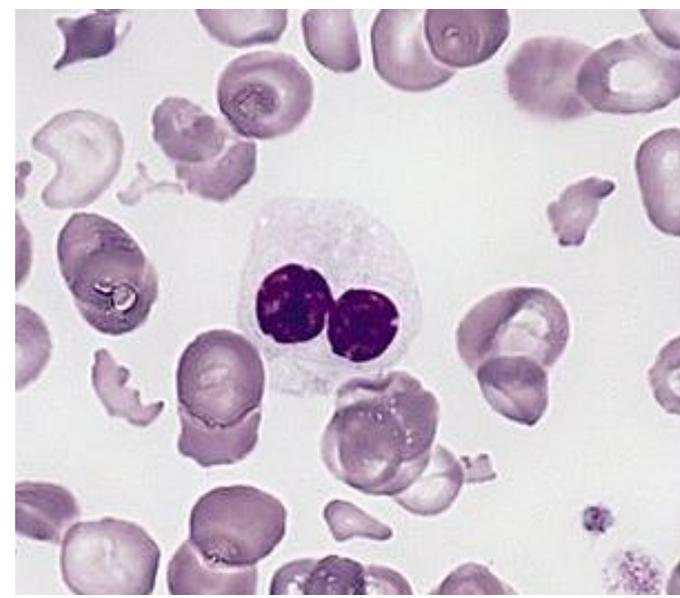


ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

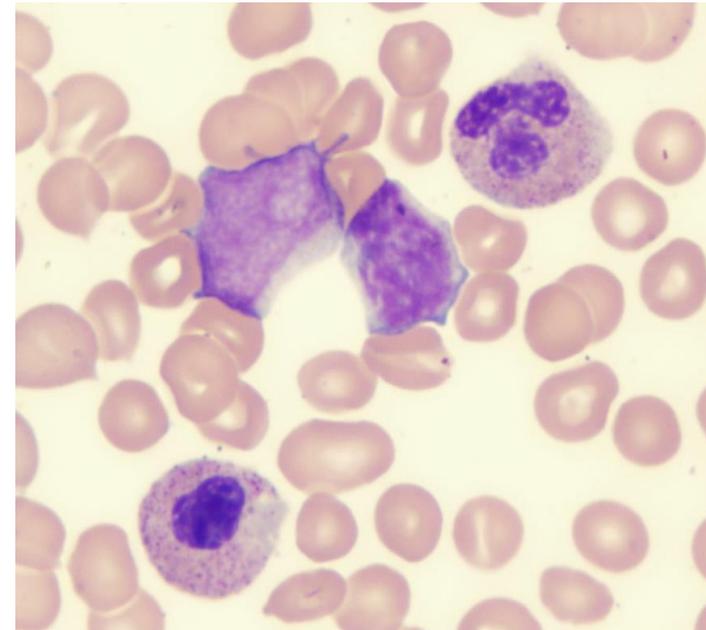


Απαρτιωμένη διδασκαλία
στην Αιματολογία

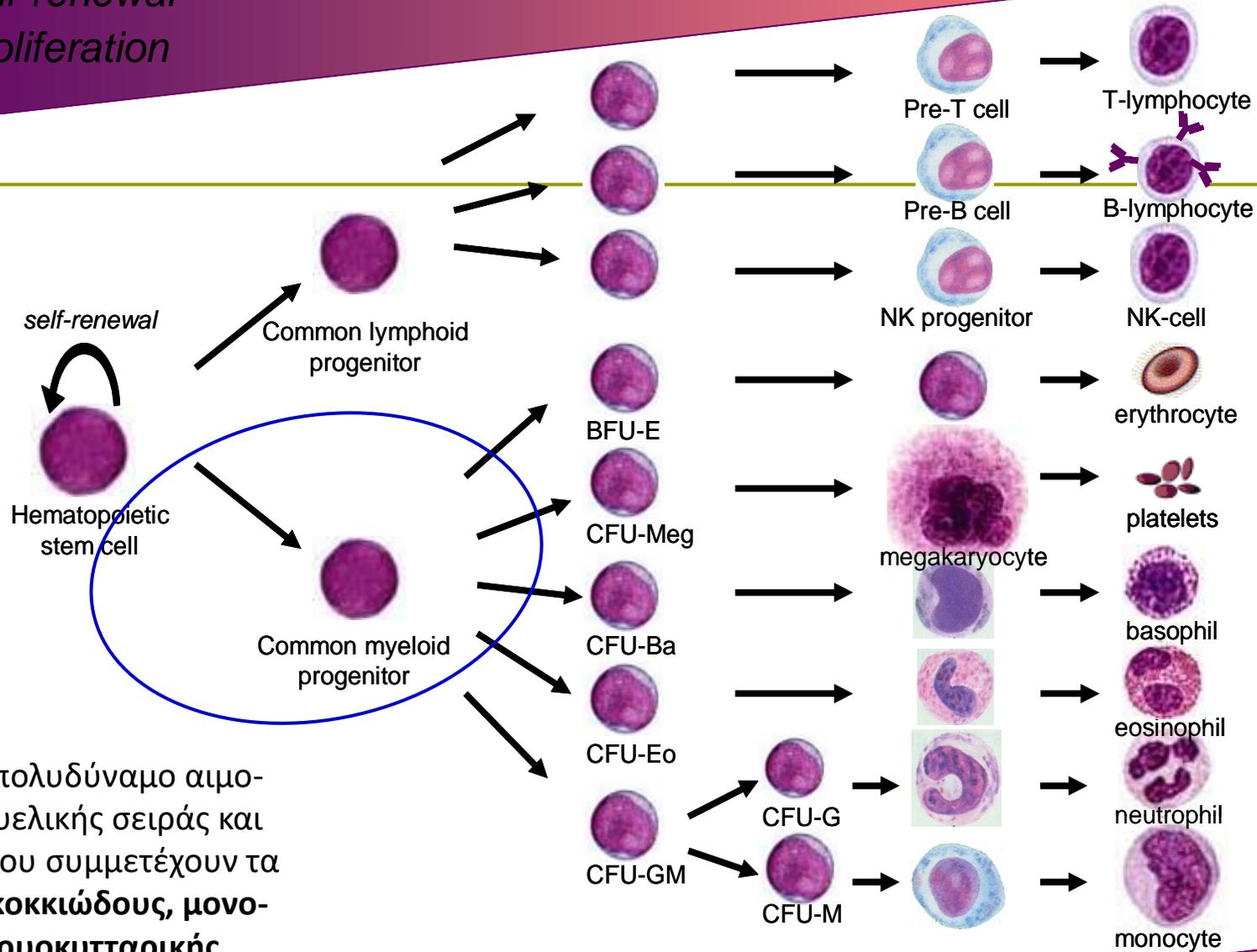
Ορισμός ΜΔΣ: Ομάδα κλωνικών νεοπλασματικών διαταραχών του πολυδύναμου αιμοποιητικού κυττάρου

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

- Μη αποδοτική αιμοποίηση / αυξημένος ρυθμός απόπτωσης
- Κυτταροπενίες στο περιφερικό αίμα
- Μορφολογική δυσπλασία μίας ή περισσότερων σειρών
- Ποικίλο ποσοστό βλαστών στον μυελό
- Αρκετές μεταλλάξεις σε καθοριστικά γονίδια που ρυθμίζουν την ωρίμανση και διαφοροποίηση των αιμοπ. κυττάρων
- Κυτταρογενετικές ανωμαλίες σε σημαντικό ποσοστό
- Ποικίλες ανοσολογικές διαταραχές
- Ποικίλη πρόγνωση
- Συχνότερη εξέλιξη σε οξεία λευχαιμία



*self-renewal
proliferation*

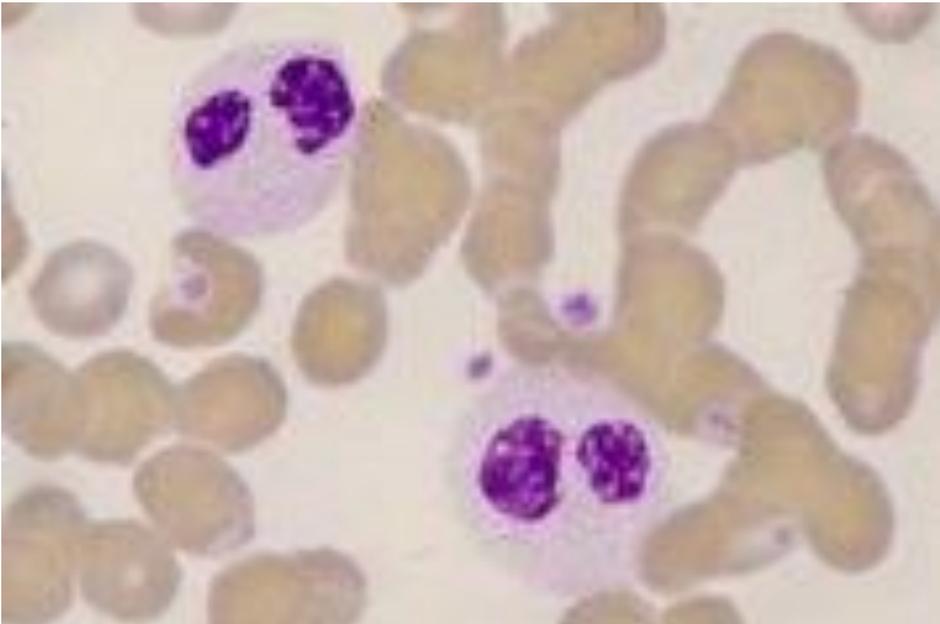


Γενετική βλάβη σε ένα πολυδύναμο αιμοποιητικό κύτταρο της μυελικής σειράς και δημιουργία κλώνου, όπου συμμετέχουν τα κύτταρα της **ερυθράς, κοκκιώδους, μονοκυτταρικής και μεγακαρυοκυτταρικής** σειράς, σπάνια συμμετέχουν και τα Β-λεμφοκύτταρα και ουδέποτε τα Τ-λεμφοκύτταρα

*commitment
differentiation*

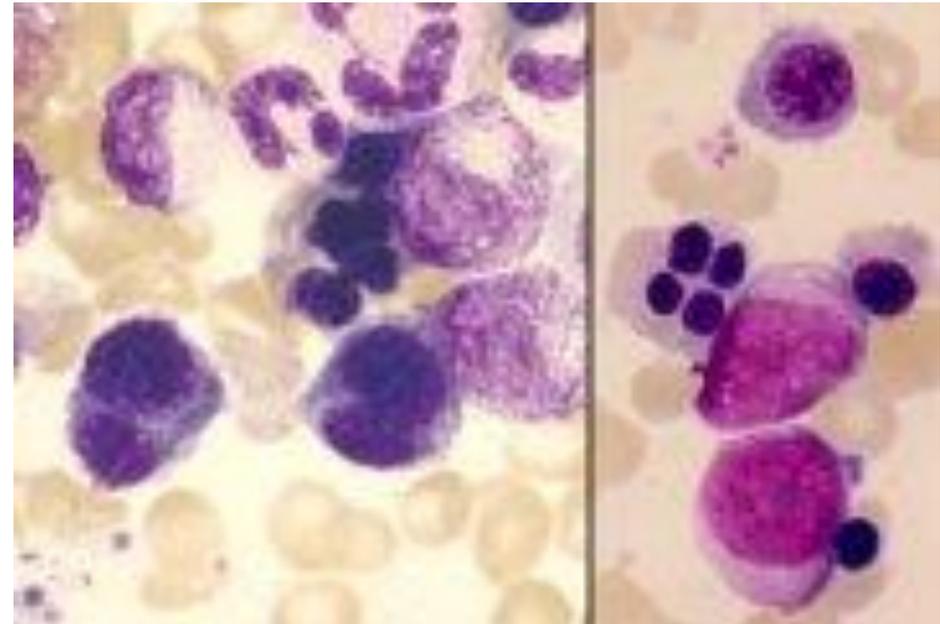
Πρωτοπαθή (de novo)

