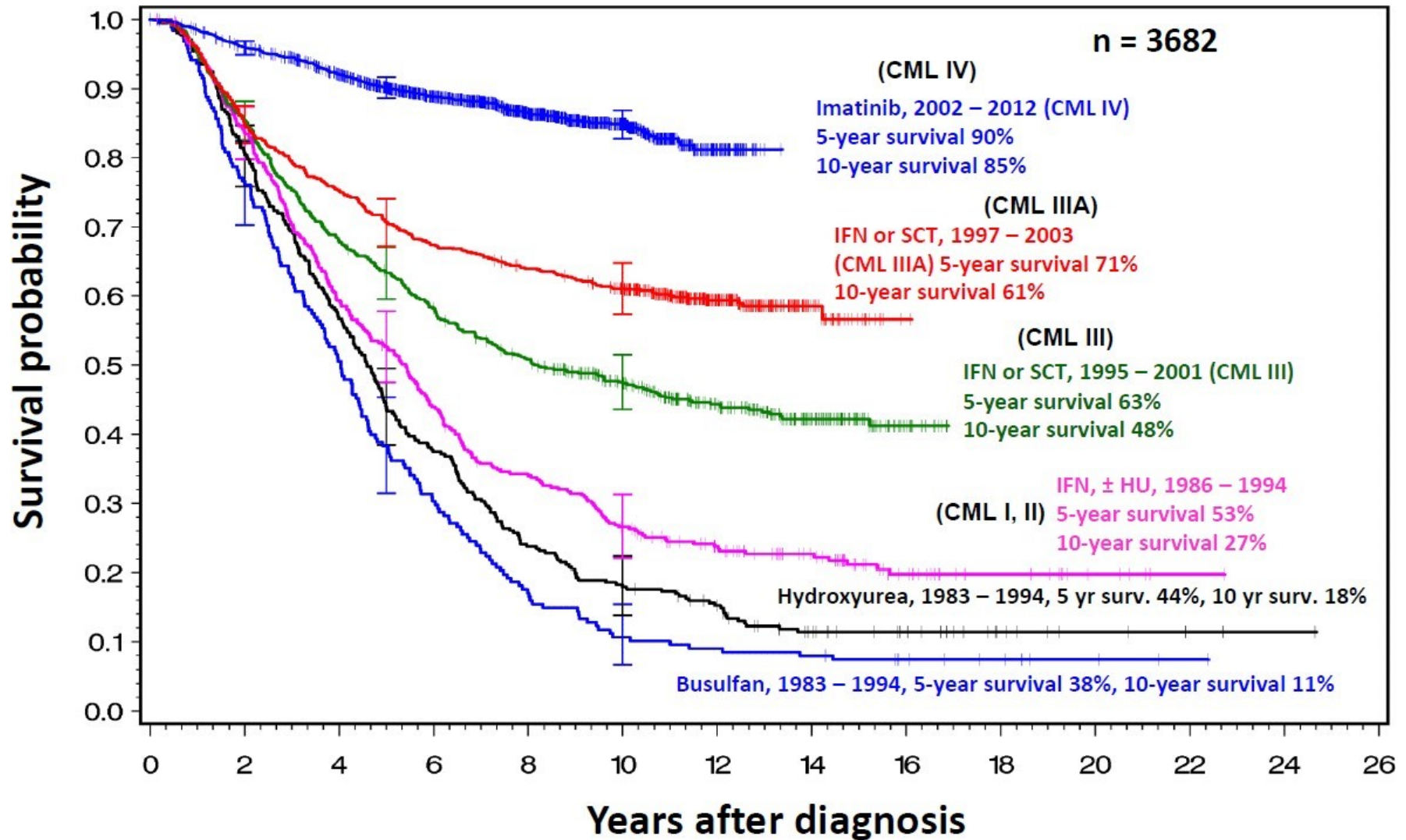


# Θεραπεία της ΧΜΛ/ Ιστορικά στοιχεία

## ΥΦΕΣΗ

Θεραπεία	Αιματ.	Κυτταρογ.	Μοριακή	<u>Ίαση</u>
1930 - ακτινοβολία σπληνός	+/-			
1953 - βουσουλφάνη, υδροξουρία	70%	οχι	οχι	οχι
1983 - Ιντερφερόνη	70%	10%	<5%	<5%
1985 - Μεγαθεραπεία & ASCT	99%	75%	<30%	<10%
1990 – Αλλο-SCT θνησιμ:	20-55%	50-72%		
1998 - Μοριακές θεραπείες	96%	82%	54%	????

# Βελτίωση επιβίωσης με τα νέα φάρμακα



# ΝΕΟΤΕΡΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΥΡΟΣΙΝΙΚΗΣ ΚΙΝΑΣΗΣ (TKI-Tyrosine Kinase Inhibitor)

**DASATINIB (SPRYCEL)**

**NILOTINIB (TASIGNA)**

**BOSUTINIB (BOSULIF)**

**TKI 2<sup>ης</sup> γενιάς**

**PONATINIB (ICLUSIG)**

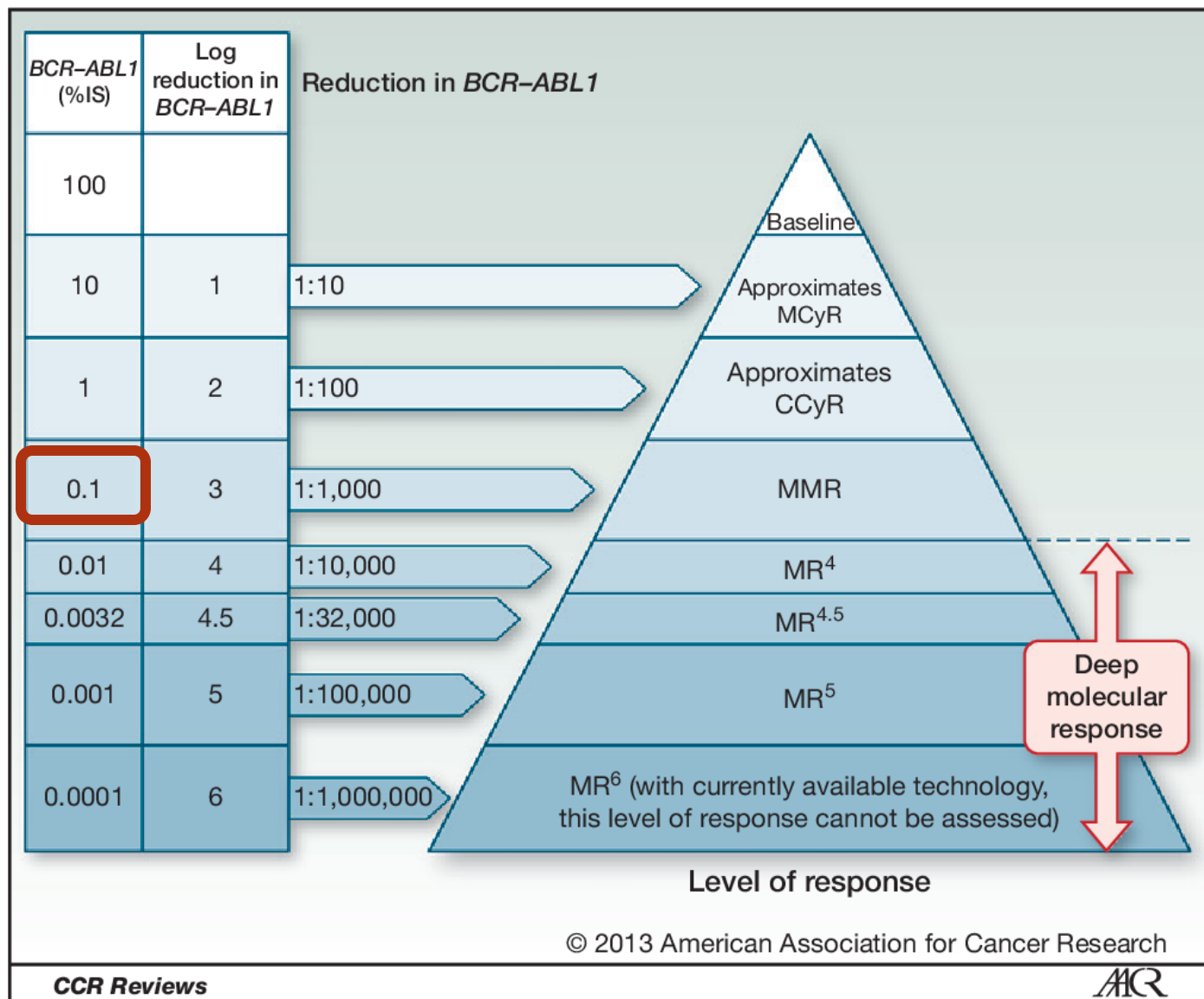
**TKI 3<sup>ης</sup> γενιάς**



<b>Response</b>	<b>Definitions, methods</b>
<b>Hematologic</b>	<b>Complete blood count</b>
Complete hematologic response	Leucocytes $<10 \times 10^9/L$ Basophils $<5\%$ No myelocytes, promyelocytes, blasts Platelets $<450 \times 10^9/L$ Spleen not palpable
<b>Cytogenetic</b>	<b>Standard cytogenetic examination</b>
	Fluorescence <i>in situ</i> hybridization (FISH)—defined only for CCyR
Complete cytogenetic response (CCyR)	No Ph chromosome revealed (Ph <sup>+</sup> 0%) in $\geq 20$ evaluable metaphases or $\leq 1/200$ nuclei with fusion signal by FISH
Partial cytogenetic response	Ph chromosome in 1–35% of metaphases (Ph <sup>+</sup> 1–35%)
Minor cytogenetic response	Ph chromosome in 36–65% of metaphases (Ph <sup>+</sup> 36–65%)
Minimal cytogenetic response	Ph chromosome in 66–95% of metaphases (Ph <sup>+</sup> 66–95%)
<b>Molecular</b>	<b>Quantitative RQ PCR (real-time PCR): <i>BCR-ABL/ABL</i> % international scale (IS)</b>
Molecular response MR2	<i>BCR-ABL</i> $\leq 1\%$ IS—equivalent to CCyR
Major molecular response (MMR or MR3)	<i>BCR-ABL</i> $\leq 0.1\%$ IS
Deep molecular response	MR 4.0 <i>BCR-ABL</i> $\leq 0.01$ and $>0.0032\%$ IS or undetectable with <i>ABL</i> copy number $\geq 10,000$ MR 4.5 <i>BCR-ABL</i> $\leq 0.0032\%$ and $>0.001\%$ IS or undetectable with <i>ABL</i> copy number $\geq 32,000$ MR 5.0 <i>BCR-ABL</i> $\leq 0.001\%$ IS or undetectable with <i>ABL</i> copy number $\geq 100,000$

PCR, polymerase chain reaction.

