



HELLENIC SOCIETY OF HAEMATOLOGY

2018 | Volume 9, Supplement 1

Η ΑΕΜΑ

Quarterly Journal of The Hellenic Society of HAEMATOLOGY



ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ
ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ
29ου Πανελληνίου Αιματολογικού Συνεδρίου

Αίμα

HAEMA

Quarterly Official Journal of the **Hellenic Society of Hematology**



HELLENIC SOCIETY OF HAEMATOLOGY

EDITORIAL BOARD

Editors-in-Chief

Katodritou Eirini, *Thessaloniki, Greece*

Tsatalas Konstantinos, *Thessaloniki, Greece*

Megalakaki Aikaterini, *Piraeus, Greece*

Vassilakopoulos Theodoros, *Athens, Greece*

Associate Editors

Dimopoulou Maria, *Athens, Greece*

Politou Marianna, *Athens, Greece*

Tsirigotis Panagiotis, *Athens, Greece*

Images Editor

Tsatalas Konstantinos, *Thessaloniki, Greece*

ADVISORY BOARD

Maria Agelopoulou, *Athens, Greece*

Vassilios Papadakis, *Athens, Greece*

Meletios-Athanasios Dimopoulos, *Athens, Greece*

Panayiotis Panayiotidis, *Athens, Greece*

Nicholas Harhalakis, *Athens, Greece*

Gerassimos Pangalis, *Athens, Greece*

Eleftheria Hatzimichael, *Giannena, Greece*

Vassiliki Pappa, *Athens, Greece*

Antonis Kattamis, *Athens, Greece*

Kostas Stamatopoulos, *Thessaloniki, Greece*

Maria-Christina Kirtsoni, *Athens, Greece*

Argiris Symeonidis, *Patra, Greece*

Theodore Marinakis, *Athens, Greece*

Evangelia Yannaki, *Thessaloniki, Greece*

Eleni Papadaki, *Heraklion, Greece*

Nicolaos Zoubos, *Patra, Greece*

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

John Apostolidis, *Damam, Saudi Arabia*

Grigoris Gerotziafas, *Paris, France*

Photis Beris, *Geneva, Switzerland*

Dimitrios Tsakiris, *Basel, Switzerland*

Meral Beksac, *Ankara, Turkey*

BOARD OF THE HELLENIC SOCIETY OF HAEMATOLOGY

President: Panayiotis Panayiotidis

Vice Presidents: Elisavet Grouzi
Evangelos Terpos

Secretary General: Ioannis Batsis

Secretary: Athanasios Galanopoulos

Treasurer: George Paterakis

Members: Eirini Katodritou
Alexandra Kouraklis-Symeonidis
Panagiotis Tsaftaridis
Panagiotis Tsirigotis

OWNER: HELLENIC SOCIETY OF HAEMATOLOGY, 27 Kifissias Av., 11523 Athens, Greece,

Tel.: +30 210 7211806, 6466288, Fax: +30 210 6466288, e-mail: info@eae.gr

SECRETARIAT: Irini A. Rissakis, Tel.: +30 210 7462183, e-mail: haemajournal@gmail.com

PUBLISHER: TECHNOGRAMMAmed, 380 Messogion Ave., 153 41 Athens - Greece, Tel.: +30 210 6000643, Fax: +30 210 6002295, e-mail: techn@hol.gr

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

29⁰ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ



Χορηγούνται 16 μόρια
Συνεχιζόμενης Ιατρικής
Εκπαίδευσης/Συνεχιζόμενης
Επαγγελματικής Ανάπτυξης
από τον Π.Ι.Σ. (CME-CPD Credits)

1-4 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2018
Συνεδριακό Κέντρο Ι. Βελλίδης
ΗΕΛΕΧΡΟ - Θεσσαλονίκη

ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

Γραμματεία: **VitaCongress** Β. ΒΟΥΡΑΖΕΡΗΣ & ΣΙΑ Ο.Ε.
Παπαδιαμαντοπούλου 4 & Βασ. Σοφίας, 11528 Αθήνα, Τηλ.: 210.7254360, Fax: 210.7254363
e-mail: info@vitacongress.gr, web: www.vitacongress.gr

29th CONGRESS OF THE HELLENIC SOCIETY OF HAEMATOLOGY

CONTENTS

EDUCATIONAL PROGRAMME	23
Advances in the diagnosis and treatment of bone marrow failure syndromes	
Diagnostic approach to the patient with neutropenia	25
<i>Pegky Kanellou, Eleni Papadaki</i>	
The significance of gene mutations in aplastic anemia	30
<i>Elena Solomou</i>	
The role of bone marrow transplantation in myelodysplastic syndromes	34
<i>Eleni Gavrilaki, Ioanna Sakellari</i>	
Medical precision in neoplasms of lymphatic series: Expectations and conditions	
Forecasting indicators in CLL	37
<i>Anastasia Chatzidimitriou, Chrysi Galigalidou, Kostas Stamatopoulos</i>	
Diagnostic criteria and minimal residual disease in Multiple Myeloma: Conflicts and questions	40
<i>Eirini Katodrytou, Vasiliki Palaska, Evgenia Verrou</i>	
Diffuse lymphoma from large B cells. What is the position of targeted therapies	45
<i>Theodoros P. Vasilakopoulos, Athanasios Liaskas, Kostas Konstantopoulos, Maria K. Angelopoulou</i>	
New insights in hematopoietic stem cell transplantation	
The use of FLT-3 inhibitors before and after allogeneic transplantation for AML	49
<i>Alexandros Spyridonidis, Maria Ligka, Nikolaos Spyridis</i>	
An update on the role of stem cell transplant for Hodgkin's Lymphoma in the era of new drugs	52
<i>Ioannis Baltadakis, Ioannis Tsonis, Dimitra Oikonomopoulou</i>	
Current concepts in allogeneic transplantation for Aplastic Anemia and PNH	56
<i>Panagiotis Tsirigotis, Konstantinos Gkirkas, Maria Stamouli</i>	
In search of new practices for ensuring safety, adequacy and the proper use of blood products	
Platelet transfusion: The promise held by new preservation techniques	60
<i>Sofia Mellou</i>	
Transfusion Associated – Graft vs Host Disease. Current views on pathogenesis and prevention	63
<i>Ilianna Politou, Marianna Politou</i>	

29^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ	23
Νεότερες εξελίξεις στη διάγνωση και θεραπεία των συνδρόμων μυελικής ανεπάρκειας	
Διαγνωστική προσέγγιση ασθενούς με ουδετεροπενία	25
<i>Πέγκυ Κανέλλου, Ελένη Παπαδάκη</i>	
Σωματικές μεταλλάξεις και απλαστική αναιμία	30
<i>Έλενα Σολωμού</i>	
Ο ρόλος της μεταμόσχευσης μυελού των οστών στα Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα	34
<i>Ελένη Γαβριηλάκη, Ιωάννα Σακελλάρη</i>	
Ιατρική ακριβείας στα νεοπλάσματα της λεμφικής σειράς: Προσδοκίες και προϋποθέσεις	
προβλεπτικοί δείκτες στη ΧΜΛ.....	37
<i>Αναστασία Χατζηδημητρίου, Χρυσή Γαλιγαλίδου, Κώστας Σταματόπουλος</i>	
Διαγνωστικά κριτήρια και ελάχιστη υπολειπόμενη νόσος στο πολλαπλούν μυέλωμα: Βεβαιότητες και ερωτήματα	40
<i>Ειρήνη Κατωδρύτου, Βασιλική Παλάσκα, Ευγενία Βέρρου</i>	
Διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-Κύτταρα: Ποια η θέση των στοχευμένων θεραπειών;	45
<i>Θεόδωρος Π. Βασιλακόπουλος, Αθανάσιος Λιάσκας, Κώστας Κωνσταντόπουλος, Μαρία Κ. Αγγελοπούλου</i>	
Νεότερα δεδομένα στη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων	
Χρησιμοποίηση των αναστολέων FLT-3 πριν και μετά την αλλογενή μεταμόσχευση για ΟΜΛ	49
<i>Αλέξανδρος Σπυριδωνίδης, Μαρία Λίγκα, Νικόλαος Σπυρίδης</i>	
Ο νέος αλγόριθμος στη μεταμόσχευση για λέμφωμα Hodgkin στην εποχή των νέων θεραπειών	52
<i>Ιωάννης Μπαλταδάκης, Ιωάννης Τσώνης, Δήμητρα Οικονομοπούλου</i>	
Τι νεότερο στην άλλο-μεταμόσχευση για ΑΑ και ΡΝΗ;	56
<i>Παναγιώτης Τσιριγώτης, Κωνσταντίνος Γκίρκας, Μαρία Σταμούλη</i>	
Αναζητώντας νέες πρακτικές ασφάλειας, επάρκειας και χρήσης των παραγώγων αίματος	
Μεταγγίσεις αιμοπεταλίων: Τι μπορεί να προσφέρουν οι νέοι τρόποι συντήρησης	60
<i>Σοφία Μέλλου</i>	
Νόσος μοσχεύματος κατά του ξενιστή (TA-GvHD) που σχετίζεται με τη μετάγγιση. Τρέχουσες απόψεις για την παθογένεια και την πρόληψη	63
<i>Ηλιάνα Κωνσταντίνου, Μαριάννα Πολίτου</i>	

Lecture

Restructuring the National Blood Service – Where do we stand? Where are we heading for? 68
Charis Matsouka

Thrombotic and bleeding complications in the hematologic patient

Thromboembolic disease in patient with blood malignancy- management of antithrombotic treatment 71
Emmanouil Papadakis, Georgios Karavalakis

Acquired bleeding disorders in the hematologic patient 77
Anna Christoforidou

DIC and Fibrinolysis in APL 82
Fotios Girtovitis, Elli Ntinopoulou

Lecture

Management of cancer associated thrombosis in the DOACs era 85
Grigoris T. Gerotziapas, Loula Papageorgiou, Stella Salta

Hypoxia, erythropoietin and erythropoiesis

Cellular and Molecular mechanisms of the functional relationship between the regulation of Erythropoiesis and Bone Homeostasis 88
Evangelos Terpos, Ioannis Ntanasis-Stathopoulos

Targeting the Erythropoiesis and Iron Metabolism Pathways: New Therapeutic Options 91
George N. Papanikolaou

Acute leukemia.**In the ERA of MRD**

ALL in adults - The role of MRD for therapeutic intervention 96
Apostolia Papalexandri

How to incorporate MRD in the treatment of pediatric ALL 99
Vasileios Papadakis, Maria Ampatzidou, Sofia Polychronopoulou

AML - The role of MRD in decision making 103
Theodoros Marinakis

Will genetics drive clinical practice in MPN's in 2020?

Yes 106
Despoina Pantelidou, Konstantinos Tsatalas

No 108
Damianos Sotiropoulos

Latest data on diagnosis, monitoring and prognostic classification of acute leukemia

The initial diagnostic immunophenotypic approach of Acute Leukemia 110
Dimitra Markala

The value of cytogenetics and molecular genetics findings in Acute Leukemia diagnosis 114
Anastasia Athanasiadou

Techniques for determining and monitoring minimal residual disease in Acute Leukemia 118
George Paterakis

Διάλεξη

Αναδιοργάνωση του εθνικού συστήματος αιμοδοσίας – Πού είμαστε και πού στοχεύουμε 68
Χάρης Ματσούκα

Θρομβοαιμορραγικές επιπλοκές στον αιματολογικό ασθενή

Θρομβοεμβολική νόσος σε ασθενή με αιματολογική κακοήθεια- χειρισμός αντιπηκτικής αγωγής 71
Εμμανουήλ Παπαδάκης, Γεώργιος Καραβαλάκης

Επίκτητες αιμορραγικές διαθέσεις στον αιματολογικό ασθενή 77
Άννα Χριστοφορίδου

Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη και ινωδόλυση στην οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία 82
Φώτιος Γκιρτοβίτης, Έλλη Ντινοπούλου

Διάλεξη

Management of cancer associated thrombosis in the DOACs era 85
Grigoris T. Gerotziapas, Loula Papageorgiou, Stella Salta

Υπόξια, ερυθροποιητίνη και ερυθροποίηση

Κυτταρικοί και μοριακοί μηχανισμοί της συντονισμένης ρύθμισης της ερυθροποίησης και της ομοιόστασης των οστών..... 88
Ευάγγελος Τέρπος, Ιωάννης Ντανάσης-Σταθόπουλος

Στοχεύοντας τα μονοπάτια του σιδήρου και της ερυθροποίησης: νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις 91
Γεώργιος Ν. Παπανικολάου

Οξεία Λευχαιμία. Στον αστερισμό της ελάχιστης υπολειμματικής/μετρήσιμης νόσου

Ελάχιστη υπολειμματική νόσος στην ΟΜ των ενηλίκων. Ο ρόλος της για ορθολογική θεραπευτική παρέμβαση 96
Αποστολία Παπαλεξανδρή

Ελάχιστη υπολειμματική νόσος στην ΟΜ των παιδιών – Θεμέλιο της θεραπευτικής στρατηγικής 99
Βασίλειος Παπαδάκης, Μαρία Αμπατζίδου, Σοφία Πολυχρονοπούλου

Ελάχιστη υπολειμματική νόσος στην οξεία μυελογενή λευχαιμία. Ο ρόλος της στο θεραπευτικό σχεδιασμό 103
Θεόδωρος Μαρινάκης

Το 2020 η κλινική πρακτική στα μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα θα βασίζεται στις γενετικές διαταραχές;

Ναι 106
Δέσποινα Παντελίδου, Κωνσταντίνος Τσαταλάς

Όχι 108
Δαμιανός Σωτηρόπουλος

Νεότερα δεδομένα στη διάγνωση, την παρακολούθηση και την προγνωστική κατηγοριοποίηση των οξείων λευχαιμιών

Αρχική διαγνωστική προσέγγιση – Ανοσοφαινότυπος της οξείας λευχαιμίας 110
Δήμητρα Μαρκάλα

Η αξία των ευρημάτων της κυτταρογενετικής και της μοριακής γενετικής κατά τη διάγνωση της Οξείας Λευχαιμίας 114
Αναστασία Αθανασιάδου

Τεχνικές προσδιορισμού της ελάχιστης υπολειμματικής νόσου στην παρακολούθηση της Οξείας Λευχαιμίας 118
Γεώργιος Πατερράκης

Lecture

Autoimmunity, Immunodeficiency and Lymphomatogenesis. Is there a link?	121
<i>Ioanna Stergiou, Michael Voulgarelis</i>	

Lecture

A New Era for Hemoglobinopathies: More Than One Curative Option	124
<i>Pinelopi-Georgia Papagianni, Evangelia Yannaki</i>	

AML in the elderly: intensive chemotherapy or epigenetic therapy?

Intensive chemotherapy	128
<i>Chrysavgi Lalagianni</i>	
Epigenetic therapy	130
<i>Argyris Symeonidis, Alexandra Kourakli</i>	

Myeloproliferative neoplasms in childhood

Chronic Myeloid Leukemia in childhood	132
<i>Maria Ampatzidou, Sofia Polychronopoulou</i>	
Juvenile Myelomonocytic Leukemia (JMML): Genetic classification, epigenetics and treatment	137
<i>Loizos Petrikkos, Sofia Polychronopoulou</i>	
Polycythemia Vera, Essential Thrombocytosis and Myelofibrosis in children	141
<i>Nikolaos Katzilakis</i>	

ABSTRACTS	145
-----------------	-----

Awarded Abstracts	147
--------------------------------	-----

Oral Abstracts	171
-----------------------------	-----

Lymphoproliferative Disorders	173
Bone Marrow Failure Syndromes - Myelodysplastic Syndromes	192
Acute leukemias & Chronic Myeloid Leukemia and other Myeloproliferative neoplasms	198
Hematopoietic Stem Cell Transplantation	205
Paediatric Haematology	212
Thrombosis	218
Transfusion Medicine	224
Laboratory Diagnosis / Immunodeficiencies	232
Erythrocytes disorders	235

Poster Abstracts	239
-------------------------------	-----

Acute Leukemias & Chronic Myeloid Leukemia and other Myeloproliferative neoplasms	241
Bone Marrow Failure Syndromes - Myelodysplastic Syndromes	251
Chronic Lymphocytic Leukemia - Lymphomas	257
Multiple Myeloma	268
Hematopoietic Stem Cell Transplantation	274
Transfusion Medicine	285
Thrombosis	304
Erythrocytes disorders	312
Laboratory Diagnosis / Immunodeficiencies	320
Paediatric Haematology	325

Publication Only	335
-------------------------------	-----

Authors' Index	365
-----------------------------	-----

Διάλεξη

Αυτοανοσία, ανοσοανεπάρκεια και λεμφωματογένεση. Υπάρχει συνδετικός κρίκος; 121
Ιωάννα Στεργίου, Μιχαήλ Βουλγαρέλης

Διάλεξη

Νέα εποχή για τις αιμοσφαιρινοπάθειες: Περισσότερες από μία θεραπευτικές επιλογές 124
Πηνελόπη-Γεωργία Παπαγιάννη, Ευαγγελία Γιαννάκη

Η θεραπευτική προσέγγιση στον ασθενή μεγάλης ηλικίας με ΟΜΛ

Εντατική θεραπεία 128
Χρυσανγή Λαλαγιάννη

Χορήγηση υπομεθυλιωτικών παραγόντων 130
Αργύρης Συμεωνίδης, Αλεξάνδρα Κουράκλη

Μυελοϋπερπλασία στην παιδική ηλικία

Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία στα παιδιά 132
Μιρέλλα Αμπατζίδου, Σοφία Πολυχρονοπούλου

Νεανική Μυελομονοκυτταρική Λευχαιμία (JMML): Γενετική κατάταξη, Επιγενετική και Θεραπεία 137
Λοΐζος Πετρίκκος, Σοφία Πολυχρονοπούλου

Αληθής πολυκυτταραιμία, ιδιοπαθής θρομβοκυττάρωση και μυελοϊνωση στα παιδιά 141
Νίκος Κατζηλάκης

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ 145

Βραβευμένες Εργασίες 147

Προφορικές Ανακοινώσεις 171

Λεμφοϋπερπλαστικά Νοσήματα 173

Σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας – Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα 192

Οξείες λευχαιμίες & Χρόνια μυελογενής λευχαιμία και άλλα Μυελοϋπερπλαστικά Νεοπλάσματα 198

Μεταμόσχευση Αιμοποιητικών Κυττάρων 205

Παιδιατρική Αιματολογία 212

Θρόμβωση – Αιμορραγική Διάθεση 218

Ιατρική Μεταγίσεων 224

Εργαστηριακή Διάγνωση/Ανοσοανεπάρκειες 232

Παθήσεις ερυθροκυττάρων 235

Αναρτημένες Ανακοινώσεις 239

Οξείες λευχαιμίες & Χρόνια μυελογενής λευχαιμία και άλλα Μυελοϋπερπλαστικά Νεοπλάσματα 241

Σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας – Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα 251

Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία – Λεμφώματα 257

Πολλαπλούν Μυέλωμα 268

Μεταμόσχευση Αιμοποιητικών Κυττάρων 274

Ιατρική Μεταγίσεων 285

Θρόμβωση – Αιμορραγική Διάθεση 304

Παθήσεις ερυθροκυττάρων – Αιμοσφαιρινοπάθειες 312

Εργαστηριακή Διάγνωση – Ανοσοανεπάρκειες 320

Παιδιατρική Αιματολογία 325

Ανακοινώσεις προς Δημοσίευση 335

Ευρετήριο 365

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΑΕ ΚΑΙ ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδρος: Παναγιώτης Παναγιωτίδης
Αχιλλέας Αναγνωστόπουλος

Αντιπρόεδροι: Ελισάβετ Γρουζή
Ευάγγελος Τέρπος

Γεν. Γραμματέας: Ιωάννης Μπάτσης

Ειδ. Γραμματέας: Αθανάσιος Γαλανόπουλος

Ταμίας: Γεώργιος Πατεράκης

Μέλη: Ειρήνη Κατωδρύτου
Αλεξάνδρα Κουράκλη-Συμεωνίδου
Παναγιώτης Τσαφταρίδης
Παναγιώτης Τσιριγώτης

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδρος: Αχιλλέας Αναγνωστόπουλος

Γραμματέας: Ιωάννης Μπάτσης

Μέλη: Ελισάβετ Γρουζή
Ιωάννης Κάκκας
Ευφροσύνη Νομικού
Ιωάννης Παπασωτηρίου
Βασιλική Παππά
Μαρία Παγώνη
Σοφία Πολυχρονοπούλου
Αλέξανδρος Σπυριδωνίδης
Νίκη Σταυρογιάννη

[http: www.eae.gr](http://www.eae.gr)
e-mail: info@eae.gr

ΚΡΙΤΕΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

Αντώνιος Αγγελίδης
 Μαρία Αγγελοπούλου
 Σοφία Βακαλοπούλου
 Σερένα Βαλσάμη
 Θεόδωρος Βασιλακόπουλος
 Νίκη Βγόντζα
 Ευθυμία Βλαχάκη
 Έρση Βοσκαρίδου
 Ανθή Γάφου
 Γεώργιος Γεωργίου
 Σταύρος Γιγάντες
 Κωνσταντίνος Γκίρκας
 Ελένη Γκουμάκου
 Ευγένιος Γουσέτης
 Μαρία Δημοπούλου
 Μαρία Δήμου
 Μιχαήλ Διαμαντίδης

Παναγιώτης Διαμαντόπουλος
 Δημήτριος Δογάνης
 Ιωάννης Κάκκας
 Δημήτρης Καρακάσης
 Όλγα Κατσαρού
 Αντώνης Καττάμης
 Ειρήνη Κατωδρύτου
 Άννα Κιουμή
 Κυριακή Κοκοβιάδου
 Φλώρα Κοντοπίδου
 Ηλίας Κυριάκου
 Μαρία Κωτσοπούλου
 Χρυσαιγή Λαλαγιάννη
 Ελευθερία Λευκού
 Μαρία Λίγκα
 Δέσποινα Μαλλουρή
 Αικατερίνη Μεγαλακάκη

Μαρίνα Οικονόμου
 Δέσποινα Παντελίδου
 Σωτήριος Παπαγεωργίου
 Βασιλική Παππά
 Ιουλία Περιστέρη
 Σοφία Πολυχρονοπούλου
 Χαράλαμπος Ποντίκογλου
 Αναστασία Σκανδάλη
 Εμμανουήλ Σπανουδάκης
 Ματθαίος Σπελέτας
 Νίκη Σταυρογιάννη
 Αργύρης Συμεωνίδης
 Αικατερίνη Σφυριδάκη
 Παναγιώτα Χαλκιά
 Εμμανουήλ Χατζηπαντελής
 Δημήτριος Χριστούλας

ΔΕΥΤΕΡΟΒΑΘΜΙΑ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΚΡΙΣΗΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

Πρόεδρος: Αχιλλέας Αναγνωστόπουλος

Μέλη: Νίκη Βγόντζα
 Έρση Βοσκαρίδου
 Δημήτρης Καρακάσης
 Όλγα Κατσαρού
 Ειρήνη Κατωδρύτου
 Άννα Κιουμή
 Ιωάννης Μπάτσης
 Παναγιώτης Παναγιωτίδης
 Σοφία Πολυχρονοπούλου
 Αναστασία Σκανδάλη
 Νίκη Σταυρογιάννη
 Αργύρης Συμεωνίδης

**ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΒΡΑΒΕΙΩΝ «ΦΑΙΔΩΝ ΦΕΣΣΑΣ», «ΑΡΚΑΓΑΘΟΣ ΓΟΥΤΤΑΣ»
& «ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΣΤΑΜΑΤΟΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΣ»**

Πρόεδρος: Νικόλαος Ζούμπος

Μέλη: Παναγιώτης Παναγιωτίδης
 Κωνσταντίνος Τσαταλάς

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΒΡΑΒΕΥΣΗΣ ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΩΝ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ

Πρόεδρος: Αχιλλέας Αναγνωστόπουλος

Μέλη: Νίκη Βγόντζα
Όλγα Κατσαρού
Ειρήνη Κατωδρύτου
Άννα Κιουμή
Ιωάννης Παπασωτηρίου
Σοφία Πολυχρονοπούλου
Αναστασία Σκανδάλη
Αλέξανδρος Σπυριδωνίδης
Νίκη Σταυρογιάννη
Αργύρης Συμεωνίδης

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΕΚΔΟΣΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ

Υπεύθυνος Σύνταξης: Κωνσταντίνος Τσαταλάς

Μέλη: Αχιλλέας Αναγνωστόπουλος
Ασπασία Αργυρού
Γεώργιος Βασιλόπουλος
Ευαγγελία Γιαννάκη
Σταύρος Γιγάντες
Ελισάβετ Γρουζή
Χριστίνα Καλπαδάκη
Σταμάτης Κάρτας
Αλεξάνδρα Κουράκλη
Αλέξανδρος Μάκης
Ιωάννης Μπάτσης
Ευφροσύνη Νομικού
Βαρβάρα Ντούνα
Βασίλειος Παπαδάκης
Μαρία Παπαϊωάννου
Βασίλειος Περιφάνης
Μαριάννα Πολίτου
Ευτυχία Στειακάκη
Αργύρης Συμεωνίδης
Δαμιανός Σωτηρόπουλος
Ελευθερία Χατζημιχαήλ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΤΜΗΜΑΤΑ**ΑΙΜΟΔΟΣΙΑΣ – ΑΦΑΙΡΕΣΗΣ**

Πρόεδρος: Ελισάβετ Γρουζή
Αντιπρόεδρος: Μαρία Γαβαλάκη
Γραμματέας: Σερένα Βαλσάμη
Μέλη: Αντώνιος Αγγελίδης
Ασπασία Αργυρού

ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ

Πρόεδρος: Ευφροσύνη Νομικού
Αντιπρόεδρος: Εμμανουήλ Παπαδάκης
Γραμματέας: Ηλίας Κυριάκου
Μέλη: Ελευθερία Λευκού
Βασίλειος Περιφάνης

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ

Πρόεδρος: Ματθαίος Σπελέτας
Αντιπρόεδρος: Ιωάννης Κάκκας
Γραμματέας: Άννα Ταπάρκου
Μέλη: Γεώργιος Πατεράκης
Κατερίνα Φοίφα

ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΟΥ ΚΑΙ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΩΝ

Πρόεδρος: Ιωάννης Παπασωτηρίου
Αντιπρόεδρος: Δέσποινα Παντελίδου
Γραμματέας: Έρση Βοσκαρίδου
Μέλη: Ευθυμία Βλαχάκη
Μαρία Δημοπούλου

ΛΕΜΦΟΪΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΩΝ ΝΟΣΩΝ

Πρόεδρος: Αχιλλέας Αναγνωστόπουλος
Αντιπρόεδρος: Θεόδωρος Βασιλακόπουλος
Γραμματέας: Ειρήνη Κατωδρύτου
Μέλη: Νίκη Σταυρογιάννη
Ευάγγελος Τέρπος

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΤΜΗΜΑΤΑ

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Πρόεδρος: Δέσποινα Μαλλουρή
Αντιπρόεδρος: Βαρνάβας Κωνσταντίνου
Γραμματέας: Δήμητρα Οικονομοπούλου
Μέλη: Αλέξανδρος Σπυριδωνίδης
Ιωάννης Τσώνης

ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ ΚΑΙ ΜΥΕΛΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Πρόεδρος: Αθανάσιος Γαλανόπουλος
Αντιπρόεδρος: Νόρα-Αθηνά Βύνιου
Γραμματέας: Βασιλική Παππά
Μέλη: Ιωάννης Κοτσανιδής
Χάρης Ποντίκογλου

ΟΞΕΙΩΝ ΛΕΥΧΑΙΜΙΩΝ ΚΑΙ ΜΥΕΛΟΥΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ

Πρόεδρος: Παναγιώτης Τσιριγώτης
Αντιπρόεδρος: Θεοδώρος Μαρινάκης
Γραμματέας: Μαρία Παγώνη
Μέλη: Παναγιώτης Παναγιωτίδης
Δαμιανός Σωτηρόπουλος

ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

Πρόεδρος: Σοφία Πολυχρονοπούλου
Αντιπρόεδρος: Ευτυχία Στειακάκη
Γραμματέας: Βασίλειος Παπαδάκης
Μέλη: Μιρέλλα Αμπατζίδου
Λοΐζος Πετρίκκος

ΜΑΚΕΔΟΝΙΑΣ ΘΡΑΚΗΣ

Πρόεδρος: Ιωάννα Σακελλάρη
Αντιπρόεδρος: Χρυσαιγή Λαλαγιάννη
Γραμματέας: Ευγενία Βέρρου
Μέλη: Δέσποινα Παντελίδου
Μαρία Τοπαλίδου

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Η αλματώδης πρόοδος που συντελείται τα τελευταία χρόνια στην ειδικότητα της Αιματολογίας επιβάλλει την άμεση και περιεκτική ενημέρωση στις τελευταίες εξελίξεις που συνδέουν τη βασική γνώση στη παθογένεση των αιματολογικών νοσημάτων με την καθημερινή κλινική εφαρμογή.

Η Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία στην προσπάθειά της να καλύψει αυτή την ανάγκη καταρτίζει κάθε χρόνο ένα άρτιο επιστημονικά εκπαιδευτικό πρόγραμμα που θα ανταποκρίνεται στις ανάγκες τόσο των νεοτέρων όσο και των έμπειρων συναδέλφων που ασχολούνται με τα αιματολογικά νοσήματα, τον εργαστηριακό έλεγχο και την ιατρική των μεταγίσεων.

Στην παρούσα έκδοση των πρακτικών του Εκπαιδευτικού προγράμματος του 29ου Πανελληνίου Αιματολογικού Συνεδρίου περιλαμβάνονται με σύντομο αλλά περιεκτικό τρόπο οι εισηγήσεις των ομιλητών με την προσδοκία ότι η ζωντανή παρακολούθηση των διαλέξεων θα αποβεί ευκολότερη και επιστημονικά επωφελής.

Από τη θέση του υπευθύνου συντάξεως επιθυμώ να ευχαριστήσω εκ βαθέων όλους τους συναδέλφους που συνετέλεσαν στην ολοκλήρωση αυτού του πονήματος και τη γραμματέα του VitaCongress, κ. Νάσια Τσούγια, για τη διαρκή και ουσιαστική συνεισφορά της.

Κωνσταντίνος Τσαταλάς

Υπεύθυνος Σύνταξης

ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ

Διαγνωστική προσέγγιση ασθενούς με ουδετεροπενία

ΠΕΓΚΥ ΚΑΝΕΛΛΟΥ¹, ΕΛΕΝΗ ΠΑΠΑΔΑΚΗ²

¹Αιματολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Βενιζέλειο-Πανάνειο, Ηράκλειο Κρήτης, ²Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο, Ηράκλειο Κρήτης

Ορισμοί

Ως ουδετεροπενία ορίζεται η ελάττωση του αριθμού των ουδετεροφίλων στο αίμα κάτω από το κατώτερο όριο της φυσιολογικής διακύμανσης που αντιστοιχεί στην ηλικία και τη φυλή του ατόμου. Για τους Λευκούς ενήλικες το όριο αυτό είναι 1800/μL.¹ Οι ουδετεροπενίες περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα διαταραχών με ποικίλη κλινική σημασία που εξαρτάται από τον αριθμό των ουδετεροφίλων αλλά και από την υποκείμενη αιτία.^{2,3} Η ουδετεροπενία ταξινομείται ως προς τη βαρύτητα σε ήπια (ουδετερόφιλα 1000-1800/μL), μέτρια (ουδετερόφιλα 500-1000/μL) και βαριά (ουδετερόφιλα < 500/μL) (Πίνακας 1). Ο κίνδυνος λοιμώξεων (συνήθως βακτηριακές, μυκητιακές ή μικτές) είναι μεγαλύτερος στη βαριά ουδετεροπενία και ειδικότερα σε περιπτώσεις ακοκκιοκυταραιμίας (ουδετερόφιλα < 200/μL) και ποικίλει ανάλογα με το αν η ουδετεροπενία εμφανίστηκε οξείως ή είναι μια χρόνια κατάσταση και αν σχετίζεται με εξάντληση των αποθεμάτων των ουδετεροφίλων στο μυελό (Πίνακας 2). Οι ασθενείς με ήπια ουδετεροπενία σπάνια είναι επιρρεπείς σε λοιμώξεις και η διάγνωση αποτελεί συχνά τυχαίο εύρημα.

Η ουδετεροπενία αποτελεί συχνά εκδήλωση/εύρημα υποκείμενης νόσου. Επομένως, οι ασθενείς με ουδετεροπενία απαιτούν διερεύνηση συχνά άμεση, προκειμένου να εκτιμηθούν οι αιτίες, οι κίνδυνοι και η πρόγνωση. Να σημειωθεί ότι οι καταστάσεις που προκαλούν ουδετεροπενία στα παιδιά είναι διαφορετικές από τους ενήλικες. Για παράδειγμα, οι συγγενείς ουδετεροπενίες και η πρωτοπαθής αυτοάνοση ουδε-

τεροπενία είναι συνήθεις σε παιδιά, ενώ άλλα αιματολογικά νοσήματα (π.χ. ΜΔΣ), αυτοάνοσα νοσήματα, χρόνιες ιογενείς λοιμώξεις και φάρμακα αποτελούν συχνά αίτια ουδετεροπενίας στους ενήλικες. Η χρόνια ιδιοπαθής ουδετεροπενία παρατηρείται εξίσου συχνά σε παιδιά και ενήλικες.

Διαγνωστική Προσέγγιση

Η προτεινόμενη διαγνωστική/εργαστηριακή προσέγγιση ασθενούς με ουδετεροπενία, ανεξαρτήτως βαρύτητας, παρουσιάζεται σε αλγόριθμο στην Εικόνα 1 ενώ παρακάτω αναλύονται οι συχνότερες αιτίες με βάση τον αλγόριθμο.

Λοιμώξεις

Βακτηριακές λοιμώξεις αποτελούν σπάνια αιτία οξείας ουδετεροπενίας. Συνήθως πρόκειται για λοιμώξεις/σηπτικές καταστάσεις από Gram (-) βακτήρια λόγω απελευθέρωσης λιποπολυσακχαρίτη (LPS) και ενεργοποίησης του συμπληρώματος. Εμφανίζονται συνήθως σε ασθενείς με υποσιτισμό ή ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ και χαρακτηρίζονται από αυξημένη θνητότητα. Η αιτία της ουδετεροπενίας είναι η περιθωριοποίηση (margination) των ουδετεροφίλων στα αγγεία, π.χ. τους πνεύμονες ή/και η εξάντληση των αποθηκών των ουδετεροφίλων στο μυελό.^{2,3}

Χρόνιες, βακτηριακές και παρασιτικές λοιμώξεις (π.χ. τυφοειδής πυρετός και ελονοσία, αντίστοιχα) μπορεί να σχετίζονται με ήπια/μέτρια ουδετεροπενία.

Ιογενείς λοιμώξεις προκαλούν συχνά ουδετερο-

Πίνακας 1. Ταξινόμηση της ουδετεροπενίας με βάση τη βαρύτητα.

Ταξινόμηση ουδετεροπενίας	Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	Κλινική κατάσταση	Κίνδυνος εμφάνισης λοίμωξης
Ήπια	1000 – 1500/μL	Καλή γενική κατάσταση Υποκείμενη νόσος, καταβολή, υποθρεψία	Συνήθως κανένας Ελάχιστος έως σοβαρός *
Μέτρια	500 – 1000/μL	Καλή γενική κατάσταση Υποκείμενη νόσος, καταβολή, υποθρεψία	Συνήθως ελάχιστος Μέτριος έως σοβαρός *
Σοβαρή**	< 500/μL	Σε οποιαδήποτε κλινική κατάσταση	Μέτριος έως σοβαρός

* Συχνά λόγω συνυπάρχουσας ανοσοανεπάρκειας.

