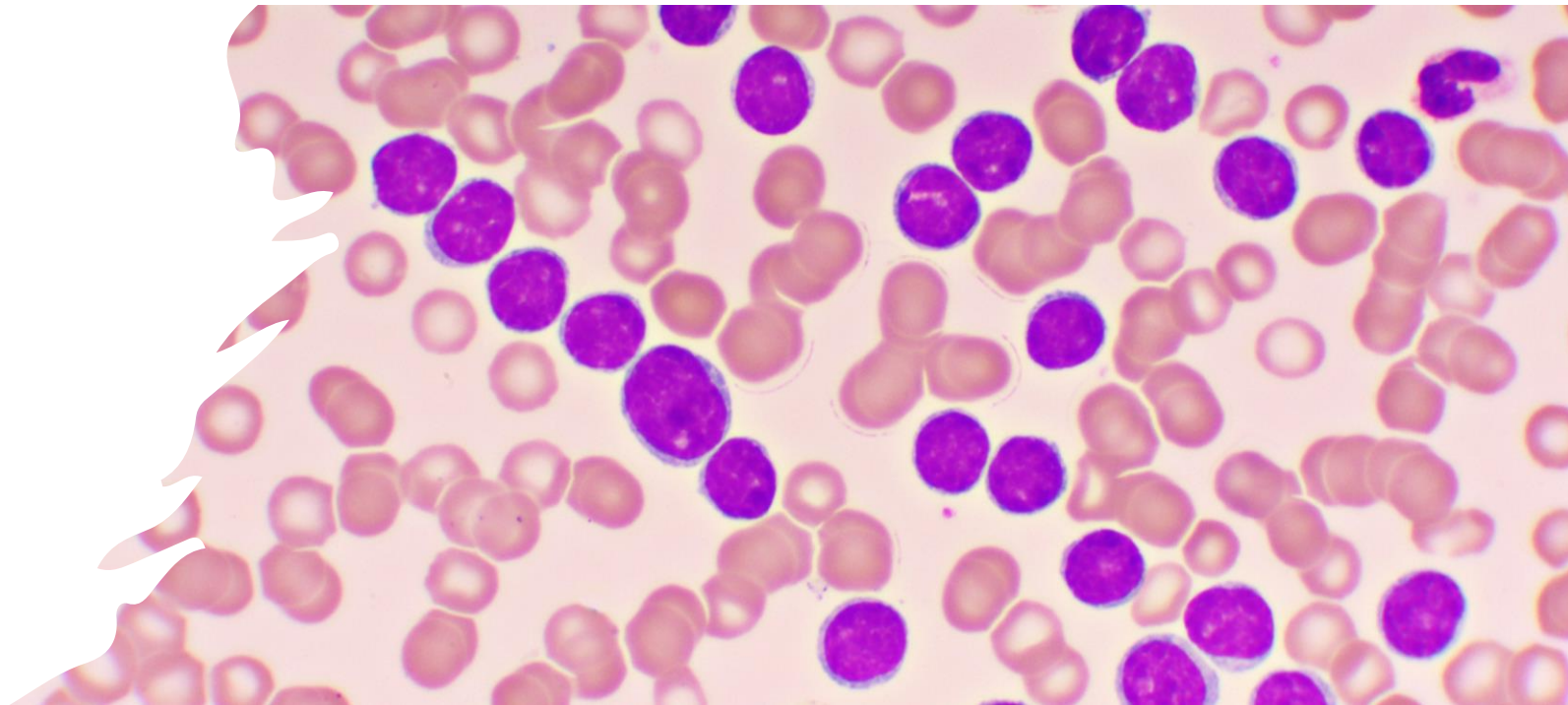
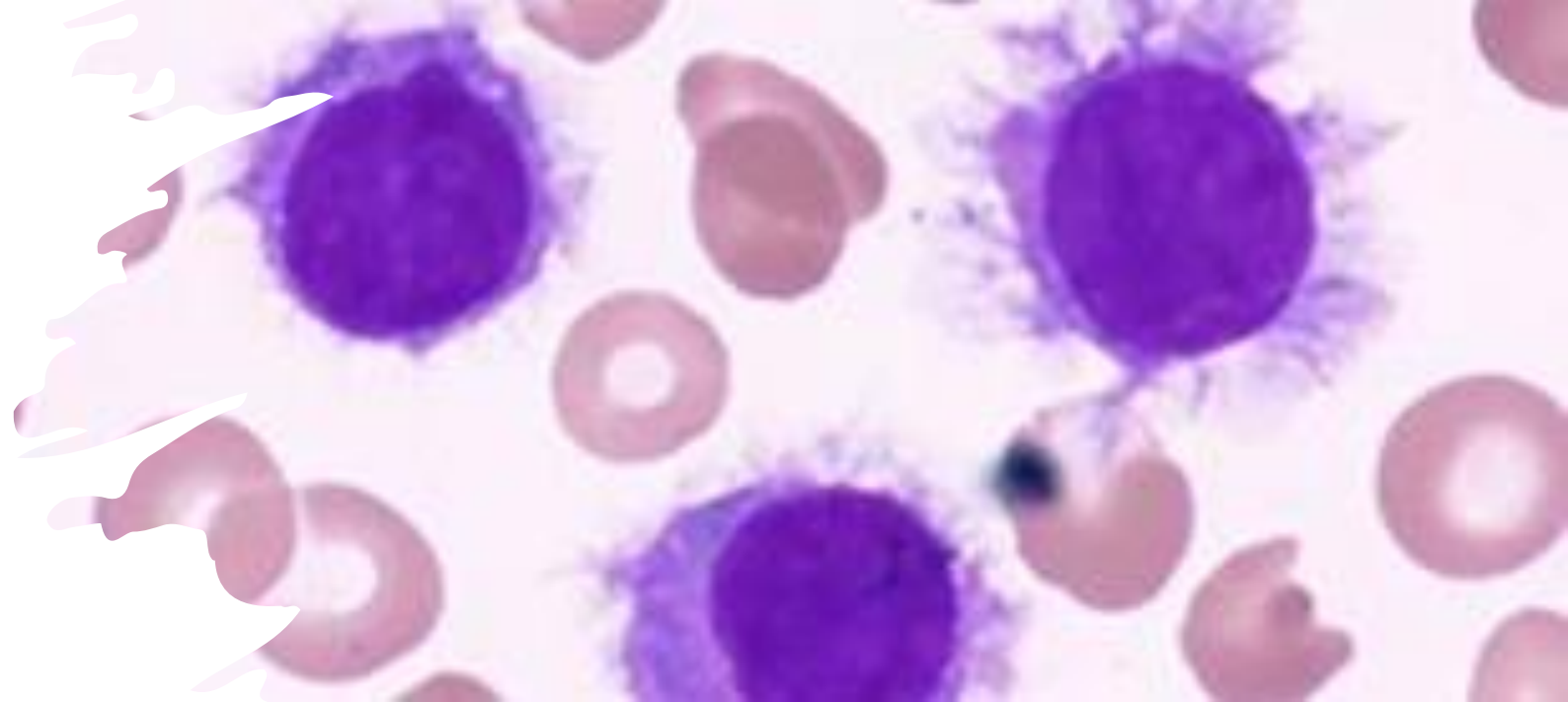


ΧΛΛ (Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία)

Λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων

Βασιλική Λαμπροπούλου
Αιματολόγος
Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας-
Αιματολογίας



Διαγνωστική προσέγγιση και διαφορική διάγνωση λεμφοκυττάρωσης

Τι είναι η λεμφοκυττάρωση;

Η αύξηση του αριθμού των λεμφοκυττάρων στην γενική αίματος **λεμφοκύτταρα > 5000 /mm³**

Ποιες είναι οι αιτίες της λεμφοκυττάρωσης

Πρωτοπαθείς (λεμφουπερπλαστικά νοσήματα)

Δευτεροπαθείς ή αντιδραστικές λεμφοκυτταρώσεις

Διαφορική διάγνωση της λεμφοκυττάρωσης

Η ηλικία του ασθενούς κατά την διάγνωση

Ιατρικό ιστορικό ασθενούς και **φυσική εξέταση**

Προσεκτική παρατήρηση του **επιχρίσματος** και των λεμφοκυττάρων

Ανοσοφαινότυπος περιφερικού αίματος

Διερεύνηση Λεμφοκυττάρωσης

➤ Ιστορικό

(κάπνισμα, χρόνιες λοιμώξεις, χρόνιες φλεγμονώδεις νόσοι)

➤ Η κλινική εικόνα

(λοίμωξη, ύπαρξη διογκωμένων λεμφαδένων, ήπατος, σπληνός).

➤ Η βαρύτητα της λεμφοκυττάρωσης

(Όταν ο αριθμός είναι $>50.000/\mu\text{l}$: πιθανότερη διάγνωση -> χρόνια λεμφογενής λευχαιμία).

➤ Η μορφολογία των λεμφοκυττάρων στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος.

Λεμφοκύτταρα με άφθονο βασεόφιλο πρωτόπλασμα: **Σύνδρομο μονοπυρήνωσης**

(λοιμώδης μονοπυρήνωση, τοξοπλάσμωση, ιογενής ηπατίτιδα, λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό κλπ)

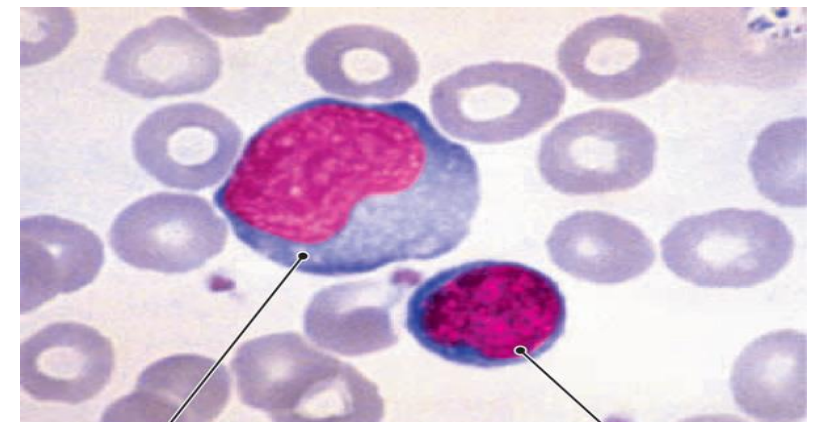
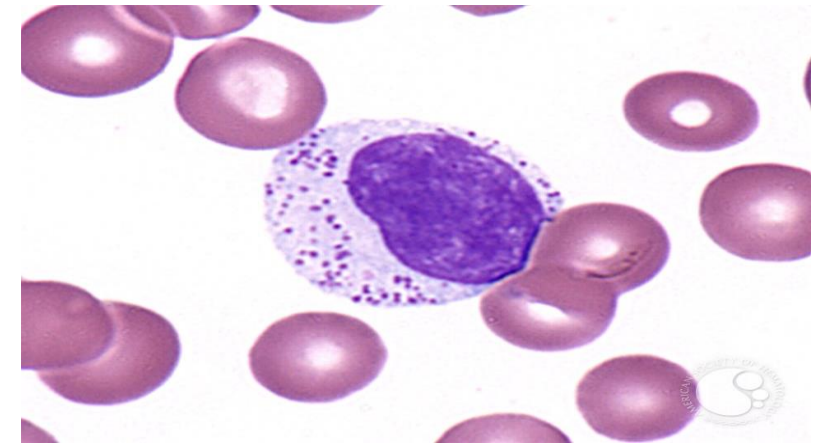
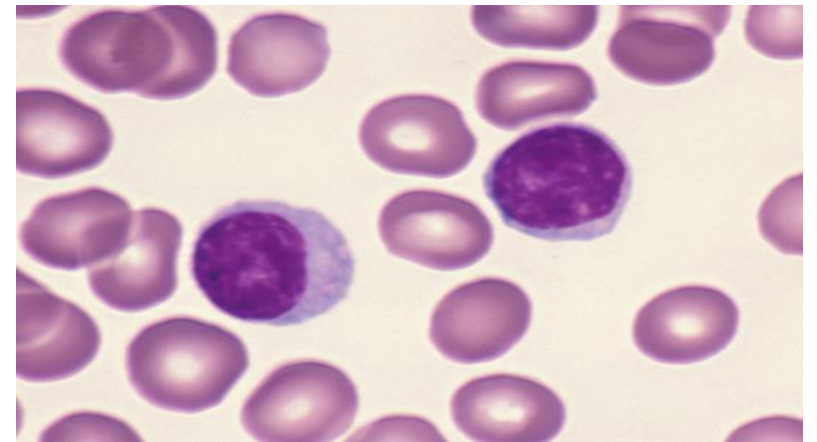
➤ Ανοσοφαινότυπος (θέτει τη διάγνωση)