**Figure 1.** Levels of molecular response in CML. MCyR, major cytogenetic response; MR, molecular response.



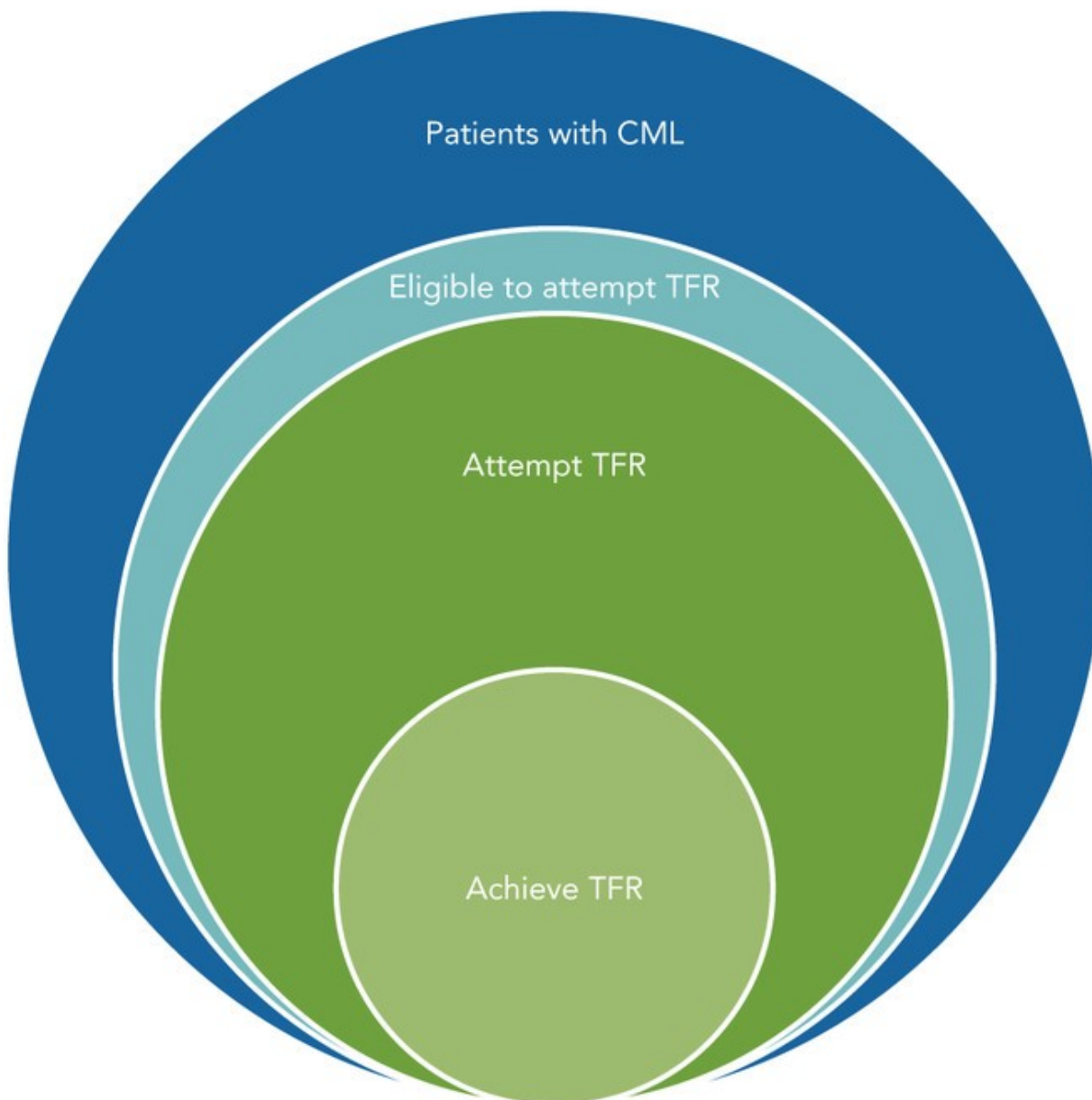
Response Milestones				
<i>BCR-ABL1</i> (IS)	3 Months	6 Months	12 Months	> 12 Months
> 10% <sup>b</sup>	YELLOW	RED		
> 1%–10%	GREEN		YELLOW	RED
> 0.1%–1%	GREEN			YELLOW
≤ 0.1%	GREEN			

**Second-line and subsequent treatment options**

**Clinical considerations**

	Clinical considerations	Second-line and subsequent treatment options
RED	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluate patient compliance and drug interactions</li> <li>Mutational analysis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Switch to alternate TKI and evaluate for HCT</li> </ul>
YELLOW	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluate patient compliance and drug interactions</li> <li>Mutational analysis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Switch to alternate TKI or continue same TKI<sup>c</sup> or dose escalation of imatinib (to a maximum of 800 mg) and evaluate for HCT</li> </ul>
GREEN	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monitor response and side effects</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Continue same TKI<sup>d</sup></li> </ul>

# Treatment-Free Remission: the New Goal in CML Therapy



100%

- TKI treatment
  - Imatinib
  - Dasatinib
  - Nilotinib

~50%

- Chronic-phase CML
- Sokal score non-high
- TKI therapy for  $\geq 3$  y
- Quantifiable BCR-ABL1 transcript
- DMR (MR4; BCR-ABL1  $\leq 0.01\%$ )
- DMR  $\geq 2$  y
- Institutional criteria

$\leq 50\%$

- QoL aspects
- Patient preference
- Economic drivers

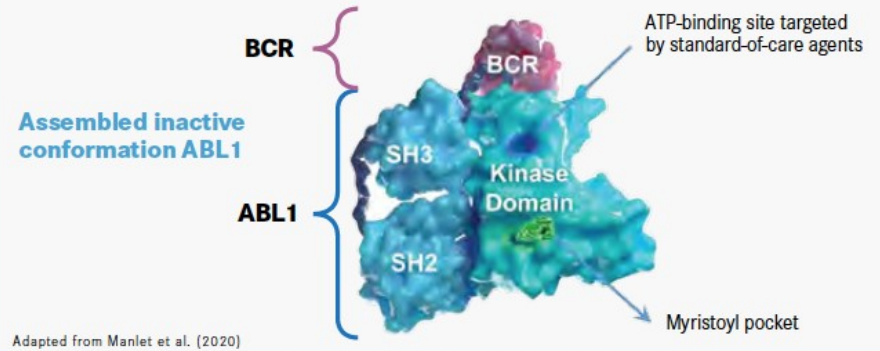
~25%

- Maintenance of molecular response off-treatment

# Αν αποτύχουν οι TKI τι γίνεται;

- **Asciminib** πρώτος αναστολέας της Bcr-abl που δεν προσδένεται στο ενεργό κέντρο αλλά αναστέλλει το ένζυμο συνδεόμενος αλλοστερικά
- Δοκιμάστηκε σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονταν σε τουλάχιστον 2 αναστολείς και είχε καλή αποτελεσματικότητα και καλό προφίλ ασφαλείας

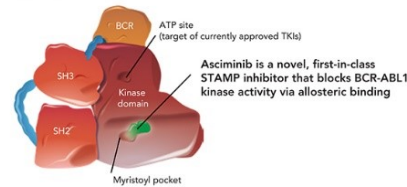
FIGURE. DEPICTION OF THE MYRISTOYL POCKET OF THE BCR-ABL1 ONCOPROTEIN\*



## A Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Asciminib, a STAMP Inhibitor, vs Bosutinib in CML After ≥2 Prior TKIs (ASCSEMBL)

- Resistant/intolerant patients with CML-CP often experience poor outcomes and inadequate efficacy and/or safety with approved therapies
- Asciminib demonstrated superior efficacy vs bosutinib and favorable safety and tolerability in patients with resistance/intolerance to ≥2 prior TKIs and has potential to transform the CML treatment landscape via STAMP inhibition

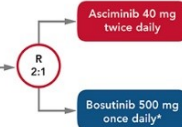
### Asciminib MOA



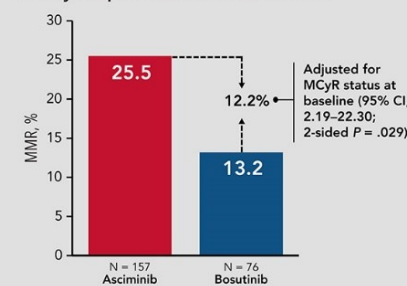
### Study design

#### Key study criteria

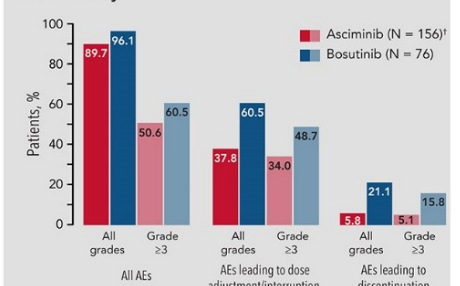
- Adults with CML-CP, previously treated with ≥2 TKIs
- Failure (lack of efficacy) or intolerance of the most recent TKI
- Patients with intolerance of the most recent TKI must have BCR-ABL1<sup>IS</sup> >0.1% at screening
- No T315I or V299L mutations



### Primary endpoint: MMR rate at week 24



### AE summary



2L, second line; ABL1, Abelson tyrosine kinase 1; AE, adverse event; ATP, adenosine triphosphate; BCR, breakpoint cluster region; CML, chronic myeloid leukemia; CP, chronic phase; ELN, European LeukemiaNet; IS, International Scale; MCyR, major cytogenetic response; MMR, major molecular response; MOA, mechanism of action; R, randomization; SH, Src homology; STAMP, Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

\*In ASCSEMBL, all patients meeting lack of efficacy criteria (based on 2013 ELN recommendations for 2L therapy), regardless of treatment arm, must discontinue study treatment. Patients on bosutinib meeting lack of efficacy criteria were allowed to switch to asciminib. Data collected after the switch from bosutinib to asciminib will be analyzed separately. <sup>†</sup>1 of 157 patients developed cytopenia after randomization and was not treated per investigator's decision.