** Για την πολύ σοβαρή ουδετεροπενία με αριθμό ουδετεροφίλων < 200/μL χρησιμοποιείται ο όρος ακοκκιοκυτταραιμία.

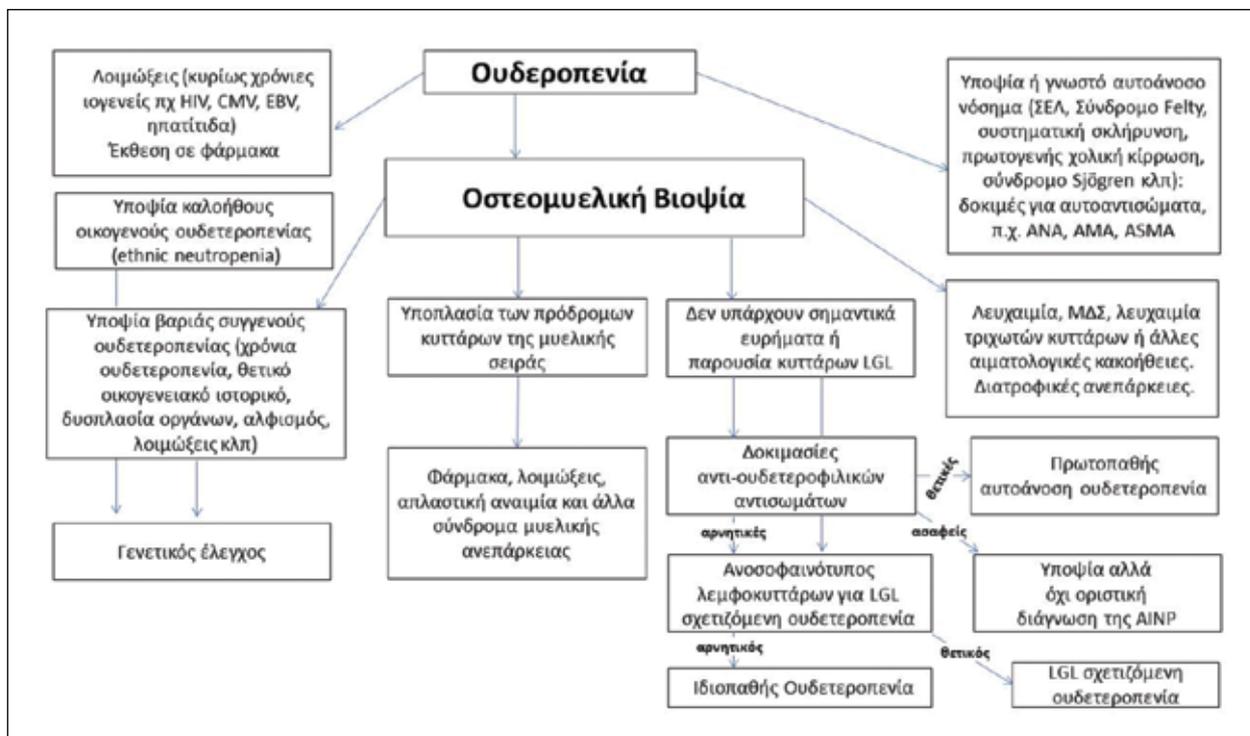
πενία, ιδιαίτερα στα παιδιά.⁴⁻⁶ Εμφανίζεται τις πρώτες ημέρες της λοίμωξης, συμπίπτει με τη ιαιμία και διαρκεί συνήθως 3 - 7 ημέρες. Η βαρύτητα της ουδετεροπενίας ποικίλει (συνήθως πρόκειται για ήπια/μέτρια), είναι παροδική και σπάνια κλινικά σημαντική. Ο παρβοϊός προκαλεί συχνά αναιμία και ουδετεροπενία στα παιδιά αλλά σπάνια στους ενήλικες. Άλλες χρόνιες ή οξείες ιογενείς λοιμώξεις που συνοδεύονται από ουδετεροπενία είναι η ηπατίτιδα C, το AIDS, λοίμωξη από CMV, EBV, γρίπη, ιλαρά.

Φαρμακοεπαγόμενη Ουδετεροπενία

Σε κάθε περίπτωση ουδετεροπενίας είναι σημαντικό το ιστορικό λήψης φαρμάκων. Οποιοδήποτε φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ήπια έως βαριά ουδετεροπενία αλλά μερικά ενοχοποιούνται περισσότερο όπως π.χ. η τριμεθοπρίμη - σουλφαμεθοξαζόλη (συνήθως ήπια ουδετεροπενία και δερματικές αντιδράσεις), τα αντιθυρεοειδικά (αρκετά συχνά ακοκκιοκυτταραιμία), αντιψυχωσικά όπως η κλοζαπίνη (συχνά ακοκκιοκυτταραιμία) και χηλικοί παράγοντες όπως η

Πίνακας 2. Κλινικά χαρακτηριστικά της βαριάς ουδετεροπενίας.

Χαρακτηριστικά βαριάς ουδετεροπενίας	Χαρακτηριστικά της κοκκιδώδους σειράς	Συμπτώματα και σημεία	Κίνδυνος για σηψαιμία
Χρόνια, προοδευτική εμφάνιση	Μειωμένες αποθήκες ουδετεροφίλων στο μυελό των οστών αλλά φυσιολογική μετανάστευση των ουδετερόφιλων στους ιστούς.	Ασθενείς ασυμπτωματικοί ή με ήπια αδιαθεσία. Σπανιότερα διαλείπων χαμηλός πυρετός, στοματίτιδα, περιοδοντίτιδα, εντοπισμένες λοιμώξεις.	Γενικά χαμηλός
Οξεία, απότομη εμφάνιση	Μειωμένες αποθήκες ουδετεροφίλων και υποπλασία της κοκκιδώδους σειράς γενικότερα. Ελάχιστη έως καθόλου μετανάστευση ουδετερόφιλων στους ιστούς	Συχνά πυρετός > 38°C με συνοδό αμυγδαλίτιδα και καταβολή.	Υψηλός



Εικόνα 1. Αλγόριθμος για τη διαγνωστική προσέγγιση ασθενούς με ουδεροπενία.

δεφεριπρόνη (συχνή η ουδεροπενία και σπάνια η ακοκκιοκυτταραιμία).⁷ Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι μερικά κοινά αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της εμπύρετης ουδεροπενίας όπως οι κεφαλοσπορίνες μπορεί να προκαλούν ουδεροπενία που σχετίζεται με τη δόση και τη διάρκεια χορήγησης. Η λεβαμιζόλη προκαλεί ουδεροπενία σε ορισμένους πληθυσμούς (σχετίζεται με HLA-προδιαθεση) και η σουλφασαλαζίνη σε ορισμένα νοσήματα (π.χ. σε πάσχοντες από ρευματοειδή αρθρίτιδα αλλά όχι από φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου).⁷ Τα παραπάνω δείχνουν την πολυπλοκότητα του μηχανισμού δράσης των φαρμάκων στην πρόκληση ουδεροπενίας.

Συγγενείς αιτίες

Η βαριά συγγενής ουδεροπενία (severe congenital neutropenia, SCNP) οφείλεται συχνά σε μεταλλάξεις στα γονίδια *ELANE* και *HAX1* και πολύ σπάνια μπορεί να εκδηλωθεί μετά την εφηβεία.⁸ Το θετικό οικογενειακό ιστορικό για ουδεροπενία βοηθάει στην αρχική διάγνωση. Ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα της SCNP είναι τα συχνά επεισόδια αφθώδους στοματίτιδας και περιοδοντίτιδας με πρόωρη απώλεια δοντιών. Εάν η ουδεροπενία συνδυάζεται με δυσπλασία οργάνων, αλφισμό, συμπτώματα δυσαπορρόφη-

σης, νευρολογικές ή νευροψυχιατρικές διαταραχές θα πρέπει να τεθεί έντονα η υποψία της SCNP και να ελεγχθεί ο ασθενής για σπανιότερες μεταλλάξεις σε γονίδια όπως *SBDS*, *WAS*, *TAZ* και *G6PC3*. Να σημειωθεί ότι συγκεκριμένες μεταλλάξεις στο γονίδιο *ELANE* σχετίζονται και με κυκλική ουδεροπενία.

Με δεδομένο ότι η πλειοψηφία των ασθενών με SCNP ενηλικιώνονται με χρήση GCSF, είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ότι υποκατηγορίες ασθενών με SCNP έχουν αυξημένη πιθανότητα (10%-40%) εξέλιξης σε ΜΔΣ/ΟΜΛ. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται ετησίως με OMB, καρυότυπο και παρουσία μεταλλάξεων στον υποδοχέα του GCSF.⁸

Καλοήθης Οικογενής Ουδεροπενία

Σε πληθυσμούς με καταγωγή από τη Μέση και Εγγύς Ανατολή (π.χ. Ιράκ, Σαουδική Αραβία, Ομάν) καθώς και την Ανατολική ή Κεντρική Αφρική (π.χ. Αιθιοπία, Νιγηρία, Λιβερία) παρατηρείται σε αυξημένη συχνότητα ήπια καλοήθης οικογενής ουδεροπενία γνωστή και ως εθνική ουδεροπενία (ethnic neutropenia, ENP). Η ουδεροπενία σχετίζεται συχνά με ομοζυγωτία για τον πολυμορφισμό rs2814778 -67T>C που αντιστοιχεί στη 5'UTR περιοχή του γονιδίου *DARC* (Duffy antigen receptor for chemokines) στο χρωμό-

σωμα 1q22.⁹ Το γονίδιο κωδικοποιεί για το αντιγόνο Duffy των ερυθροκυττάρων, ο πολυμορφισμός αφορά στη θέση πρόσδεσης του GATA1 και η ομοζυγωτία σχετίζεται με μη-έκφραση του αντιγόνου Duffy στα ερυθροκύτταρα (Fya-/Fyb-, Duffy null φαινότυπος). Με δεδομένο ότι το αντιγόνο Duffy λειτουργεί και ως υποδοχέας για το Plasmodium vivax στα ερυθροκύτταρα, ο πολυμορφισμός επικράτησε σε περιοχές που ενδημεί η ελονοσία καθώς οι ομοζυγωτές είναι ανθεκτικοί στη μόλυνση. Επειδή το αντιγόνο Duffy λειτουργεί και ως υποδοχέας χημειοκινών, πιθανολογείται ότι η ουδετεροπενία στους ομοζυγωτές οφείλεται σε διαταραχές στη περιθωριοποίηση (margination) και μετανάστευση των ουδετερόφιλων. Ο πολυμορφισμός είναι εξαιρετικά σπάνιος στην Ευρώπη, με δεδομένη όμως τη μετανάστευση των πληθυσμών, η ENP θα πρέπει να περιλαμβάνεται στη διαφορική διαγνωστική ασθενών με ουδετεροπενία και να πραγματοποιείται φαινοτύπηση των ερυθρών για το αντιγόνο Duffy. Ο πολυμορφισμός rs2814778 -67T>C του DARC μπορεί εύκολα να ανιχνευθεί με γονοτύπηση.

Αυτοάνοσα νοσήματα

Η ουδετεροπενία αποτελεί συχνό εύρημα σε αυτοάνοσα νοσήματα. Εκτός από το σύνδρομο Felty, στο οποίο η ουδετεροπενία μπορεί να είναι βαριά και να συνοδεύεται από λοιμώξεις, τα περισσότερα αυτοάνοσα νοσήματα χαρακτηρίζονται από ήπια έως μέτρια ουδετεροπενία (συστηματικός ερυθματώδης λύκος, σύνδρομο Sjögren, πρωτοπαθής χολική κίρρωση, συστηματική σκλήρυνση κλπ). Η προδιάθεση σε λοιμώξεις είναι συνήθως ασήμαντη και αποδίδεται κυρίως σε έκπτωση της άμυνας του οργανισμού από το υποκείμενο νόσημα. Όπως και οι ασθενείς με πρωτοπαθή αυτοάνοση ουδετεροπενία και οι ασθενείς με υποκείμενη αυτοάνοση νόσο έχουν συχνά, θετικά αντιουδετεροφιλικά αντισώματα στις δοκιμασίες λευκοσυγκόλλησης (Granulocyte Agglutination Test, GAT) και ανοσοφθορισμού (Granulocyte Immunofluorescence Test, GIFT). Η ειδικότητα των αντισωμάτων μπορεί να ανευρεθεί με τη δοκιμασία MAIGA (Monoclonal Antibody Immobilization of Granulocyte Antigens assay).

Άλλες αιματολογικές διαταραχές

Μυελόγραμμα, OMB και καρυότυπος απαιτούνται, κατά περίπτωση, προκειμένου να αποκλειστούν αιματολογικές κακοήθειες και σύνδρομα ανεπάρκειας μυελού (π.χ. ΜΔΣ, οξείες λευχαιμίες, λευχαιμία των τριχωτών κυττάρων, απλαστική αναιμία) αλλά και διήθηση του μυελού από κακοήγη κύτταρα. Στα παιδιά σπάνια η ουδετεροπενία οφείλεται σε αιματολογικές

κακοήθειες και η εξέταση του μυελού των οστών δεν συνιστάται ως μέρος της αρχικής αξιολόγησης.^{2,3}

Σημαντική εξέταση επίσης, αποτελεί ο ανοσοφαινότυπος των λεμφοκυττάρων για αποκλεισμό διαταραχών των LGL (υπερπλασία ή λευχαιμία).¹⁰

Διατροφικές ανεπάρκειες

Η έλλειψη βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος συνοδεύονται συχνά από ήπια έως μέτρια ουδετεροπενία, οι ασθενείς ωστόσο εμφανίζουν παράλληλα αναιμία και θρομβοπενία. Η έλλειψη χαλκού είναι σπάνια επιπλοκή στη βαριατρική χειρουργική και σχετίζεται με ουδετεροπενία. Η νευρική ανορεξία, επίσης, συνοδεύεται από ήπια ουδετεροπενία.

Θεραπεία

Η παρακολούθηση και η ορθολογική χρήση των αντιβιοτικών αποτελούν τα σημαντικότερα μέσα για την διαχείριση των ασθενών με ουδετεροπενία. Η φιλγραστίμη και λενογραστίμη (rhGCSF) αποτελούν τα φάρμακα επιλογής για θεραπεία της SCNP και κάθε χρόνιας βαριάς ουδετεροπενίας που επιπλέκεται από υποτροπιάζουσες λοιμώξεις.

Ευχαριστίες

Οι συγγραφείς ευχαριστούν τον κ. Γ.Ν. Χαλκιαδάκη MSc και τον κ. Β. Τζικούλη MSc (Τμήμα Μηχανοργάνωσης, Πανεπιστήμιο Κρήτης) και τον κ. Σ. Παπαδάκη MD (Αιματολογική Κλινική ΠΑΓΝΗ) για τη συμβολή τους στη δημιουργία της ιστοσελίδας για ασθενείς με ουδετεροπενία (<http://147.52.104.50/neutro/index.php/el/>).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079-88
2. Palmblad J, Nilsson CC, Höglund P, Papadaki HA. How we diagnose and treat neutropenia in adults. *Expert Rev Hematol* 2016;9:479-87.
3. Palmblad J, Dufour C, Papadaki HA. How we diagnose neutropenia in the adult and elderly patient. *Haematologica* 2014;99:1130-36.
4. Husain EH, Mullah-Ali A, Al-Sharidah S, et al. Infectious etiologies of transient neutropenia in previously healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:575-7.
5. Shi X, Sims MD, Hanna MM, et al. Neutropenia during HIV infection: adverse consequences and remedies. *Int Rev Immunol*. 2014;33:511-36.

6. Sheehan VA, Weir A, Waters B. Hepatitis C and neutropenia. *Curr Opin Hematol*. 2014;21:58-63.
7. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med* 2007;146:657-65.
8. Skokowa J, Dale DC, Ivo P, Touw IP, Zeidler C, Welte C. Severe congenital neutropenias. *Nat Rev Dis Primers* 3: 17032.
9. Reich D, Nalls MA, Kao WH et al. Reduced neutrophil count in people of African descent is due to a regulatory variant in the Duffy antigen receptor for chemokines gene, *PLoS Genet* 2009;5:e1000360.
10. Pontikoglou C, Kalpadakis C, Papadaki HA. Pathophysiologic mechanisms and management of neutropenia associated with large granular lymphocytic leukemia. *Expert Rev Hematol* 2011;4:317-28.

Σωματικές μεταλλάξεις και απλαστική αναιμία

ΕΛΕΝΑ ΣΟΛΩΜΟΥ

Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας-Αιματολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών

Σύνδρομο Απλασίας Μυελού

Με τον όρο “απλασία μυελού” χαρακτηρίζονται όλες εκείνες οι καταστάσεις στις οποίες υπάρχουν ποιοτικές ή ποσοτικές διαταραχές των κυτταρικών στοιχείων μίας ή περισσότερων σειρών (ερυθράς, μεγακαρυοκυτταρικής, και κοκκιώδους). Μέχρι πριν από λίγα χρόνια, η παθοφυσιολογία των νοσημάτων αυτών και οι θεραπευτικές επιλογές που ήταν διαθέσιμες, ήταν πολύ λίγες. Σήμερα ξέρουμε πολύ περισσότερα και με τις νέες θεραπευτικές επιλογές, έχει βελτιωθεί η έκβαση των ασθενών αυτών.

Στα επίκτητα σύνδρομα απλασίας του μυελού ανήκουν τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, η απλαστική αναιμία, η παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία (PNH), η ιδιοπαθής ουδετεροπενία, και η LGL. Όλα τα σύνδρομα μοιράζονται κοινά χαρακτηριστικά και κάποια κοινά στοιχεία παθοφυσιολογίας. Το πιο σημαντικό χαρακτηριστικό είναι η πιθανότητα κλωνικής εξέλιξης τους και η εκτροπή τους προς οξεία μυελογενή λευχαιμία.

Ιδιοπαθής Απλαστική αναιμία

Η απλαστική αναιμία ανήκει στα σύνδρομα απλασίας του μυελού. Χαρακτηρίζεται από πανκυτταροπενία στο περιφερικό αίμα, ενώ στο μυελό υπάρχει υποκατάσταση των κυτταρικών στοιχείων από λίπος.

Αρκετά αίτια έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση της απλαστικής αναιμίας (δευτεροπαθής απλαστική αναιμία) όπως κύηση, φάρμακα (χλωραμφαινικόλη, μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη και χημειοθεραπευτικά), ακτινοβολία, ηπατίτιδες, κλπ. Στις περισσότερες όμως περιπτώσεις δεν βρίσκεται αιτιολογικός παράγο-

ντας, με αποτέλεσμα να αναφερόμαστε στην ιδιοπαθή απλαστική αναιμία. Η ιδιοπαθής απλαστική αναιμία είναι ένα σπάνιο αυτοάνοσο νόσημα το οποίο εμφανίζεται σε νέα συνήθως άτομα (μέση ηλικία εμφάνισης είναι η δεύτερη με τρίτη δεκαετία της ζωής ενώ μια μικρή αύξηση εμφάνισης του νοσήματος εμφανίζεται και γύρω στη πέμπτη με έκτη δεκαετία). Ανάλογα με τις τιμές των τριών σειρών στο περιφερικό αίμα η ιδιοπαθής απλαστική αναιμία χωρίζεται σε πολύ βαριά, βαριά και μέτρια. Σε όλες όμως τις περιπτώσεις, η νόσος χαρακτηρίζεται από κυτταροβρίθεια μυελού κάτω από 30%. Στην πολύ βαριά απλαστική αναιμία, ο απόλυτος αριθμός των ουδετεροφίλων είναι κάτω από 200/μL, ο αριθμός των αιμοπεταλίων κάτω από 20,000/μL και τα δικτυοερυθροκύτταρα κάτω από 20,000. Στη βαριά απλαστική αναιμία ο απόλυτος αριθμός των ουδετεροφίλων είναι κάτω από 500/μL, ενώ στη μέτρια απλαστική αναιμία ο απόλυτος αριθμός των ουδετεροφίλων είναι πάνω από 500/μL αλλά υπάρχει ανάγκη για μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων ή αιμοπεταλίων.

*Παθογένεια
Τ κύτταρα*

Στην ιδιοπαθή απλαστική αναιμία φαίνεται ότι υπάρχουν αυξημένα κυκλοφορούντα κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα τα οποία υπερπαράγουν ιντερφερόνη-γ. Αυτά τα T λεμφοκύτταρα υπερεκφράζουν το μεταγραφικό παράγοντα T-bet, με αποτέλεσμα να είναι συνεχώς ενεργοποιημένα και να παράγουν συνεχώς ιντερφερόνη-γ. Το αντιγόνο το οποίο διεγείρει αυτά τα T λεμφοκύτταρα και βρίσκονται συνεχώς σε ενεργοποιημένη κατάσταση δεν είναι

ακόμα γνωστό. Παράλληλα υπάρχουν μειωμένα ρυθμιστικά T λεμφοκύτταρα, τα οποία δεν μπορούν να καταστείλουν την υπέρμετρη αυτή ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Τα Th17 κύτταρα (οποία φυσιολογικά συνεχίζουν τη φλεγμονώδη διαδικασία την οποία αρχίζουν τα Th1 κύτταρα), είναι αυξημένα στην απλαστική αναιμία, και η αύξηση τους αυτή σχετίζεται με το μειωμένο αριθμό των ρυθμιστικών κυττάρων.

Η υπέρμετρη αύξηση της ιντερφερόνης-γ οδηγεί σε καταστροφή των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων στο μυελό μέσω Fas-επαγόμενης απόπτωσης με αποτέλεσμα την αντικατάστασή τους από λίπος, και την εμφάνιση πανκυτταροπενίας στο περιφερικό αίμα.

Καρυοτυπικές Ανωμαλίες και Μεταλλάξεις

Μέχρι πρόσφατα πιστεύαμε ότι δεν υπάρχουν καρυοτυπικές ανωμαλίες ή μεταλλάξεις στην απλαστική αναιμία. Με τις νέες μοριακές τεχνικές όμως σήμερα, φαίνεται ότι περίπου 20% των ασθενών με απλαστική αναιμία μπορεί να έχουν καρυοτυπικές ανωμαλίες ή και μεταλλάξεις. Η παρουσία κλωνικότητας με τη μορφή καρυοτυπικών ανωμαλιών ή μεταλλάξεων δε σημαίνει υποχρεωτικά εκτροπή σε ΜΔΣ/ΟΜΛ. Πιθανά ο κλώνος αυτός να είναι από τα εναπομείναντα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα τα οποία έχουν πλεονέκτημα επιβίωσης, λόγω ή μη της παρουσίας της μετάλλαξης που φέρουν.

Συχνά είναι δύσκολο να ανιχνευθεί καρυοτυπική ανωμαλία με τις κλασσικές μεθόδους λόγω του έντονα υποκυτταρικού μυελού. Με τις κλασσικές μεθόδους (ανάλυση μεταφάσεων) ανιχνεύονται ανωμαλίες στο 12% των ασθενών με απλαστική αναιμία. Οι πιο συχνές καρυοτυπικές ανωμαλίες αφορούν το χρωμόσωμα 7 (μονοσωμία 7), τρισωμία 8, έλλειψη 5q, έλλειψη 20q, έλλειψη 13q και τρισωμία 1q. Η τρισωμία 8 και η έλλειψη του 13q σχετίζονται με καλή πρόγνωση στην απλαστική αναιμία. Χρησιμοποιώντας single nucleotide polymorphism array (SNP-A) και fluorescence in situ hybridization (FISH) είναι δυνατό να ανευρεθούν καρυοτυπικές ανωμαλίες σε ποσοστό 19% στους ασθενείς με απλαστική αναιμία. Οι μέθοδοι αυτές δε χρειάζονται κύτταρα σε κυτταρική διαίρεση και γι'αυτό και μπορεί να εξηγηθεί το μεγαλύτερο ποσοστό ανωμαλιών σε σχέση με τον κλασσικό καρυότυπο.

Σωματικές μεταλλάξεις έχουν ανιχνευθεί στα γονίδια TP53, ASXL1, DNMT3, και RUNX1 που σχετίζονται με μεγαλύτερη ηλικία και κακή πρόγνωση, ενώ μεταλλάξεις στα γονίδια PIGA, BCOR, και BCORL1 σχετίζονται με καλύτερη πρόγνωση.

Τελομερή

Το 30% των ασθενών με απλαστική αναιμία έχουν πιο κοντά τελομερή, ενώ μόλις 3-5% των ασθενών έχουν μεταλλάξεις στα γονίδια TERT και TERC. Τα τελομερή είναι μικρές επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες του DNA (εξαμερή) τα οποία βρίσκονται στην άκρη των χρωμοσωμάτων και τα προστατεύουν, ώστε σε κάθε κυτταρική διαίρεση να μην χάνεται γενετικό υλικό. Από μελέτες έχει φανεί ότι όσο πιο κοντά είναι τα τελομερή στους ασθενείς με απλαστική αναιμία, τόσο μεγαλύτερη πιθανότητα έχουν να μην ανταποκριθούν στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία ή να υποτροπιάσουν.

PIGA

Περίπου οι μισοί ασθενείς με απλαστική αναιμία σε κάποια φάση του νοσήματος τους θα εμφανίσουν ένα PIG-A κλώνο. Τα κύτταρα με μετάλλαξη στο PIG-A γονίδιο χαρακτηρίζονται από έλλειψη των γλυκοζυφοσφο-ινοσιτολ-ομάδων- συνδεδεμένων πρωτεϊνών στην επιφάνειά τους (συμπεριλαμβανομένου του CD55 και CD59) με αποτέλεσμα να είναι πολύ ευαίσθητα στη λυτική δράση του συμπληρώματος.

Η παρουσία του PIG-A κλώνου στην απλαστική αναιμία προδιαθέτει σε καλύτερη ανταπόκριση στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Πιθανά ο PIG-A κλώνος αποτελεί τον πληθυσμό εκείνο που έχει ξεφύγει από τα κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα, και έτσι έχει πλεονέκτημα επιβίωσης έναντι των άλλων αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Με την κυτταρομετρία ροής μπορούν να ανιχνευθούν ακόμα και πολύ μικροί κλώνοι γεγονός που κάνει την κυτταρομετρία ροής την μέθοδο εκλογής για την ανίχνευσή τους. Χρησιμοποιώντας PIG-A sequencing, ανιχνεύθηκαν μεταλλάξεις στο PIG-A γονίδιο μόνο σε αυτούς τους ασθενείς που είχαν PNH κλώνο >10% με κυτταρομετρία ροής. Δεν έχουν παρατηρηθεί μεταλλάξεις στο PIG-A σε ασθενείς όταν ο PIG-A κλώνος με κυτταρομετρία ροής εκπροσωπείται σε ποσοστό λιγότερο από 10% του συνόλου των κυττάρων. Στο 35% των ασθενών με μεταλλάξεις στο PIG-A γονίδιο παρατηρήθηκαν διπλές μεταλλάξεις του γονιδίου (ενώ συνήθως είναι μόνο μία μετάλλαξη). Οι μεταλλάξεις αυτές μπορούν να ανιχνευθούν και με τις κλασσικές μεθόδους χωρίς να απαιτείται next generation sequencing. Μεταλλάξεις στο PIG-A γονίδιο και πολύ μικρός κλώνος μπορεί να παρατηρηθούν και σε υγιή άτομα. Αυτό φαίνεται να σχετίζεται με τη πρόοδο της ηλικίας. Σε αντίθεση, στην απλαστική αναιμία, οι μεταλλάξεις του PIG-A γονιδίου δε σχετίζονται με την ηλικία.

HLA

Στην απλαστική αναιμία υπάρχουν κάποιοι απλότυποι HLA (I και II) οι οποίοι υπερεκπροσωπούνται. Από στατιστικές αναλύσεις και συσχετίσεις στους HLA II απλότυπους και την απλαστική αναιμία, φαίνεται να υπάρχει σχέση μεταξύ της έκφρασης του HLA-DR15 και της εμφάνισης της απλαστικής αναιμίας. Οι ασθενείς αυτοί ανταποκρίνονται καλύτερα στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Περίπου 19% των ασθενών με απλαστική αναιμία έχουν επίκτητη δρLON. Πιθανά οι ασθενείς με δρLON παρουσιάζουν ένα πληθυσμό κυττάρων που έχουν “ξεφύγει” από την καταστροφή που γίνεται μέσω των κυτταροτοξικών T λεμφοκυττάρων. Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν συνήθως συγκεκριμένους απλότυπους και κυρίως HLA-B*4002. Ασθενείς με τον απλότυπο αυτό ανταποκρίνονται καλύτερα στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία και δεν εξελίσσονται σε ΜΔΣ.

Σε αντίθεση με τους ενήλικες, στα παιδιά η παρουσία HLA μεταλλάξεων συνδέεται με ανάγκη για περισσότερους κύκλους ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, συχνότερη εμφάνιση παθολογικών κλώνων και μεγαλύτερη συχνότητα ΜΔΣ-συνδεόμενων μεταλλάξεων (ASXL1, DNMT3, και RUNX1).

BCOR/BCORL1

Οι ασθενείς με απλαστική αναιμία έχουν μεγαλύτερο ποσοστό μεταλλάξεων στα γονίδια BCOR/BCORL1 σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες και τους ασθενείς με ΜΔΣ. Το ποσοστό αυτό κυμαίνεται από 4-9,1% σε διάφορες μελέτες. Κανένας από τους ασθενείς αυτούς δεν εμφάνισε εξέλιξη σε ΜΔΣ ΕΝΩ Συνήθως εμφανίζουν και μεταλλάξεις στο PIGA γονίδιο. Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν καλύτερη ανταπόκριση στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία και καλύτερη συνολική επιβίωση. Το παράδοξο είναι ότι οι ασθενείς με ΜΔΣ που φέρουν αυτές τις μεταλλάξεις, έχουν χειρότερη πρόγνωση και μεγαλύτερο κίνδυνο εξέλιξης σε ΟΜΛ. Οι κλώνοι αυτοί συνήθως μένουν σταθεροί ή μειώνονται με τη πάροδο του χρόνου.

TP53, ASXL1, DNMT3, και RUNX1

Οι κλώνοι που φέρουν τις μεταλλάξεις αυτές συνήθως αυξάνονται με την πάροδο του χρόνου. Εντούτοις, το μέγεθος του κλώνου παρά το ότι αυξάνεται, είναι συγκριτικά μικρότερο στους ασθενείς με απλαστική αναιμία σε σχέση με τους ασθενείς με ΜΔΣ. Ο αριθμός των μεταλλάξεων στην απλαστική αναιμία είναι επίσης μικρότερος (1 στην απλαστική αναιμία σε σχέση με 3 κ.μ.ο στα ΜΔΣ). Οι ασθενείς που φέρουν αυτές τις

μεταλλάξεις έχουν χειρότερη πρόγνωση και χειρότερη συνολική επιβίωση σε σχέση με τους ασθενείς που φέρουν τις μεταλλάξεις στα BCOR/BCORL1 και PIGA γονίδια. Επίσης οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν στο ότι οι μεταλλάξεις δεν μπορούν να προβλέψουν ποιός ασθενής θα εξελιχθεί σε ΜΔΣ/ΟΜΛ.

Συμπέρασμα

Συνοπτικά, φαίνεται ότι στην απλαστική αναιμία με τις νέες τεχνικές είναι δυνατό να ανιχνευθούν μεταλλάξεις σε ποσοστό που φθάνει και το 50%. Οι μεταλλάξεις που σχετίζονται με ΜΔΣ/ΟΜΛ εμφανίζονται στο 30% των περιπτώσεων. Οι μεταλλάξεις δεν προβλέπουν ποιός ασθενής θα εξελιχθεί σε ΜΔΣ/ΟΜΛ αλλά φερεται να σχετίζονται με την ανταπόκριση στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία και τη συνολική επιβίωση. Ο στόχος μελλοντικά είναι να χαρακτηρίζονται οι μεταλλάξεις στους ασθενείς με απλαστική αναιμία ώστε να εφαρμόζεται και η καλύτερη δυνατή εξατομικευμένη θεραπεία. Ασθενείς που φέρουν τις πιο “κακές” μεταλλάξεις πιθανά να είναι επιλέξιμοι για μεταμόσχευση άμεσα μετά τη διάγνωση αντί να λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία.

ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. British Committee for Standards in Haematology (BCSH) General Hematology Task Force. Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2003;123:782-801.
2. Killick SB, Bown N, Cavenagh J, Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2016;172:187-20.
3. Maciejewski JP, Follmann D, Rivera CE, et al. Increased frequency of HLA-DR2 in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and PNH/aplastic anemia syndrome. *Blood* 2001;98:3513-19.
4. Solomou EE, Keyvanfar K and Young NS. T-bet, a Th1 transcription factor, is up-regulated in T cells from patients with aplastic anemia. *Blood*. 2006;107:3983-91.
5. Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. *N Engl J Med*. 2017;376:1540-50.
6. Yamaguchi H, Calado RT, Ly H, et al. Mutations in PERT, the gene for telomerase reverse transcriptase, in aplastic anemia. *N.Engl J Med*. 2005;352:1413-24.
7. Tatsuya I, Katagiri T, Hosomichi K et al. Sustained clonal hematopoiesis by HLA-lacking hematopoietic stem cells without driver mutations in aplastic anemia. *Blood Advances* 2018;2:1000-12.
8. Lucio Luzzato and Antonio Risitano. Advances in understanding the pathogenesis of aplastic anemia. *Br J Haematology* 2018;doi:10.1111/bjh.15443.

9. Lew JL, Fenderson JL, and Carmichael MG. Next-Generation Gene Sequencing Differentiates Hypoplastic Myelodysplastic Syndrome from Aplastic Anemia. *Hawaii Journal of Medicine and Public Health*. 2017;76:10
10. Cooper JN and Young NS. Clonality in context: hematopoietic clones in their marrow environment. *Blood* 2017;130:2363.

Ο ρόλος της μεταμόσχευσης μυελού των οστών στα Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα

ΕΛΕΝΗ ΓΑΒΡΙΗΛΑΚΗ¹, ΙΩΑΝΝΑ ΣΑΚΕΛΛΑΡΗ²

¹Ειδικευόμενη Αιματολόγισσα, ²Διευθύντρια ΕΣΥ, Αιματολόγος, Αιματολογική Κλινική-Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού Οστών. Γ.Ν.Θεσσαλονίκη «Γ. Παπανικολάου»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μεταμόσχευση αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων (HCT) εφαρμόζεται από την δεκαετία του 1980 στα Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα (ΜΔΣ) και αποτελεί τη μόνη θεραπευτική τακτική που οδηγεί στην ίαση της νόσου¹. Καθιερωμένο προγνωστικό σύστημα είναι πλέον το IPSS-R, βασισμένο στη διήθηση μυελού, τη κυτταρογενετική ανάλυση και τις κυτταροπενίες και έχει αποδώσει προγνωστικά αποτελέσματα και σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε HCT².