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



Δευτεροπαθή

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

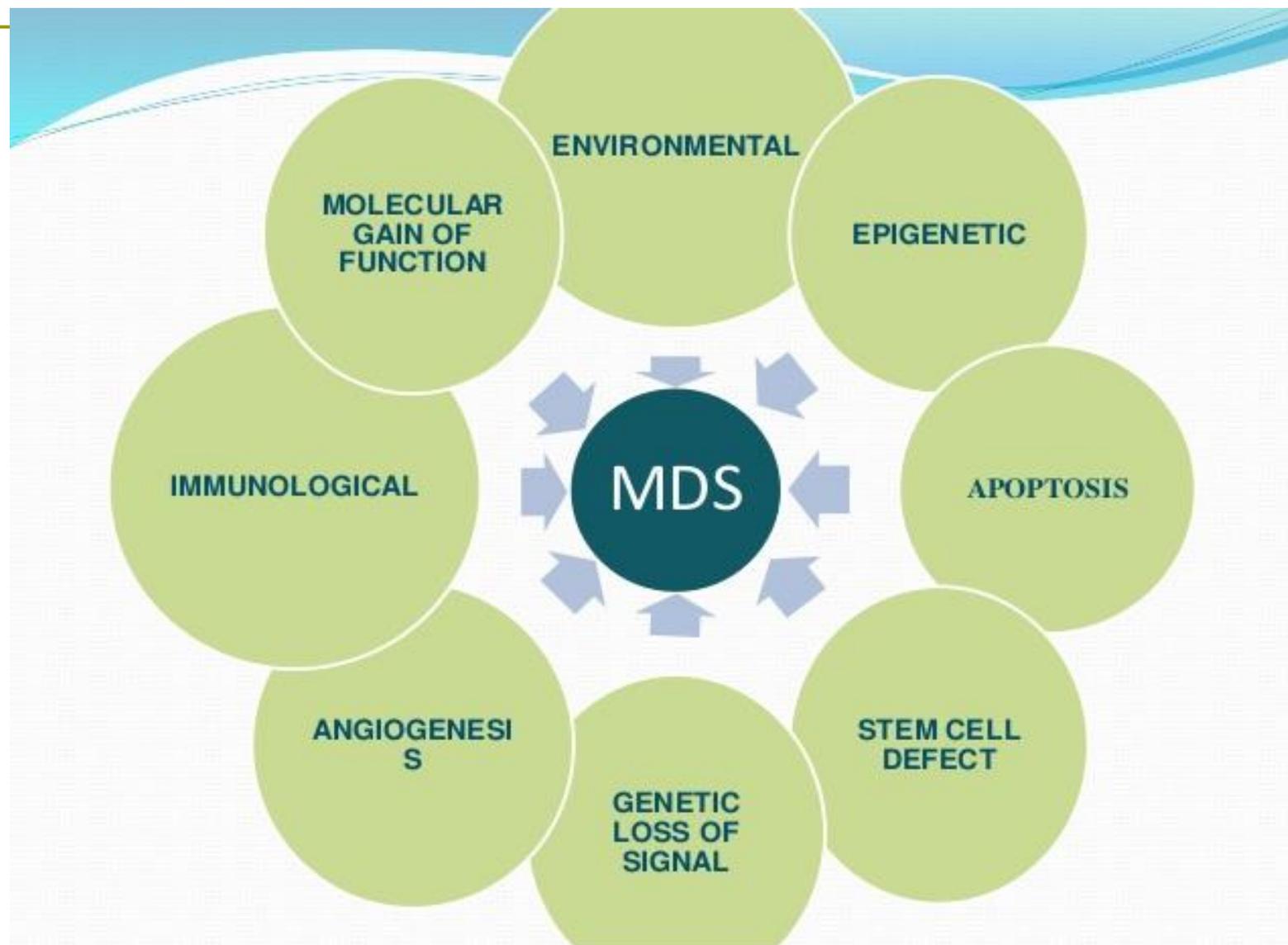


Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα

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



Παθογένεια ΜΔΣ περιγραφικά

- ❖ **Γενετική βλάβη** σε ένα αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο του μυελού, λόγω διαταραχής ενδογενών κυτταρικών μηχανισμών ή και εξωγενών (φαρμάκων, ακτινοβολίας)
- ❖ **Ανοσολογική αντίδραση** με δημιουργία προαποπτωτικού περιβάλλοντος και προσπάθεια εξάλειψης των διαταραγμένων κυττάρων (μακροφάγα, T- NK-, και δενδριτικά κύτταρα)
- ❖ Δημιουργία **προ-αποπτωτικού περιβάλλοντος** στον μυελό, και **λόγω** ενδογενούς διαταραχής π.χ. **μεταλλάξεων μιτοχονδριακού DNA**, που καθιστούν το κύτταρο ευαίσθητο στο οξειδωτικό stress.
- ❖ **Επιπρόσθετες διαδοχικές βλάβες του γενετικού υλικού**, λόγω του φλεγμονώδους προ-αποπτωτικού μυελικού περιβάλλοντος => πλεονέκτημα ανάπτυξης των γενετικά διαταραγμένων κυττάρων => δημιουργίας κλωνικού πληθυσμού.
- ❖ **Διαφυγή του κλώνου από την ανοσολογική αντίδραση** και 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 υποκλώνο με πλεονέκτημα ανάπτυξης και η νόσος μεταπίπτει σε **οξεία λευχαιμία**

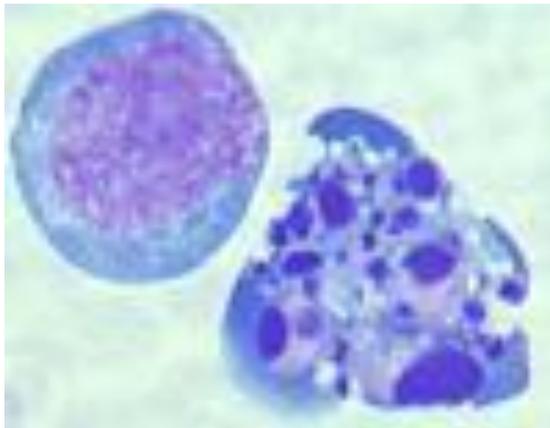
Ο ρόλος της απόπτωσης στην παθογένεια των ΜΔΣ

Ενδοκυτταρικά – εξωκυτταρικά ερεθίσματα σηματοδότησης έναρξης απόπτωσης

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

Αποπτωτική διαδικασία

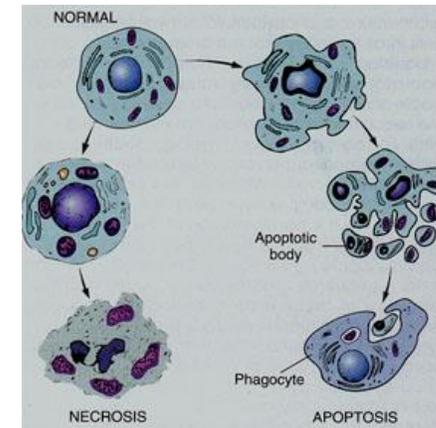
Μορφολογικές
μεταβολές



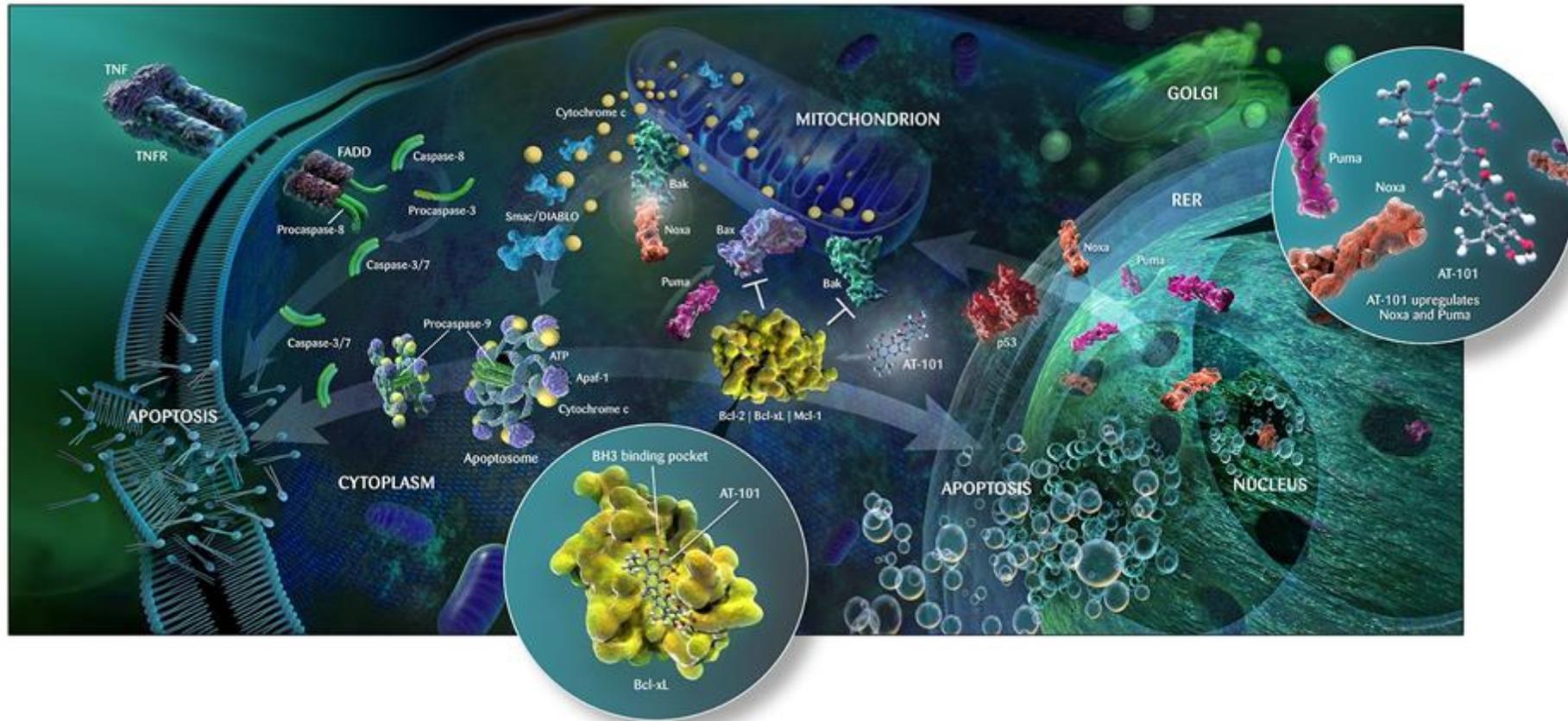
Κατάτμηση
DNA

Πρωτεόλυση

Μεταβολές κυττα-
ρικής μεμβράνης



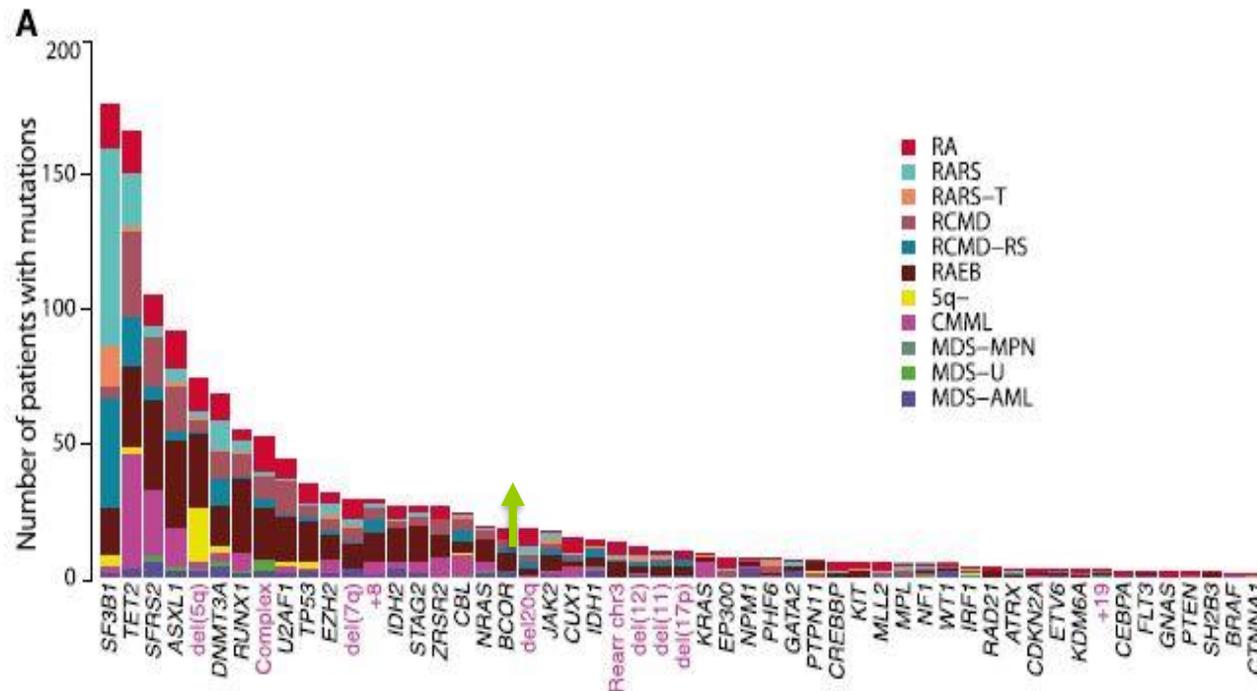
The “protective” role of apoptosis in cancer