# CML clinical case 1

Κλινική: ΤΕΠ ΕΠΕΙΓΟΝΤΑ  
Α/Α: 2134

Πατρώνυμο: ΜΙΛΤΙΑΔΗΣ  
Φύλο: Άνδρας

Ηλικία: 49 χρονών

Ημ. Εγκρισης: 10/12/2014 14:33

Διάγνωση 10/12/2014

Άνδρας ηλικίας 49 ετών  
λόγω αισθήματος  
κόπωσης υποβλήθηκε σε  
εργαστηριακό έλεγχο και  
διαπιστώθηκε  
λευκοκυττάρωση,  
αναιμία και  
σπληνομεγαλία  
παραπέμφθηκε από το  
Νοσοκομείο Αιγίου

<u>Α Ι Μ Ο Δ Ι Α Γ Ρ Α Μ Μ Α</u>						
	<u>ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ</u>	<u>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ</u>		<u>ΦΤ</u>	<u>ΑΠΟΛΥΤΩΣ</u>	
WBC	<u>Λευκά αιμοσφαίρια</u>	<b>539,55</b>	K/μl	4,0 - 11		
NEUT	Ουδετερόφιλα	<b>72,80</b>	%	50 - 70	392,91	*1000
LYMPH	Λεμφοκύτταρα	<b>5,20</b>	%	20 - 40	27,79	*1000
MONO	Μονοκύτταρα	4,20	%	0 - 8	22,44	*1000
EOS	Ηωσινόφιλα	3,30	%	0 - 6	18,06	*1000
BASO	Βασεόφιλα	<b>14,50</b>	%	0 - 1	78,35	*1000
MXD	Μικτά		%			*1000
RBC	<u>Ερυθρά Αιμοσφαίρια</u>	<b>2,39</b>	M/μl	4,2 - 6,2		
HGB	<u>Αιμοσφαιρίνη</u>	<b>7,30</b>	g/dL	11,8 - 17,0		
HCT	<u>Αιματοκρίτης</u>	<b>20,80</b>	%	36,0 - 52,0		
MCV	Μέσος όγκος RBC	87,00	fL	79,0 - 98,0		
MCH	Μέση περιεκτικ. Hb	30,50	pg	26,0 - 32,0		
MCHC	Μέση πυκνότητα Hb	35,10	g/dl	31,4-38,5		
RDW-CV	Εύρος καταν. RBC	22,70	%			
RDW-SD	Όγκος κατανομής RBC	64	fL	9,0 - 17,0		
PLT	<u>Αιμοπετάλια</u>	329,00	K/μl	150 - 400		
PDW	Όγκος κατανομής PLT		fL			
MPV	Μέσος όγκος PLT	10,7	fL	9,0 - 13,0		
PCT	Αιμοπεταλιοκρίτης	0				
<u>ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΕΣ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΕΚΤΙΜΗΣΕΙΣ</u>						
<u>ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΕΡΥΘΡΩΝ</u>			<u>ΛΕΥΚΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ</u>			
Υποχρωμία			Βλαστοκύτταρα		<u>T.K.E</u>	<u>Φ.Τ. :</u>
Μικροκυττάρωση			Προμυελοκύτταρα			
Ανισοκυττάρωση			Μεταμυελοκύτταρα			
Μακροκυττάρωση			Μυελοκύτταρα			
Ποικιλοκυττάρωση			Ραβδοκύτταρα			
Στοχοκυττάρωση			Διγ.Λεμφοκύτταρα			
Βασεόφιλη στίξη			Εμπύρηνια Ερυθρά			
Πολυχρωματοφιλία			Ατυπα			
Σφαιροκυττάρωση						



# CML clinical case 1

- Ελεύθερο ατομικό ιστορικό
- Αλκοόλ: περιστασιακή κατανάλωση
- Κάπνισμα: (-)
- Λεμφαδένες αψηλάφητοι
- Ήπαρ: ψηλαφητό 4 εκ κάτω από το πλευρικό τόξο
- Σπλήνας: ψηλαφητός 10 εκ κάτω από το πλευρικό τόξο

**ΑΠΑΝΤΗΣΗ**  
Μικρή ηπατομεγέθεια  $\approx 16$  εκ. Η ήπια ανοσοσφένδα τα ηπατικά παρεγχύματα χωρίς εμφανή εστιακή αλλοίωση και χωρίς διάταση των ενδο ή των εξηπατικών χολ. αγωγών. Χολ. κύστη χωρίς πάχυνση τοίχου και σπένδα. Αρτηριακή - χωρίς να αναφερθεί αρτηρία.  
Αδύνη ή απουσία του παρυρέατος.  
Μεγάλη βηλομεγέθεια  $\approx 20 \times 10$  εκ.  
Αποπροβλεπτική των πύλων λω. - Επίθεση σε κάτω πόλο αναφερθείσε λεπτοτοιχοειδούς κυβτικής ύψος αλλοίωση σε εσωτερικό διαφραγ. τίο ω ήπουαίμα εντόπιση.

6η ΥΠΕ  
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΧΑΪΑΣ  
ΠΑΤΡΑΣ

# CML clinical case 1

**ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΕΠΙΚΤΗΤΩΝ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΙΚΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ  
(ΚΑΡΥΟΤΥΠΟΣ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ) ΜΑ-02**

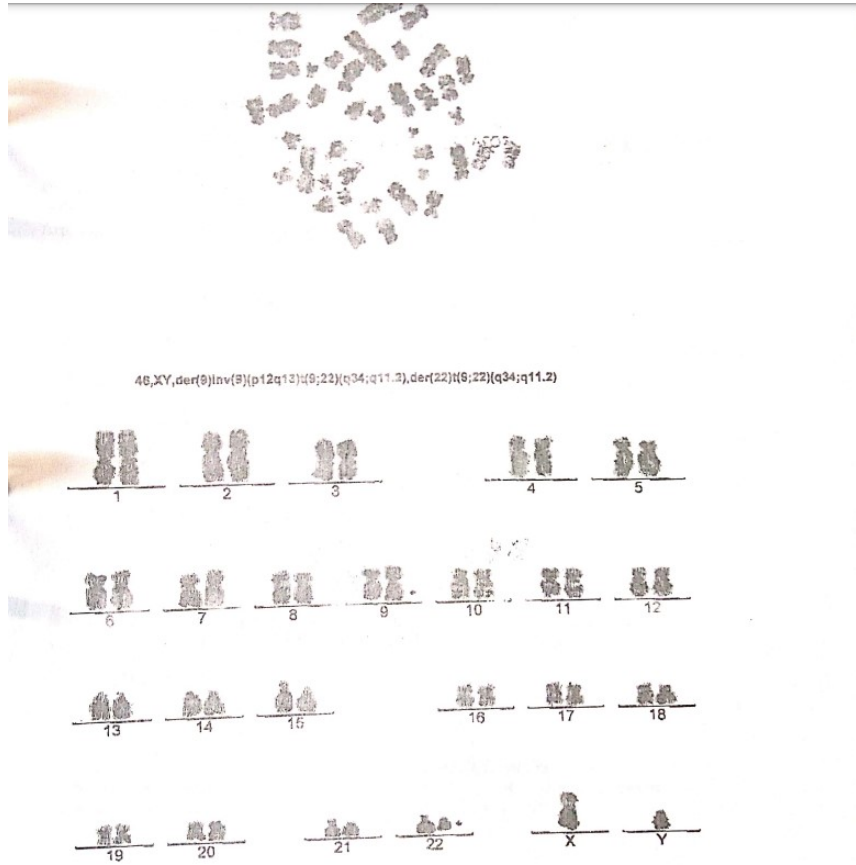
ΟΝΟΜ/ΜΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ: ██████████  
 ΗΜΕΡΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: 1965  
 Κ.Α.: 1968/14  
 ΕΙΔΟΣ ΒΙΟΛ. ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ: ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ ΑΙΜΑ  
 ΑΙΤΙΑ ΠΑΡΑΠΟΜΠΗΣ: ΧΜΑ  
 ΗΜ/ΝΙΑ ΛΗΨΗΣ: 11/12/2014 ΗΜ/ΝΙΑ ΠΑΡΑΛΑΒΗΣ: 12/12/2014  
 ΗΜ. ΟΑΟΚΑΗΡΩΣΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ: 29/12/2014  
 ΜΕΘΟΔΟΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ: Ζωνοποίηση χρωμοσωμάτων GTG

**ΜΕΘΟΔΟΣ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Από το δείγμα περιφερικού αίματος που παρελήφθη πραγματοποιήθηκαν κυτταροκαλλιέργειες 24, 48 και 72 ωρών. Μετά τη μονιμοποίηση των κυττάρων και ισομιασία χρωμοσωματικών παρασκευασμάτων βρέθηκαν αρκετές μεταφάσεις. Αναλύθηκαν 25 μεταφάσεις που παρουσίασαν καρυότυπο 46,XY,der(9)inv(9)(p12;q11.2),der(22)t(9;22)(q34;q11.2).

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ:** Από την κυτταρογενετική μελέτη των κυττάρων του περιφερικού αίματος προέκυψε καρυότυπος που χαρακτηρίζεται από την αμοιβαία μετάθεση t(9;22)(q34;q11.2), προϊόν της ομοίας αποτελεί το χρωμόσωμα Ph. Το χρωμόσωμα 9 το οποίο μετέχει στη μετάθεση t(9;22) έχει υποστεί περικεντρική αναστροφή. Η περικεντρική αναστροφή του χρωμοσώματος 9 αποτελεί φυσιολογικό γνόρισμο πολυμορφισμού του ευστατικού καρυότυπου.