Πιο πρόσφατα, εκδόθηκαν συστάσεις για το ρόλο της αλλογενούς μεταμόσχευσης από διεθνή ομάδα ειδικών που προτείνουν τη διενέργεια αλλογενούς μεταμόσχευση σε ασθενείς χαμηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου κατά IPSS-R: 1) επί αποτυχίας μεταγγίσεων, ερυθροποιητίνης, αζασυτιδίνης ή άλλων υπομεθυλιωτικών παραγόντων, λεναλιδομίδης και κυτταρομειωτικής θεραπείας, 2) επί δυσμενών προγνωστικών (κακής πρόγνωσης κυτταρογενετική, αυξημένο ποσοστό βλαστών [$>50\%$ ή $>15\%$ στο μυελό], κυτταροπενίες [ουδετερόφιλα $<0.3 \times 10^9/L$ ή αιμοπετάλια $<30 \times 10^9/L$] και 3) επί μεταγγίσεων > 2 μονάδες ανά μήνα για 6 μήνες. Επιπλέον, άμεση διενέργεια μεταμόσχευσης προτείνεται σε επιλέξιμους ασθενείς με υψηλού κινδύνου ΜΔΣ και βλάστες $<10\%$ στον μυελό. Σε ασθενείς με υψηλότερο ποσοστό βλαστών ($>10\%$) και φυσιολογικό καρυότυπο, προτείνεται έλεγχος του φορτίου της νόσου. Ωστόσο, σε αυτούς τους ασθενείς με σύμπλοκο καρυότυπο η σύσταση δεν είναι σαφής και συστήνεται κυτταρομειωτική θεραπεία, χωρίς να

αποσαφηνίζεται το είδος της³.

Τα τελευταία έτη το τοπίο της μεταμόσχευσης στα ΜΔΣ αλλάζει ριζικά, λόγω της αυξανόμενης ηλικίας ασθενών που υποβάλλονται σε HCT, ακόμη και με τις εναλλακτικές μεταμοσχεύσεις, αλλά και της βέλτιστης επιλογής ασθενών μέσω της διαστρωμάτωσης κινδύνου. Οι πιο πρόσφατες εξελίξεις στον τομέα αυτό αναμένεται να ενσωματώσουν την καλύτερη κατανόηση του γενετικού υποβάθρου των ΜΔΣ και αλλαγές στο είδος της μεταμόσχευσης με στόχο την εξατομικευμένη προσέγγιση ασθενών προς HCT.

Προμεταμοσχευτικός γενετικός έλεγχος

Το 2013, η μελέτη των Παπαεμμανουήλ και συνεργατών εισήγαγε τη διεθνή κοινότητα στο γενετικό έλεγχο σε ασθενείς με ΜΔΣ, αναδεικνύοντας το ρόλο των οδηγών (driver) επίκτητων μεταλλάξεων στην εξέλιξη της νόσου⁴. Παράλληλα, σημαντικός αριθμός μελετών επιβεβαίωσε τα ευρήματα αυτά αξιολογώντας τη σημασία του γενετικού ελέγχου στα ΜΔΣ. Εντούτοις, η ενσωμάτωση του ελέγχου του συνόλου των γονιδίων στην κλινική πράξη δυσχεραίνεται όχι μόνο από τη διαθεσιμότητα των νέων τεχνικών (αλληλούχιση νέας γενιάς-NGS) αλλά και από τη μη ύπαρξη ικανών δεδομένων για τη χρήση της πληροφορίας στην κλινική πράξη. Για αυτό το λόγο, τα μοριακά χαρακτηριστικά δεν έχουν ακόμη ενσωματωθεί σε καθιερωμένα προγνωστικά συστήματα και περαιτέρω γνώσεις για το ρόλο τους σε ασθενείς που υποβάλλονται σε HCT παραμένουν πρωταρχικής σημασίας.

Συνολικά 6 δημοσιευμένες μελέτες έχουν δείξει ανεξάρτητη συσχέτιση των μεταλλάξεων του γονιδίου *p53* με την ολική επιβίωση, ενώ μόνο μία μελέτη βρήκε συσχέτιση και των υπόλοιπων μεταλλάξεων (*TET2*, *DNMT3A*, *RUNX1*, *ASXL1*, *IDH2*, *NRAS*, *U2AF1*)⁵. Η μεγαλύτερη, σε 1514 ασθενείς με ΜΔΣ, ανέδειξε τις μεταλλάξεις *p53* ως τον πιο ισχυρό προγνωστικό δείκτη επιβίωσης μετά ΗCT, ανεξάρτητα από την ηλικία, την κατάσταση ικανότητας και τις αιματολογικές μεταβλητές⁶. Επιπλέον, η χορήγηση μυελοαφανιστικού σχήματος προετοιμασίας δεν ήταν ικανή να υπερκεράσει την επίδραση του *p53* στην υποτροπή και την επιβίωση, ένα δεδομένο που επιβεβαιώνει πρωιμότερα κλινικά και πειραματικά ευρήματα χημειοανθεκτικότητας στους ασθενείς με *p53* μετάλλαξη. Στην ίδια μελέτη, οι μεταλλάξεις στην οδό RAS συνδέθηκαν με αυξημένο κίνδυνο πρώιμης υποτροπής, όχι όμως σε ασθενείς υπό μυελοαφανιστικό σχήμα. Αντίθετα, οι μεταλλάξεις JAK2 συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας σχετιζόμενης με τη μεταμόσχευση, ανεξάρτητα από την ένταση του προπαρασκευαστικού σχήματος.

Αξίζει ακόμη να επισημανθεί πως ο προγνωστικός ρόλος του γενετικού υποβάθρου διαφέρει σαφώς σε ασθενείς με ΜΔΣ σχετιζόμενα με θεραπεία (therapy-related MDS). Αν και σε αυτούς τους ασθενείς είναι συχνή η παρουσία μεταλλάξεων *p53*, δε βρέθηκε συσχέτιση με την επιβίωση μετά ΗCT με τις *p53* ή άλλες υψηλού κινδύνου μεταλλάξεις σε πρόσφατη μελέτη⁷.

Προπαρασκευαστικό σχήμα

Πέραν της κατάλληλης επιλογής ασθενών, οι εξελίξεις στον τομέα της μεταμόσχευσης αφορούν και σε βελτιστοποίηση της στρατηγικής μεταμόσχευσης μέσω της επιλογής δοτών, της υποστηρικτικής αγωγής και του τύπου του προπαρασκευαστικού σχήματος. Τα μυελοαφανιστικά προπαρασκευαστικά σχήματα που βασίζονται κυρίως στην ολόσωμη ακτινοβολήση (TBI) ή το busulfan σχετίζονται με παράταση του χρόνου εμφύτευσης και ανοσοκαταστολής, αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων και υψηλή θνητότητα μετά τη μεταμόσχευση (ΗCT)⁸. Για αυτό το λόγο, έγινε προσπάθεια να ξεπεραστούν αυτοί οι κίνδυνοι με τη χρήση λιγότερο τοξικών σχημάτων ελαττωμένης έντασης (RIC). Τα σχήματα αυτά προσφέρουν τη δυνατότητα της αλλογενούς μεταμόσχευσης σε ασθενείς που θα ήταν αλλιώς μη επιλέξιμοι για μεταμόσχευση. Δεδομένου ότι τα ΜΔΣ αφορούν ασθενείς με διάμεση ηλικία τα 70 έτη, η δυνατότητα αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική. Εντούτοις, σημαντικά μειονεκτήματα των RIC σχημάτων είναι τα αυξημένα ποσοστά υποτροπής αλλά

και θνητότητας μετά μεταμόσχευση σε ασθενείς με συνυπάρχουσες νοσηρότητες⁹. Επομένως, η κατάλληλη επιλογή σχήματος για ασθενείς με ΜΔΣ δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί.

Με στόχο να υπερκεράσουν αυτά τα μειονεκτήματα χρησιμοποιούνται τα τελευταία χρόνια τα σχήματα ελαττωμένης τοξικότητας (reduced toxicity regimens). Τα σχήματα αυτά στοχεύουν στην ελαττωμένη τοξικότητα, διατηρώντας όμως την ένταση του προπαρασκευαστικού σχήματος. Λόγω του εξαιρετικού προφίλ τοξικότητας, το treosulfan αντικαθιστά το busulfan. Τα σχήματα αυτά έχουν χρησιμοποιηθεί με ενθαρρυντικά αποτελέσματα επιβίωσης, χαμηλά ποσοστά υποτροπής και ικανοποιητικό προφίλ ασφάλειας σε ασθενείς με ΜΔΣ που είναι μη επιλέξιμοι για μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας¹⁰.

Συμπεράσματα

Επομένως, αναδεικνύονται πολύπλευρες εξελίξεις στον τομέα της αλλογενούς μεταμόσχευσης στα ΜΔΣ. Ο κλινικός αντίκτυπος των μεταλλάξεων στα ΜΔΣ μένει να διερευνηθεί περαιτέρω με στόχο την εισαγωγή τους στην κλινική πράξη. Προς το παρόν βαρύνουσα κλινική σημασία που μπορεί να μεταφραστεί στην κλινική πρακτική έχουν οι μεταλλάξεις *p53*. Επιπλέον, αλλαγές στη στρατηγική της μεταμόσχευσης μπορεί να αλλάξουν σημαντικά την πρόγνωση των ασθενών με στόχο τη βελτίωση της έκβασης για μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Σακελλάρη Ι. Αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων σε ασθενείς με Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα. Αίμα. 2012;3:175-82.
2. Della Porta MG, Jackson CH, Alessandrino EP, Rossi M, Bacigalupo A, van Lint MT, et al. Decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndrome stratified according to the revised International Prognostic Scoring System. Leukemia. 2017;31:2449-57. Epub 2017/03/23.
3. de Witte T, Bowen D, Robin M, Malcovati L, Niederwieser D, Yakoub-Agha I, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129:1753-62. Epub 2017/01/18.
4. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, Tauro S, Gundem G, Van Loo P, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. Blood. 2013;122:3616-27; quiz 99. Epub 2013/09/14.
5. Kroger N. Maximizing the benefit of allogeneic stem cell transplantation in myelodysplastic syndromes. Seminars

- in hematology. 2017;54:154-8. Epub 2017/09/30.
6. Lindsley RC, Saber W, Mar BG, Redd R, Wang T, Haagenson MD, et al. Prognostic Mutations in Myelodysplastic Syndrome after Stem-Cell Transplantation. *The New England journal of medicine*. 2017;376:536-47. Epub 2017/02/09.
 7. Aldoss I, Pham A, Li SM, Gendzekhadze K, Afkhami M, Telatar M, et al. Favorable impact of allogeneic stem cell transplantation in patients with therapy-related myelodysplasia regardless of TP53 mutational status. *Haematologica*. 2017;102:2030-8. Epub 2017/10/04.
 8. Sakellari I. Hematopoietic stem cell transplantation: Historical perspectives. In: *New Insights in hematopoietic Cell Transplantation*. Spyridonidis A, Sakellari, I., editor: Research Signpost; 2010.
 9. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15:1628-33. Epub 2009/11/10.
 10. Sakellari I, Mallouri D, Gavriilaki E, Batsis I, Kaliou M, Constantinou V, et al. Survival Advantage and Comparable Toxicity in Reduced-Toxicity Treosulfan-Based versus Reduced-Intensity Busulfan-Based Conditioning Regimen in Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia Patients after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2017;23:445-51. Epub 2016/12/05.

Προβλεπτικοί δείκτες στη ΧΛΛ

ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΧΑΤΖΗΔΗΜΗΤΡΙΟΥ^{1,2}, ΧΡΥΣΗ ΓΑΛΙΓΑΛΙΔΟΥ¹, ΚΩΣΤΑΣ ΣΤΑΜΑΤΟΠΟΥΛΟΣ¹

¹Ινστιτούτο Εφαρμοσμένων Βιοεπιστημών, ΕΚΕΤΑ, Θεσσαλονίκη, ²Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΙΑΤΡΙΚΗ ΑΚΡΙΒΕΙΑΣ: ΟΡΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ

Σύμφωνα με έκθεση του Εθνικού Συμβουλίου Έρευνας των Η.Π.Α. για την ιατρική ακριβείας, ο όρος αναφέρεται στην «προσαρμογή της ιατρικής θεραπείας στα ατομικά χαρακτηριστικά κάθε ασθενούς». Η έννοια της ιατρικής ακριβείας, δηλαδή των μεθόδων πρόληψης και θεραπείας που λαμβάνουν υπόψη τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς, δεν είναι κάτι νέο, καθώς ισχύει εδώ και χρόνια στην περίπτωση των μεταγγίσεων. Ωστόσο, η εφαρμογή της έχει βελτιωθεί εντυπωσιακά μετά την ανάπτυξη της μεθοδολογίας αλληλούχησης νέας γενιάς (next generation sequencing, NGS) και την ανάπτυξη εργαλείων ικανών να αναλύσουν δεδομένα μεγάλης κλίμακας. Πλέον είναι δυνατή η ανάδειξη των ιδιαίτερων γενετικών χαρακτηριστικών των ασθενών (σε διάφορα πεδία π.χ. πρωτεομικό, μεταβολικό, γονιδιωματικό).

Η ογκολογία αποτελεί ένα από τα πιο χαρακτηριστικά παραδείγματα για την ανάδειξη του αντικτύπου της ιατρικής ακριβείας. Τα σύγχρονα μεθοδολογικά εργαλεία εξάγουν πληροφορίες του γονιδιώματος που αφορούν στον καρκίνο τόσο για τις σωματικές μεταλλάξεις, όσο και τις λειτουργικές αλλαγές που προκύπτουν από αυτές σε συνδυασμό με τις επιγενετικές αλλαγές. Οι μέθοδοι της ιατρικής ακριβείας έχουν σημαντικό αντίκτυπο και στη φαρμακολογία, με στόχο την εξατομίκευση της φροντίδας των ασθενών με ειδικά στοχευμένα φάρμακα, τα οποία επιλέγονται με βάση το γενετικό προφίλ του ασθενή, για την καλύτερη δυνατή ανταπόκριση σε συνδυασμό με την πρόκληση ελάχιστων παρενεργειών. Η ιατρική ακριβείας μπορεί επιπλέον να βοηθήσει στην κατα-

νόηση του μηχανισμού ανταπόκρισης διαφορετικών ασθενών και πληθυσμών σε διαφορετικά φάρμακα. Θεμέλιος λίθος στην κατανόηση όλων των παραπάνω αποτελεί η γνώση των προβλεπτικών και προγνωστικών δεικτών μίας νόσου. Όταν αναφερόμαστε στους προγνωστικούς δείκτες αναφερόμαστε κατά κύριο λόγο σε δείκτες που σχετίζονται με το αυξημένο δυναμικό ανάπτυξης ενός όγκου, ενώ με τον όρο προβλεπτικοί δείκτες αναφερόμαστε κυρίως σε δείκτες που σχετίζονται με την ευαισθησία και / ή ανθεκτικότητα σε ειδικά θεραπευτικά σκευάσματα. Οι ίδιοι δείκτες, ωστόσο, μπορεί να είναι και προγνωστικοί και προβλεπτικοί.

Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

Η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ) είναι η πιο συχνή λευχαιμία στο Δυτικό κόσμο και χαρακτηρίζεται από την κλωνική έκπτυξη Β λεμφοκυττάρων με τον εξής ανοσοφαινότυπο: CD5+, CD19+, CD23+, FMC7-, και χαμηλά επίπεδα των δεικτών CD20, CD79b/CD22, slg. Προσβάλλει κυρίως ηλικιωμένους (διάμεση ηλικία κατά τη διάγνωση: 65 έτη) και κατά προτίμηση άνδρες (αναλογία ανδρών:γυναικών 2:1).

Η ΧΛΛ χαρακτηρίζεται από μεγάλη κλινική και βιολογική ετερογένεια, γεγονός που παρακίνησε την αναζήτηση προγνωστικών/προβλεπτικών δεικτών και την ανάπτυξη συστημάτων για διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών. Τα δύο κύρια κλινικά συστήματα σταδιοποίησης για τη ΧΛΛ (Rai και Binet) αναπτύχθηκαν με σκοπό την κατηγοριοποίηση των ασθενών με βάση τα κλινικά τους χαρακτηριστικά. Ωστόσο, παρά το γεγονός ότι προσέφεραν πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με την επιβίωση, δεν

ήταν ικανά να προβλέψουν με ακρίβεια την κλινική πορεία της νόσου και την πιθανότητα εξέλιξής της. Σε αυτό το πλαίσιο, ξεκίνησε η συστηματική μελέτη αρκετών παραμέτρων, όπως ο χρόνος διπλασιασμού του αριθμού των λεμφοκυττάρων, τα επίπεδα της β_2 μικροσφαιρίνης, του διαλυτού CD23 και της κινάσης της θυμιδίνης στον ορό, τα ιστολογικά ευρήματα από την εξέταση της οστεομυελικής βιοψίας και οι κυτταρογενετικές βλάβες^{1,2}.

Τα τελευταία χρόνια, η καλύτερη κατανόηση της παθογένειας της ΧΛΛ οδήγησε στην καθιέρωση της μελέτης μιας σειράς βιολογικών δεικτών που με τη σειρά της οδήγησε σε μεγαλύτερη ακρίβεια της πρόβλεψης έκβασης της νόσου, συμβάλλοντας στην υλοποίηση της ιατρικής ακριβείας στην κλινική πράξη. Οι σημαντικότεροι σχετικοί δείκτες είναι οι εξής:

1) Το φορτίο των σωματικών μεταλλάξεων των γονιδίων IGHV. Οι ασθενείς με ΧΛΛ χωρίζονται σε 2 κύριες υποομάδες με βάση το συγκεκριμένο χαρακτηριστικό. Η πρώτη περιλαμβάνει ασθενείς που φέρουν «αμετάλλακτα» γονίδια IGHV (με ποσοστό νουκλεοτιδικής ταυτότητας $\geq 98\%$ σε σχέση με το αντίστοιχο μη αναδιαταγμένο γονίδιο - αμετάλλακτη ΧΛΛ) και χαρακτηρίζεται από επιθετική νόσο με άμεση/ σύντομη ανάγκη χορήγησης θεραπείας, ενώ η δεύτερη περιλαμβάνει ασθενείς με «μεταλλαγμένα» γονίδια IGHV (νουκλεοτιδική ταυτότητα $< 98\%$ - μεταλλαγμένη ΧΛΛ) και καλή κλινική πορεία^{3,4}.

2) Ανοσοφαινοτυπικοί δείκτες. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί ο δείκτης CD38, μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη τύπου II, που εκφράζεται κατά τη διάρκεια του κυτταρικού πολλαπλασιασμού στα αιμοποιητικά κύτταρα⁵. Στη ΧΛΛ, η υψηλή έκφραση του CD38 σχετίζεται με επιθετική μορφή της νόσου. Η συσχέτιση των επιπέδων έκφρασης του CD38 με το επίπεδο των σωματικών μεταλλάξεων των γονιδίων IGHV δεν είναι απόλυτη και γι' αυτό το λόγο θεωρείται ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας⁴.

Αξίζει ακόμη να αναφερθεί η πρωτεΐνη ZAP70, η οποία είναι μια κινάση με κρίσιμο σηματοδοτικό ρόλο στα T και NK λεμφοκύτταρα. Ειδικότερα, στα T λεμφοκύτταρα η ZAP70 συμμετέχει στα αρχικά στάδια μεταβίβασης του σήματος που διέρχεται μέσω του T κυτταρικού υποδοχέα (T cell receptor, TCR). Η ZAP70 εκφράζεται σε υποπληθυσμούς B λεμφοκυττάρων των αμυγδαλών και του σπλήνα με φαινότυπο διεγερμένων λεμφοκυττάρων. Η επικρατούσα άποψη σχετικά με το ρόλο της ZAP70 στη ΧΛΛ είναι ότι η έκφρασή της στα λευχαιμικά κύτταρα τα καθιστά περισσότερο αποτελεσματικά στη μεταβίβαση σήματος μέσω της επιφανειακής IgM. Επομένως, η ZAP70 συνδέεται με τη διέγερση του λευχαιμικού κλώνου από αντιγόνα

και καθιστά πιθανό το σενάριο όπου η έκφραση της ZAP70 συμβάλλει στην ταχύτερη εξέλιξη της νόσου⁵. Απομένει να καθοριστούν ακριβή πρωτόκολλα προσδιορισμού των επιπέδων έκφρασης της πρωτεΐνης ZAP70 με επαναληψιμότητα και αξιοπιστία του αποτελέσματος που θα είναι εφαρμόσιμα από πολλά εργαστήρια, ώστε να διαπιστωθεί κατά πόσο είναι εφικτό να συμπεριληφθεί η συγκεκριμένη εξέταση στον έλεγχο ρουτίνας των ασθενών με ΧΛΛ.

3) Κυτταρογενετικές ανωμαλίες. Μελέτες έχουν δείξει ότι η συχνότητα των χρωμοσωμικών ανωμαλιών στη ΧΛΛ ξεπερνά το 80% των ασθενών¹⁰. Η κυτταρογενετική μελέτη των ασθενών με ΧΛΛ έδειξε ότι 16-38% των ασθενών παρουσιάζουν κλωνική εξέλιξη κατά την πορεία της νόσου. Οι ελλείψεις 13q14, 11q23 και 6q21, η τρισωμία 12 και, κυρίως, η έλλειψη του χρωμοσώματος 17p είναι οι πιο συχνές δευτεροπαθείς χρωμοσωμικές ανωμαλίες⁶. Η έλλειψη στο 13q14 σχετίζεται με καλή πρόγνωση, καθώς δε μεταβάλλει την επιβίωση σε σύγκριση με την πλήρη απουσία ανωμαλιών, και συνδυάζεται συχνότερα με το μεταλλαγμένο τύπο ΧΛΛ. Η έλλειψη στο 11q22-23 επηρεάζει το γονίδιο αταξίας-τηλεαγγειεκτασίας (γονίδιο *ATM*), ενώ η έλλειψη στο 17p13 έχει ιδιαίτερη σημασία καθώς οδηγεί στην απώλεια έκφρασης του ογκοκατασταλτικού γονιδίου *TP53*. Το *TP53* όπως και το *ATM*, ρυθμίζει την απάντηση του κυττάρου στη βλάβη του γενετικού υλικού, ενώ η εξάλειψή τους συνδυάζεται με την ανοχή στη χημειοθεραπεία⁷. Αυτές οι ελλείψεις που σχετίζονται με κακή πρόγνωση είναι συχνές στην αμετάλλακτη ΧΛΛ (Α-ΧΛΛ), ενώ συχνά οι ασθενείς παρουσιάζουν έντονη συμπτωματολογία. Επιπλέον, η τρισωμία 12 συσχετίζεται με μειωμένα επίπεδα ελεύθερης P53 πρωτεΐνης. Ελλείψεις, όπως αυτές στις θέσεις 13q14,3,56 17p13, Χρ11,3, 9q22,1 μπορεί να επηρεάζουν την έκφραση σημαντικών μορίων microRNA. Τα μόρια microRNA δρουν ρυθμιστικά σε μετα-μεταγραφικό επίπεδο και η μεταβολή της έκφρασης ορισμένων από αυτά (microRNA signature) έχει συσχετιστεί με το χρόνο που μεσολαβεί από τη διάγνωση έως την έναρξη θεραπείας.

4) Μεταλλάξεις γονιδίων, όπως αυτές των γονιδίων *TP53*, *NOTCH1* και *SF3B1* αποτελούν σημαντικούς βιοδείκτες για την αναγνώριση των περιπτώσεων ΧΛΛ υψηλού κινδύνου. Οι μεταλλάξεις του *TP53* όπως προαναφέρθηκε σχετίζονται με δυσμενή κλινική πορεία και κακή ανταπόκριση των ασθενών στη χημειοθεραπεία. Για το λόγο αυτό, οι διαταραχές του *TP53* αποτελούν σημαντικό προγνωστικό και προβλεπτικό δείκτη και θα πρέπει να εξετάζονται, ειδικά πριν από την έναρξη χημειοθεραπείας. Μεταλλάξεις στην κωδικοποιητική περιοχή του *NOTCH1*

(που συναντώνται περίπου στο 10% των ασθενών με ΧΛΛ) παρατηρούνται κυρίως στην αμετάλλακτη ΧΛΛ (Α-ΧΛΛ). Το 40% περίπου των ασθενών με μεταλλάξεις *NOTCH1* φέρουν επίσης τρισωμία 12 με αρνητικό αντίκτυπο στην κλινική πορεία των ασθενών^{8,9}. Το γονίδιο *NOTCH1* κωδικοποιεί ένα διαμεμβρανικό υποδοχέα, η ενεργοποίηση του οποίου οδηγεί σε μεταγραφική ρύθμιση και οι μεταλλάξεις του *NOTCH1* προκαλούν την απορρύθμιση αυτού του μονοπατιού με επακόλουθες αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων. Το πλήρες εύρος των στόχων του γονιδίου *NOTCH1* στο κύτταρο της ΧΛΛ φαίνεται να αποτελείται από μετάγραφα που εμπλέκονται σε μονοπάτια επιβίωσης καθώς και αντι-αποπτωτικά μονοπάτια. Είναι, επίσης, πολύ ενδιαφέρον το γεγονός ότι μεταλλάξεις του *NOTCH1* φαίνονται να σχετίζονται με μειωμένα επίπεδα CD20 στην επιφάνεια των ΧΛΛ κυττάρων. Αυτό θα μπορούσε ως ένα βαθμό να εξηγήσει τη μειωμένη αποτελεσματικότητα της θεραπείας με αντι-CD20 παράγοντες που παρουσιάζουν οι ασθενείς με μεταλλάξεις συγκριτικά με αυτούς που δεν έχουν μεταλλάξεις στο *NOTCH1* και το ρόλο του *NOTCH1* ως προβλεπτικού δείκτη.

Το *SF3B1* είναι ακόμη ένα γονίδιο που βρίσκεται μεταλλαγμένο στο 10% περίπου των περιπτώσεων ΧΛΛ, κυρίως στην αμετάλλακτη ΧΛΛ (Α-ΧΛΛ). Κωδικοποιεί ένα βασικό συστατικό του U2 snRNP που συμμετέχει στα αρχικά στάδια του ανασυνδυασμού του RNA. Η αλληλεπίδραση μεταξύ του *SF3B1* και του RNA διακόπτεται από τις μεταλλάξεις του γονιδίου, οι οποίες φαίνεται επιπρόσθετα να έχουν ρόλο και στην αδυναμία επιδιόρθωσης του DNA¹⁰. Ως τελικό αποτέλεσμα, οι μεταλλάξεις του *SF3B1* φαίνεται να αυξάνουν την επιβίωση ή/και τον πολλαπλασιασμό των νεοπλασματικών κυττάρων.

Είναι πιθανό στο κοντινό μέλλον να βρεθούμε αντιμέτωποι με μια νέα και διαφορετική εικόνα για το ρόλο της κληρονομικότητας στην πρόγνωση και επιλογή θεραπευτικού σχήματος όσον αφορά τόσο στη ΧΛΛ όσο και σε άλλες νόσους που αφορούν στην ογκολογία. Επιπλέον, η αξιολόγηση του μεγάλου όγκου των δεδομένων που συσσωρεύονται, συνοδεύοντας τις διαρκείς εξελίξεις στην ιατρική ακριβείας,

θα απαιτήσει νέες προσεγγίσεις για τη διαχείριση των διαφορετικών τύπων βιοδεδομένων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. H Döhner, S Stilgenbauer, A Benner, E Leupolt, A Kröber, L Bullinger et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 343:1910-6
2. C Matthews, MA Catherwood, TC Morris, PJKettle, MB Drake, WS Gilmore et al. Serum TK levels in CLL identify Binet stage A patients within biologically defined prognostic subgroups most likely to undergo disease progression. *Eur J Haematol* 2006;77:309-17
3. TJ Hamblin, Z Davis, AGardiner, DG Oscier, FK Stevenson. Unmutated IgV(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999;94:1848-54
4. RN Damle, T Wasil, F Fais, F Ghiotto, A Valetto, SL Allen et al. Ig VH gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999;94:1840-7
5. JM Cruse, RE Lewis, RN Webb, CM Sanders, JL Suggs. Zap-70 and CD38 as predictors of IgVH mutation in CLL. *Exp Mol Pathol* 2007;83:459-61
6. L Ripollés, M Ortega, F Ortuño, A González, J Losada, J Ojanguren et al. Genetic abnormalities and clinical outcome in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet. Cancer Genet Cytogenet* 2006;171:57-64
7. B Austen, A Skowronska, C Baker, JE Powell, A Gardiner, D Oscier, et al. Mutation status of the residual ATM allele is an important determinant of the cellular response to chemotherapy and survival in patients with chronic lymphocytic leukemia containing an 11q deletion. *J Clin Oncol* 2007;25:5448-5457
8. G Fabbri, S Rasi, D Rossi, V Trifonov, H Khiabani, J Ma, et al. Analysis of the chronic lymphocytic leukemia coding genome: Role of NOTCH1 mutational activation. *J Exp Med* 2011;208:1389-1401
9. JC Riches, CJ O'Donovan, SJ Kingdon, F McClanahan, AJ Clear, DS Neuberg et al. Trisomy 12 chronic lymphocytic leukemia cells exhibit upregulation of integrin signaling that is modulated by NOTCH1 mutations. *Blood* 2014;123:4101-4110
10. GD TeRaa, IA Derks, V Navrkalova, A Skowronska, PD Moerland, J van Laar, et al: The impact of SF3B1 mutations in CLL on the DNA damage response. *Leukemia* 2015;29:1133-1142

Διαγνωστικά κριτήρια και ελάχιστη υπολειπόμενη νόσος στο πολλαπλούν μυέλωμα: Βεβαιότητες και ερωτήματα

ΕΙΡΗΝΗ ΚΑΤΩΔΡΥΤΟΥ, ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΠΑΛΑΣΚΑ, ΕΥΓΕΝΙΑ ΒΕΡΡΟΥ
Αιματολογική Κλινική, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο», Θεσσαλονίκη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι νεότερες στοχευμένες θεραπείες έχουν προσφέρει βαθιές ανταποκρίσεις και παράταση της επιβίωσης στους ασθενείς με Πολλαπλούν Μυέλωμα (ΠΜ), γεγονός που οδήγησε στην αναθεώρηση των στόχων και της φιλοσοφίας διαχείρισής του στη σύγχρονη εποχή¹. Η ραγδαία τεχνολογική πρόοδος των απεικονιστικών και εργαστηριακών μεθόδων οδήγησε στην καθιέρωση νέων κριτηρίων διάγνωσης και ανταπόκρισης^{2,3} που θα συμβάλουν στην πρώιμη αναγνώριση και διαχείριση της συμπτωματικής νόσου και την ακριβέστερη αξιολόγηση του βάθους ανταπόκρισης το οποίο αποτελεί σημαντικό δείκτη αποτελεσματικότητας και πρόγνωσης της επιβίωσης χωρίς νόσο (PFS) και της συνολικής επιβίωσης (OS)³. Ωστόσο, παραμένουν σημαντικά αναπάντητα ερωτήματα αναφορικά με την ορθή αξιοποίηση των σύγχρονων διαγνωστικών και προγνωστικών εργαλείων στην κλινική πράξη.

Αναθεωρημένα διαγνωστικά κριτήρια στο ΠΜ

Στα νέα κριτήρια για τη διάγνωση του ΠΜ απαιτείται ένα ελάχιστο ποσοστό κλωνικών πλασματοκυττάρων 10% ή πλασμοκύττωμα αποδεδειγμένο με βιοψία· κλασικές κλινικές εκδηλώσεις του ΠΜ όπως υπερασβεστιαϊμία, νεφρική ανεπάρκεια, αναιμία ή οστική νόσος δεν μπορούν να αποδοθούν σε κλωνική πλασματοκυτταρική δυσκρασία, εκτός εάν συνυπάρχει ένα από τα προαναφερθέντα κριτήρια². Αυτή η προσθήκη κρίθηκε αναγκαία για να απο-

φευχθεί η λανθασμένη διάγνωση της συνύπαρξης ΠΜ σε περιπτώσεις ειδικών νοσημάτων όπως για παράδειγμα ή AL αμυλοείδωση ή η υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα σχετιζόμενη με μονοκλωνική γαμμαπάθεια όπου, παρά το χαμηλό ποσοστό πλασματοκυττάρων, μπορεί να υπάρχουν κλινικές εκδηλώσεις όμοιες με αυτές του ΠΜ².

Σε ορισμένες περιπτώσεις η ανεύρεση πλασματοκυττάρων του μυελού σε ποσοστό <10%, μπορεί να οφείλεται σε τεχνικό λάθος κατά τη λήψη, σε διήθηση κατά τόπους (patchy infiltration) ή σε πολυεστιακό ΠΜ, οπότε κρίνεται σκόπιμο να επαναλαμβάνεται η λήψη μυελού ώστε να τεκμηριωθεί η διάγνωση².

Όπως περιγράφεται στον πίνακα 1, για την αξιολόγηση της οστικής νόσου στα νέα κριτήρια αξιοποιούνται οι σύγχρονες απεικονιστικές μέθοδοι. Η σημαντικότερη ωστόσο αλλαγή είναι η ενσωμάτωση νεοπλασματικών βιοδεικτών που χαρακτηρίζουν τη νόσο ως συμπτωματική, πέραν των κλασικών κλινικών εκδηλώσεων της· η αλλαγή αυτή οδηγεί σε αύξηση κατά περίπου 15% του ποσοστού των ασθενών που κρίνεται σκόπιμο να λάβουν θεραπεία⁴. Παρά τη χρησιμότητα των νέων διαγνωστικών κριτηρίων στην αναγνώριση και διαχείριση της πρώιμης νόσου, στην κλινική πράξη παραμένουν ερωτήματα όσον αφορά τη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών που έχουν μία μόνο λυτική βλάβη ή μόνο παθολογικούς βιοδείκτες χωρίς τις κλασικές κλινικές εκδηλώσεις.^{2,4} Επίσης, η ευνοϊκή επίπτωση της χορήγησης διφωσφωνικών στην επιβίωση των ασθενών που έχουν μόνο παθολογικούς βιοδείκτες, μένει να αποδειχθεί^{2,4}.

Πίνακας 1. Σύγκριση παλαιότερων και αναθεωρημένων διαγνωστικών κριτηρίων συμπτωματικού Πολλαπλού Μυελώματος.

Διαγνωστικά κριτήρια συμπτωματικού Πολλαπλού Μυελώματος*	Παλαιότερα διαγνωστικά κριτήρια	Αναθεωρημένα διαγνωστικά κριτήρια
Υπερασβεστιαμία	Ασβέστιο ορού > 0,25 mmol/L (>1 mg/dL) υψηλότερο από το φυσιολογικό ή > 2,75 mmol/L (>11 mg/dL)	Καμία αλλαγή
Νεφρική ανεπάρκεια	Κρεατινίνη ορού >173mmol/L	Κάθαρση κρεατινίνης <40 mL/λεπτό ή κρεατινίνη ορού >177 μmol/L (>2 mg/dL)
Αναιμία	Αιμοσφαιρίνη >2 g/dL κάτω από την κατώτατη φυσιολογική τιμή ή αιμοσφαιρίνη <10 g/dL	Καμία αλλαγή
Οστική νόσος	Λυτικές βλάβες ή οστεοπόρωση με συμπτωτικά κατάγματα (η μαγνητική ή αξονική τομογραφία μπορούν δυνητικά να αποσαφηνίσουν τα ευρήματα)	Μια ή περισσότερες οστεολύσεις με απλές ακτινογραφίες, ή αξονική τομογραφία ή αξονική τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (¹⁸ F-FDG PET/CT)
Νεοπλασματικοί βιοδείκτες (ένας ή περισσότεροι)	Δεν υπάρχει το κριτήριο	1) Κλωνικά πλασματοκύτταρα μυελού ≥ 60% 2) Λόγος ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων ορού, εμπλεκόμενη προς μη εμπλεκόμενη αλυσίδα (sFLC ratio involved/uninvolved) ≥ 100 3) >1 εστιακή βλάβη στη μαγνητική τομογραφία

*Εκτός από τα ευρήματα που σχετίζονται με το Πολλαπλό Μυέλωμα όπως περιγράφονται στον πίνακα 1, στα νέα κριτήρια απαιτείται είτε η παρουσία αποδεδειγμένου πλασμοκυτώματος με βιοψία ή η ανεύρεση στον μυελό των οστών κλωνικών πλασματοκυττάρων σε ποσοστό ≥10%. Το κατώτατο όριο κλωνικών πλασματοκυττάρων δεν υπήρχε στα παλαιότερα κριτήρια.