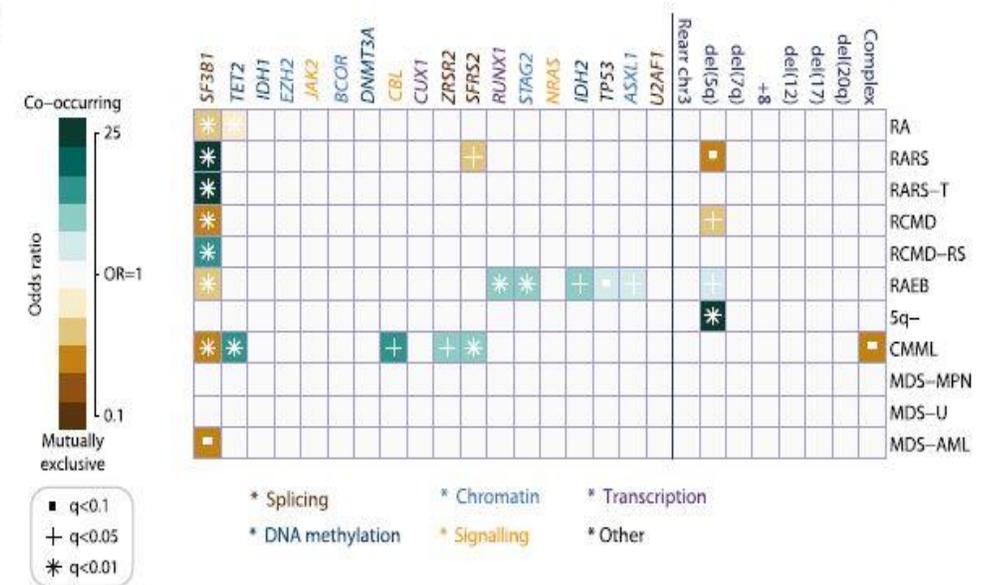
- Apoptosis is a defensive mechanism against tumor growth
- It can be triggered by either extrinsic or intrinsic signals
- To be initiated, a mandatory prerequisite is the adequacy of various sensor mechanisms
- **Tumor cells may inactivate these mechanisms to evade apoptosis and survive**

Μεταλλάξεις του SF3B1 και δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες

- Splicing Factor 3b1 – 24%, SFRS2
 - TET2 (μεταβολίζει τη μεθυλκυτοσίνη) -23%
- Μόνο **4 γονίδια** βρέθηκαν σε >10% των ασθενών
 3 βρέθηκαν σε 5-10% των ασθενών
36 βρέθηκαν σε < 5% των ασθενών



C



Συσχέτιση SF3B1 με RARS, RARS-T

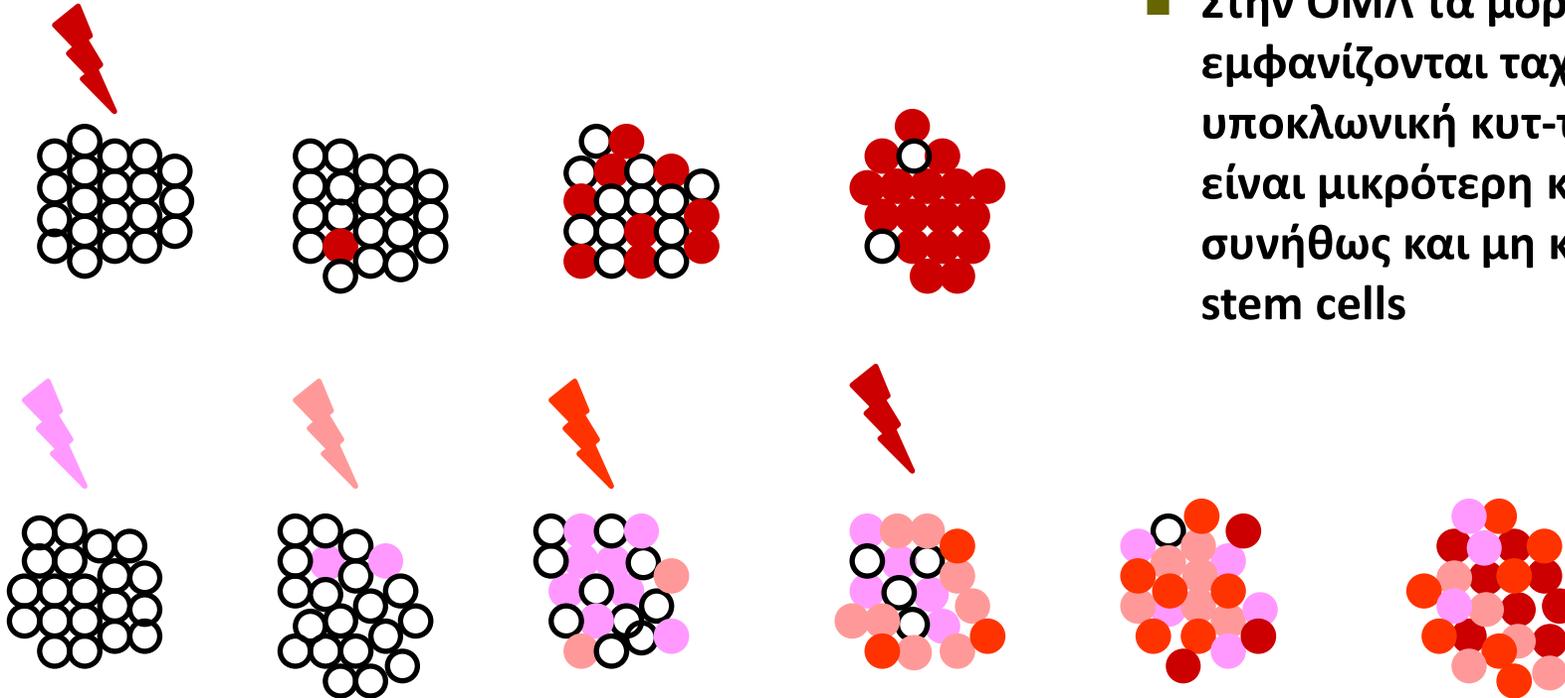
Παθогένεια ΜΔΣ

Διαταραχές του spliceosome και αναστολή διαφοροποίησης



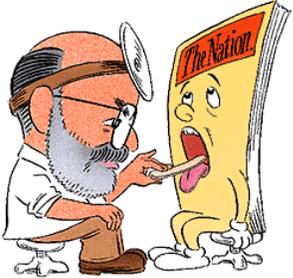
RNA Splicing.mp4

Παθογενετικές διαφορές μεταξύ μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων και οξείας μυελογενούς λευχαιμίας



- Στην ΟΜΛ τα μοριακά γεγονότα εμφανίζονται ταχέως ή απότομα, η υποκλωνική κυτ-ταρική 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



- Αναιμία ± άλλες κυτταροπενίες
- Εμφάνιση /επιβάρυνση προϋπάρχουσας καρδιακής ανεπάρκειας
- Λοιμώξεις (10% των ασθενών 1η εκδήλωση)
- Αιμορραγικές εκδηλώσεις
- Κλινικές εκδηλώσεις ενδεικτικές ανοσολ. διαταραχών
- Φλεγμονώδη νοσήματα
- Αυτοάνοσες εκδηλώσεις - αγγειίτιδες

ΜΔΣ παιδικής ηλικίας

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

Δεν υπάρχουν ειδικά συμπτώματα και φυσικά σημεία

Φυσική εξέταση: συνήθως απουσία κλινικών ευρημάτων

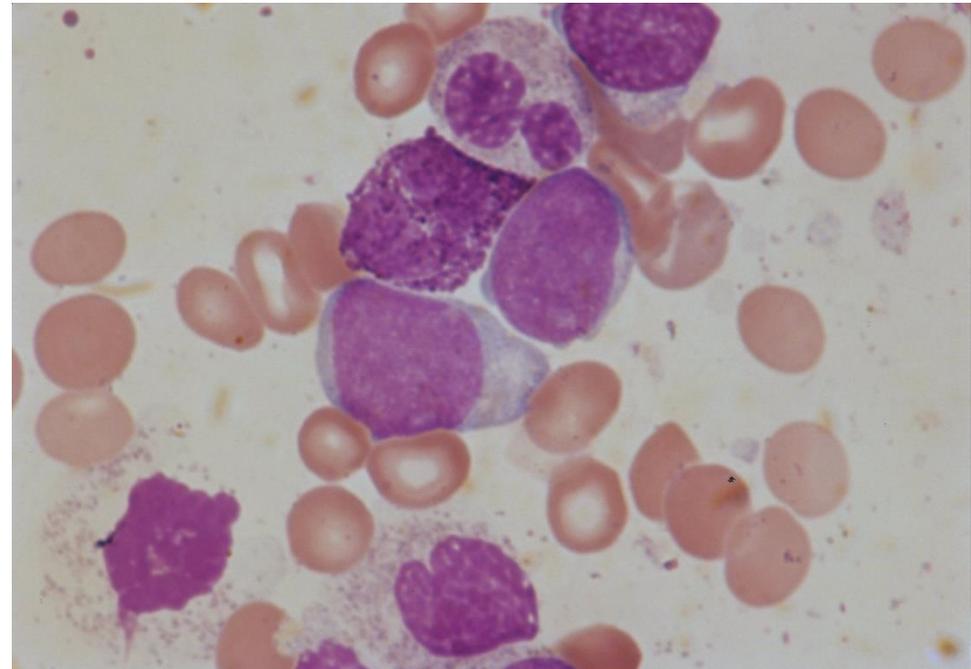
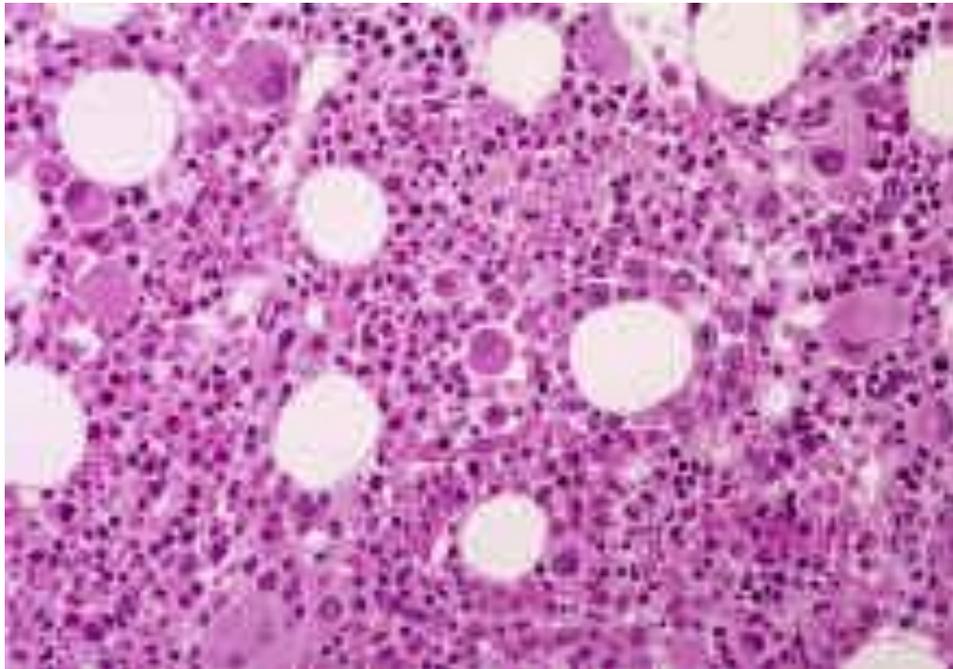
Συχνότερα ωχρότητα δέρματος, επιβάρυνση καρδιακής λειτουργίας, δύσπνοια στην κόπωση, αιμορραγικές εκδηλώσεις

