

Νόρα Βύνιου

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αιματολογίας

# ΜΥΕΛΟΪΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

---

Arber DA et al. Blood. 2016;127(20):2391-405  
Williams Hematology, 9th e.

# ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

## Μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα (ΜΥΝ)

Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία (ΧΜΛ), *BCR-ABL* 1<sup>+</sup>

Χρόνια Ουδετεροφιλική Λευχαιμία (ΧΟΛ)

Αληθής πολυκυτταραιμία (ΑΠ)

Πρωτοπαθής μυελοϊνωση (ΠΜ)

Ιδιοπαθής θρομβοκυττάρωση (ΙΘ)

Χρόνια ηωσινοφιλική λευχαιμία, μη άλλως προσδιοριζόμενη

Αταξινόμητα ΜΥΝ

# ΑΛΗΘΗΣ ΠΟΛΥΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑ - ΓΕΝΙΚΑ

---

- ✘ Χρόνιο ΜΥΝ που χαρακτηρίζεται από υπερπλασία της ερυθράς σειράς ή και των τριών αιμοποιητικών σειρών στο μυελό των οστών.
- ✘ Θεωρείται νόσημα του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου
- ✘ Αίτια: άγνωστα

# ΑΛΗΘΗΣ ΠΟΛΥΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑ - ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

- ✘ Επίκτητη σημειακή μετάλλαξη (συνήθως ομόζυγη) του γονιδίου που κωδικοποιεί για την τυροσινική κινάση JAK2 (JAK2 V617F) ή άλλης μετάλλαξης εντός του εξωνίου 12 του γονιδίου.
- ✘ Αποτέλεσμα η υπερλειτουργία της κινάσης
- ✘ Η κινάση συνδέεται με του υποδοχείς της ερυθροποιητίνης και της θρομβοποιητίνης

# ΑΛΗΘΗΣ ΠΟΛΥΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑ – ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

- ✘ Ασυμπτωματικοί ασθενείς
- ✘ Επί συμπτωμάτων αυτά οφείλονται
  - + Σε αυξημένο ιξώδες αίματος
    - ✘ Ίλιγγος, κεφαλαλγία, οπτικές διαταραχές, παροδικά ΑΕΕ
    - ✘ Φλεβική ή αρτηριακή απόφραξη – σπλαγχνικές φλέβες
    - ✘ Ερυθρομελαλγία
    - ✘ Κνησμός (μετά από θερμό λουτρό)
  - + Δυσλειτουργία αιμοπεταλίων – αιμορραγικές εκδηλώσεις
  - + Υπερουριχαιμία



# ΑΛΗΘΗΣ ΠΟΛΥΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑ – ΣΗΜΕΙΟΛΟΓΙΑ

- ✘ Σπληνομεγαλία
- ✘ Ερυθρότητα δέρματος-επιπεφυκώτων
- ✘ Σημεία από αγγειακές επιπλοκές – θρομβωτικές ή αιμορραγικές

## ΑΛΗΘΗΣ ΠΟΛΥΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑ – ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

- ✘ ↑ αιμοσφαιρίνη/αιματοκρίτης
- ✘ Συχνά ↑ λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια
- ✘ ↑ ουρικό οξύ, LDH
- ✘ ↓↓ ερυθροποιητίνη

# ΑΛΗΘΗΣ ΠΟΛΥΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑ – ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ

## ✘ Κριτήρια

### + Μείζονα

- ✘ Αιμοσφαιρίνη >18,5 g/dL / 16,5 g/dL (άνδρες/γυναίκες)
- ✘ Μετάλλαξη στο JAK2

### + Ελάσσονα

- ✘ Οστεομυελική βιοψία: υπερπλασία και των 3 σειρών
- ✘ Κατεσταλμένη ερυθροποιητίνη ορού
- ✘ Σχηματισμός ερυθροειδών αποικιών in vitro