Κριτήρια ανταπόκρισης και ελάχιστη υπολειπόμενη νόσος (EYN)

Η επίτευξη πλήρους υφέσεως με τις συμβατικές μεθόδους αποτελεί ευνοϊκό προγνωστικό δείκτη για την επιβίωση^{3,5}. Ωστόσο, η έκβαση δεν είναι ευνοϊκή σε όλους τους ασθενείς που επιτυγχάνουν πλήρη ύφεση, λόγω της παραμονής μικρού φορτίου της νόσου που δεν μπορεί να ανιχνευθεί με τις συμβατικές μεθόδους, και ορίζεται ως EYN^{3,5}. Η επίτευξη αρνητικής EYN στον μυελό με κυτταρομετρία ροής (multiparametric flow cytometry, MFC) ή με μοριακές μεθόδους αλληλούχισης νέας γενιάς ή αλληλο-ειδικής ολιγονουκλεοτιδικής PCR (next generation sequencing, NGS, allele-specific oligonucleotide PCR, qASO-PCR) αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα για τις παραμέτρους επιβίωσης μετά τη θεραπεία εφόδου ή υποτροπής³. Επιπρόσθετα, η αξονική τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (¹⁸F-FDG PET/CT) η οποία ανιχνεύει την EYN έξω από τον μυελό μπορεί να αξιοποιηθεί συμπληρωματικά αποτελώντας ισχυρό προγνωστικό δείκτη επιβίωσης^{3,6}. Συνδυάζοντας τις πιο πάνω μεθόδους η διεθνής ομάδα μυελώματος

(International Myeloma Working Group) έχει συντάξει νέα κριτήρια ανταπόκρισης που βασίζονται στην αρνητική EYN ώστε να υπάρχει ενιαία αξιολόγηση εντός των κλινικών μελετών και αργότερα στην κλινική πράξη³. Η EYN αποτελεί σήμερα ένα από τα καταληκτικά σημεία των κλινικών δοκιμών και θα αποτελέσει στο εγγύς μέλλον κριτήριο άμεσης αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας των νέων φαρμάκων, ώστε να μπορούν να λάβουν πρώιμη έγκριση από τις διεθνείς ρυθμιστικές αρχές^{5,7}.

Τεχνικές ανίχνευσης EYN

Κυτταρομετρία ροής και μοριακές τεχνικές για την ανίχνευση της EYN

Τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των μεθόδων ανίχνευσης της EYN στον μυελό των οστών περιγράφονται στον πίνακα 2. Η προγνωστική αξία της αρνητικής EYN έχει εξετασθεί σε δύο πρόσφατες μεγάλες μετα-αναλύσεις που έδειξαν ότι οι ασθενείς με αρνητική EYN είχαν στατιστικά μεγαλύτερο PFS και OS σε σχέση με τους άλλους^{8,9}.

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά των μεθόδων ανίχνευσης της EYN στο μυελό.

Χαρακτηριστικό	Κυτταρομετρία ροής (MFC)	Αλληλούχιση νέας γενιάς (NGS)
Δυνατότητα εφαρμογής	Σχεδόν 100%	90-95%
Διαγνωστικό δείγμα	Δεν απαιτείται	Απαιτείται
Αριθμός κυττάρων	2-5 x 10 ⁶	1x 10 ⁶
Επεξεργασία δείγματος	Φρέσκο δείγμα, επεξεργασία εντός 24-48 ωρών	Φρέσκο ή αποθηκευμένο δείγμα
Τυποποίηση μεθοδολογίας	Δεν έχει καταστεί δυνατή ακόμα (γίνεται προσπάθεια με τις προδιαγραφές του Euroflow ³)	Υπάρχει διαθέσιμη τόσο εμπορική όσο και ακαδημαϊκή
Ποσοτικοποίηση	ναι	ναι
Ευαισθησία	10 ⁻⁴ -10 ⁻⁶ (10 ⁻⁶ με κυτταρομετρία επόμενης γενιάς, NGF)	10 ⁻⁵ -10 ⁻⁶
Χρόνος και αξιολόγηση	Μερικές ώρες, υποκειμενική αξιολόγηση, απαιτεί εμπειρία, διαθέσιμο αυτόματο λογισμικό	1 εβδομάδα. Διαθέσιμη βιοπληροφορική ανάλυση
Αξιολόγηση κλώνων	Ανιχνεύει όλους τους κλώνους με τον ίδιο φαινότυπο αλλά δεν μπορεί να διακρίνει την εμφάνιση νέων κλώνων	Μπορεί να ανιχνεύσει όλους τους κλώνους
Διαθεσιμότητα	Πολλά εργαστήρια διαθέτουν MFC με 4 χρώματα, μόνο τα εξειδικευμένα με 8 χρώματα	Πολύ περιορισμένη διαθεσιμότητα

Απεικονιστικές μέθοδοι για την ανίχνευση της EYN

Η πρόοδος και εφαρμογή των σύγχρονων απεικονιστικών μεθόδων ανέδειξαν το πρόβλημα της ετερογενούς κατανομής της νόσου, διαπιστώνοντας ότι μπορεί η EYN στον μυελό να είναι αρνητική, αλλά να παραμένουν εστίες νόσου σε άλλα σημεία στον σκελετό ή εξωμυελικές εντοπίσεις^{3,7}. Αυτές μπορούν να ανιχνευθούν με το ¹⁸F-FDG PET/CT, που αντανακλά τη μεταβολική δραστηριότητα της νόσου και αξιολογεί την επίπτωση της θεραπείας σ' αυτήν^{3,5,7}. Η ανεύρεση θετικών βλαβών στο ¹⁸F-FDG PET/CT κατά τη διάγνωση ή την υποτροπή αποτελεί αρνητικό προγνωστικό δείκτη επιβίωσης³. Η πρόσφατη μελέτη IFM2009 έδειξε ότι το αρνητικό ¹⁸F-FDG PET/CT μετά τη θεραπεία αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για το PFS⁶. Οι ασθενείς με αρνητική EYN με MFC και ¹⁸F-FDG PET/CT, είχαν καλύτερο PFS σε σύγκριση με αυτούς που είχαν αρνητική EYN μυελού αλλά θετικό ¹⁸F-FDG PET/CT, γεγονός που υπογραμμίζει τη συμπληρωματική αξία του ¹⁸F-FDG PET/CT στην αξιολόγηση της EYN⁵. Τα μειονεκτήματα του ¹⁸F-FDG PET/CT είναι τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα (μέχρι 10%), το κόστος, η περιορισμένη διαθεσιμότητα, η ανάγκη εξέτασης αναφοράς για να αξιολογηθεί συγκριτικά η ανταπόκριση, και η έλλειψη τυποποίησης⁵. Η χρήση πιο ευαίσθητων ανιχνευτών

για το ¹⁸F-FDG PET/CT εξετάζεται⁵. Επιπρόσθετα, γίνεται προσπάθεια τυποποίησης των κριτηρίων αξιολόγησής του, ώστε να είναι δυνατή η σύγκριση των αποτελεσμάτων των μελετών^{3,5}.

Κριτήρια ανταπόκρισης και εκτίμησης της EYN

Αξιοποιώντας τις σύγχρονες μεθόδους ανίχνευσης της EYN, η IMWG συνέταξε τα νέα κριτήρια ανταπόκρισης και εκτίμησης της EYN, τα οποία αξιολογούνται μόνο στους ασθενείς που έχουν επιτύχει πλήρη ύφεση³. Τα νέα κριτήρια συμπεριλαμβάνουν τους όρους: 1) σταθερά αρνητική EYN, (αρνητική EYN > 1 έτος με MFC/NGS και ¹⁸F-FDG PET/CT), 2) Αρνητική EYN με MFC, 3) αρνητική EYN με NGS, και 4) φυσιολογική απεικόνιση με ¹⁸F-FDG PET/CT, αρνητική EYN.

Βάθος, χρόνος εκτίμησης, διάρκεια και αξιολόγηση της απώλειας της αρνητικής EYN

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της IMWG³ συστήνουν ως αποδεκτό επίπεδο ευαισθησίας της EYN στον μυελό τουλάχιστον το 10⁻⁵. Ωστόσο δε γνωρίζουμε ποιο επίπεδο αρνητικότητας προσδίδει στην ανάλυση κλινική σημασία που σχετίζεται με παράταση του PFS, γιατί πέραν της θεραπείας, οι παράμετροι επιβίωσης επηρεάζονται από την επίδραση του μι-

κροπεριβάλλοντος, την κλωνική ετερογένεια, την ανοσιακή αποκατάσταση κ.α.^{5,7}. Το χρονικό σημείο εκτίμησης της EYN, διαφέρει από μελέτη σε μελέτη γεγονός που δημιουργεί προβλήματα στην ερμηνεία των δεδομένων⁷. απαιτείται λοιπόν ο καθορισμός ενός ομοιόμορφου χρονικού σημείου ανάλυσης της EYN ώστε το PFS να εκτιμάται από το σημείο αυτό (landmark analysis)⁷. Ο όρος «σταθερά αρνητική EYN» έχει μεγάλη σημασία γιατί μπορεί να αξιοποιηθεί για αποφάσεις που σχετίζονται με τη διακοπή κάποιας θεραπείας (π.χ. θεραπεία συντήρησης), αλλά και για τον καλύτερο ορισμό της «ίασης»⁶. Ωστόσο, τόσο η διάρκεια της σταθερά αρνητικής EYN, όσο και ο απαιτούμενος αριθμός και η συχνότητα των αναλύσεων της EYN μένει να ξεκαθαριστούν σε προοπτικές μελέτες^{5,7}. Τέλος, χρειάζεται να αποσαφηνισθεί, ο ορισμός και η κλινική σημασία της «υποτροπής από αρνητική EYN»³.

Αξιοποίηση των αποτελεσμάτων της ανάλυσης της EYN στην κλινική πράξη

Ένα σημαντικό ερώτημα είναι πώς θα αξιοποιήσουμε τα αποτελέσματα της EYN ανάλυσης στις διάφορες φάσεις της νόσου, ώστε να αυξήσουμε την προγνωστική της αξία και να προσαρμόσουμε τη θεραπεία μας ανάλογα, επιτυγχάνοντας το μέγιστο θεραπευτικό όφελος για τον ασθενή. Η ανάλυση της EYN μπορεί να χρησιμεύσει α) στον καθορισμό του χρόνου πραγματοποίησης της αυτόλογης μεταμόσχευσης στους κατάλληλους ασθενείς, β) στην απόφαση για χορήγηση θεραπείας σταθεροποίησης μετά την μεταμόσχευση, γ) στην αποσαφήνιση της διάρκειας της θεραπείας συντήρησης, δ) στην αναγνώριση και θεραπεία της πρώιμης υποτροπής. Για να αξιολογηθεί η χρησιμότητα της κατάστασης της EYN, απαιτείται ωστόσο ο σχεδιασμός προοπτικών μελετών που θα εξετάσουν την αποτελεσματικότητα διαφορετικών θεραπευτικών προσεγγίσεων ανάλογα με αυτό.

Γενικές συστάσεις για τη χρήση των κριτηρίων ανταπόκρισης με βάση την EYN

Για να αποφευχθεί η άσκοπη και λανθασμένη χρήση της EYN πρόσφατα έχουν δημοσιευτεί γενικές συστάσεις για τη χρήση της¹⁰. Περιληπτικά συνιστάται να ακολουθούνται αυστηρά οι κατευθυντήριες οδηγίες³ για τη χρήση της MFC ή του NGS και να μην χρησιμοποιείται η EYN εκτός κλινικών μελετών για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Επιπρόσθετα, τονίζεται ότι χρειάζονται κλινικές μελέτες για να αποσαφηνισθεί εάν η αρνητική EYN μπορεί να

χρησιμοποιηθεί ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο που επηρεάζει τις θεραπευτικές επιλογές, και κατ'επέκταση την επιβίωση¹⁰.

Συμπεράσματα

Η πρόοδος στη θεραπεία του ΠΜ έχει φέρει πιο κοντά τον στόχο της ίασης για την οποία προϋπόθεση είναι η χορήγηση θεραπείας στα πρώιμα στάδια και η επίτευξη βαθιάς και σταθερής ύφεσης. Τα νέα διαγνωστικά κριτήρια δίνουν τη δυνατότητα στους ασθενείς που βρίσκονται σε καλύτερη κλινική κατάσταση, χωρίς βλάβες οργάνων, να λάβουν σύγχρονες θεραπείες στις προβλεπόμενες δόσεις με λιγότερη τοξικότητα, γεγονός που οδηγεί σε αύξηση της αποτελεσματικότητας και του βάθους ανταπόκρισης. Επιπρόσθετα, η EYN ως προγνωστικό εργαλείο και ως μέθοδος παρακολούθησης της νόσου μπορεί να συμβάλει στην εξατομικευμένη θεραπευτική στρατηγική που θα προσαρμόζεται στα προγνωστικά χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς, στα βιολογικά χαρακτηριστικά της νόσου του, και στη δυνατότητα ανταπόκρισης στον εκάστοτε θεραπευτικό παράγοντα. Ωστόσο, στο νέο αυτό περιβάλλον, απαιτούνται καλά σχεδιασμένες μελέτες που να ενσωματώνουν τα κριτήρια αυτά ώστε τελικά να καταστεί δυνατόν να τεκμηριωθεί η αξία τους και να αποκτήσουν ευρεία εφαρμογή, που θα συμβάλει στην επιμήκυνση της επιβίωσης των ασθενών με ΠΜ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. E Katodritou, S Papadaki, P Konstantinidou, E Terpos. Is it possible to cure myeloma without allogeneic transplantation? *Transfus Apher Sci* 2016;54:63-70.
2. SV Rajkumar, MA Dimopoulos, A Palumbo, J Blade, G Merlini, MV Mateos et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:538-48.
3. S Kumar, B Paiva, KC Anderson, B Durie, O Landgren, P Moreau, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17:328-46.
4. G Pratt, S Bowcock, A Chantry, G Cook, G Jackson, M Lai, et al. Time to redefine Myeloma. *Br J Haematol* 2015;171:1-10.
5. U Yanamandra, SK Kumar. Minimal residual disease analysis in myeloma - when, why and where. *Leuk Lymphoma* 2018;59:1772-84.
6. P Moreau, M Attal, D Caillot, M Macro, L Karlin, L Garderet, et al. Prospective evaluation of magnetic resonance imaging and [18F] Fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography

- at diagnosis and before maintenance therapy in symptomatic patients with multiple myeloma included in the IFM/DFCI 2009 trial: results of the IMAJEM study. *J Clin Oncol* 2017;35:2911-2918.
7. KC Anderson, D Auclair, GJ Kelloff, CC Sigman, H Avet-Loisaeu, AT Farell, et al. The Role of Minimal Residual Disease Testing in Myeloma Treatment Selection and Drug Development: Current Value and Future Applications. *Clin Cancer Res* 2017;23:3980-93.
 8. NC Munshi, H Avet-Loiseau, AC Rawstron, RG Owen, JA Child, A Thakurta, et al. Association of minimal residual disease with superior survival outcomes in patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017; 3:28–35.
 9. O Landgren, S Devlin, M Boulad, S Mailankody. Role of MRD status in relation to clinical outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients: a meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:1565-8.
 10. S Holstein, H Avet-Loiseau, T Hahn, CM Ho, JG Lohr, NC Munshi, et al. BMT CTN Myeloma Intergroup Workshop on Minimal Residual Disease and Immune Profiling: Summary and Recommendations from the Organizing Committee. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24: 641-48.

Διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-Κύτταρα: Ποιά η θέση των στοχευμένων θεραπειών;

ΘΕΟΔΩΡΟΣ Π. ΒΑΣΙΛΑΚΟΠΟΥΛΟΣ, ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΛΙΑΣΚΑΣ,
ΚΩΣΤΑΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ, ΜΑΡΙΑ Κ. ΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΥ

Αιματολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Γενικό Λαϊκό Νοσοκομείο

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η προσθήκη του rituximab στον συνδυασμό CHOP αποτέλεσε επανάσταση στην αντιμετώπιση των διαχύτων λεμφωμάτων από μεγάλα Β-κύτταρα (DLBCL). Αρκετοί νέοι παράγοντες έχουν λάβει έγκριση για τη θεραπεία διαφόρων νεοπλασμάτων από Β-λεμφοκύτταρα^{1,2}. Φαίνεται μάλιστα ότι το bortezomib, το ibrutinib και η λεναλιδομίδη παρουσιάζουν επιλεκτική δραστηριότητα έναντι των DLBCL από ενεργοποιημένα Β-κύτταρα (ABC ή non-GCB) σε σχέση με αυτά που προέρχονται από το βλαστικό κέντρο (GCB). Παρ' όλα αυτά, με εξαίρεση τα CAR T cells, κανένας στοχευμένος παράγων δεν έχει προς το παρόν αδειοδοτηθεί για τα DLBCL σε οποιαδήποτε γραμμή θεραπείας.

Ο ρόλος των στοχευμένων παραγόντων στην υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο (rrDLBCL)

Δεδομένα από μελέτες φάσης 2 καταδεικνύουν ότι ο ανοσοτροποποιητικός παράγων λεναλιδομίδη και ο αναστολέας της κινάσης Bruton, ibrutinib ως μονοθεραπείες μπορούν να επάγουν ανταποκρίσεις σε ένα ποσοστό ασθενών με rrDLBCL, επιλεκτικά στα non-GCB, οι οποίες όμως είναι βραχύβιες. Ανάλογα αποτελέσματα είχε και ο αναστολέας m-TOR everolimus. Ενθαρρυντικά είναι επίσης τα αποτελέσματα από μικρές μελέτες προσθήκης τέτοιων παραγόντων στις συνήθεις θεραπείες διάσωσης. Τέλος η προσθήκη του αναστολέα του πρωτεασώματος bortezomib

στον συνδυασμό R-da-EPOCH φαίνεται να οδηγεί σε βελτιωμένη έκβαση στα ABC (ή non-GCB) rrDLBCL. Παρ' όλα αυτά, οι εν λόγω παράγοντες δεν έχουν ελεγχθεί περαιτέρω σε τυχαίοποιημένες μελέτες για την ανθεκτική ή υποτροπιάζουσα νόσο.

Παρομοίως, το αμφιειδικό αντι-CD19/αντι-CD3 αντίσωμα blinatumomab είναι αποτελεσματικό σε ασθενείς με rrDLBCL ή χαμηλής κακοηθείας λεμφώματα σε μετατροπή (t-iNHL) με ικανοποιητική διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης 11-12 μηνών στους ανταποκρινόμενους ασθενείς (~40% του συνόλου) αλλά δεν έχει αναπτυχθεί περαιτέρω. Το αντι-CD30 αντίσωμα brentuximab vedotin επίσης οδηγεί σε ανταποκρίσεις της τάξεως του 40% σε rrDLBCL που εκφράζουν το δείκτη CD30, με διάμεση διάρκεια 5-6 μηνών, που ξεπερνά όμως τους 15 μήνες για τους ασθενείς που επιτυγχάνουν πλήρη ύφεση (15-25%). Ανταποκρίσεις αναφέρονται και με τους αναστολείς PD-1. Ιδιαίτερα, τονίζεται η αξιοσημείωτη αποτελεσματικότητα και διάρκεια ανταπόκρισης που επιτυγχάνεται με τον αναστολέα PD-1 pembrolizumab στο πρωτοπαθές λέμφωμα μεσοθωρακίου, που οδήγησε στην αδειοδότησή του από τον FDA.

Τέλος φαίνεται ότι το ibrutinib, η λεναλιδομίδη αλλά και ο αναστολέας PD-1 nivolumab είναι αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση των rrDLBCL με συμμετοχή του ΚΝΣ.

Πέραν των ανωτέρω, ειδική αναφορά θα πρέπει να γίνει στη διαφαινόμενη αποτελεσματικότητα των CART cells στα rrDLBCL καθώς και στο polatuzumab vedotin, που φαίνεται να προσθέτει όφελος στην

ανοσοχημειοθεραπεία διάσωσης σε επίπεδο τυχαίοποιημένης μελέτης.

CAR T cells

Τα CAR T cells, στρεφόμενα έναντι του παν-B δείκτη CD19, αποτελούν την πλέον καινοτόμο και υποσχόμενη θεραπευτική προσέγγιση για τα rDLBCL και συναφή επιθετικά λεμφώματα^{3,4}. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά τους έχει ελεγχθεί σε 3 μελέτες φάσης 2 που πλέον παρουσιάζουν αρκετά μεγάλο διάστημα παρακολούθησης. Πιο συγκεκριμένα, τα σκευάσματα tisagenlecleucel, lisocabtagenemarleucel και axicabtageneclisoleucel έχουν αξιολογηθεί στις μελέτες JULIET, TRANSCEND NHL 001 και ZUMA-1 αντίστοιχα, εκάστη των οποίων συμπεριελάμβανε 91-111 ασθενείς με rDLBCL ή συναφή νοσήματα⁵⁻⁷. Αδρά τα ποσοστά ανταπόκρισης είναι 50-80% με τις περισσότερες υφέσεις να είναι πλήρεις. Οι υφέσεις έχουν επίσης σημαντική διάρκεια καθώς μεσοπρόθεσμα οι καμπύλες επιβίωσης ελεύθερης εξέλιξης της νόσου (PFS) μοιάζουν να επιπεδώνονται μετά το έτος με διάμεση παρακολούθηση >14 μηνών. Οπωσδήποτε απαιτείται μακρότερη παρακολούθηση και καλύτερη κατανόηση των προγνωστικών παραγόντων για την ανταπόκριση καθώς και αποτελεσματική διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Παρ' ότι το κόστος και οι απαιτήσεις σε υλικοτεχνική υποδομή αποτελούν περιοριστικούς παράγοντες, τα CAR T cells αποτελούν την πιο εντυπωσιακή εξέλιξη των τελευταίων ετών στη θεραπευτική των επιθετικών λεμφωμάτων.

Polatuzumab Vedotin

Το Polatuzumab Vedotin (PV) είναι ένα ανθρωποποιημένο anti-CD79b μονοκλωνικό αντίσωμα συζευγμένο με monomethyl auristatin E (MMAE). Το PV σε συνδυασμό με rituximab-bendamustine (PV-R-Benda) συγκρίθηκε με το R-Benda σε τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης 2 επί ασθενών με rDLBCL⁸. Επί 78 ασθενών που είχαν λάβει διάμεσο αριθμό 2 προηγούμενων θεραπειών (εύρος 1-7) και δεν ήταν επιλέξιμοι για αυτόλογη μεταμόσχευση (διάμεση ηλικία ~69 έτη με εύρος 30-86), το PV-R-Benda υπερέιχε συντριπτικά του R-Benda ως προς τα ποσοστά συνολικής ανταπόκρισης και πλήρων υφέσεων (45% έναντι 18%, $p=0.008$ και 40% έναντι 15%, $p=0.01$ αντίστοιχα), ως προς τη διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης (8.8 έναντι 3.7 μηνών), αλλά και ως προς τη συνολική επιβίωση (ΣΕ) (11.8 έναντι 4.7 μηνών, $p=0.0008$). Έτσι το PV αναπτύσσεται περαιτέρω στα rDLBCL, ενώ φαίνεται να αποδίδει ικανοποιητικά και στην 1^η γραμμή θεραπείας σε συνδυασμό με το R-CHOP.

Ο ρόλος των στοχευμένων παραγόντων στην 1^η γραμμή θεραπείας

Πολλοί από τους προαναφερθέντες στοχευμένους παράγοντες μπορούν να ενσωματωθούν στη θεραπεία πρώτης γραμμής με R-CHOP ή να χρησιμοποιηθούν ως θεραπεία συντήρησης με το σκεπτικό της εκρίζωσης της ελάχιστης υπολειμματικής νόσου. Αυτό μπορεί να γίνει με ασφάλεια και άλλοτε άλλη επιτυχία, κυρίως σε υποομάδες ασθενών, χωρίς όμως να έχει καταλήξει στην επίσημη έγκριση κάποιας τέτοιας στρατηγικής από τις ρυθμιστικές αρχές.

Ενσωμάτωση Στοχευμένων Παραγόντων στη Θεραπεία Πρώτης Γραμμής

Μέχρι στιγμής δεν υπάρχει αδιαμφισβήτητη και άμεση απόδειξη υπεροχής οιοδήποτε σχήματος που να περιέχει κάποιο νέο στοχευμένο παράγοντα έναντι του R-CHOP. Παρ' όλα αυτά έχει καταδειχθεί ότι η προσθήκη λεναλιδομίδης ή bortezomib στο R-CHOP εξαλείφει τη δυσμενή προγνωστική σημασία του non-GCB φαινοτύπου με την επιφύλαξη του περιορισμένου σχετικά αριθμού ασθενών και της όποιας δυσταξινόμησης προκύπτει από την κατάταξη με βάση την ανοσοϊστοχημεία και όχι την τεχνική των GEP. Αυτή η παρατήρηση παραπέμπει σε υπεροχή των σχετικών συνδυασμών έναντι του R-CHOP τουλάχιστον για τα non-GCB DLBCL, η οποία μένει να αποδειχθεί σε τρέχουσες τυχαίοποιημένες μελέτες τόσο για τους παραπάνω παράγοντες όσο και για το ibrutinib.

Στα πλαίσια αυτά, και παρά τις περί του αντιθέτου αρχικές ενδείξεις, σε δύο τυχαίοποιημένες μελέτες φάσης 2 ασθενών με non-GCB DLBCL που τυχαίοποιήθηκαν να λάβουν R-CHOP έναντι είτε VR-CAP (bortezomib και R-CHOP χωρίς βινκριστίνη) στην πρώτη, είτε VR-CHOP στη δεύτερη, δε διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο σχημάτων. Στη μελέτη REMODL-B ασθενείς με DLBCL έλαβαν R-CHOP και τυποποιήθηκαν στους GCB ή ABC υπότυπους με μοριακές μεθόδους που διενεργήθηκαν σε ιστολογικό υλικό⁹. Οι ασθενείς έλαβαν είτε 5 ακόμη κύκλους R-CHOP ή την ίδια θεραπεία με bortezomib. Στο σύνολο των ασθενών δε διαπιστώθηκε διαφορά μεταξύ των δύο σκελών, με παρόμοια PFS (στους 30 μήνες: 74% έναντι 70% για το RB-CHOP έναντι του R-CHOP, HR: 0.84, $p=0.23$) και παρόμοια ΣΕ (HR: 0.85, $p=0.40$). Το RB-CHOP δεν υπερτερούσε ως προς την PFS, αλλά παρατηρήθηκε σημαντικό όφελος στους ασθενείς με χαμηλό IPI (το οποίο περιορίστηκε μόνο στον υπότυπο ABC, HR: 0,37, $p=0.01$).

Ο ρόλος του δεύτερης γενιάς αντι-CD20 μονοκλωνικού αντισώματος obinutuzumab διερευνήθηκε πρόσφατα σε τυχαίοποιημένη μελέτη σύγκρισής του έναντι του rituximab, σε συνδυασμό με CHOP (μελέτη GOYA: G-CHOP έναντι R-CHOP). Τα αποτελέσματα της μελέτης δεν έδειξαν διαφορά στον έλεγχο της νόσου ή τη ΣΕ μεταξύ των δύο συνδυασμών. Παρ' όλα αυτά, μια υποανάλυση της μελέτης GOYA κατέδειξε υπεροχή του G-CHOP σε ασθενείς με DLBCL με εκσεσημασμένη έκφραση των γονιδίων που σχετίζονται με το βλαστικό κέντρο (strong GCB signature).

Η προσθήκη του αντι-CD22 μονοκλωνικού αντισώματος epratuzumab είχε ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε συγκρίσεις με ιστορικούς μάρτυρες, ενώ η προσθήκη enzastaurin, ενός αναστολέα της PKCβ, μπορεί να ωφελεί τους ασθενείς με IPI 3-5, όπως δείχνει μια μη προσχεδιασμένη ανάλυση υποομάδων της σχετικής τυχαίοποιημένης μελέτης φάσης 2. Ο συνδυασμός του R-CHOP με everolimus κατέδειξε εξαιρετικά αποτελέσματα σε μια μικρή μελέτη 24 ασθενών με επίτευξη πλήρους ύφεσης σε 23 ασθενείς και καμία υποτροπή μετά από διάμεση παρακολούθηση >3 ετών. Τέλος, όπως προαναφέρθηκε, ενθαρρυντικά είναι τα αποτελέσματα της προσθήκης του PV στο R-CHOP (παραλείποντας τη βινκριστίνη) σε μελέτη 45 ασθενών με δυσμενή προγνωστικά χαρακτηριστικά (93% των ασθενών >60 ετών, 78% IPI 3-5).

Θεραπεία Συντήρησης με Rituximab ή Νέους, Στοχευμένους Παράγοντες

Προς το παρόν δεν έχει υπάρξει παγιωμένη θεραπεία συντήρησης της ύφεσης στα DLBCL. Όσον αφορά το rituximab, το 2015 δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης NHL13, επί 683 ασθενών που είχαν επιτύχει πρώτη πλήρη ύφεση μετά από R-CHOP και τυχαίοποιήθηκαν να λάβουν συντήρηση με rituximab κάθε 8 εβδομάδες για 2 έτη. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά ως προς την FFS αλλά η 3-ετής PFS ήταν καλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν συντήρηση (86.3% έναντι 79.0%, HR: 0.62, 95% CI 0.43-0.90, p=0.01) και επιπλέον οι υποτροπές ήταν λιγότερες (10.7% έναντι 18.6%). Παρόλα αυτά, η ΣΕ ήταν σχεδόν ίδια. Η συντήρηση με rituximab δεν ενδείκνυται και δε συνιστάται σε ασθενείς με DLBCL που ανταποκρίνονται στο R-CHOP. Περισσότερες μελέτες απαιτούνται ώστε να διευκρινισθεί κατά πόσον συγκεκριμένες υποομάδες ασθενών (π.χ. άρρνες, «ασύμφωνη» διήθηση μυελού) μπορεί να ωφεληθούν υπό την έννοια της ελάττωσης των υποτροπών και επομένως της αναγκαιότητας για θεραπεία διάσωσης και αυτόλογη μεταμόσχευση.

Στη μελέτη REMARC, ασθενείς με DLBCL 60-80 ετών που είχαν επιτύχει πλήρη ή μερική ύφεση με R-CHOP, τυχαίοποιήθηκαν να λάβουν είτε θεραπεία συντήρησης με λεναλιδομίδη σε κύκλους 28 ημερών για 2 έτη είτε εικονικό φάρμακο (placebo). Η λεναλιδομίδη βελτίωσε την PFS (80% έναντι 75% στα 2 έτη, p=0.01), όχι όμως και τη ΣΕ. Παραδόξως το όφελος περιορίστηκε μόνο στην υποομάδα GCB κατά τον αλγόριθμο Hans, ενώ η ίδια τάση παρατηρήθηκε σε μη στατιστικώς σημαντικό επίπεδο, σε μια μικρότερη ομάδα ασθενών, όπου το κύτταρο προέλευσης προσδιορίστηκε με μοριακές τεχνικές (Nano String). Η έλλειψη του αναμενομένου οφέλους στην υποομάδα ABC που αναμένετο θεωρητικά αποδόθηκε στο ότι η δράση της λεναλιδομίδης ως θεραπείας συντήρησης είναι πιο πιθανό να είναι ανοσοτροποποιητική (και ανεξάρτητη του κυττάρου προέλευσης) παρά κυτταροτοξική.

Στη μελέτη PILLAR-2, 742 ασθενείς με DLBCL σταδίου II/III/IV και IPI 3-5, οι οποίοι είχαν επιτύχει μεταβολική ΠΥ ως επί το πλείστον με 5-8 κύκλους R-CHOP, τυχαίοποιήθηκαν να λάβουν είτε θεραπεία συντήρησης με everolimus για 1 έτος είτε placebo. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης δεν ικανοποιήθηκε, αφού η 2-ετής επιβίωση χωρίς υποτροπή ήταν 77.8% έναντι 77.0% (everolimus vs placebo, p=0.28). Δεν αναδείχθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στη ΣΕ, ενώ σημειώθηκε ισχυρή τάση βελτίωσης της ειδικής για τη νόσο επιβίωση (HR: 0.64, 95% CI 0.39-1.04). Παρ' όλα αυτά, σε προσχεδιασμένες αναλύσεις υποομάδων τόσο για την επιβίωση χωρίς υποτροπή όσο και για τη συνολική ΣΕ, διαπιστώθηκε είτε ισχυρή τάση είτε στατιστικώς σημαντική υπεροχή του everolimus στους άρρνες, τους Ασιατικής καταγωγής και τους υψηλότερου κινδύνου ασθενείς (IPI 4-5). Παρ' ότι η μελέτη PILLAR-2 ήταν αρνητική, η συντήρηση με everolimus ενδεχομένως χρήζει λεπτομερέστερης διερεύνησης. Τέλος, η σχετική μελέτη συντήρησης με enzastaurin ολοκληρώθηκε χωρίς να καταδείξει όφελος.

Συμπεράσματα-Επίκριση

Οι στοχευμένοι παράγοντες φαίνεται να βρίσκουν τη θέση τους στη θεραπευτική των rDLBCL και ειδικά τα CAR T cells δίνουν ελπίδες ίασης σε ασθενείς με δυσμενέστατη πρόγνωση. Η στοχευμένη μετακίνηση καταλλήλων φαρμάκων στη 2^η ή την 1^η γραμμή θεραπείας ενδέχεται στο εγγύς μέλλον να βελτιώσει την έκβαση των ασθενών ώστε η χρήση περαιτέρω καινοτόμων θεραπειών εξαιρετικά υψηλού κόστους να περιορισθεί κατά το δυνατόν περισσότερο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ΘΠ Βασιλακόπουλος, Μ Μοσχογιάννη, ΜΚ Αγγελοπούλου, ΓΑ Πάγκαλης. Διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα, μη περαιτέρω ταξινομούμενο: Πρόγνωση και θεραπεία. ΑΙΜΑ. 2017;8:18-38.
2. Α Βαρδή, Μ Ισκάς, Ν Σταυρογιάννη. Επιθετικά Β-λεμφώματα: Προοπτικές στην εποχή των στοχευμένων θεραπειών. ΑΙΜΑ. 2017;8:109-16.
3. SS Neelapu, FL Locke, NL Bartlett, LJ Lekakis, DB Miklos, CA Jacobson, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2017;377:2531-44.
4. SJ Schuster, J Svoboda, EA Chong, SD Nasta, AR Mato, O Anak, et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. N Engl J Med. 2017; 377:2545-54.
5. P Borchmann, C Tam, U Jager, JP McGuirk, H Holte, EK Waller, et al. An updated analysis of JULIET, a global pivotal phase 2 trial of tisagenlecleucel in adult patients with relapsed or refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). EHA 23 Abstract Book. 2018;S799 (abstract).
6. J Abramson, L Gordon L, Palomba ML, Lunning M, Arnason J, Forero-Torres A, et al. Updated safety & long term clinical outcomes in TRANSCEND NHL 001, pivotal trial of lisocabtagene maraleucel (JCAR017) in r/r aggressive NHL. EHA 23 Abstract Book. 2018; S800 (abstract).
7. OO Oluwole, FL Locke, A Ghobadi, LJ Lekakis, DB Miklos, CA Jacobson, et al. Axicabtagene ciloleucel (axi-cel) in patients with refractory large B cell lymphoma: Outcomes by prior lines of therapy in ZUMA-1. EHA 23 Abstract Book. 2018; S801 (abstract).
8. LH Sehn, AF Herrera, MJ Matasar, M Kamdar, AK McMillan, TM Kim, et al. Addition of polatuzumab vedotin to bendamustine and rituximab (BR) improves outcomes in transplant-ineligible patients with relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) versus BR alone: Results from a randomized phase 2 study. Blood. 2017;130:2821 (abstract).
9. AJ Davies, S Barrans, T Maishman, TE Cummin, M Bentley, C Mamot, et al. Differential efficacy of bortezomib in subtypes of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): a prospective randomised study stratified by transcriptome profiling: REMODL-B. Hematol Oncol. 2017;35(S2):130-1.

