

Συγγενή/κληρονομικά σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας



ΣΥΓΓΕΝΗ – ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΜΕ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Σπάνια κληρονομικά νοσήματα που εκδηλώνονται ως:

Πανκυτταροπενία

- **Αναιμία Fanconi**
- Συγγενής δυσκεράτωση
- Αταξία - παγκυτταροπενία
- Σύνδρομο Pearson
- Αμεγακαρυοκυτταρική θρομβοπενία
- Δυκτυοενδοθηλιακή δυσγενεσία
- Ανεπάρκεια DNA λιγκάσης-IV
- Σύνδρομο Dubowitz, Seckel κλπ

Μονήρης κυτταροπενία

- Συγγενής απλασία ερυθράς σειράς (σ.Blackfan-Diamond)
- Σύνδρομο Shwachman-Diamond
- Σύνδρομο Kostmann
- Συγγενείς δυσερυθροποιητικές αναιμίες

Διαφορική διάγνωση πανκυτταροπενίας

- Συγγενή και επίκτητα **σύνδρομα απλασίας μυελού** (AA, PNH, MDS,....)
- Φάρμακα, ακτινοβολία,
- Λοιμώδη αίτια (ParvoB19, HIV, hepatitis, CMV, EBV, malaria, leptospirosis.....)
- Αυτοάνοσα νοσήματα (ΣΕΛ, RA,....)
- Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο (secondary HLH= macrophage activation syndrome...), κύηση, υπερσπληνισμός, ...
- Διατροφικά αίτια (έλλειψη B12-φυλλικού-χαλκού, νευρική ανορεξία....)
- Διήθηση μυελού από αιματολογική ή μη κακοήθεια, μυελοϊνωση.....

ΑΝΑΙΜΙΑ FANCONI

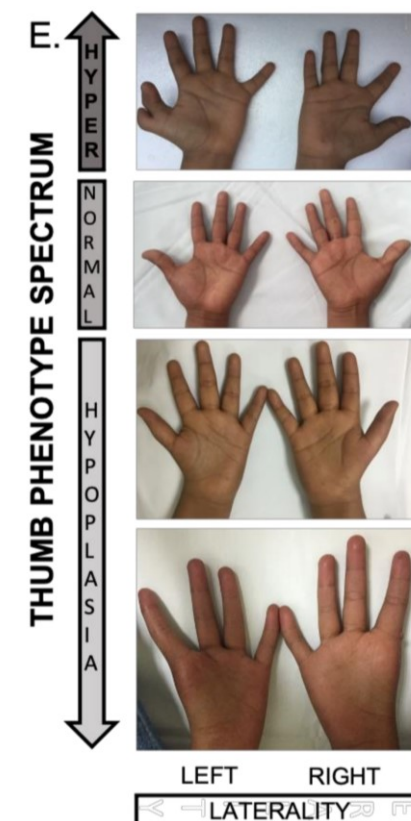


- Η πιο συχνή και καλά διευκρινισμένη κληρονομική διαταραχή μυελικής ανεπάρκειας λόγω **προσβολής του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου**.
- Το 1927 ο **Fanconi** περιέγραψε 3 αδερφούς με **πανκυτταροπενία και σκελετικές ανωμαλίες**
- Αυτοσωματικός υπολειπόμενος χαρακτήρας κληρονομικότητας
- Έχουν περιγραφεί > 1000 περιπτώσεις
- **Συχνότητα ετεροζυγωτών φορέων 1:350** σε ΗΠΑ και Ευρώπη
- 1 νέα περίπτωση στις 130.000 γεννήσεις, Άνδρες/γυναίκες:1.3/1
- **Διάμεση ηλικία διάγνωσης 7-8 έτη** (γέννηση-48 έτη)
- Πρέπει να ελέγχεται για Fanconi κάθε νεαρός ενήλικας που παρουσιάζει **χαρακτηριστικές φυσικές ανωμαλίες, πανκυτταροπενία, ανεξήγητη μακροκυττάρωση, MDS/AML, επιθηλιακής αρχής καρκίνο**

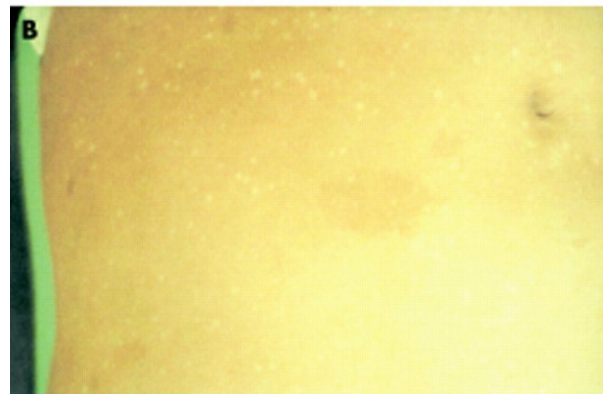
Χαρακτηριστικά του συνδρόμου

Ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων και ευρήματα μυελικής ανεπάρκειας

- **Αναπτυξιακές ανωμαλίες** (απουσία ή δυσμορφίες αντιχειρών, κερκίδας, μικροκεφαλία, ανωμαλίες καρδιαγγειακού, πεπτικού και ουροποιητικού), διαταραχές χρωστικής του δέρματος
- **Κοντό ανάστημα, μικροκεφαλία, café au lait κηλίδες**, υπερχρωματικές ή υποχρωματικές κηλίδες του δέρματος, υπογοναδισμός, **στραβισμός**, αυξημένα αντανακλαστικά **κλπ**
- Μεγάλο ποσοστό **εξέλιξης** σε απλαστική αναιμία, λευχαιμία ή συμπαγείς κακοήθειες
- **Σημαντικός αριθμός ασθενών δεν παρουσιάζει ιδιαίτερες μορφολογικές ανωμαλίες** και η διάγνωση πιθανολογείται και τίθεται με την εμφάνιση αιματολογικών διαταραχών ή κακοήθειας σε νεαρή σχετικά ηλικία
- χαρακτηριστικά **θραύσματα χρωμοσωμάτων** μετά επίδραση παραγόντων που δρουν στο DNA (DNA crosslinking agents, π.χ. μιτομυκίνη)



ΑΝΑΙΜΙΑ FANCONI – Κλινικές εκδηλώσεις



ΑΝΑΙΜΙΑ FANCONI - ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ I.

- **Πανκυτταροπενία** (ήπια ή μέτρια ουδετεροπενία ή θρομβοπενία μπορεί να προηγηθεί)
- **Μακροκυττάρωση**, ήπια ανισο-ποικιλοκυττάρωση. Αυξημένη **HbF**
- **Εικόνα μυελού: υποκυτταρικός ή απλαστικός**
- **Μειωμένη αυξητική ορμόνη**
- **Χαρακτηριστική χρωμοσωμική ανωμαλία στις κυτταροκαλλιέργειες**
Πολλά **θραύσματα χρωμοσωμάτων μετά την επίδραση φυτοαιμαγλουτινίνης (PHA) ή καλλιέργεια ινοβλαστών με ή χωρίς την επίδραση διεποξυβουτενίου (DEB) ή μιτομυκίνης C]**
- **Αύξηση της G2 φάσης του κυτταρικού κύκλου**



ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ FANCONI

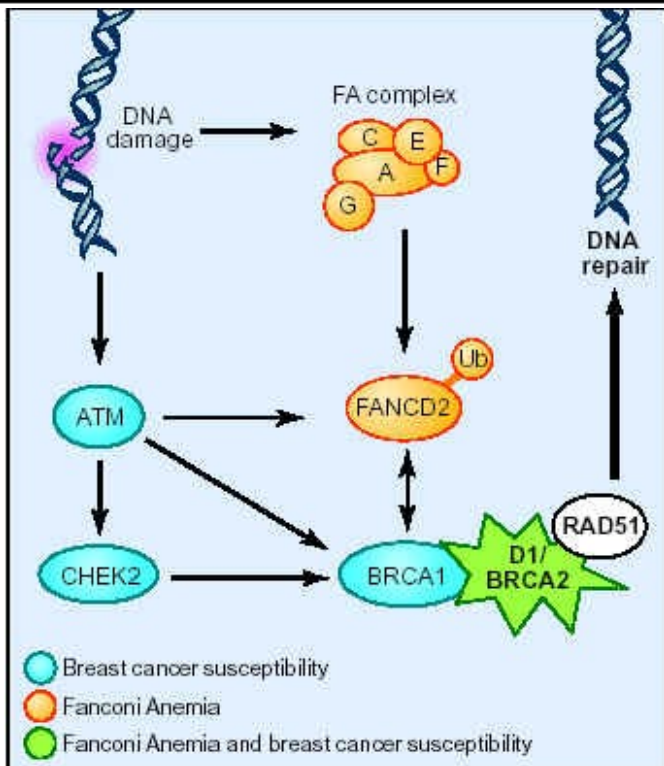
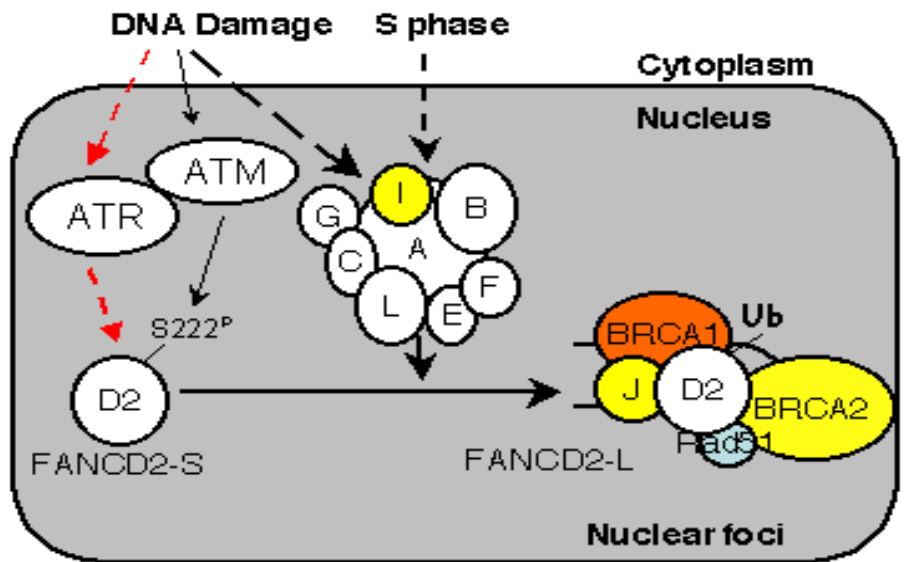
Γενετική ετερογένεια

- 22 διαφορετικά γονίδια έχουν χαρακτηρισθεί:
- FANCA, C, D2, E, F, G, L, BRCA2
- *FANCA* (chrom. 16q24.3, 65-70%), *FANCC* (chrom. 9q22.3, 8-10%), *FANCG* (chrom. 9p13, 8-10%)
- Τα προϊόντα αυτών φυσιολογικά επιδιορθώνουν βλάβες του DNA
- Κύρια λειτουργία των πρωτεϊνών FA είναι η διατήρηση της χρωμοσωμικής σταθερότητας, αν και δεν είναι γνωστό πως αυτό επιτυγχάνεται. Είναι γνωστό πως 5 ή 6 από τις FA πρωτεΐνες συνδέονται και σχηματίζουν ένα πυρηνικό σύμπλεγμα με διάφορες ίσως λειτουργίες, μια εκ των οποίων είναι η ενίσχυση της ικανότητας του FANCD2 να τοποθετείται μαζί με τα BRCA1 και BRCA2 στον πυρήνα μετά από βλάβη του DNA.

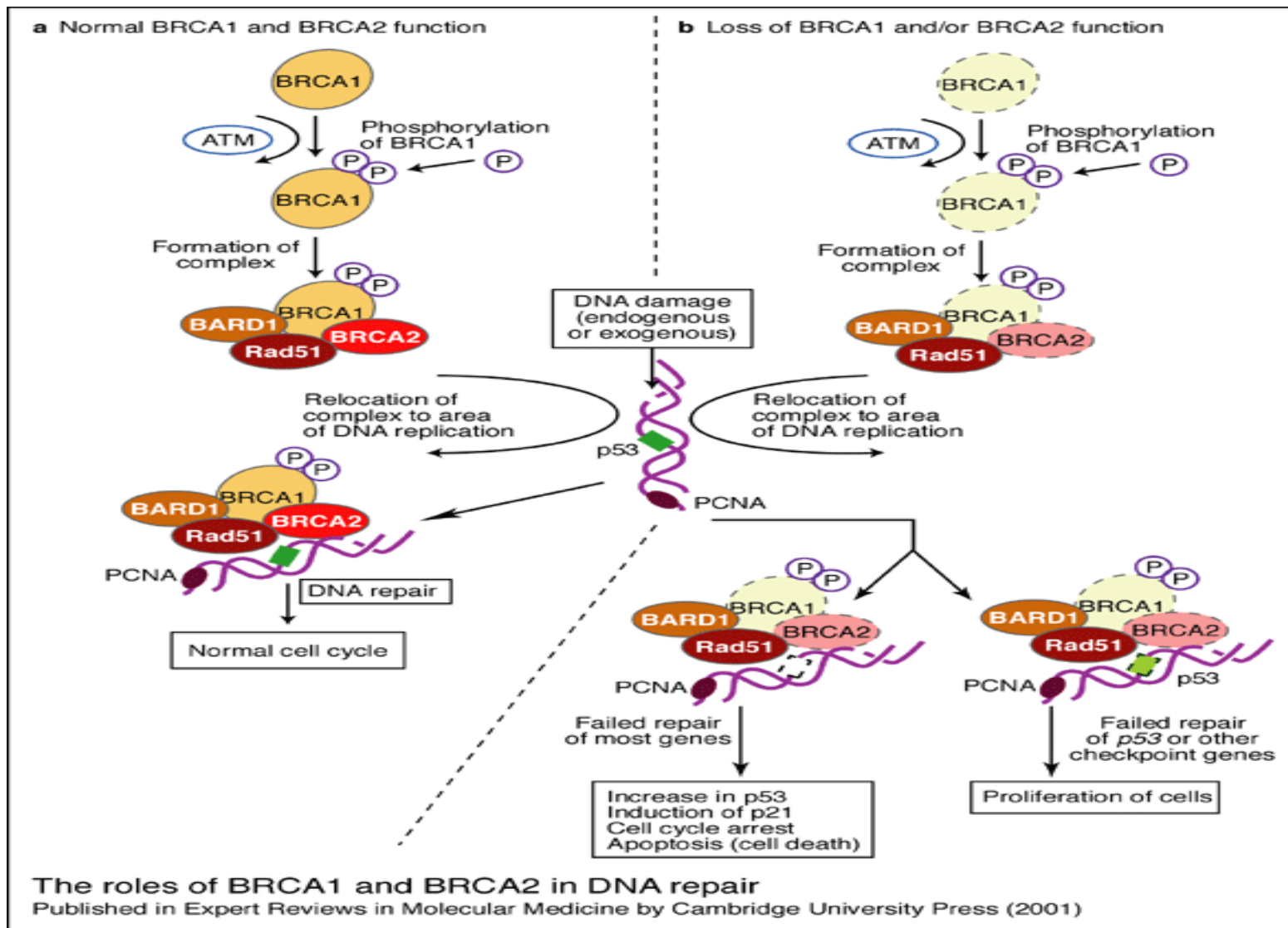
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ FANCONI

