

# ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

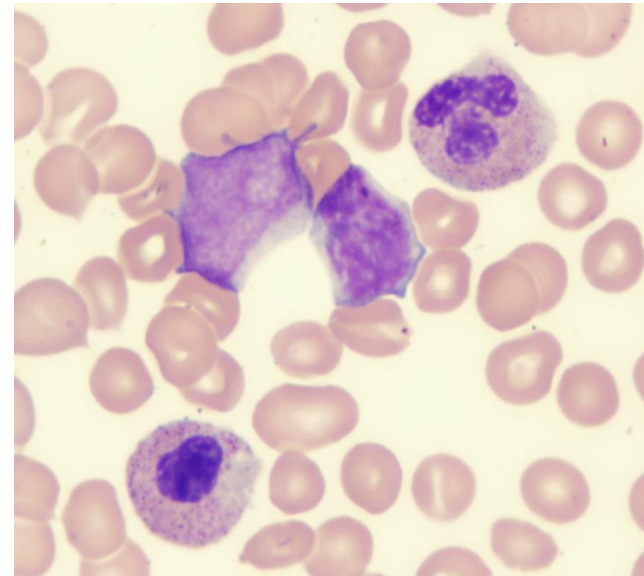


**Απαρτιωμένη διδασκαλία  
στην Αιματολογία**

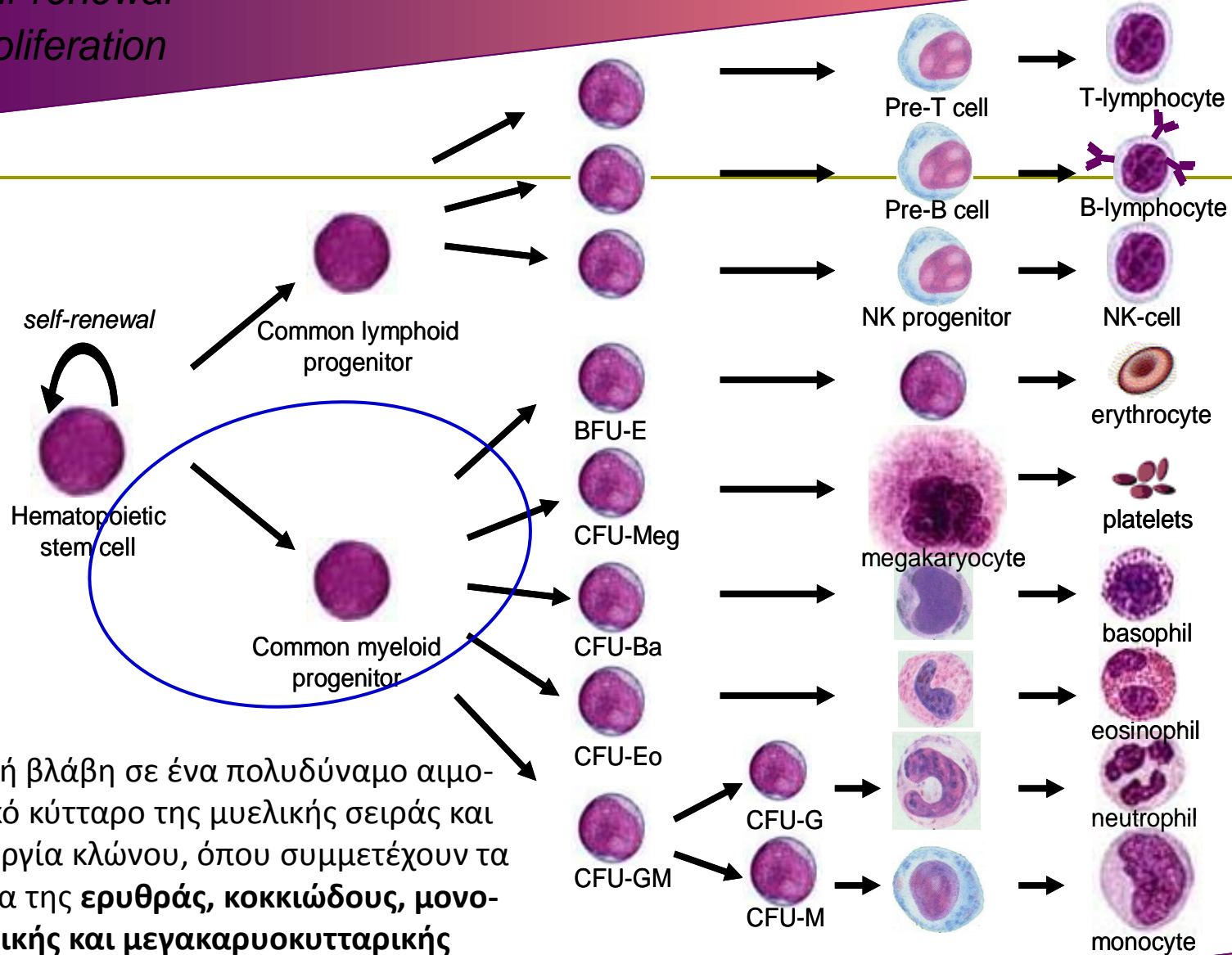
## **Ορισμός ΜΔΣ: Ομάδα κλωνικών νεοπλασματικών διαταραχών του πολυδύναμου αιμοποιητικού κυττάρου**

**Σύνδρομα με μεγάλη κλινική και αιματολογική ετερογένεια, που οφείλονται σε διαταραχές του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου με χαρακτηριστικά:**

- Μη αποδοτική αιμοποίηση
- Κυτταροπενίες στο περιφερικό αίμα
- Μορφολογική δυσπλασία μιάς ή περισσότερων σειρών
- Ποικίλο ποσοστό βλαστών στον μυελό
- Κυτταρογενετικές ανωμαλίες σε ένα σημαντικό ποσοστό
- Ποικίλες ανοσολογικές διαταραχές
- Ποικίλη πρόγνωση
- Συχνότερη εξέλιξη σε οξεία λευχαιμία



*self-renewal  
proliferation*



Γενετική βλάβη σε ένα πολυδύναμο αιμοποιητικό κύτταρο της μυελικής σειράς και δημιουργία κλώνου, όπου συμμετέχουν τα κύτταρα της **ερυθράς, κοκκιώδους, μονοκυτταρικής και μεγακαρυοκυτταρικής** σειράς, σπάνια συμμετέχουν και τα Β-λεμφοκύτταρα και ουδέποτε τα Τ-λεμφοκύτταρα

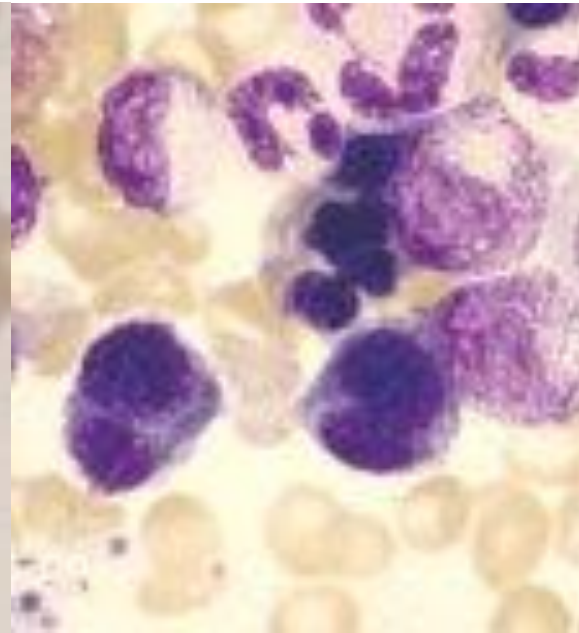
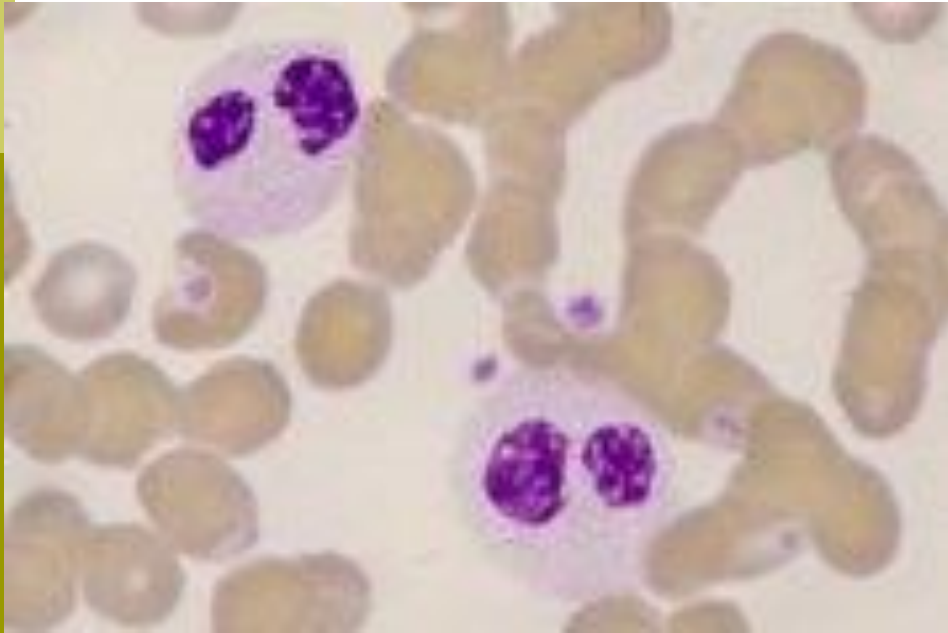
*commitment  
differentiation*

