

ΜΥΕΛΟΪΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

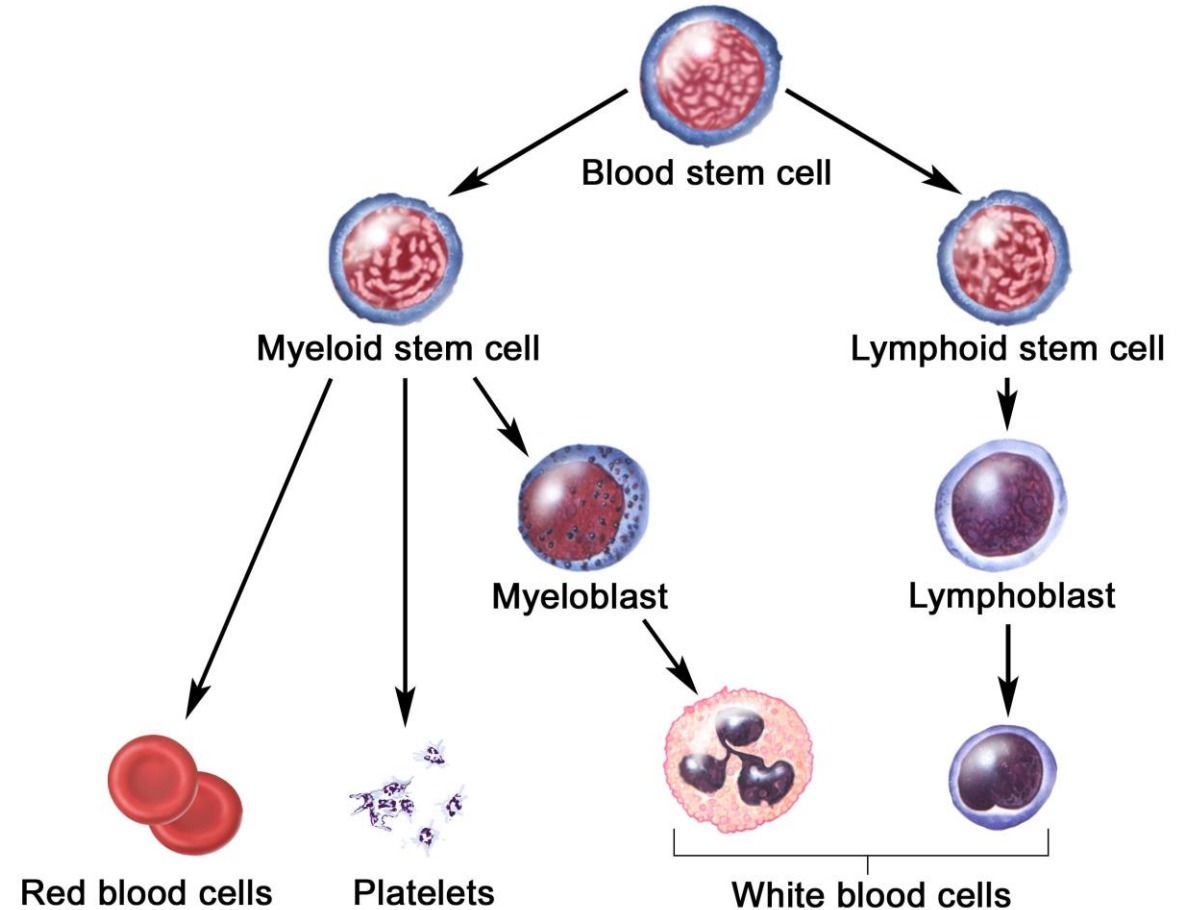
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΟΔΙΑΓΝΩΣΗ

ΚΟΥΜΠΗΣ ΑΝΔΡΕΑΣ-ΕΠΑΜΕΙΝΩΝΔΑΣ
ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ Β ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΓΝΙ

06/12/2018

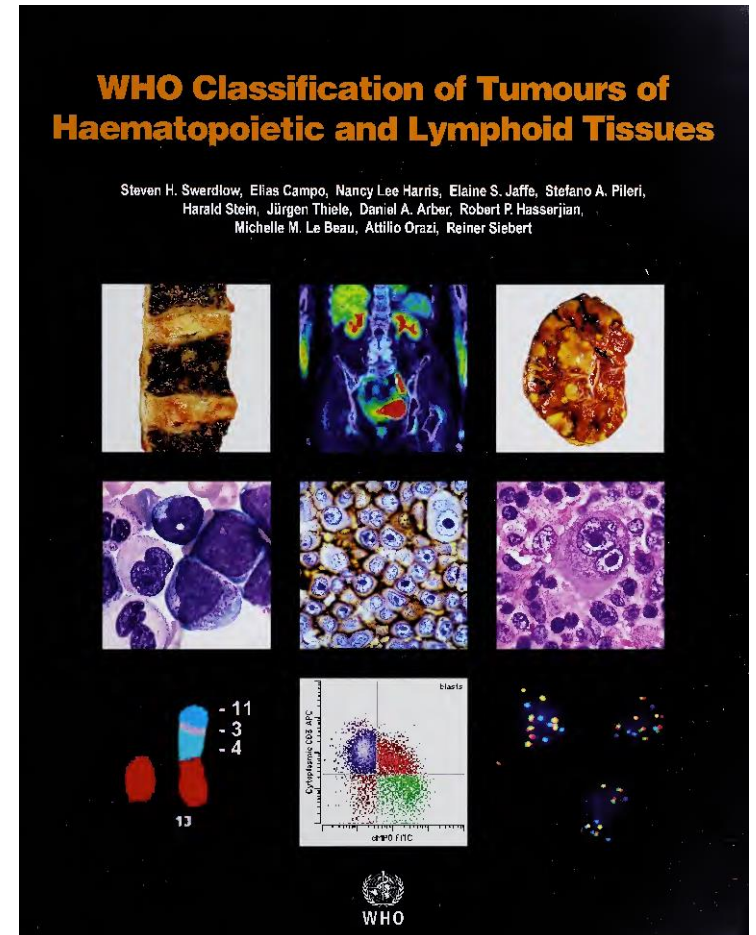
ΟΡΙΣΜΟΣ

Ομάδα κλωνικών κακοηθειών της μυελικής σειράς όπου μια γενετική διαταραχή στο αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο το οδηγεί σε υπερπλασία με αποτέλεσμα την αύξηση στο περιφερικό αίμα των λευκών αιμοσφαιρίων, των ερυθρών αιμοσφαιρίων, των αιμοπεταλίων ή συνδυασμό αυτών.