- Η αναιμία Fanconi εξελίσσεται σε **απλαστική αναιμία** λόγω σταδιακής απώλειας των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων από αθροιστικές βλάβες του DNA. Τα κύτταρα αυτά υφίστανται **αυξημένο ρυθμό απόπτωσης** λόγω ανικανότητας ολοκλήρωσης των κυτταρικών τους διαιρέσεων. Επίσης τα **προγονικά κύτταρα είναι υπερευαίσθητα στη δράση της ιντερφερόνης-γ**, που είναι κατασταλτική της αιμοποίησης κυτταροκίνη.
- Το **πρωτεϊνικό προϊόν του FANCC είναι απαραίτητο για την in vitro ανάπτυξη των προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων**. Όταν το γονίδιο αυτό καταστέλλεται σε φυσιολογικά προγονικά κύτταρα, δεν αναπτύσσονται in vitro καλλιέργειες, ενώ επενέκφραση του γονιδίου C σε ένα παιδί με αναιμία Fanconi αύξησε το σχηματισμό αποικιών.
- Υπάρχουν ενδείξεις ότι ο συνδυασμός **γενετικής αστάθειας** (βλάβη της λειτουργίας των FA πρωτεϊνών στον πυρήνα) και **αυξημένης απόπτωσης των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων** (βλάβη της λειτουργίας των FA πρωτεϊνών στην μεταγωγή σήματος) οδηγεί σε επιλογή κλώνων που οδηγούν σε λευχαιμία ή μυελοδυσπλασία.

The FA-BRCA Pathway



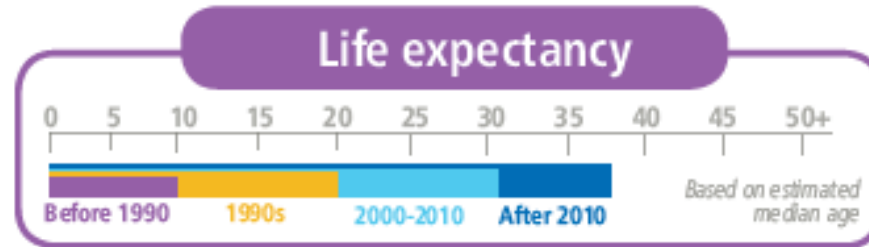
BRCA γονίδιο επιδιόρθωσης



The roles of BRCA1 and BRCA2 in DNA repair

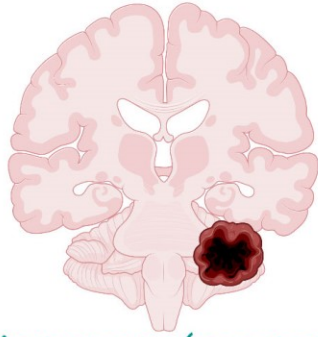
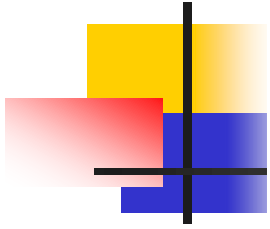
Published in Expert Reviews in Molecular Medicine by Cambridge University Press (2001)

ΑΝΑΙΜΙΑ FANCONI – ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

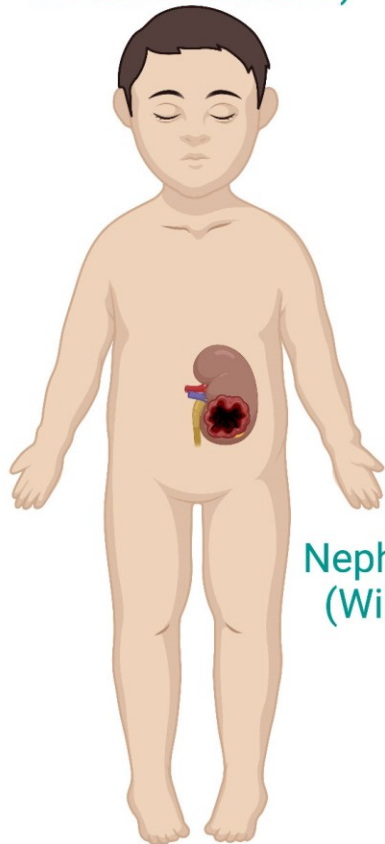


- Διάμεση επιβίωση 35 έτη
- **Αυξημένη εμφάνιση** οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (>10%), μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων, καρκίνου ήπατος και άλλων κακοηθειών.
- Εμφάνιση της κακοήθειας συνήθως **10 έτη μετά τη διάγνωση**. Η αντιμετώπιση των κακοηθειών αυτών είναι **ιδιαίτερα δύσκολη** γιατί οι ασθενείς εμφανίζουν μεγάλη ευαισθησία στη δράση της χημειοθεραπείας και της ακτινοβολίας (**αυξημένη τοξικότητα**)
- **Αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων** από συμβατό αδερφό (μακρά επιβίωση σε 75% των περιπτώσεων) ή από συμβατό μη συγγενή δότη (5-ετής επιβίωση 58%).
- Ανδρογόνα (οξυμεθολόνη 2 mg/Kg/d)
- Υποστηρικτική θεραπεία με μεταγγίσεις, Αυξητικοί παράγοντες (G-CSF, EPO, IL-3)?
- Γονιδιακή θεραπεία ?
- Προγεννητική διάγνωση μπορεί να γίνει με **καρυστυπική ανάλυση χοριακών λαχνών ή αμνιακού υγρού** ή με την αναζήτηση γνωστών γενετικών βλαβών σε προσβεβλημένες οικογένειες

Embryonal tumors in Fanconi anemia (not seen in DC/TBD)

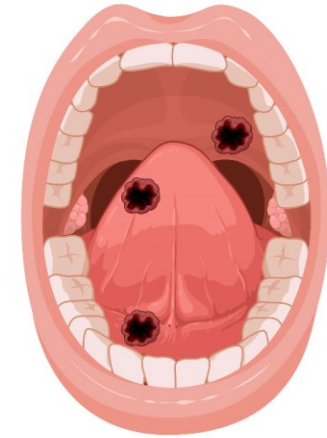
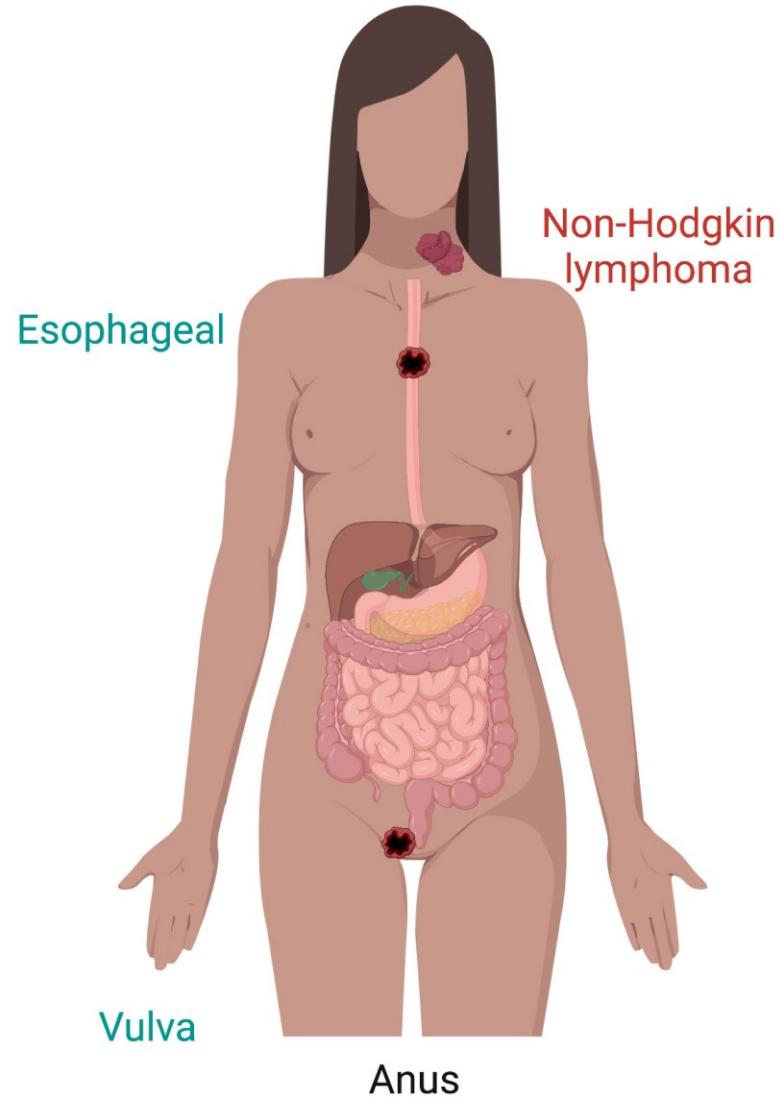