## Πρωτοπαθή (de novo)

## Δευτεροπαθή

- ❖ Η μεγάλη πλειοψηφία: πρωτοπαθή ή ιδιοπαθή
- ❖ Περιστασιακά: οικογενή ή συνοδά άλλου αιματολογικού νοσήματος

- ❖ Μετά από θεραπεία για προηγούμενα νεοπλασία
- ❖ Μετά από έκθεση σε περιβαλλοντικούς μυελοτοξικούς παράγοντες

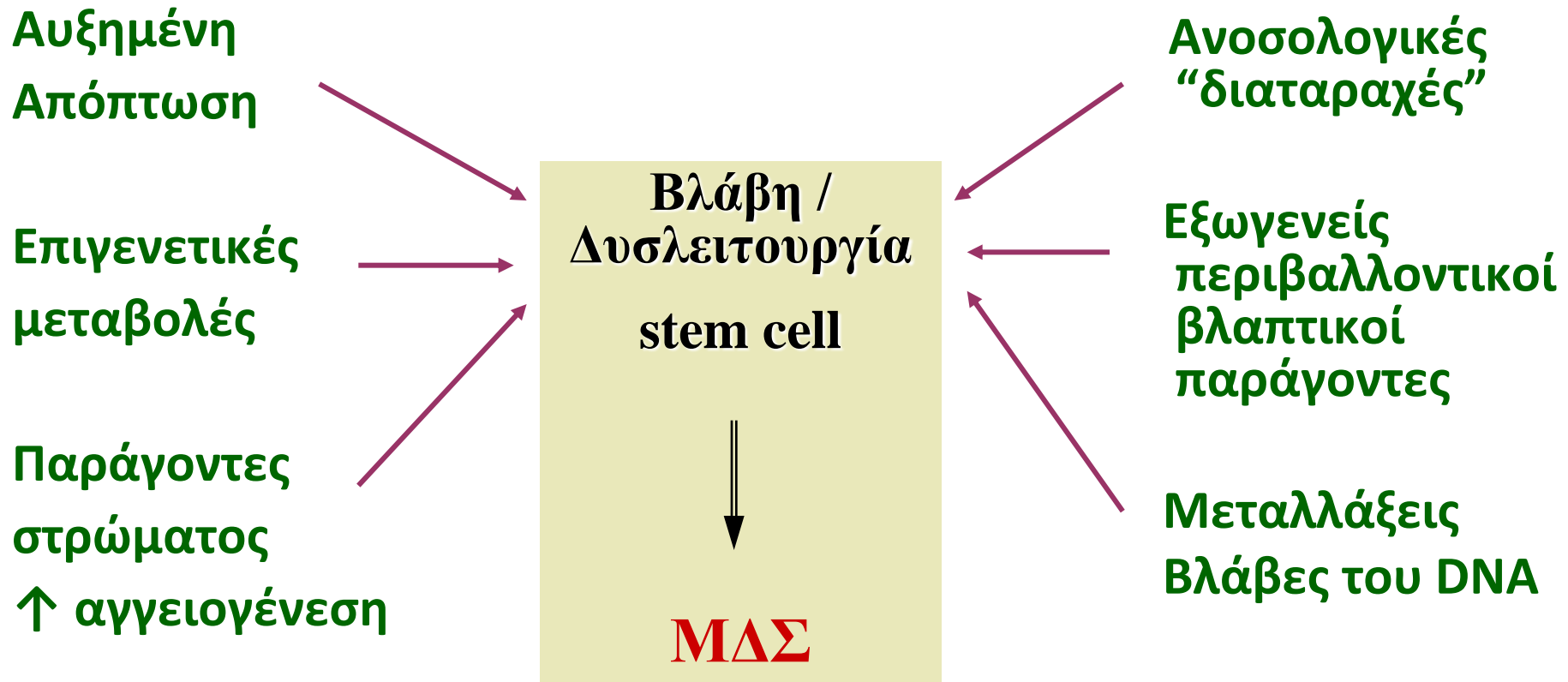


# Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα

## Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά

- Γενική επίπτωση: 5-6 νέες περιπτώσεις /100000 πληθυσμού ετησίως
- Συχνότερα στους άνδρες 1.5-2:1
- Σε άτομα >60 ετών: 70 νέες περιπτώσεις / 100000 πληθυσμού ετησίως
- Σε άτομα >70 ετών: 2-5 νέες περιπτώσεις / 1000 άτομα ετησίως
- **Νόσος πιο συχνή από την οξεία λευχαιμία**
- Πιθανή σχέση με το κάπνισμα (σχετικός κίνδυνος 1.5-2)
- Η συχνότητά τους αυξάνεται τα τελευταία χρόνια
- Σαφής σχέση με την ιονίζουσα ακτινοβολία και περιβαλλοντικούς μεταλλαξιογόνους παράγοντες
- Αυξημένη επίπτωση σε ορισμένα επαγγέλματα
- Η πραγματική επίπτωση δεν μπορεί ακριβώς να αξιολογηθεί λόγω σημαντικού αριθμού ήπιων ασυμπτωματικών περιπτώσεων, που διαγιγνώσκονται κατά την φάση εκτροπής σε οξεία λευχαιμία

# Παθοφυσιολογία των ΜΔΣ αδρά

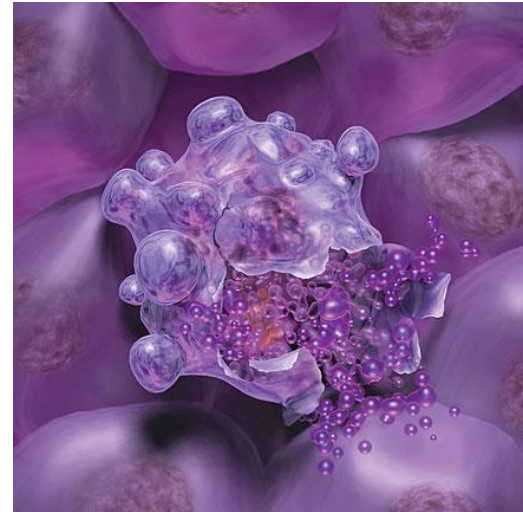


# Ο ρόλος της απόπτωσης στην παθογένεια των ΜΔΣ

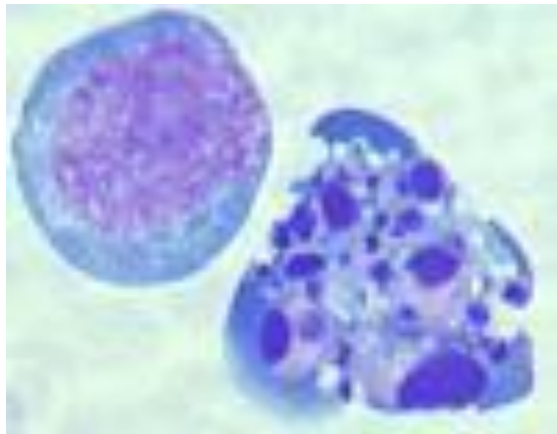
## Ενδοκυτταρικά – εξωκυτταρικά ερεθίσματα σηματοδότησης έναρξης απόπτωσης