Ο Υπεύθυνος Αξιολόγησης  
 Κ. Μανωλά, Γ.Π.Π  
 Ιολόγος, Κυτταρογενετικό

Ο Διευθυντής του Εργαστηρίου  
 Δρ. Γ. Μαντελάς



# CML clinical case 1

Όνομα Ασθενούς: [REDACTED]  
Διάγνωση: ΧΜΛ πρωτοδιάγνωση  
Είδος δείγματος: Αίμα  
Ημερομηνία λήψεως: 12/12/2014  
Παραπέμπων Ιατρός / Νοσοκομείο: Β.Λαμπροπούλου / ΠΓΝ Πατρών  
Λιτούμενη εξέταση: **Ποιοτική PCR** για την ανίχνευση του μεταγράφου BCR/ABL (P210, P190 και P230)

Αθήνα 15/12/2014

## Μεθοδολογία ανίχνευσης του μεταγράφου BCR/ABL

- Απομόνωση RNA από 10cc περιφερικού αίματος σε EDTA (Total RNA Blood Purification kit, INVITROGEN)
- Εκτίμηση ποιότητας/ποσότητας RNA (Agilent 2100 Bioanalyzer)
- Ανάστροφη μεταγραφή 1 µg RNA προς cDNA
- Εκτέλεση PCR αντίδρασης, με κατάλληλους εκκινητές, για τον πολλαπλασιασμό του υβριδικού γονιδίου BCR/ABL (P210, P190, P230)
- Ο συνδυασμός των εκκινητών είναι ο προτεινόμενος από την ευρωπαϊκή μελέτη BIOMED-1 (JJM van Dongen et al Leukemia 2003; 17: 2318–2357)
- Ηλεκτροφόρηση PCR προϊόντων σε γέλη αгарόζης 2 %

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ

Στο δείγμα προς ανάλυση ανευρέθηκε BCR/ABL μετάγραφο.  
Δείγμα **ΘΕΤΙΚΟ** για BCR/ABL (P210, μετάγραφο b2a2).

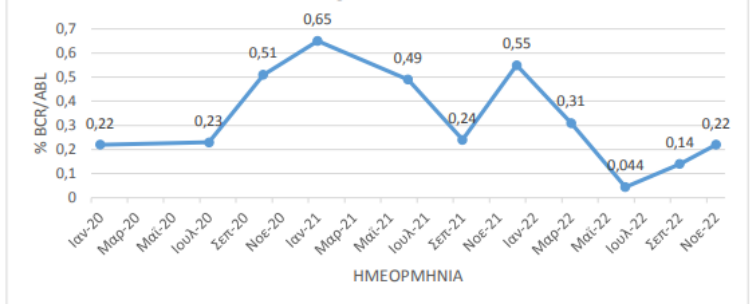
ΠΑΝΑΓΩΤΗΣ ΠΑΝΑΓΩΤΙΔΗΣ  
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ  
Π.Λ.Α. ΤΑΪΚΟΤΑ 11527

Παναγιώτης Παναγιωτίδης  
Καθηγητής Αιματολογίας  
Πανεπιστημίου Αθηνών



Αγγελική Στεφάνου  
Βιολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης  
Πανεπιστημίου Αθηνών

# CML clinical case 1



Όνομα: [redacted] Α/Μ 22847150 Ημερομηνία: 29/11/2022 12:13  
 Κλινική: ΑΙΜΑΤ. ΑΝΟΣΟΚΑΤΕΣΤΑΛΜΕΝΩΝ Πατρώνυμο: ΜΙΛΠΙΑΔΗΣ Ηλικία: 57 χρονών  
 Α/Α: 2130 Φύλο: Άνδρας

Ημ. Εγκρισης: 29/11/2022 12:22

**Α Ι Μ Ο Δ Ι Α Γ Ρ Α Μ Μ Α**

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ	ΦΤ	ΑΠΟΛΥΤΩΣ
WBC <u>Λευκά αιμοσφαίρια</u>	7,04	K/μl	4,0 - 11
NEUT Ουδετερόφιλα	<b>81,70</b>	%	50 - 70
LYMPH Λεμφοκύτταρα	<b>9,63</b>	%	20 - 40
MONO Μονοκύτταρα	6,18	%	0 - 8
EOS Ηωσινοφίλα	1,65	%	0 - 6
BASO Βασεόφιλα	0,80	%	0 - 1
RBC <u>Ερυθρά Αιμοσφαίρια</u>	4,63	M/μl	4,2 - 6,2
HGB <u>Αιμοσφαιρίνη</u>	13,60	g/dL	11,8 - 17,0
HCT <u>Αιματοκρίτης</u>	41,80	%	36,0 - 52,0
MCV Μέσος όγκος RBC	90,30	fL	79,0 - 98,0
MCH Μέση περιεκτικ. Hb	29,30	pg	26,0 - 32,0
MCHC Μέση πυκνότητα Hb	32,50	g/dl	31,4-38,5
RDW Εύρος καταν.RBC	17,70	%	
PLT <u>Αιμοπετάλια</u>	<b>143,00</b>	K/μl	150 - 400
PDW Όγκος κατανομής PLT		fL	
MPV Μέσος όγκος PLT	<b>7,18</b>	fL	9,0 - 13,0
RET# Δικτυοερυθροκύτταρα απο.		%	
RET% Δικτυοερυθροκύτταρα		K/uL	
PCT Αιμοπεταλιοκρίτης	0,103		

**ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΕΣ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΕΚΤΙΜΗΣΕΙΣ**

**ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΕΡΥΘΡΩΝ**

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΕΡΥΘΡΩΝ	ΛΕΥΚΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ	T.K.E	Φ.Τ. :
Υποχρωμία	Ουδετερόφιλα man.	Ελαστοκύτταρα	
Μακροκυττάρωση	Λεμφοκύτταρα man.	Προμυελοκύτταρα	
Ανοκυττάρωση	Μονοκύτταρα man.	Μεταμυελοκύτταρα	
Μακροκυττάρωση	Ηωσινοφίλα man.	Μυελοκύτταρα	
Ποικιλοκυττάρωση	Βασεόφιλα man.	Ραβδόσπρινα	
Στοχαστική		Διευ.Λεμφοκύτταρα	
Βασεόφιλη στίξη		Εμψ.Ερυθρ.	
Πολυρρεματούζια		Ατυπα	
Σφαιροκυττάρωση			

ΜΟΡΙΑΚΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΤΕΛΕΥΤΙΑΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ	
OXI MMR	X
MMR	
MR <sup>4</sup>	
MR <sup>4,5</sup>	

Διάγνωση: ΧΜΛ  
 Είδος δείγματος: Αίμα  
 Ημερομηνία εξέτασης: 1/9/2022  
 Παραπέμπων Ιατρός / Νοσοκομείο: Θ. Χατζηλυγερούδη / ΠΓΝ Πατρών  
 Αιτούμενη εξέταση: Έλεγχος μεταλλάξεων της περιοχής TK του υβριδικού γονιδίου BCR/ABL

**Μεθοδολογία έλεγχου ύπαρξης μεταλλάξεων στην κινάση Abl**

- Απομόνωση RNA (Invitrogen RNA blood) και εκτίμηση ποιότητας/ποσότητας RNA (Agilent 2100 Bioanalyzer)
- Ανάστροφη μεταγραφή 1 μg RNA προς cDNA
- Εκτέλεση PCR αντίδρασης, με κατάλληλους εκκινητές, για τον πολλαπλασιασμό του υβριδικού γονιδίου BCR/ABL.
- 2μl από την πρώτη PCR χρησιμοποιούνται για την εκτέλεση 2<sup>ο</sup> PCR για τον πολλαπλασιασμό του ABL του υβριδικού γονιδίου BCR/ABL, με κατάλληλους εκκινητές. (Thomas Ernst et al, Haematologica February 2008 93: 186-192)
- Ηλεκτροφόρηση PCR προϊόντος σε γέλη αγαρόζης 2%
- Ανάγνωση αλληλουχίας βάσεων του PCR προϊόντος με direct sequencing και από τις δύο κατευθύνσεις και όπου είναι απαραίτητο κλωνοποίηση σε TA πλασμιδιακό φορέα και ανάγνωση πλασμιδίων από τουλάχιστον 8 αποικίες
- Σύγκριση των αλληλουχιών βάσεων με τη γενωμική αλληλουχία του γονιδίου ABL
- Με την τεχνική αυτή έχουμε ανίχνευση μεταλλάξεων στο γονίδιο ABL που εμπεριέχεται στο παθολογικό υβριδικό γονίδιο BCR/ABL με ευαισθησία 15-20%
- Τα αποτελέσματα εξετάσεων που πραγματοποιούνται με μοριακές τεχνικές εμπεριέχουν πιθανότητα σφάλματος <1%

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ**

Δεν ανιχνεύθηκαν παθολογικές μεταλλάξεις στην περιοχή abl του υβριδικού γονιδίου BCR-ABL.

# **ΥΠΕΡΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (HES)**



# ΥΠΕΡΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (HES)

**Table 1. *Criteria and definitions***

## **Hypereosinophilia (HE)**

Absolute eosinophil count  $> 1.5 \times 10^9/l$  on at least two occasions with an interval of  $\geq 1$  month **and/or** histologically proven eosinophilia in tissue defined as:

1. Bone marrow aspiration with  $\geq 20\%$  eosinophils and/or
2. Histologically proven tissue infiltration and/or
3. Deposition of eosinophil-granule proteins

## **Hypereosinophilic syndrome (HES)**

Hypereosinophilic syndrome is defined as:

1. Existence of hypereosinophilia as defined above and
2. Eosinophil-mediated organ dysfunction and/or damage and
3. No other identifiable etiology for eosinophilia

*Note:* Adapted from Valent P, Klion AD, Horny HP, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J. Allergy Clin Immunol.* 2012;130:607-12.