Λεμφοκυττάρωση

Στο φυσιολογικό επίχρισμα και στις αντιδραστικές λεμφοκυτταρώσεις αναγνωρίζεται **ποικιλομορφία λεμφοκυττάρων** και η πλειοψηφία τους (80%) είναι **μικρά**.

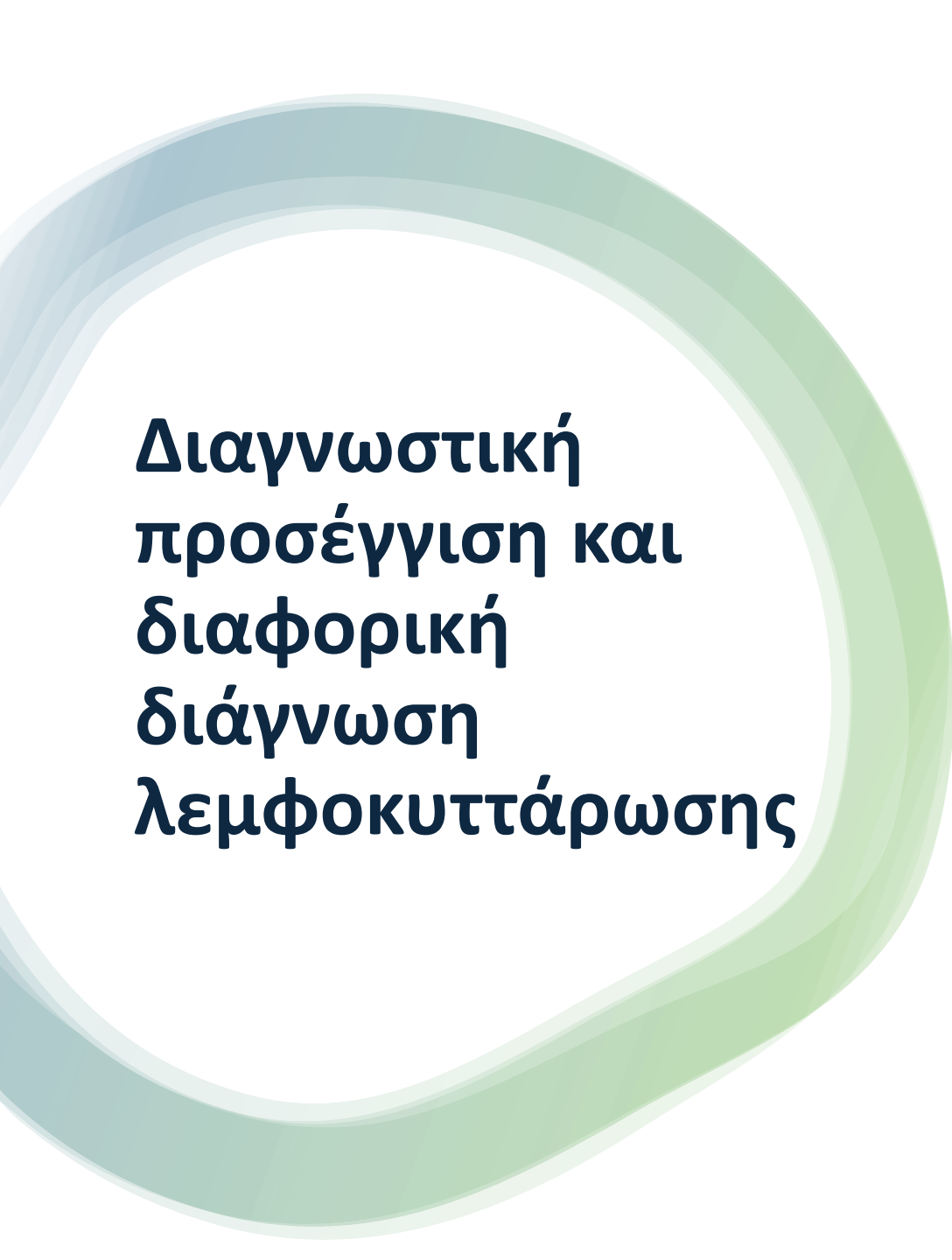
Μεγάλα λεμφοκύτταρα με αζουρόφιλα κοκκία στο πρωτόπλασμα (**LGL**) και είναι ο κύριος τύπος που έχει **NK δραστηριότητα**.

0.5-1% των λεμφοκυττάρων είναι μεγάλα με **έντονα βασεόφιλο** πρωτόπλασμα και συνιστούν τα **αντιδραστικά ή διεγερμένα λεμφοκύτταρα** (αναγνωρίζονται σε **ιώσεις**, ιδιαίτερα στα παιδιά, σε **ανοσολογικές αντιδράσεις**, σε αντιδράσεις **υπερευαισθησίας** και σε **αυτοάνοσες διαταραχές**).



Large "atypical" lymphocyte

Normal lymphocyte



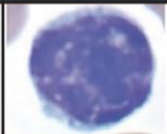
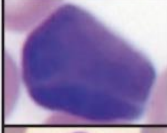
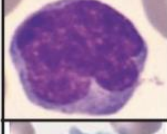
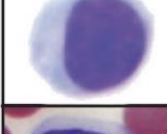
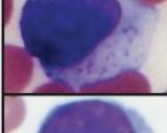
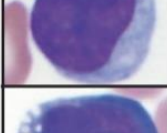
Διαγνωστική προσέγγιση και διαφορική διάγνωση λεμφοκυττάρωσης

- Ποια μορφολογικά χαρακτηριστικά συνηγορούν υπέρ της **αντιδραστικής λεμφοκυττάρωσης**;
Ποικιλομορφία στο μέγεθος και το σχήμα των λεμφοκυττάρων
- Αίτια αντιδραστικής λεμφοκυττάρωσης
 - **Λοιμώξεις** (Ιογενείς, Βακτηριακές, Παρασιτικές)
 - Υπερευαισθησία σε **φάρμακα**
 - Ανοσολογική διέγερση (**Αυτοάνοσα νοσήματα**)

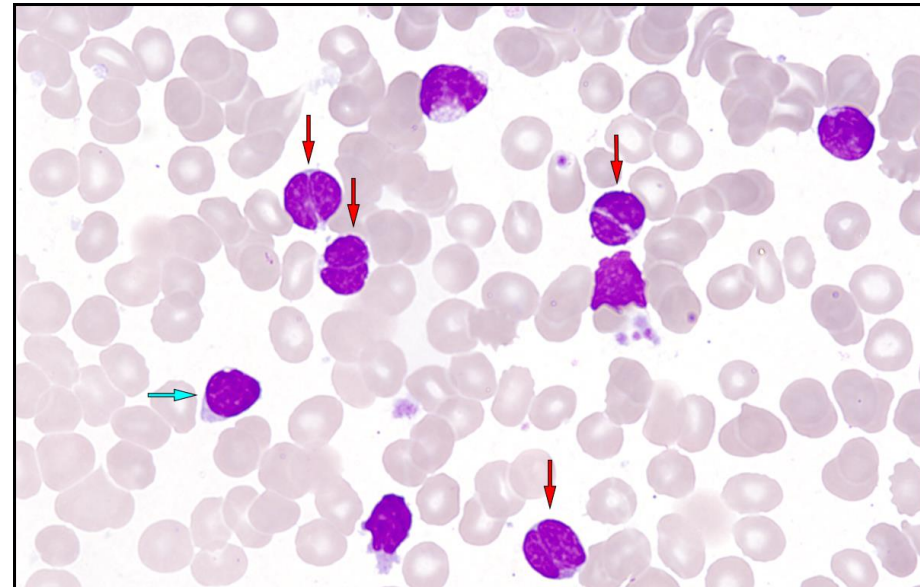
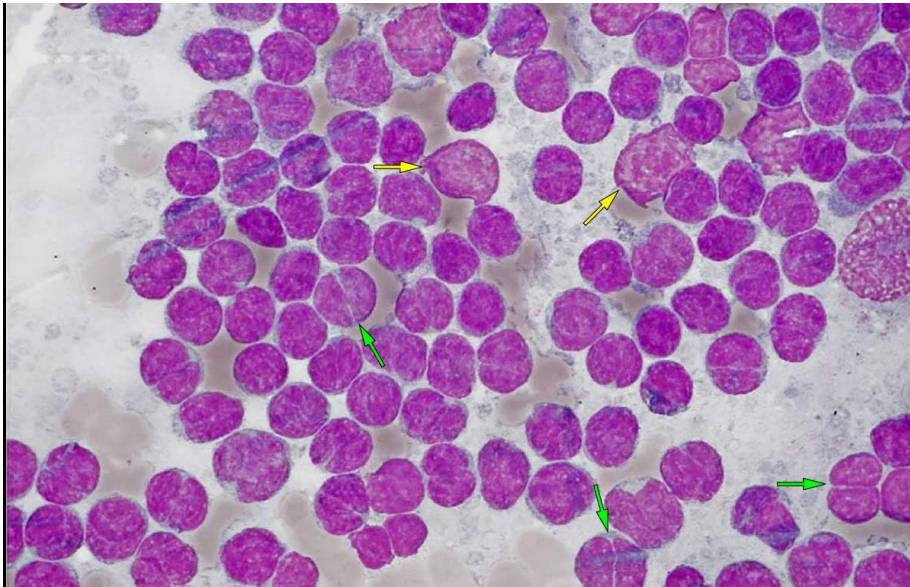
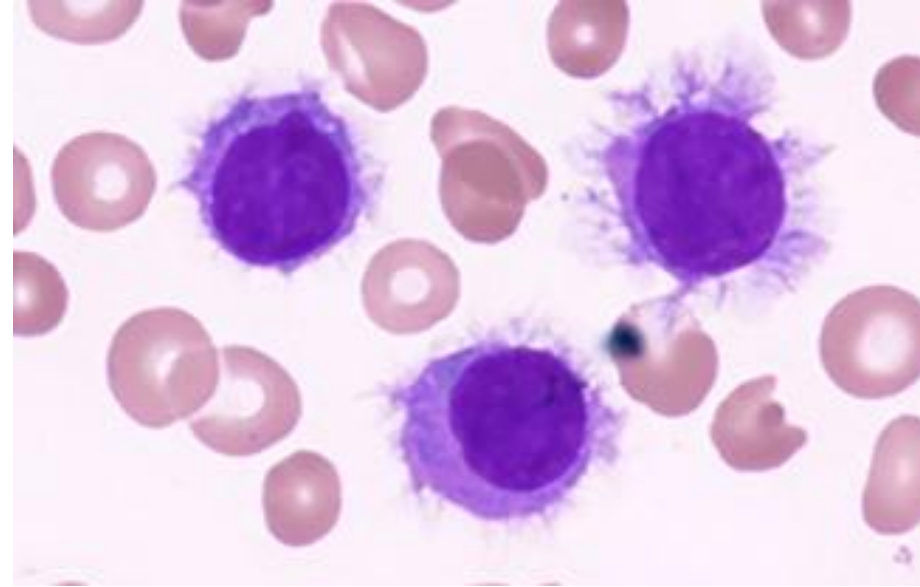
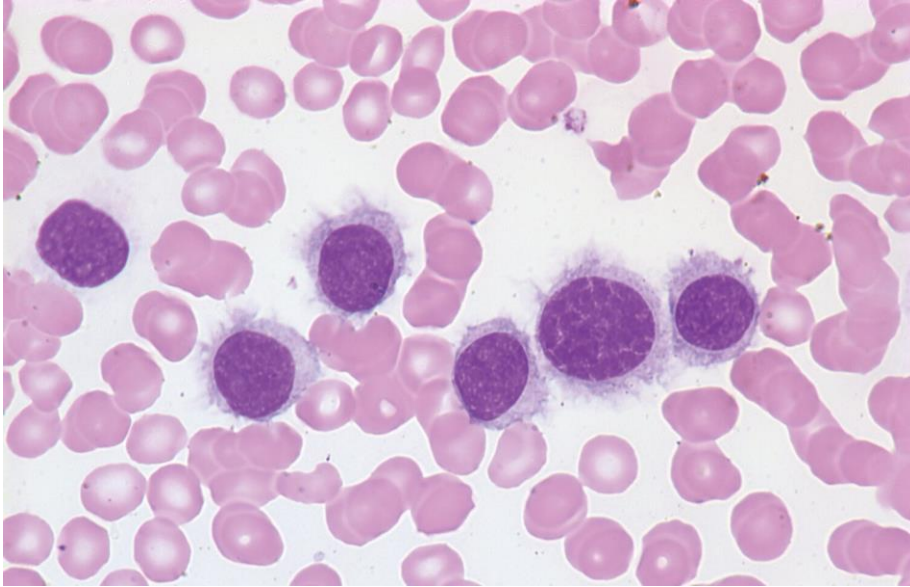
Διαγνωστική προσέγγιση και διαφορική διάγνωση λεμφοκυττάρωσης