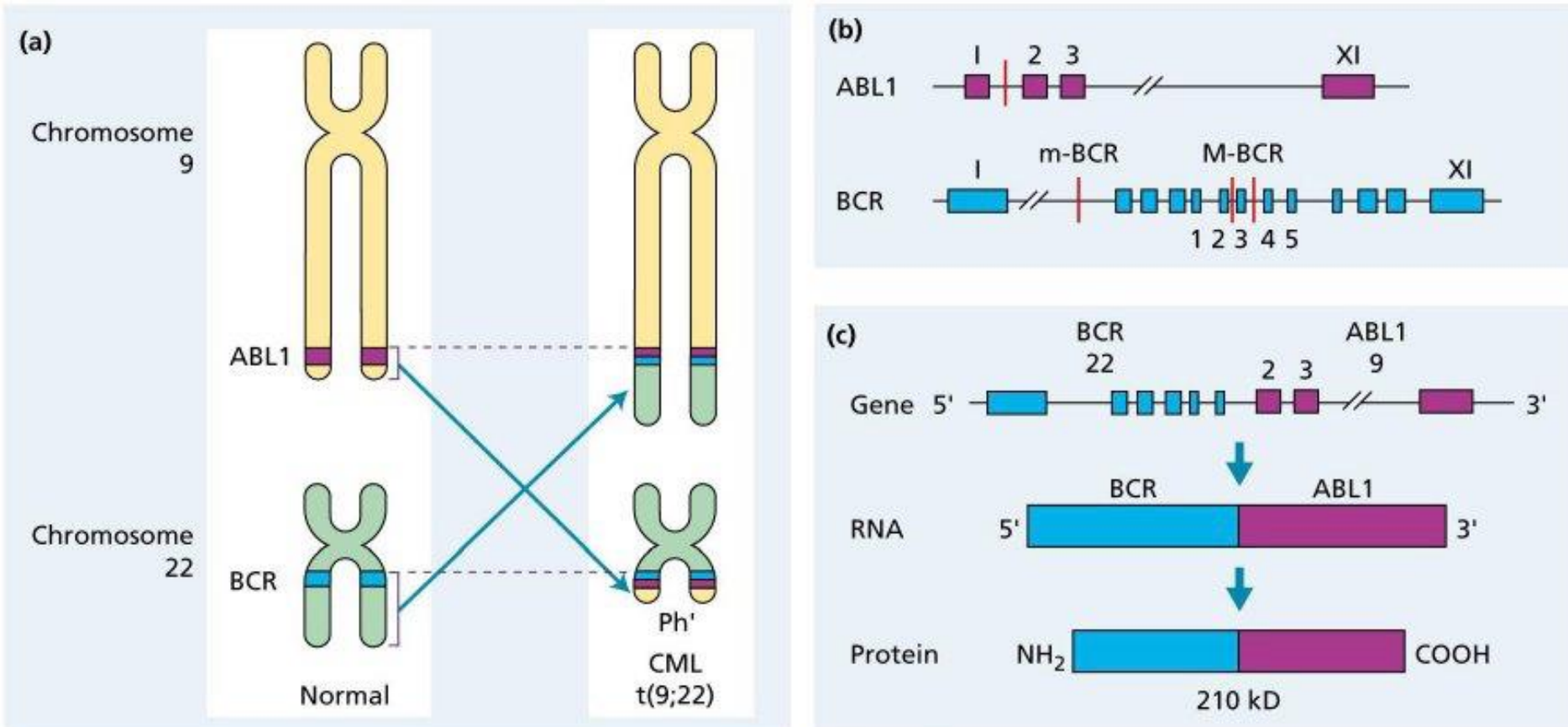


2016 WHO CLASSIFICATION

1. Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία (ΧΜΛ)
2. Αληθής Πολυερυθραιμία (ΑΠ)
3. Ιδιοπαθής Θρομβοκυττάρωση (ΙΘ)
4. Πρωτοπαθής Μυελοϊνωση (ΠΜ)
5. Χρόνια Ουδετεροφιλική Λευχαιμία
6. Χρόνια Ηωσινοφιλική Λευχαιμία Μη Ταξινομούμενη Αλλιώς
7. Μυελοϋπερπλαστικό Νόσημα (ΜΥΝ) Μη Ταξινομούμενο Αλλιώς