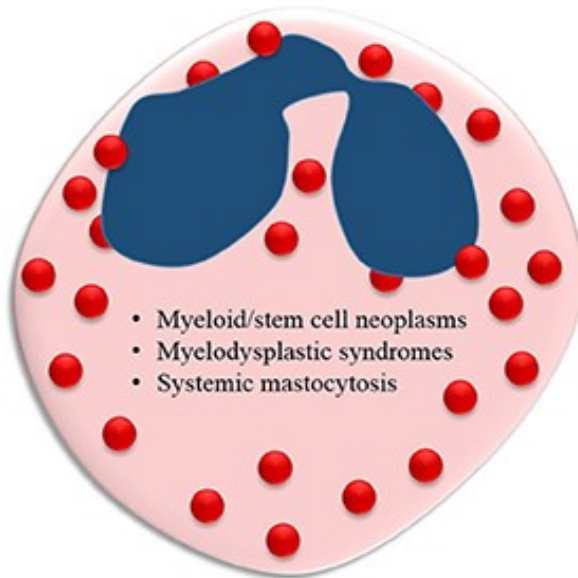


# Hyper eosinophilia causes

Infectious	Allergic/skin	Drugs
Helminths	Asthma	Beta-lactam antibiotics
Less common:	Rhinitis	Sulfa-containing antibiotics
<i>D. fragilis</i>	Eczema/atopic dermatitis	Tetracycline
<i>Isospora belli</i>	Chronic urticaria	NSAIDs
Toxocariasis	Bullous pemphigoid	Salicylic acid
Toxoplasmosis	Toxic erythema of newborn	Carbamazepine
Leprosy	Eosinophilic cellulitis	Colchicine
Chronic tuberculosis		Nitrofurantoin
Coccidiomycosis		Dapsone
Myiasis		Minocycline
Scarlet fever		
HIV		
Hematological	Rheumatological	Miscellaneous
Lymphoma	Churg–Strauss syndrome	Allergic bronchopulmonary aspergillosis
Myeloid leukemia	Polyarteritis nodosa	Sarcoidosis
Eosinophilic leukemia	Wegener’s granulomatosis	Addison’s disease
Myelodysplastic syndrome	Rheumatoid arthritis	Ulcerative colitis
Hyper eosinophilic syndrome	Other connective tissue diseases	Heavy metal poisoning
		Idiopathic eosinophilic pneumonia
		Irradiation

# Hypereosinophilia causes

## Primary HE

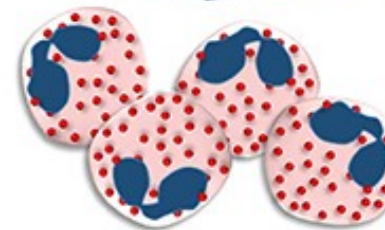


- Myeloid/stem cell neoplasms
- Myelodysplastic syndromes
- Systemic mastocytosis

*Clonal expansion*

## Secondary HE

<b>Infection</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parasitic (helminths, scabies)</li> <li>• Fungal (coccidioidomycosis, ABPA, histoplasmosis)</li> <li>• Viral (HIV)</li> </ul>	<b>Lymphocytic</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphocyte neoplasms</li> <li>• Aberrant lymphocyte clone</li> </ul>
<b>Atopy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eczema</li> <li>• Allergic rhinitis</li> <li>• Asthma</li> </ul>	<b>Immunodeficiency</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• STAT3 deficiency</li> <li>• DOCK8 deficiency</li> <li>• LRBA deficiency</li> <li>• Omenn SCID</li> <li>• IPEX</li> <li>• ALPS</li> <li>• WAS</li> </ul>
<b>Medications</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibiotics</li> <li>• NSAIDs</li> <li>• Antiepileptics</li> <li>• DRESS</li> </ul>	<b>Rheumatologic</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EGPA</li> <li>• SLE</li> <li>• Dermatomyositis</li> <li>• Inflammatory arthritis</li> </ul>
<b>GI Disease</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EoE</li> <li>• EGID</li> <li>• IBD</li> </ul>	<b>Other</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adrenal insufficiency</li> <li>• GVHD</li> <li>• Solid organ transplant rejection</li> <li>• Sickle cell disease</li> </ul>

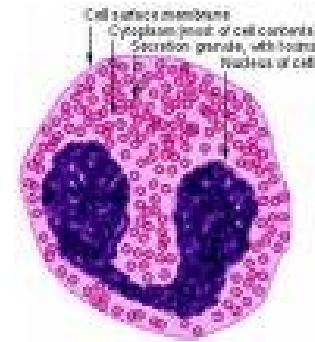


*Polyclonal expansion*

# 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**



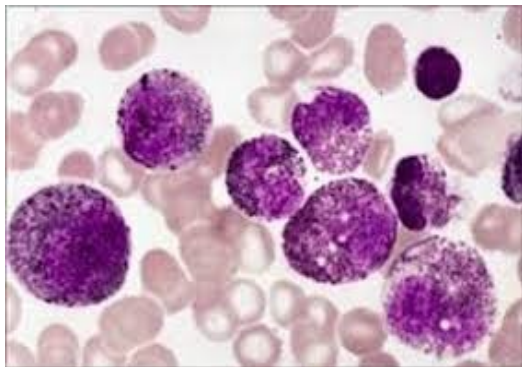
# ΥΠΕΡΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (HES)

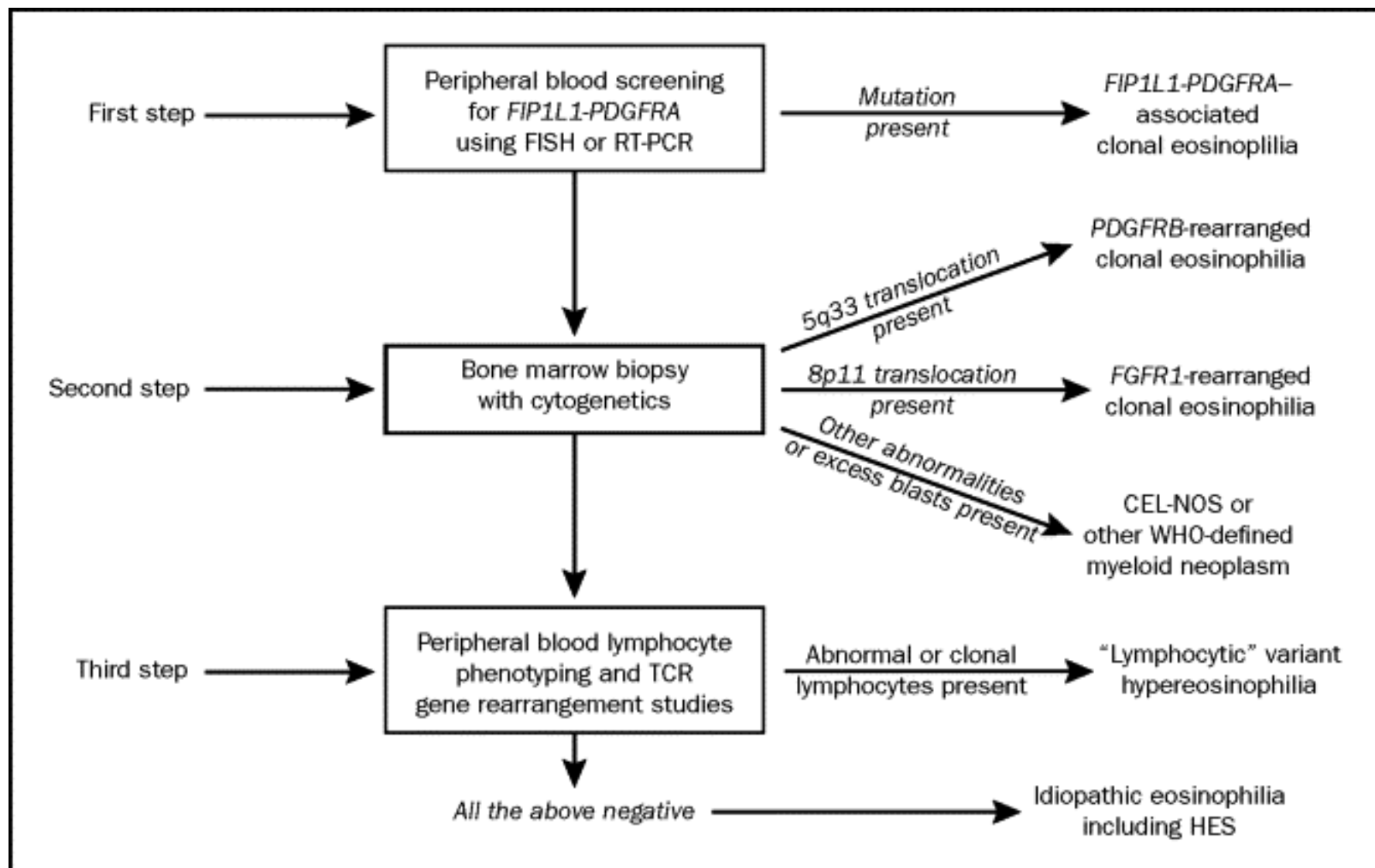


## Chronic eosinophilic leukemia

- Eosinophil count of at least 1500/ $\mu$ 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* fusion gene and *ETV6-PDGFR***.





## HES variants

### Myeloproliferative

#### Clinical

- Hepatomegaly
- Splenomegaly

#### Blood

- Myeloid precursors
- Anemia/  
thrombopenia

#### Serum

- Increased  
vitamin B12/tryptase

#### Bone marrow

- Fibrosis
- Left shift maturation
- Atypical mast cells  
(spindle-shaped)

#### Cytogenetic abnormalities

Response to TK  
inhibitors (imatinib)

### Lymphocytic

Eosinophil expansion driven by Th2  
cytokine-secreting T cells (IL-5)  
Exclusion of T-cell malignancies  
(e.g., lymphoma)

### Idiopathic or 'undefined'

#### M-HES

Features of  
myeloproliferative  
disease without  
proof of clonality

#### CEL

Clonal eosinophilia  
due to autonomous  
TK activity  
*FIP1L1-PDGFR*  
fusion gene most  
common  
Other chromosomal  
rearrangements<sup>†</sup>

#### L-HES

T-cell subset with abnormal  
phenotype

- CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>  
(most common)
- CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>
- CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD7<sup>-</sup>