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



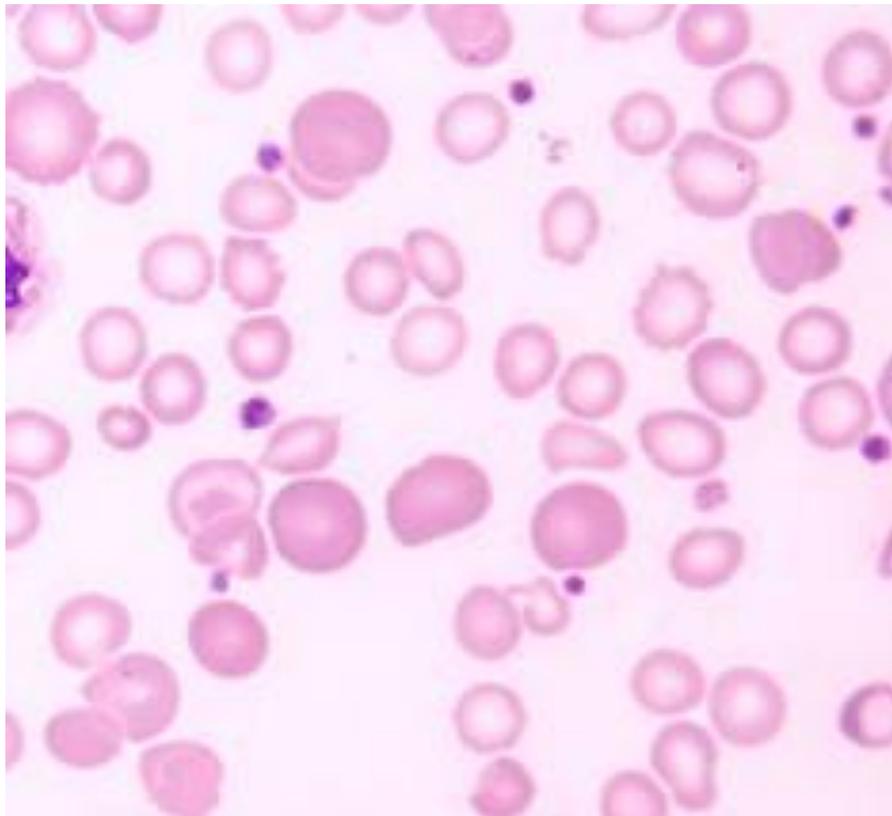
Πώς τίθεται η διάγνωση ενός ΜΔΣ?

- 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.

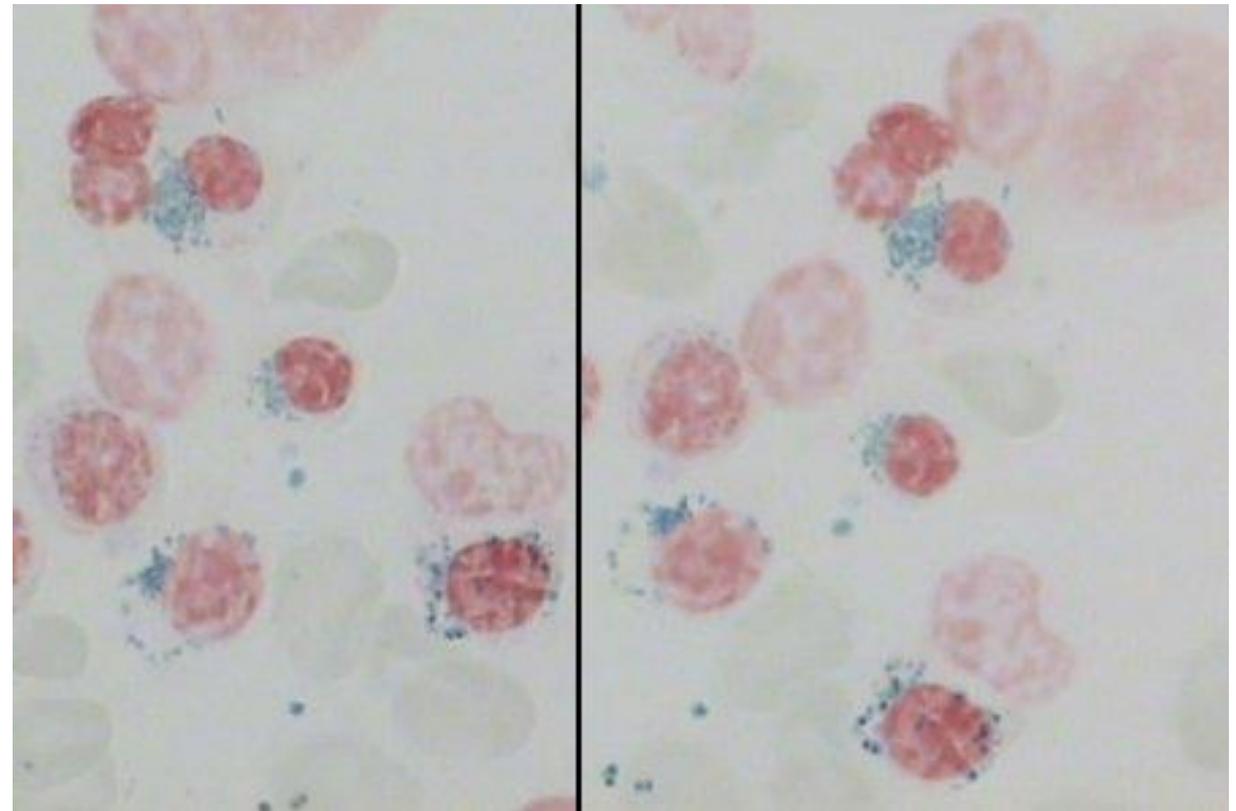


Ανθεκτική αναιμία με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες

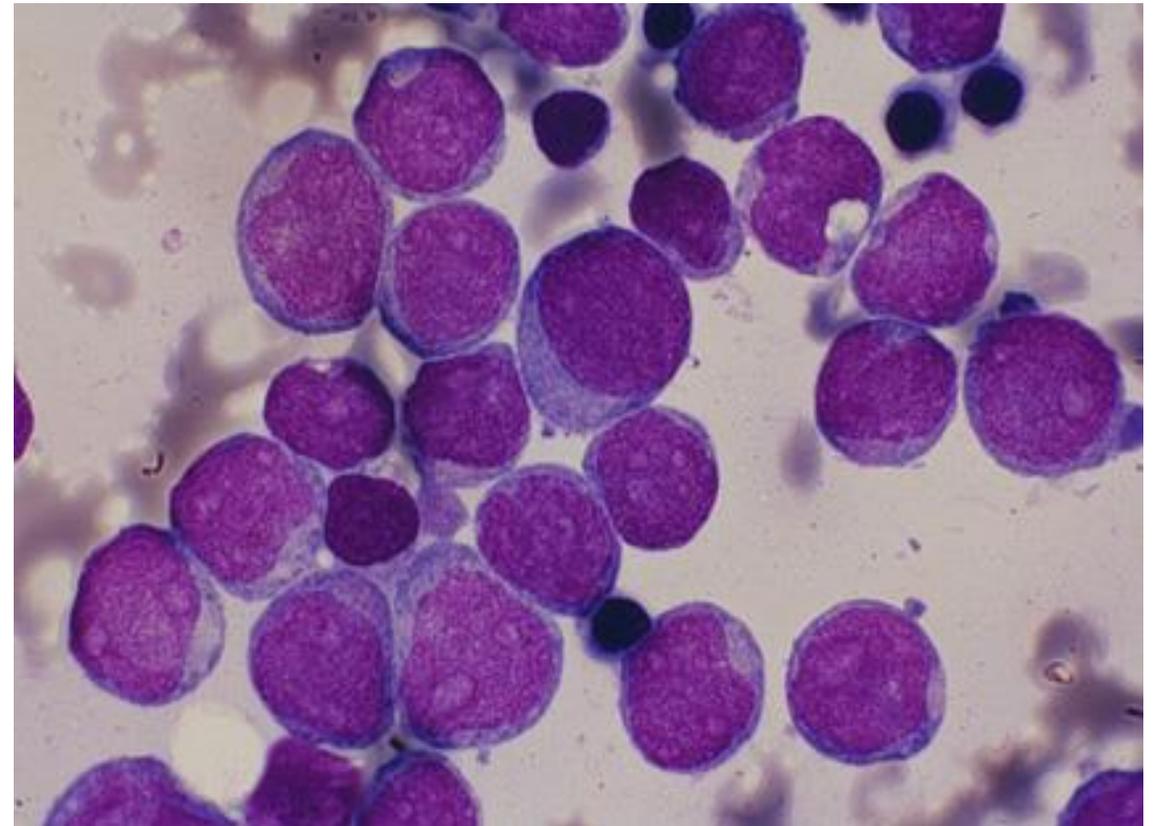
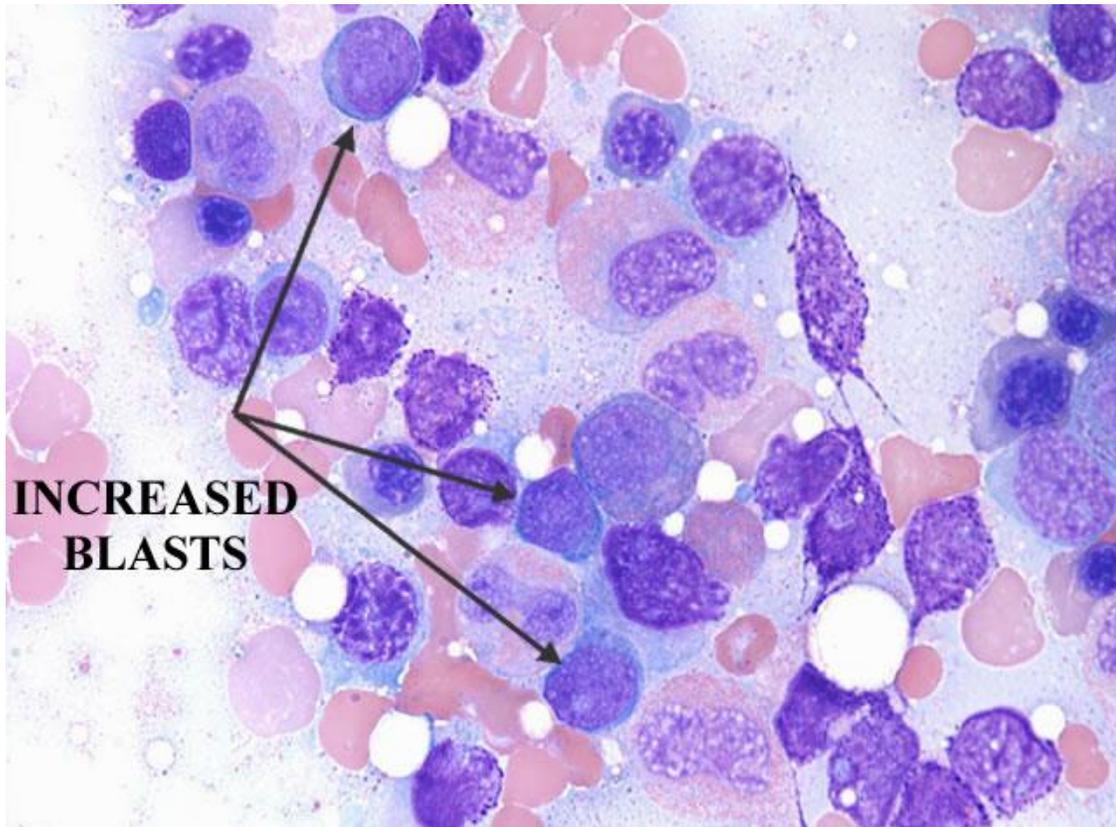
Δίμορφος πληθυσμός
ερυθρών περιφερικού αίματος



Δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες
μυελού

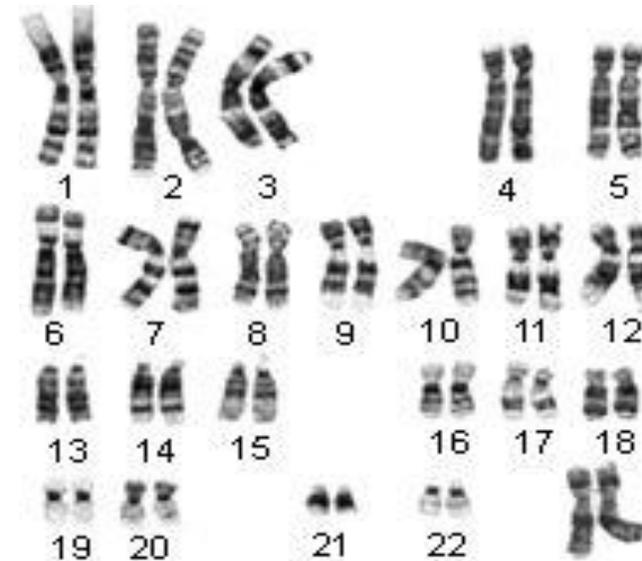
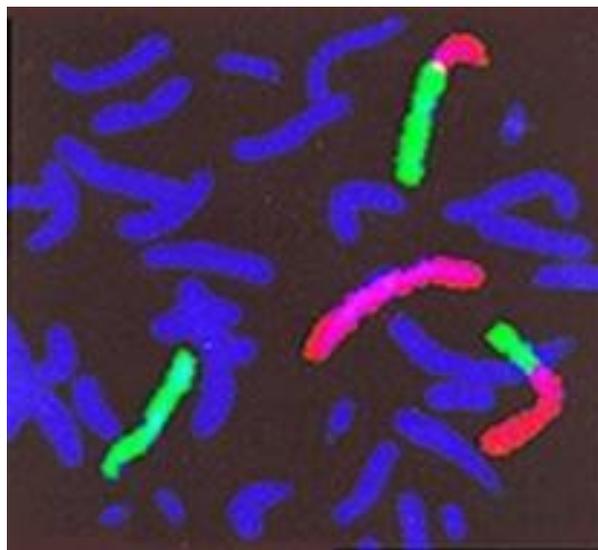


Ευρήματα μυελού σε ΜΔΣ και ΟΜΛ

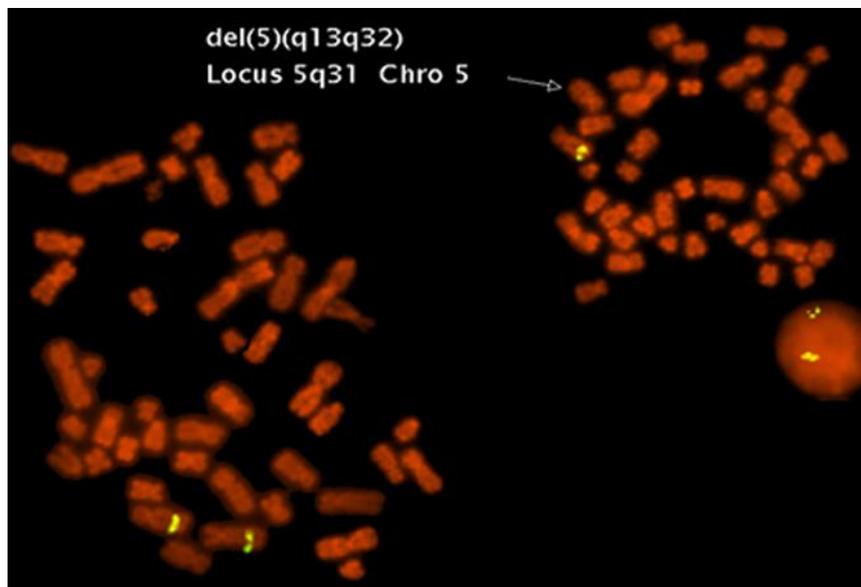
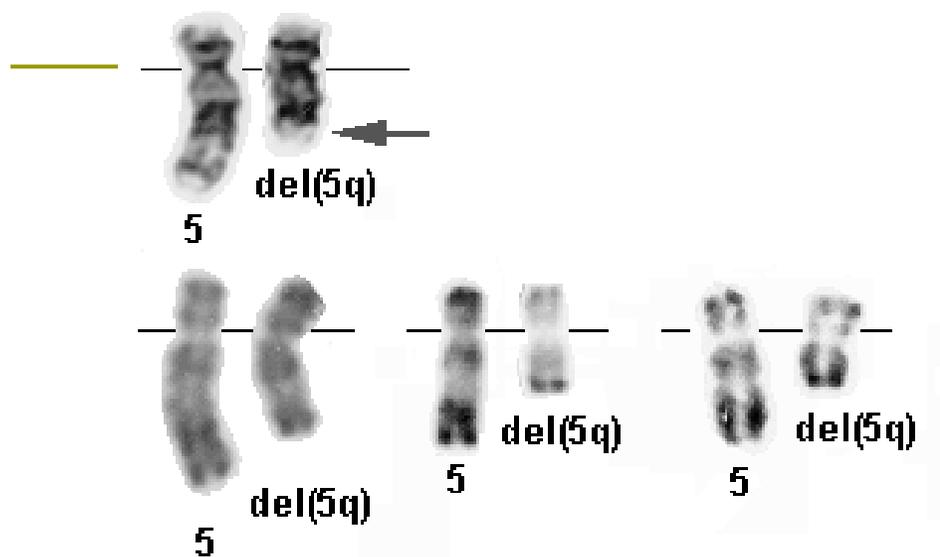


Κυτταρογενετικές ανωμαλίες στα ΜΔΣ

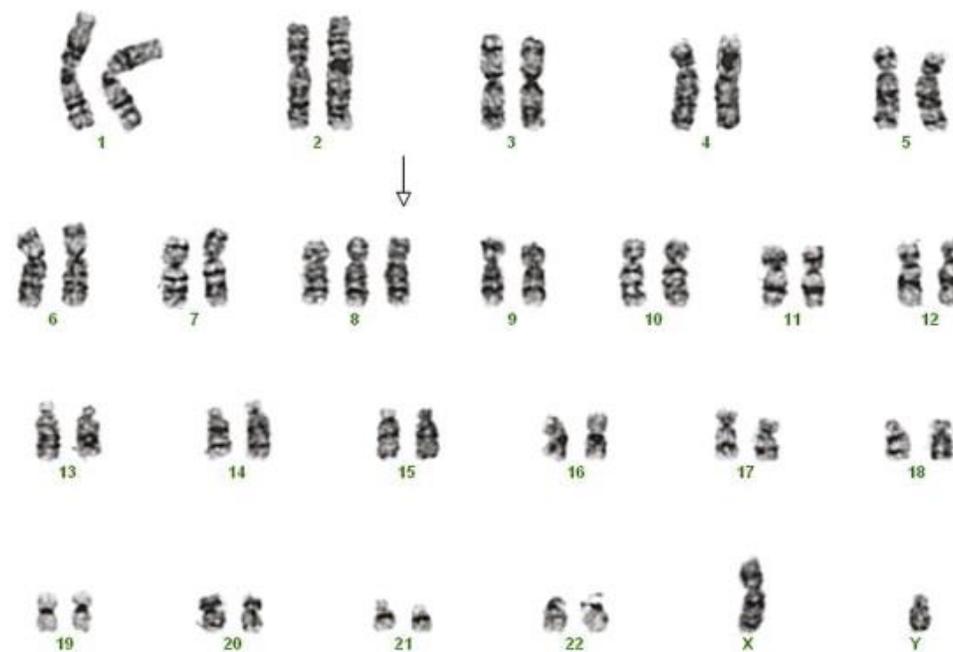
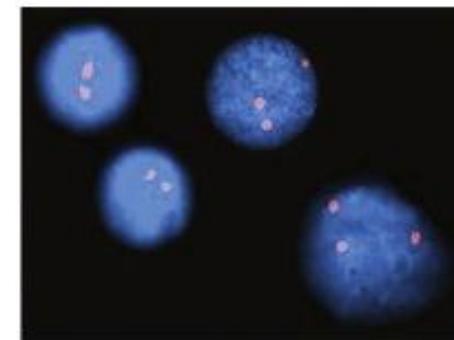
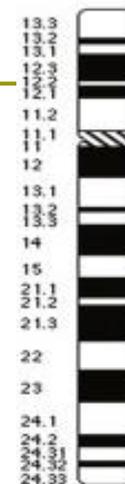
- ❖ Ανευρίσκονται στο **40-60%** των περιπτώσεων
- ❖ Συχνά αφορούν **απώλεια γενετικού υλικού**
- ❖ Συγκεκριμένες αναδιατάξεις που παρατηρούνται στην **ΟΜΛ**, σπάνια απαντώνται στα **ΜΔΣ** [t(8:21), t(15:17)]
- ❖ Αντίθετα ανωμαλίες που ευρίσκονται σε **ΜΔΣ** παρατηρούνται επίσης στην **ΟΜΛ** (τρισωμία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



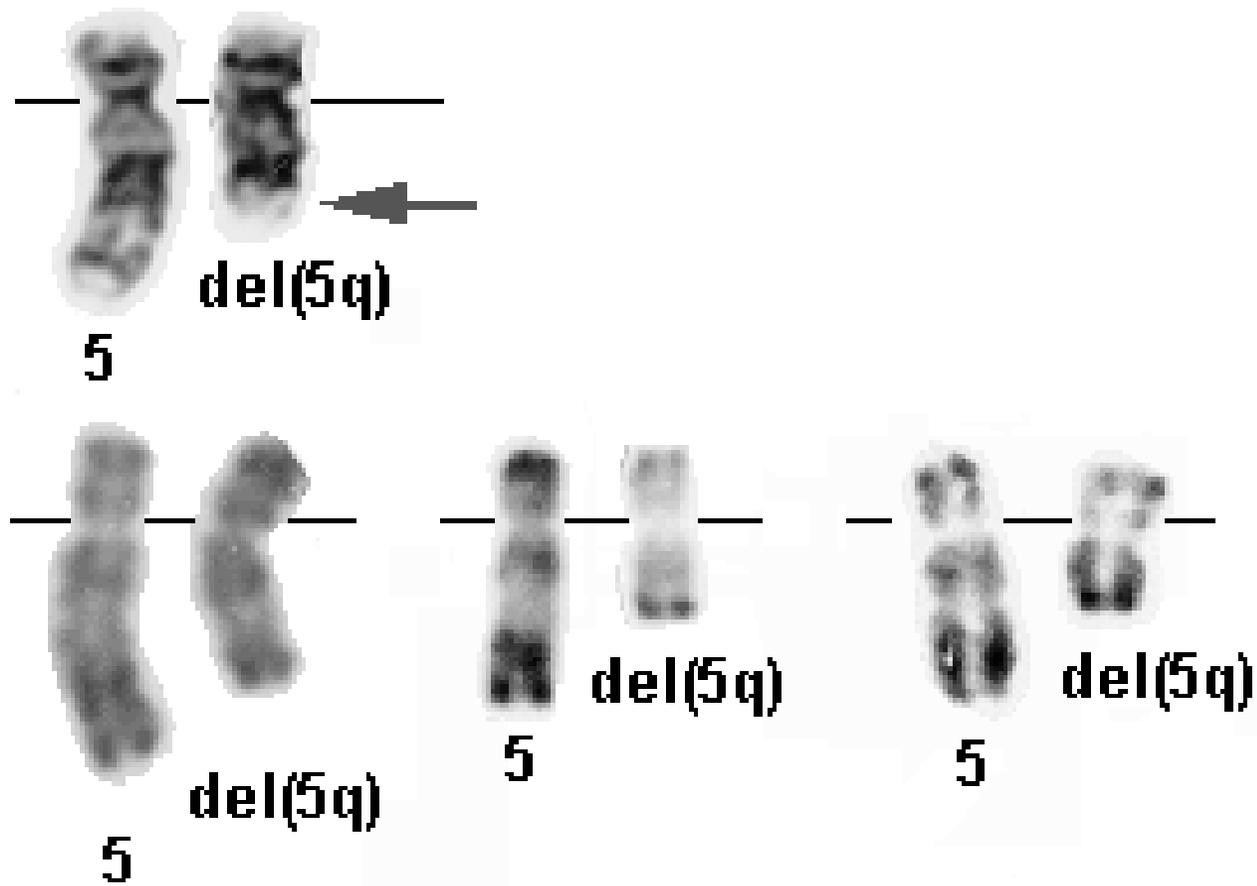
Συνηθείς κυτταρογενετικές ανωμαλίες στα ΜΔΣ



A



Έλλειψη των μακρών σκελών του χρωμ. 5



Κυτταρογενετικές ανωμαλίες στα ΜΔΣ

Ανωμαλία

Συχνότητα

Πρωτοπαθή ΜΔΣ

-5 / del(5q)

10%

+8

10%

-7 / del(7q)

