

# Λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα με έκφραση στο αίμα

**Χρόνια Λεμφογενής Λευχαιμία  
και άλλες λεμφοκυτταρώσεις**

# Διαγνωστική προσέγγιση και διαφορική διάγνωση λεμφοκυττάρωσης

- Ορισμός λεμφοκυττάρωσης:  $> 4000 /\text{mm}^3$
- Αξιολογούμε: μορφολογία λεμφοκυττάρων, διάρκεια λεμφοκυττάρωσης, συνοδά κλινικο-εργαστηριακά ευρήματα

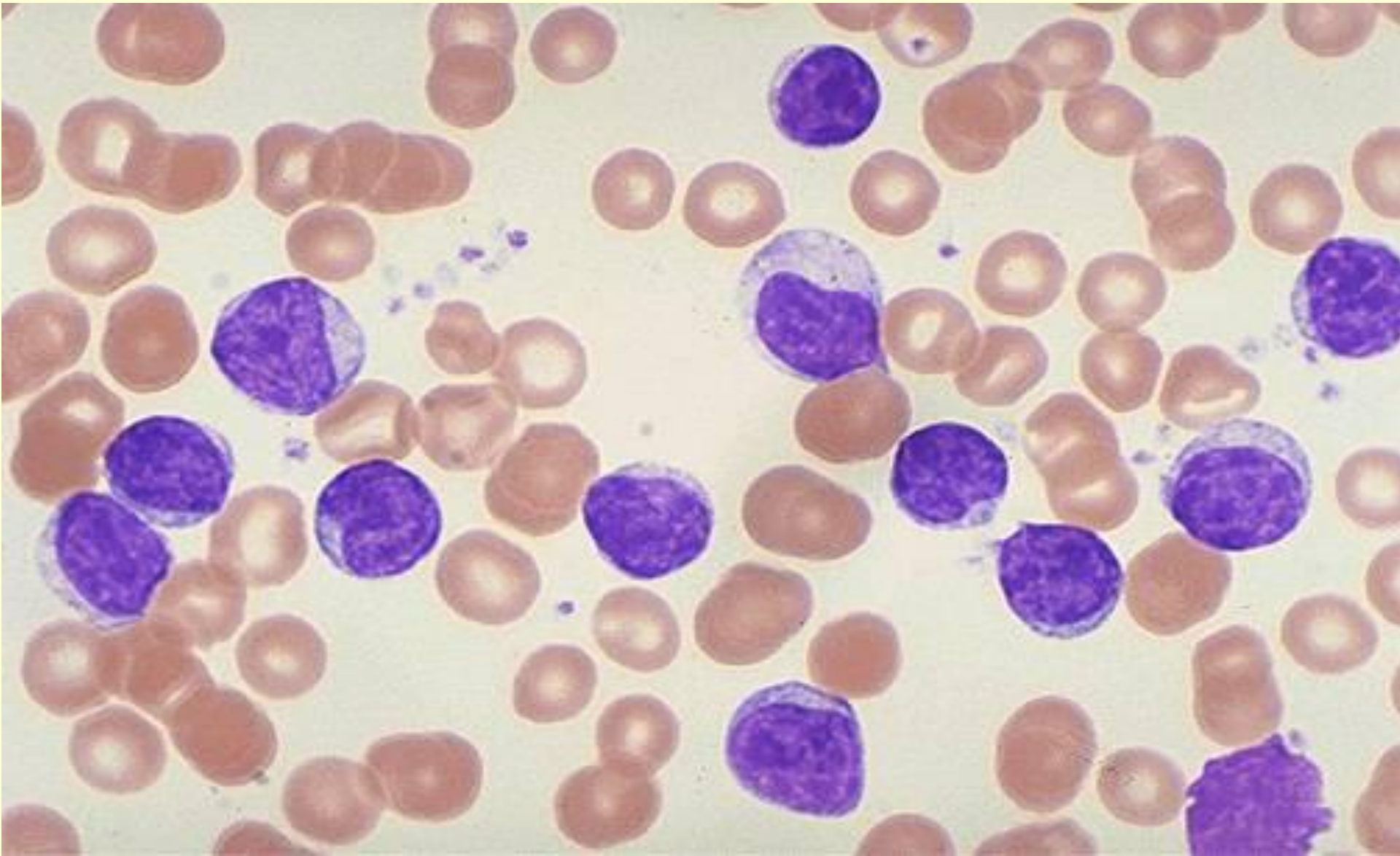
## Διαφορική διάγνωση:

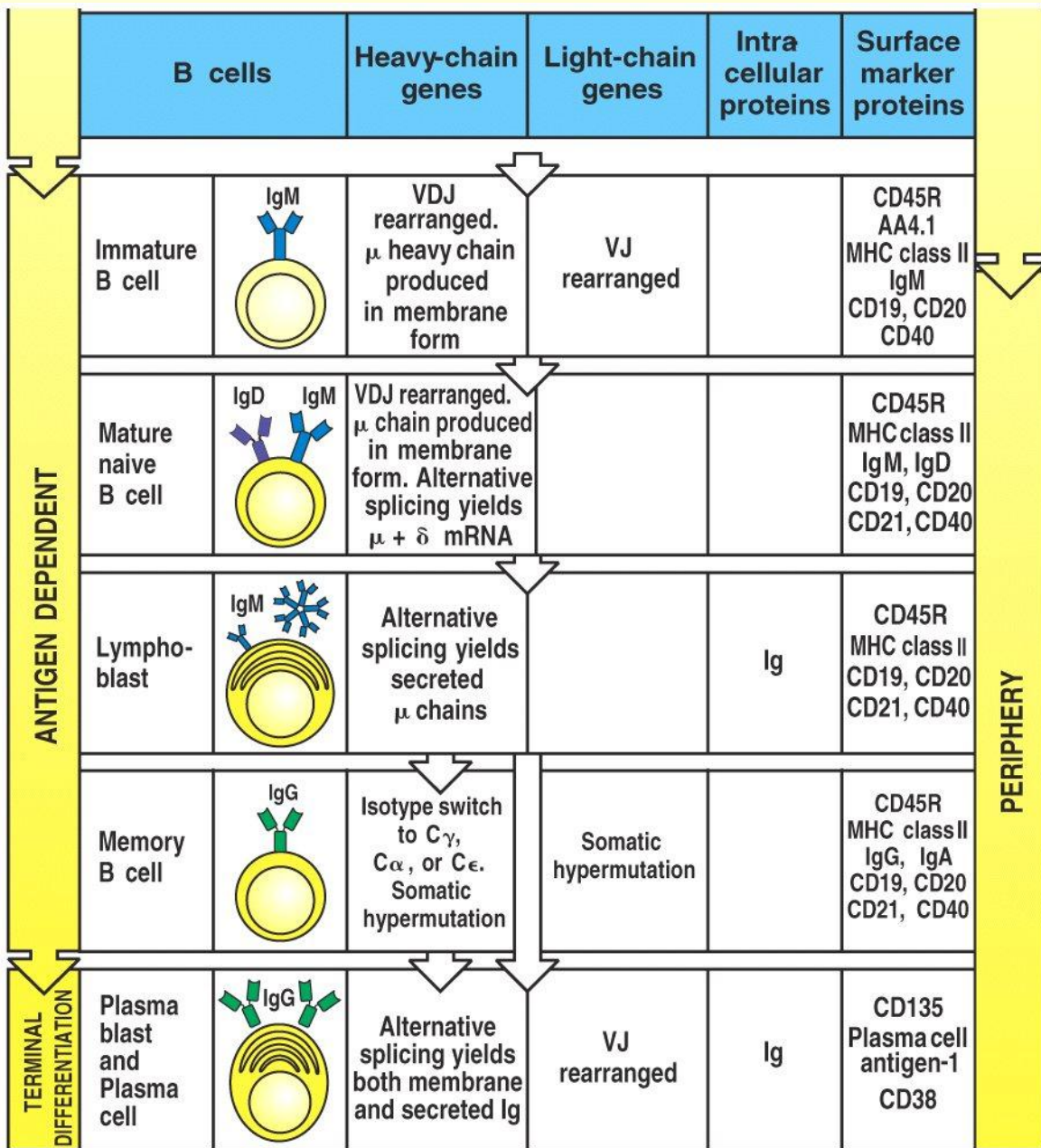
- Ειδικές Λοιμώξεις: τοξοπλάσμωση, λοιμώδης μονοπυρήνωση, φυματίωση, βρουκέλλωση κλπ
- Υπερεργικές καταστάσεις (βρογχικό άσθμα, ατοπίες)
- Πολυκλωνική Β-λεμφοκυττάρωση
- Χρόνια Λεμφογενής λευχαιμία
- Λευχαιμία από τριχωτά κύτταρα
- Μη Hodgkin Λέμφωμα με έκφραση στο αίμα (οζώδες, από κύτταρα του μανδύα, οριακής ζώνης κλπ)

## **ΧΛΛ:** Ορισμός – Διαγνωστικά κριτήρια

- Απόλυτη λεμφοκυττάρωση > 4000/μl
- Λεμφοκύτταρα με ώριμη ομοιόμορφη μορφολογία
- Παρουσία (συνήθως) λεμφοκυτταρικών πυρηνικών σκιών
- Απουσία συνήθως σημείων λοίμωξης ή φλεγμονής
- Υπο-γ-σφαιριναιμία και χαμηλά επίπεδα ανοσοσφαιρινών ορού
- Β-κυτταρική προέλευση των λεμφοκυττάρων
- Χαρακτηριστικός ανοσοφαινότυπος κυτταρικής επιφανείας: CD5+, CD19+, CD20+, συνέκφραση CD5/CD20 ή CD5/CD19.
- Υπάρχουν και κάποιοι άλλοι ασυνήθιστοι φαινότυποι σπανιότερα