Brain tumors (most often medulloblastoma)

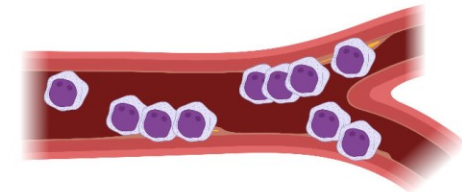


Nephroblastoma (Wilms tumor)

Solid and hematological tumors seen in Fanconi anemia and DC/TBD



Head and neck squamous cell carcinoma



Myelodysplastic syndrome
Acute myeloid leukemia

ΘΥΛΑΚΙΚΗ ΔΥΣΚΕΡΑΤΩΣΗ (DYSKERATOSIS CONGENITA)

- Σπάνια μορφή **δυσπλασίας του εξωδέρματος**
- **Κλασική τριάδα**: δικτυωτή υπέρχρωση δέρματος, δυστροφία νυχιών χεριών και ποδιών, λευκοπλακία στόματος. **Αλωπεκία, κοντό ανάστημα, πνευμονική νόσος, υπογοναδισμός, στενώσεις οισοφάγου**
- **Φυλοσύνδετη ή αυτοσωματική** (κυρίαρχη ή υπολειπόμενη) συγγενής διαταραχή
- 10% αυτοσωματική κυρίαρχη συνοδεύεται από μεταλλάξεις στο γονίδιο TERC της τελομεράσης RNA.
- 80% των ασθενών έχουν **φυλοσύνδετη μορφή** κληρονομικότητας και συνοδεύονται από μεταλλάξεις του γονιδίου DKC1 (Χq28) που κωδικοποιεί την **πρωτεΐνη δυσκερίνη**
- Γενικά: μεταλλάξεις σε γονίδια που ρυθμίζουν τα τελομερή



ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ-ΠΡΟΓΝΩΣΗ-ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Έχουν περιγραφεί >200 περιπτώσεις
- Διάμεση ηλικία διάγνωσης **6-10** έτη
- Πρώτη αιματολογική διαταραχή **πανκυτταροπενία**, Μυελός **απλαστικός**
- Η κλινική πορεία **ποικίλει**, 50% των ασθενών εμφανίζουν AA
- 0.4% των ασθενών εμφανίζουν **οξεία λευχαιμία και 10% συμπαγείς όγκους**
- 20% εμφανίζουν πνευμονική ίνωση
- Χρωμοσώματα ευαίσθητα στη bleomycin
- **Κύρια αιτία θανάτου αποτελούν οι λοιμώξεις** (ουδετεροπενία, διαταραχή κυτταρικής ανοσίας)
- Θεραπευτικά χορηγούνται ανδρογόνα, G-CSF, **αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων** (?), Γονιδιακή θεραπεία (όχι ακόμα)



ΑΝΑΙΜΙΑ DIAMOND - BLACKFAN (DBA)

- Συγγενής υποπλαστική αναιμία
- Η διάγνωση τίθεται τους πρώτους μήνες της ζωής (διάμεση ηλικία διάγνωσης 3 μήνες)
- Αυτοσωματική κληρονομικότητα ή σποραδικές μεταλλάξεις
- Συγγενείς μορφολογικές ανωμαλίες της κεφαλής και του προσώπου, των άνω άκρων και του ουροποιογεννητικού συστήματος
- Ορθόχρωμη, συνήθως μακροκυτταρική αναιμία
- Φυσιολογικός ή ελαφρά μειωμένος αριθμός λευκών
- Φυσιολογικός ή μέτρια αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων
- **Απουσία ΔΕΚ**
- Νορμοκυτταρικός μυελός των οστών με **εκλεκτική ανεπάρκεια των πρόδρομων κυττάρων της ερυθράς σειράς**



ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ DBA

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Μεταλλάξεις στο RPS19 (19q1.32) κ.α. Η ακριβής λειτουργία της πρωτεΐνης που κωδικοποιεί το RPS19 είναι να αποτελεί δομικό συστατικό του **spliceosome**, και οι μεταλλάξεις της στην **DBA φαίνεται ότι διαταράσσουν σημαντικά την πρώιμη διαφοροποίηση της ερυθράς σειράς**
- **ΔΙΑΓΝΩΣΗ:** ανίχνευση μεταλλάξεων RPS19
- **ΘΕΡΑΠΕΙΑ:** κορτικοστεροειδή (ανταπόκριση 60-80%), ανδρογόνα, αλλογενής μεταμόσχευση, μεταγγίσεις ερυθρών

ΣΥΝΔΡΟΜΟ SHWACHMAN-DIAMOND

Αυτοσωματική υπολειπόμενη διαταραχή

- Ουδετεροπενία, ανεπάρκεια εξωκρινούς μοίρας παγκρέατος και χονδροδυσπλασία μεταφύσεων
- Δυσαπορρόφηση, διάρροια, λοιμώξεις δέρματος και πνευμόνων, κοντό ανάστημα
- Διάμεση ηλικία διάγνωσης: 4 μήνες
- Παθογένεια: μεταλλάξεις που αδρανοποιούν το γονίδιο SBDS (7q11)
- Μυελός υποκυτταρικός ή αναστολή διαφοροποίησης της μυελικής σειράς
- 20% των ασθενών εξελίσσονται σε Απλαστική Αναιμία
- 5% των ασθενών εμφανίζουν λευχαιμία
- Θεραπεία: υποστηρικτική θεραπεία, παγκρεατικά ένζυμα, G-CSF, αλλογενής μεταμόσχευση (?)



ΑΜΕΓΑΚΑΡΥΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ

- Σπάνια νόσος με **φυλοσύνδετη ή αυτοσωματική (κυρίαρχη ή υπολειπόμενη) κληρονομικότητα**
- Ηλικία διάγνωσης <1 εβδομάδα
- **Σοβαρή Θρομβοπενία με αιμορραγικές εκδηλώσεις**
- Μυελός: πλήρης απουσία ή παρουσία μικρών μεγακαρυοκυττάρων

- 45% απλαστική αναιμία
- 5% λευχαιμία

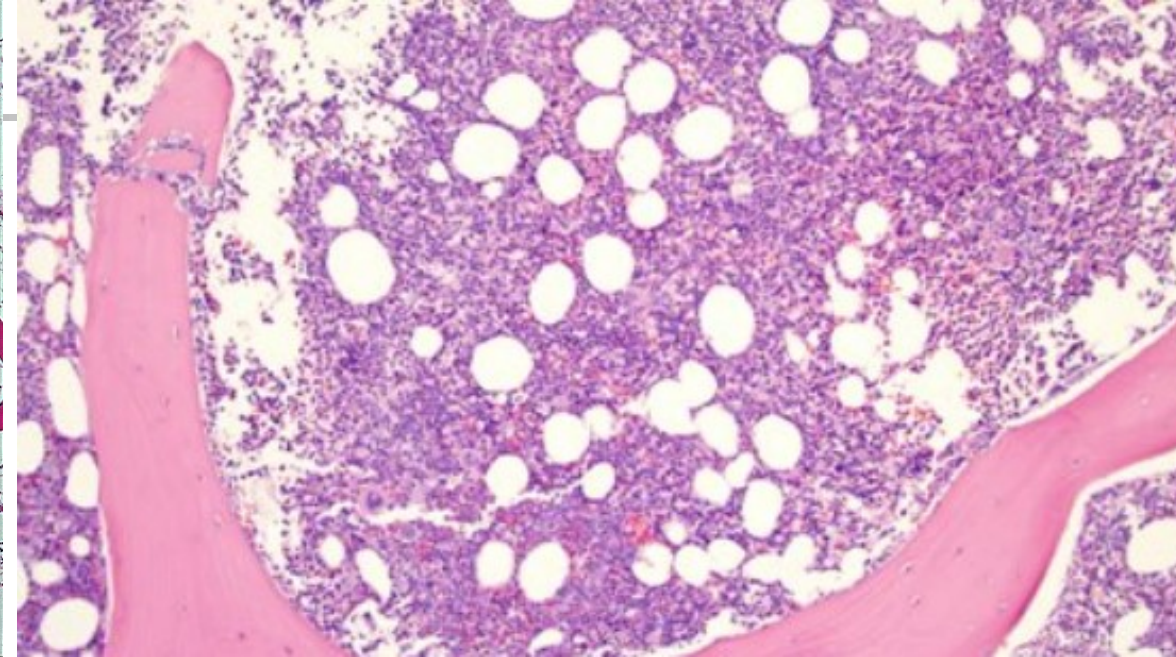
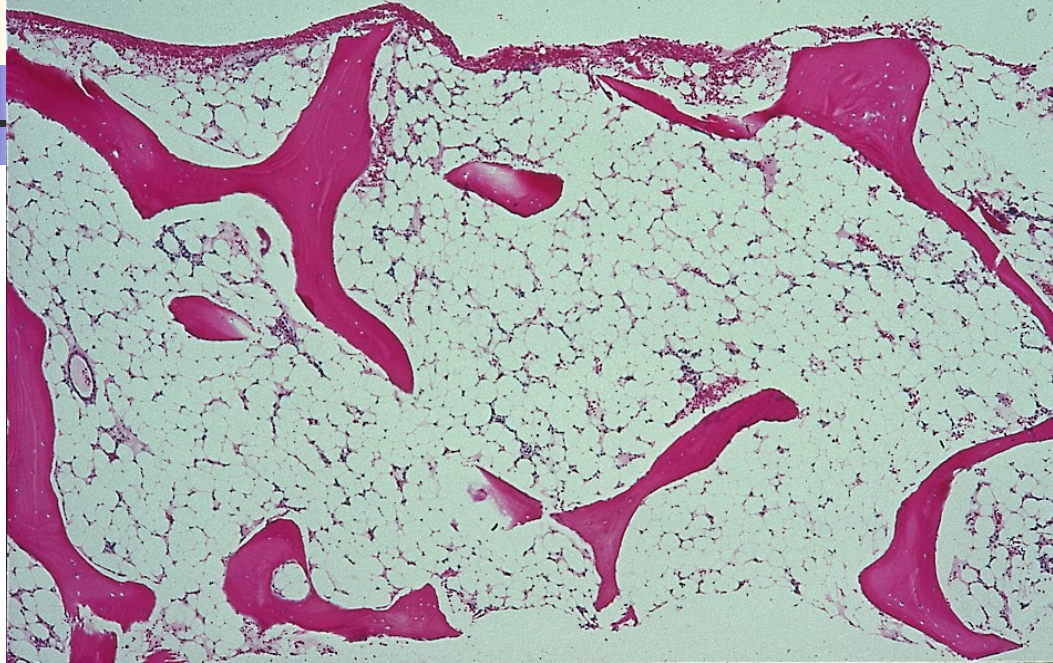
- Καρυότυπος μυελού: Φυσιολογικός



ΣΥΝΔΡΟΜΟ KOSTMANN

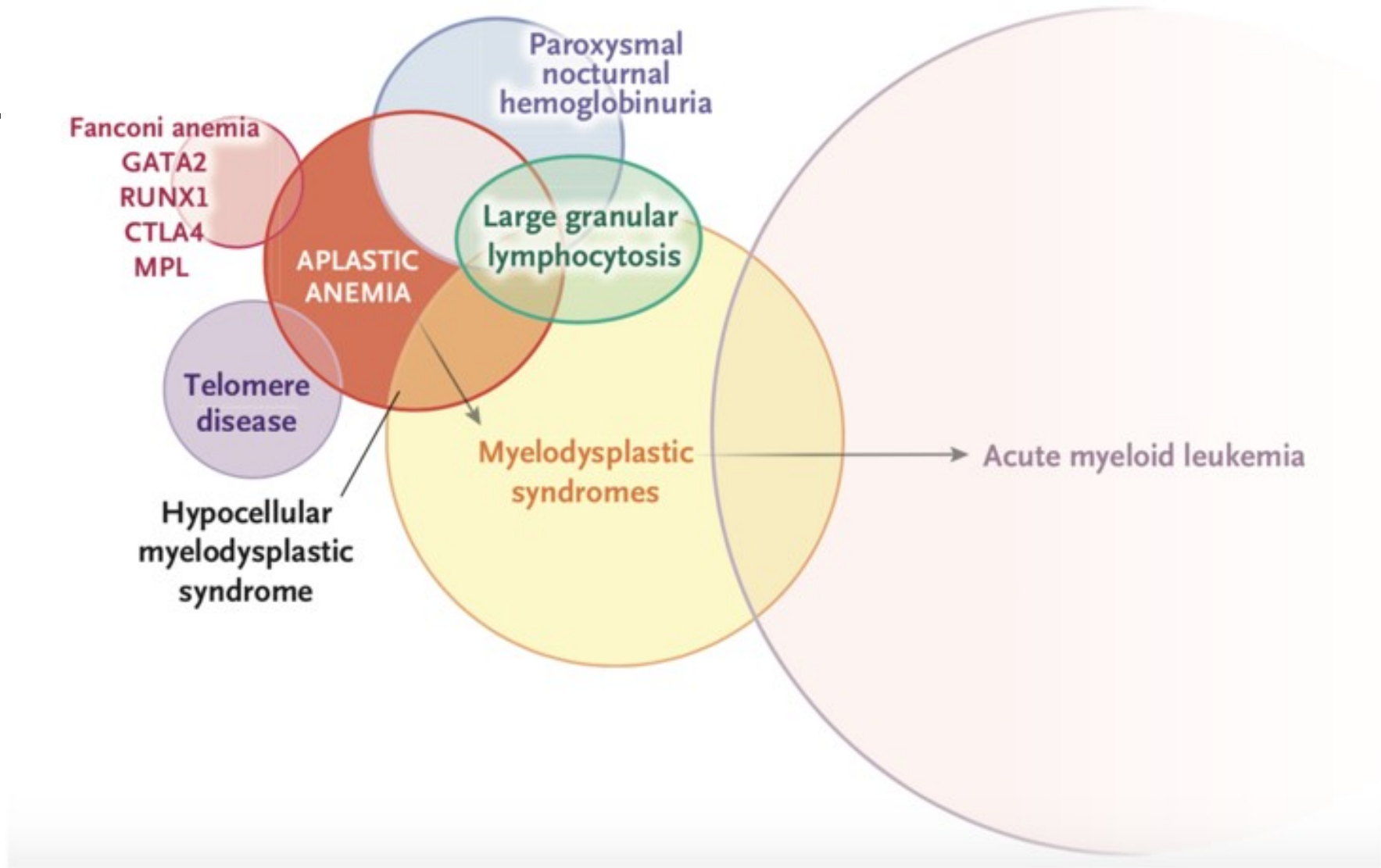
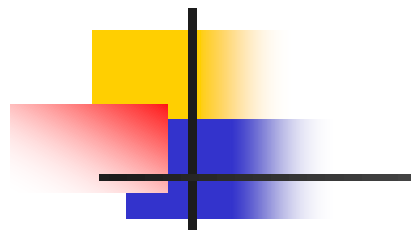
- Χρόνια ουδετεροπενία
- Οφείλεται σε διαταραχή της σηματοδότησης του αυξητικού παράγοντα των κοκκιοκυττάρων (G-CSF)
- Ανταπόκριση στον G-CSF
- Κίνδυνος εμφάνισης λευχαιμίας