Η αυξημένη απόπτωση του  
δυσπλαστικού κλώνου μπορεί  
να είναι αμυντικός μηχανισμός  
για την εξάπλωση του κλώνου

### Αποπτωτική διαδικασία



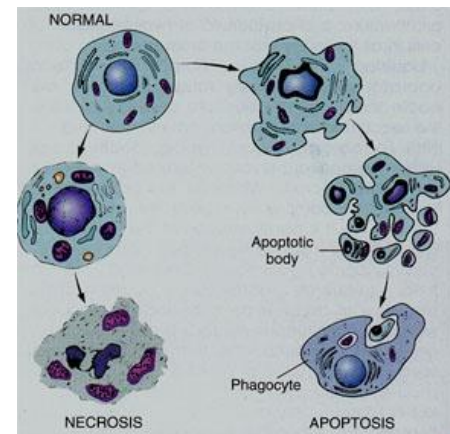
Μορφολογικές  
μεταβολές



Κατάτμηση  
DNA

Πρωτεόλυση

Μεταβολές κυττα-  
ρικής μεμβράνης



# Παθογένεια ΜΔΣ (1)

---

- ❖ **Εμφάνιση γενετικής βλάβης** σε ένα αρχέγονο / προγονικό αιμοποιητικό κύτταρο του μυελού. Η βλάβη μπορεί να είναι απότοκος διαταραχής **ενδογενών κυτταρικών μηχανισμών αλλά και εξωγενών**, όπως φαρμάκων ή ακτινοβολίας. Δημιουργία προϋποθέσεων ανάπτυξης κυτταρικού κλώνου.
- ❖ Αντίδραση του **ανοσολογικού συστήματος** με δημιουργία στο επίπεδο του μυελού προ-αποπτωτικού περιβάλλοντος. Προσπάθεια εξάλειψης των γενετικά διαταραγμένων κυττάρων. Συμμετοχή T-κυττάρων, μακροφάγων και δενδριτικών κυττάρων στην αντίδραση.



## Παθογένεια ΜΔΣ (2)

---

- ❖ Δημιουργία **προ-αποπτωτικού περιβάλλοντος** στον μυελό, είτε σαν αποτέλεσμα **ενεργοποίησης του ανοσολογικού συστήματος**, είτε σαν συνέπεια **ενδογενούς διαταραχής**, π.χ. λόγω **μεταλλάξεων μιτοχονδριακών γονιδίων**, που καθιστούν το κύτταρο ευαίσθητο στο οξειδωτικό stress.
- ❖ **Επιπρόσθετες βλάβες του γενετικού υλικού**, απότοκες του προ-αποπτωτικού μυελικού περιβάλλοντος δημιουργούν πλεονέκτημα ανάπτυξης των γενετικά διαταραγμένων κυττάρων και προϋποθέσεις δημιουργίας κλωνικού πληθυσμού.

## Παθογένεια ΜΔΣ (3)

---

- ❖ **Διαφυγή του κυτταρικού κλώνου από την ανοσολογική αντίδραση** με την ανάπτυξη “αντοχής” στην απόπτωση. Δεν συμβαίνει το ίδιο με τα φυσιολογικά αιμοποιητικά κύτταρα, που εξακολουθούν να είναι ευαίσθητα στο προ-αποπτωτικό περιβάλλον του μυελού. => **επέκταση του κλώνου**
- ❖ **Νέα γενετική διαταραχή** σε κύτταρο του κλώνου ανθεκτικό στην απόπτωση δημιουργεί υπο-κλώνο με πλεονέκτημα ανάπτυξης και η νόσος μεταπίπτει σε **οξεία λευχαιμία**

# Διαφορές μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων και οξείας μυελογενούς λευχαιμίας

---

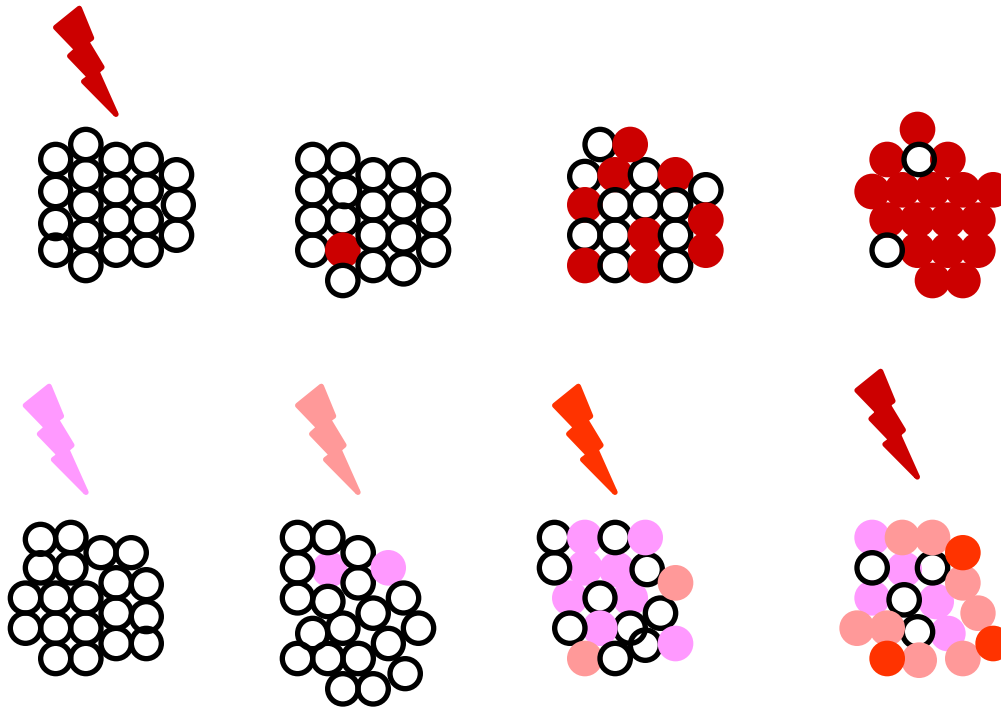
## ΜΔΣ

- ❖ Διαδοχικές μεταλλάξεις στο γονιδίωμα
- ❖ Αρχικά προέχει το στοιχείο της απόπτωσης στον μυελό =>
- ❖ Μη αποδοτική αιμοποίηση και κυτταροπενίες στο περιφερικό αίμα
- ❖ Μικρός επηρεασμός της κυτταρικής ωρίμανσης και διαφοροποίησης
- ❖ Ενίοτε ανοσολογική αντίδραση εναντίον του δυσπλ. κλώνου
- ❖ Πλεονέκτημα ανάπτυξης σε βάρος των μη κλωνικών αιμοποιητικών κυττάρων

## ΟΜΛ

- ❖ Ταχεία εξέλιξη της αρχικής βλάβης στο DNA με επιπρόσθετα γενετικά γεγονότα
- ❖ Η απόπτωση είναι ανεπαρκής και προέχει το στοιχείο της κυτταρικής αύξησης
- ❖ Πλήρης αναστολή ωρίμανσης και διαφοροποίησης
- ❖ Κατάργηση / εξασθένιση της ανοσολογικής αντίδρασης εναντίον του κλώνου
- ❖ Σταδιακή αύξηση βλαστικού πληθυσμού

# Παθογενετικές διαφορές μεταξύ μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων και οξείας μυελογενούς λευχαιμίας



- Στην ΟΜΛ τα μοριακά γεγονότα εμφανίζονται ταχέως ή απότομα, η υποκλωνική κυτταρική ετερογένεια είναι μικρότερη και διατηρούνται συνήθως και μη κλωνικά (φυσιολογικά) stem cells

- Στα ΜΔΣ τα μοριακά γεγονότα εμφανίζονται σταδιακά και δημιουργούνται πολλοί κλωνικοί κυτταρικοί πληθυσμοί, σταδιακά εξελισσόμενοι και μπορεί να μην υπάρχουν καθόλου απολύτως φυσιολογικά stem-cells

# ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ (1)

- **Αναιμία ± άλλες κυτταροπενίες**
- **Εμφάνιση ή επιβάρυνση προϋπάρχουσας καρδιακής ανεπάρκειας**
- **Λοιμώξεις (10% των ασθενών πρώτη εκδήλωση)**
- **Αιμορραγικές εκδηλώσεις**
- **Κλινικές εκδηλώσεις ενδεικτικές ανοσολογικών διαταραχών:**

- **Φλεγμονώδη νοσήματα**
- **Αυτοάνοσες εκδηλώσεις - αγγειίτιδες**
- **Κακοήθειες λεμφικού ιστού**