# Χρόνια Λεμφογενής Λευχαιμία



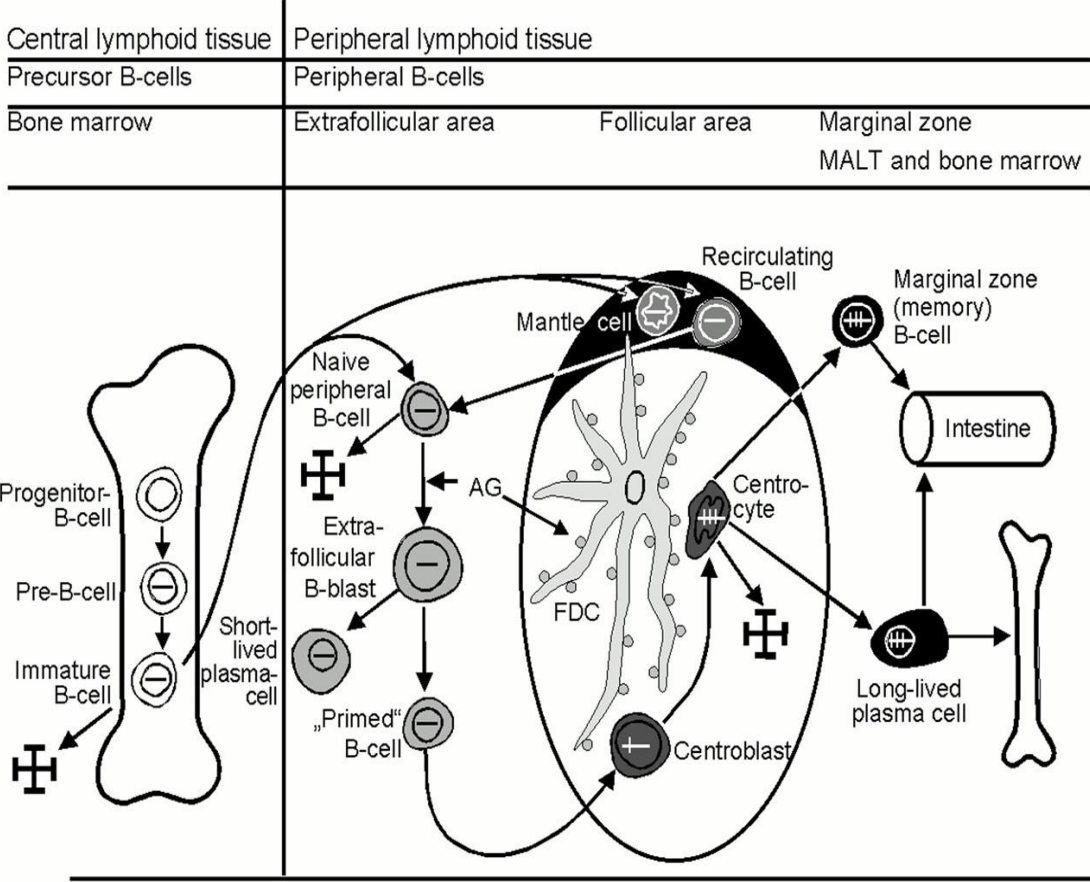
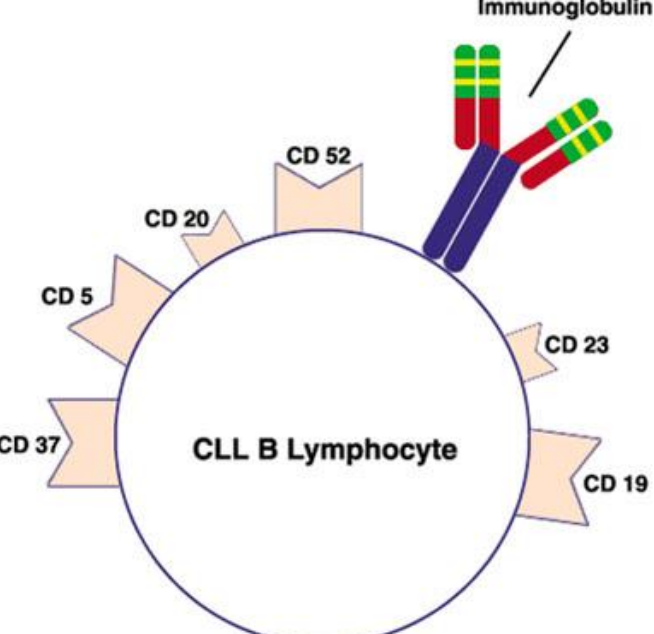