Clonal TCR gene  
rearrangement<sup>‡</sup>

#### Episodic

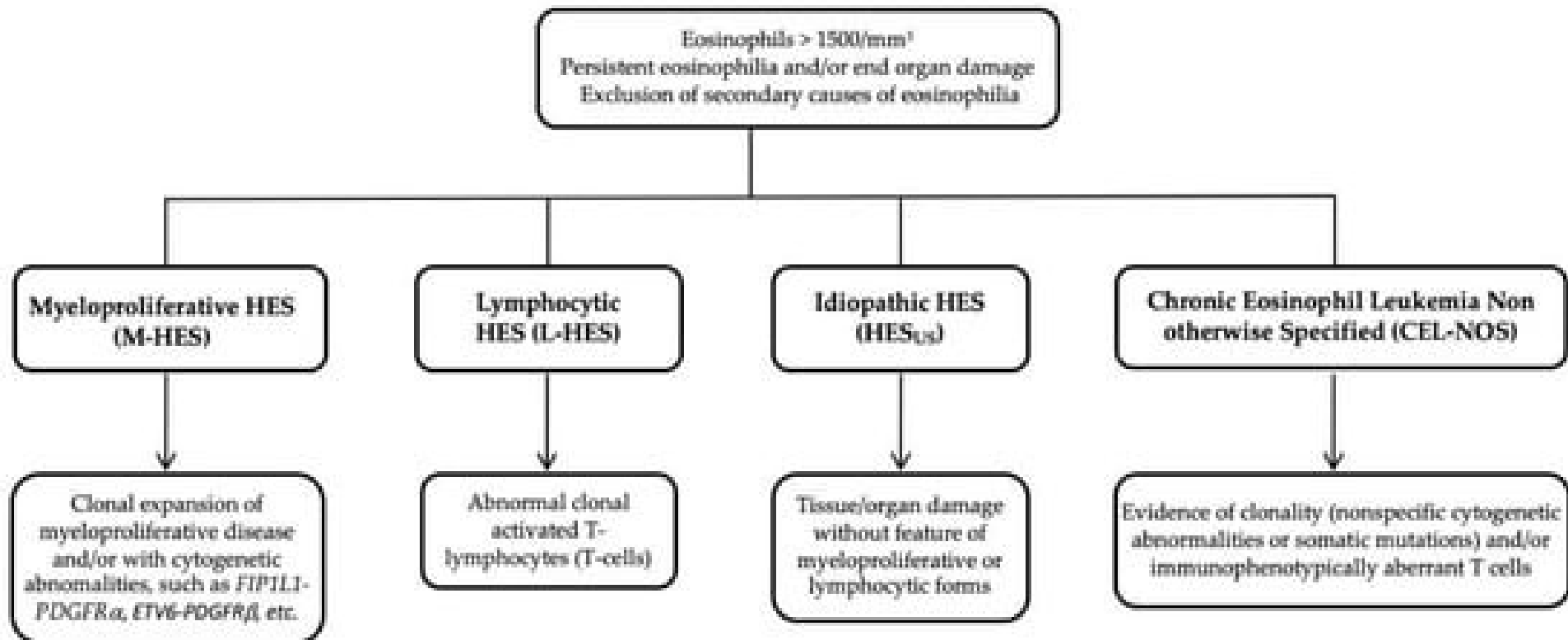
Gleich's syndrome  
Cyclic angioedema with  
eosinophilia  
T-cell abnormalities  
sometimes detected  
Suspected role of IL-5

#### I-HES

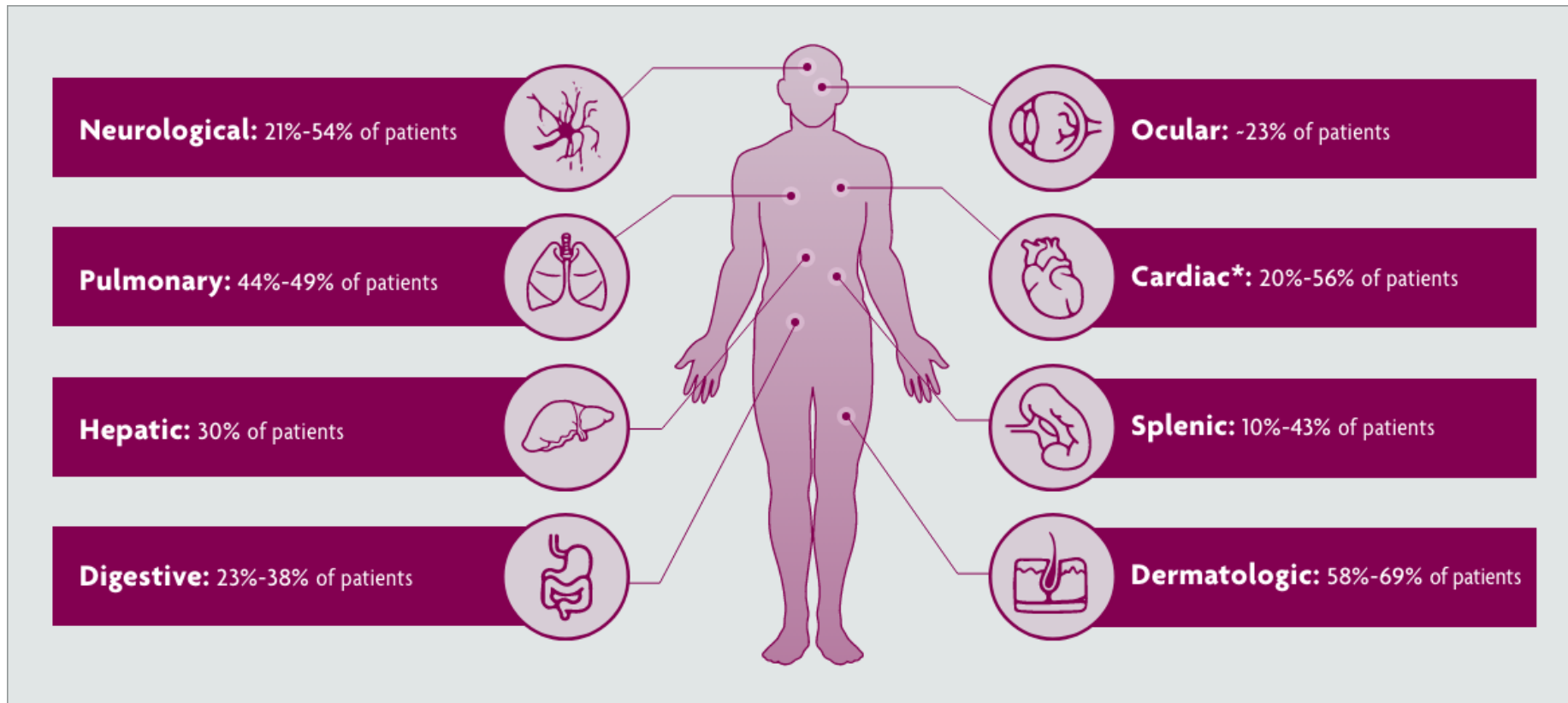
'True' idiopathic/  
unexplained  
hypereosinophilic  
syndrome  
No evidence for  
M-HES or L-HES



## Hyper eosinophilic Syndromes (HES) classification



# Hypereosinophilia symptoms



# Hypereosinophilia symptoms

---

<b>System involved</b>	<b>Manifestations</b>
Cardiac <sup>[8]</sup>	Most commonly involved; endomyocardial fibrosis is the commonest cause of death
CNS <sup>[9]</sup>	Stroke, TIA
Pulmonary	Emboli
Hematological <sup>[10]</sup>	Easy bruising, vasculitis
GIT	Diarrhea, vomiting, nausea, hepatosplenomegaly
Rheumatological	Arthralgia, arthritis, Raynaud's phenomenon
Ocular	Retinal vessel abnormalities

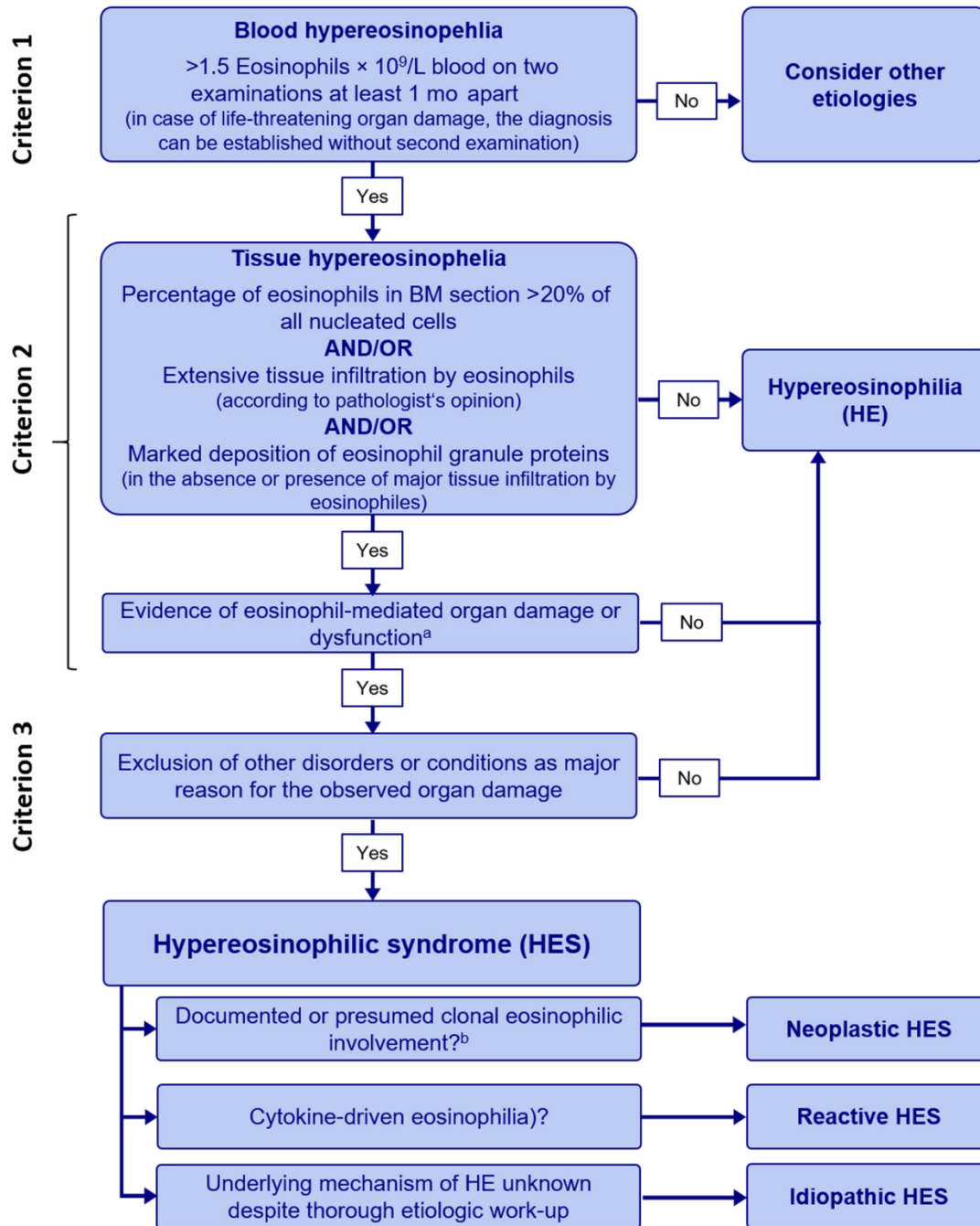
---

CNS= central nervous system; GIT = gastrointestinal tract; TIA= transient ischemic attack

# Hypereosinophilia symptoms



# Diagnostic Algorithm for hypereosinophilic syndrome (HES)



# HES clinical case 2

11/2003

Ασθενής ηλικίας 19 ετών εισάγεται στην Παθολογική Κλινική για διερεύνηση ηωσινοφιλίας. Ο ασθενής αναφέρει εμφάνιση άσθματος από τον 1<sup>ο</sup> 2003, έλαβε αγωγή με βρογχοδιασταλτικά.