## **ΜΔΣ παιδικής ηλικίας**

- ✓ **Συνήθως προηγείται γενετική ανωμαλία (π.χ. σ. Down)**
- ✓ **Συχνότερη συνύπαρξη κυτταρογενετικών ανωμαλιών**
- ✓ **Προχωρημένο στάδιο**



**Δερματική λευκοκυττοκλαστική αγγειίτις (σύνδ. Sweet)  
που εμφανίζεται συχνά επί ασθενών με ΜΔΣ**



## ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ (2)

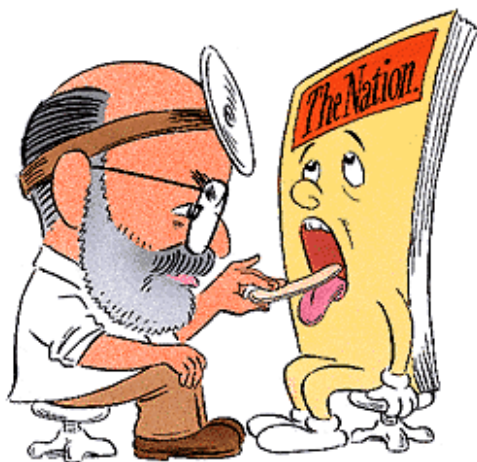
---

**Δεν υπάρχουν ειδικά συμπτώματα και φυσικά σημεία**

Υποτροπιάζουσες **λοιμώξεις** – **αιμορραγικές εκδηλώσεις**

**Φυσική εξέταση:** συνήθως απουσία κλινικών ευρημάτων

**Συχνότερα** ωχρότητα δέρματος, επιβάρυνση καρδιακής λειτουργίας, δύσπνοια στην κόπωση, αιμορραγικές εκδηλώσεις



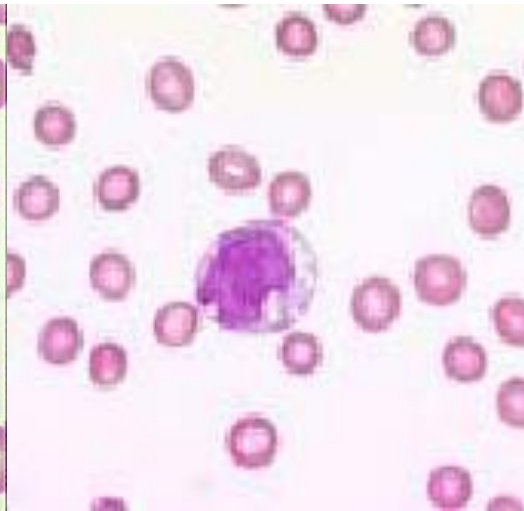
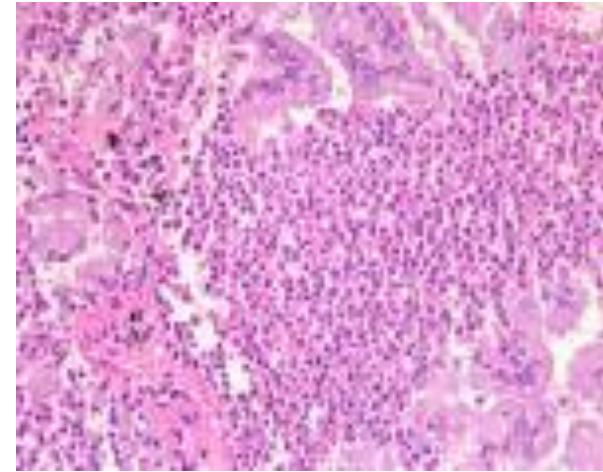
# Πότε ο ιατρός θα πρέπει να υποπτευθεί το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο

- ➔ Σε ασθενείς >65 ετών με ορθόχρωμη αναιμία που επιμένει
- ➔ Σε ασθενείς με μακροκυτταρική αναιμία, με ή χωρίς λευκοπενία και θρομβοπενία, που επιμένουν και δεν μπορούν να αποδοθούν σε άλλη νόσο
- ➔ Σε ασθενείς οποιασδήποτε ηλικίας που εμφανίζουν δι- ή παγκυτταροπενία που επιμένει, απουσία άλλης γνωστής αιτίας
- ➔ Σε ασθενείς με προηγούμενη χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία για οποιοδήποτε νόσημα νεοπλασματικό ή μή
- ➔ Σε ασθενείς με συχνή (επαγγελματική) επαφή/έκθεση με μυελοτοξικούς παράγοντες (λουστραδόροι, επιπλοποιοί, πιτόροι, βενζινοπώλες, μηχανικοί αυτοκινήτων, αγρότες κλπ)
- ➔ Σε ασθενείς που εμφανίζουν μορφολογικές αλλοιώσεις στα κύτταρα του περιφερικού τους αίματος



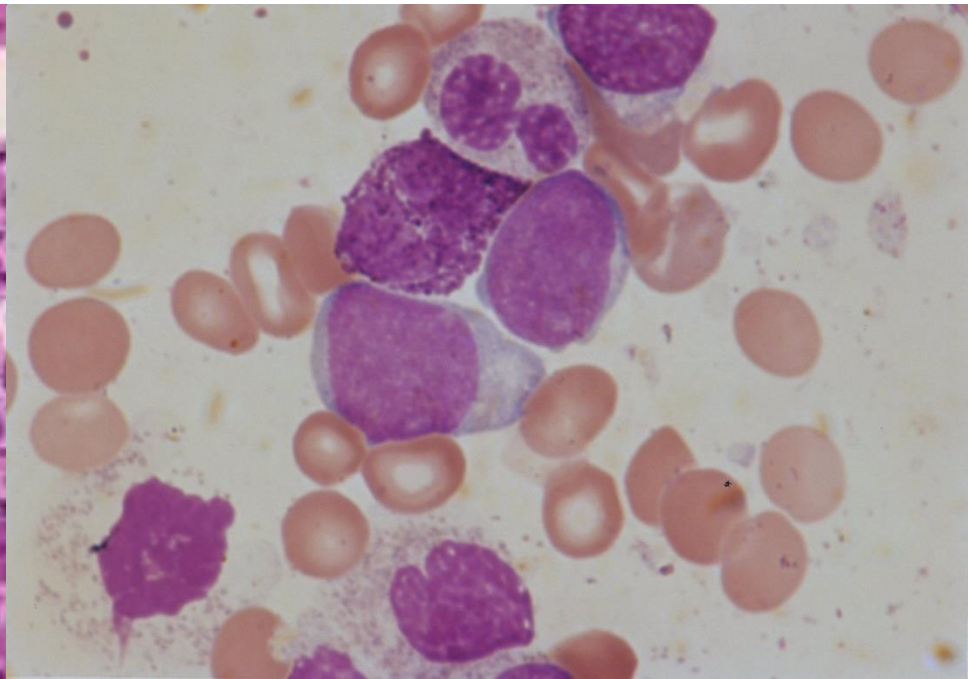
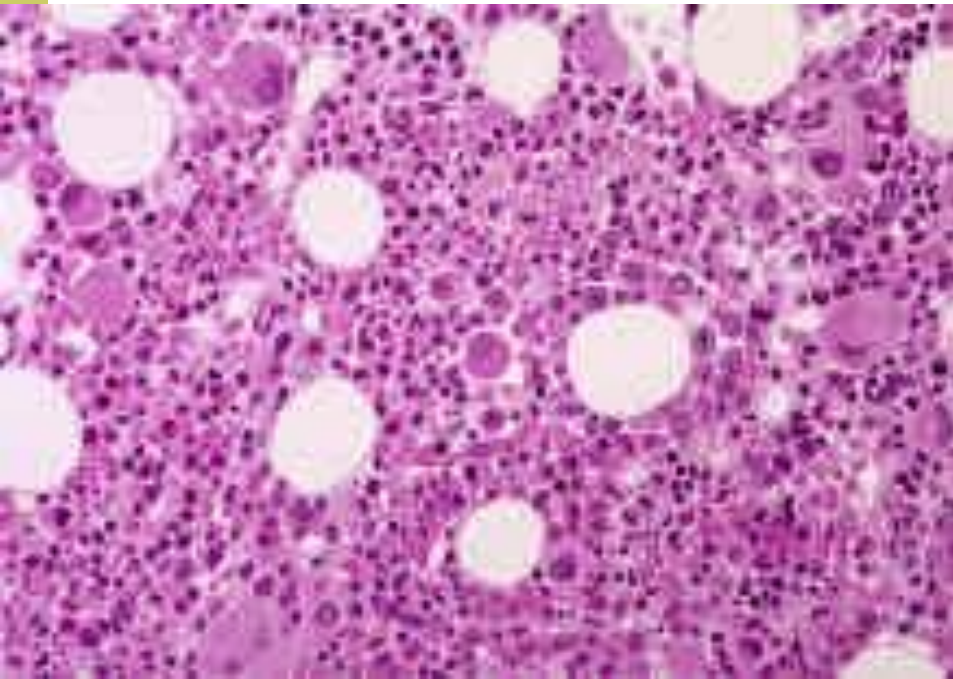
# Μορφολογικές αλλοιώσεις περιφερικού αίματος