## Προέλευση του κυττάρου της ΧΛΛ

- **Naive B-λεμφοκύτταρο** CD5+, CD19+, CD20+, CD23+, IgM+, IgD+ που υπάρχει στην κυκλοφορία στο πρωτογενές λεμφοζίδιο, στην οριακή ζώνη του λεμφοζιδίου
- **Μνημονικό B-λεμφοκύτταρο** CD5+, IgM+, με μεταλλαγμένη την V περιοχή

Figure 7-46 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Figure 1. Events in B-cell development



Harris, N. L. et al. Hematology 2001;2001:194-220



# Παθογένεια της ΧΛΛ

- Διαταραχή (αναστολή) του μηχανισμού απόπτωσης των μνημονικών Β-λεμφοκυττάρων
  - Όχι αυξημένος πολλαπλασιασμός των κυττάρων
  - Υπερέκφραση του αντιαποπτωτικού ογκογονιδίου Bcl-2
  - Η έκφραση του Bcl-2 επηρεάζεται από κυτταροκίνες (IL-4, Interferon- $\gamma$ ) του αιμοποιητικού μικροπεριβάλλοντος
  - Αγγειογένεση (VEGF, VEGF-Receptor)
  - Μεταλλοπρωτεϊνάσες 2 και 9:  $\uparrow$  σε προχωρημένα στάδια
  - Ελάττωση μήκους τελομερών στα ΧΛΛ λεμφοκύτταρα: σχετίζεται με πρόοδο και εξέλιξη της νόσου
- 

## Διαφορική διάγνωση νοσημάτων με λεμφοκυττάρωση (WHO classification scoring System)

<b>Δείκτης</b>	<b>ΧΛΛ</b>	<b>Score</b>	<b>Άλλες Β- Λευχαιμίες</b>	<b>score</b>
s-Ig	Ασθ	1	Έντονο	0
CD5	+	1	Αρνητικό	0
CD23	+	1	Αρνητικό	0
CD79b/CD22	Ασθενής	1	Έντονο	0
FMC7	Αρνητικό	1	Θετικό	0
<b>Σύνολο</b>	<b>ΧΛΛ=</b>	<b>4-5</b>	<b>Άλλη Β-Λ=</b>	<b>0-2</b>



# Προγνωστικοί Δείκτες ΧΛΛ

- **Ρυθμός διπλασιασμού** λεμφοκυττάρων στο αίμα
- Παρουσία «**B**» **συμπτωμάτων**
- Άτυπες ανοσοφαινοτυπικές εκφράσεις (**CD5-**)
- Απώλεια των βραχέων σκελών του χρ. 17 (**del-17p**)
- Σωματικές **μεταλλάξεις της VH περιοχής**
- Έκφραση **ZAP-70 και CD38** (δείκτες αωρότητας)
- Επίπεδα **sIL-2, sIL-6 και sCD23** ορού
- Αυξημένα επίπεδα **LDH** ορού
- Επίπεδα **CRP, β2-μικροσφαιρίνης και αλβουμίνης** ορού
- Επίπεδα **θυμιδικής κινάσης** ορού
- Δείκτες **λεμφοκυτταρικού πολλαπλασιασμού**

# Χρωμοσωμικές ανωμαλίες στην ΧΛΛ διαπιστούμενες με FISH

Είδος ανωμαλίας	Συχνότητα	Επιβίωση (μήνες)
del-17p	7%	32
del-11q	17%	79
Τρισωμία 12 / 12q+	14%	114
del-13q	36%	113
Διάφορες: 3q+, 6q-, 8q+	7%	?
Φυσιολογικός καρυότυπος	19%	111

## Σταδιοποίηση ΧΛΛ - Σύστημα Rai

Επίπεδο κινδύνου	Στάδιο	Κλινικά ευρήματα στην διάγνωση
Χαμηλό	<b>0</b>	Λεμφοκυττ ↑ (αίμα, μυελός)
Ενδιάμεσο	<b>I</b>	Λεμφοκυττ ↑ + λεμφαδενοπάθεια
Ενδιάμεσο	<b>II</b>	Λεμφοκυττ ↑ + σπληνομεγαλία ή ηπατομεγαλία
Υψηλό	<b>III</b>	Λεμφοκυττ ↑ + <b>αναιμία (Hb &lt;11 g/dl)</b>
<b>Πολύ Υψηλό</b>	<b>IV</b>	Λεμφοκυττ ↑ + <b>θρομβοπενία</b> <b>Αιμοπετάλια &lt; 100000/ μl</b>


## Σταδιοποίηση ΧΛΛ- σύστημα Binet

Στάδιο	Κλινικά ευρήματα στην διάγνωση
<b>A</b>	Λεμφοκυττάρωση (αίμα + μυελό), < 3 θέσεις ψηλαφητών λεμφαδένων
<b>B</b>	Λεμφοκυττάρωση και <b>≥ 3 περιοχές</b> ψηλαφητών λεμφαδένων (+/- ήπαρ / σπλήν)
<b>C</b>	Ως άνω + <b>αναιμία ή θρομβοπενία</b>