- ✘ Απαιτούνται 2 μείζονα, ή ένα μείζον και 2 ελάσσονα για τη διάγνωση



## ΑΛΗΘΗΣ ΠΟΛΥΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑ – ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- ✘ Άλλα μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα
- ✘ Δευτεροπαθής πολυερυθραιμία
  - + Χρόνια υποξαιμία (χρόνιες πνευμονοπάθειες, διαβίωση σε μεγάλο υψόμετρο)
  - + Αυξημένη ευαισθησία της απόκρισης της ερυθροποιητίνης στην υποξία (αύξηση HIF-2)
  - + Όγκοι (καρκίνος νεφρού, αιμαγγειοβλάστωμα παρεγκεφαλίδας) – έκκριση ερυθροποιητίνης
  - + Σπάνιες κληρονομικές ερυθροκυτταρώσεις

## ΑΛΗΘΗΣ ΠΟΛΥΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑ – ΠΟΡΕΙΑ/ΠΡΟΓΝΩΣΗ

- ✘ Μετατροπή σε οξεία λευχαιμία 0-1% στα 10 έτη
- ✘ Φλεβικές και αρτηριακές θρομβώσεις
- ✘ Εξέλιξη σε μυελοϊνωση

## ΑΛΗΘΗΣ ΠΟΛΥΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑ – ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

- ✘ Εξαρτάται από την ηλικία και το ιστορικό θρομβώσεων
- ✘ <60 ετών χωρίς θρόμβωση
  - + ασπιρίνη + αφαιμάξεις
- ✘ >60 ετών ή με θρόμβωση
  - + Ασπιρίνη + αφαιμάξεις
  - + Κυτταροστατικά (υδροξουρία)
  - + Ιντερφερόνη α
  
  - + Αναστολέας JAK2

# ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΘΡΟΜΒΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ

---

- ✘ Κλωνικό νόσημα στο οποίο πάσχει η μεγακαρυοκυτταρική σειρά.
- ✘ Άγνωστοι αιτιολογικοί παράγοντες
- ✘ Μετάλλαξη JAK2 στο 50%
- ✘ Άλλες μεταλλάξεις: MPL, CALR
- ✘ Όλες οι μεταλλάξεις οδηγούν σε ενεργοποίηση του υποδοχέα της θρομβοποιητίνης.

# ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΘΡΟΜΒΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ – ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

- ✘ Συνήθως ασυμπτωματικοί
- ✘ Κύριες εκδηλώσεις
  - + Αρτηριακές ή φλεβικές θρομβώσεις
  - + Αιμορραγικές επιπλοκές σε μεγάλη αύξηση των αιμοπεταλίων
- ✘ Μπορεί να υπάρχει σπληνομεγαλία



## ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΘΡΟΜΒΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ – ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

- ✘ Θρομβοκυττάρωση (>450.000/ $\mu$ L)
- ✘ Μπορεί να συνυπάρχει λευκοκυττάρωση
- ✘ Πολύ σπανιότερα: αύξηση LDH, ουρικού οξέος
- ✘ Ψευδής υπερκαλιαιμία

# ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΘΡΟΜΒΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ - ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- ✘ Απαραίτητη η οστεομυελική βιοψία – υπερπλασία της μεγακαρυοκυτταρικής σειράς
- ✘ Αιμοπετάλια  $>450.000/\mu\text{L}$
- ✘ Μη εκπλήρωση κριτηρίων άλλων μυελοϋπερπλαστικών νοσημάτων
- ✘ Εύρεση ενός κλωνικού δείκτη (JAK2, MPL, CALR, καρυοτυπική ανωμαλία)

## ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΘΡΟΜΒΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ – ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- ✘ Λοιπά μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα
- ✘ Αντιδραστική θρομβοκυττάρωση
  - + Φλεγμονώδης αντίδραση
  - + Σιδηροπενία

## ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΘΡΟΜΒΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ – ΠΟΡΕΙΑ/ΠΡΟΓΝΩΣΗ