Απλαστική αναιμία

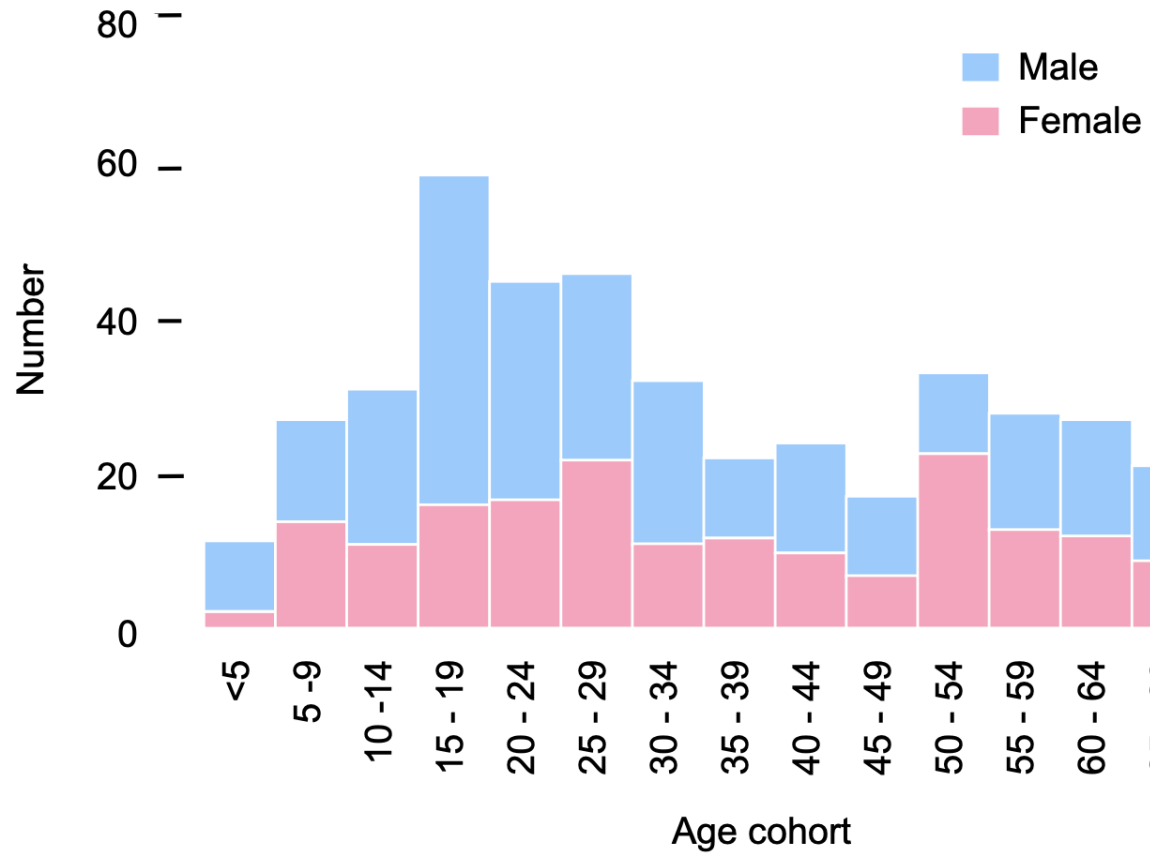


- Σπάνιο αυτοάνοσο νόσημα το οποίο χαρακτηρίζεται από αντικατάσταση του αιμοποιητικού ιστού από **λίπος**, με αποτέλεσμα **υποπλαστικό μυελό** και **πανκυτταροπενία** στην περιφέρεια
- Πολλοί παράγοντες εμπλέκονται στην παθογένεια της ΑΑ (ηπατίτιδα, κύηση, φάρμακα...) αλλά στις περισσότερες περιπτώσεις δεν ανευρίσκεται ο αιτιολογικός παράγοντας
- Αυξημένα **κυτταροτοξικά Τ-λεμφοκύτταρα** υπερπαράγουν **IFN- γ** , λόγω υπερέκφρασης του **Tbet**, που καταστρέφει τα HSC