# Χρόνια Λεμφογενής Λευχαιμία

## Κλινική εικόνα


- Ασυμπτωματικός ασθενής – τυχαία διαπίστωση λεμφοκυττάρωσης
  - Ασυμπτωματικός ασθενής – τυχαία διαπίστωση λεμφαδενοπάθειας
  - «B» συμπτώματα (απώλεια βάρους, πυρετός, κνησμός, εφιδρώσεις) = **πάρα πολύ σπάνια, σχεδόν ποτέ**
  - Εμφάνιση με κάποια λοίμωξη – Συχνές λοιμώξεις
  - Αίσθημα βάρους στην σπλήνα, σπληνομεγαλία
  - Αναιμία ποικίλης βαρύτητας και αιτιολογίας
  - Θρομβοπενία (+/- αιμορραγικές εκδηλώσεις)
- 

# Ενδείξεις έναρξης θεραπείας στην ΧΛΛ

- Β συμπτώματα: Κόπωση, πυρετός, εφιδρώσεις, απώλεια βάρους
- Συμπτωματική αναιμία ή θρομβοπενία
- Προχωρημένο στάδιο στην διάγνωση
- Προοδευτική αύξηση του μεγέθους λεμφαδένων ( +/- συνοδά σημεία απόφραξης)
- Προοδευτική αύξηση του μεγέθους ήπατος, σπληνός
- Ταχύς χρόνος διπλασιασμού τών λεμφοκυττάρων (διπλασιασμός σε χρόνο  $< \text{ή} = 6$  μήνες)
- Εμφάνιση αυτοάνοσων εκδηλώσεων: Αιμολυτική αναιμία ή θρομβοπενία
- Πίεση παρακείμενων σπλάγχχνων από λεμφαδενικές μάζες
- Κακοί προγνωστικοί παράγοντες σε ασθενή  $< 65$  ετών



# Παράγοντες που επηρεάζουν την επιλογή της θεραπείας

- Σταδιοποίηση κατά Binet ή Rai
  - Ηλικία - κατάσταση Ικανότητας
  - Προσδιορισμός συνοδών κλινικών προβλημάτων
  - Προσδιορισμός προγνωστικών παραγόντων
  - Προσδιορισμός Θεραπευτικού στόχου: πλήρης εκρίζωση του νοσήματος ή περιορισμός του φορτίου και των επιπλοκών της νόσου
- 

# Πρώτης γραμμής θεραπεία στη ΧΛΛ

- Μονοθεραπεία με Χλωραμβουκίλη: περιορίζεται η χρήση σε ασθενείς >70ετών με συνοδά κλινικά προβλήματα
- Μονοθεραπεία με ανάλογα πουρινών (φλουνταραμπίνη, κλαδριμπίνη, δεοξυκομοφομισίνη)
- Νεότεροι αλκυλιούντες παράγοντες: **Bendamustine**
- Συνδυασμοί με **φλουνταραμπίνη και κυκλοφωσφαμίδη**: **FC, FCR, FCM** σε ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου ασθενείς
- Συνδυασμένη χημειοθεραπεία τύπου λεμφώματος
- Μονοκλωνικά αντισώματα: **Rituximab**, Ofatumomab, Alemtuzumab
- Τα κορτικοειδή συμπληρώνουν πολλά σχήματα
- Αυτόλογη μεταμόσχευση (τείνει να περιορίζεται)
- Αλλογενής μεταμόσχευση




# Μειονεκτήματα της Φλουνταραμπίνης

- Αυτοάνοσες εκδηλώσεις και κυρίως η **αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία (6.5%)**
- Σοβαρή **ανοσοκαταστολή (τοξική και στα T-λεμφοκύτταρα => κίνδυνος από ευκαιριακές λοιμώξεις**
- Τραυματισμός των πολυδύναμων αιμοποιητικών κυττάρων => **Κακή κινητοποίηση Stem cells**
- **Λοιμώδεις επιπλοκές**
- **Προσοχή:** προσαρμογή της δόσης της fluda επί νεφρικής ανεπάρκειας