Τον 4<sup>ο</sup>/2003 ταξίδι στην Φιλανδία , επιδείνωση άσθματος και εμφάνιση επιγαστραλγίας με αντανάκλαση του άλγους στη ράχη και συνοδούς εμέτους.

Αναφέρει απώλεια βάρους 10 Kg τους τελευταίους 10 μήνες.

Στον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε λευκοκυττάρωση με αύξηση των ηωσινόφιλων.

CT κοιλίας: ηπατο-σπληνομεγαλία χωρίς διόγκωση λεμφαδένων

CT θώρακος: διάσπαρτες πνευμονικές διηθήσεις



# HES clinical case 2

ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ					ΒΗΜΟΤΑΧΥΟΓΡΑΦΙΑ
Hct/Hb	39.3/13.2 ✓	42.3 ✓	40.3/13.6 ✓	41/13.4 ✓	
RBC	4.20		4.340	4.320	
MCV	90		92.9	94.9	
ICiCH/MCHC	312/34.5		31.4/33.8	31/32.7	
Κ./Coombs					
WBC	27.200	32500	27.600	30.120	
Neu-	4		14	17	
Lympho-	72	IgG: 1530 /	16	14	
mono-	1	Sig A: 472 /	3	4	
ηωσινο-	72	IgM: 135 /	65	65	
βασεο-	P=3	IgE: 114	ΗΜΚ: 3		
βλάστες	Mκ=2 B=4 Mκ=3				
					ονιουτ: (+) λουρουτ (+) παιουουτ (++)
PLT	224.000	229.000	209.000	178.000	
TKE	14			20	
PT/INR		11.8/0.98		12.4/1.12	
PTT		30.7		31.9	
υωδ./D-Dimers					
ουρία/κρεατινίνη	28/1.2 ✓	43/1.1 ✓	42/1.1 ✓	34/1.1	
ουρικό	114/6.7	89	86/4.4	46/3.1	
SGOT/SGPT	78/25	55/30	24/34	20/31	

Εντέλλουσα Κλινική : ΛΛΙΚΟ

Εντέλλον Ιατρός : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Γ.Α.ΠΑΓΚΛΑΗΣ

Στοιχεία Εξέτασης : Αριθμός Πρωτοκόλλου : 49691

ΥΛΙΚΟ :

συμβουλευτική γνώμη (οστεομυελική-τεμάχιο πνεύμονος-λεμφαδένας)



## ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

απολύβησε για συμβουλευτική γνώμη : 1) πλακίδια και κύβο παραφίνης από οστεομυελική βιοψία με αρ.πρωτ. 03-9030, 2) πλακίδια και κύβο παραφίνης από τεμάχιο πνεύμονος με αρ.πρωτ. 03-9493 και 3) πλακίδια και κύβο παραφίνης από λεμφαδένα με αρ.πρωτ. 03-8939. Ιστολογικά : 1) το κύριο εύρημα είναι εξαιρετικά μεγάλη κυτταροβρίθεια του μυελού λόγω της έντονης υπερπλασίας της κοκκιώδους και της ακράτησης των ηωσινοφίλων. 2) Παρατηρείται εικόνα συμβατή με ηωσινοφιλική πνευμονίτιδα.

3) Παρατηρούνται άφθονα ηωσινόφιλα στο μεσολεμφοξιδιακό χώρο, ενώ η αρχιτεκτονική του λεμφαδένος διατηρείται.

**ΥΜΠΕΡΑΣΜΑ :** Η εικόνα της οστεομυελικής βιοψίας εγείρει θέμα διαφορικής διαγνώσεως μεταξύ ιδιοπαθούς υπερηωσινοφιλικού συνδρόμου, χρόνιας ηωσινοφιλικής λευχαιμίας και χρόνιας ηωσινοφιλικής μυελογενούς λευχαιμίας. Εάν ωστόσο ληφθούν υπόψη η απουσία bcg/ab1 και οι αλλοιώσεις στον πνευμονικό ιστό και στον λεμφαδένα, ευνοούμε περισσότερο τη διάγνωση χρόνιας ηωσινοφιλικής λευχαιμίας.

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ  
Γ.Α.ΠΑΓΚΛΑΗΣ

Π.ΚΟΡΚΟΛΟΠΟΥΛΟΥ  
ΕΠΙΚ.ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ



Ημερομηνία Γέννησης 2/6/1984

Ηλικία 19

Φύλο A

Ημερομηνία  
Δακτυλογράφησης

20/11/2003



Είδος Υλικού

Οστεομελική βιοψία

Ιστορικό

Απώλεια βάρους, επιγαστραλγία και έμετοι από τριμήνου.  
Λεμφαδενοπάθεια (# ιστολογ. 03-8939: αντιδραστική λεμφαδενοπάθεια μικτού τύπου).  
Σπληνομεγαλία. Λευκοκυττάρωση με ηωσινοφιλία στο περιφερικό αίμα.

Κλινική  
Διάγνωση

Πιθανό υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο.  
[Ht: 42%, Λ: 32.500/mm<sup>3</sup> (Π: 4%, Ρ: 3%, Λ: 12%, Μ: 1%, Η: 72%, ΜΚ: 3%, ΜΜΚ: 1%, Β: 4%),  
ΑΜΤ: 227.000mm<sup>3</sup>]

## Παθολογοανατομική Διάγνωση

Τα μορφολογικά ευρήματα είναι συμβατά με υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο/χρόνια ηωσινοφιλική λευχαιμία.  
Συνιστάται συνεκτίμηση των ευρημάτων του λοιπού κλινικοεργαστηριακού ελέγχου.

Υπογραφή

Ιατρός

Επικ. Καθηγ. Μ. Μελαχροινού



## Μακροσκοπική Περιγραφή

Οστικός κύλινδρος μήκους 2,2εκ.  
Ελήφθη όλος (X1)

## Μικροσκοπική Περιγραφή

Ιστολογικά τα λιποκύτταρα είναι εξαφανισμένα από τους μυελοχώρους και παρατηρείται σημαντική υπερπλασία της κοκκιώδους σειράς με στροφή προς τα αριστερά και επικράτηση των ηωσινοφίλων. Τα μεγακαρυοκύτταρα εν γένει διατηρούνται, αν και σε μερικούς μυελοχώρους απουσιάζουν. Τα εμπύρνηνα ερυθρά είναι αρκετά ελαττωμένα. Ανάμεσα στα υπερπλασμένα κοκκιοκύτταρα αναγνωρίζονται λεπτές νησίδες ή μικρές αθροίσεις εμπύρνηνων ερυθρών. Επίσης, είναι αρκετά έντονη η απόπτωση των κυττάρων, με διάσπαρτα ιστοκύτταρα να περιέχουν αποπτωτικά κύτταρα στο κυτταρόπλασμά τους.

# Θεραπεία

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

Μαστοκυττάρωση

# What is mastocytosis?

**Mastocytosis is a condition where mast cells accumulate in the skin and/or in the bones, intestines and other organs.**

This abnormal growth of mast cells causes a range of symptoms

- **itchy bumps on the skin,**
- **gastrointestinal issues such as diarrhea,**
- **bone pain**
- **increase the risk of anaphylaxis under** certain environmental triggers (such as a bee sting).



# What is a **MAST CELL?**

Mast cells are a part of the  
**immune system.**

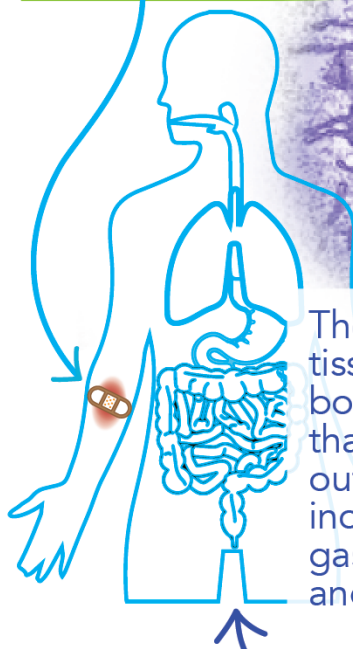
Mast cells are well-known for releasing histamine during allergic reactions, such as in pollen or insect sting allergies.



They play an important role in **anaphylaxis!**

Mast cells play a role in inflammation, help defend against pathogens and are involved in wound healing and tissue repair.

They can detect and respond to foreign substances.



They're found in most tissues throughout the body, especially those that interact with the outside environment, including the lungs, gastrointestinal tract and skin.

When a mast cell is activated by a trigger, these granules release many mediators (chemicals that mediate reactions leading to symptoms).

**histamine**  
is a mediator

**MAST CELL  
DISEASE**

happens when these cells aren't behaving normally.

LEARN MORE AT  
[tmsforacure.org](http://tmsforacure.org)



# What are the types of mastocytosis?

There are two main types of mastocytosis.