Ποια είναι τα λεμφοεργλαστικά νοσήματα που συχνότερα προκαλούν λεμφοκυττάρωση;

- Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ)
- Λέμφωμα οριακής ζώνης (σπληνικό)
- Λέμφωμα μανδύα
- Λεμφοζιδιακό λέμφωμα
- Λέμφωμα Burkitt
- Λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων

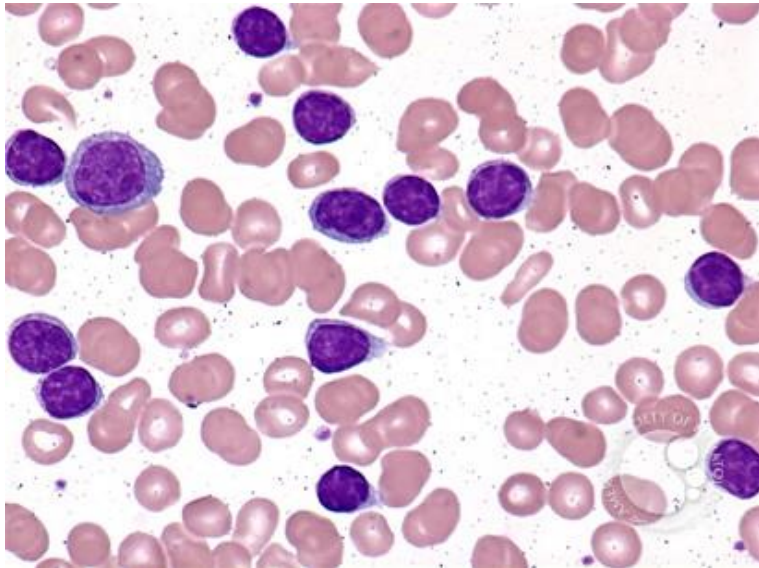
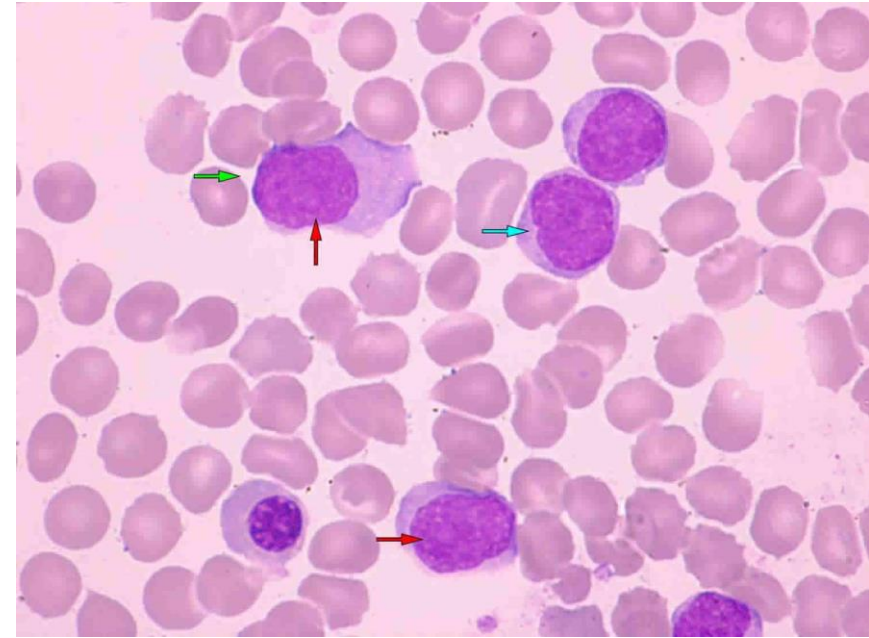
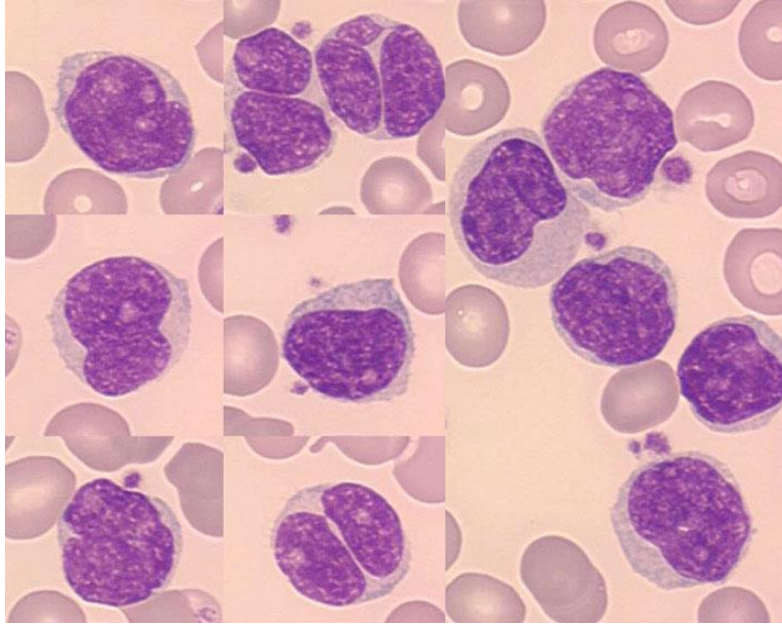
Figure 2		DIFFERENTIAL DIAGNOSIS		ANCILLARY TESTS
Small, round nuclei →		CLL MBL	MCL T-PLL	Flow cytometry CLL FISH panel FISH <i>CCND1/IGH</i>
Folded or cleaved nuclei →		FL MCL Atypical CLL	T-cell lymphomas Pertussis*	Flow cytometry FISH <i>CCND1/IGH</i> , <i>BCL2</i> Tissue biopsy
Convolutd nuclei →		Sézary syndrome Adult T-cell leukemia		Flow cytometry T-cell clonality
Villous cytoplasm →		HCL SMZL HCLV	T-PLL LPL	Flow cytometry <i>BRAF</i>
Plasmacytoid →		LPL Plasma cell myeloma Plasma cell leukemia		Flow cytometry SPEP/UPEP <i>MYD88 L265P</i> Myeloma FISH panel
Granules →		T-LGL NK cell leukemia		Flow cytometry T-cell clonality KIR profile
Prominent nucleoli →		T-PLL B-PLL HCLV MCL		Flow cytometry Cytogenetics
Large cells →		Burkitt Leukemia DLBCL MCL ALCL		Flow cytometry FISH <i>MYC</i> <i>CCND1/IGH</i> <i>ALK</i>