Χρωμόσωμα Ph



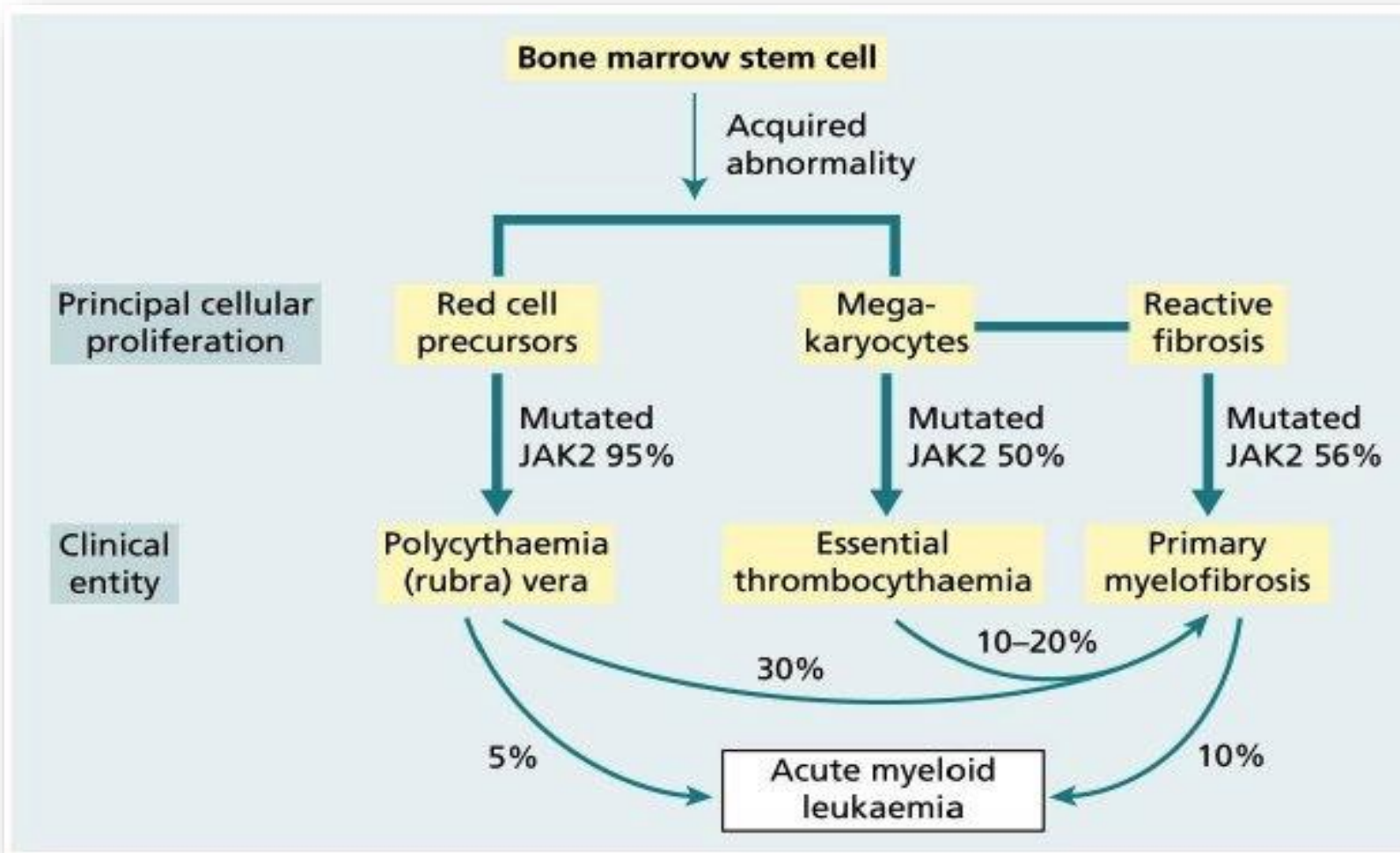
Ph(+)

ΧΜΛ

Ph(-)

Τα
υπόλοιπα
ΜΥΝ

Μεταλλάξεις JAK2, CALR, MPL και πολλές άλλες...



Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία

Ph(+)

ΧΜΛ: Κλινική Εικόνα

Χρόνια φάση (3-4 χρόνια)

- ▶ Χωρίς συμπτώματα
- ▶ Κόπωση, απώλεια βάρους, νυχτερινοί ιδρώτες, χαμηλή πυρετική κίνηση
- ▶ Σπληνομεγαλία
- ▶ Ηπατομεγαλία
- ▶ Λευκόσταση (πριαπισμός, θολή όραση, αναπνευστική δυσχέρεια)

Επιταχυνόμενη φάση (12-18 μήνες)

- ▶ Σπληνομεγαλία, σπληνικά έμφρακτα
- ▶ Απώλεια βάρους, ιδρώτες, πυρετός, οστικά άλγη
- ▶ Λευκόσταση

Βλαστική κρίση (6 μήνες)

- ▶ Αιμορραγία
- ▶ Λοιμώξεις
- ▶ Μαζική σπληνομεγαλία

ΧΜΛ: Εργαστηριακά ευρήματα

Χρόνια φάση

- ▶ Λευκοκυττάρωση
- ▶ Θρομβοκυττάρωση
- ▶ Ηωσινοφιλία
- ▶ Βασεοφιλία
- ▶ Χαμηλό LAP score
- ▶ Αυξημένη LDH
- ▶ Βλάστες < 5%

Επιταχυνόμενη φάση και βλαστική κρίση

- ▶ Αύξηση βλαστών
- ▶ Μονοκυττάρωση
- ▶ Προοδευτική αναιμία
- ▶ Θρομβοπενία

Αληθής Πολυερυθραιμία

Αληθής πολυερυθραιμία

Μείζονα κριτήρια

1. Hb > 16.5 g/dL (άνδρες), Hb > 16.0 g/dL (γυναίκες) ή
Hct > 49% (άνδρες), Hct > 48% (γυναίκες) ή
Αυξημένη μάζα ερυθροκυττάρων (RCM)
2. ΟΜΒ: υπερκυτταρικότητα για την ηλικία με ανάπτυξη και των τριών σειρών (panmyelosis), με έντονη αύξηση ερυθράς, κοκκιώδους σειράς και μεγακαρυοκυττάρων που είναι ώριμα και με πλειομορφία
3. Παρουσία μετάλλαξης JAK2V617F ή μετάλλαξης JAK2 exon 12

Ελάσσονα κριτήρια

1. Παθολογικά χαμηλή ΕΡΟ

Η διάγνωση της ΑΠ απαιτεί και τα 3 μείζονα κριτήρια ή τα δύο πρώτα μείζονα και το έλασσον