7%

-Y

10%

17p-

5%

del(20q)

3%

t(11q23)

5%

Σύνθετες ανωμαλίες

10-20%

ΧΜΜΛ t(5;12)(q33;p12)

< 1%

Δευτεροπαθή ΜΔΣ

-5 / del(5q)]

90%

-7 / del(7q)]

+8

10%

t(11q23)

3%

Σύνθετες ανωμαλίες

90%

Γιατί έχουν σημασία οι κυτταρογενετικές ανωμαλίες στους ασθενείς με ΜΔΣ

- ➔ Τα συστήματα προγνωστικής κατηγοριοποίησης IPSS και IPSS-R στηρίζονται στα κυτταρογενετικά ευρήματα
- ➔ Διαπίστωση σύνθετων ανωμαλιών ή ανωμαλιών του χρωμοσώματος 7 συνδέονται με κακή πρόγνωση και δεν ανταποκρίνονται στην χημειοθεραπεία. Τέτοιοι ασθενείς θα πρέπει να μεταμοσχεύονται
- ➔ Διαπίστωση del(5q) αποτελεί συνήθως καλό προγνωστικό παράγοντα και ένδειξη χορήγησης λεναλιδομίδης
- ➔ Φυσιολογικός καρυότυπος, -Y, Del(11q) και del(20q) έχουν επίσης καλή πρόγνωση
- ➔ Ασθενείς με +8 σαν μοναδική ανωμαλία έχουν αυξημένη πιθανότητα ανταπόκρισης στην ανοσοκατασταλτική αγωγή
- ➔ Ασθενείς με ΧΜΜΛ και t(5;12) έχουν πιθανότητα ευνοϊκής ανταπόκρισης στο imatinib

Ταξινόμηση κατά WHO - 2016

MDS with single lineage dysplasia	MDS with excess blasts in transformation
MDS with ring sideroblasts	Chronic myelomonocytic leukemia (CMML-1)
MDS with multilineage dysplasia	CMML-2
MDS with excess blasts-1	Atypical chronic myeloid leukemia, <i>BCRABL1</i> negative
MDS with excess blasts-2	Chronic neutrophilic leukemia
MDS, unclassifiable	Juvenile myelomonocytic leukemia
MDS with isolated del(5q)	MDS/MPN unclassifiable
Refractory cytopenias of childhood	MDS/MPN with ring sideroblast and thrombocytosis

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

Βαθμός	Βλάστες μυελού	Καρυότυπος	Κυτταροπενίες <i>(Hb<10gr/dl AMT<100.000/μl, ουδετ <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 χρωμ. 7
ενδιάμεσος: όλες οι άλλες ανωμαλίες

Ομάδα κινδύνου	IPSS Score
Low-risk	0
Intermediate-1	0.5-1
Intermediate-2	1.5-2
High-risk	2.5-3

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

Υποστηρικτική αγωγή των ασθενών με σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας

- ◆ **Αντιμετώπιση της επιβάρυνσης των υπολοίπων οργάνων από την αναιμία και τις μεταγγίσεις**
 - Υποστήριξη καρδιακής, αναπνευστικής, ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας
- ◆ **Αντιμετώπιση της υπερφόρτωσης με σίδηρο**
 - Ενδείξεις αποσιδήρωσης, Χηλικοί παράγοντες δέσμησης Fe
- ◆ **Σωστή ενημέρωση του ασθενούς, συμμετοχή στις αποφάσεις θεραπείας**
- ◆ **Ένταξη ασθενών σε κλινικές μελέτες νέων φαρμάκων**
- ◆ **Ψυχολογική υποστήριξη**

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.

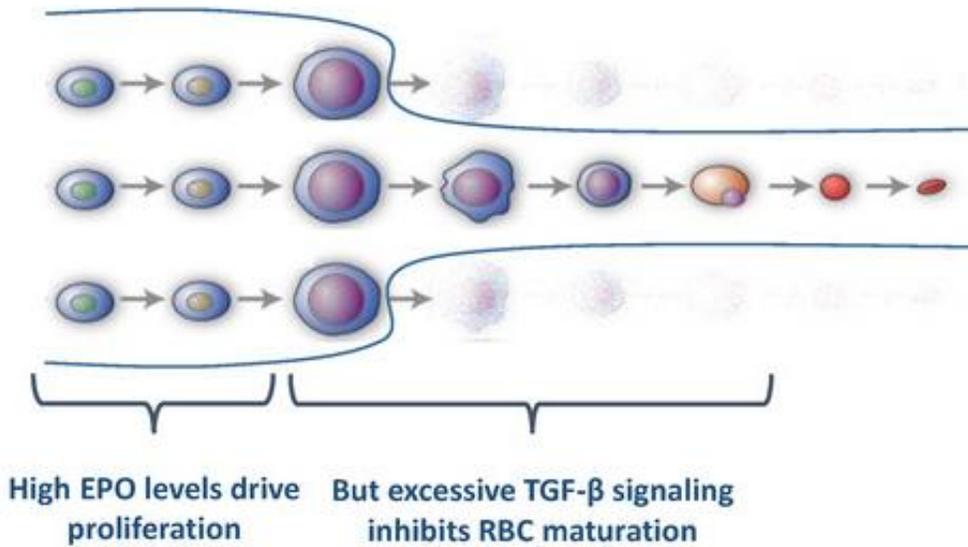
Θεραπεία αλλαγής της βιολογίας της νόσου

- Τροποποίηση του μικροπεριβάλλοντος του μυελού
 - Θαλιδομίδη, λεναλιδομίδη, πομαλιδομίδη, plerixafor
- Ανοσοκατασταλτική / Ανοσοτροποποιητική αγωγή
 - Κυκλοσπορίνη, κορτικοειδή, ATG, ραπαμυκίνη, αντι-TNFα
- Επιγενετική τροποποίηση / Επαγωγή διαφοροποίησης
 - Αζακυτιδίνη, Δεσιταμπίνη
- Αναστολή μηνυμάτων επιβίωσης και κυτταρικού πολλαπλασιασμού
 - Αναστολείς πρωτεασώματος
 - Αναστολείς μεταγραφικών παραγόντων
 - Αναστολείς ενδοκυττάρων κινασών
 - **Αναστολείς απόπτωσης (παγίδες του προσδέτη του υποδοχέα ακτιβίνης τύπου III)**
- Αναστολή εξέλιξης σε οξεία λευχαιμία
 - Αντιοξειδωτικοί παράγοντες, προαγωγείς απόπτωσης
- Αναστροφή πολυαντοχής στην χημειοθεραπεία

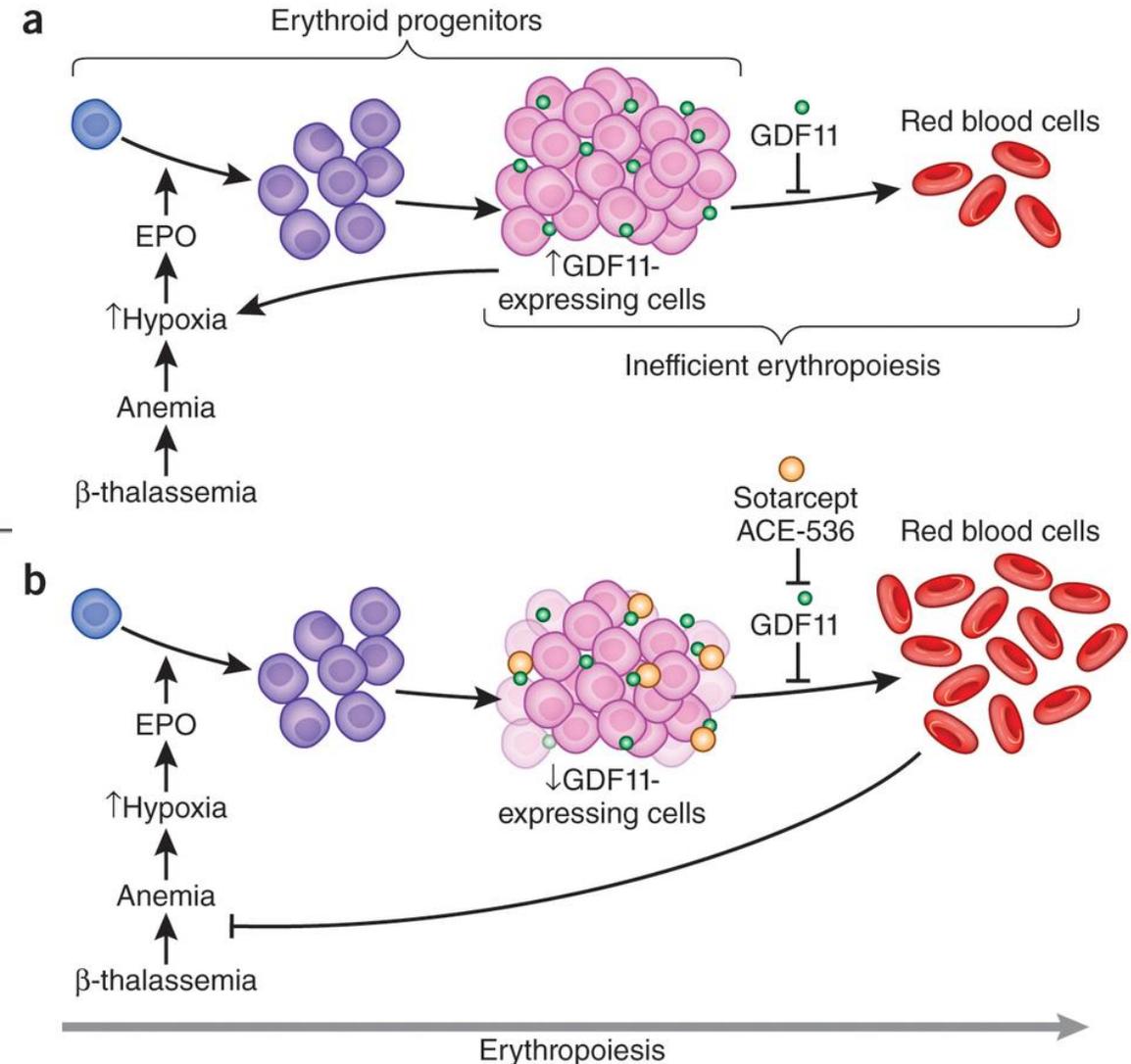
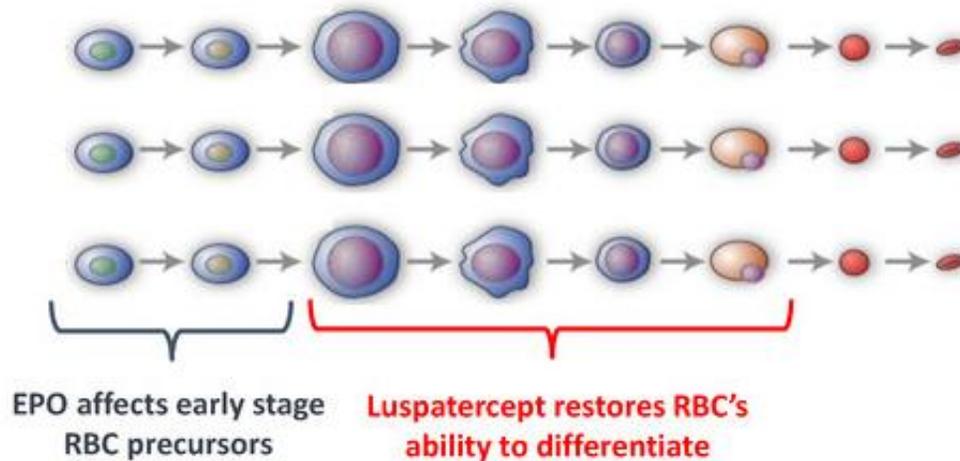
Activin Receptor Ligand Traps (Luspatercept, Sotatercept, Dalantercept)