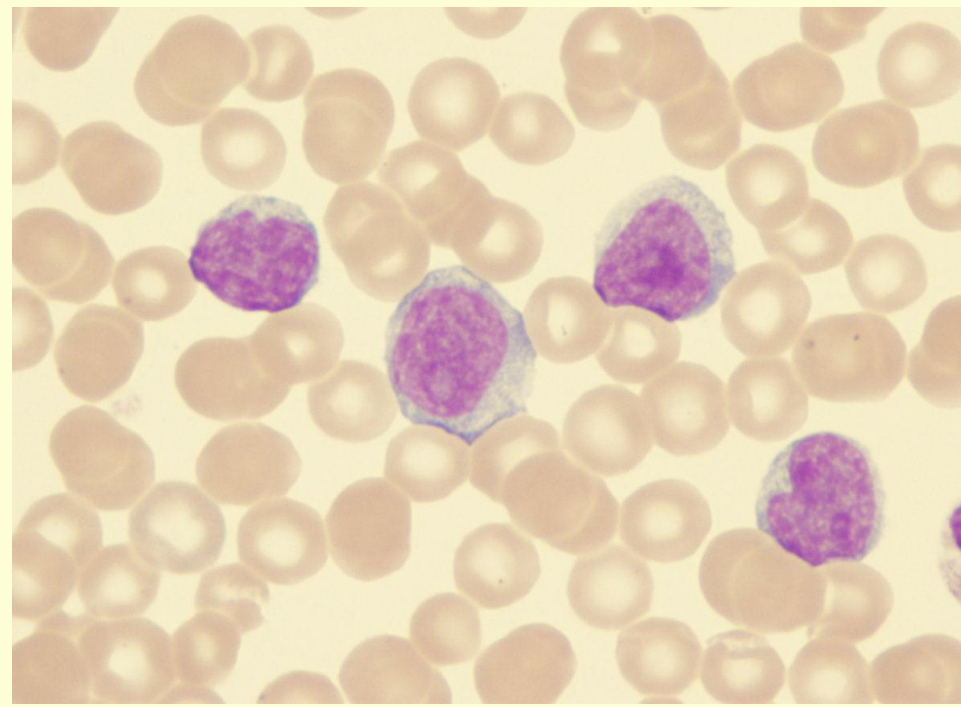
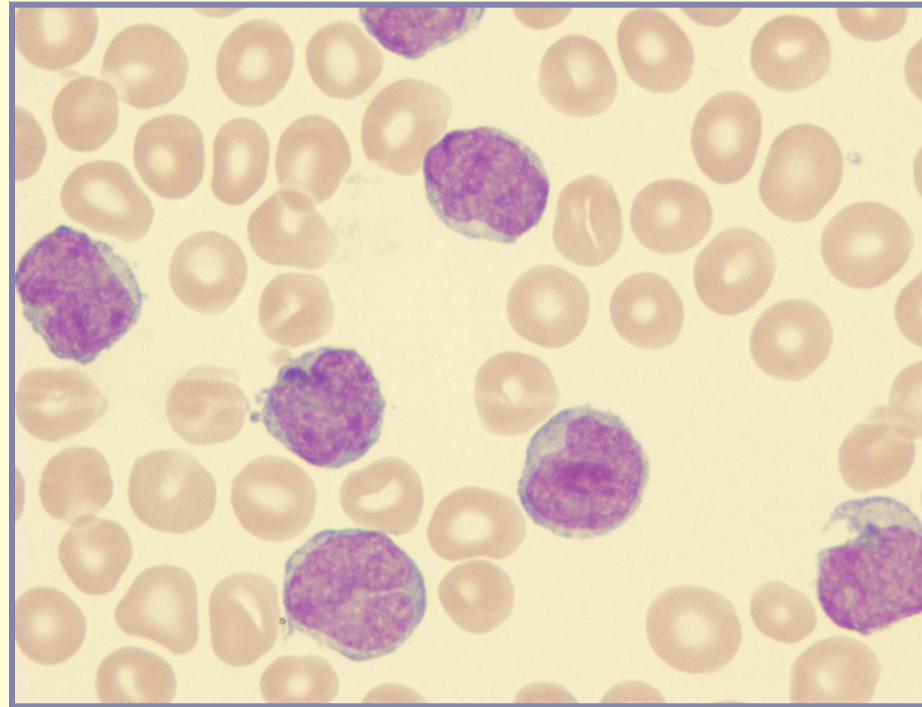
## Alemtuzumab (anti-CD52)

- Δεν έχει ένδειξη ως θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής στην ΧΛΛ
  - Μπορεί να είναι αποδεκτό ως συντήρηση
  - Ως θεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής: σε CLL Fludarabine refractory, σε ΧΛΛ με p53 mutation (17p-): ανταπόκριση 33-50%, κυρίως όταν δεν υπάρχει ογκώδης λεμφαδενοπάθεια
- 