Αληθής πολυερυθραιμία: Κλινική εικόνα

- ▶ Πονοκέφαλος, κόπωση, ζάλη, εφιδρώσεις, δύσπνοια (υπεργλοιότητα)
- ▶ Κνησμός, ειδικά μετά από ζεστό μπάνιο (ισταμίνη από βασεοφιλία)
- ▶ SatO₂ κφ
- ▶ Πληθώρα
- ▶ Ερυθρομελαλγία ή επώδυνο καύσος σε παλάμες και πέλματα
- ▶ Θρομβοαιμορραγικές επιπλοκές
 1. ΕΒΦΘ, ΟΕΜ, ΑΕΕ
 2. Οπτικές (αμαύρωση, σκοτώματα) και νευρολογικές διαταραχές
 3. Budd chiari και θρομβώσεις σπλαχνικών αγγείων
 4. Παράδοξα αυξημένη αιμορραγική διάθεση και ρινορραγία (ισχαιμία τοιχώματος αγγείων, διαταραχές αιμοπεταλίων)
 5. Αυξημένη επίπτωση πεπτικού έλκους

Torgano G et al. Br J Haematol 2002; 117:198

- ▶ Σπληνομεγαλία



From: Essential Hematology, 5th Edn. © A. V. Hoffbrand & P. A. H. Moss. Published 2011 by Blackwell Publishing Ltd.

Εργαστηριακά ευρήματα

- ▶ Hb > 16.5 g/dL (άνδρες) ή Hb > 16.0 g/dL (γυναίκες)
- ▶ WBC: 10.000-20.000, PLTs: συχνά έως 1.000.000
- ▶ Μειωμένη EPO
- ▶ Σιδηροπενία (υπερπαραγωγή, αιμορραγική διάθεση)
- ▶ Υπερουριχαιμία
- ▶ Αυξημένη B12 (αυξημένη τρανσκοβαλαμίνη III που εκκρίνεται από WBCs)
- ▶ Μορφολογία ερυθρών:
 - ▶ μικροκυττάρωση, υποχρωμία, ποικιλοκυττάρωση, ελλειπτοκυττάρωση

Διαφορική διάγνωση πολυερυθραιμίας

Σχετική πολυερυθραιμία

- ▶ Μειωμένος όγκος πλάσματος
- ▶ Gaisböck syndrome (καλοήθης διαταραχή σε παχύσαρκους και υπερτασικούς άρρενες)

Απόλυτη πολυερυθραιμία

- ▶ **Επίκτητη**
 - ▶ Υποξία
 - ▶ Μετά από μεταμόσχευση νεφρού
 - ▶ Υπερπαραγωγή Ερο (όγκος σε νεφροί, ήπαρ, ωθήκες, παρεγκεφαλίδα)
 - ▶ Διαταραχές νεφρών και ήπατος
 - ▶ Ενδοκρινολογικές διαταραχές: σ. Cushing, πρωτοπαθής αλδοστερονισμός
 - ▶ Χρήση ανδρογόνων και Ερο
- ▶ **Συγγενής**
 - ▶ Παθολογική αιμοσφαιρίνη υψηλής συγγένειας
 - ▶ Chuvash πολυκυτταραιμία (VHL μεταλλάξεις)

Πρωτοπαθής πολυερυθραιμία

- ▶ Πρωτοπαθής Συγγενής και οικογενής πολυκυτταραιμία (μεταλλάξεις στον Υποδοχέα Ερο)
- ▶ Αληθής πολυκυτταραιμία

Ιδιοπαθής θρομβοκυττάρωση

Ιδιοπαθής θρομβοκυττάρωση

Κριτήρια

1. ΑΜΠ > 450.000/μL
2. ΟΜΒ: υπερπλασία μεγακαρυοκυττάρων (μεγάλα, ώριμα, με υπερλοβωτό πυρήνα) και μικρή αύξηση των ουδετεροφίλων και της ερυθράς σειράς. Όχι σημαντική αριστερή στροφή της ουδετεροφιλικής κοκκίωσης ή ερυθροποίησης και μικρού βαθμού ίνωσης ρετικουλίνης (grade 1)
3. Να μην πληρούνται τα WHO κριτήρια για ΧΜΛ, ΑΠ, ΙΜ, ΜΔΣ ή άλλο νεόπλασμα μυελικής αρχής
4. Παρουσία της μετάλλαξης JAK2, CALR ή MPL ή κάποιου άλλου κλωνικού δείκτη ή απουσία απόδειξης αντιδραστικής θρομβοκυττάρωσης

Κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα ΙΘ

- ▶ Διάγνωση από εργαστηριακό έλεγχο
- ▶ PLTs μπορεί και $>2.000.000/\mu\text{L}$, WBCs συνήθως έως $30.000/\mu\text{L}$
- ▶ Θρομβοαιμορραγικές επιπλοκές:
 1. Θρόμβωση φλεβών σε μεσεντέρια, ηπατική, πυλαία
 2. Αποβολή πρώτου τριμήνου
 3. Αιμορραγία από ποσοτικές και ποιοτικές διαταραχές ΑΜΠ
 4. Ερυθρομελαλγία ή επώδυνες παλάμες και πέλματα
 5. Παροδικές οπτικές διαταραχές (αμαύρωση, σκοτώματα)
- ▶ Σπληνομεγαλία 25%
- ▶ Αγγειοκινητικά συμπτώματα (συγκοπή, άτυπο θωρακικό άλγος)
- ▶ Livedo reticularis

Αίτια δευτεροπαθούς θρομβοκυττάρωσης

Παροδική

- ▶ Οξεία αιμορραγία
- ▶ Rebound από θρομβοπενία
- ▶ Οξεία λοίμωξη ή φλεγμονή
- ▶ Από άσκηση
- ▶ Χειρουργείο (πιο συχνά ορθοπαιδικό)