Χρησιμοποίηση των αναστολέων FLT-3 πριν και μετά την αλλογενή μεταμόσχευση για ΟΜΛ

ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝΙΔΗΣ, ΜΑΡΙΑ ΛΙΓΚΑ, ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΣΠΥΡΙΔΗΣ
M.M.M.O., Π.Γ.Ν. Πατρών

Η αλλογενής μεταμόσχευση είναι σήμερα η πιο αποτελεσματική θεραπεία σταθεροποίησης για ασθενείς με FLT3-ITD θετική Οξεία Μυελογενή Λευχαιμία (ΟΜΛ), παρόλο που η υποτροπή μετά τη μεταμόσχευση παραμένει ένα σημαντικό πρόβλημα σε αυτούς τους ασθενείς. Οι αναστολείς της τυροσινικής Κινάσης (TKIs) FLT3 έχουν αποδεδειγμένα κλινική δράση στην FLT3-ITD+ ΟΜΛ και η χρήση τους τόσο πριν όσο και μετά τη μεταμόσχευση φαίνεται να είναι ασφαλής και καλά ανεκτή. Η αναστολή του FLT3 δρα τόσο άμεσα κατά του παθολογικού κλώνου όσο και μέσω ανοσορρυθμιστικών δράσεων που καθιστούν τα καρκινικά κύτταρα περισσότερο ανοσογόνα και ευαίσθητα στη δράση του μοσχεύματος έναντι της λευχαιμίας (GvL, Graft versus Leukemia).

Μεταλλάξεις του υποδοχέα της τυροσινικής κινάσης FMS-τύπου 3 (FLT3) αποτελούν τις συνηθέστερες γενετικές βλάβες στην ΟΜΛ και σχετίζονται με κακή πρόγνωση¹. Παρόλο που οι ασθενείς με FLT3-ITD+ ΟΜΛ ανταποκρίνονται στη συμβατική χημειοθεραπεία εφόδου με ποσοστά ύφεσης παρόμοια με αυτά που παρατηρούνται σε άλλους υπότυπους, υποτροπιάζουν πιο συχνά και μάλιστα είναι πολύ πιθανότερο να υποτροπιάσουν γρήγορα. Η αλλογενής μεταμόσχευση σε πρώτη πλήρη ύφεση (CR-1) φαίνεται να βελτιώνει την πρόγνωση των ασθενών με FLT3-ITD+ ΟΜΛ και σήμερα αποτελεί την θεραπεία εκλογής για αυτούς τους ασθενείς. Ωστόσο, οι FLT3-ITD+ ασθενείς είναι πιθανότερο να παρουσιάσουν υποτροπή μετά από αλλογενή μεταμόσχευση σε σχέση με ασθενείς με ΟΜΛ χωρίς παρουσία μετάλλαξης FLT3-ITD, με κίν-

δυνο υποτροπής της νόσου που ξεπερνάει το 30%². Σε μια ανάλυση 511 ΟΜΛ ασθενών του CIBMTR, παρατηρήθηκε 38% ποσοστό υποτροπής στους 158 FLT3-ITD+ ασθενείς έναντι 28% υποτροπή στους υπόλοιπους FLT3-ITD- ασθενείς ($p=0,04$; σχετικός κίνδυνος 1,60; 95% CI 1,15-2,22)³. Αυτό μπορεί να είναι αποτέλεσμα της βιολογίας της νόσου ή του γεγονότος ότι οι ασθενείς με FLT3-ITD+ ΟΜΛ τείνουν να έχουν υψηλότερο φορτίο νόσου (υψηλότερα ποσοστά θετικής ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου) ακόμη και σε ύφεση. Επομένως, το παρόν αποδεκτό μοντέλο της χημειοθεραπείας εφόδου που ακολουθείται στη συνέχεια με σταθεροποίηση με αλλογενή μεταμόσχευση παραμένει ανεπαρκές για πολλούς ασθενείς με FLT3-ITD+ ΟΜΛ.

Διάφοροι αναστολείς FLT3 είναι υπό διερεύνηση σε διάφορες φάσεις θεραπείας για FLT3-ITD+ ΟΜΛ. Η μιντοσταυρίνη είναι ο πρώτος αναστολέας του FLT3 εγκεκριμένος για την αρχική θεραπεία της ΟΜΛ με μετάλλαξη FLT3 σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία⁴. Ιδιαίτερο όφελος παρατηρήθηκε σε ασθενείς που εν συνεχεία υποβλήθηκαν σε αλλογενή μεταμόσχευση. Υπάρχει ένα σημαντικό αυξανόμενο κομμάτι βιβλιογραφίας που καταδεικνύει ότι οι αναστολείς του FLT3 μπορούν να προσδώσουν κλινικό όφελος και στην περίοδο μετά τη μεταμόσχευση. Σε μία μελέτη φάσης I με 22 ασθενείς με FLT3-ITD+ ΟΜΛ που έλαβαν θεραπεία με sorafenib μετά από αλλογενή μεταμόσχευση, δεν παρατηρήθηκαν σχεδόν καθόλου υποτροπές με το PFS και το OS σε 1 έτος να φθάνουν το 85% και το 95%, αντίστοιχα⁵. Ακολούθησε μελέτη φάσης II από την ίδια ομάδα που κατέδειξε

βελτιωμένη PFS (85% έναντι 52%, $p=0,0047$) και OS (83% έναντι 58%, $p=0,019$), καθώς και σημαντική μείωση του ποσοστού υποτροπής της νόσου (8,2% έναντι 37,7%, $p=0,0077$) σε 26 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με sorafenib σε σύγκριση με μια ομάδα ελέγχου 43 ασθενών που δεν είχαν λάβει sorafenib⁶. Σε άλλη μελέτη φάσης II, 25 από τους 27 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συντήρησης με sorafenib μετά από αλλογενή μεταμόσχευση παρέμειναν ζωντανοί και σε ύφεση στο 1 έτος⁷. Άλλες μελέτες μονού σκέλους ή μελέτες σειριακών περιπτώσεων έχουν επίσης αναφέρει παρόμοια ενθαρρυντικά αποτελέσματα με midostaurin⁸, quizartinib, crenolanib και gilteritinib⁹. Όλες αυτές οι μελέτες έχουν δείξει ότι η συντήρηση με οποιοδήποτε αναστολέα του FLT3 ήταν ασφαλής και καλά ανεκτή, αν και έπρεπε να γίνουν συχνά μειώσεις της δόσης του TKI λόγω μυελοτοξικότητας. Στην παρούσα φάση είναι ενεργή μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης III του αναστολέα του FLT3 Gilteritinib χορηγούμενου ως θεραπεία συντήρησης μετά από αλλογενή μεταμόσχευση για ασθενείς με FLT3-ITD+ OMA (BMT CTN 1506), όπου μπορούν να ενταχθούν ασθενείς σε 4 κέντρα μεταμόσχευσης στην Ελλάδα (Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών, Νοσοκομείο Παπανικολάου, Νοσοκομείο Ευαγγελισμός, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αττικών).

Ο μηχανισμός δράσης των αναστολέων της τυροσινικής κινάσης που στοχεύουν το FLT3 μπορεί να εκτείνεται πέρα από την άμεση δράση και εξάλειψη των καρκινικών κυττάρων. Υπάρχουν αναδυόμενα στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η αναστολή του FLT3 μπορεί να οδηγήσει σε ανοσορρυθμιστικές δράσεις και να δρα συνεργικά με τη δράση του μοσχεύματος έναντι της λευχαιμίας (GVL). Σε μια πειραματική μελέτη της ομάδας των Zeiser et al. με τη συμβολή της MMMO του Πανεπιστημίου της Πάτρας που δημοσιεύθηκε πρόσφατα στο Nature Medicine, οι συγγραφείς ανέδειξαν ότι η αναστολή του FLT3 προάγει τη GvL δράση σε FLT3-ITD θετικά μεταλλαγμένα λευχαιμικά κύτταρα, τόσο σε ποντίκια όσο και ανθρώπους¹⁰. Η έκθεση στο sorafenib μειώνει στα FLT3-ITD+ λευχαιμικά κύτταρα την έκφραση του ATF4 (activating transcription factor 4), που οδηγεί στην ενεργοποίηση του IRF7 (Interferon Regulatory Factor 7) και μέσω αυτού στην ενίσχυση της μεταγραφής της IL-15 στα λευχαιμικά κύτταρα καθιστώντας τα πιο ανοσογόνα και ευαίσθητα στη GvL δράση. Σε μία αναδρομική ανάλυση που διενεργήθηκε από τους συγγραφείς επί 409 ασθενών με FLT3-ITD+ OMA που είχαν υποτροπιάσει μετά από αλλογενή μεταμόσχευση, φάνηκε ότι μακροπρόθεσμη ύφεση θα μπορούσε να επιτευχθεί

μόνο σε ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό sorafenib και λεμφοκυττάρων δότη (Donor Lymphocyte Infusion, DLI) μετά τη μεταμόσχευση σε σύγκριση με υποτροπιάζοντες FLT3-ITD+ ασθενείς που έλαβαν μόνο sorafenib ή μόνο DLI μετά τη μεταμόσχευση.

Η αλλογενής μεταμόσχευση από μόνη της, παρόλο που είναι η πιο αποτελεσματική θεραπεία, δεν επαρκεί σε πολλές περιπτώσεις για την πρόληψη της υποτροπής της νόσου σε FLT3-ITD+ OMA. Οι αναστολείς FLT3 μπορεί να έχουν επιπρόσθετη αξία είτε δρώντας απευθείας έναντι του παθολογικού κλώνου είτε καθιστώντας τα λευχαιμικά κύτταρα ανοσολογικά ευάλωτα. Στην παρούσα φάση οι στοχευμένες θεραπείες με αναστολείς TKI (και αναστολείς PD-1) δοκιμάζονται κατά την περίοδο τόσο πριν όσο και μετά τη μεταμόσχευση και εάν αποδειχθεί ότι είναι ασφαλείς, είναι πιθανό να συνεισφέρουν στην ανοσολογικού τύπου θεραπευτική δράση της μεταμόσχευσης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ravandi F, Kantarjian H, Faderl S, Garcia-Manero G, O'Brien S, Koller C, et al. Outcome of patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia in first relapse. *Leuk Res.* 2010;34:752-6
2. Schlenk RF, Dohner K, Krauter J, Fröhling S, Corbacioglu A, Bullinger L, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2008;358:1909-18
3. Deol A, Sengsayadeth S, Ahn KW, Wang HL, Aljurf M, Antin JH, et al. Does FLT3 mutation impact survival after hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia? A Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) analysis. *Cancer.* 2016;122:3005-14
4. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med.* 2017;377:454-64
5. Metzelder SK, Schroeder T, Finck A, Scholl S, Fey M, Götze K, et al. High activity of sorafenib in FLT3-ITD positive acute myeloid leukemia synergizes with allo-immune effects to induce sustained responses. *Leukemia.* 2012;26:2353-59
6. Brunner AM, Li S, Fathi AT, Wadleigh M, Ho VT, Collier K, et al. Haematopoietic cell transplantation with and without sorafenib maintenance for patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia in first complete remission. *Br J Haematol.* 2016;175:496-504
7. Battipaglia G, Ruggeri A, Massoud R, El Cheikh J, Jestin M, Antar A, et al. Efficacy and feasibility of sorafenib as a maintenance agent after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Fms-like tyrosine kinase 3-mutated acute myeloid leukemia. *Cancer* 2017;123:2867-74

8. Schlenk R, Doehner K, Salih H, Kündgen A, Fiedler W, Salwender HJ, et al. Midostaurin in Combination with Intensive Induction and As Single Agent Maintenance Therapy after Consolidation Therapy with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation or High-Dose Cytarabine (NCT01477606). *Blood*. 2015;126:322
9. Collins R, Kantarjian HM, Ravandi F, Chen J, Macraeg M, Uryu V, et al. Full Doses of Crenolanib, a Type I FLT3 Inhibitor, Can be Safely Administered in AML Patients Post Allogeneic Stem Cell Transplant. *Blood*. 2015;126:4359-65
10. Mathew NR, Baumgartner F, Braun L, O'Sullivan D, Thomas S, Waterhouse M, et al. Sorafenib promotes graft-versus-leukemia activity in mice and humans through IL-15 production in FLT3-ITD-mutant leukemia cells. *Nat Med*. 2018;24:282-91

Ο νέος αλγόριθμος στη μεταμόσχευση για λέμφωμα Hodgkin στην εποχή των νέων θεραπειών

ΙΩΑΝΝΗΣ ΜΠΑΛΤΑΔΑΚΗΣ, ΙΩΑΝΝΗΣ ΤΣΩΝΗΣ, ΔΗΜΗΤΡΑ ΟΙΚΟΝΟΜΟΠΟΥΛΟΥ
Αιματολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Νοσοκομείο «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

Το λέμφωμα Hodgkin (HL) είναι ιάσιμο στην πλειοψηφία των περιπτώσεων με τη θεραπεία πρώτης γραμμής. Ωστόσο, υποτροπή ή πρωτοπαθώς ανθεκτική νόσος είναι δυνατό να εμφανιστεί στο 10-15% των ασθενών πρώιμου σταδίου και στο 20-30% των ασθενών προχωρημένου σταδίου. Η θεραπεία διάσωσης ακολουθούμενη από megaθεραπεία σε συνδυασμό με Αυτόλογη Μεταμόσχευση Αιμοποιητικών Κυττάρων (AMAK) αποτελεί τη θεραπευτική μέθοδο εκλογής για τους ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό HL, επιτυγχάνει δε μακροπρόθεσμο έλεγχο της νόσου στο 50% περίπου των περιπτώσεων. Η θεραπεία συντήρησης με Brentuximab Vedotin (BV) έχει ένδειξη σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για πρώιμη εξέλιξη του HL μετά την AMAK. Για την υποτροπή μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση, διάφοροι νέοι παράγοντες δοκιμάζονται σε κλινικές μελέτες και έχουν ήδη λάβει έγκριση δύο αναστολείς ελέγχου της ανοσιακής απάντησης (checkpoint inhibitors, CPI), το nivolumab και το pembrolizumab. Περαιτέρω δυνατότητα ίασης παρέχει η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (αλλο-MAK) με μειωμένης έντασης σχήματα προετοιμασίας. Η ανεύρεση συμβατού δότη δεν αποτελεί πλέον περιοριστικό παράγοντα για την πρόσβαση των ασθενών στην αλλο-MAK λόγω της διαθεσιμότητας εναλλακτικών δοτών (απλοταυτόσημοι δότες και ομφαλοπλακουντιακό αίμα), εν τούτοις η θέση και ο ιδανικός χρόνος διενέργειας της αλλο-MAK επανεξετάζονται σήμερα υπό το πρίσμα των νέων θεραπειών.

Ο ρόλος της αυτόλογης MAK στο ανθεκτικό ή υποτροπιάζον HL

Με δεδομένη τη θέση της AMAK ως θεραπεία εκλογής σε υποτροπή λεμφώματος Hodgkin ή σε πρωτοπαθώς ανθεκτική νόσο, η προσπάθεια βελτίωσης του ελέγχου της νόσου εστιάζεται στην επίτευξη μεταβολικής ύφεσης και την επιλογή της θεραπείας διάσωσης πριν από την AMAK, στο είδος του σχήματος προετοιμασίας και στη θεραπεία συντήρησης μετά την AMAK.

Η σημασία της μεταβολικής ανταπόκρισης (PET/CT) πριν την AMAK

Η λειτουργική απεικονιστική ανταπόκριση στη θεραπεία διάσωσης, όπως εκτιμάται κυρίως με την PET/CT, είναι ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας για το μακροπρόθεσμο έλεγχο της νόσου. Τα αποτελέσματα είναι εξαιρετικά στους ασθενείς με μεταβολική ύφεση πριν από την AMAK. Η 5ετής επιβίωση ελεύθερη συμβαμάτων (EFS) στους ασθενείς αυτούς είναι τουλάχιστον 75% έναντι 31% σε ασθενείς με θετικό λειτουργικό απεικονιστικό έλεγχο.¹ Ωστόσο, και οι ασθενείς με θετική PET/CT έχουν πιθανότητα ίασης έως 40% και συνεπώς δεν πρέπει να αποκλείονται από την AMAK, ιδιαίτερα αφού πλέον υπάρχει η δυνατότητα θεραπείας συντήρησης με BV.

Θεραπεία διάσωσης πριν από την AMAK

Με βάση τη σημασία της αρνητικής PET/CT, γί-

νεται προσπάθεια ενσωμάτωσης νέων παραγόντων στη θεραπεία διάσωσης για τη βελτίωση της ανταπόκρισης πριν από την AMAK. Συνιστάται, λοιπόν, η χορήγηση μέχρι δύο γραμμών θεραπείας διάσωσης, συμπεριλαμβανόμενης της ακτινοθεραπείας προσβεβλημένου πεδίου ή περιοχής, με στόχο την επίτευξη PET-αρνητικής πλήρους ύφεσης. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει ο ρόλος της μονοθεραπείας με BV ως αρχικής θεραπείας διάσωσης (με διαδοχική συνδυασμένη χημειοθεραπεία εφόσον απαιτηθεί για την επίτευξη μεταβολικής ύφεσης) ή ως διάσωσης δεύτερης γραμμής σε μη ιδανική ανταπόκριση μετά χημειοθεραπεία βασιζόμενη στην πλατίνα.^{2,3} Θετικά αποτελέσματα έχουν διαπιστωθεί επίσης από το συνδυασμό του BV με βενδαμυστίνη ή nivolumab ως θεραπεία διάσωσης πρώτης γραμμής, με αξιολογημένη δραστηριότητα (επίτευξη πλήρους ύφεσης στο 61-74% των περιπτώσεων), αποδεκτή τοξικότητα, δυνατότητα επιτυχούς κινητοποίησης και διενέργειας AMAK στην πλειοψηφία των ασθενών (75-90%) και ικανοποιητική επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης νόσου (PFS, 70-89% στους 6-24 μήνες).^{4,5}

Σχήμα προετοιμασίας και θεραπεία συντήρησης

Ο συνδυασμός BEAM (καρμουςτίνη, ετοπσοσίδη, κυταραβίνη και μελφαλάνη) παραμένει το σχήμα προετοιμασίας εκλογής για αυτόλογη μεταμόσχευση σε λέμφωμα Hodgkin. Η ακτινοθεραπεία προσβεβλημένου πεδίου ή περιοχής δύναται να ενσωματωθεί στο σχήμα προετοιμασίας πριν από την AMAK για ασθενείς με νόσο πρώιμου σταδίου ή να χορηγηθεί ως θεραπεία σταθεροποίησης μετά την AMAK σε ασθενείς με συμβατικούς παράγοντες κινδύνου για υποτροπή (ογκώδης νόσος, Β-συμπωματολογία, πρωτοπαθώς ανθεκτική νόσος και μερική ύφεση πριν από την AMAK).

Η θεραπεία συντήρησης με BV μετά την AMAK έχει θέση σε ασθενείς με υψηλότερη πιθανότητα υποτροπής, ιδιαίτερα σε αυτούς που παρουσιάζουν πάνω από 1 παράγοντες κινδύνου (διάρκεια αρχικής ύφεσης μικρότερη του 1 έτους, μη επίτευξη πλήρους μεταβολικής ύφεσης με την τελευταία θεραπεία διάσωσης, εξωλεμφαδενική νόσος κατά την υποτροπή, Β-συμπωματολογία κατά την υποτροπή και ανάγκη περισσότερων από 1 γραμμών διάσωσης για τη διαπίστωση χημειοευαίσθητης νόσου).⁶ Η θεραπεία συντήρησης χορηγείται ανεξάρτητα από την προηγούμενη έκθεση σε BV (δεν πρέπει όμως αθροιστικά να υπερβαίνει τις 16 δόσεις) ή το βάθος της ύφεσης της νόσου, πρέπει να διακόπτεται όμως στους

ασθενείς που εμφανίζουν μη αιματολογική τοξικότητα βαθμού 2 και πάνω.⁵

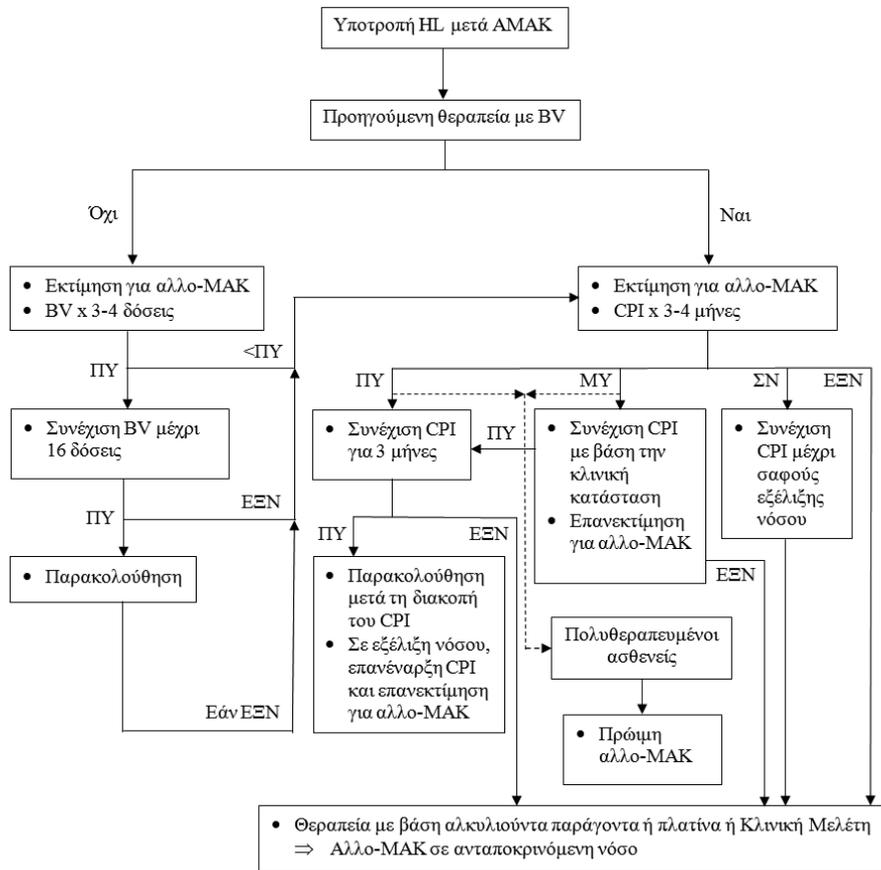
Υποτροπή μετά από AMAK - Θεραπεία διάσωσης

Πριν από την εισαγωγή των νεότερων θεραπειών, η πρόγνωση της υποτροπής του HL μετά από AMAK ήταν πολύ πτωχή με τη διάμεση επιβίωση να μην υπερβαίνει τα 2 έτη.

Στην ομάδα αυτή των ασθενών, η μονοθεραπεία με BV επιτυγχάνει πλήρη ύφεση (ΠΥ) σε ποσοστό 34% με συνολική συχνότητα ανταπόκρισης 74% και διάμεση PFS 9,3 μήνες. Οι ασθενείς με ΠΥ παρουσιάζουν σημαντικά καλύτερη PFS (52% στα 5 έτη). Ωστόσο, οι ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν ΠΥ κατά την αρχική επανασταδιοποίηση (μετά από 3-4 κύκλους θεραπείας) είναι απίθανο να επιτύχουν ΠΥ με περαιτέρω θεραπεία. Η θεραπεία με αναστολείς ελέγχου της ανοσιακής απάντησης (CPI), ειδικότερα με τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του μορίου PD-1 (programmed death-1) nivolumab και pembrolizumab, παρουσιάζει υψηλή δραστηριότητα σε συνδυασμό με χαμηλή τοξικότητα μετά από αποτυχία της AMAK ή/και του BV. Επιτυγχάνει συνολική ανταπόκριση στο 70% περίπου και ΠΥ στο 16-21% των ασθενών αυτών.^{7,8}

Είναι αξιοσημείωτο ότι οι ασθενείς με μερική ύφεση δύνανται να επιτύχουν ΠΥ με παράταση της θεραπείας, σε αντίθεση με τους ασθενείς με σταθερή νόσο που θα εμφανίσουν κάποια στιγμή εξέλιξη της νόσου.

Για τους ασθενείς στους οποίους δεν έχει χορηγηθεί BV σε πιο πρώιμη φάση θεραπείας, η μονοθεραπεία με BV είναι η θεραπεία εκλογής στην πρώτη υποτροπή μετά την AMAK λόγω της μεγαλύτερης συχνότητας επίτευξης ΠΥ συγκριτικά με τους αναστολείς του PD-1. Για πολυθεραπευμένους ασθενείς με προηγούμενη έκθεση ή αποτυχία στο BV, οι αναστολείς του PD-1 είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική θεραπεία με υψηλή συχνότητα ανταπόκρισης και αξιολογημένη διάρκεια των υφέσεων. Κατά την έναρξη των CPI, όλοι οι ασθενείς πρέπει να παραπέμπονται σε μεταμοσχευτικό κέντρο προκειμένου να αξιολογηθεί η καταλληλότητά τους για αλλο-MAK και η διαθεσιμότητα δότη. Η θεραπεία με CPI μπορεί να διακοπεί στους ασθενείς που επιτυγχάνουν σταθερή πλήρη ύφεση ή συνεχίζεται σε όσους παρουσιάζουν μερική ύφεση ή σταθερή νόσο μέχρι τη διαπίστωση σαφούς εξέλιξης της νόσου. Σε αυτήν τη φάση, η θεραπεία με CPI διακόπτεται και χορηγείται χημειοθεραπεία διάσωσης με βάση αλκυλιούντα παράγοντα ή πλατίνα, οι ασθενείς δε με ανταποκρινόμενη νόσο έχουν ένδειξη να υποβληθούν σε αλλο-MAK (Εικόνα 1).



BV: Brentuximab vedotin, **CPI:** Checkpoint inhibitor
ΠΥ: Πλήρης ύφεση, **ΜΥ:** Μερική ύφεση, **ΕΞΝ:** Εξελισσόμενη νόσος, **ΣΝ:** Σταθερή νόσος

Εικόνα 1. Αλγόριθμος θεραπειών για υποτροπή λεμφώματος Hodgkin μετά AMAK

Η θέση της αλλο-ΜΑΚ στην εποχή των νέων θεραπειών

Η αλλο-ΜΑΚ παραμένει η μόνη θεραπεία με αποδεδειγμένη πιθανότητα ίασης για λέμφωμα Hodgkin με πολλαπλές υποτροπές. Με τη χρήση σχημάτων προετοιμασίας μειωμένης έντασης, η αλλο-ΜΑΚ προσφέρει μακροχρόνια PFS στο 25-40% των ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό HL. Υπάρχει πλέον η δυνατότητα ανεύρεσης κατάλληλου δότη για όλους σχεδόν τους ασθενείς, με βάση τα θετικά αποτελέσματα των μεταμοσχεύσεων από συμβατούς μη συγγενείς δότες καθώς και από απλοταυτόσημους δότες με τη μέθοδο της χορήγησης κυκλοφωσφαμίδης μετά τη μεταμόσχευση (PTCY).⁹ Σήμερα, όλοι οι ασθενείς που είναι υποψήφιοι για αλλο-ΜΑΚ έχουν λάβει ήδη αγωγή με BV και CPI. Παρά την υψηλή δε συχνότητα ανταπόκρισης, η πλειοψηφία των ασθενών που βρίσκονται υπό αγωγή με αναστολείς του PD-1 αναμένεται ότι

θα εμφανίσουν εξέλιξη νόσου μετά από 1-2 έτη από την έναρξη της θεραπείας, όπως συνάγεται από τα αποτελέσματα των μελετών φάσης 1/2.⁷ Το ερώτημα που προκύπτει, λοιπόν, είναι ο ρόλος της αλλο-ΜΑΚ στους ασθενείς που επιτυγχάνουν ανταπόκριση στη θεραπεία διάσωσης με CPI. Με δεδομένη τη σχετική ασφάλεια των αναστολέων του PD-1 σε αντιδιαστολή με την τοξικότητα της αλλο-ΜΑΚ, προτείνεται η συνέχιση της αγωγής με CPI στους ανταποκρινόμενους ασθενείς αντί της διακοπής και της άμεσης διενέργειας αλλο-ΜΑΚ.^{3,10} Εν τούτοις, η πρώιμη αλλο-ΜΑΚ έχει θέση σε ασθενείς με ανταπόκριση στους CPI και πολυθεραπευμένη χημειοανθεκτική νόσο, για τους οποίους δεν υπάρχουν βασίμες θεραπευτικές επιλογές μετά τους CPI (Εικόνα 1). Ο ιδανικός χρόνος και οι κατάλληλες μέθοδοι για τη διενέργεια αλλο-ΜΑΚ σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως θεραπευθεί με CPI αποτελούν σήμερα αντικείμενο κλινικών μελετών με σκοπό τη διαμόρφωση κατευθυντήριων οδηγιών.¹⁰

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. AJ Moskowitz, J Yahalom, T Kewalramani, JC Maragulia, JM Vanak, AD Zelenetz, et al. Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2010;116:4934-37.
2. AJ Moskowitz, H Schöder H, J Yahalom, SJ McCall, SY Fox, J Gerecitano, et al. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosfamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, openlabel, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:284-92.
3. GL Shah, CH Moskowitz. Transplant strategies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2018;131:1689-1697.
4. AS LaCasce, RG Bociek, A Sawas, P Caimi, E Agura, J Matous, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2018;132:40-8.
5. AF Herrera, AJ Moskowitz, NL Bartlett, JM Vose, R Ramchandren, TA Feldman, et al. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2018;131:1183-94.
6. C Moskowitz. Novel agents and strategies in transplant-eligible patients with relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016:331-8.
7. P Armand, A Engert, A Younes, M Fanale, A Santoro, PL Zinzani, et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. *J Clin Oncol* 2018;36:1428-39.
8. R Chen, PL Zinzani, MA Fanale, P Armand, NA Johnson, P Brice, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35:2125-32.
9. C Martínez, J Gayoso, C Canals, H Finel, K Peggs, A Dominietto, et al; Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Posttransplantation cyclophosphamide-based haploidentical transplantation as alternative to matched sibling or unrelated donor transplantation for Hodgkin lymphoma: a registry study of the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2017;35:3425-32.
10. C Herbaux, R Merryman, S Devine, P Armand, R Houot, F Morschhauser, et al. Recommendations for managing PD-1 blockade in the context of allogeneic HCT in Hodgkin lymphoma: taming a necessary evil. *Blood* 2018;132:9-16.

Τι νεότερο στην άλλο-μεταμόσχευση για ΑΑ και ΡΝΗ;

ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΤΣΙΡΙΓΩΤΗΣ, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΓΚΙΡΚΑΣ, ΜΑΡΙΑ ΣΤΑΜΟΥΛΗ

Β-Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟ, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η βαρεία επίκτητη Απλαστική Αναιμία (ΑΑ) είναι νόσημα με αυτοάνοσο παθογενετικό μηχανισμό, εν δυνάμει θανατηφόρο το οποίο απαιτεί άμεση θεραπευτική παρέμβαση. Η Παροξυντική Νυκτερινή Αιμοσφαιρινουρία (ΠΝΑ) είναι κλωνική νόσος που συσχετίζεται αιτιοπαθογενετικά με την ΑΑ και με κύριες κλινικές εκδηλώσεις την αιμόλυση και την θρόμβωση.¹

Το παρόν κεφάλαιο θα αφιερωθεί στον θεραπευτικό αλγόριθμο της αντιμετώπισης των ενήλικων ασθενών με βαρεία επίκτητη ΑΑ και ΠΝΑ, με ιδιαίτερη έμφαση στην αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (άλλο-ΜΑΚ).

Απλαστική Αναιμία

Οι υπάρχουσες θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς με βαρεία ΑΑ περιλαμβάνουν την ανοσοκατασταλτική αγωγή (ΑΝΣΑ) με συνδυασμένη χορήγηση αντιθυμοκυτταρικού ορού (ΑΤΓ) και κυκλοσπορίνης και την άλλο-ΜΑΚ.

Συγκεκριμένα η ΑΝΣΑ συνοδεύεται από αιματολογική ανταπόκριση στο 60% και ολική επιβίωση στα 5 έτη στο 75% των ασθενών. Η αιματολογική ανταπόκριση επιτυγχάνεται αρκετά καθυστερημένα, σε διάστημα 3-6 μηνών με αποτέλεσμα πολλοί ασθενείς να παραμένουν σε κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων για μεγάλο χρονικό διάστημα και να απαιτείται παρατεταμένη νοσηλεία σε ειδικές συνθήκες. Επιπλέον θα πρέπει να τονιστεί ότι σαν αιματολογική ανταπόκριση

ορίζεται η βελτίωση των αιματολογικών παραμέτρων που κατά κανόνα συνοδεύεται από ανεξαρτητοποίηση από μεταγγίσεις παραγώγων αίματος. Μεγάλο ποσοστό των ασθενών με ανταπόκριση επιβιώνουν χωρίς ανάγκη μεταγγίσεων αλλά εξακολουθούν να παρουσιάζουν σημαντικό βαθμού κυτταροπενίες. Σημαντικό ποσοστό των ασθενών που έχουν μερική ανταπόκριση (περίπου 30%), στην πορεία μπορεί να εκδηλώσουν κλωνικά νοσήματα όπως ΠΝΑ, μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (ΜΔΣ) και οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ). Ένα ακόμα μειονέκτημα της ΑΝΣΑ είναι η σημαντική πιθανότητα υποτροπής που εμφανίζεται σε 30% περίπου των ασθενών μετά παρέλευση 3 ετών από την αρχική ανταπόκριση.²

Η άλλο-ΜΑΚ παρουσιάζει τα πλεονεκτήματα της ταχείας αιματολογικής αποκατάστασης που επιτυγχάνεται σε πολύ υψηλό ποσοστό, της μικρής πιθανότητας υποτροπής, και της απουσίας κλωνικής αιμοποίησης και των αντίστοιχων νοσημάτων, όπως ΠΝΑ, ΜΔΣ, ΟΜΛ. Σοβαρό μειονέκτημα της άλλο-ΜΑΚ είναι η σημαντική τοξικότητα της μεθόδου που σχετίζεται κυρίως με την νόσο του μοσχεύματος έναντι ξενιστή [Graft Versus Host Disease (GVHD)] και η οποία συνοδεύεται από σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα.