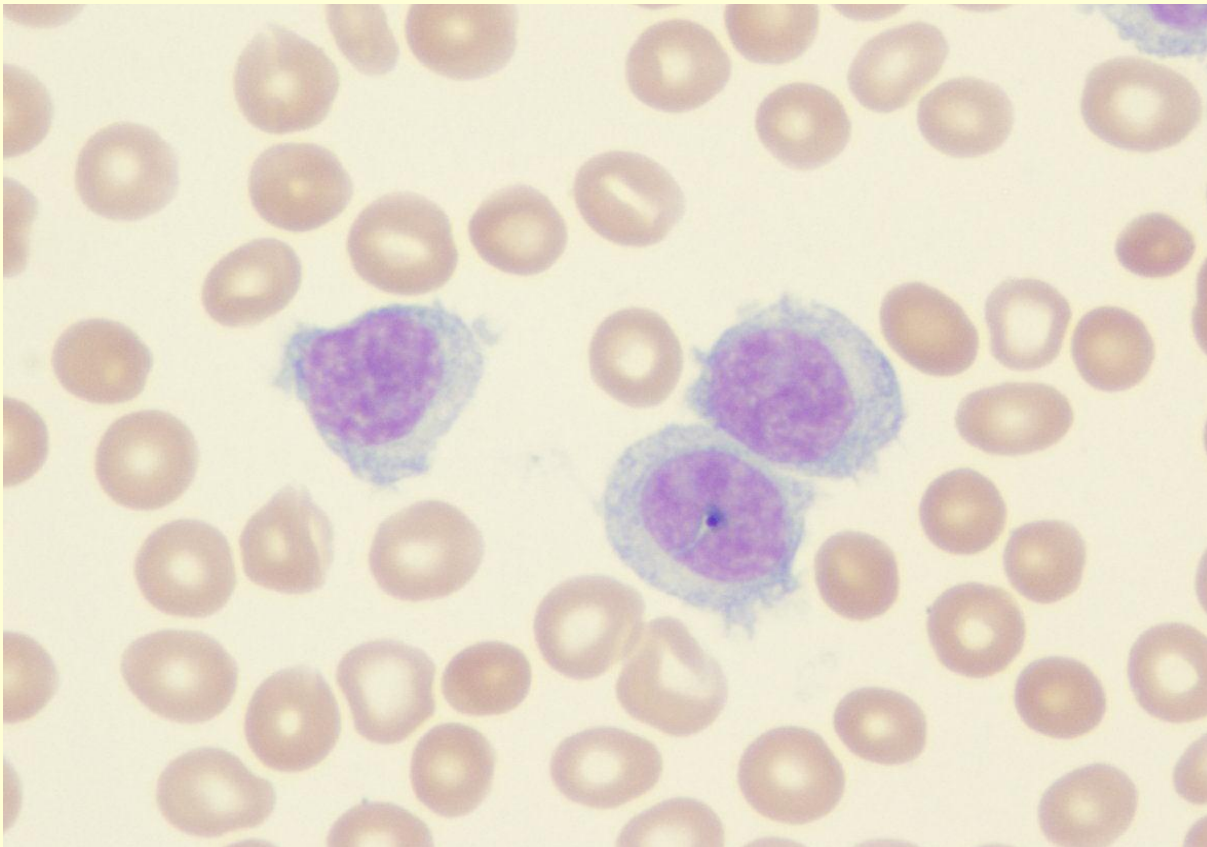
# Προλεμφοκυτταρική λευχαιμία

- Λεμφοϋπερπλαστικό νόσημα με λεμφοκυττάρωση από μεσομεγέθη λεμφοκύτταρα με **εμφανές πυρήνιο**
- Διηθεί: Μυελό (⇒ αίμα), σπλήνα (ερυθρό και λευκό πολφό), ήπαρ, λεμφαδένες
- **Σημαντική (συνήθως) λεμφοκυττάρωση**
- Ανοσοφαινότυπος (+δείκτες): surface IgM/IgD, CD19, CD20, **CD22, CD79a, CD79b, FMC7.**
- **Αρνητικά το CD23 και το CD5**
- Καρυοτυπικά χαρακτηριστικά t(11;14) στο 20%, del 17 (p53) στο 53%, ⇒ πτωχή ανταπόκριση στην θεραπεία όταν υπάρχουν 11q23 ή 13q14