Hairy cell leukemia

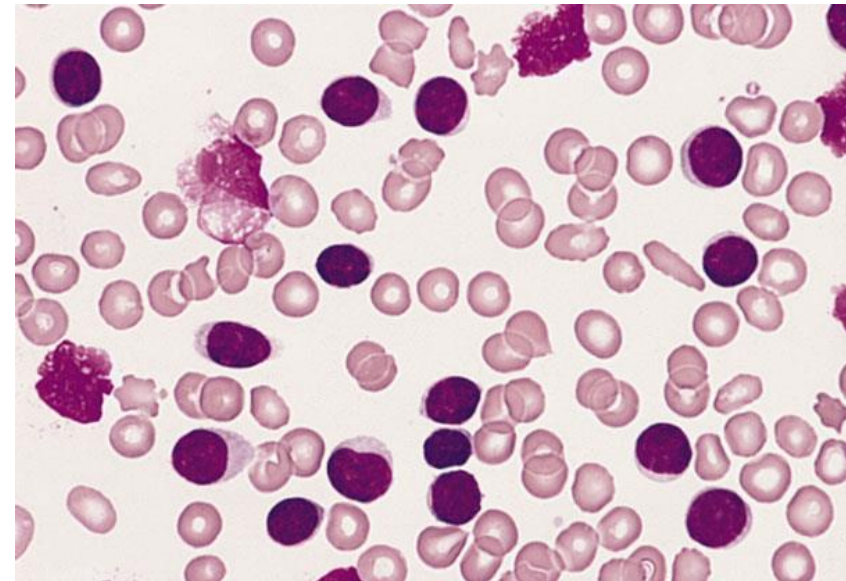


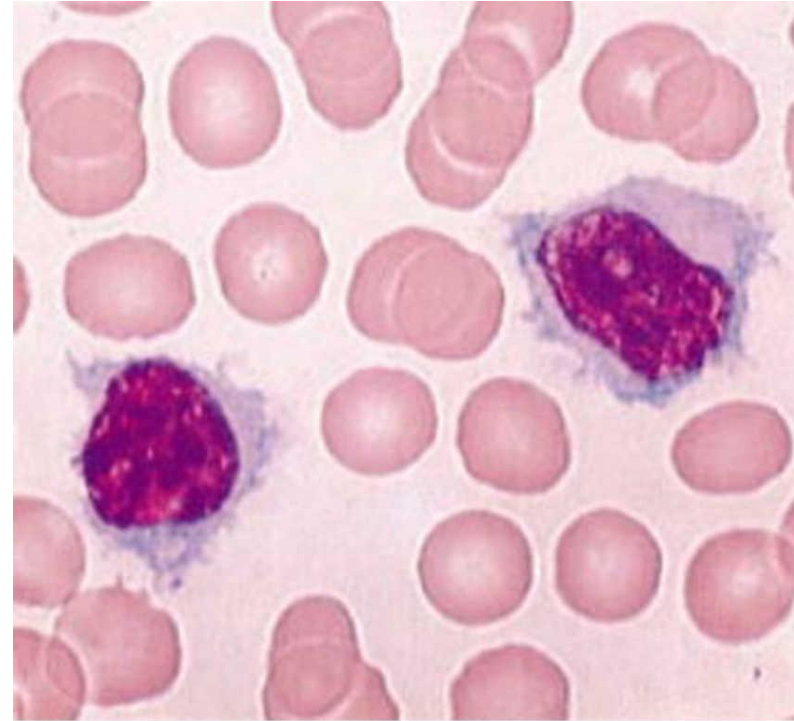
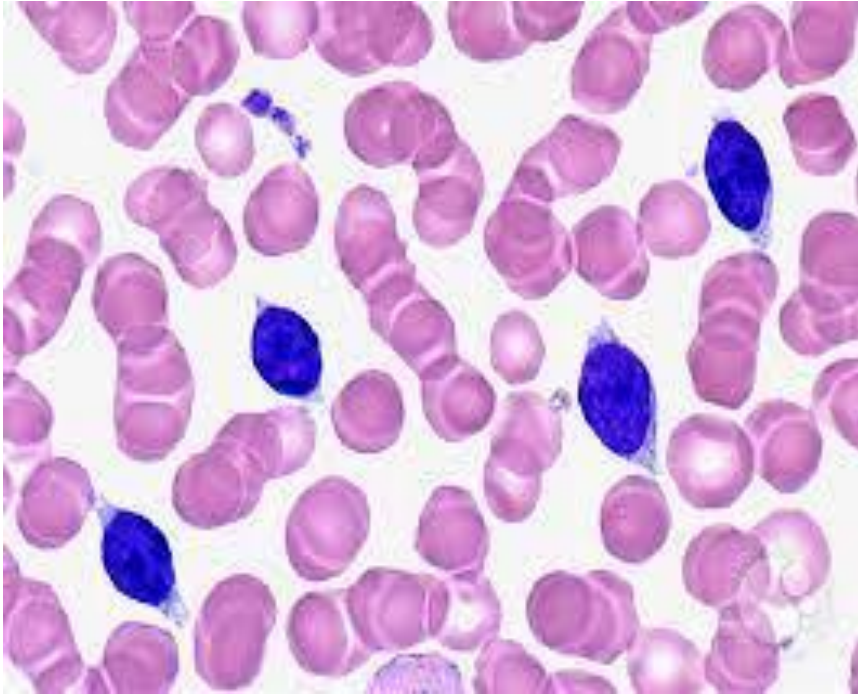
Follicular lymphoma

Mantle cell lymphoma



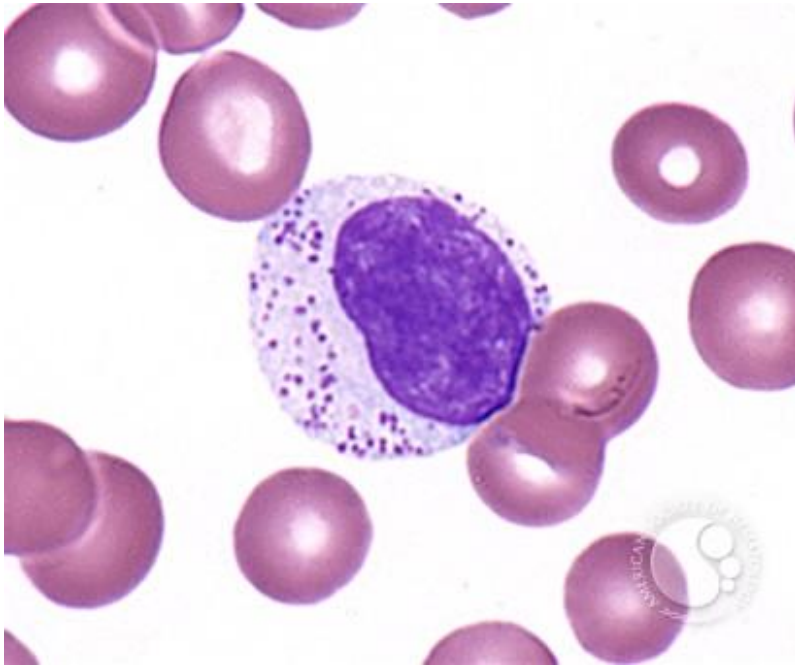
CLL



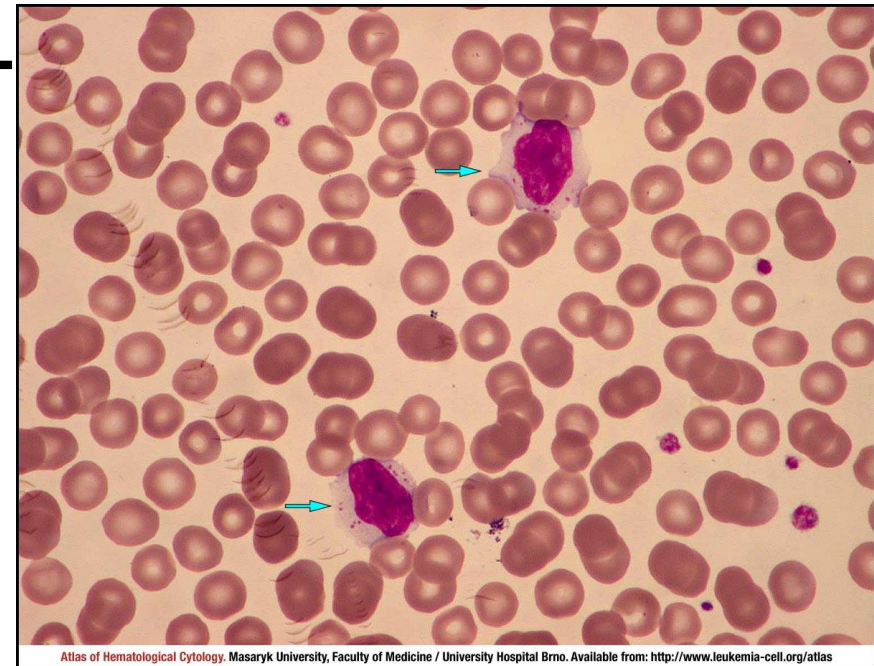


Rev Bras Hematol Hemoter. 2017;39:146-54

Splenic marginal zone lymphoma

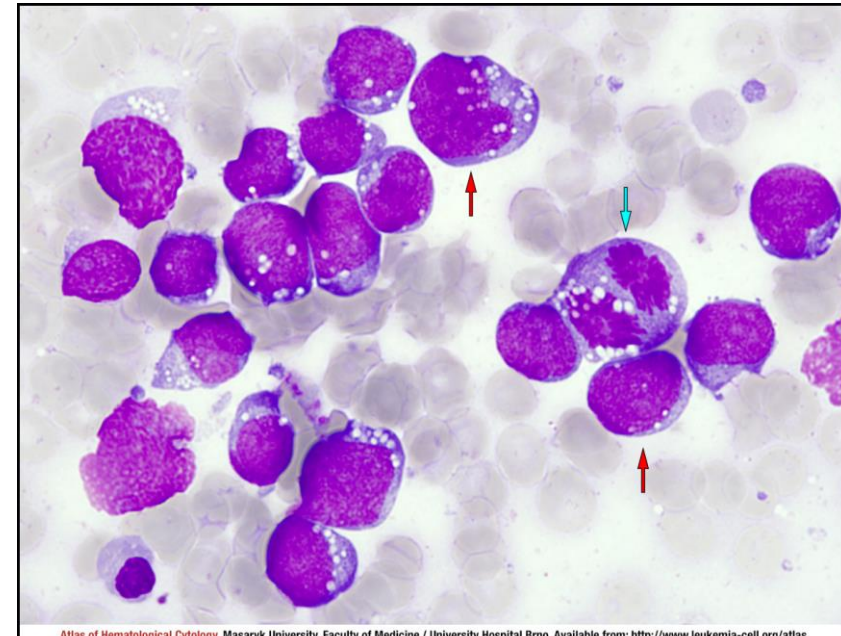
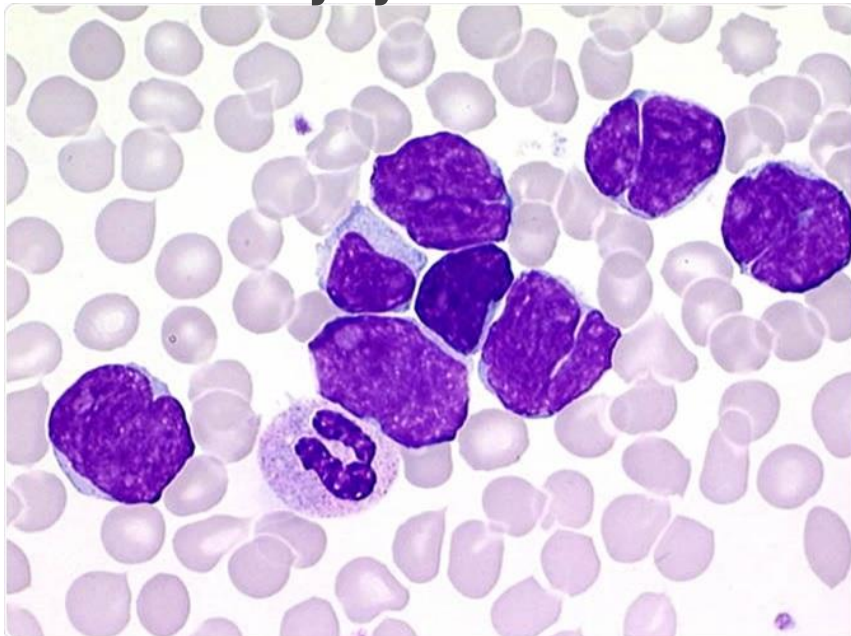


T-LGL



Burkitt lymphoma/leukemia

Sezary syndrome



ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ...