Mechanism of action

Ineffective Erythropoiesis



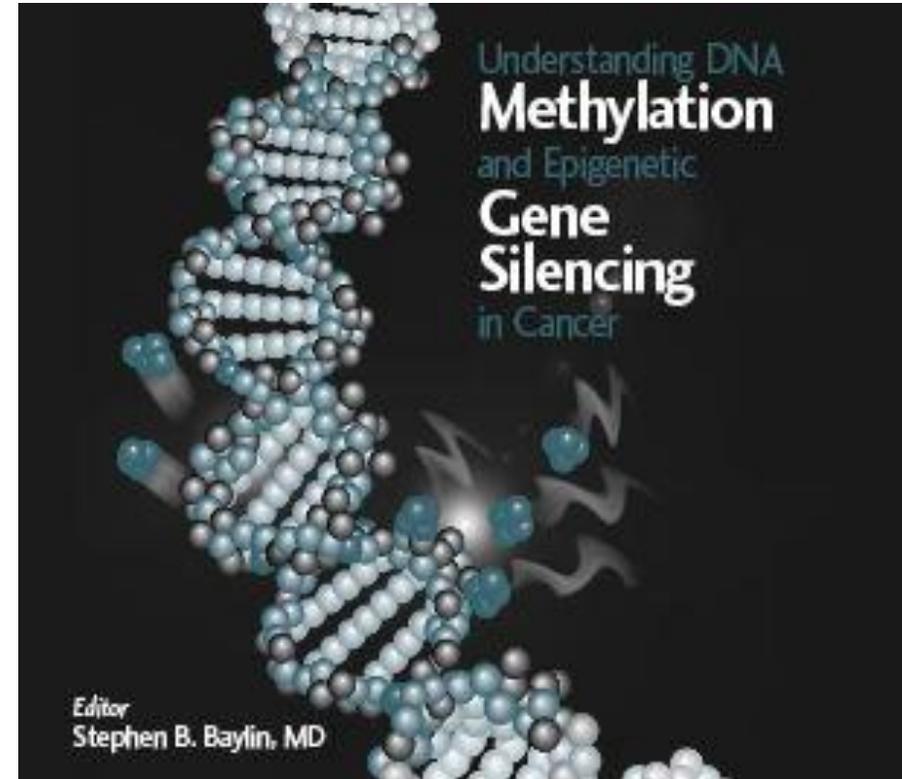
Treatment with luspatercept



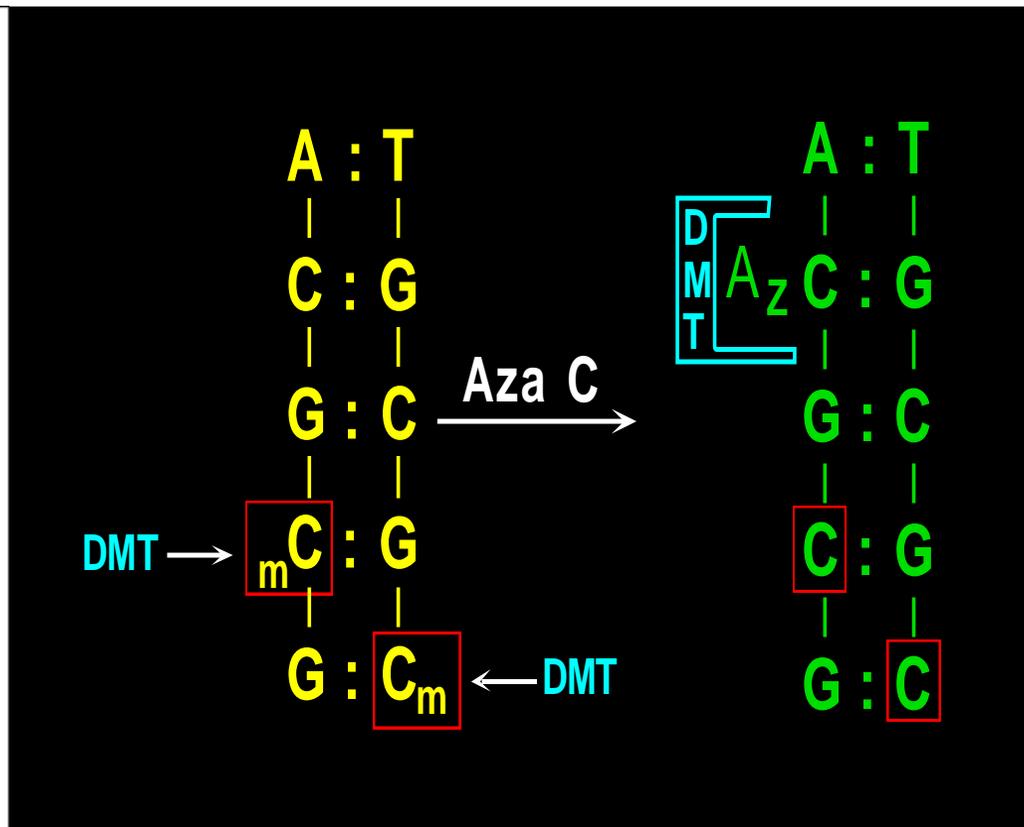
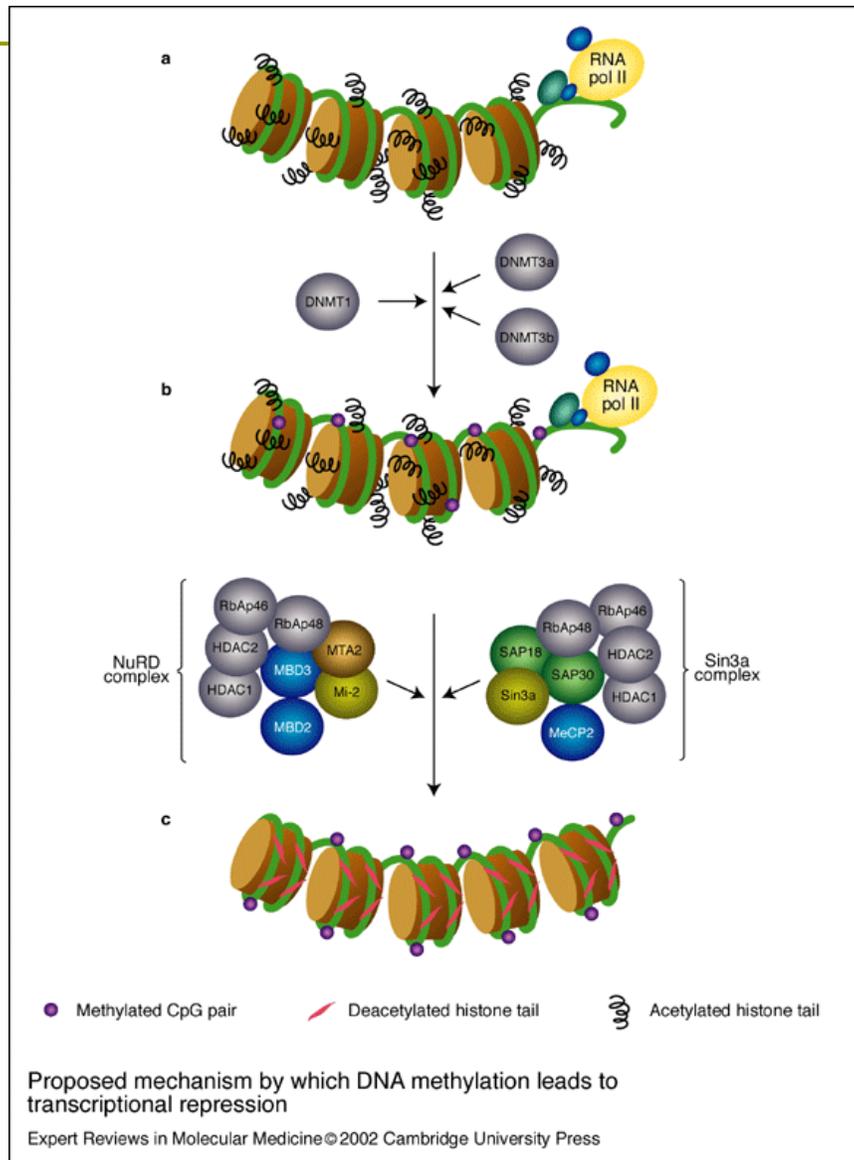
Υπερμεθυλίωση DNA σε ΜΔΣ και ΟΜΛ

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**



Υπομεθυλίωση του DNA και ενεργοποίηση της μεταγραφής γονιδίων με 5-Aza-C



Για αποτελεσματική μεταγραφή απαιτείται το DNA να μην είναι υπερμεθυλωμένο, αλλά οι πέριξ ιστόνες να είναι υπερακετυλιωμένες

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

Σύνοψη του ιστορικού

- ⇒ Ο ασθενής από τον μυελό διαγνώστηκε με **ανθεκτική κυτταροπενία με πολυγραμμική δυσπλασία (RCMD)**. Το IPSS ήταν 0.5 = Interm-1. Ο καρυότυπος ήταν φυσιολογικός. Η αναιμία του επιδεινώθηκε και **άρχισε να μεταγγίζεται**. Πήρε **θεραπεία με EPO => δεν ανταποκρίθηκε καλά**, αραιώσε μόνο για 5-6 μήνες ο ρυθμός μεταγγίσεων.
- ⇒ 15 μήνες μετά την αρχική διάγνωση οι κυτταροπενίες του επιδεινώθηκαν. **Νέα εξέταση μυελού έδειξε εξέλιξή του σε ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών 12% (RAEB-2 κατά WHO)**. **Νέα καρυοτυπική ανάλυση ανέδειξε κλώνο με τρισωμία 8 σε 7/20 μεταφάσεις**.
- ⇒ 8 μήνες αργότερα εμφανίστηκαν **βλάστες στο περιφερικό αίμα**. **Νέα εξέταση μυελού έδειξε OML-M4 με ποσοστό βλαστών 45%**. Ο καρυότυπος παρουσίασε **πολλαπλές κυτταρογενετικές ανωμαλίες**. Πήρε **συνδυασμένη χημειοθεραπεία με ινταρουμπικίνη και αρασιτίνη αλλά δεν ανταποκρίθηκε**. Κατέληξε 3 μήνες αργότερα με **ενεργό ανεξέλεγκτη λευχαιμία και εγκεφαλική αιμορραγία**.

Συμπληρωματικές διαφάνειες (back up) για μελέτη

Διαφορές μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων και οξείας μυελογενούς λευχαιμίας

ΜΔΣ

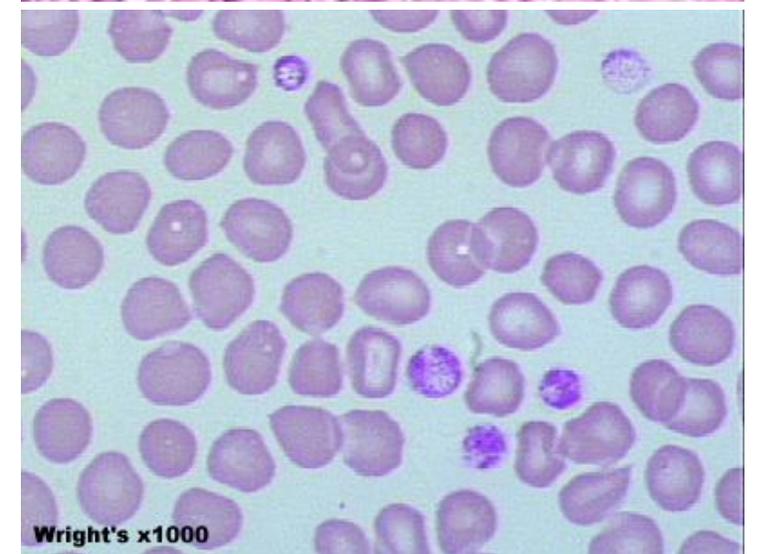
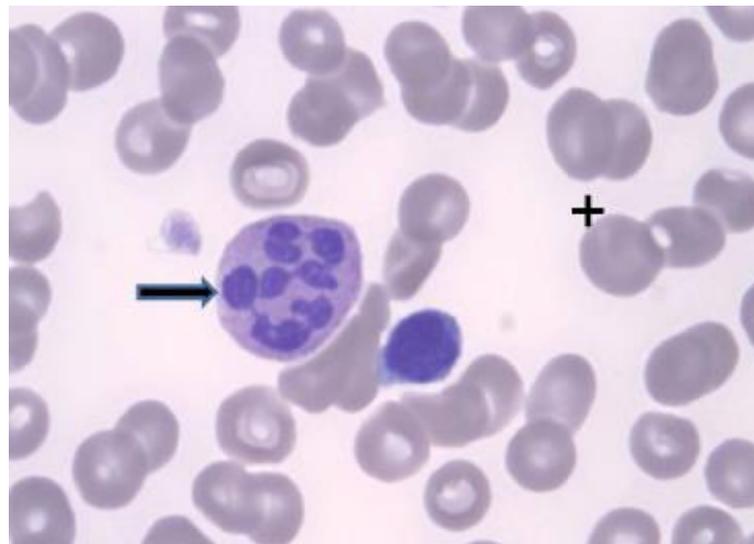
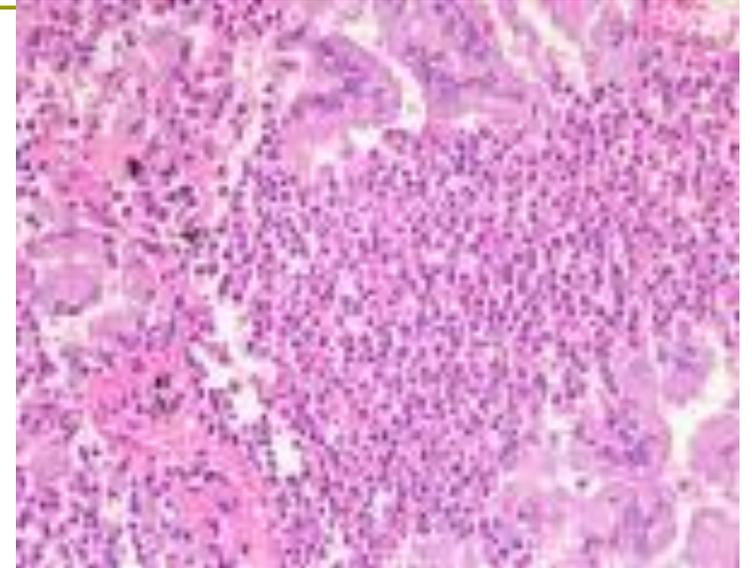
- ❖ Διαδοχικές μεταλλάξεις στο γονιδίωμα
- ❖ Αρχικά προέχει το στοιχείο της απόπτωσης στον μυελό =>
- ❖ Μη αποδοτική αιμοποίηση και κυτταροπενίες στο περιφερικό αίμα
- ❖ Μικρός επηρεασμός της κυτταρικής ωρίμανσης και διαφοροποίησης
- ❖ Ενίοτε ανοσολογική αντίδραση εναντίον του δυσπλ. κλώνου
- ❖ Πλεονέκτημα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