- ✓ Ελλιπής κοκκίωση - λόβωση ουδετεροφίλων (Pelger-Huet), κύτταρα ακαθόριστης σειράς
- ✓ Μακροκυττάρωση, στοματοκυττάρωση, δίμορφος πληθυσμός
- ✓ Μεγάλα αιμοπετάλια πλημμελής κοκκίωση
- ✓ **Παράδοξο φαινόμενο:** κυτταροβριθής μυελός με περιφερική κυτταροπενία

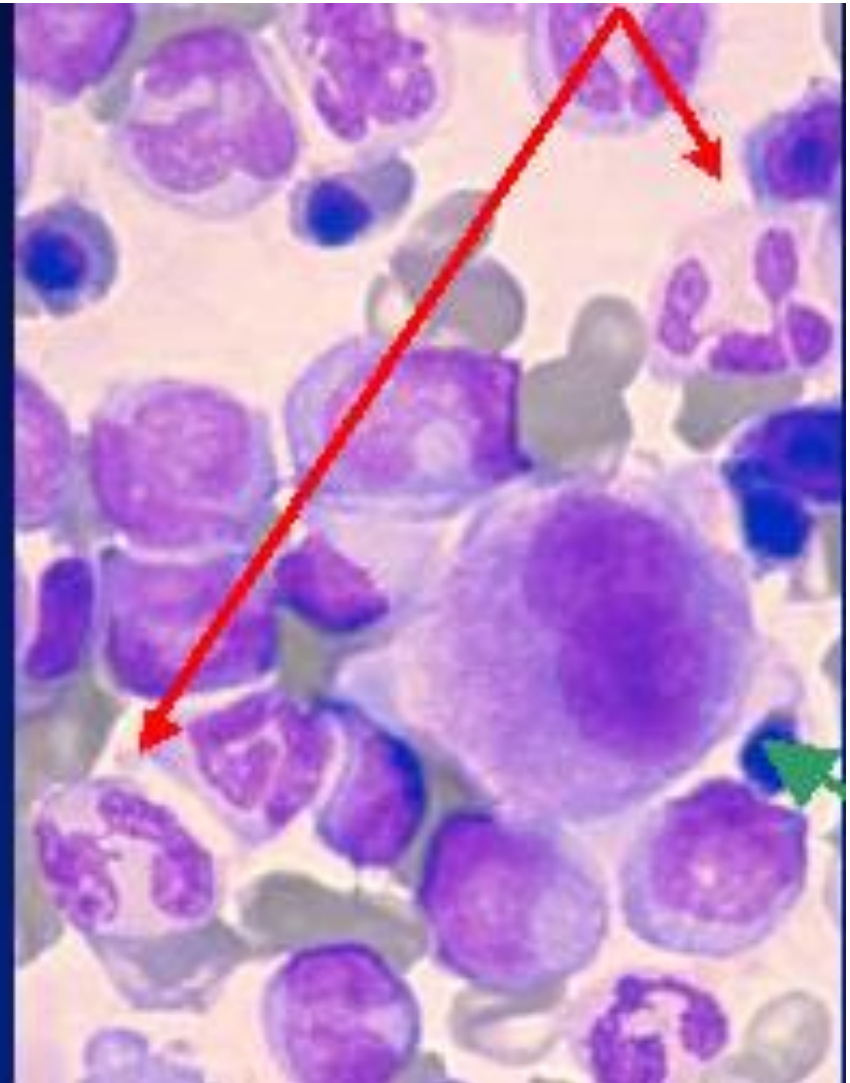
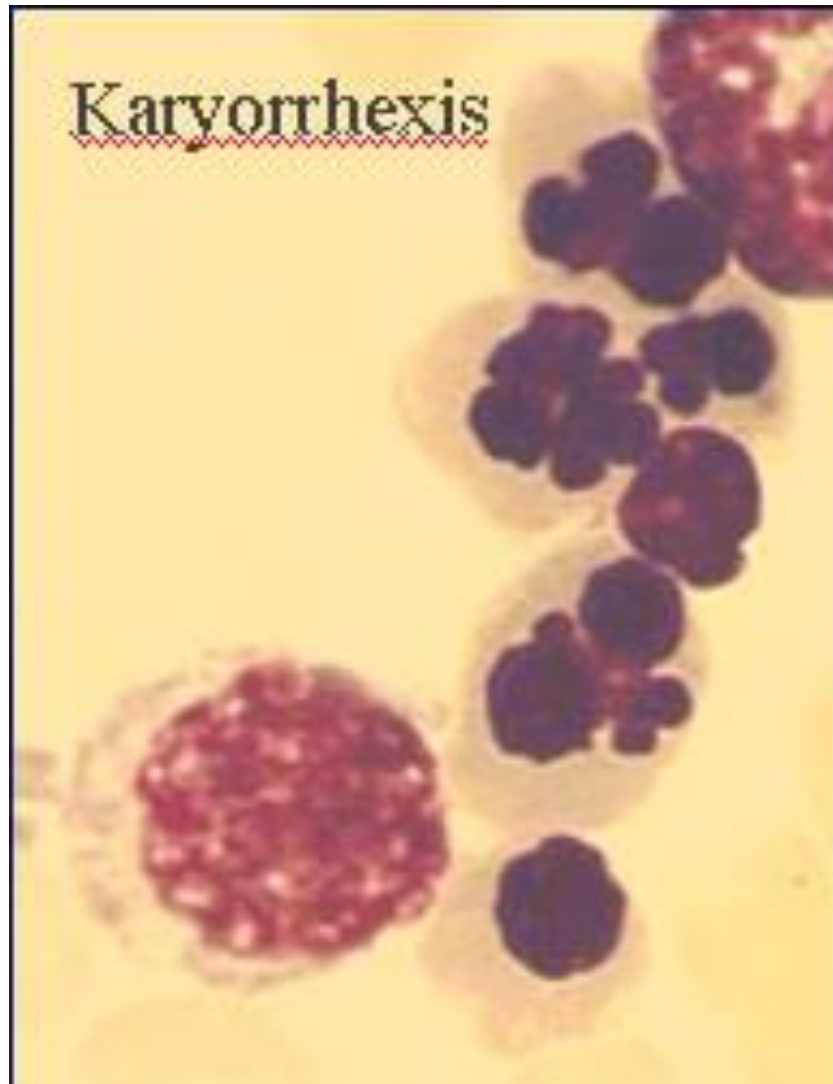


# Πώς τίθεται η διάγνωση ενός ΜΔΣ?

- ❑ Έστω και αν υπάρχει ισχυρή υποψία από το περιφερικό αίμα η διάγνωση θα τεθεί ασφαλώς μόνο με την εξέταση του μυελού.
- ❑ Εξέταση μυελού είναι απαραίτητη και για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου και θα πρέπει να επαναλαμβάνεται ανά τακτά διαστήματα ή όταν υπάρχουν ενδείξεις συνηγορητικές εκτροπής προς ΟΜΛ.