Για τους ανωτέρω λόγους η επιλογή της θεραπείας βασίζεται στην προσεκτική εκτίμηση των κινδύνων και της αποτελεσματικότητας της κάθε μεθόδου. Τα δεδομένα στη βάση των οποίων έχει υιοθετηθεί ο προτεινόμενος θεραπευτικός αλγόριθμος περιγράφονται παρακάτω.

Η ηλικία του ασθενούς

Η θνητότητα της άλλο-ΜΑΚ από συγγενή συμβατό δότη αυξάνει αναλογικά με την ηλικία. Ο ρυθμός αύξησης στην θνητότητα είναι ιδιαίτερα αισθητός μετά την ηλικία των 40 ετών, με αποτέλεσμα την μείωση της επιβίωσης κατά 20% σε σχέση με ασθενείς ηλικίας ≤ 20 ετών. Επομένως όλοι οι ασθενείς με βαρεία ΑΑ και ηλικία > 40 ετών θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία 1^{ης} γραμμής με ΑΝΣΑ ακόμα και εάν διαθέτουν συγγενή συμβατό δότη.³

Η πηγή του μοσχεύματος

Σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε άλλο-ΜΑΚ από συγγενή συμβατό δότη η ιδανική πηγή μοσχεύματος είναι ο μυελός διότι συνοδεύεται από σημαντική αύξηση της ολικής επιβίωσης λόγω της μείωσης στην GVHD. Η υπεροχή του μυελικού μοσχεύματος ισχύει για όλες τις ηλικιακές ομάδες και ανεξάρτητα όλων των άλλων προγνωστικών παραγόντων.⁴

Ο δότης

Η επιβίωση μετά άλλο-ΜΑΚ από συγγενή συμβατό δότη είναι παρόμοια με την επιβίωση με την χρήση απόλυτα συμβατού μη-συγγενή δότη (συμβατότητα σε 10/10 αλληλία). Στην θεραπευτική απόφαση όμως θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το γεγονός ότι η χρήση μη-συγγενών συμβατών δοτών συσχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης οξείας και χρόνιας GVHD.⁵ Επομένως, η άλλο-ΜΑΚ από μη-συγγενή συμβατό δότη δεν αποτελεί ιδανική επιλογή για θεραπεία 1^{ης} γραμμής ασθενών με βαρεία ΑΑ. Εξαιρεση πιθανόν αποτελούν οι ασθενείς με ηλικία < 20 ετών. Σε κάθε περίπτωση η χρήση μυελικού μοσχεύματος είναι η επιθυμητή.

Το σχήμα προετοιμασίας

Σε νέους ασθενείς με ηλικία < 30 ετών με συμβατό συγγενή δότη που πρόκειται να υποβληθούν σε άλλο-ΜΑΚ, ο συνδυασμός Cyclophosphamide 200mg/kg με ATG (Cy200-ATG) αποτελεί το πλέον αποδεκτό σχήμα προετοιμασίας. Η επιλογή του ανωτέρω σχήματος βασίζεται στην σημαντική αποτελεσματικότητα όπως προκύπτει από την ανάλυση δεδομένων από μεγάλο αριθμό ασθενών και με μακρά παρακολούθηση. Για τους ασθενείς με ηλικία $> 30-40$ έτη δεν είναι γνωστό ποιο είναι το ιδανικό σχήμα προετοιμασίας. Για ασθενείς μεγαλύτερων ηλικιών ο συνδυασμός fludarabine με χαμηλές δόσεις Cy και ATG είναι αρκούντως ανο-

σοκατασταλτικός ώστε να επιτευχθεί εγκατάσταση του μοσχεύματος, ενώ ταυτόχρονα συσχετίζεται με μικρότερη τοξικότητα και ολική επιβίωση συγκρίσιμη ή ίσως και καλύτερη από τον κλασσικό συνδυασμό Cy200-ATG.⁶

Προφύλαξη από την νόσο του μοσχεύματος

Η προσθήκη αντιλεμφοκυτταρικών αντισωμάτων είτε ATG είτε Alemtuzumab στο σχήμα προετοιμασίας και η πρόφυλαξη με συνδυασμό CyA και MTX είναι απαραίτητη γιατί συσχετίζεται με σημαντική μείωση της εμφάνισης GVHD σε ασθενείς με ΑΑ που υποβάλλονται σε άλλο-ΜΑΚ.⁷

Αλλογενής μεταμόσχευση μετά προηγηθείσα αστοχία ανοσοκατασταλτικής αγωγής

Ασθενείς με ανθεκτική ή με υποτροπή της νόσου δύναται να λάβουν 2^ο κύκλο με ΑΝΣΑ. Η πιθανότητα ανταπόκρισης στον 2^ο κύκλο ATG είναι 30%-35% για ασθενείς με ανθεκτική νόσο και 50%-60% για περιπτώσεις με υποτροπή.

Οι θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς με αστοχία στον 1^ο κύκλο ΑΝΣΑ είναι: 1) 2^{ος} κύκλος ΑΝΣΑ, ή 2) άλλο-ΜΑΚ.

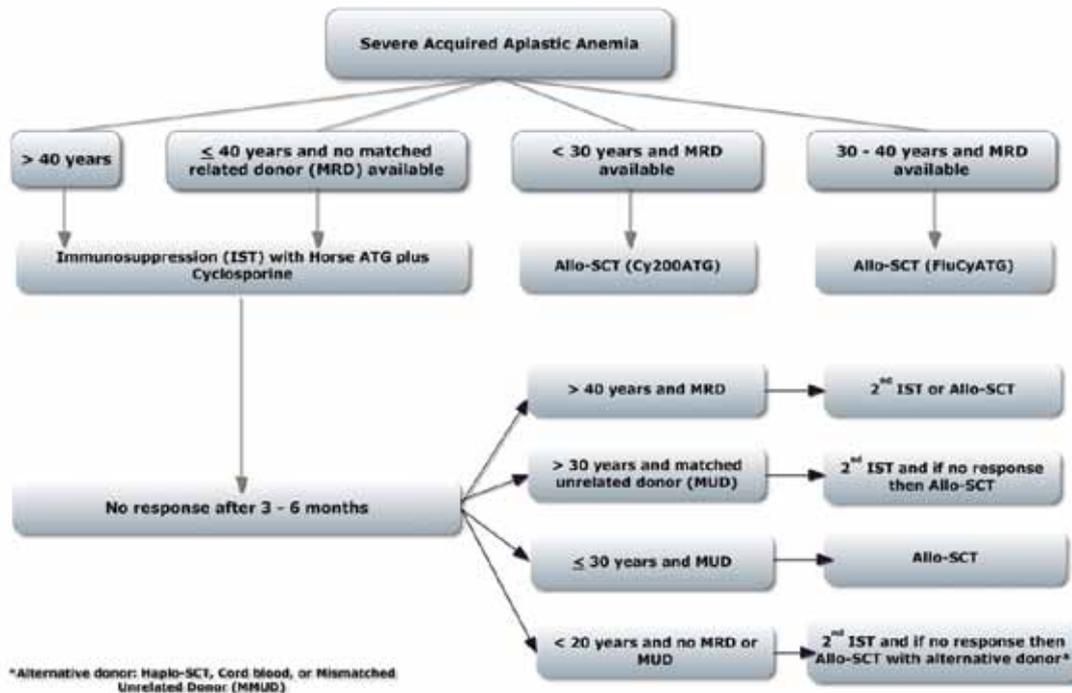
Η θεραπευτική επιλογή βασίζεται στις ακόλουθες παραμέτρους: 1) η ηλικία του ασθενούς, 2) ο προσδιορισμός της θνητότητας της σχετιζόμενης με την μεταμόσχευση με την χρήση του δείκτη συν-νοσηροτήτων (HCT-CI, Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index), 3) το είδος του διαθέσιμου δότη.

Παράγοντες που σχετίζονται με μειωμένη ολική επιβίωση σε ασθενείς με ΑΑ μετά άλλο-ΜΑΚ με χρήση μη-συγγενούς δότη είναι: 1) δότης με ασυμβατότητα σε 1-αντιγόνο ή αλληλία, 2) άλλο-ΜΑΚ > 12 μήνες μετά την διάγνωση, και 3) ηλικία ασθενούς > 30 ετών.⁸

Χρησιμοποίηση εναλλακτικών δοτών ή πηγών μοσχεύματος

Σε απουσία πλήρως συμβατού (10/10 αλληλία) συγγενούς ή μη-συγγενούς συμβατού δότη, εναλλακτικές επιλογές είναι η χρήση 1) μη-απόλυτα συμβατού μη-συγγενή δότη (9/10 αλληλία), 2) απλοταύτωσης συγγενή δότη, 3) ομφαλοπλακουντιακού αίματος. Οι επιλογές αυτές προτείνονται μόνο μετά από την αστοχία και της 2^{ης} γραμμής ανοσοκατασταλτικής αγωγής και σε ασθενείς με χαμηλό δείκτη συνοσηροτήτων.

Ο θεραπευτικός αλγόριθμος για την αντιμετώπιση της ΑΑ και την θέση της άλλο-ΜΑΚ περιγράφεται σχηματικά στην Εικόνα 1.⁹



Εικόνα 1

Παροξυντική νυκτερινή αιμοσφαινουρία

Η ΠΝΑ διακρίνεται στην έκδηλη νόσο, με πολύ υψηλό ποσοστό κλωνικής αιμοποίησης, με ηπιότατες ή καθόλου κυτταροπενίες και με κυρίαρχες εκδηλώσεις την αιμόλυση και την θρόμβωση και στην ΠΝΑ που σχετίζεται με ΑΑ. Στην τελευταία περίπτωση η εμφάνιση εκδηλώσεων που σχετίζονται με ΠΝΑ εξαρτάται από την βαρύτητα των κυτταροπενιών και το ποσοστό του κλώνου της ΠΝΑ. Οι ασθενείς με κυρίαρχη την ΑΑ, και με βαρεία ή μέτριας βαρύτητας ΑΑ έχουν μικρό ποσοστό κλώνου ΠΝΑ και σπανιότατα αντίστοιχες κλινικές εκδηλώσεις και πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως η ΑΑ. Οι ασθενείς με έκδηλη ΠΝΑ και αιμόλυση πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς συμπληρώματος, όπως πχ το eculizumab. Η αναστολή του συμπληρώματος μειώνει τα αιμολυτικά επεισόδια ενώ ταυτόχρονα μειώνει δραστικά την εμφάνιση της θρόμβωσης. Η άλλο-ΜΑΚ δεν αποτελεί θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με έκδηλη ΠΝΑ εκτός εξαιρέσεων όπως: 1) η μη-διαθεσιμότητα eculizumab, 2) η ανθεκτικότητα στο eculizumab που συμβαίνει σε ασθενείς με πολυμορφισμούς του C5 που εμποδίζουν την προσκόλληση του αντισώματος.^{1,10}

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. R Peffault de Latour. Transplantation for bone marrow failure: current issues. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2016:90-98
2. P Scheinberg, O Nunez, B Weinstein, P Scheinberg, A Biancotto, CO Wu, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. N Engl J Med 2011;365:430-8.
3. V Gupta, M Eapen, R Brazauskas, et al. Impact of age on outcomes after bone marrow transplantation for acquired aplastic anemia using HLA-matched sibling donors. Haematologica 2010;95:2119-25
4. A Bacigalupo, G Socie, H Schrezenmeier, et al. Bone marrow versus peripheral blood as the stem cell source for sibling transplants in acquired aplastic anemia: survival advantage for bone marrow in all age groups. Haematologica 2012;97:1142-8.
5. A Bacigalupo, G Socie, RM Hamladji, et al; Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood Marrow Transplantation. Current outcome of HLA identical sibling versus unrelated donor transplants in severe aplastic anemia: an EBMT analysis. Haematologica 2015;100:696-702.
6. S Maury, A Bacigalupo, P Anderlini, et al. Improved outcome of patients older than 30 years receiving HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation

- for severe acquired aplastic anemia using fludarabine-based conditioning: a comparison with conventional conditioning regimen. *Haematologica* 2009;94:1312-15.
7. V Gupta, SE Ball, D Sage, et al. Marrow transplants from matched unrelated donors for aplastic anaemia using alemtuzumab, fludarabine and cyclophosphamide based conditioning. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:467-71.
 8. R Devillier, J-H Dalle, A Kulasekararaj, et al. Unrelated alternative donor transplantation for severe acquired aplastic anemia: a study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapies and the EBMT Severe Aplastic Anemia Working Party. *Haematologica* 2016;101:884-90
 9. S Killick, N Bown, J Cavenagh, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2016; 172:187–207
 10. R Peffault de Latour, H Schrezenmeier, A Bacigalupo, et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 2012;97:1666-73.

Μεταγγίσεις αιμοπεταλίων: Τι μπορεί να προσφέρουν οι νέοι τρόποι συντήρησης

ΣΟΦΙΑ ΜΕΛΛΟΥ
Αιματολόγος

Η σπουδαιότητα των μεταγγίσεων αιμοπεταλίων για την πρόληψη και την αντιμετώπιση απειλητικών της ζωής αιμορραγιών, είναι αδιαμφισβήτητη.

Για να εξασφαλιστεί η αιμοστατική δράση και κυρίως να επιτευχθεί η μέγιστη δυνατή *in vivo* ανάκτηση των αιμοπεταλίων, η αποθήκευση των παρασκευασμάτων τους (ανακτηθέντα αιμοπετάλια, αιμοπετάλια αφάιρεσης) γίνεται αποκλειστικά σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (20-24°C), με αυξημένη όμως εκ τούτου την πιθανότητα ανάπτυξης παθογόνων μικροοργανισμών (βακτηριακή επιμόλυνση). Με σκοπό τη μείωση του κινδύνου επιμόλυνσης, ο μέγιστος χρόνος αποθήκευσης των αιμοπεταλίων έχει περιοριστεί στις 5 ημέρες.

Δυστυχώς, ο τόσο βραχύς χρόνος συντήρησης των αιμοπεταλίων δυσχεραίνει την προσπάθεια για ορθό προγραμματισμό συλλογής-αποθήκευσης-μετάγγισης, με αποτέλεσμα συχνές περιόδους έλλειψης, ή υπερεπάρκειας/καταστροφής, ενώ καθιστά ουσιαστικά αδύνατη την εξασφάλιση αποθέματος για την αντιμετώπιση καταστάσεων εκτάκτου ανάγκης.

Για το λόγο αυτό, συνεχώς αναζητούνται εναλλακτικές τεχνικές μακροχρόνιας αποθήκευσης παρασκευασμάτων αιμοπεταλίων.

Προσθετικά διαλύματα αιμοπεταλίων (Platelet Additive Solutions, PASs)

Αναπτύχθηκαν τη δεκαετία του 1980 με σκοπό τη μείωση του πλάσματος μέσα στο οποίο συντηρούνται τα αιμοπετάλια, όταν ένζυμα που περιέχονται στο πλάσμα ενοχοποιήθηκαν για αποθηκευτικές βλάβες

των αιμοπεταλίων.

Πρόκειται για διαλύματα κυρίως αλάτων (κιτρικό, οξικό, κλπ) με αυξανόμενους ρυθμούς χρήσης, καθώς προάγουν το χρόνο συντήρησης των δεξαμενοποιημένων αιμοπεταλίων, ή των αιμοπεταλίων αφάιρεσης στις 7 ημέρες (εφόσον εξασφαλιστεί η ανίχνευση, ή μείωση της βακτηριακής επιμόλυνσης), μειώνουν την εμφάνιση ανεπιθύμητων αντιδράσεων (αλλεργικές αντιδράσεις, TRALI) και ελαχιστοποιούν τους τίτλους των αντι-A και αντι-B ισοσυγκολλητινών, προσφέροντας μεγαλύτερη ευελιξία στη συμβατότητα ABO.^{1,2} Επειδή η γλυκόζη είναι απαραίτητη για τη διατήρηση του ATP σε αποδεκτά επίπεδα και επομένως απαραίτητη για την επιβίωση των αιμοπεταλίων, ένα μέρος (30-35%) των παρασκευασμάτων αιμοπεταλίων σε PASs είναι πλάσμα.

Με στόχο τη βελτίωση του χρόνου αποθήκευσης των αιμοπεταλίων, αλλά και τη μείωση του περιεχομένου πλάσματος, μια νεώτερη γενιά PASs αναπτύχθηκε τα τελευταία χρόνια. Εμπλουτισμένα με κάλιο και μαγνήσιο, τα νεώτερα διαλύματα δύνανται να συντηρήσουν αιμοπετάλια για 13 ημέρες, ενώ η προσθήκη γλυκόζης μπορεί να μειώσει το απαραίτητο υπολειπόμενο πλάσμα στο 15-20%.¹

Τα περισσότερα νεώτερα PASs βρίσκονται σε φάση αξιολόγησης.^{1,2,3}

Συντήρηση αιμοπεταλίων στους 4°C (Cold stored/Refrigerated Platelets)

Πρόκειται για παλαιότερη, ευρέως διαδεδομένη πρακτική αποθήκευσης που εγκαταλείφθηκε, καθώς

παρά τις ενδείξεις για ισχυρή αιμοστατική ικανότητα, τα συντηρημένα σε χαμηλές θερμοκρασίες αιμοπετάλια θεωρήθηκαν ακατάλληλα για προφυλακτική χορήγηση σε αιματολογικούς ασθενείς, λόγω της γρήγορης κάθαρσης και της πολύ μικρής επιβίωσής τους μετά τη μετάγγιση.

Την τελευταία δεκαετία, η αποτελεσματική αντιμετώπιση με μεταγγίσεις ολικού αίματος μαζικών αιμορραγιών σε στρατιωτικές επιχειρήσεις, επανέφερε στο προσκήνιο ξεχασμένες πρακτικές και προκάλεσε συζητήσεις για πιθανή υπεροχή των «αιμοπεταλίων ψυγείου» στην αντιμετώπιση της αιμορραγίας.

Ελάχιστες τυχαίοποιημένες μελέτες συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα των μεταγγίσεων αιμοπεταλίων συντηρημένων στους 4°C, ή τη θερμοκρασία περιβάλλοντος, με τις περισσότερες πάντως να καταγράφουν βελτιωμένες δοκιμασίες συσσώρευσης και μείωση του χρόνου ροής μετά μετάγγιση «αιμοπεταλίων ψυγείου». Σε παλαιότερη μελέτη που αφορούσε παιδιατρικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, καταγράφηκε ισότιμη μείωση απώλειας αίματος με μετάγγιση ολικού αίματος 48 ωρών, ή αιμοπεταλίων συντηρημένων στους 4°C για 15 ημέρες, ή αιμοπεταλίων αφαίρεσης συντηρημένων σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για λιγότερο από 3 ημέρες. Ευρήματα μείωσης μετεγχειρητικής αιμορραγίας με τη χρήση αιμοπεταλίων αφαίρεσης (σε PAS) συντηρημένων στο ψυγείο για 7 ημέρες, αναφέρονται και σε πρόσφατη τυχαίοποιημένη μελέτη ενηλίκων καρδιοχειρουργικών ασθενών.⁴

Τα αποθηκευμένα στους 4°C παρασκευάσματα αιμοπεταλίων έχουν μικρότερο κίνδυνο βακτηριακής επιμόλυνσης συγκριτικά με εκείνα που συντηρούνται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, παρουσιάζουν καλύτερες τιμές σε συνήθη κριτήρια ποιοτικού ελέγχου (υψηλότερο pH, υψηλότερη pO₂, κλπ) και μικρότερη συγκέντρωση κυτοκινών.

In vitro μελέτες συνηγορούν σε μερική ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων (αυξημένη έκφραση P-σελεκτίνης) λόγω της αποθήκευσής τους σε χαμηλή θερμοκρασία, που έχει ως αποτέλεσμα αφενός μεν την ταχύτερη προσκόλληση και συσσώρευσή τους στα σημεία της αγγειακής βλάβης και επομένως την ταχύτερη αντιμετώπιση της αιμορραγίας, αφετέρου δε την ταχύτερη απομάκρυνσή τους από την κυκλοφορία μέσω των μακροφάγων του ήπατος και του σπλήνα.⁵

Παρά το γεγονός ότι, όπως αποδεικνύεται σε πρόσφατα δημοσιευμένες *in vitro* μετρήσεις, η προσκόλληση και η συσσώρευση των «αιμοπεταλίων ψυγείου» ανταποκρίνονται άριστα στη δράση των φυσικών ενδοθηλιακών ανασταλτών PGI₂ και NO, υπονοώντας αναστρέψιμη ενεργοποίηση και ελεγχόμενη δημι-

ουργία θρόμβου, η μετάγγιση ήδη ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων γεννά ανησυχίες για αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης σε ορισμένους ασθενείς.⁶

Κρυοσυντήρηση των αιμοπεταλίων (Cryopreserved Plateletes, CPPs)

Οι βιοχημικές αντιδράσεις των ζωντανών κυττάρων μειώνονται δραματικά σε χαμηλές θερμοκρασίες, με αποτέλεσμα την παρατεταμένη επιβίωσή τους. Το φαινόμενο αυτό οδήγησε στην ανάπτυξη τεχνικών συντήρησης-αποθήκευσης κυττάρων και ιστών σε πολύ χαμηλές θερμοκρασίες (κρυοσυντήρηση) με πολλές εφαρμογές στη σύγχρονη ιατρική (σπέρμα, έμβρυα, προγονικά αιμοποιητικά κύτταρα, κλπ).

Η ιδέα για αποθήκευση αιμοπεταλίων σε βαθειά κατάψυξη γεννήθηκε πριν από δεκαετίες, ως μία προσπάθεια συντήρησης για μεγάλο χρονικό διάστημα αιμοπεταλίων με συγκεκριμένα HPA, ή HLA αντιγόνα. Σήμερα αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη τεχνική που μπορεί ίσως να εξασφαλίσει επάρκεια παρασκευασμάτων αιμοπεταλίων σε περιπτώσεις εκτάκτου ανάγκης, και όχι μόνο.

Οι περισσότερες *in vitro* μετρήσεις των CPPs καταδεικνύουν μια ισχυρή αιμοστατική ικανότητα, που αποδίδεται τόσο στην μερική ενεργοποίησή τους, όσο και στη μεγάλη περιεκτικότητά τους σε μικροσωματίδια (platelet microparticles).⁷

Η *in vivo* επιβίωσή τους (7,4 ± 1,4 ημέρες) είναι ελαφρώς μειωμένη συγκριτικά με εκείνη των φρέσκων αιμοπεταλίων (8,6 ± 1,1 ημέρες). Πιθανώς, οι αλλαγές στη μορφολογία, η αυξημένη έκφραση P-σελεκτίνης και η απώλεια γλυκοπρωτεϊνών επιφανείας που επιφέρει η διατήρησή τους σε πολύ χαμηλές θερμοκρασίες, να οδηγούν σε αυξημένη κάθαρσή τους από το ήπαρ και το σπλήνα.^{8,9}

Οι έως τώρα δημοσιευμένες μελέτες μετάγγισης CPPs σε ασθενείς είναι περιορισμένες, ενώ εκτεταμένη χρήση τους έχει γίνει μόνο σε στρατιωτικές επιχειρήσεις στο Αφγανιστάν, όπου από το 2001 έχουν γίνει περισσότερες από 1.000 επιτυχημένες μεταγγίσεις σε τουλάχιστον 333 τραυματίες, χωρίς ανεπιθύμητα συμβάματα.

Από τις υπάρχουσες αναφορές, φαίνεται πως στην αντιμετώπιση αιμορραγίας που οφείλεται σε τραύμα ή χειρουργική επέμβαση, οι αιμοστατικές ικανότητες των κρυοσυντηρημένων έως και 2 χρόνια αιμοπεταλίων, είναι ισοδύναμες, αν όχι μεγαλύτερες, από εκείνες των συντηρημένων σε θερμοκρασία δωματίου. Αντίθετα, η αποτελεσματικότητά τους κατά την προφυλακτική μετάγγιση αιματολογικών/ογκολογικών ασθενών είναι ακόμη ασαφής, ενώ παρά το γεγονός

ότι δεν υπάρχουν έως τώρα καταγεγραμμένα θρομβοεμβολικά επεισόδια, αρκετοί μελετητές διατηρούν επιφυλάξεις για τη χρήση αιμοπεταλίων με «έντονα προπηκτικό φαινότυπο» σε ασθενείς με νόσημα που παραπέμπει σε αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης (καρκίνος, ηπατοπάθεια, κλπ).¹⁰

Καθώς η πλειονότητα των μεταγγίσεων αφορούν σε αιματολογικούς ασθενείς, η παγκόσμια ιατρική κοινότητα έχει από ετών εστιάσει τις προσπάθειές της στην παρασκευή προϊόντων αίματος με μεγάλη περιεκτικότητα σε αιμοπετάλια, αυξημένη *in vivo* ανάκτηση και ελάχιστες ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Όμως, η κατά τα τελευταία χρόνια διαπίστωση ότι ασθενείς με μείζονα αιμορραγία (τραύμα, επέμβαση) έχουν ανάγκη έγκαιρης και ισορροπημένης μετάγγισης ερυθρών-πλάσματος-αιμοπεταλίων, ενέτεινε τις ανησυχίες για επάρκεια και προκάλεσε την επανεξέταση τεχνικών μακροχρόνιας συντήρησης αιμοπεταλίων.

Τα συντηρημένα στους 4°C ή σε βαθιά κατάψυξη αιμοπετάλια, έχοντας σχετικά σύντομες αλλά ισχυρές αιμοστατικές ιδιότητες, αναφαίνονται ως λύση για την αντιμετώπιση μαζικών αιμορραγιών, τόσο μέσα σε μεγάλες νοσοκομειακές δομές, όσο και σε απομακρυσμένες ιατρικές δομές της περιφέρειας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pieter F. van der Meer and Dirk de Korte: Platelet Additive Solutions: A Review of the Latest Developments and their Clinical Implications. *Transfusion Medicine*
2. Gulliksson H: Platelet storage media. *Vox Sang* 2014;107:205-12
3. F.M.A. van Hout, I.J. Bontekoe, L.A.E. de Laleijne, *et al*: Comparison of haemostatic function of PAS-C-platelets vs plasma-platelets in reconstituted whole blood using impedance aggregometry and thromboelastography. *ISBT Vox Sag* 2017;1-8
4. Apelseh TO, Cap AP, Spinella PC, Herving T *et al*: Cold stored platelets in treatment of bleeding. *ISBT Science Series* 2017;1-8
5. Wood B, Padula MP, Marks DC, *et al*: Refrigerated storage of platelets initiates changes in platelet surface marker expression and localization of intracellular proteins. *Transfusion* 2016;56:2548-59
6. Reddoch KM, Montgomery RK, Rodriguez AC, *et al*: Endothelium-derived inhibitors efficiently attenuate the aggregation and adhesion responses of refrigerated platelets. *Shock*. 2016;45:220-7
7. Johnson L, Coorey CP, Marks DC *et al*: The hemostatic activity of cryopreserved platelets is mediated by phosphatidylserine-expressing platelets and platelet microparticles. *Transfusion* 2014;54:1917-26
8. Cid J, Escolar G, Galan A, *et al*: In vitro evaluation of the hemostatic effectiveness of cryopreserved platelets. *Transfusion* 2016;56:580-6
9. Johnson L, Tan S, Wood B *et al*: Refrigeration and cryopreservation of platelets differentially affect platelet metabolism and function: a comparison with conventional platelet storage conditions. *Transfusion* 2016; 56:1807-18
10. Mallikarjun Handigung and Yong Gon Cho: Insights into Platelet Storage and the Need of Multiple Approaches. *Annals of Clinical & Laboratory Science* 2015;45:713-19

Νόσος μοσχεύματος κατά του ξενιστή (TA-GvHD) που σχετίζεται με τη μετάγγιση. Τρέχουσες απόψεις για την παθογένεια και την πρόληψη

ΗΛΙΑΝΑ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ¹, ΜΑΡΙΑΝΝΑ ΠΟΛΙΤΟΥ²

¹Αιματολογική Κλινική, ΕΚΠΑ, Λαϊκό Νοσοκομείο, ²Αιματολογικό Εργαστήριο - Ν.Υ. Αιμοδοσίας ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ Νοσοκομείο

Η νόσος μοσχεύματος κατά του ξενιστή (Transfusion Associated-Graft versus Host Disease) TA-GvHD) που σχετίζεται με τη μετάγγιση αποτελεί μία σπάνια επιπλοκή της μετάγγισης παραγώγων αίματος που περιέχουν βιώσιμα λεμφοκύτταρα. Προκαλείται από τα T-λεμφοκύτταρα του δότη που στρέφονται εναντίον των ιστών του δέκτη και μπορεί να εμφανιστεί στο 0,1-1,0% των μεταγγίσεων σε ευπαθείς ασθενείς.

Παθοφυσιολογία

Τυπικά, σε ανοσοεπαρκείς ξενιστές, τα μεταγγιζόμενα T-λεμφοκύτταρα αναγνωρίζονται ως «ξένα» και καταστρέφονται από το ανοσοποιητικό σύστημα του δέκτη. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορούν να παραμείνουν βιώσιμα στον ξενιστή χωρίς να προκαλούν εμφανή νόσο σε μια κατάσταση που ονομάζεται μικροχίμαιρισμός¹. Ωστόσο, υπό ορισμένες συνθήκες, μπορεί να διαφύγουν της ανοσολογικής επιτήρησης του ξενιστή και να προκαλέσουν TA-GVHD. Τα αίτια περιλαμβάνουν α) την ανοσοανεπάρκεια του ξενιστή που σχετίζεται με συγγενείς ανοσολογικές διαταραχές ή είναι επίκτητη (στα πλαίσια νόσου ή θεραπείας) και β) την αδυναμία του ξενιστή να αναγνωρίζει τα μεταγγιζόμενα λεμφοκύτταρα ως ξένα λόγω κοινών HLA. Το τελευταίο παρατηρείται συχνότερα σε πληθυσμούς με μικρότερη ποικιλία HLA (μεγαλύτερη πιθανότητα κοινών HLAs μεταξύ ξενιστών και δοτών), όπως οι Ιάπωνες, στους οποίους εκτιμάται ότι η επίπτωση του TA-GvHD είναι 10-20 φορές υψηλότερη από τους Καυκάσιους².

Τόσο η παθοφυσιολογία όσο και η κλινική εικόνα

της νόσου μοιάζει με τη νόσο μοσχεύματος κατά ξενιστή μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών (GvHD). Μετά την αναγνώριση του ιστού του δέκτη ως ξένου, τα μεταγγιζόμενα T-λεμφοκύτταρα εκκρίνουν κυτοκίνες που προάγουν μία φλεγμονώδη ανοσολογική απόκριση και ενεργοποιούν εμπλεκόμενα στη φλεγμονώδη απόκριση κύτταρα όπως μακροφάγα, NK και T-κύτταρα, οδηγώντας στην καταστροφή των ιστών-στόχων του ξενιστή³. Ο ρόλος όμως των υποτύπων των T-λεμφοκυττάρων και των κυτοκινών δεν έχει μελετηθεί επαρκώς στην TA-GvHD λόγω της μικρής διάρκειας της νόσου.

Κλινική εικόνα

Το GvHD μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών διακρίνεται σε οξύ (10-35 ημέρες) και χρόνιο (εκδήλωση κατά κανόνα μετά από 35 ημέρες από τη μεταμόσχευση), ενώ τα σημεία και τα συμπτώματα του TA-GvHD συνήθως αρχίζουν 2-30 ημέρες μετά τη μετάγγιση².

Και οι δύο νόσοι προσβάλλουν κυρίως το δέρμα, το γαστρεντερικό σωλήνα και το ήπαρ. Η εμφάνιση εμπύρετου συμπληρώνει την κλινική εικόνα. Οι δερματικές βλάβες ποικίλλουν σε μορφολογία, από ερυθηματώδεις μελανές κηλίδες έως αιμορραγικές φυσαλίδες. Οι διαρροϊκές κενώσεις αποτελούν συνήθως προέχον κλινικό σημείο. Η προσβολή του ήπατος αποτυπώνεται με εικόνα ενδοηπατικής χολόστασης. Η προσβολή του μυελού των οστών στο TA-GvHD αποτελεί τη σημαντικότερη διαφορά σε σύγκριση με το GvHD των μεταμοσχευμένων όπου

ο μυελός δεν προσβάλλεται καθώς προέρχεται από το δότη (Πίνακας 1)⁴. Η επερχόμενη σχεδόν καθολική απλασία του μυελού στο TA-GvHD αποτελεί την αιτία για μεγαλύτερη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η μυελική ανεπάρκεια με παγκυτταροπενία, ιδιαίτερα η ουδετεροπενία, επιδεινώνεται προοδευτικά, και ο θάνατος επέρχεται συχνά στα πλαίσια λοίμωξης ή αιμορραγικών επιπλοκών. Αξίζει να τονισθεί ότι το TA-GvHD είναι μια κλινική διάγνωση που πρέπει να περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση σε ασθενείς με εμπύρετο, εξάνθημα, διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας και γαστρεντερικά συμπτώματα μετά από μετάγγιση. Η επιβεβαίωση τόσο του TA-GvHD, όσο και του GVHD, υποστηρίζεται με βιοψίες από το δέρμα (συχνότερα), το ήπαρ ή τον εντερικό σωλήνα. Δεδομένου ότι η παθοφυσιολογία της εμφάνισης του TA-GvHD περιλαμβάνει ομοιότητες και διαφορές στα HLA, ο προσδιορισμός του γενετικού χιμαιρισμού, που αποκαλύπτει την παρουσία HLA του δότη (με PCR στο περιφερικό αίμα), υποστηρίζει επιπλέον τη διάγνωση του TA-GvHD (Πίνακας 2)⁴.