ΟΜΛ

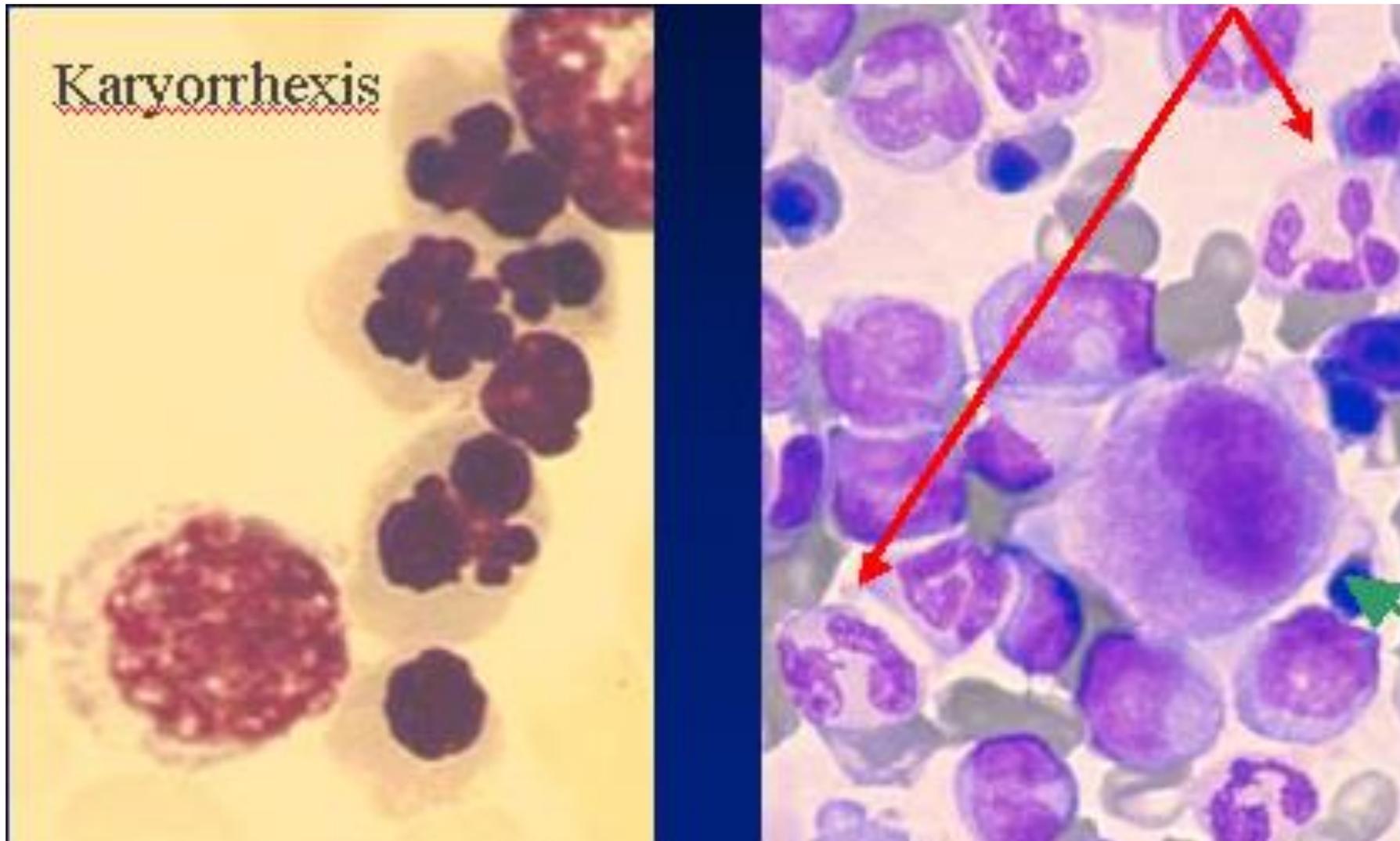
- ❖ Ταχεία εξέλιξη της αρχικής βλάβης στο DNA με επιπρόσθετα γενετικά γεγονότα
- ❖ Η απόπτωση είναι ανεπαρκής και προέχει το στοιχείο της κυτταρικής αύξησης
- ❖ Πλήρης αναστολή ωρίμανσης και διαφοροποίησης
- ❖ Κατάργηση / εξασθένιση της ανοσολογικής αντίδρασης εναντίον του κλώνου
- ❖ Σταδιακή αύξηση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

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



ΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΜΥΕΛΟ



Πότε ο ιατρός θα πρέπει να υποπτευθεί μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο

- ➔ Σε ασθενείς >65 ετών με ορθόχρωμη / μακροκυτταρική 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 επίμονη δι- ή παγκυτταροπενία, απουσία άλλης γνωστής αιτίας
- ➔ Σε ασθενείς με προηγούμενη χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία για οποιοδήποτε νόσημα νεοπλασματικό ή μή
- ➔ Σε ασθενείς με επαγγελματική επαφή/έκθεση με μυελοτοξικούς παράγοντες (λουστραδόροι, επιπλοποιόι, βενζινοπώλες, πιτόροι, μηχανικοί αυτοκινήτων, αγρότες κλπ)
- ➔ Σε ασθενείς που ανευρίσκονται μορφολογικές αλλοιώσεις στα κύτταρα του περιφερικού τους αίματος

Διαφορική διάγνωση αναιμίας

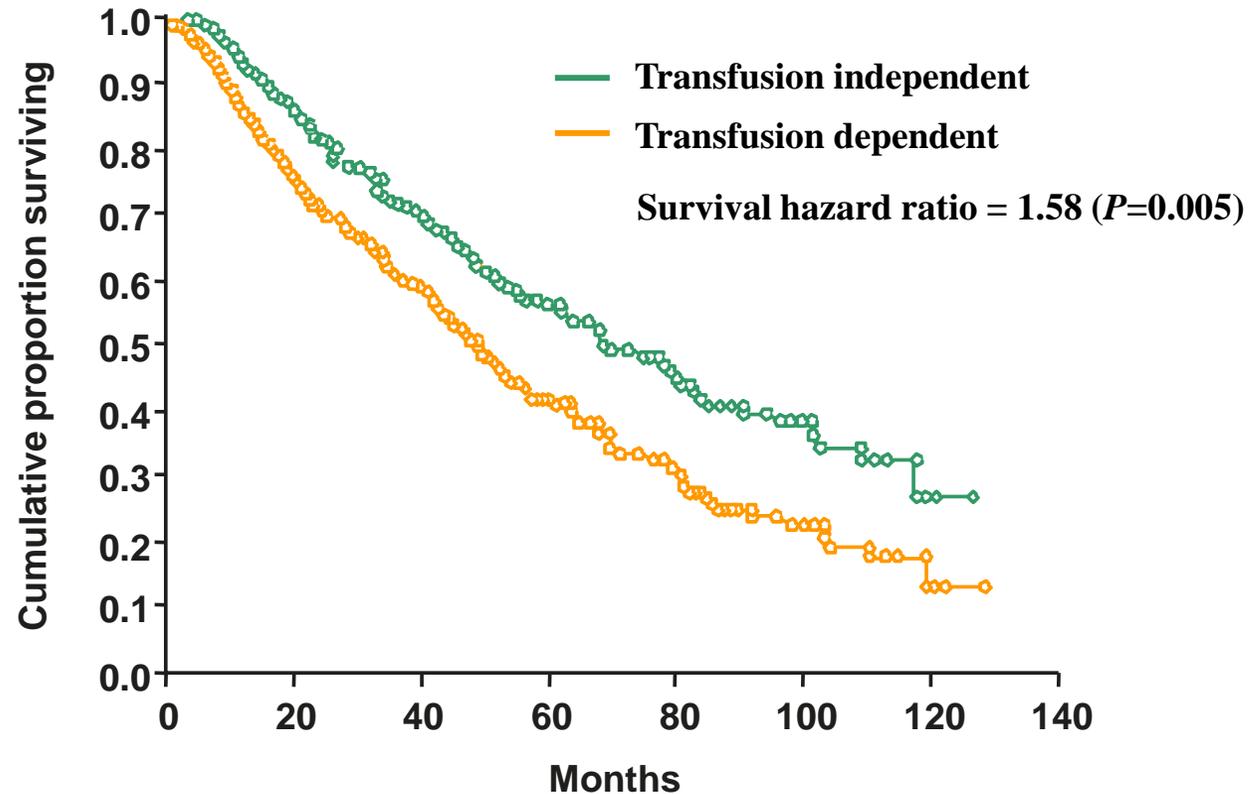
- ◆ Μεγαλοβλαστική αναιμία από έλλειψη βιτ. B12 ή φυλλικού
- ◆ Αναιμία χρόνιας νόσου
- ◆ Δηλητηρίαση με βαρέα μέταλλα (π.χ. μολυβδίαση)
- ◆ Φαρμακευτική μυελική καταστολή
- ◆ Ιογενείς ή χρόνιες λοιμώξεις (HBV, HCV, Parvo-B19, CMV, HIV)
- ◆ Κίρρωση ήπατος
- ◆ Κοκκιωματώδεις νόσοι (φυματίωση, σαρκοείδωση, βρουκέλλωση)
- ◆ Υπερσπληνισμός
- ◆ Απλαστική αναιμία
- ◆ Παροξυντική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία
- ◆ Συγγενή σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας
- ◆ Μυελοϊνωση (πρωτοπαθής ή οξεία)

Διαφορική διάγνωση λευκοπενίας - θρομβοπενίας

- ⇒ Ιδιοπαθής κυτταροπενία απροσδιόριστης σημασίας (ICUS)
- ⇒ Χρόνια ιδιοπαθής ουδετεροπενία
- ⇒ Ανοσολογικού τύπου θρομβοπενία χρονίου τύπου
- ⇒ Σύνδρομο Evans
- ⇒ Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
- ⇒ Άλλα νοσήματα του συνδετικού ιστού
- ⇒ Χρόνια ενεργός ηπατίτις και άλλα αυτοάνοσα νοσήματα
- ⇒ Νόσος Gaucher και άλλες θησαυρισμώσεις
- ⇒ Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο
- ⇒ Οποιοσδήποτε συμπαγής όγκος => Ψευδο-ΜΔΣ
- ⇒ Ψευδοθρομβοπενία, θρομβοπάθειες



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