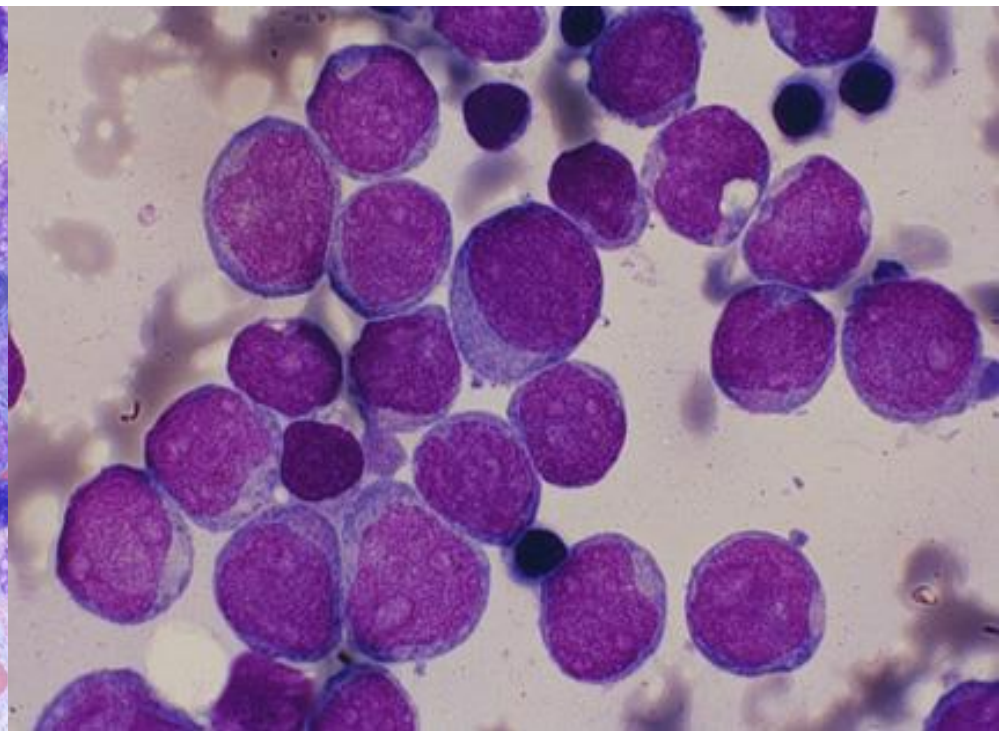
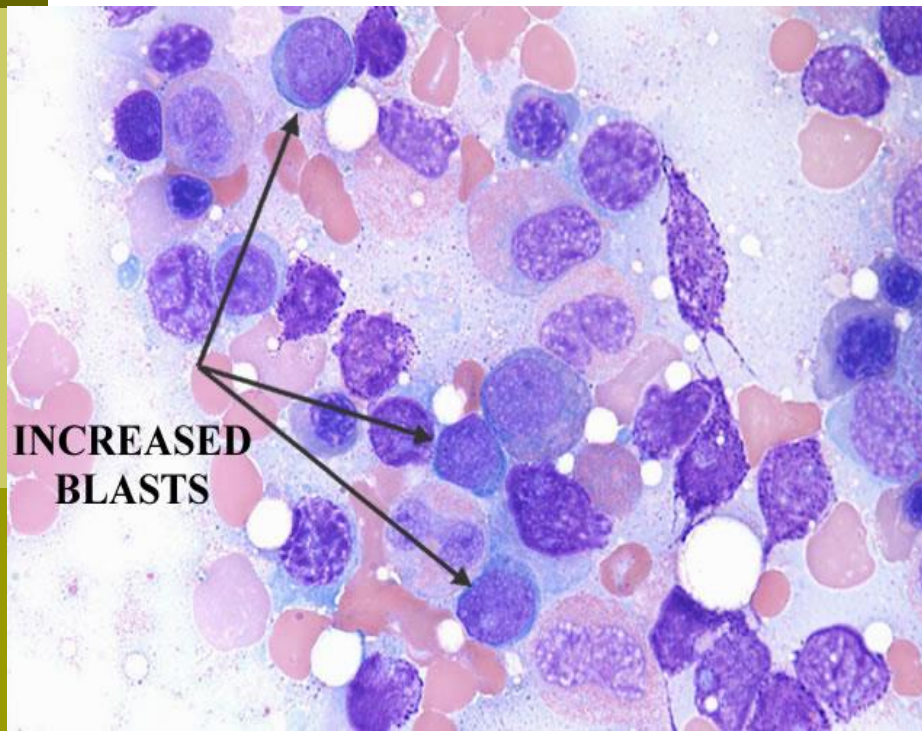


# ΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΜΥΕΛΟ



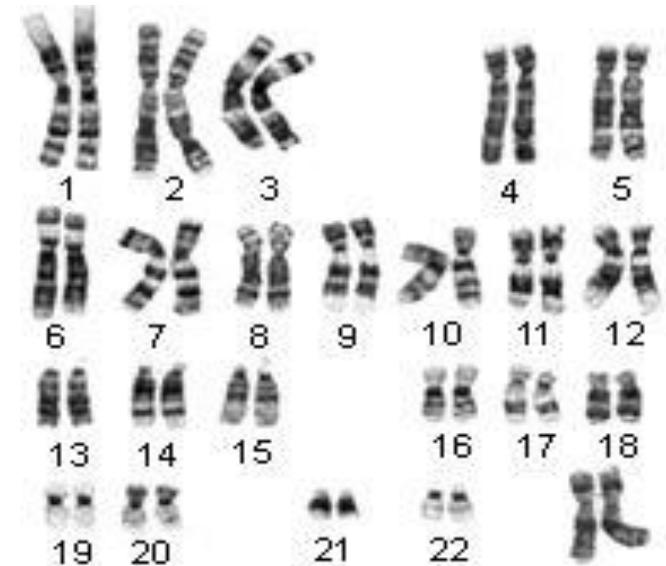
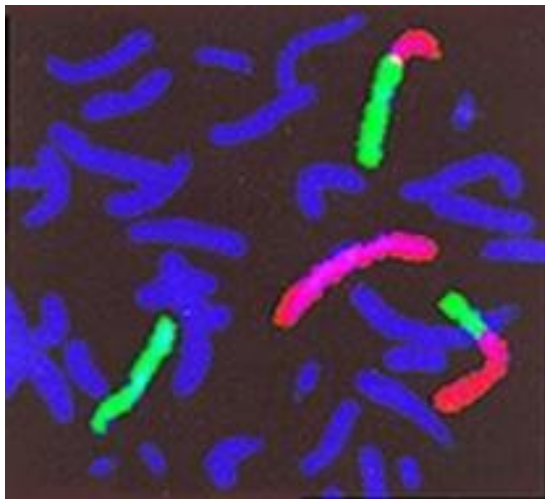
# Ευρήματα μυελού σε ΜΔΣ και ΟΜΔ