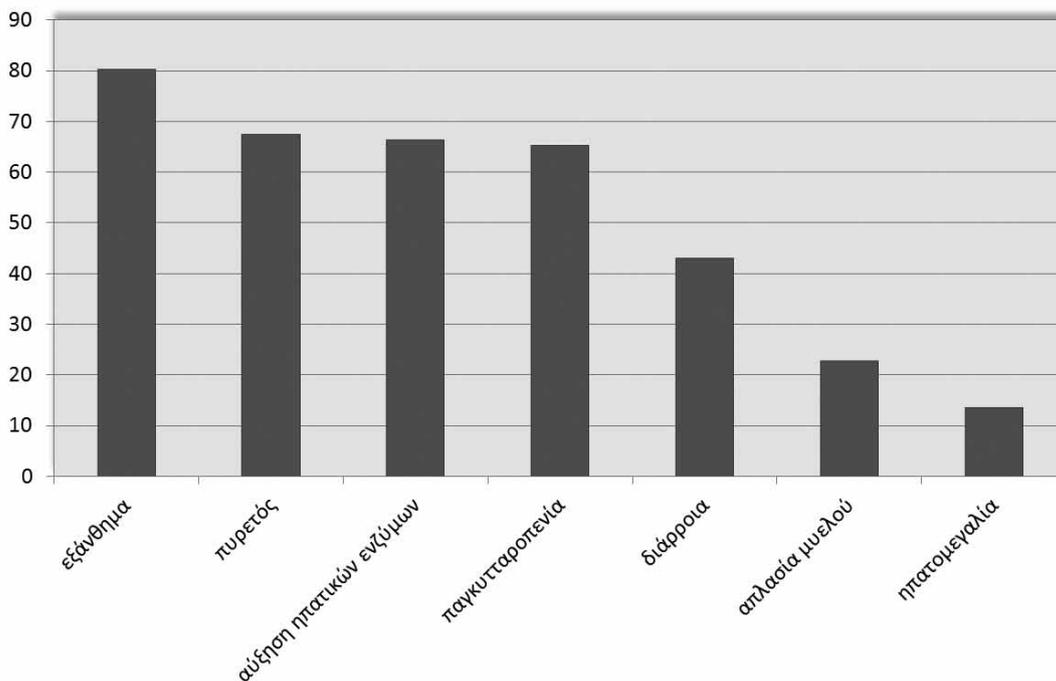
Αντιμετώπιση- Προληψη

Η διάγνωση συχνά καθυστερεί ή διαφεύγει, αλλά ακόμη και αν τεθεί έγκαιρα, η πρόγνωση είναι εξαιρε-

τικά δυσμενής. Η θνησιμότητα του TA-GvHD είναι 87-100% σε σύγκριση με το GvHD των μεταμοσχευμένων όπου κυμαίνεται μεταξύ 5 και 10%, αποδεικνύοντας ότι αν και λιγότερο συχνό το TA-GvHD αποτελεί μία πιο ολέθρια και θανατηφόρο κατάσταση. Η ανοσοκατασταλτική αγωγή έχει εφαρμοσθεί με πτωχά αποτελέσματα. Έχουν χρησιμοποιηθεί τα κορτικοστεροειδή, η αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη, η μεθοτρεξάτη, η κυκλοσπορίνη, η αζαθειοπρίνη, οι αναστολείς πρωτεάσης/σερίνης, η χλωροκίνη, το Muromonab-CD3 (Orthoclone OKT3®) και η αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών. Η φωτοαφαίρεση, μία αποδεδειγμένη επιλογή θεραπείας για το GvHD που σχετίζεται με τη μεταμόσχευση μυελού, έχει επίσης προταθεί, αλλά δεν εφαρμόστηκε ποτέ -τουλάχιστον με επιτυχία- στη θεραπεία του TA-GvHD.

Έχει εκτιμηθεί ότι το TA-GvHD μπορεί να εμφανιστεί με την έκθεση σε μόλις 8×10⁴ μεταγγιζόμενα λεμφοκύτταρα. Οποιοδήποτε μη-κατεψυγμένο παράγωγο αίματος που περιέχει βιώσιμα λεμφοκύτταρα μπορεί δυνητικά να προκαλέσει TA-GvHD, ακόμη και το φρέσκο πλάσμα. Τα κατεψυγμένα παράγωγα, αν και φαίνεται ότι περιέχουν μερικά βιώσιμα λεμφοκύτταρα μετά την απόψυξη, δεν έχουν ενοχοποιηθεί για πρόκληση TA-GvHD και έτσι δεν υπάρχει σύσταση για ακτινοβολήση του FFP που προορίζεται για ευπαθείς

Πίνακας 1. Συχνότητα εμφάνισης κλινικών σημείων και συμπτωμάτων TA-GvHD. (Δεδομένα από αναδρομική μελέτη Korolonic et al, Blood 2015)⁴.



Πίνακας 2. Κριτήρια και ορισμός TA-GvHD από το National Healthcare and Safety Network (NHSN).

Ορισμός

Οριστική διάγνωση TA-GvHD

Κλινικό σύνδρομο που εγκαθίσταται 2 ημέρες έως 6 εβδομάδες μετά από μετάγγιση παραγώγου αίματος. Χαρακτηρίζεται από εξάνθημα, ερυθηματώδες, κνησιμώδες με αρχικά κεντρική κατανομή και ακολούθως εξάπλωση στα άνω και κάτω άκρα, και ίσως σε σοβαρές περιπτώσεις εξέλιξη σε γενικευμένο ερυθρόδερμα με σχηματισμό αιμορραγικών φυσαλίδων. Συνοδά: διαρροϊκές κενώσεις, εμπύρετο, ηπατομεγαλία, ηπατική δυσλειτουργία (αύξηση τιμής ηπατικών ενζύμων), απλασία μυελού των οστών και παγκυτταροπενία ΚΑΙ χαρακτηριστική ιστολογική εικόνα σε βιοψία δέρματος ή ήπατος.

Πιθανή η διάγνωση TA-GvHD

Πληρούνται τα ανωτέρω κριτήρια ΕΚΤΟΣ από τη βιοψία που είναι αρνητική ή δεν έχει πραγματοποιηθεί.

Επιβεβαίωση

Οριστική διάγνωση

Τεκμηρίωση HLA χιμαιρισμού χωρίς άλλη εναλλακτική διάγνωση

Αρκετά πιθανή διάγνωση

Τεκμηρίωση HLA χιμαιρισμού ΑΛΛΑ ύπαρξη άλλων πιθανών αιτιών (μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων ή μυελού των οστών ή άλλες αιτίες)

Λιγότερο πιθανή διάγνωση

Απουσία HLA χιμαιρισμού ή μη αναζήτησης της ύπαρξης του Ή ύπαρξη άλλων εναλλακτικών αιτιών που είναι πιο πιθανές από τη διάγνωση TA-GvHD (μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου ή άλλη αιτιολογία)

Αμφίβολη διάγνωση

Η κλινικοεργαστηριακή εικόνα συνηγορεί κυρίως υπέρ μίας άλλης αιτίας, αλλά το ενδεχόμενο της ενοχοποίησης της μετάγγισης δεν μπορεί να αποκλειστεί

Η διάγνωση του TA-GvHD αποκλείεται

Υπάρχουν στοιχεία που τεκμηριώνουν χωρίς αμφιβολία άλλη αιτιολογία πέραν του TA-GvHD

ομάδες. Το φρέσκο αίμα (<3 ημερών) έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί TA-GvHD συχνότερα από το αίμα που έχει αποθηκευτεί για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (>7 ημερών), πιθανώς λόγω μειωμένης βιωσιμότητας των λεμφοκυττάρων μετά από αποθήκευση στους 4ο C.

Οι μέθοδοι πρόληψης του GvHD περιλαμβάνουν την ακτινοβόληση των παραγώγων αίματος, τη λευκαφαίρεση και τις τεχνικές αδρανοποίησης παθογόνων, με την ακτινοβόληση να αποτελεί το βασικό άξονα πρόληψης. Οι δόσεις γενικά κυμαίνονται από 15 έως 50 Gy καθώς σε αυτό το εύρος ακτινοβολίας αναστέλλεται ο πολλαπλασιασμός των λεμφοκυττάρων. Η AABB (American Association of Blood Banks) συνιστά μια δόση 25 Gy στο κεντρικό τμήμα του ασκού του παραγώγου αίματος, χωρίς κανένα τμήμα του ασκού να λαμβάνει λιγότερο από 15 Gy. Η ακτινοβόληση με ακτίνες X είναι μια εναλλακτική λύση έναντι της ακτινοβολίας γ.

Όμως είναι εξαιρετικά σημαντικό να αναγνωρίζονται οι ασθενείς που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν TA-GvHD. Έχουν προταθεί οδηγίες-συστάσεις για τους ασθενείς που χρήζουν μετάγγισης με ακτινοβολημένα παράγωγα αίματος από διάφορες εταιρείες μεταγγισιοθεραπείας (Πίνακας 3)⁵⁻⁸. Ωστόσο,

στη μοναδική αναδρομική μελέτη που αφορά ασθενείς με TA-GvHD, μόλις το 49% των ασθενών συμπεριλαμβάνονταν στις ευπαθείς ομάδες με σύσταση για μετάγγιση με ακτινοβολημένο αίμα επισημαίνοντας τη δυσκολία στον εντοπισμό ασθενών με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης TA-GvHD, ενδεχομένως στα πλαίσια ελλιπούς κατανόησης όλων των πτυχών της παθογένεσης της νόσου και προσδιορισμού επιπλέον παραγόντων κινδύνου⁴.

Οι μέθοδοι αδρανοποίησης παθογόνων (PI-pathogen inactivation), αρχικά σχεδιάστηκαν με στόχο την εξάλειψη της βακτηριακής επιμόλυνσης. Οι τεχνικές PI περιλαμβάνουν την έκθεση των παραγώγων αίματος σε υπεριώδες φως μετά την έγχυση ενός χημικού παράγοντα φωτοενεργοποίησης, όπως είναι η ριβοφλαβίνη ή μια ένωση με βάση το ψωραλένιο οδηγώντας σε αδρανοποίηση των νουκλεϊκών οξέων. Αυτές οι ουσίες έχει φανεί in vitro και in vivo (σε μοντέλο ποντικού) ότι μειώνουν ή εξαλείφουν τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων, που είναι στοιχείο –κλειδί- στην εμφάνιση του TA-GvHD. Σε αντίθεση με την ακτινοβόληση, η τεχνική απενεργοποίησης παθογόνων έχει επίσης το πλεονέκτημα ότι εμποδίζει την αντιγονοπαρουσίαση καθώς και την αλληλένδετη

Πίνακας 3. Σύγκριση των συστάσεων για την ακτινοβολήση παραγώγων αίματος στις ΗΠΑ⁵, το Ηνωμένο Βασίλειο^{6,7} και την Ιαπωνία⁸.

Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής	Ηνωμένο Βασίλειο	Ιαπωνία
Απαιτείται ακτινοβολήση παραγώγων αίματος		
1. Παράγωγο αίματος από συγγενή	1. Παράγωγο αίματος από συγγενή	1. Παράγωγο αίματος από συγγενή
2. HLA-συμβατά παράγωγα αίματος	2. HLA-συμβατά παράγωγα αίματος	2. HLA-συμβατά παράγωγα αίματος
3. Ενδομήτριες μεταγγίσεις αίματος	3. Ενδομήτριες μεταγγίσεις αίματος	3. Ενδομήτριες μεταγγίσεις αίματος και μεταγγίσεις σε νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης
4. Αφαιμαξομετάγγιση νεογνών	4. Αφαιμαξομετάγγιση νεογνών	4. Αφαιμαξομετάγγιση νεογνών
5. Συγγενή ελλείμματα T κυτταρικής ανοσίας (πρωτοπαθής ανοσοανεπάρκεια T λεμφοκυττάρων)	5. Συγγενή ελλείμματα T κυτταρικής ανοσίας (πρωτοπαθής ανοσοανεπάρκεια T λεμφοκυττάρων)	5. Συγγενή ελλείμματα T κυτταρικής ανοσίας (πρωτοπαθής ανοσοανεπάρκεια T λεμφοκυττάρων)
	6. Όλα τα παράγωγα λευκοκυττάρων	
6. Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αλλογενή μεταμόσχευση BMT ή PBSC	7. Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αλλογενή μεταμόσχευση BMT ή PBSC	6. Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αλλογενή μεταμόσχευση BMT ή PBSC
7. Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αυτόλογη μεταμόσχευση BMT ή PBSC	8. Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αυτόλογη μεταμόσχευση BMT ή PBSC τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	7. Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αυτόλογη μεταμόσχευση BMT ή PBSC
8. Ασθενείς με νόσο Hodgkin	9. Ασθενείς με νόσο Hodgkin	
9. Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με fludarabine ή άλλο ανάλογο πουρίνης	10. Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με fludarabine ή άλλο ανάλογο πουρίνης	
		8. Οποιαδήποτε RBC ηλικίας ≤ 3 ημερών
		9. Κατεψυγμένα / αποψυγμένα RBCs και φρέσκο πλάσμα όταν χορηγούνται σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο
		10. Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε καρδιαγγειακή επέμβαση
		11. Ογκολογικοί ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση
		12. Ασθενείς μετά από μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων
		13. Ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών
		14. Μαζική απώλεια αίματος ή σοβαρό τραύμα
		15. Εξετάστε την πιθανότητα ακτινοβολήσης παραγώγων αίματος σε ασθενείς με λεμφώματα, λευχαιμίες, άλλες αιματολογικές κακοήθειες και όγκους συμπαγών οργάνων που υποβάλλονται σε υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας ή ακτινοβολία

HLA: ανθρώπινο λευκοκυτταρικό αντιγόνο, BMT: μεταμόσχευση μυελού των οστών, PBSC: αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα περιφερικού αίματος, RBC ερυθρά αιμοσφαίρια.

παραγωγή κυτοκινών(π.χ. IL-1, IL-2 και TNFα). [9-10]
Συνοπτικά, η πρόληψη παραμένει το κλειδί για τη μείωση της επίπτωσης του TA-GvHD μίας σπάνιας απώτερης επιπλοκής της μετάγγισης με εξαιρετικά

υψηλή θνησιμότητα. Η χορήγηση ακτινοβολημένων παραγώγων αίματος σε ευπαθείς ασθενείς υπήρξε ο βασικός πυλώνας για την πρόληψη της νόσου. Οι τεχνικές αδρανοποίησης παθογόνου, με ή χωρίς καθο-

Πίνακας 3. Σύγκριση των συστάσεων για την ακτινοβόληση παραγώγων αίματος στις ΗΠΑ⁵, το Ηνωμένο Βασίλειο^{6,7} και την Ιαπωνία⁸ (συνέχεια).

Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής	Ηνωμένο Βασίλειο	Ιαπωνία
Δεν συνιστάται ακτινοβόληση παραγώγων αίματος		
1. Φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα	1. Φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα	1. Φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα
2. Κατεψυγμένα / αποψυγμένα RBCs	2. Κατεψυγμένα / αποψυγμένα RBCs	
3. Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε καρδιαγγειακή επέμβαση	3. Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε καρδιαγγειακή επέμβαση	
4. Ασθενείς με συμπαγείς όγκους	4. Ασθενείς με συμπαγείς όγκους	
5. Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων	5. Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων	

HLA: ανθρώπινο λευκοκυτταρικό αντιγόνο, BMT: μεταμόσχευση μυελού των οστών, PBSC: αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα περιφερικού αίματος, RBC: ερυθρά αιμοσφαίρια.

λική λευκαφαίρεση, μπορεί μελλοντικά να εξαλείψουν την ανάγκη ταυτοποίησης ασθενών που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης TA-GvHD.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Utter GH, Reed WF, Lee TH, Busch MP. Transfusion associated microchimerism. *VoxSang* 2007;93:188-195
- D. M. Dwyre and P. V. Holland. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Vox Sang* 2008;95:85-93
- Komanduri KV, Couriel D, Champlin RE. Graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: evolving concepts and novel therapies including photopheresis *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:1-6
- Kopolovic I, Ostro J, Tsubota H, Lin Y, Cserti-Gazdewich CM, Messner HA et al. A systematic review of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Blood* 2015;126:406-14
- AABB: Standards for Blood Banks and Transfusion Services, 24th edn. Bethesda, 2006
- Schroeder ML. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2002;117:275-87
- Treleaven J, Gennery A, Marsh J, Norfolk D, Page L, Parker A, et al. Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion taskforce. *Br J Haematol* 2011;152:35-51.
- Asai T, Inaba S, Ohto H, Osada K, Suzuki G, Takahashi K et al. Guidelines for irradiation of blood and blood components to prevent post-transfusion graft-vs.-host disease in Japan. *Transfus Med* 2000;10:315-20
- Castro G, Merkel PA, Giclas HE, Gibula A, Andersen GE, Corash LM et al. Amotosalen/UVA treatment inactivates T cells more effectively than the recommended gamma dose for prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfusion* 2018;58:1506-15
- Fast LD, DiLeone G, Li J, Goodrich R. Functional inactivation of white blood cells by Mirasol treatment. *Transfusion* 2006;46:642-648

Αναδιοργάνωση του εθνικού συστήματος αιμοδοσίας. Πού είμαστε και πού στοχεύουμε

ΧΑΡΙΣ ΜΑΤΣΟΥΚΑ

Αιματολόγος, Πρόεδρος Ε.ΚΕ.Α.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αιμοδοσία αποτελεί δομικό λίθο των Συστημάτων Υγείας, απαραίτητο για τη λειτουργία τους. Οι αυξανόμενες απαιτήσεις ασφάλειας και ποιότητας στη μετάγγιση, αλλά και η χρήση εξειδικευμένης τεχνολογίας στον έλεγχο και την παραγωγή ειδικών παραγώγων αίματος, οδήγησε στην εκ βάθρων αναδιοργάνωση της αιμοδοσίας σε ένα συγκεντροποιημένο σύστημα, με βασική αλλαγή το **διαχωρισμό της Αιμοδοσίας από τη Μετάγγιση**. Εγκαταλείφθηκε το παλαιό μοντέλο, όπου κάθε αιμοδοσία φρόντιζε για τη μετάγγιση των ασθενών του νοσοκομείου της και για τα αποθέματά της και σχεδιάστηκαν τα **Κέντρα Αίματος** με αρμοδιότητα τη συλλογή, έλεγχο, επεξεργασία και διανομή του αίματος και παραγώγων του με ένα πρότυπο «εργοστασιακής λειτουργίας». Ήδη από το 2000 η Ευρωπαϊκή Ένωση προχώρησε σε αναδιάρθρωση του Συστήματος Αιμοδοσίας με στόχο την εξασφάλιση συγκρίσιμης ποιότητας και ασφάλειας αίματος και συστατικών του, σε όλη την αλυσίδα μετάγγισης, σε όλα τα κράτη μέλη.

Οι Ευρωπαϊκές Οδηγίες θεσπίζουν τις Αρμόδιες Αρχές για το αίμα, τα Κέντρα αίματος και τις Νοσοκομειακές Υπηρεσίες Αιμοδοσίας⁽¹⁻⁴⁾ και γίνεται ενσωμάτωσή τους στην Εθνική Νομοθεσία⁽⁵⁻⁷⁾.

Έτσι θεσπίστηκαν :

- **Το Εθνικό Κέντρο Αιμοδοσίας (Ε.ΚΕ.Α):** Αρμόδια Αρχή για τον συντονισμό, έλεγχο, αδειοδότηση, εποπτεία των υπηρεσιών αιμοδοσίας. Κύρια αποστολή του ο συντονισμός της εξεύρεσης και συλλογής αίματος, ο έλεγχος της αποθεματοποίησης,

κατεργασίας και διακίνησης αυτού. Στη χώρα μας θεσμοθετήθηκε ως ΝΠΔΔ εποπτευόμενο από το Υπουργείο Υγείας.

- **Τα Κέντρα Αίματος (ΚΑ):** Κύρια αρμοδιότητα η διενέργεια αιμοληψιών, η επεξεργασία, έλεγχος και διακίνηση των μονάδων αίματος, χωρίς καμία αρμοδιότητα για τους νοσηλευόμενους ασθενείς
- **Οι Νοσοκομειακές Υπηρεσίες Αιμοδοσίας (ΝΥΑ):** Νοσοκομειακές μονάδες που συνεργάζονται με τα Κέντρα. Κύρια αρμοδιότητα τους η συντήρηση αίματος και παραγώγων και η ασφαλής και ορθή μετάγγισή τους στον ασθενή, αλλά και η πραγματοποίηση αιμοληψιών.

Ωστόσο, μέχρι σήμερα η δομή και η λειτουργία της αιμοδοσίας στη χώρα μας είναι πλήρως αποκεντρωμένη και δεν ακολουθεί την ευρωπαϊκή ούτε την εθνική νομοθεσία. Υπάρχει ένα μικτό μοντέλο όπου οι πλείστες ΝΥΑ συνεχίζουν να λειτουργούν ως αυτόνομες δομές.

Τί έχει γίνει από το 2005 μέχρι σήμερα

- Συγκεντροποίηση του Μοριακού ελέγχου με NAT από το 2013 σε 4 Κέντρα (ΕΚΕΑ, ΑΧΕΠΑ, ΡΙΟ, ΒΕΝΙΖΕΛΕΙΟ). Η συγκεντροποίηση έγινε κυρίως με γεωγραφικό κριτήριο, παρά με τον αριθμό ελεγχόμενων δειγμάτων ανά Κέντρο. Το Κ.Α. του ΕΚΕΑ ελέγχει δείγματα από 43 ΝΥΑ (300.000 μον), του ΑΧΕΠΑ από 29 ΝΥΑ (120.000μον), του Ρίο από 15 ΝΥΑ (60.000μον) και του Βενιζελείου από 5 ΝΥΑ (30.000μον). Τα Κ.Α., πλην του ΕΚΕΑ, βρίσκονται εντός Νοσοκομείων και συλλειτουργούν

με τις εκεί ΝΥΑ.

- Έναρξη κατασκευής του Εθνικού Μητρώου Αιμοδοτών το 2013, ολοκληρώθηκε το 2016.
- Ενεργοποίηση του Ε.ΚΕ.Α. στο ρόλο της Αρμόδιας Αρχής για το σχεδιασμό, εποπτεία και συντονισμό του Εθνικού Συστήματος Αιμοδοσίας, 2015.
- Ο Ορολογικός έλεγχος συγκεντροποιήθηκε στα ίδια 4 Κέντρα τον Ιούλιο 2017.
- Δρομολόγηση του ενιαίου Πληροφοριακού Συστήματος της Αιμοδοσίας από 2016.
- Διενέργεια κοινών εξορμήσεων αιμοληψιών με συνεργασία προσωπικού των ΝΥΑ και συγκέντρωση αίματος στο Ε.ΚΕ.Α., κυρίως στην Αττική από το 2016.
- Ενεργές δραστηριότητες προσέλευσης εθελοντών αιμοδοτών από 2015 μέχρι σήμερα, με εθνικές καμπάνιες και μηνύματα, δράσεις με σχολεία (γίνονται από 2017) και ανάληψη της διοργάνωσης της Παγκόσμιας Ημέρας Εθελοντή Αιμοδότη του Π.Ο.Υ. για το 2018 από την Ελλάδα.

Ποιές παθογένειες πρέπει να διορθωθούν;

Τρεχόντως η συλλογή και η επεξεργασία του αίματος γίνεται σε όλες τις ΝΥΑ, με αποτέλεσμα δύσκολα ελεγχόμενη ποσότητα και ποιότητα προϊόντος και υψηλό κόστος. Το ιδιαίτερα αυξημένο κόστος παραγωγής της μονάδας αίματος, μακράν από το έτσι και αλλιώς υψηλό κόστος που έχουν άλλες χώρες, ανέρχεται σύμφωνα με παλαιότερες μελέτες περίπου στα 340 ευρώ⁸.

Δεν εξασφαλίζεται ισοδύναμο επίπεδο ασφάλειας και ποιότητας των παραγόμενων συστατικών του αίματος μεταξύ των υπηρεσιών αιμοδοσίας της χώρας.

Υπάρχει «πλασματική» έλλειψη αίματος, λόγω απουσίας κεντρικής συλλογής, συντονισμού και κεντρικού ελέγχου αποθεμάτων. Ο αριθμός των μονάδων που συλλέγουμε ετησίως σύμφωνα με όλους τους αλγορίθμους του ΠΟΥ εξασφαλίζει αυτάρκεια. Με στοιχεία του 2017 έχουμε την ψηλότερη διεθνώς συλλογή μονάδων αίματος ανά πληθυσμό (58.8/1000 κατοίκους με μέσο ευρωπαϊκό 34/1000 κατοίκους).

Έχουμε ελλιπή αξιοποίηση όλων των συλλεγόμενων μονάδων ολικού αίματος προς παρασκευή προϊόντων αίματος (πλάσμα και αιμοπετάλια) αφού βασικό κριτήριο για την παραγωγή του αίματος αποτελούν οι τοπικές ανάγκες και διαθεσιμότητα προσωπικού και εξοπλισμού και όχι οι ανάγκες της χώρας. Από τις συλλεγόμενες μονάδες αίματος, μόνο το 35% χρησιμοποιούνται για παρασκευή αιμοπεταλιών. Ταυτόχρονα πραγματοποιούνται περίπου 20.000 αιμοπεταλιαφαιρέσεις με υψηλό κόστος (~6 εκ €/έτος).

Επίσης κοστοβόρα είναι η παρασκευή ειδικών προϊόντων αίματος (πχ λευκαφαιρεμένα ερυθρά) από μικρής δυναμικότητας ΝΥΑ.

Η συγκεντροποίηση της συλλογής και η κεντρική παραγωγή στα Κ.Α. εκτιμάται ότι θα αποφέρει συνολική εξοικονόμηση 10 εκ ετησίως, με ταυτόχρονη παραγωγή υψηλότερης ποιότητας, πιστοποιημένων προϊόντων και με εξοικονόμηση ανθρώπινων πόρων.

Τα αναδυόμενα παθογόνα (ελονοσία, ηπατίτιδα Ε, ίος Ζίκα) και οι αυξανόμενες προϋποθέσεις ασφάλειας του αίματος θα συνεχίσουν να απασχολούν, να κοστίζουν και να αποτελούν δύσκολο πρόβλημα για μη οργανωμένα συστήματα αίματος που δεν έχουν τη δυνατότητα προσαρμογής σε νέες απαιτήσεις ελέγχων, παραγωγής και υποδομών (ειδικά παράγωγα: λευκαφαιρεμένα, ακτινοβολημένα, με αδρανοποίηση παθογόνων).

Δεν θα πρέπει επίσης να μας διαφεύγει, ότι είμαστε η πρώτη χώρα της Ευρώπης στην κατανάλωση αίματος (58.6/1000 κατοίκους).

Ως εκ τούτου είναι ανάγκη του χθες η αναδιοργάνωση της Αιμοδοσίας της χώρας

Τί πρέπει να κάνουμε;

1. Εφαρμογή του ν. 3402/2005 με απόδοση πλήρως στο ΕΚΕΑ του θεσμικού του ρόλου: σχεδιασμός, συντονισμός, εποπτεία του Εθνικού Συστήματος Αίματος.
2. Ολοκλήρωση του Ενιαίου Πληροφοριακού Συστήματος της Αιμοδοσίας.
3. Καθορισμός ολιγάριθμων Κέντρων Αίματος με δραστηριότητες προσέλευσης, συλλογής, ελέγχου, επεξεργασίας, διανομής αίματος στις ΝΥΑ σύμφωνα με τις ανάγκες τους. Στη χώρα μας εκτιμάται ότι επαρκούν 2 Κέντρα:
 - 1 στην Αθήνα στο ΕΚΕΑ (ΚΕΑΝΕ Κέντρο Αίματος Νότιας Ελλάδας : Αττική, Στερεά, Πελοπόννησο, νησιά, Κρήτη)
 - 1 στη Θεσσαλονίκη (ΚΕΑΒΕ Κέντρο Αίματος Βόρειας Ελλάδας : Μακεδονία, Θράκη, Ήπειρο, Θεσσαλία).
 Έχει παραχωρηθεί έκταση 7.500m² από το Δήμο Δέλτα Θεσσαλονίκης για την ανέγερση του ΚΕΑΒΕ.
4. Κεντρικός σχεδιασμός συλλογής αίματος, με πρόγραμμα εξορμήσεων σχεδιασμένο από τα Κέντρα με γνώμονα τις ανάγκες της χώρας, σε σταθερά σημεία (εκτός νοσοκομείων) και με κινητά συνεργεία.
5. Στην Αττική ήδη προετοιμάζονται 4 Σταθερές αίθουσες αιμοληψιών σε σημεία εύκολης πρόσβασης.
6. Πρόγραμμα πρόβλεψης των αναγκών των Νοσοκομείων σε αίμα και παράγωγα και κάλυψή τους

- (Forecasting + Replenishment) με διανομή από τα 2 Κέντρα + 5 ΝΥΑ αυξημένων αρμοδιοτήτων. Θα λειτουργήσει πιλοτικά στην Αττική μέσα στο 2018.
7. «Συνεργεία εξορμήσεων» με σταθερό εκπαιδευμένο προσωπικό, ώστε να υπάρχουν ενιαία κριτήρια απόρριψης, φιλικότερη συμπεριφορά στο δότη, μεγαλύτερος επαγγελματισμός.
 8. Έλεγχος Μοριακός + Ορολογικός + Ομάδων αιμοδοτών μόνο στα Κέντρα Αίματος.
 9. Επεξεργασία αίματος (παραγωγή):
 - Στα 2 Κέντρα Αίματος με αυτοματοποιημένο σύστημα (εξοπλισμός)
 - Σε 5 ΝΥΑ αυξημένων αρμοδιοτήτων που θα διατηρούν συλλογή αίματος και παραγωγή : Αλεξανδρούπολη, Γιάννενα, Λάρισα, Ρίο, Ηράκλειο. Υπολογίζεται ότι παρσκευή αιμοπεταλίων με αυτόματο σύστημα ασκών, από 150.000 μονάδες ολικού αίματος (100.000 στην Αττική και 50.000 στη Θεσσαλονίκη) μπορεί να μειώσει δραστικά τις αιμοπεταλιαφαιρέσεις από έναν δότη, ενώ συγχρόνως 150.000 λευκαφαιρέμένα ερυθρά θα διατίθενται για μεταγγίσεις ειδικών ομάδων ασθενών.
 10. Συλλογή - Μεταφορά – Διανομή αίματος / παραγών και δειγμάτων ελέγχου από τα ΚΑ με δικό τους στόλο οχημάτων εξοπλισμένων με φορητές καρέκλες, ζυγούς αίματος και αιμοσφαιρίνομετρα.
 11. Λειτουργία οργανωμένου εργαστηρίου αναφοράς ανοσοαιματολογικού ελέγχου, για τη διερεύνηση και ταυτοποίηση δύσκολων ερυθροκυτταρικών αντισωμάτων και σπανίων ομάδων.
 12. Ενεργοποίηση των Επιτροπών Μεταγγίσεων που επανασυστήθηκαν με την Υ.Α. Α3β/86513/2016, 9/3/2017 και εφαρμογή Διαχείρισης Αίματος Αιμοθεραπείας Ασθενούς (Patient Blood Management).
 13. Εκπόνηση εκπαιδευτικών διαδραστικών προγραμμάτων από το ΕΚΕΑ για σχολεία και στοχευμένες πληθυσμιακές ομάδες (στρατό, νέους, γυναίκες).
 14. Εκπαιδευτικά προγράμματα από το ΕΚΕΑ για τη

συνεχιζόμενη εκπαίδευση του προσωπικού της Αιμοδοσίας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **ΟΔΗΓΙΑ 2002/98/ΕΚ** της 27ης Ιανουαρίου 2003 για τη θέσπιση προτύπων ποιότητας και ασφάλειας για τη συλλογή, τον έλεγχο, την επεξεργασία, την αποθήκευση και τη διανομή ανθρωπίνου αίματος και συστατικών του αίματος.
2. **ΟΔΗΓΙΑ 2004/33/ΕΚ** της 22ας Μαρτίου 2004 για την εφαρμογή της οδηγίας 2002/98/ΕΚ όσον αφορά ορισμένες τεχνικές απαιτήσεις για το αίμα και τα συστατικά του αίματος
3. **ΟΔΗΓΙΑ 2005/61/ΕΚ** της 30ής Σεπτεμβρίου 2005 όσον αφορά τις απαιτήσεις ιχνηλασιμότητας (ανιχνευσιμότητας) και την κοινοποίηση σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων και συμβαμάτων
4. **ΟΔΗΓΙΑ 2005/62/ΕΚ** της 30ής Σεπτεμβρίου 2005 σχετικά με τη θέσπιση κοινοτικών προτύπων και προδιαγραφών για ένα σύστημα ποιότητας στα κέντρα αιμοδοσίας
5. **Ν.3402/ΦΕΚ 258/2005** Αναδιοργάνωση του συστήματος Αιμοδοσίας και λοιπές διατάξεις
6. **Π.Δ 138/ΦΕΚ 195/2005** Εναρμόνιση της ελληνικής νομοθεσίας ως προς την οδηγία 2004/33ΕΚ της Επιτροπής της 22ας Μαρτίου 2004 για την εφαρμογή της οδηγίας 2002/98ΕΚ της ευρωπαϊκής Επιτροπής και του Συμβουλίου «ορισμένες τεχνικές απαιτήσεις για το αίμα και τα συστατικά του αίματος»
7. **Π.Δ 25/ΦΕΚ 50/2008** Εναρμόνιση της ελληνικής νομοθεσίας ως προς την οδηγία 2005/61ΕΚ της 30ής Σεπτεμβρίου 2005 για την εφαρμογή της οδηγίας 2002/98ΕΚ της ευρωπαϊκής Επιτροπής και του Συμβουλίου, όσον αφορά τις απαιτήσεις ιχνηλασιμότητας (ανιχνευσιμότητας) και την κοινοποίηση σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων και συμβάντων (EEL 256/1.10.2005) και προς την οδηγία 2005/62/ΕΚ της 30ής Σεπτεμβρίου 2005 σχετικά με τη θέσπιση κοινοτικών προτύπων και προδιαγραφών για ένα σύστημα ποιότητας στα κέντρα αιμοδοσίας (EEL 256/1.10.2005).
8. **Kanavos P, Yfantopoulos J, Vantoros C, Politis C.** “The economics of blood: gift of life or a commodity”, Int J Technol Assess Health Care, Summer 22, 338-43, 2006.

Θρομβοεμβολική νόσος σε ασθενή με αιματολογική κακοήθεια- χειρισμός αντιπηκτικής αγωγής

ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΠΑΠΑΔΑΚΗΣ¹, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΑΡΑΒΑΛΑΚΗΣ²

¹Αιματολόγος, Επιμελητής, Αιματολογικό Τμήμα - Μονάδα Αιμόστασης, Γ.Ν. "Γ. Παπαγεωργίου", Θεσσαλονίκη ²Αιματολόγος, Επιμελητής, Αιματολογική Κλινική - Μ.Μ.Μ.Ο., Γ.Ν. "Γ. Παπανικολάου", Θεσσαλονίκη

Η φλεβική θρομβοεμβολή(ΦΘΕ)-εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και πνευμονική εμβολή- αποτελεί συχνή επιπλοκή των ασθενών με καρκίνο και το 2^ο αίτιο άμεσης ή έμμεσης θνησιμότητας μετά την πρόοδο της νόσου στους ασθενείς αυτούς. Οι ασθενείς με καρκίνο παρουσιάζουν 4–6πλάσιο κίνδυνο για ΦΘΕ και η γενική επίπτωση της φλεβοθρόμβωσης στους καρκινοπαθείς εκτιμάται στο 15%, ενώ ανέρχεται στο 50% των ασθενών με μεταστατική νόσο. Ο κίνδυνος ΦΘΕ στις αιματολογικές κακοήθειες (σχετικά-Πίνακας 1 *επίπτωση της ΦΘΕ στους Αιματολογικούς ασθενείς*), καίτοι υπήρχε η πεποίθηση ότι δεν ήταν ιδιαίτερα σημαντικός, σε πρόσφατες μελέτες διαφάνηκε ότι είναι τουλάχιστον ίσος με τον κίνδυνο ΦΘΕ στους ασθενείς με συμπαγείς κακοήθειες. Ιδιαίτερα σε μελέτη 65.000 ασθενών με καρκίνο και ουδετεροπενία¹ βρέθηκε ότι το 1/3 από τους 5000 ασθενείς που παρουσίασαν ΦΘΕ, έπασχε από αιματολογικές κακοήθειες.