Αλληλοεπικάλυψη των Συνδρόμων Απλασίας/υποπλασίας του Μυελού



DEMOGRAPHICS OF APLASTIC ANEMIA



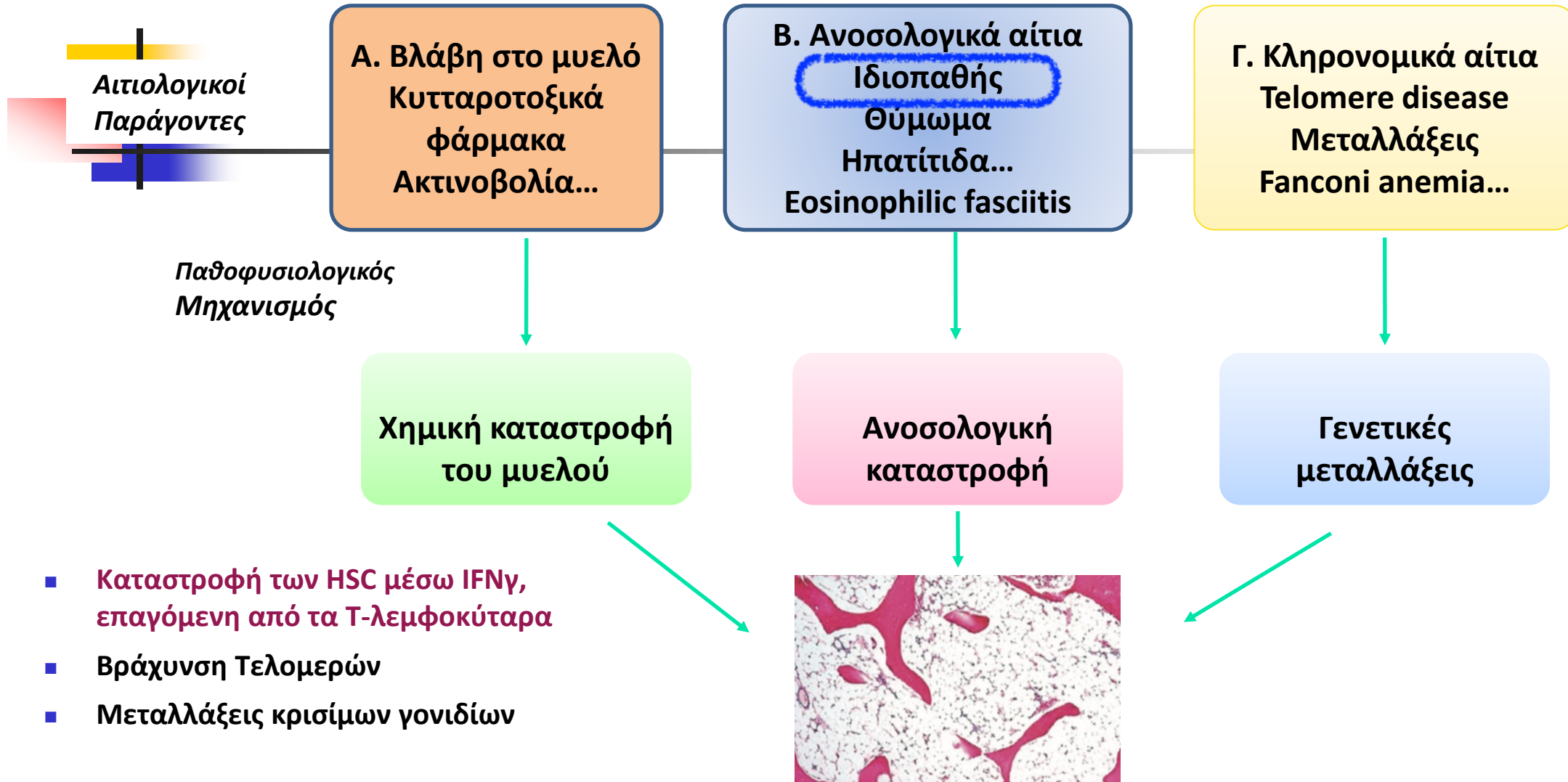
Αιτιολογία απλαστικής αναιμίας



Ιδιοπαθής

- ◆ **Σχετιζόμενη με ιούς ηπατίτιδος**
 - ⇒ Συνήθως όχι με τους A-B-C-G, (οροαρνητική)
 - ◆ **Φάρμακα**
 - ⇒ Χλωραμφαινικόλη, σουλφοναμίδες, ρεμοξιπρίδη, τικλοπιδίνη
 - ⇒ Πενικιλλαμίνη, άλατα χρυσού, NSAID, καρβαμαζεπίνη???
 - ◆ **Χημικά**
 - ⇒ Βενζόλιο ???
 - ⇒ Εντομοκτόνα
 - ◆ **Σπάνια αίτια**
 - ⇒ Εγκυμοσύνη, Ψυχογενής ανορεξία
 - ⇒ Φυματίωση, ΣΕΛ
 - ⇒ Μετά μετάγγιση GVHD
- Προβλέψιμη απλαστική αναιμία**
- ⇒ Ακτινοβολία
 - ⇒ Χημειοθεραπεία???

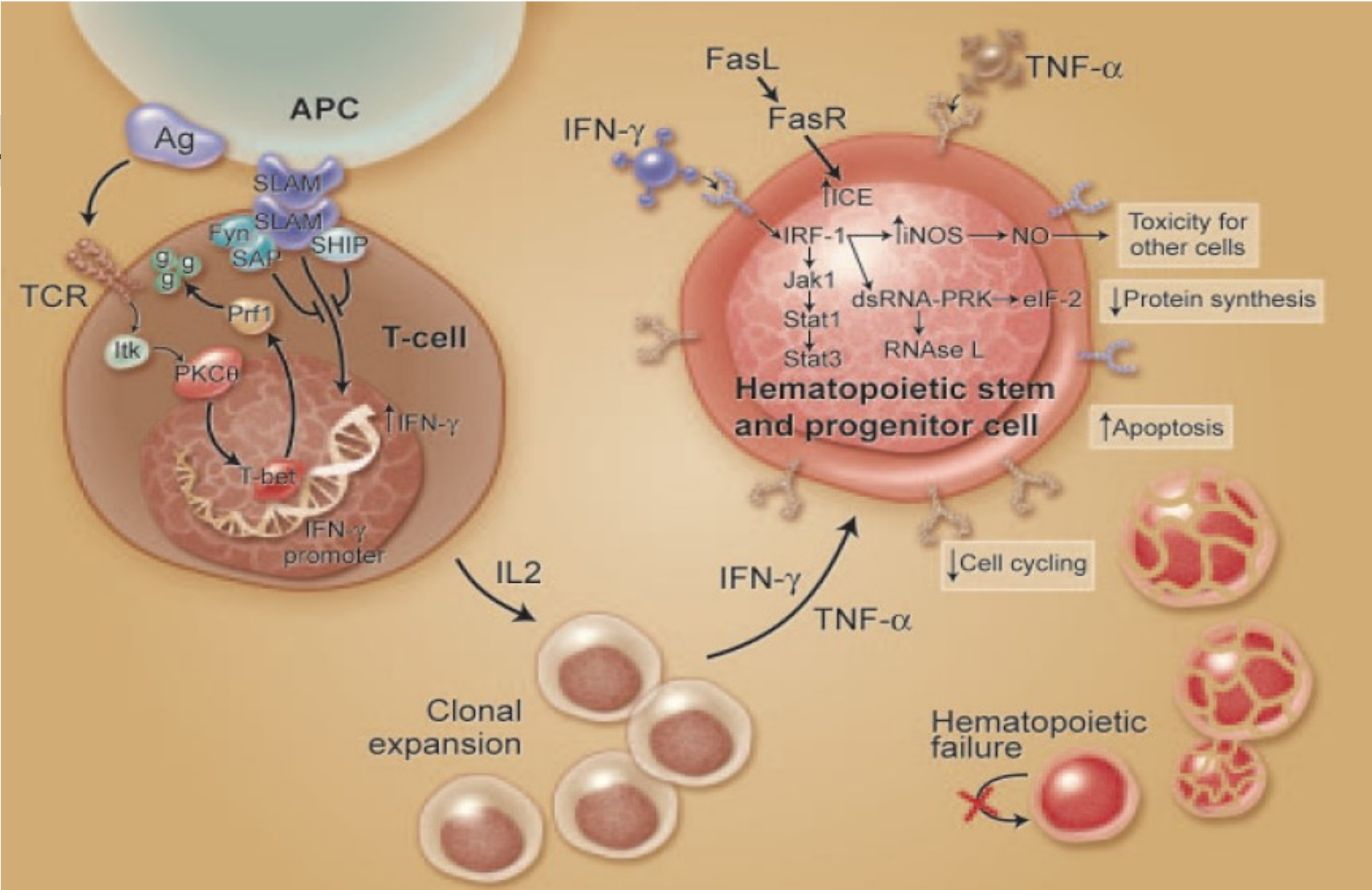
Αιτιολογία απλαστικής αναιμίας σχηματικά



- Καταστροφή των HSC μέσω IFNγ, επαγόμενη από τα T-λεμφοκύτταρα
- Βράχυνση Τελομερών
- Μεταλλάξεις κρίσιμων γονιδίων

Αντικατάσταση φυσιολογικού μυελού με λίπος —> υποπλαστικός μυελός και πανκυτταροπενία στο περιφερικό αίμα.