---



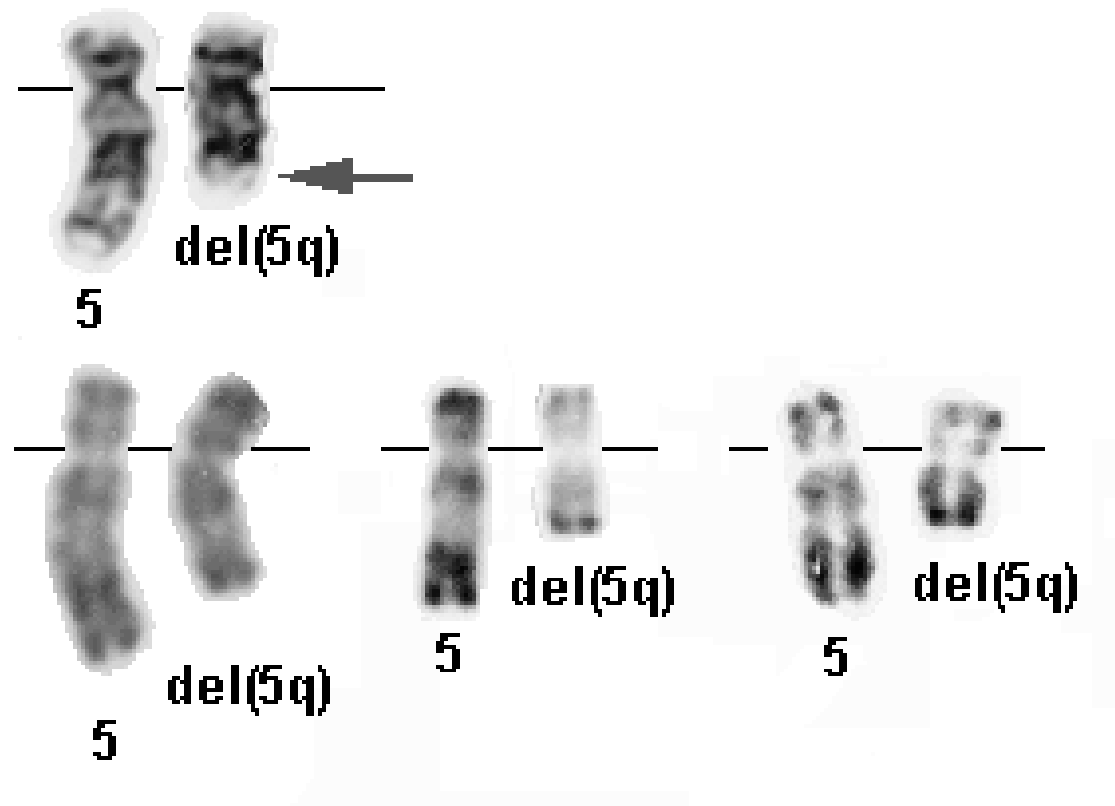
# Κυτταρογενετικές ανωμαλίες στα ΜΔΣ

- ❖ Ανευρίσκονται στο **40-60%** των περιπτώσεων
- ❖ Συχνά αφορούν **απώλεια γενετικού υλικού**
- ❖ Συγκεκριμένες αναδιατάξεις που παρατηρούνται στην **ΟΜΛ**, **σπάνια απαντώνται στα ΜΔΣ** [ t(8:21), t(15:17) ]
- ❖ Αντίθετα ανωμαλίες που ευρίσκονται σε **ΜΔΣ** παρατηρούνται επίσης στην **ΟΜΛ** (τρισωμία 8 κλπ.)
- ❖ **Πολλαπλές ή σύνθετες ανωμαλίες** συνδέονται με υψηλού κινδύνου σύνδρομα ( **RAEB 1,2**)



# Έλλειψη των μακρών σκελών του χρωμ. 5

---



# Κυτταρογενετικές ανωμαλίες στα ΜΔΣ

Ανωμαλία

Συχνότητα

## Πρωτοπαθή ΜΔΣ

-5 / del(5q)	10%
+8	10-15%
-7 / del(7q)	5-10%
-Y	10%
17p-	5%
del(20q)	3%
t(11q23)	5-6%
Σύνθετες ανωμαλίες	10-20%
XMMΔ t(5;12)(q33;p12)	< 1%

## Δευτεροπαθή ΜΔΣ

-5 / del(5q) ]	90%
-7 / del(7q) ]	
+8	10%
t(11q23)	3%
Σύνθετες ανωμαλίες	90%

## Ταξινόμηση κατά WHO - 2001 (1)

<b>Σύνδρομο</b>	<b>Περιφερικό αίμα</b>	<b>Μυελός</b>
<b>Ανθεκτική αναιμία (RA)</b>	Αναιμία – βλάστες <1%	Δυσπλασία ερυθράς σειράς βλάστες < 5% σιδηροβλάστες <15%
<b>Ανθεκτική αναιμία με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες (RARS)</b>	Αναιμία – βλάστες <1%	Δυσπλασία ερυθράς σειράς βλάστες < 5% σιδηροβλάστες >15%
<b>Ανθεκτική κυτταροπενία με πολυγραμμική δυσπλα- σία με ή χωρίς δακτυλιο- Ειδείς σιδηρ.(RCMD±RS)</b>	Κυτταροπενίες (2-3) βλάστες <1%, όχι Auer μονοκύτταρα <1x10 <sup>9</sup> /L	Δυσπλασία σε >10% 2-3σειρών, βλάστες <5% σιδηροβλάστες < ή >15% όχι Auer



## Ταξινόμηση κατά WHO – 2001 (2)

Σύνδρομο	Περιφερικό αίμα	Μυελός
<b>Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών -1 (RAEB-1)</b>	Κυτταροπενίες (2-3) βλάστες <5%, όχι Auer μονοκύτταρα <1x10 <sup>9</sup> /L	Δυσπλασία 1-3σειρών βλάστες 5-10% όχι Auer
<b>Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών -2 (RAEB-2)</b>	Κυτταροπενίες (2-3) βλάστες 5-20%, Auer± μονοκύτταρα <1x10 <sup>9</sup> /L	Δυσπλασία 1-3σειρών βλάστες 10-20% Auer ±
<b>Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο αταξινόμητο (MDS-U )</b>	Κυτταροπενίες βλάστες <1% όχι Auer	Μονογραμ. δυσπλασία βλάστες < 5% όχι Auer
<b>Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο με μεμονωμένη del(5q)</b>	Αναιμία AMT κ.φ ή ↑ βλάστες <1%	ΜΚΚ κφ↑ με υπολοβίωση πυρήνων, βλάστες <5% όχι Auer, καρυότ. <b>del5q</b>

## Διεθνές προγνωστικό σύστημα (**IPSS**, *Greenberg et al. 1997*)

Βαθμός	Βλάστες μυελού	Καρυότυπος	Κυτταροπενίες <i>(Hb&lt;10gr/dl AMT&lt;100.000/μl, ουδετ &lt;1800/μl)</i>
0	<5%	Ευνοϊκός	0-1
0.5	5-10%	Ενδιάμεσος	2-3
1	-	Δυσμενής	
1.5	11-20%		
2	21-30%		

**Καρυότυπος:** **ευνοϊκός:** φυσιολογικός, -Y, del5q, del20q  
**δυσμενής:** πολλαπλές (>2) ανωμαλίες ή ανωμαλίες του χρωμοσώματος 7  
**ενδιάμεσος:** όλες οι άλλες ανωμαλίες

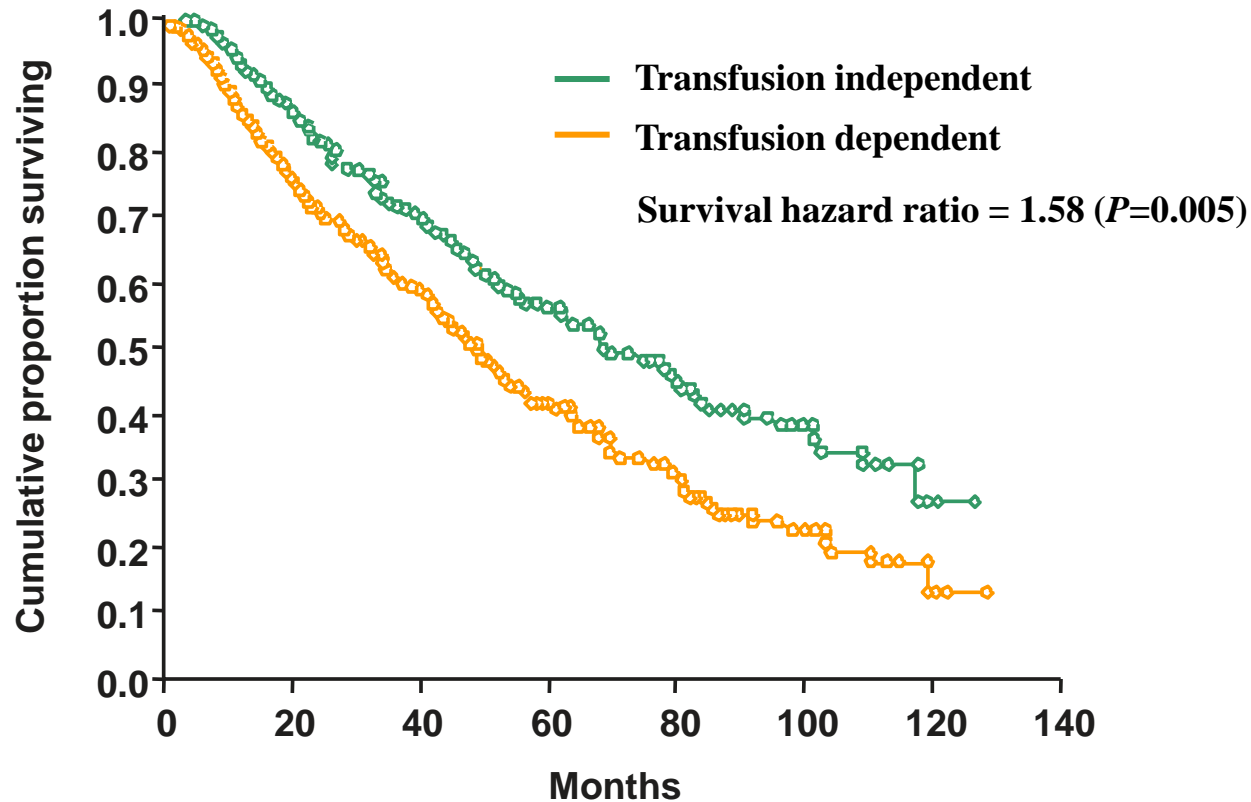
# Θεραπευτική αντιμετώπιση I.