Εμμένουσα

- ▶ Σιδηροπενική αναιμία
- ▶ Χρόνιες λοιμώξεις ή φλεγμονώδεις καταστάσεις
 - ▶ Νόσοι ΣΙ
 - ▶ Κροταφική αρτηρίτιδα
 - ▶ ΙΦΝΕ
 - ▶ Φυματίωση
 - ▶ Χρόνια πνευμονίτιδα
- ▶ Φαρμακευτικές αντιδράσεις (Vincristine, ATRA, κυτοκίνες, αυξητικοί παράγοντες)
- ▶ Σπληνεκτομή

Πρωτοπαθής Μυελοϊνωση

Μυελοϊνωση: προϊνωτικό στάδιο

(απαιτούνται και τα 3 μείζονα και ένα έλασσον)

Μείζονα κριτήρια

1. Υπερπλασία μεγακαρυοκυττάρων με ατυπία και χωρίς ίνωση ρετικουλίνης grade 1 και αυξημένη κυτταροβρίθεια του μυελού, κοκκιοκυτταρική υπερπλασία και συχνά πτώση της ερυθράς σειράς
2. Να μην πληρούνται τα WHO κριτήρια για ΧΜΛ, ΑΠ, ΜΔΣ ή άλλο μυελικό νεόπλασμα
3. Παρουσία μετάλλαξης JAK2, CALR, MPL ή άλλου κλωνικού δείκτη ή καμία απόδειξη αντιδραστικής ίνωσης

Ελάσσονα κριτήρια (ένα ή περισσότερα σε 2 διαδοχικές μετρήσεις)

1. Αναιμία (που να μη σχετίζεται με άλλη συνοσηρότητα)
2. Λευκοκυττάρωση $\geq 11 \times 10^9/L$
3. Αυξημένη LDH
4. Ψηλαφητή σπληνομεγαλία

Μυελοϊνωση: ινωτικό στάδιο

(απαιτούνται και τα 3 μείζονα και ένα έλασσον)

Μείζονα κριτήρια

1. Υπερπλασία μεγακαρυοκυττάρων με ατυπία και με ίνωση ρετικιουλίνης ή/και ίνωση κολλαγόνου grade 2-3
2. Να μην πληρούνται τα WHO κριτήρια για ΧΜΛ, ΑΠ, ΜΔΣ ή άλλο μυελικό νεόπλασμα
3. Παρουσία μετάλλαξης JAK2, CALR, MPL ή άλλου κλωνικού δείκτη ή καμία απόδειξη αντιδραστική ίνωσης μυελού

Ελάσσονα κριτήρια

1. Αναιμία
2. Λευκοκυττάρωση $\geq 11 \times 10^9/L$
3. Αυξημένη LDH
4. Σπληνομεγαλία
5. Λευκοερυθροβλαστική εικόνα (εμπύρηνα RBCs και στροφή προς τ' αριστερά)

Μυελοϊνωση

- ▶ Ασυμπτωματικοί ασθενείς έως και 30%
- ▶ Κόπωση, νυχτερινές εφιδρώσεις
- ▶ Σπληνομεγαλία (εκσεσημασμένη)
- ▶ Ηπατομεγαλία, ασκίτης, πυλαία υπέρταση, κίρσοι οισοφάγου
- ▶ Εξωμυελική αιμοποίηση, πνευμονική υπέρταση, και σοβαρά οστικά άλγη, ιδιαίτερα στα εγγύς κάτω άκρα
- ▶ Super scan σε σπινθηρογράφημα οστών
- ▶ Καχεξία
- ▶ Λευκοερυθροβλαστική αντίδραση (=στροφή προς τ' αριστερά και ερυθροβλάστες) και δακρυοκύτταρα
- ▶ Αναιμία, θρομβοπενία ή πανκυτταροπενία
 - ▶ Στην προϊνωτική φάση μπορεί να έχουμε ↑ Ht, WBC, PLT
- ▶ Αιμορραγική διάθεση
- ▶ Transverse myelitis



(a)



(b)

Κοινός παρονομαστής

Survey of 1179 patients with MPN

The frequency of self-reporting for the following complaints were as follows:

- ▶ Κόπωση- 81%
- ▶ Κνησμός - 52%
- ▶ Νυχτερινοί ιδρώτες - 49%
- ▶ Οστικά άλγη - 44%
- ▶ Εμπύρετο - 14%
- ▶ Απώλεια βάρους - 13%

Mesa RA, et al. Cancer 2007; 109:68

Σημαντικά επιδημιολογικά στοιχεία

- ▶ Πληθυσμιακή μελέτη στην Σουηδία 11,039 ασθενών με ΜΥΝ: οι 24,577 πρώτου βαθμού συγγενείς είχαν αυξημένο κίνδυνο για ΜΥΝ (οριακά για ΧΜΛ)

Landgren et al. Blood 2008; 112:2199

- ▶ Δανέζικη πληθυσμιακή μελέτη κοόρτης δείχνει ότι ασθενείς με ΑΠ, ΙΘ, και ΧΜΛ έχουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη άλλων κακοηθειών (αιματολογικών και μη)

Frederiksen H, et al Blood 2011; 118:6515

Επιπλοκές

Θρόμβωση

Αιμορραγία

Οστεοπορωτικά κατάγματα

Εξαλλαγή σε άλλο ΜΥΝ ή οξεία λευχαιμία

Conventional and molecular risk factors for patients with MPNs

Essential thrombocythemia

Thrombosis:

- previous thrombosis
- age \geq 60 years
- *JAK2* (V617F)

Bleeding:

- previous major bleeding
- high PLT count ($\geq 1500 \times 10^9/L$)

Polycythemic transformation:

- *JAK2* (V617F)

Myelofibrotic transformation:

- *CALR* mutation
- co-operating mutations in myeloid genes

Leukemic transformation:

- co-operating mutations in myeloid genes

Survival:

- previous thrombosis
- leukocytosis
- co-operating mutations in myeloid genes

Polycythemia vera

Thrombosis:

- previous thrombosis
- age \geq 60 years

Myelofibrotic transformation:

- *JAK2* (V617F)-mutant allele burden $>50\%$
- co-operating mutations in myeloid genes

Leukemic transformation:

- co-operating mutations in myeloid genes

Survival:

- previous thrombosis
- leukocytosis
- co-operating mutations in myeloid genes

Primary myelofibrosis

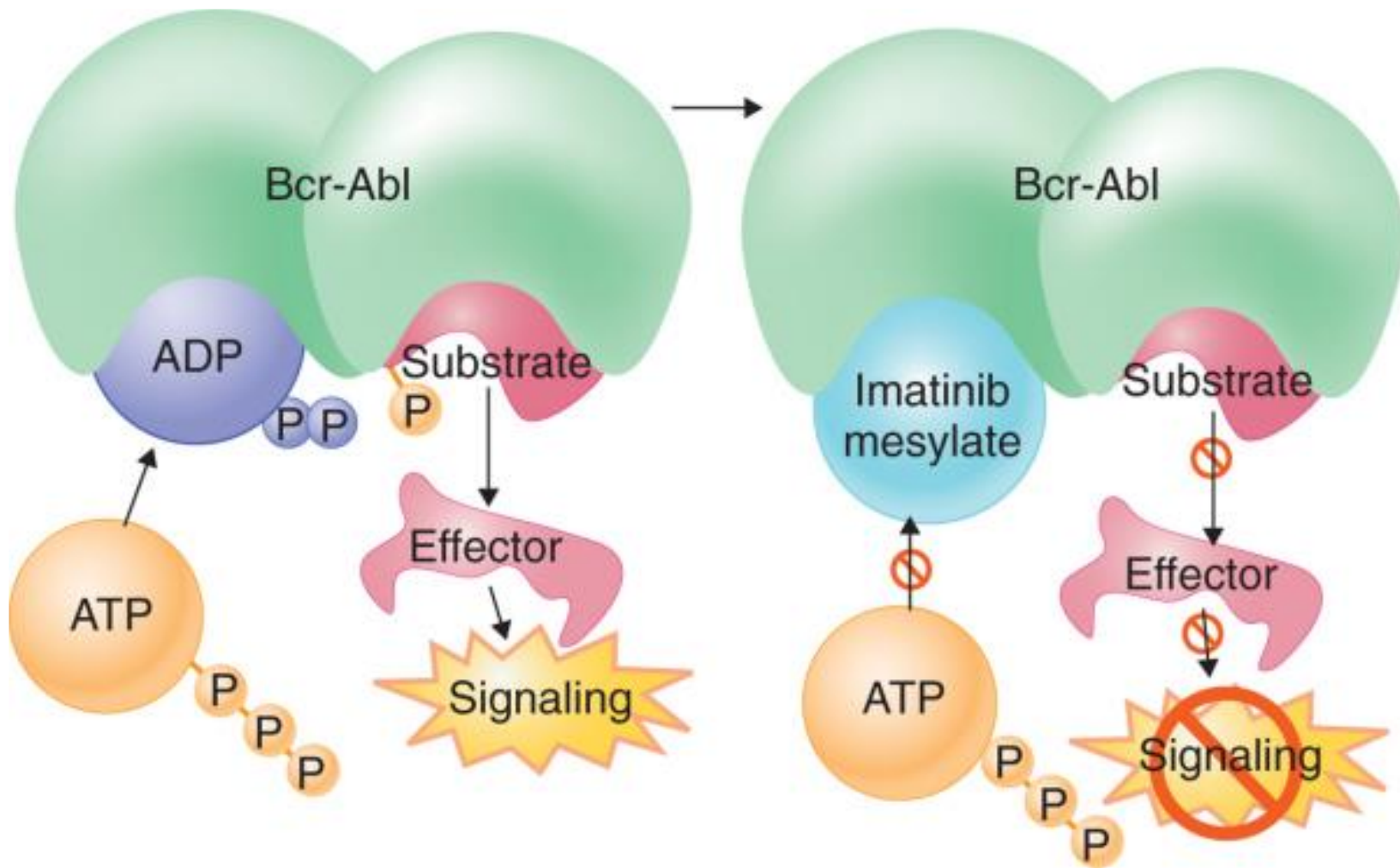
Survival & leukemic transformation:

- age >65 years
- presence of constitutional symptoms
 - anemia (Hb <10 g/dL)
- leukocytosis (WBC count $>25 \times 10^9/L$)
- thrombocytopenia ($<100 \times 10^9/L$)
 - circulating blasts ($\geq 1\%$)
- degree of bone marrow fibrosis
 - unfavorable karyotype
- driver mutation (triple negative vs *JAK2/MPL* vs *CALR* mutation)
- co-operating mutations in myeloid genes