## **Cutaneous:**

This type of mastocytosis **affects the skin only**. It occurs more often in children causing **red or brown lesions** that itch. Cutaneous mastocytosis **isn't life-threatening** but there is higher risk of a **severe allergic reaction**, which can be fatal.

## **Systemic:**

Occurring **mainly in adults**. Mast cells accumulate in the **bone marrow and organs**, such as the intestines. In cases of aggressive systemic mastocytosis, it can be life-threatening.

# Classification of Mastocytosis

- **Cutaneous Mastocytosis (80% cases)**

- Maculopapular cutaneous mastocytosis (Urticaria pigmentosa)
- Diffuse cutaneous mastocytosis
- Mastocytoma of skin

- **Systemic Mastocytosis (20% cases)**

- Indolent systemic mastocytosis
- Smouldering systemic mastocytosis
- Systemic mastocytosis with hematological neoplasm
- Aggressive systemic mastocytosis
- Mast cell leukemia
- Mast cell sarcoma

(Ref: WHO Classification of Tumors of Hematopoietic & Lymphoid Tissues, Revised 4<sup>th</sup> Edition, 2017)

# What causes the symptoms of mastocytosis?

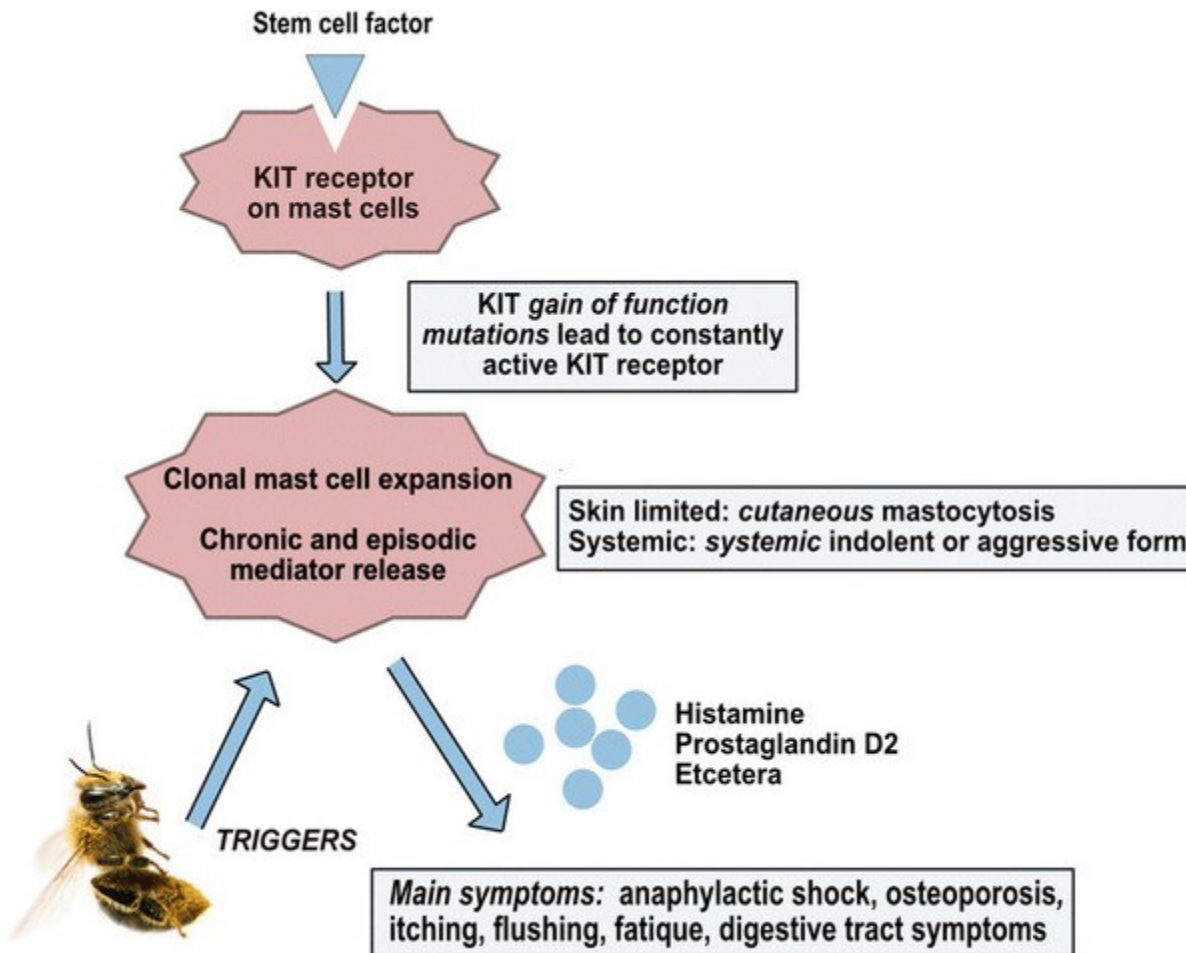
<b>Mediator</b>	<b>Symptoms/Signs</b>
Histamine	Pruritus (including nasal pruritus) Urticaria +/- angioedema Hypotension Headache Diarrhea
PGD <sub>2</sub> , LTC <sub>4</sub> and LTD <sub>4</sub>	Mucus secretion (nasal congestion) Bronchoconstriction (wheezing) Vascular instability (flushing)
Tryptase	Endothelial activation with consecutive inflammatory reactions

## What causes mastocytosis?

- Mastocytosis, in particular systemic mastocytosis, is often caused by a mutation *c-KIT*.

## How common is mastocytosis?

- Mastocytosis is rare. 1 every 10000 -20000 people.





# What are the symptoms of mastocytosis?

## Mast Cell Activation Disorder (MCAD)

### Symptoms

#### Neurological

Headaches  
Fatigue  
Numbness/Tingling  
Brain Fog  
Memory Loss

#### Cardiovascular

Low Blood Pressure  
Palpitations  
Fast Heart Beat  
Near Fainting

#### Respiratory

Nasal Congestion  
Shortness of Breath  
Swelling Mouth /Lips

#### Gastrointestinal

Stomach Reflux  
Abdominal Pain  
Bloating  
Diarrhea/Constipation  
Nausea  
Vomiting

#### Skin

Flushing  
Hives  
Itching

#### Musculoskeletal

Joint Pain  
Osteoporosis/Osteopenia  
Muscle Weakness

Anaphylactic Shock





# Mastocytosis diagnosis

## Major criterion

- Multifocal dense infiltrates of mast cells (>15 cells in aggregates) detected in bone marrow biopsies and/or in sections other extracutaneous organs

## Minor criteria

- >25% of all MCs are atypical or spindle-shaped in sections of extracutaneous organs
- *KIT* point mutation at codon 816 in the bone marrow or another extracutaneous organ
- Expression of CD2 and/or CD25 in MCs in bone marrow/blood/extracutaneous organ
- Baseline serum tryptase level >20 ng/mL (with the exception of cases with unrelated myeloid neoplasm)

# How is mastocytosis treated?

## **Medications for symptoms:**

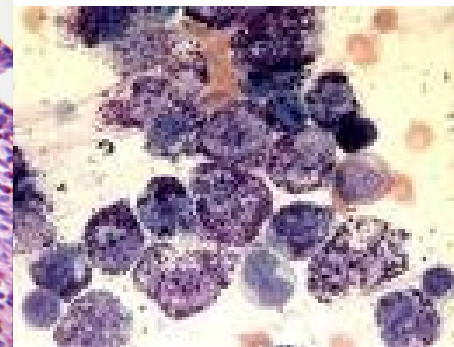
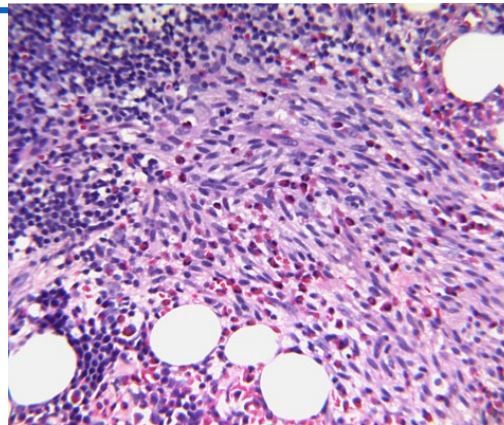
- Antihistamines, leukotriene modifiers and corticosteroid
- Bisphosphonates
- PPIs
- Epinephrine

## **Treatments for aggressive systemic mastocytosis:**

- cladribine
- Midostaurin, targets the KIT mutation
- Imatinib,
- Allogeneic hematopoietic stem cell transplant

## 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**



# Κλινικές εκδηλώσεις



☞ **Αγγειοκινητικές διαταραχές** (αίσθημα θερμού, αίσθημα παλμών, ναυτία, διάρροια, πονοκέφαλος, υπόταση)

☞ **Δερματικές εκδηλώσεις**

- Ψηλαφητή πορφύρα
- Μελαγχρωματική κνίδωση

☞ **Γαστρεντερικές διαταραχές**

☞ **Λεμφαδενοπάθεια**

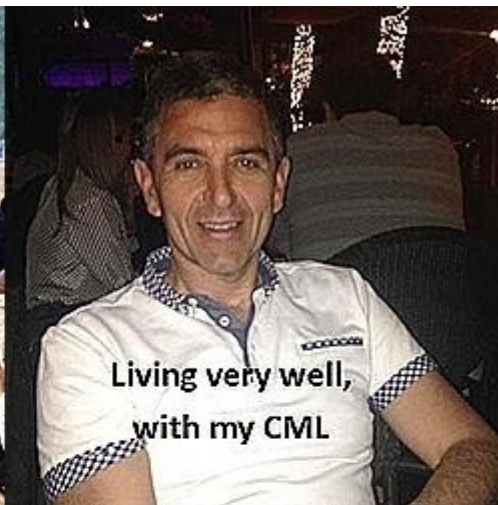
☞ **Ανεπάρκεια οργάνων από διήθηση από μαστοκύτταρα (ήπαρ, σπλήνας κλπ)**



## Θεραπεία

- **Αντιϊσταμινικά**
- **Κορτικοειδή**
- **Αναστολείς αντλίας πρωτονίων**
- **Κυτταροστατικά**
- **Αναστολείς τυροσινικών κινασών (Imatinib mesylate)**

Η πρόγνωση ποικίλει



.....σας ευχαριστώ πολύ!