# Προλεμφοκυτταρική Λευχαιμία



# Λευχαιμία από τριχωτά κύτταρα (Hairy cell Leukemia - HCL)



**Β-λεμφοκύτταρο  
διαφορετικού σταδίου  
ωρίμανσης από εκείνο  
της ΧΛΛ**

**Ανοσοφαινότυπος**

**CD103++**

**CD22+**

**CD11c+, CD25+**

**FMC7+**

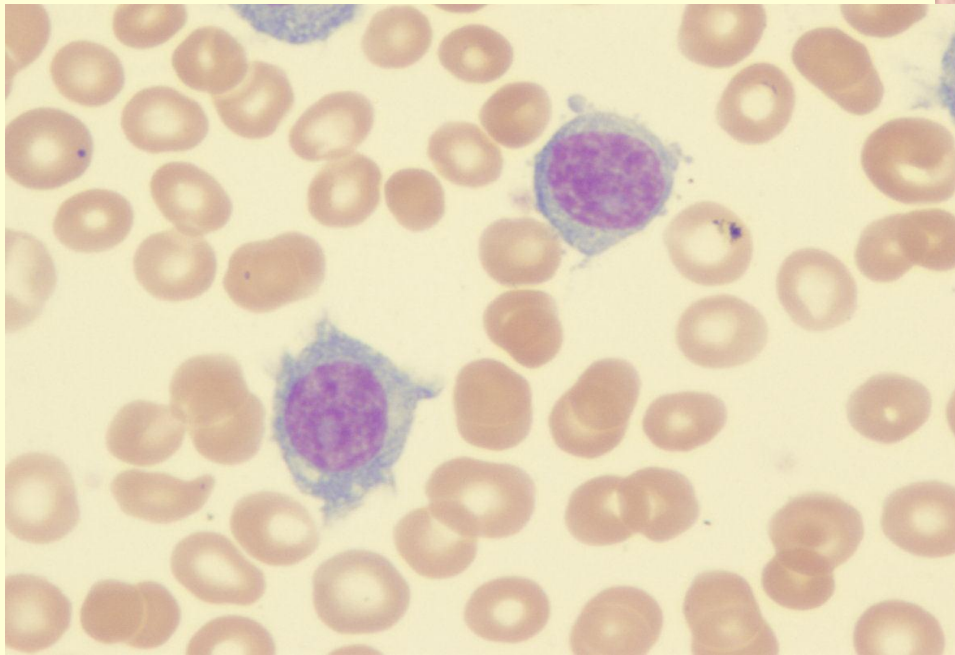
**CD19+, CD20+,**

**CD79a+, CD79b-**

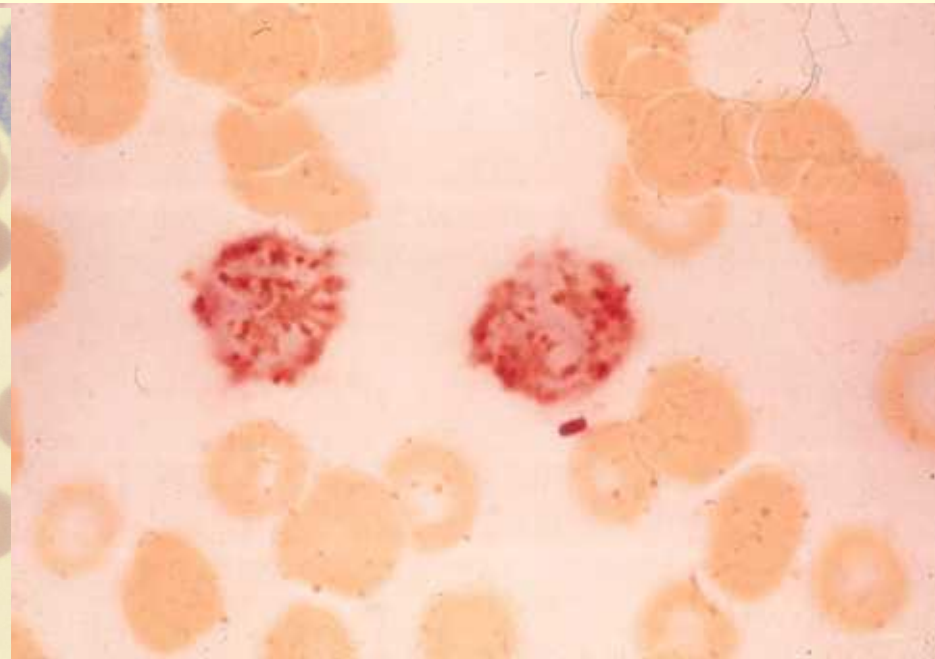
**s-IgG, IgM, IgD, IgA**

**Χαρακτηριστικό λεμφοκύτταρο με προσεκβολές**

# Λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων



Τα τριχωτά κύτταρα διηθούν: μυελό, σπλήνα (ερυθρό πολφό), ήπαρ (κολποειδή), λεμφαδένες, δέρμα



χρώση με Οξίνη φωσφατάση, ανθεκτική στο Τρυγικό (tartrate-resistant)

# Λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων

- Συχνότητα: 2% (των λεμφικών λευχαιμιών)
- Μέση ηλικία: 55 έτη, άνδρες/γυναίκες: 5/1
- Συνήθεις εκδηλώσεις:
  - **Μεγάλη σπληνομεγαλία**
  - **Απουσία λεμφαδενοπάθειας**
  - **Πανκυτταροπενία** με χαρακτηριστικά τριχωτά λεμφοκύτταρα, ενίοτε λίγα, μονοκυττοπενία, **σοβαρή ουδετεροπενία**, +/- θρομβοπενία
  - **Συχνές Λοιμώξεις**
  - Δυσχερής / αδύνατη αναρρόφηση μυελού (**dry tap**)
  - **Χαρακτηριστική εικόνα στην βιοψία** (fried eggs appearance)



## Λευχαιμία εκ Τριχωτών Κυττάρων: Θεραπεία

- Θεραπεία εκλογής- πρώτης γραμμής:

**Cladribine (2CDA, Leustatin)**

**Pentostatin (Nipent)**

Μελέτες με προσθήκη Rituximab – ως συντήρηση, ή σε σχήματα 2<sup>ης</sup> γραμμής.

Παλαιότερες θεραπείες (Σπληνεκτομή, Interferon) δέν έχουν πλέον θέση