Ιστορικό

Ύπαρξη συστηματικών νοσημάτων

Φυσική εξέταση για

Λεμφαδενοπάθεια

Ηπατοσπληνομεγαλία

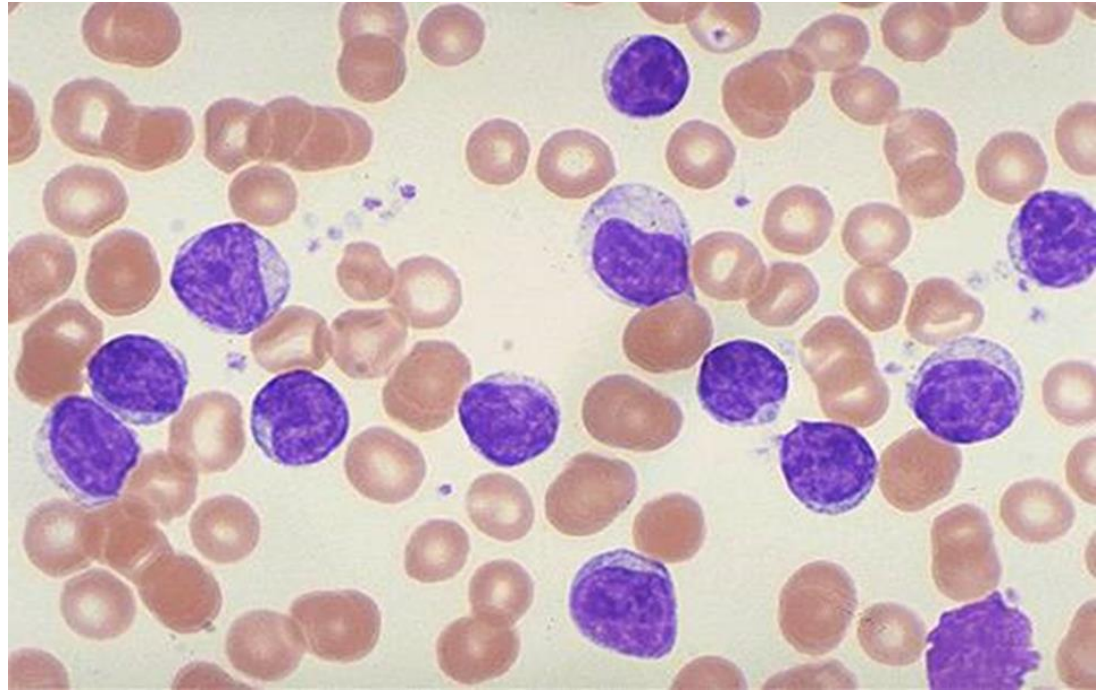
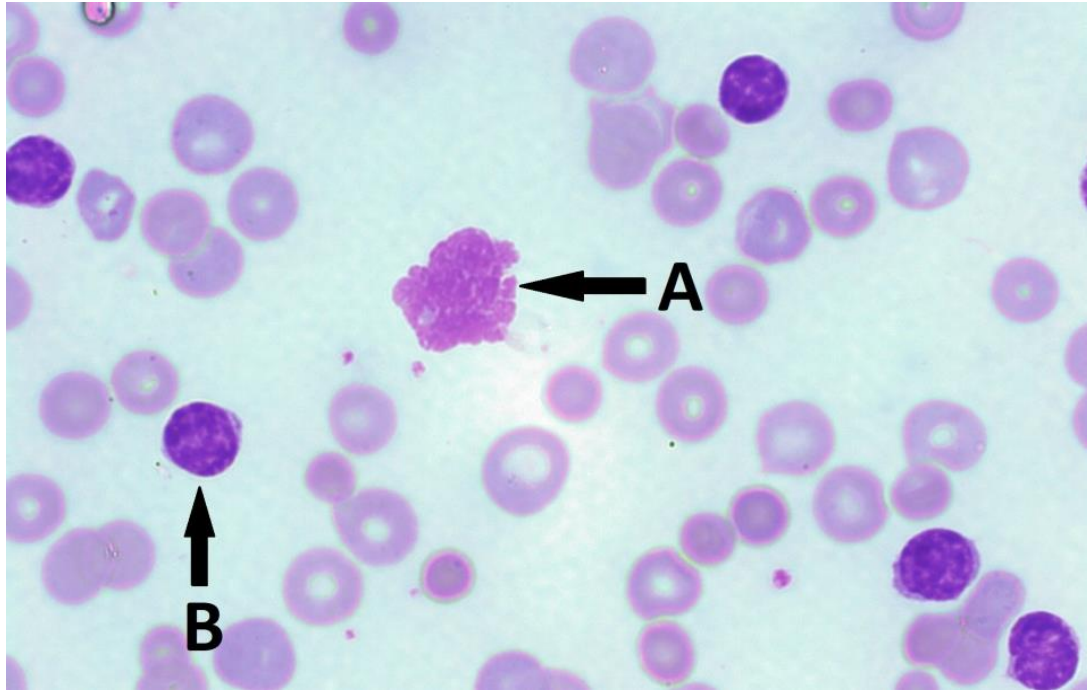
Σημεία λοίμωξης

**Επίχρισμα περιφερικού αίματος / μορφολογία
λεμφοκυττάρων**

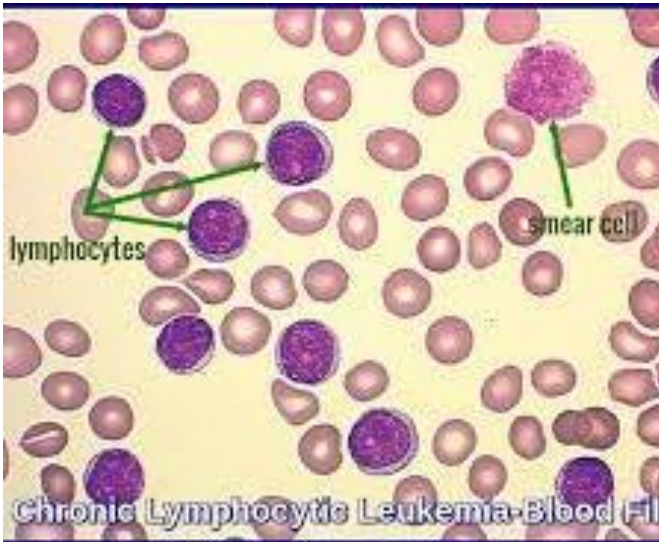
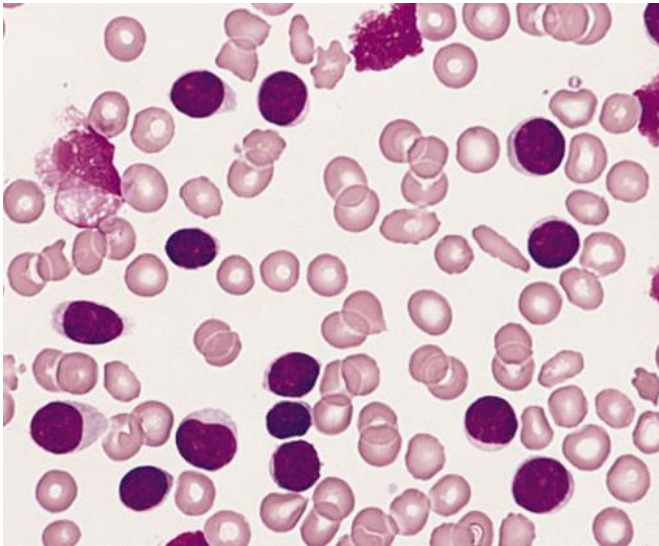
Κυτταρομετρία ροής

Βιοψία μυελού

Βιοψία λεμφαδένων



Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία



ΧΛΛ: Ορισμός – Διαγνωστικά κριτήρια

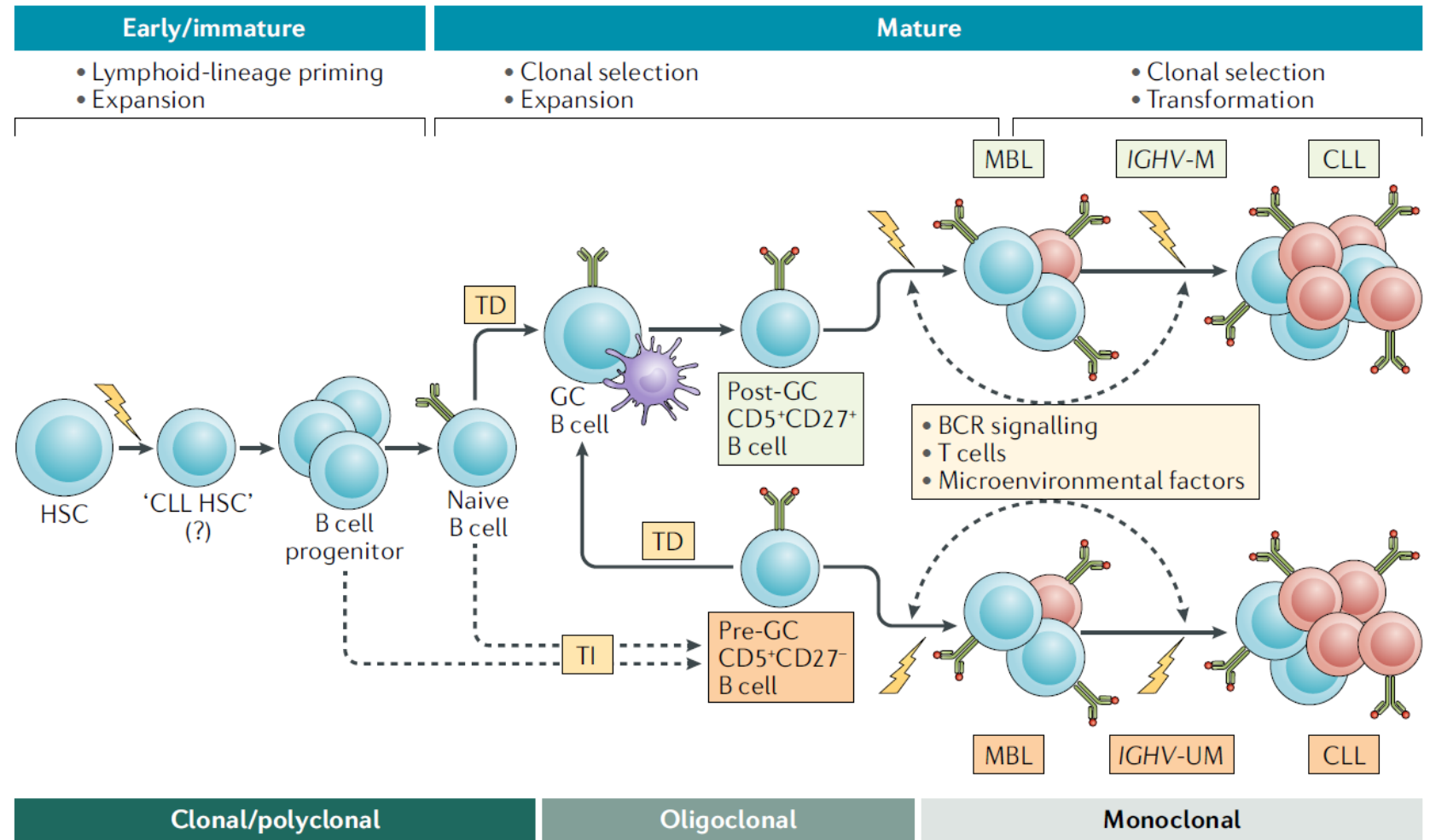
- Απόλυτη λεμφοκυττάρωση $> 5000/\mu\text{l}$ μονοκλωνικά B-λεμφοκύτταρα για τουλάχιστον 3 μήνες (IWCLL-2018)
- Η διάγνωση στηρίζεται στον ανοσοφαινότυπο περιφερικού αίματος
- Ποια είναι τα μορφολογικά χαρακτηριστικά των λεμφοκυττάρων της νόσου;
 - Λεμφοκύτταρα με **ώριμη ομοιόμορφη** μορφολογία, μικρά κυρίως κύτταρα
 - Ο **πυρήνας** των κυττάρων έχει **πυκνή χρωματίνη** με τραχιά εμφάνιση (soccer ball)
 - Παρουσία (συνήθως) **λεμφοκυτταρικών πυρηνικών σκιών** (smudge cells)