- ✘ Σπάνια η μετατροπή σε οξεία λευχαιμία
- ✘ Σπανιότερη από την αληθή πολυκυτταραιμία η εξέλιξη σε μυελοϊνωση
- ✘ Φυσιολογική επιβίωση με κατάλληλη αντιμετώπιση
- ✘ Κύριες επιπλοκές οι θρομβώσεις

## ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΘΡΟΜΒΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ - ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

- ✘ Και πάλι δύο κατηγορίες κινδύνου με τα ίδια κριτήρια (ασπιρίνη +/- κυτταροστατικά ή IFNa)
- ✘ Δεν αποτελεί ο αριθμός των αιμοπεταλίων μόνο κριτήριο για την έναρξη αγωγής με κυτταροστατικά εκτός αν ξεπερνά τα 1.500.000/ $\mu\text{L}$



# ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΜΥΕΛΟΪΝΩΣΗ

---

- ✘ ΜΥΝ που χαρακτηρίζεται από
  - + υπερπλασία της μεγακαρυοκυτταρικής και κοκκιώδους σειράς
  - + (στην εγκατεστημένη φάση της νόσου) εναπόθεση ινώδους συνδετικού ιστού στο μυελό των οστών
  - + εξωμυελική αιμοποίηση
- ✘ Συνηθέστερη ηλικία εμφάνισης: 6<sup>η</sup>-7<sup>η</sup> δεκαετία
- ✘ Άγνωστοι παράγοντες κινδύνου

## ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΜΥΕΛΟΪΝΩΣΗ – ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

- ✘ Κλωνικό νόσημα – βλάβη στο αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο
- ✘ Παραγωγή κυτοκινών που επάγουν ίνωση και συστηματικά συμπτώματα
- ✘ Αυξημένη κινητοποίηση αρχεγόνων αιμοποιητικών κυττάρων προς το αίμα – εξωμυελική αιμοποίηση (σπλην και αλλού)
- ✘ Μετάλλαξη JAK2 (50-60%), μετάλλαξη MPL (5%)
- ✘ Επί αρνητικών JAK2/MPL: συχνή η μετάλλαξη της CALR

# ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΜΥΕΛΟΪΝΩΣΗ – ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

- ✘ 30% ασυμπτωματικοί
- ✘ Συμπτώματα που οφείλονται σε:
  - + Αναιμία
  - + Υπερέκκριση κυτοκινών (απώλεια βάρους, πυρετός, κνησμός, νυχτερινές εφιδρώσεις)
  - + Σπληνομεγαλία (επιγαστρικό βάρος, πρήξιμο κορεσμός)
  - + Εξωμυελική αιμοποίηση
  - + Θρομβώσεις/αιμορραγία

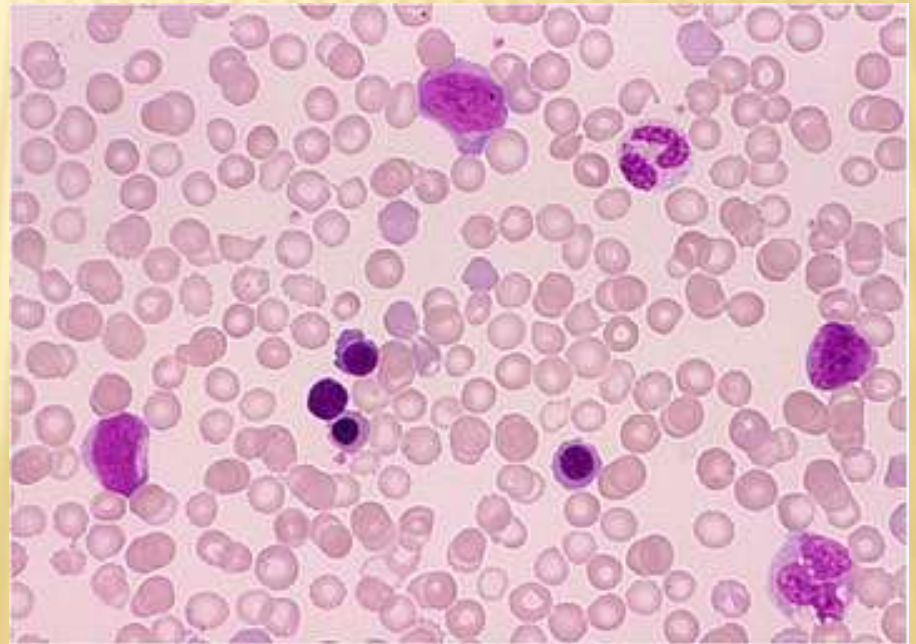
## ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΜΥΕΛΟΪΝΩΣΗ – ΣΗΜΕΙΟΛΟΓΙΑ