Θεραπεία



Imatinib and other TKIs: a success story




MAY 26, 2003 www.time.com AOL Keyword: TIME

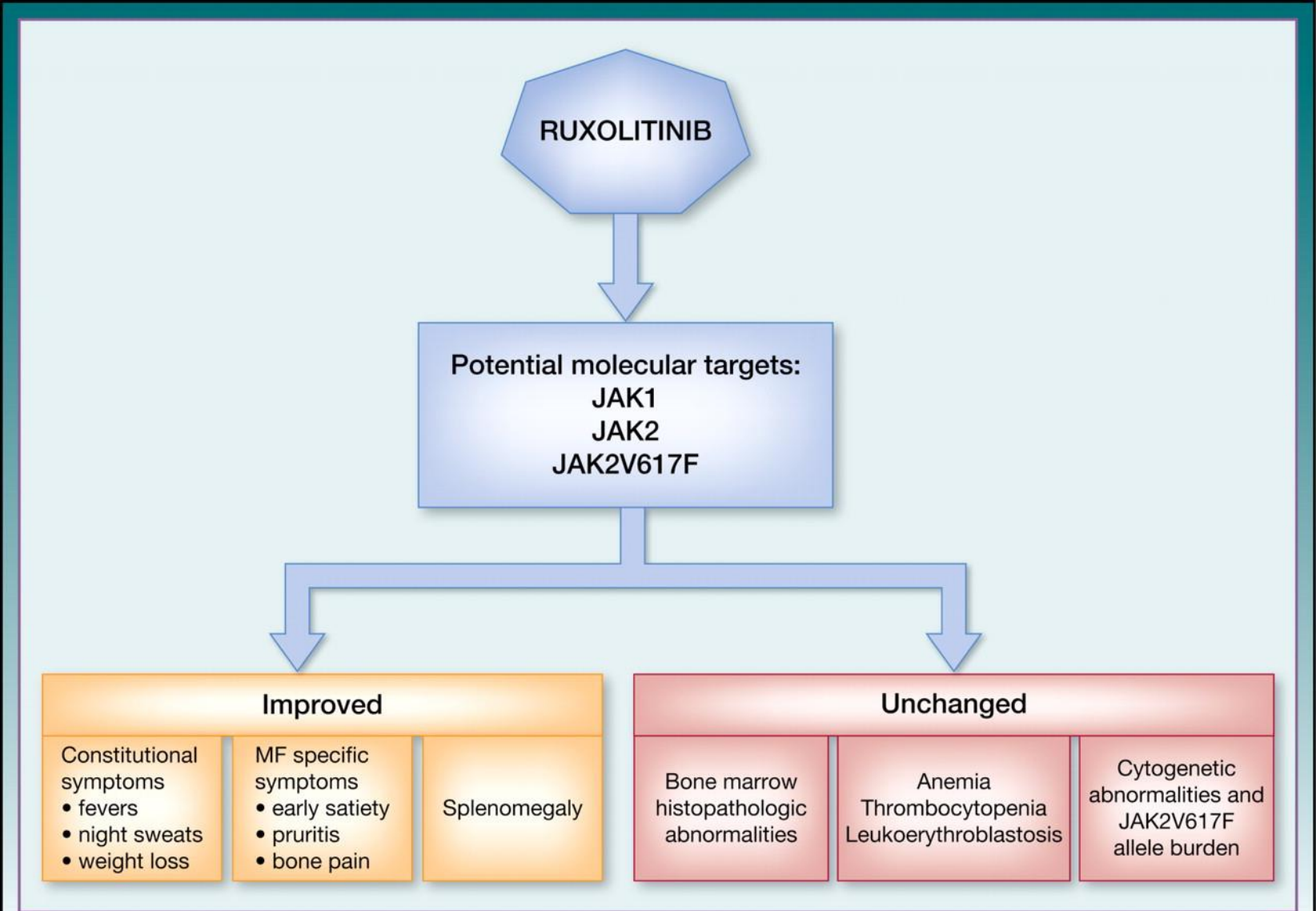
TIME

THERE IS NEW AMMUNITION
IN THE WAR AGAINST
CANCER.
THESE ARE THE BULLETS.

Revolutionary new pills like **GLEEVEC** combat cancer by targeting only the diseased cells. Is this the breakthrough we've been waiting for?