CLL/SLL MBL

Άλλες οντότητες που είναι γενετικά όμοιες με ΧΛΛ και δεν πληρούν τον ορισμό της ΧΛΛ

- **SLL** (λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα) -> λεμφαδενοπάθεια, και **< 5000/μl B-λεμφοκύτταρα**. Η διάγνωση στηρίζεται σε **βιοψία λεμφαδένα**
- **MBL** (μονοκλωνική B- λεμφοκυττάρωση)-> **<5000/μl** μονοκλωνικά B-λεμφοκύτταρα, απουσία λεμφαδενοπάθειας, οργανομεγαλίας ή κυτταροπενιών. **1% κατ' έτος μετατροπή σε CLL**

Παθογένεια ΧΛΛ



Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία - **Ιστορικό**

- Ασυμπτωματικός ασθενής (πιο συχνά)
 - – τυχαία διαπίστωση λεμφοκυττάρωσης
 - – τυχαία διαπίστωση λεμφαδενοπάθειας
- «B» συμπτώματα (απώλεια βάρους, πυρετός, κνησμός, εφιδρώσεις)
= **πάρα πολύ σπάνια, σχεδόν ποτέ**
- Εμφάνιση με κάποια λοίμωξη / Συχνές λοιμώξεις / υπογαμμασφαιριναιμία
 - Πνευμονία
 - Λοίμωξη από τον ιό του απλού έρπητα
 - Λοίμωξη από τον ιό του έρπητα ζωστήρα
- Αίσθημα βάρους στον σπλήνα, σπληνομεγαλία
- Αίσθημα κόπωσης
- Αιμορραγικές εκδηλώσεις → **σπάνια κατά την διάγνωση**

Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία

Φυσική εξέταση

- Λεμφαδενοπάθεια (γενικευμένη ή εντοπισμένη)
- Σπληνομεγαλία
- Ηπατομεγαλία
- Ωχρότητα (σε αναιμία)
- Πετέχειες (σε θρομβοπενία)

Εργαστηριακά ευρήματα

- Λεμφοκυττάρωση
- Αναιμία
- Θρομβοπενία
- Υπογαμμασφαιριναιμία
- Ύπαρξη αυτοαντισωμάτων έναντι των ερυθρών του ασθενούς (δοκιμασία άμεσης **Coombs** θετική)
- Αυξημένη **LDH**

Ανοσοφαινοτυπική
διάγνωση ΧΛΛ
(Matutes score)

Δείκτης	ΧΛΛ	Score	Άλλες Β- Αρχής Νεοπλασίες	score
smlg	Ασθενής	1	Έντονο	0
CD5	+	1	Αρνητικό	0
CD23	+	1	Αρνητικό	0
CD79b	Ασθενής	1	Έντονο	0
FMC7	Αρνητικό	1	Θετικό	0
Σύνολο	ΧΛΛ=	4-5	Άλλο =	0-3

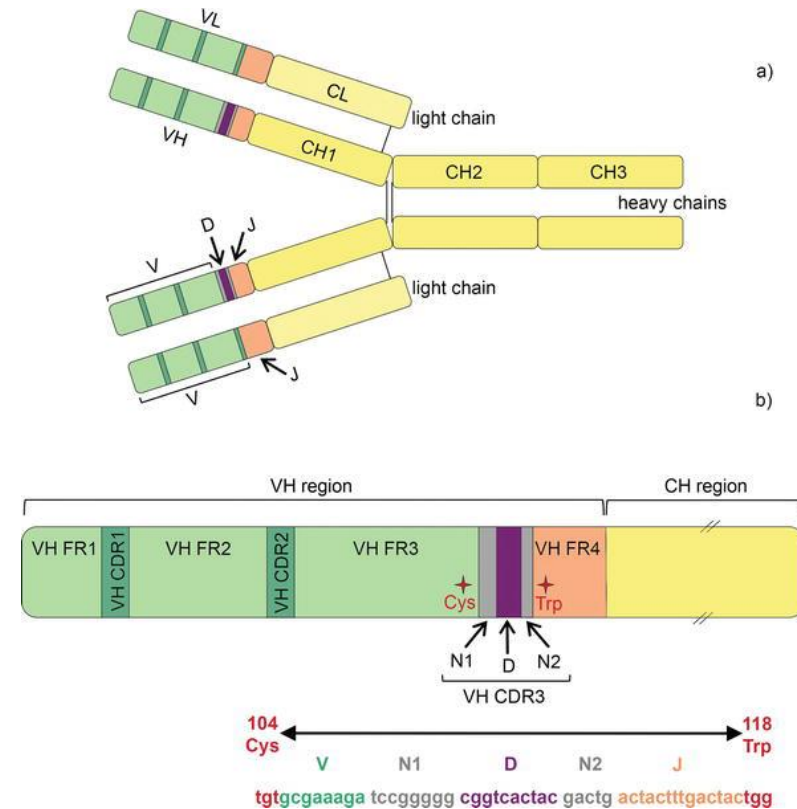
Χρωμοσωμικές ανωμαλίες στην ΧΛΛ

- Συχνές χρωμοσωματικές ανωμαλίες με προγνωστική σημασία
 - **del-17p** (κακή πρόγνωση)
 - **del-11q** (κακή πρόγνωση)
 - Τρισωμία 12 (ενδιάμεσου ρίσκου)
 - del-13q (ευνοϊκή πρόγνωση)
- Ο σύνθετος καρυότυπος ≥ 3 ανωμαλίες σχετίζεται με κακή πρόγνωση



Άλλοι προγνωστικοί δείκτες στην ΧΛΛ

- Απώλεια των βραχέων σκελών του χρ. 17 (**del-17p**) και μεταλλάξεις του γονιδίου **p53**
- Σωματικές **υπερμεταλλάξεις της IgVH περιοχής**
- Κλινικό στάδιο
- Κακής πρόγνωσης:
 - **del-17p**
 - **del-11q**
 - μεταλλάξεις του γονιδίου **p53**
 - Αμετάλλακτες βαριές αλυσίδες ανοσοσφαιρινών



Teodora Karan-Djurasevic and Sonja Pavlovic (July 12th 2017). Somatic Hypermutational Status and Gene Repertoire of Immunoglobulin Rearrangements in Chronic Lymphocytic Leukemia, Lymphocyte Updates - Cancer, Autoimmunity and Infection, Gheorghita Isvoranu, IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.69110.

**Κλινική
Σταδιοποίηση
ΧΛΛ - Σύστημα
Rai (modified)**

Επίπεδο κινδύνου	Στάδιο	Κλινικά ευρήματα στην διάγνωση
Χαμηλό	0	Λεμφοκυττάρωση
Ενδιάμεσο	I	+ λεμφαδενοπάθεια
	II	+ σπληνομεγαλία ή ηπατομεγαλία
Υψηλό	III	+ αναιμία (Hb <11 g/dl)
	IV	+ θρομβοπενία Αιμοπετάλια < 100000/ μl

**Σταδιοποίηση
ΧΛΛ- σύστημα
Binet**

Στάδιο	Αντίστοιχο στάδιο κατά Rai	Κλινικά ευρήματα στην διάγνωση
A	0-1	Λεμφοκυττάρωση (αίμα + μυελό), < 3 θέσεις ψηλαφητών λεμφαδένων
B	1-2	Λεμφοκυττάρωση και ≥ 3 περιοχές ψηλαφητών λεμφαδένων (+/- ήπαρ / σπλήν)
C	3-4	Ως άνω + αναιμία ή/και θρομβοπενία

Ενδείξεις έναρξης θεραπείας στην ΧΛΛ

- Στη χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία η **διάγνωση δεν συνεπάγεται άμεση έναρξη θεραπείας**
- **Δεν χρειάζονται θεραπεία ασθενείς χαμηλού κλινικού σταδίου**
- Κάποιοι ασθενείς ενδιάμεσου κλινικού σταδίου που δεν εμφανίζουν συμπτωματική νόσο επωφελούνται από την παρακολούθηση
- Οι ενδείξεις έναρξης θεραπείας συνοψίζονται ως εξής
 - Κόπωση, πυρετός, εφιδρώσεις, απώλεια βάρους
 - Προοδευτικά επιδεινούμενη αναιμία ($<10\text{g/dl}$) ή θρομβοπενία ($<100000/\text{mm}^3$)
 - Προοδευτική αύξηση του μεγέθους λεμφαδένων (+/- συνοδά σημεία πίεσης παρακείμενων σπλάγχχνων από λεμφαδενικές μάζες
 - Προοδευτική αύξηση του μεγέθους ήπατος, σπληνός
 - Ταχύς χρόνος διπλασιασμού λεμφοκυττάρων (σε ≤ 6 μήνες)
 - Εμφάνιση αυτοάνοσων εκδηλώσεων: Αιμολυτική αναιμία ή θρομβοπενία
 - Εξωλεμφαδενική εντόπιση της νόσου

Θεραπευτικές επιλογές στη ΧΛΛ

- Η θεραπευτική αλλάζει ανάλογα την κατάσταση ικανότητας και την ηλικία του ασθενούς
- Επίσης από τους μοριακούς δείκτες
 - Την απώλεια των βραχέων σκελών του χρ.17 (**del-17p**) και μεταλλάξεις του γονιδίου **p53**
 - Τις σωματικές **υπερμεταλλάξεις της IgVH περιοχής**
- **Δύο θεραπευτικές στρατηγικές**
 - Χημειοανοσοθεραπεία
 - Στοχευμένες θεραπείες με την χρήση μικρών φαρμακευτικών μορίων