- ✘ Σημεία αναιμίας
- ✘ Σπληνομεγαλία (σκληρός ανώδυνος σπλήνας)
- ✘ Ηπατομεγαλία και σημεία πυλαίας υπέρτασης
- ✘ Πνευμονική υπέρταση (άγνωστη παθογένεια)



## ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΜΥΕΛΟΪΝΩΣΗ – ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

- ✘ Αναιμία, λευκοκυττάρωση, θρομβοκυττάρωση
- ✘ Με την πρόοδο της ίνωσης/σπληνομεγαλίας:  
λευκοπενία, θρομβοπενία, επιδείνωση αναιμίας
- ✘ Χαρακτηριστικά ευρήματα στο επίχρισμα του αίματος
- ✘ ↑LDH, ↑ουρικό οξύ





# ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΜΥΕΛΟΪΝΩΣΗ – ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- ✘ Οστεομυελική βιοψία
  - + υπερπλασία και ατυπία μεγακαρυοκυττάρων
  - + εναπόθεση ρετικουλίνης/κολλαγόνου
  - + Υπερπλασία/αριστερή στροφή κοκκιώδους σειράς
- ✘ Αποκλεισμός γενετικών ανωμαλιών που θέτουν τη διάγνωση άλλων νοσημάτων
- ✘ Ανεύρεση μετάλλαξης JAK2, MPL, CALR
  - + Επί απουσίας βλαβών: αποκλεισμός δευτεροπαθούς μυελοΪνωσης (κοκκιωματώδεις νόσοι, νεοπλάσματα)

# ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΜΥΕΛΟΪΝΩΣΗ – ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- ✘ Μη αιματολογικά νοσήματα
  - + Λεϊσμανίαση
  - + κοκκιωματώδεις νόσοι
  - + Κίρρωση ήπατος
  - + Συμπαγή νεοπλάσματα
- ✘ Μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα
- ✘ Λεμφώματα (αναιμία, σπληνομεγαλία)

## ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΜΥΕΛΟΪΝΩΣΗ – ΠΟΡΕΙΑ/ΠΡΟΓΝΩΣΗ

- ✘ Η επιβίωση επηρεάζεται αρνητικά από
  - + Ηλικία >65 ετών
  - + Ανάγκη συχνών μεταγγίσεων
  - + Συστηματικά συμπτώματα
  - + Βλάβες στο αίμα
  - + Βαριά αναιμία, μεγάλη λευκοκυττάρωση, θρομβοπενία
  - + Καρυοτυπικές βλάβες
- ✘ Μέση επιβίωση: 1.3 – 15.4 έτη

## ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΜΥΕΛΟΪΝΩΣΗ – ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

- ✘ Εξαρτάται από τις επιπλοκές.
- ✘ Αναιμία: μεταγγίσεις, κορτικοειδή, ανδρογόνα, ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες (θαλιδομίδη, λεναλιδομίδη)
- ✘ Σπληνομεγαλία: κυτταροστατικά
- ✘ Πρόληψη θρόμβωσης: ασπιρίνη, υδροξυουρία
  
- ✘ JAK αναστολέας (ruxolitinib): βελτίωση σπληνομεγαλίας, συστηματικών συμπτωμάτων, αύξηση επιβίωσης
- ✘ Αλλογενής μεταμόσχευση