## Βασικός κορμός της αγωγής

---

- Υποστηρικτική αγωγή
  - Μεταγγίσεις ερυθροκυττάρων ή / και αιμοπεταλίων
  - Αντιμετώπιση λοιμώξεων
  - Προφύλαξη κοινών και ευκαιριακών λοιμώξεων
  - Ρύθμιση παράλληλα λαμβανόμενης αγωγής
  - Αποτροπή υπερφόρτωσης με σίδηρο
- Αυξητικοί αιμοποιητικοί παράγοντες
  - Ερυθροποιητίνη, Νεότεροι ερυθροποιητικοί παράγοντες
  - Αυξητικός παράγων κοκκιοκυττάρων (G-CSF)
  - Θρομβοποιητικοί παράγοντες
    - Ρομιπλοστίμη
    - Eltrombomag

# Η εξάρτηση από μεταγγίσεις επηρεάζει σημαντικά την επιβίωση των ασθενών με ΜΔΣ



Η αυξημένη θνησιμότητα που σχετίζεται με την εξάρτηση από μεταγγίσεις πιθανότατα οφείλεται στην επιδείνωση της μη αποδοτικής αιμοποίησης και τον αυξημένο κίνδυνο εκτροπής σε λευχαιμία

# Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα: Άξονες της Θεραπείας

- ➔ Σε συμπτωματικούς ασθενείς με αναιμία => **Epo ± G-CSF** μπορεί να οδηγήσει σε **ανταπόκριση περίπου 30-40%** των ασθενών
- ➔ Ασθενείς με **Del(5q)** με ή χωρίς περίσσεια βλαστών συχνά ανταποκρίνονται στην θεραπεία με **λεναλιδομίδη** σε ποσοστό 30-70%
- ➔ Ασθενείς με **υποπλαστικό μυελό, τρισωμία 8, κλώνο PNH, και ανοσολογικές διαταραχές** έχουν αυξημένη πιθανότητα ανταπόκρισης σε **ανοσοκατασταλτική θεραπεία** (Cy-A, ATG, anti-TNFα)
- ➔ Ασθενείς με **περίσσεια βλαστών** ή IPSS >1 μπορεί να ανταποκριθούν καλά στην θεραπεία με **απομεθυλιωτικούς του DNA παράγοντες** (αζακυτιδίνη, δεσιταμπίνη) ± **αναστολείς αποακετυλάσης ιστόνης**
- ➔ Ασθενείς που **μεταγγίζονται τακτικά** ή που έχουν υπερφόρτωση σε σίδηρο θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία **αποσιδήρωσης**

# Υποβοήθηση της ερυθροποίησης

- ◆ Ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη (rh-Epo)  
40000 – 100000 IU / εβδομάδα υποδορίως
- ◆ Διάρκεια θεραπείας τουλάχιστον 10 εβδομάδες
- ◆ Επί μη ανταπόκρισης δυνατότητα επίτευξης με διπλασιασμό της δόσης Epo ή προσθήκη G-CSF (συνεργική δράση)
- ◆ Ποσοστά ανταπόκρισης
  - Πλήρης 25-35%
  - Μερική 10-20%
  - Συνολική 35-55%
- ◆ Διάρκεια ανταπόκρισης 6-60 μήνες
- ◆ Αντίληψη του κόστους της θεραπείας

# Θεραπευτική αντιμετώπιση II.

## Θεραπεία αλλαγής της βιολογίας της νόσου

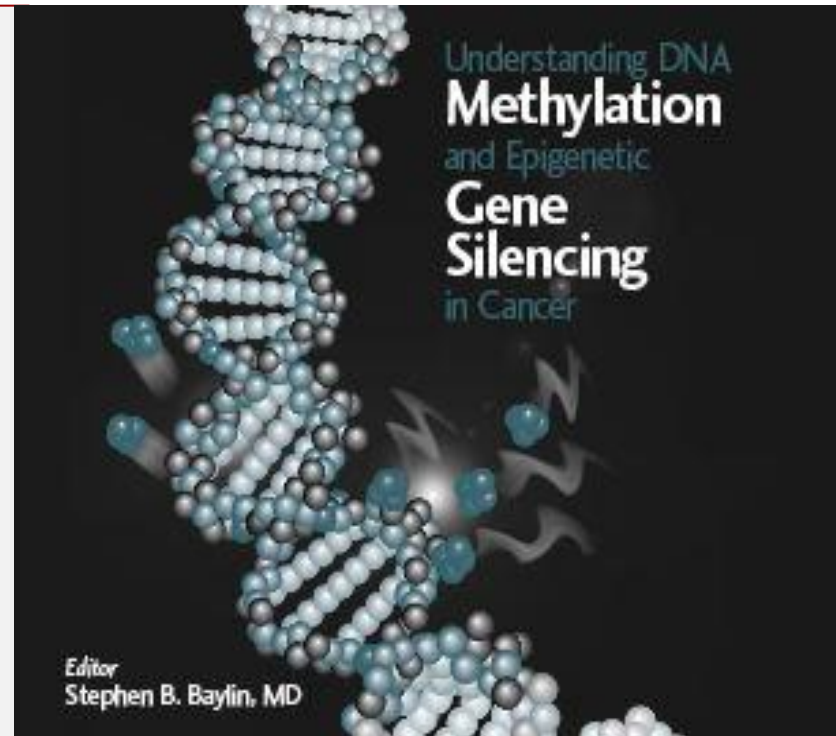
---

- Τροποποίηση του μικροπεριβάλλοντος του μυελού
  - Θαλιδομίδη, λεναλιδομίδη, πομαλιδομίδη, plerixafor
- Ανοσοκατασταλτική / Ανοσοτροποποιητική αγωγή
  - Κυκλοσπορίνη, κορτικοειδή, ATG, ραπαμυκίνη, αντι-TNFα
- Επιγενετική τροποποίηση / Επαγωγή διαφοροποίησης
  - Αζακυτιδίνη, Δεσιταμπίνη
  - Βαλπροϊκό οξύ, Ρομιδεψίνη, Βορινοστάτη, Εντινοστάτη
- Αναστολή μηνυμάτων επιβίωσης και κυτταρικού πολ/σμού
  - Αναστολείς πρωτεασώματος
  - Αναστολείς μεταγραφικών παραγόντων
  - Αναστολείς ενδοκυττάρων κινασών
  - Αναστολείς bcl-2
- Αναστολή εξέλιξης σε οξεία λευχαιμία
  - Αντιοξειδωτικοί παράγοντες
- Αναστροφή πολυαντοχής στην χημειοθεραπεία

# Υπερμεθυλίωση DNA σε ΜΔΣ και ΟΜΛ

## Μεθυλωμένα γονίδια

- ❖ Αναστολέας p15cdc, p21, CDH1, CDH13, RIC, RARβ, CALC1, p53, HIC1 κλπ.
- ❖ Μηχανισμός: **Αυξημένη έκφραση DNA-μεθυλτρανσφεράσης =>**
- ❖ Συνεκτική δομή νουκλεοσώματος =>
- ❖ Αδυναμία πρόσβασης των μεταγραφικών παραγόντων =>
- ❖ Αποσιώπηση γονιδίων διαφοροποίησης, αναστολής εξέλιξης του κυτταρικού κύκλου και ενεργοποίησης της απόπτωσης =>
- ❖ **Λευχαιμικός φαινότυπος**







# Θεραπευτική αντιμετώπιση III.

## Θεραπεία περιορισμού της νόσου

---

### ⇒ Θεραπεία συρρίκνωσης του κλώνου

#### ■ Μονοχημειοθεραπεία

- Υδροξουρία, ετοποσίδη
- Χαμηλές δόσεις αρασιτίνης υποδορίως ή ενδοφλεβίως
- Μερκαπτοπουρίνη, θειογουανίνη, μελφαλάνη

#### ■ Συνδυασμένη χημειοθεραπεία

- Χημειοθεραπεία τύπου οξείας λευχαιμίας
- Συνδυασμός χημειοθεραπείας – αναστολής επιγενετικής τροποποίησης

### ⇒ Θεραπεία εκρίζωσης του κλώνου

#### ■ Αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων

- Με συμβατικό – μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας
- Με σχήμα προετοιμασίας χαμηλής έντασης