Θεραπευτικές επιλογές στη ΧΛΛ

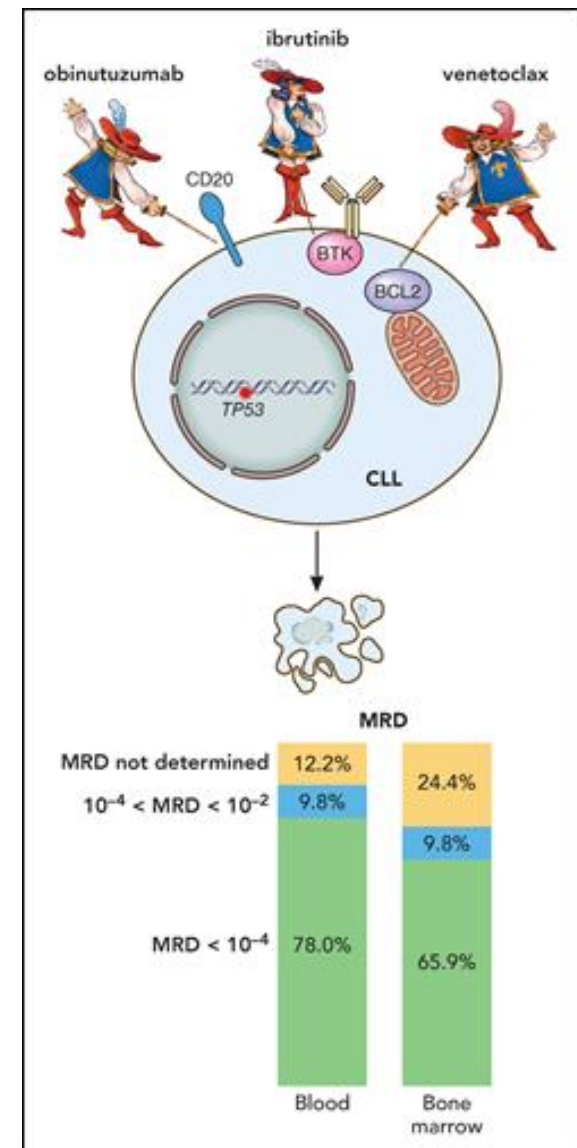
Χημειοανοσοθεραπεία (έχει σχεδόν εγκαταλειφθεί)

- αλκυλιούντες παραγόντες (χλωραμβουκίλη, μπενταμουστίνη, κυκλοφωσφαμίδη)
- ανάλογα πουρίνης (φλουνταραμπίνη)
- με μονοκλωνικά αντισώματα εναντίον των Β-λεμφοκυττάρων που στοχεύουν επιτόπους του CD20 (Rituximab, & Obinutuzumab)

Στοχευμένες θεραπείες

- Αναστολέας της τυροσινικής κινάσης του Bruton -> ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib
- Αναστολέας της κινάσης PI3K δ -> idelalisib
- Αναστολέας bcl-2 -> venetoclax

Οι παραπάνω αναστολείς μπορούν να χρησιμοποιηθούν και σε συνδυασμό με anti-CD20

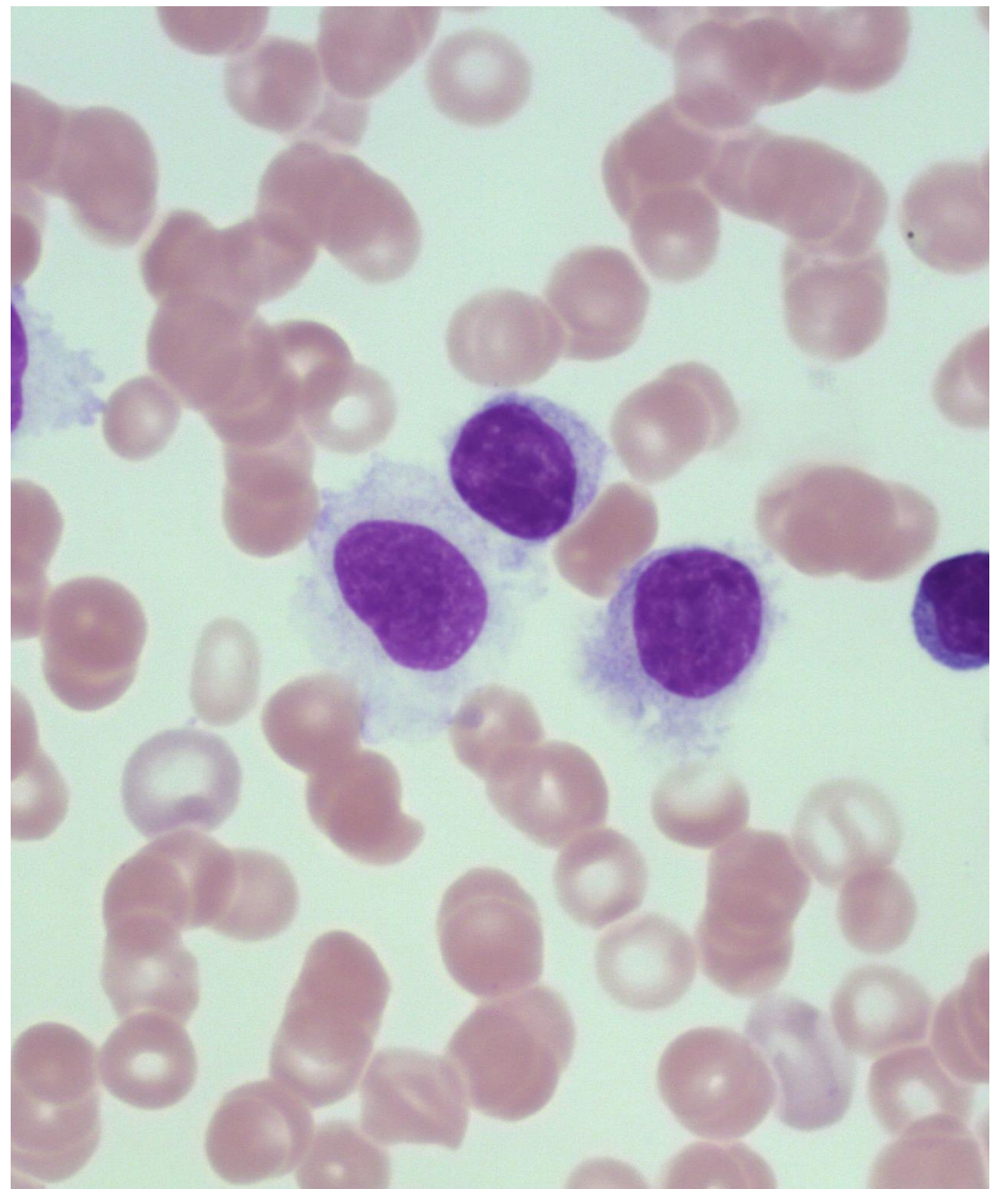


Marwan Kwok, Tatjana Stankovic, The three musketeers: uniting against CLL, Blood, 2022,

Επιπλοκές ΧΛΛ

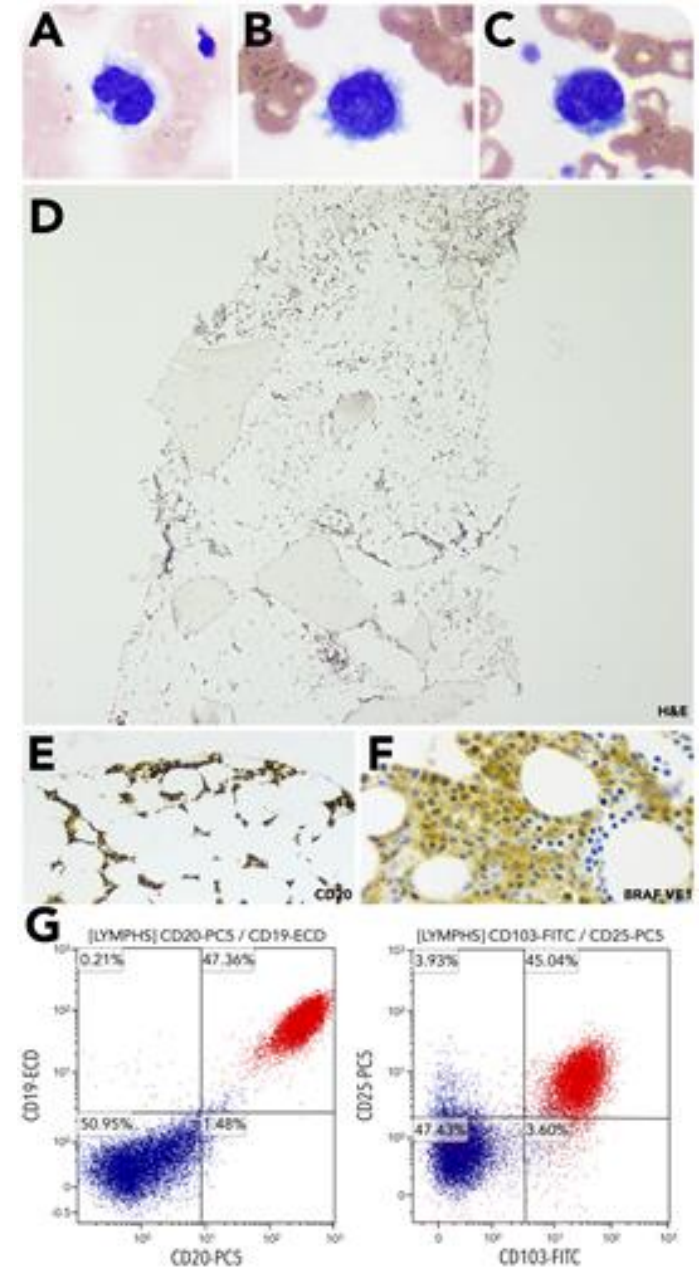
- **Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία**
 - Αναιμία, αυξημένη εμ. χολερυθρίνη, αυξημένη LDH, αυξημένα ΔΕΚ, μειωμένη απτοσφαιρίνη, θετική άμεση Coombs
 - Θεραπεία με κορτικοστεροειδή
- **Ανοσολογικής αρχής θρομβοπενία**
 - Χαμηλά αιμοπετάλια, αιμορραγικές εκδηλώσεις
 - Θεραπεία με κορτικοστεροειδή
- **Υπογαμμασφαιριναιμία (IgG < 500mg/dl)**
 - Μπορεί να συνοδεύεται από λοιμώξεις
 - Προτείνεται θεραπεία υποκατάστασης με ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη
- **Σύνδρομο Richter**
 - Μετατροπή της ΧΛΛ σε επιθετικό β-λέμφωμα
 - Δύσκολη η αντιμετώπιση
 - Αντιμετωπίζεται με ως DLBCL με ανοσοχημειοθεραπεία R-CHOP
- **Αυξημένος κίνδυνος σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό για ανάπτυξη κακοήθειας**

Λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων



Λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων (Hairy cell Leukemia - HCL)