Ruxolitinib

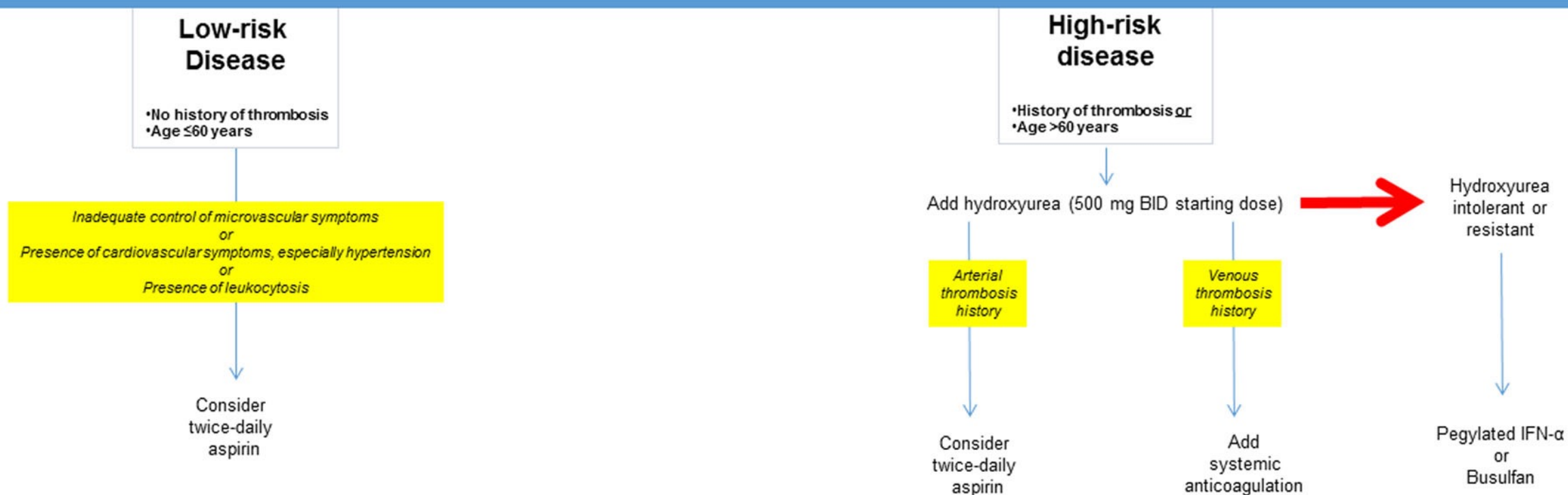


© 2012 American Association for Cancer Research

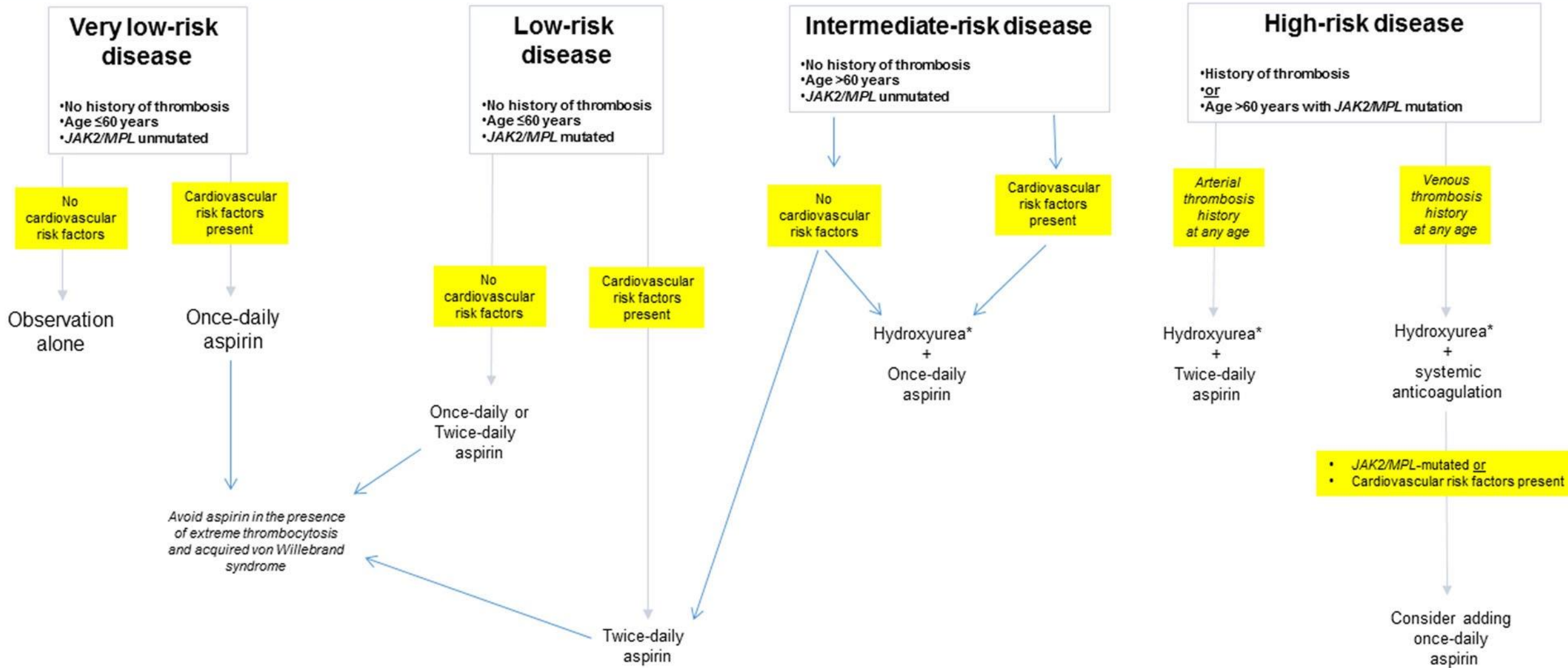
Current Treatment Algorithm in Polycythemia Vera



Phlebotomy to hematocrit <45% in both male and female patients
+
Once-daily aspirin (40-100 mg)



Current Treatment Algorithm in Essential Thrombocythemia



*Second-line treatment in hydroxyurea intolerant or refractory patients is pegylated IFN- α or busulfan

Θεραπεία

- ▶ Στόχος αφαιμάξεων στην πολυερυθραιμία: Hct < 45%

Marchioli et al. N Engl J Med 2013;368:22-33

- ▶ Κνησμός: αντισταμινικά, SSRIs, IFN-α therapy για πιο σοβαρό κνησμό ,JAK2 inhibitors για high-risk patients με IFN-α-resistant κνησμό.
- ▶ Allopurinol 300 mg once-daily για υπερουριχαιμία
- ▶ Σε θρομβοκυττάρωση 1.000.000 ή περισσότερο ή σε αιμορραγία σε ΙΘ, η επίκτητη νόσος von Willebrand πρέπει να αποκλειστεί πριν την έναρξη ασπιρίνης
- ▶ Ασπιρίνη με ή χωρίς ηπαρίνη στην εγκυμοσύνη
- ▶ Μεταμόσχευση μυελού των οστών

Εργαστηριακά ευρήματα ΜΥΝ

	WBCs	Hct	PLTs	Μορφολογία ερυθρών
Αληθής πολυερυθραιμία	κφ ή ↑	↑↑	κφ ή ↑	κφ
Ιδιοπαθής θρομβοκυττάρωση	κφ ή ↑	κφ	↑↑	κφ
Μυελοϊνωση	κφ ή ↓ ή ↑	↓	↓ ή κφ ή ↑	μη φυσιολογική
ΧΜΛ	↑↑	κφ ή ↓	κφ ή ↑ ή ↓	κφ

Μια υπενθύμιση...

- ▶ Ψευδοϋπερκαλιαιμία
- ▶ Λευκοκυττάρωση (λευκά > 50000 /mm³)
- ▶ Θρομβοκυττάρωση (αιμοπετάλια >750000 /mm³)

↑ K⁺ κατά 0.15meq/L για αύξηση των PLT κατά 10⁵

Ευχαριστώ πολύ
για την προσοχή σας!



shutterstock.com • 663488794

Further reading

- ▶ Tefferi. Overview of the myeloproliferative neoplasms, Up-to-date 2018
- ▶ Barbui et al. Blood Cancer Journal (2018) 8:15
- ▶ Current Medical Diagnosis & Treatment 2019, Fifty-Eighth Edition