Παθογένεια απλαστικής αναιμίας





Μεταλλάξεις στο PIG-A και Απλαστική αναιμία

- Παρουσία PNH κλώνου —> **50%** των ασθενών με ΑΑ, συνήθως σημαίνει **καλή ανταπόκριση** στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία
- Συνήθως οι ασθενείς αυτοί **δεν εξελίσσονται** σε ΜΔΣ/ΟΜΛ
- Σε διάφορες μελέτες η παρουσία **μεταλλάξεων PIG-A** μόνο σε ασθενείς με **κλώνο >10%** με κυτταρομετρία ροής
- **35%** των ασθενών με μεταλλάξεις PIG-A έχουν **δύο ή περισσότερες μετάλλαξεις** στο ίδιο γονίδιο
- Πιθανά, τα κύτταρα με την PIG-A μετάλλαξη έχουν **πλεονέκτημα** και **επιβιώνουν** από τα κυτταροτοξικά T κύτταρα που καταστρέφουν τα HSC



Grading of severity of Aplastic Anemia:

Marrow cellularity < 30%

Severe Aplastic Anemia: Peripheral Blood: two of three values:

ANC < 500

PLT < 20.000

Reticulocytes < 1% or <20.000 (absolute)

Very Severe Aplastic Anemia: As above but ANC < 200

Non-severe (moderate) Aplastic Anemia: Marrow cellularity < 30%

ANC > 500

RBC or PLT transfusion dependent



Συζήτηση των αιτιολογικών παραγόντων της απλαστικής αναιμίας

- Το **1/3** των ασθενών με απλαστική αναιμία έχουν πιο **κοντά τελομερή**
- Πιθανά τα εναπομείναντα HSC λόγω έντονου στρες και πολλαπλασιασμού να χάνουν έτσι τα τελομερή τους
- Μόλις το **3-5%** των ασθενών αυτών έχουν **μεταλλάξεις** στα γονίδια **TERT** και **TERC**
- Το μήκος των τελομερών κατά τη διάγνωση σχετίζεται με τη **κλωνική εξέλιξη** και τη **συνολική επιβίωση**
- Πιθανά τα κύτταρα στην AA με πιο κοντά τελομερή είναι πιο **ευάλωτα σε επιπλέον βλάβες του DNA** και προδιαθέτουν για την εμφάνιση στη συνέχεια myeloid-specific μεταλλάξεων
- Πιο **κοντά τελομερή** → **μικρότερη OS**, μεγαλύτερος κίνδυνος **εκτροπής σε ΜΔΣ/ΟΜΛ**.



Πώς θεραπεύουμε την απλαστική αναιμία σήμερα.....

- Αποκλεισμός αιτίων που προκαλούν πανκυτταροπενία και διάγνωση ΑΑ
- Αποκλεισμός αναιμίας Fanconi
- Προσδιορισμός **καλύτερης θεραπευτικής επιλογής** —> **Συμβατός συγγενής δότης-μεταμόσχευση Vs IST , ηλικία?**
- Αν ο ασθενής θα λάβει **IST**, θα πρέπει να αρχίσει **παράλληλα άμεσα και Eltrombopag**
- Στενή παρακολούθηση για **κλωνική εξέλιξη** και μεταλλάξεις
- Μεταμόσχευση από **μη συγγενή συμβατό** δότη σε παιδιά και νέους <20 (30)ετών ή και εφ'όσον είναι ανθεκτικός σε IST+EPAG
- **Απλοταυτόσημη** μεταμόσχευση σε νέα άτομα κυρίως, (<30 ετών) ή και εφ'όσον είναι ανθεκτικός σε IST+EPAG
- Eltrombopag +/- CsA για τους ασθενείς που είναι ανθεκτικοί και >20 (30) ετών



Θεραπευτικές επιλογές για την απλαστική αναιμία

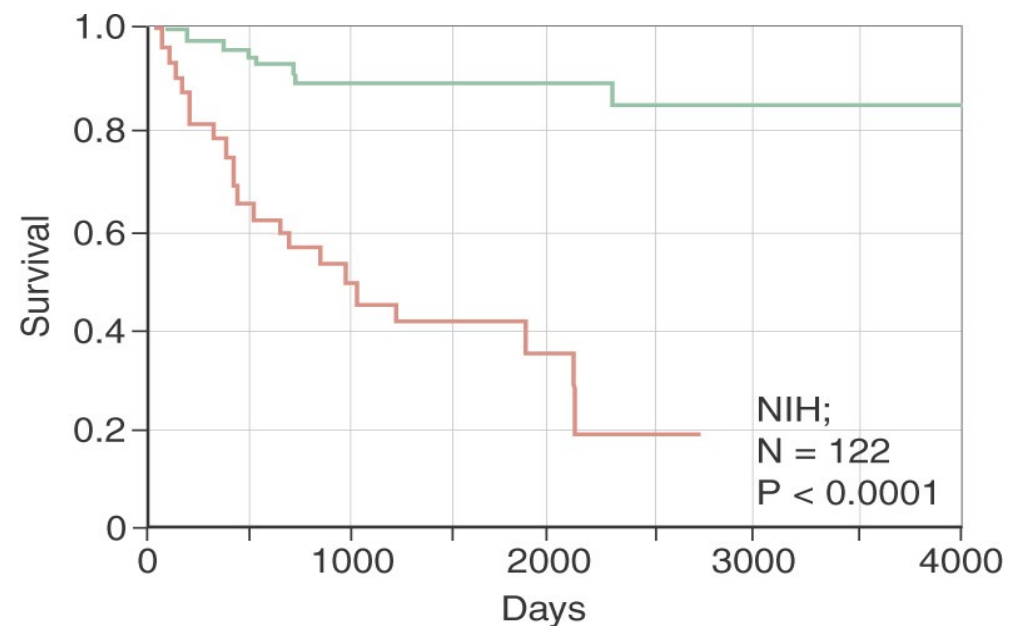
- Αλλογενής Μεταμόσχευση Αιμοποιητικών Κυττάρων
- Αντιθυμοκυτταρικός ορός (ATG) + CsA
- ATG + CsA + *Eltrombopag*

Παράγοντες που επηρεάζουν τη θεραπευτική απόφαση

- **Ηλικία του ασθενούς**
- **Διαθεσιμότητα δότη**
- BM vs Peripheral blood (source of graft)
- Conditioning regimen (+ATG)
- Acute and chronic GvHD
- Time- when to transplant?
- Related Vs Unrelated /Cord blood

Προγνωστικοί παράγοντες για την ανταπόκριση στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία

- Οι τιμές στο περιφερικό αίμα στους 3 και 6 months μετά την IST προσδιορίζει την συνολική επιβίωση
- Όσο πιο νωρίς βελτιωθούν οι τιμές στο περιφερικό αίμα, τόσο καλύτερη η ανταπόκριση και η επιβίωση
- Ο στόχος είναι να έχουμε γρήγορες ανταποκρίσεις ώστε να προστατεύσουμε τα HSC που έχουν απομείνει



KEY

- Platelets or reticulocytes $\geq 50 \times 10^3/\mu\text{L}$
- Platelets or reticulocytes $< 50 \times 10^3/\mu\text{L}$

C



Νεότερα δεδομένα για το μηχανισμό δράσης του Eltrombopag

- Πρώιμη χορήγηση του Eltrombopag μαζί με IST —> περισσότερα HSCs to start with —> Eltrombopag δρα καλύτερα
- Η παρουσία του Eltrombopag ξεπερνά την κατασταλτική δράση της αυξημένης *IFN-γ* στον *TPO-R* (παρά την αυξημένη TPO). Το Eltrombopag συνδέεται σε διαφορετική θέση άρα μπορεί και ξεπερνά τη κατασταλτική δράση των αυξημένων ποσών της *IFN-γ* στον *TPO-R*
- Παροδική απώλεια δράσης του TET2 (TET2 προάγει φυσιολογικά την διαφοροποίηση των HSCs) —> προάγει τον πολλαπλασιασμό των HSCs
- Μείωση % of TNFα+/IFNγ+ CD4+ and CD8+ T cells ανεξάρτητα από τον TPO-R