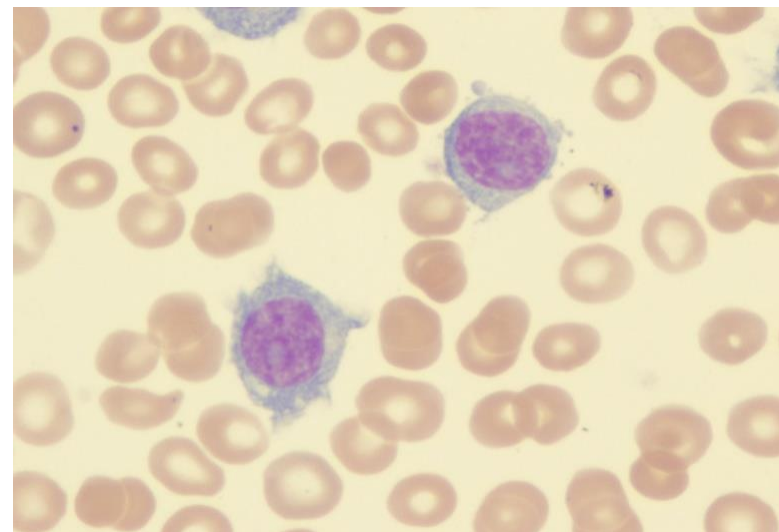
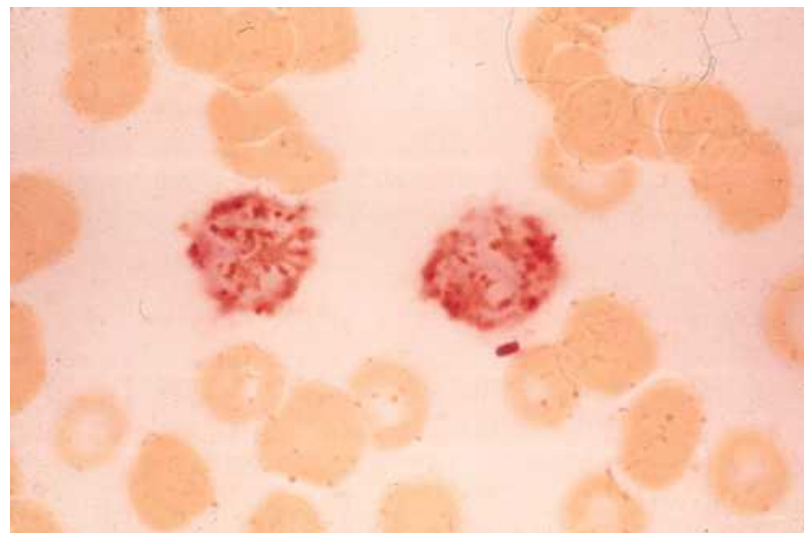
- Σπάνιο B-λέμφωμα με λευχαιμική εικόνα
- Μέση ηλικία: 63 έτη, άνδρες/γυναίκες: 5/1
- Η νόσος αυτή έχει πολύ καλή πρόγνωση και διάμεση επιβίωση > 10 έτη
- Κλινική εικόνα
 - Εκσημασμένη σπληνομεγαλία
 - Απουσία λεμφαδενοπάθειας
 - Συχνές Λοιμώξεις

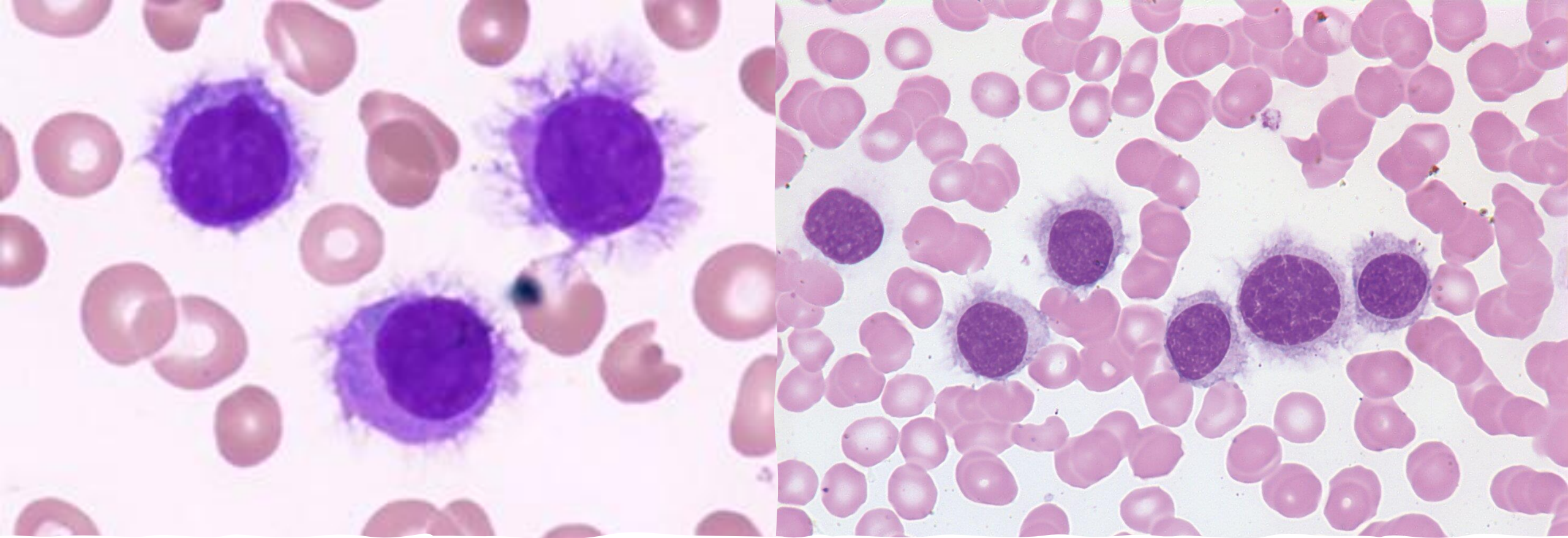


Christian Salib, Shafinaz Hussein, A case of hairy cell leukemia with markedly hypocellular marrow mimicking aplastic anemia, Blood, 2021,

Λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων

- Γενική αίματος
 - **Πανκυτταροπενία**, είτε μόνο σοβαρή **ουδετεροπενία**, +/- **θρομβοπενία**
 - Τα χαρακτηριστικά **παθολογικά/ τριχωτά** λεμφοκύτταρα (ενδέχεται να είναι λίγα)
 - Συνήθως **απουσιάζουν τα μονοκύτταρα**
- **Δυσχερής / αδύνατη αναρρόφηση μυελού (dry tap)**
- Χαρακτηριστική εικόνα στην βιοψία (fried eggs appearance)
- Τα παθολογικά λεμφοκύτταρα έχουν χαρακτηριστικό ανοσοφαινότυπο
 - **CD103++**, CD22+, **CD11c+**, CD25+, CD123+, FMC7+, CD19+, CD20+, CD79a+, CD79b-, s-IgG, IgM, IgD, IgA
- Τα τριχωτά κύτταρα συνήθως διηθούν: **μυελό, σπλήνα** (ερυθρό πολφό), ήπαρ (κολποειδή)
- Τα κύτταρα είναι θετικά για την χρώση με **Οξίνη φωσφατάση ανθεκτική στο Τρυγικό (TRAP staining)**

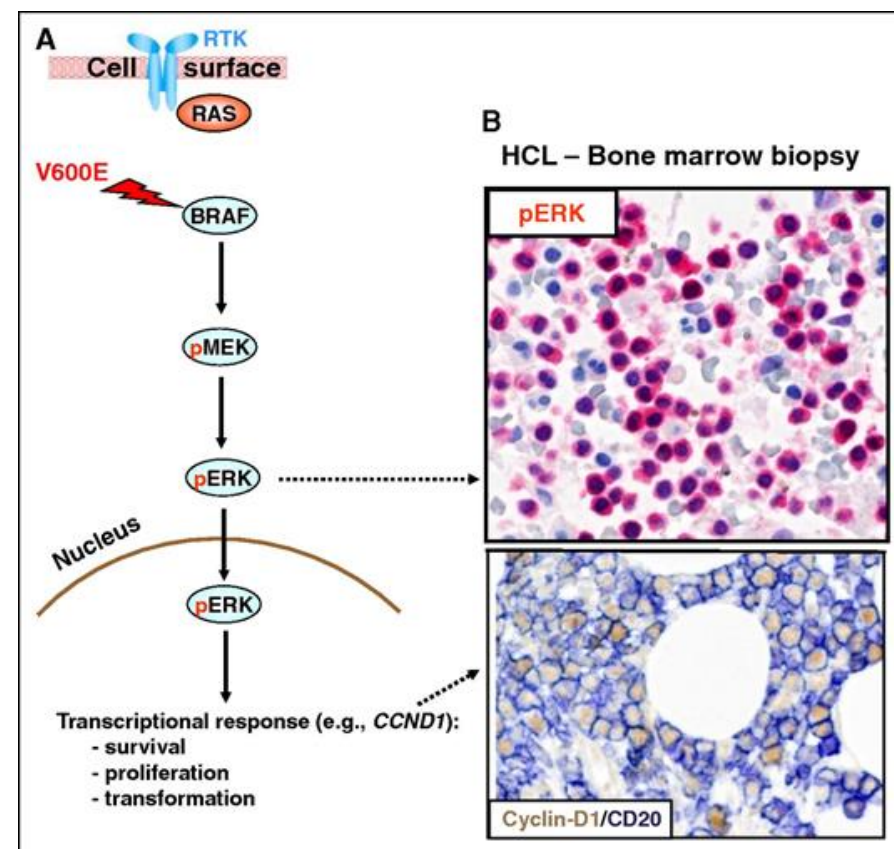




Hairy cell leukemia

Λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων

- Το μεγαλύτερο ποσοστό (>70%) των HCL φέρει μετάλλαξη **στο πρωτο-ογκογονίδιο BRAF** και έγινε γνωστό μόλις το 2011
- **BRAF V600E** σημειακή μετάλλαξη (αντικατάσταση θυμίνης με αδενίνη στην θέση 1799 του εξονίου 15) που οδηγεί στην αλλαγή του αμινοξέος στην θέση **600 από βαλίνη (V) σε γλουταμινικό οξύ(E)**
- Αυτό οδηγεί στην ενεργοποίηση του μονοπατιού **σηματοδότησης RAS-RAF-MEK-ERK**



Λευχαιμία εκ τριχωτών Κυττάρων: Θεραπεία

- **Θεραπείες εκλογής- πρώτης γραμμής:**
 - Ανάλογα πουρινών (Cladribine, Pentostatin)
- Σε υποτροπή μπορεί να χρησιμοποιηθεί το rituximab σε συνδυασμό με ανάλογο πουρίνης
- Σε ανθεκτική ή υποτροπιάζουσα νόσο μπορούν να χρησιμοποιηθούν αναστολείς του BRAF (vemurafenib, dabrafenib)
- Παλαιότερες θεραπείες (Σπληνεκτομή, Interferon) έχουν πλέον θέση μόνο σε λίγους ασθενείς στην υποτροπή

.....*The end!*