Φαίνεται ότι η υποεκτίμηση του κινδύνου της ΦΘΕ στους Αιματολογικούς ασθενείς οφείλεται στη σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα εξαιτίας άλλων

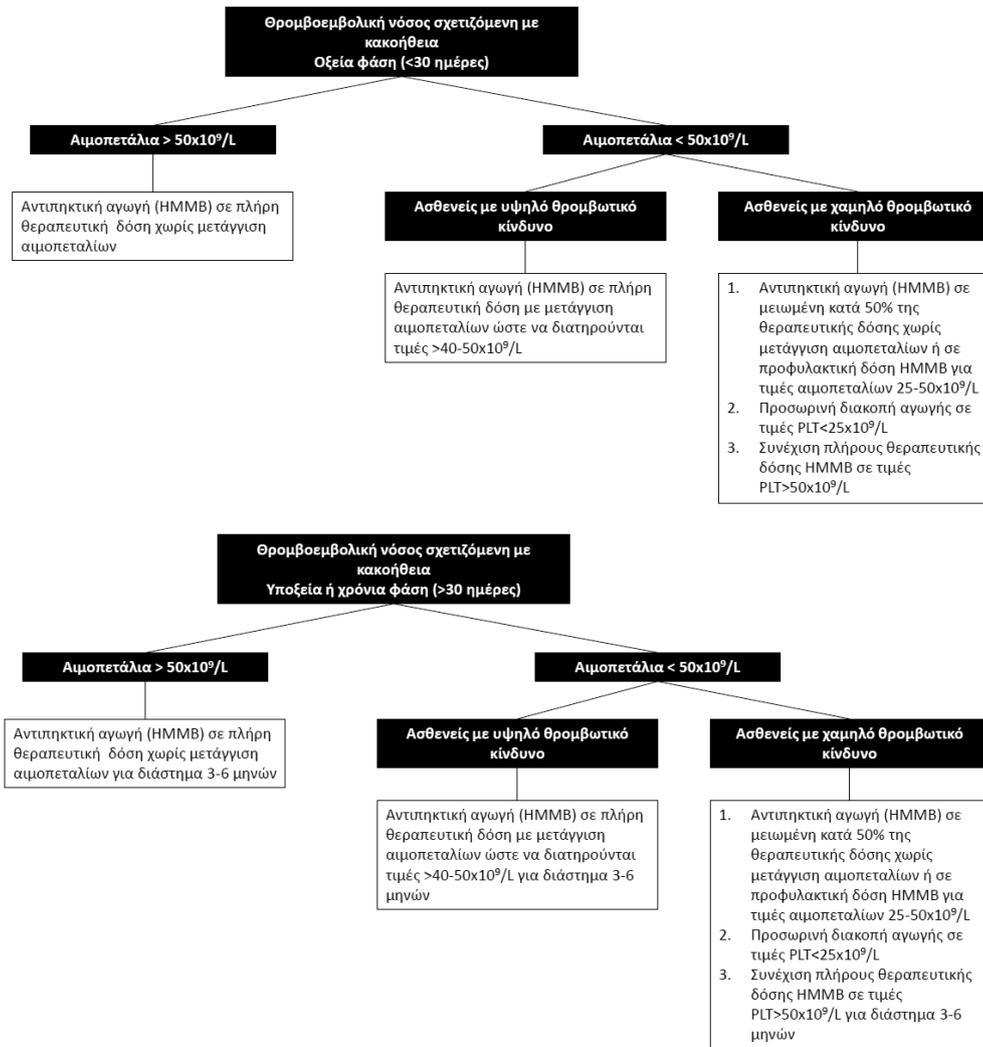
επιπλοκών, όπως οι λοιμώξεις και η αιμορραγία. Πέρα από τους ατομικούς προδιαθεσικούς παράγοντες αλλά και την προθρομβωτική επίδραση καθαυτής της Αιματολογικής κακοήθειας, η χημειοθεραπεία, οι ερυθροποιητικοί παράγοντες, οι υψηλές δόσεις κορτικοειδών αλλά και οι ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες αυξάνουν περαιτέρω τον κίνδυνο για θρόμβωση στους Αιματολογικούς ασθενείς.

Η απουσία προοπτικών μελετών ή στοιχειοθετημένων επιστημονικά οδηγιών για την αντιμετώπιση της ΦΘΕ στους Αιματολογικούς ασθενείς, οδηγεί τους Αιματολόγους να προσφεύγουν στις σχετικές οδηγίες που αφορούν στους ασθενείς με συμπαγείς όγκους. Έτσι προκρίνεται η χρήση ΗΜΜΒ σε ασθενείς με θρόμβωση και αιματολογική κακοήθεια για τουλάχιστον 6 μήνες. Τα τελευταία χρόνια η αντιθρομβωτική φαρέτρα έχει ενισχυθεί με την εισαγωγή των άμεσων από του στόματος αντιπηκτικών (DOACs). Μεγάλες μελέτες σχετικά με τη χρήση των DOACs σε ασθενείς με ΦΘΕ και καρκίνο, ΗΟΚUSAΙ-Cancer (Edoxaban), Select-D (Rivaroxaban) παρουσίασαν

Πίνακας 1^{2,3}. Επίπτωση της ΦΘΕ στις Αιματολογικές Κακοήθειες

Οξεία Λευχαιμία	2-12% (μέχρι και 28,5% στην ΟΠΛ)
Μυελουπερπλαστικά νεοπλάσματα	3-14%
Λεμφώματα	1.5-10,6% (μέχρι και 59% στα λεμφώματα ΚΝΣ)
Πολλαπλό μύελωμα	2.9-9,9%
Αλλογενής ΜΜΟ	4.6-5.7%

Αλγόριθμος χειρισμού αντιπηκτικής αγωγής σε Αιματολογικό ασθενή με ΦΘΕ και θρομβοπενία



ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

Ιδιαίτερες προκλήσεις στην αντιμετώπιση Αιματολογικών ασθενών με ΦΘΕ παρουσιάζονται:

- Στους ασθενείς με Μυελοπαρωγαγά Νεοπλασμάτα και φλεβική θρόμβωση
- Στους Αιματολογικούς ασθενείς με θρόμβωση κεντρικού φλεβικού καθετήρα (ΚΦΚ)
- Στους ασθενείς με μέτρια-σοβαρή θρομβοπενία και ΦΘΕ.

Αντιμετώπιση της ΦΘΕ στον αιματολογικό ασθενή

Η ΦΘΕ στους ασθενείς με καρκίνο σχετίζεται με σημαντικές επιπλοκές όπως η αιμορραγία (12% ετή-

σιος κίνδυνος) αλλά και η υποτροπή της θρόμβωσης (21% ετήσιος κίνδυνος). Η αντιμετώπιση της ΦΘΕ στον Αιματολογικό ασθενή γίνεται ακολουθώντας, ελλείψει ειδικών οδηγιών, τις οδηγίες που έχουν εκδοθεί για τους ασθενείς με συμπαγή κακοήθεια και θρόμβωση. (Πίνακας 2). Αξίζει να αναφερθεί ότι η αιμορραγική διάθεση των αιματολογικών ασθενών, που επιτείνεται όταν λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή, είναι σύνθετη στη φύση της και δεν εξηγείται μόνο από την ύπαρξη της θρομβοπενίας. Παλαιότερα η ΦΘΕ στον καρκίνο αντιμετωπιζόταν με χορήγηση αντιβιταμινών Κ (ΑΒΚ), αλλά μετά τις μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες CLOT (Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism

Πίνακας 2.

	Αρχική θεραπεία ΦΘΕ (περίοδος 10 ημερών)	Περίοδος πρώιμης συντήρησης (10 ημέρες έως 3μήνες) και μακροχρόνιας συντήρησης (πέρα των 3 μηνών)	Θεραπεία υποτροπής ΦΘΕ σε ογκολογικούς ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή	Θεραπεία θρόμβωσης σχετιζόμενης με ΚΦΚ
International Clinical Practice Guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer Lancet Oncol 2016; 17: e452–66	<ol style="list-style-type: none"> 1. Συνιστάται ΗΜΜΒ (grade 1B) σε σχήμα μίας ημερήσιας δόσης 2. Fondaparinux ή ΜΚΗ μπορεί να χρησιμοποιηθεί (grade 2D) 3. Θρομβόλυση ενδείκνυται σε εξατομικευμένες περιπτώσεις 4. Φίλτρο κάτω κοίλης φλέβας ενδείκνυται σε επαναλαμβανόμενη ΠΕ υπό βέλπιστα θεραπεία ή επί αντένδειξης αντιθρομβωτικής αγωγής 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Προτιμάται ΗΜΜΒ έναντι των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ (grade 1A) 2. Η διάρκεια της θεραπείας με ΗΜΜΒ πρέπει να είναι τουλάχιστον 3 μήνες 3. DOACS μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία ασθενών με σταθερό καρκίνο που δεν λαμβάνουν θεραπεία και στις περιπτώσεις όπου οι ανταγωνιστές βιταμίνης Κ είναι αποδεκτά αλλά όχι διαθέσιμη λύση 4. Μετά από 3-6 μήνες η διακοπή της αντιθρομβωτικής αγωγής εξατομικεύεται 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Αύξηση δοσολογικού σχήματος ΗΜΜΒ κατά 20-25% 2. Σε ασθενείς υπό VKA αλλαγή σε ΗΜΜΒ 3. Τοποθέτηση φίλτρου κάτω κοίλης φλέβας και συνέχιση αντιπηκτικής αγωγής εκτός εάν αντενδείκνυται 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Συνιστάται αντιπηκτική αγωγή με ΗΜΜΒ για τουλάχιστον 3 μήνες 2. Ο ΚΦΚ διατηρείται εάν παραμένει πλήρως λειτουργικός, μη επιμολυσμένος, καλά τοποθετημένος και αν υποχωρούν τα συμπτώματα

in Patients with Cancer-δαλτεπαρίνη vs ABK) και CATCH (Comparison of Acute Treatments in Cancer Haemostasis- Τινζαπαρίνη vs ABK), όπου φάνηκε η ανωτερότητα των ΗΜΜΒ έναντι των ΑΒΚ, οι ΗΜΜΒ αποτελούν την πρώτη επιλογή για την θεραπεία της ΦΘΕ στον καρκίνο και προτείνονται από τις περισσότερες διεθνείς οδηγίες (Πίνακας 2). Πρόσφατα οι μελέτες HOKUSAI-Cancer (Edoxaban vs Ενοξαπαρίνη), Select-D (Rivaroxaban vs Ενοξαπαρίνη), παρουσίασαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα καθιστώντας τα νεώτερα αντιπηκτικά εναλλακτική επιλογή για την θεραπεία της θρόμβωσης στον καρκίνο, χωρίς ωστόσο να έχουν εδραιωθεί ως κύρια θεραπευτική επιλογή.

Η ιδανική διάρκεια χορήγησης της αντιπηκτικής αγωγής δεν έχει διευκρινιστεί⁴ αλλά η βμηνη διάρκεια αποτελεί κοινή αποδοχή των περισσότερων οδηγιών. Κατόπιν, σε εξατομικευμένη βάση εκτιμώνται οι παράγοντες κινδύνου όπως η ενεργός ή μεταστατική νόσος, η συνέχιση της χημειοθεραπείας ή ορμονοθεραπείας, για τη παράταση της αγωγής.

Προκλήσεις στην αντιμετώπιση της φθε στους αιματολογικούς ασθενείς

Φλεβοθρόμβωση σε Ασθενείς με ΜΥΝ

Τα Μυελοπλασματώδη Νεοπλασμάτα χαρακτηρίζονται από τη συχνή εμφάνιση θρομβωτικών επεισοδίων που αποτελούν την κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας σε αυτή την κατηγορία ασθενών. Οι φλεβικές θρομβώσεις υστερούν σε συχνότητα των αρτηριακών με μια αναλογία 1:2. Η σπλαγγχική θρόμβωση και η φλεβοθρόμβωση του ΚΝΣ εμφανίζονται συχνότερα στους ασθενείς με ΜΥΝ⁵ σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, ωστόσο πιο συχνή και σε αυτούς τους ασθενείς⁶ είναι η εντόπιση σε συνήθεις θέσεις (ΕΒΘ και ή ΠΕ) η συχνότητα των οποίων κυμαίνεται μεταξύ 54-77% των ΦΘΕ. Ιδιαίτερα στην Αληθή Πολυκυτταραιμία, η ΦΘΕ έχει σχετιστεί⁶ με αύξηση της θνησιμότητας. Η αρχική αντιμετώπιση των ασθενών με ΜΥΝ και θρόμβωση δε διαφέρει σε σχέση με τους λοιπούς ασθενείς με κακοήθεια⁷, αλλά ερωτηματικά

Πίνακας 2. (συνέχεια)

	Περίοδος αρχικής (3 μήνες) και παρατεταμένης αντιπηκτικής αγωγής	Περίοδος μακροχρόνιας αντιπηκτικής αγωγής (πέρα των 6 μηνών)	
Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism J Thromb Thrombolysis (2016) 41:81–91	<p>1. Προτείνεται οι ασθενείς με ενεργό κακοήθεια και ΦΘΕ να θεραπεύονται με ΗΜΜΒ για τουλάχιστον 6 μήνες.</p> <p>2. Προτείνεται οι ογκολογικοί ασθενείς με τυχαία ανεύρεση ΕΦΘ ή ΠΕ να θεραπεύονται όπως και οι ασθενείς με συμπτωματική ΦΘΕ αντιστοίχως, με εξαίρεση την περίπτωση της απομονωμένης υποστηγματικής ΠΕ όπου οι αποφάσεις μπορούν να εξατομικεύονται. Παράλληλα προτείνεται οι θεραπευτικές αποφάσεις για ασθενείς με ασυμπτωματική σπλαγγχνική θρόμβωση να εξατομικεύονται.</p>	<p>1. Η αντιπηκτική αγωγή με ΗΜΜΒ σε ασθενείς με ΦΘΕ σχετιζόμενη με κακοήθεια πρέπει να χορηγείται για τουλάχιστον 6 μήνες ή να παρατείνεται επ' αόριστο αν συνεχίζεται η αντινεοπλασματική αγωγή ή η κακοήθεια παραμένει ενεργή.</p> <p>2. Σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου για επανεμφάνιση ΦΘΕ η αντιπηκτική αγωγή διακόπτεται στους 6 μήνες επί απουσίας ενεργού κακοήθειας με την προϋπόθεση ότι δεν χορηγείται αντινεοπλασματική θεραπεία.</p> <p>3. Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για νέο επεισόδιο ΦΘΕ προτείνεται η συνέχιση της αντιπηκτικής αγωγής αλλά με περιοδική επαναξιολόγηση των ενεχόμενων κινδύνων.</p>	<p>1. Προτείνεται σε ογκολογικούς ασθενείς με συμπτωματικό νέο επεισόδιο ΘΕΝ υπό θεραπευτική αγωγή με παράγοντα εκτός ΗΜΜΒ να περάσουν σε αγωγή με ΗΜΜΒ σε θεραπευτικές δόσεις εκτός εάν υπάρχουν αντενδείξεις</p> <p>2. Προτείνεται σε ογκολογικούς ασθενείς με συμπτωματικό επεισόδιο ΦΘΕ υπό ΗΜΜΒ σε θεραπευτικές δόσεις να συνεχίσουν σε ΗΜΜΒ σε υψηλότερη δόση αρχίζοντας με 25% αύξηση</p> <p>3. Δεν προτείνεται η χρήση φίλτρων κάτω κοίλης φλέβας εκτός εάν υπάρχει απόλυτη αντένδειξη φαρμακευτικής αντιπηκτικής αγωγής (πχ ενεργός αιμορραγία).</p>

παραμένουν για τη διάρκεια χορήγησης της αντιπηκτικής αγωγής. Στους ασθενείς με ΜΥΝ η μακροχρόνια χορήγηση της αντιπηκτικής αγωγής ελαττώνει τον κίνδυνο υποτροπής της ΦΘΕ (HR=0.32) αλλά αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας ιδιαίτερα σε συγχορήγηση αντιπηκτικών και αντιαιμοπεταλιακών σκευασμάτων. Η αντιμετώπιση της σπλαγγχνικής θρόμβωσης (θρόμβωση μεσεντερίου, πυλαίας φλέβας και σύνδρομο Budd–Chiari) είναι προβληματική με χαμηλότερη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της αντιπηκτικής αγωγής σε σχέση με την αντιμετώπιση των λοιπών ΦΘΕ επεισοδίων. Οι περισσότεροι Ειδικοί προκρίνουν σε αυτή την περίπτωση την επ' αόριστο αντιπηκτική αγωγή⁷. Χρειάζονται μελέτες για να διευκρινίσουν τη χρησιμότητα τόσο των αναστολέων του JAK-2, όσο και των νεότερων αντιπηκτικών στους ασθενείς με ΜΥΝ και σπλαγγχνική θρόμβωση.

Θρόμβωση ΚΦΚ στον Αιματολογικό ασθενή

Η Θρόμβωση του κεντρικού φλεβικού καθετήρα αποτελεί σοβαρή επιπλοκή στον Αιματολογικό ασθενή⁸, με μη αποσαφηνισμένους τους παράγοντες κινδύνου αλλά και τη συχνότητα εμφάνισης της. Σε μελέτη 108 ασθενών με παρατήρηση 6.098 ημερών χρήσης ΚΦΚ συνολικά, η επίπτωση της θρόμβωσης ΚΦΚ ανήλθε στο 13,5%. Στα 2/3 των ασθενών η θρόμβωση συνοδευόταν από συμπτώματα ενώ στο 1/3 ήταν ασυμπτωματική. Η παθογένεση φαίνεται να είναι πολυπαραγοντική με την βλάβη του ενδοθηλίου του φλεβικού αγγείου να παίζει τον κύριο ρόλο. Ανάμεσα στους Αιματολογικούς ασθενείς, ασυμπτωματική θρόμβωση ΚΦΚ εμφανίζεται στο 1.5–34% με μέση χρονική διάρκεια εμφάνισης 11 ημέρες(4–20) μετά την τοποθέτηση του ΚΦΚ. Η συ-

Πίνακας 2. (συνέχεια)

	Περίοδος αρχικής (3 μήνες) και παρατεταμένης αντιπηκτικής αγωγής	Περίοδος μακροχρόνιας αντιπηκτικής αγωγής (πέρα των 6 μηνών)
Antithrombotic Therapy for VTE Disease CHEST Guideline and Expert Panel Report CHEST 2016; 149:315-352	<p>1. Σε ασθενείς με θρομβοεμβολική νόσο σχετιζόμενη με κακοήθεια συνιστάται ως μακροπρόθεσμη θεραπεία (πρώτοι 3 μήνες) HMMB έναντι ανταγωνιστών βιταμίνης K (Grade 2B), dabigatran (Grade 2C), rivaroxaban (Grade 2C), apixaban (Grade 2C), or edoxaban (Grade 2C).</p> <p>2. Σε ασθενείς με θρομβοεμβολική νόσο και ενεργό κακοήθεια που δεν είναι υψηλού αιμορραγικού κινδύνου συνιστάται επέκταση της αντιπηκτικής αγωγής (χωρίς προγραμματισμό διακοπής) πάνω από 3 μήνες (Grade 1B), ενώ σε αυτούς με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο συνιστάται επίσης επέκταση της αγωγής άνω των 3 μηνών (Grade 2B). Σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή πέρα του τριμήνου, η συνέχισή της πρέπει να επαναπροσδιορίζεται περιοδικά.</p>	

μππωματική θρόμβωση ΚΦΚ, με συμπτώματα όπως πόνος, ερυθρότητα, φλεβική διόταση, και υπαισθησία άκρου, εμφανίζεται στο 1.2-13% των αιματολογικών ασθενών. Η αφαίρεση του ΚΦΚ δεν χρειάζεται παρά μόνο εάν αυτός δεν είναι λειτουργικός ή έχει μολυνθεί. Καίτοι δεν έχει μελετηθεί σε προοπτικές μελέτες, η διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής στην θρόμβωση ΚΦΚ, προτείνεται τουλάχιστον 3μηνη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής, σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες του ACCP.

Θρόμβωση στον Ασθενή με μέτρια-σοβαρή θρομβοπενία

Οι ασθενείς με αιματολογική κακοήθεια παρουσιάζουν συχνά θρομβοπενία που είναι πολυπαραγοντική, αποτέλεσμα της διήθησης του μυελού των οστών, χημειοθεραπείας, δευτεροπαθούς άνοσης θρομβοπενίας αλλά και διάχυτης ενδαγγειακής πήξης. Η θρομβοπενία στον ογκολογικό ασθενή ενώ δε φαίνεται να προφυλάσσει από τα θρομβοεμβολικά επεισόδια αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Στους ασθενείς με θρομβοπενία⁹ χωρίς αντιπηκτική αγωγή εκτιμάται

ότι ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας βρίσκεται στο 5%. Σε μελέτη των Prandoni και συν, δείχθηκε ότι το 12.4 % των ογκολογικών ασθενών που ελάμβαναν θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή παρουσίασε επεισόδιο μείζονος αιμορραγίας. Σε πρόσφατη μελέτη ογκολογικών ασθενών με θρομβοπενία (<50X10⁹/mL) υπό θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή των Remmaraju και συν., αναφέρθηκε ποσοστό μείζονος αιμορραγίας 9.4%. Χωρίς να είναι ισχυρά στοιχειοθετημένο από μελέτες, φαίνεται ότι στην κλινική πρακτική χρησιμοποιείται το όριο των 50X10⁹/mL αιμοπεταλίων για τη χορήγηση της θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής στον ογκολογικό ασθενή. Κάτω από αυτό το όριο η δόση, η διάρκεια και η επιλογή της αντιπηκτικής αγωγής δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς. Οι επιλογές που υφίστανται στους θρομβοπενικούς ασθενείς-που εξαρτώνται από την χρονική εγγύτητα της ΦΘΕ και την αιμορραγική τους διάθεση- είναι η χορήγηση της αντιπηκτικής αγωγής σε πλήρη δόση με ταυτόχρονη μετάγγιση αιμοπεταλίων με στόχο περί τις 50X10⁹/mL, η τροποποίηση της αντιπηκτικής αγωγής και η προσωρινή διακοπή αυτής. Πρόσφατα η Διεθνής Εταιρεία για την Θρόμβωση και Αιμόσταση (ISTH)¹⁰ αναθεώρησε την οδηγία χειρισμού της αντιπηκτικής αγωγής στους ογκολογικούς ασθενείς με θρομβοπενία. Ο αλγόριθμος που παραθέτουμε για τον Αιματολογικό ασθενή με θρομβοπενία βασίζεται στις οδηγίες του ISTH.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Khorana A.A., Francis C.W, Culakova E, Fisher R.I., Kuderer N.M., Lyman G.H. 2006. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 2006;24:484-90.
2. Annibali O, Napolitano M, Avvisatia G, Siragusa S. Incidence of venous thromboembolism and use of anticoagulation in hematological malignancies: Critical review of the literature. *Critical Reviews in Oncology / Hematology* 2018;124:41-50
3. Chaturvedi S, Neff A, Nagler A, Savani U, Mohty M and Savani BN. Venous thromboembolism in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplantation* 2016;51:473-8
4. Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100:3484-8.
5. Ageno W., Beyer-Westendorf J., Garcia D.A. et al. Guidance for the management of venous thrombosis in unusual sites. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:129-43
6. Stefano V., Finazzi G., Barbui T. Antithrombotic therapy for venous thromboembolism in myeloproliferative neoplasms *Blood Cancer Journal* 2018;8:65
7. Kreher S et al. Prophylaxis and management of venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms: consensus statement of the Haemostasis Working Party of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), the Austrian Society of Hematology and Oncology (ÖGHO) and Society of Thrombosis and Haemostasis Research (GTH e.V.) *Ann Hematol* 2014;93:1953-63
8. Joks M, Czyz A, Poplawski D, and Komarnicki M. Incidence and risk factors for central venous catheter-related thrombosis in hematological patients. *Med Oncol* 2014;31:772
9. Campbell PM, Ippoliti S and Parmar S. Safety of anticoagulation in thrombocytopenic patients with hematologic malignancies: A case series. *J Oncol Pharm Practice* 2017;23:220-5
10. Samuelson Bannow BT, Lee A, Khorana AA, Zwicker JI, Noble S, Ay C, Carrier M. Management of cancer-associated thrombosis in patients with thrombocytopenia: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16:1246-9.

Επίκτητες αιμορραγικές διαθέσεις στον αιματολογικό ασθενή

ANNA ΧΡΙΣΤΟΦΟΡΙΔΟΥ

Αιματολόγος, Επιμελήτρια, Αιματολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης, Αλεξανδρούπολη

Οι ασθενείς με αιματολογικές παθήσεις, καλοήθειες ή κακοήθειες, παρουσιάζουν συχνά αιμορραγική διάθεση, είτε λόγω του βασικού τους νοσήματος ή σαν αποτέλεσμα της θεραπείας. Η διαταραχή μπορεί να εντοπίζεται στο επίπεδο της αρχικής αιμόστασης (αιμοπετάλια, παράγοντας von Willebrand, αγγεία) ή της δευτερογενούς αιμόστασης (παράγοντες πήξης) ή στην ινωδόλυση, καθώς και σε συνδυασμούς των παραπάνω.

Αρχική αιμόσταση

Θρομβοπενία

Η θρομβοπενία είναι από τις πιο συχνά παρατηρούμενες διαταραχές στον αιματολογικό ασθενή. Αποτελεί επιπλοκή της αιματολογικής κακοήθειας ή της θεραπείας και πιο σπάνια είναι ανοσολογικής αιτιολογίας.

Η αιμορραγία λόγω θρομβοπενίας είναι βλενογονοδερματική και σπανιότερα αιμορραγία ΚΝΣ. Ωστόσο, αυτόματη αιμορραγία σε ασθενή με αιμοπετάλια άνω των 20,000/μl και θανατηφόρος εγκεφαλική αιμορραγία με αριθμό αιμοπεταλίων >5,000/μl είναι σπάνιες σε μη επιπλεγμένο ασθενή¹.

Η θρομβοπενία κεντρικού τύπου οφείλεται σε ανεπιτυχή παραγωγή αιμοπεταλίων (απλαστική αναιμία, ΜΔΣ) ή σε διήθηση ή σε ίνωση του μυελού. Η κλασική χημειοθεραπεία, αλλά και πολλά νεότερα φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν θρομβοπενία.

Η αντιμετώπιση της θρομβοπενίας κεντρικού τύπου βασίζεται στην θεραπεία της βασικής νόσου ή την διακοπή του τοξικού παράγοντα και στη μετάγγιση

αιμοπεταλίων. Η αλόγιστη χορήγηση μεταγγίσεων αιμοπεταλίων πρέπει να αποφεύγεται. Οι νέες κατευθυντήριες οδηγίες του ASCO 2018 για την προφυλακτική χορήγηση αιμοπεταλίων φαίνονται στον Πίνακα 1².

Λειτουργικές διαταραχές αιμοπεταλίων

Οι λειτουργικές διαταραχές των αιμοπεταλίων μπορεί να είναι κληρονομικές (πχ θρομβασθένεια Glanzmann), αλλά πολύ πιο συχνές είναι οι επίκτητες, Πίνακας 2. Αφορούν βλάβες της προσκόλλησης, της συσώρευσης και βλάβες της αντίδρασης απελευθέρωσης. Στη διαγνωστική προσπέλαση χρησιμοποιούνται ο χρόνος ροής, το PFA-100 και η αγγρεγομετρία.

Θεραπευτικά χρειάζεται αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου, διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου σε περίπτωση αιμορραγίας, μετάγγιση αιμοπεταλίων και χρήση του αντι-ινωδολυτικού τρανζεμικού οξέος. Εάν το υποκείμενο αίτιο είναι η υπεργλοϊότητα, μπορεί να αντιμετωπισθεί με θεραπευτική π्लाσμαφαίρεση.

Επίκτητη vWD

Η επίκτητη νόσος von Willebrand (AvWD) είναι μια λειτουργική ανεπάρκεια του παράγοντα vW η οποία απαντάται σε αυτοάνοσα, λεμφοϋπερπλαστικά, μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα, κακοήθειες και καρδιαγγειακές διαταραχές. Στους μισούς περίπου ασθενείς ανευρίσκεται λεμφοϋπερπλαστικό νόσημα με προεξάρχον το MGUS¹.

Μπορεί να οφείλεται σε α) επίδραση αυτό-αντισωμάτων, β) προσρόφηση στην επιφάνεια νεοπλασματικών κυττάρων ή αιμοπεταλίων που εκφράζουν

Πίνακας 1. ASCO Guidelines για την προφυλακτική μετάγγιση αιμοπεταλίων²

Ουδός μετάγγισης σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες:

PLT<10,000/μl σε ασθενείς υπό ΧΘ. Υψηλότερη ουδός επί: αιμορραγίας, πυρετού, υπερλευκοκυττάρωσης, ταχείας πτώσης, πηξιολογικές ανωμαλίες, προ επεμβάσεων

Ουδός μετάγγισης σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (ΜΑΚ):

PLT<10,000/μl σε αλλογενή ΜΑΚ ή κατά την κρίση του ιατρού. Μετά από αυτόλογη ΜΑΚ μεταγγίσεις κατά προτίμηση με τις πρώτες ενδείξεις αιμορραγίας παρά προφυλακτικά

Μετάγγιση σε ασθενείς με χρόνια, σταθερή θρομβοπενία που ΔΕ λαμβάνουν θεραπεία:

Όχι προφυλακτική μετάγγιση

Συνιστώμενος αριθμός αιμοπεταλίων για χειρουργικές επεμβάσεις:

40-50,000/μl εάν δεν υπάρχουν πηξιολογικές ανωμαλίες

Προσδιορισμός αντοχής

Εξέταση αριθμού PLT 10-60 λεπτά μετά μετάγγιση, επιβεβαιωμένη τουλάχιστο σε δύο περιπτώσεις μετάγγισης ABO συμβατών αιμοπεταλίων, συντηρημένα <72 ώρες

Αντιμετώπιση αντοχής

Αιμοπετάλια από δότες συμβατούς κατά HLA A, B ή με τεχνικές διασταύρωσης αιμοπεταλίων

ανάλογους υποδοχείς γ) αυξημένη διατμητική τάση και πρωτεόλυση των πολυμερών του παράγοντα και δ) ελαττωμένη σύνθεση vWF³. Εργαστηριακά παρατηρείται παράταση του χρόνου ροής, ήπια παράταση aPTT και διάφοροι συνδυασμοί ελάττωσης των επιπέδων του vWF (vW:Ag και RCof) και του παράγοντα FVIII.

Θεραπευτικά η νόσος σε περιπτώσεις αιμορραγίας ή πριν από χειρουργικές επεμβάσεις μπορεί να αντιμετωπιστεί με DDAVP, συμπύκνωμα vWF/FVIII ή ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη 1g/kg για 2 ημέρες (αποτελεσματική για 1-3 εβδομάδες). Σε ανθεκτικές περιπτώσεις χρησιμοποιείται ανασυνδυασμένος παράγοντα FVIIa (Novoseven) και σε ορισμένες

περιπτώσεις πλασμαφαίρεση. Βασική είναι φυσικά η αντιμετώπιση του υποκείμενου νοσήματος.

Δευτερογενής αιμόσταση

Επικτήτοι ανασταλτές πήξης

Η παρουσία επικτήτων ανασταλτών πήξης μπορεί να προκαλέσει σοβαρή αιμορραγία εξαιτίας επίκτητης αιμορροφιλίας A και σπανιότερα ανασταλτών άλλων παραγόντων πήξης. Πρόκειται για μια σπάνια πάθηση που οφείλεται στην ανάπτυξη αυτο-αντισωμάτων, συνήθως τύπου IgG, έναντι του παράγοντα VIII. Στις μισές περιπτώσεις είναι ιδιοπαθής, ιδίως σε ηλικιωμένους, ενώ στις υπόλοιπες σχετίζεται με την κύηση και τη λοχεία, με αυτοάνοσες παθήσεις ή με κακοήθειες. Αιματολογικές κακοήθειες που έχουν αναφερθεί είναι τα λεμφουπερπλαστικά νοσήματα, το πολλαπλούν μυέλωμα, τα ΜΔΣ, η μυελοίνωση. Η διάγνωση παρουσιάζει δυσκολίες καθώς απαιτεί εξειδικευμένο εργαστήριο αιμόστασης, ωστόσο η παρουσία παρατεταμένου aPTT, που δε διορθώνεται με μίξη και επώαση για 2 ώρες στους 37°C, σε ασθενή με αιμορραγία πρέπει να θέτει την υπόνοια της νόσου.

Η θεραπεία διακρίνεται στην αντιμετώπιση της οξείας φάσης, στην οποία ο ασθενής κινδυνεύει άμεσα από θανατηφόρο αιμορραγία και στην περαιτέρω θεραπεία που αποσκοπεί στην αναστολή παραγωγής των αυτοαντισωμάτων⁴. Χορηγείται αρχικά ένας «παρακαμπτήριος» παράγοντας, είτε rFVIIa (Novoseven)

Πίνακας 2. Επίκτητες καταστάσεις που επηρεάζουν τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων

- Επικήτητη νόσος von Willebrand
- Μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα (MYN)
- Οξείες λευχαιμίες και μυελοδυσπλαστικά νοσήματα
- Παραπρωτεΐναιμίες
- Μεγάλη έλλειψη ινωδογόνου (ΔΕΠ, ινωδόλυση)
- Αντ αιμοπεταλιακά αντισώματα (άνοση θρομβοπενία)
- Επικήτητη νόσος κενών αποθηκών
- Φάρμακα
- Καρδιοπνευμονικό bypass
- Ηπατοπάθεια

ή συμπύκνωμα προθρομβινάσης (aPCC) και στη συνέχεια ακολουθεί θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά (κορτικοστεροειδή, κυκλοφωσφαμίδη), rituximab, ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη, ανοσοπροσρόφηση ή πρωτόκολλο επαγωγής ανοσολογικής ανοχής (συνδυασμός φαρμάκων).

Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ)

Σύμφωνα με τον ορισμό του ISTH, η ΔΕΠ είναι μια επίκτητη διαταραχή που χαρακτηρίζεται από ενδαγγειακή ενεργοποίηση της πήξης με απώλεια εντοπισμού, η οποία επιπλέκει διάφορες υποκείμενες καταστάσεις και προκαλεί βλάβη στη μικροκυκλοφορία και οργανική δυσλειτουργία. Αποτέλεσμα της ανεξέλεγκτης ενεργοποίησης του πηκτικού μηχανισμού είναι η κατανάλωση παραγόντων πήξης και αιμοπεταλίων και η δευτερογενής ενεργοποίηση της ινωδολύσης. Η ΔΕΠ στον αιματολογικό ασθενή αναλύεται σε άλλο κεφάλαιο αυτού του τόμου.

Συστηματική ινωδόλυση

Αποτελεί σπάνιο σύνδρομο που οφείλεται στη απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων πλασμίνης και ενεργοποιητών του πλασμινογόνου (tPA) στην κυκλοφορία με αποτέλεσμα συχνά σοβαρές αιμορραγικές εκδηλώσεις⁵. Τυπικό είναι το πρότυπο της οξείας προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας, το οποίο αναπτύσσεται λεπτομερώς σε άλλο κεφάλαιο αυτού του τόμου. Καταστάσεις που σχετίζονται με αιμορραγική διάθεση εξαιτίας υπερिनωδολύσης παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Συστηματική ινωδόλυση θα πρέπει να πιθανολογείται όταν μια εστία προηγηθείσας αιμορραγίας αρχίζει εκ νέου να αιμορραγεί με εργαστηριακή ανεύρεση υποϊνωδογοναιμίας και αυξημένων FDPs. Θεραπευτικά, εκτός από την αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου, χορηγούνται FFP και κρυοκαθίζημα. Τα αντι-ινωδολυτικά (τρανξεμικό οξύ) χορηγούνται με προσοχή λόγω του κινδύνου θρομβωτικής επιπλοκής¹.

Ειδικό μέρος

Ο ασθενής με μυελοϋπερπλαστικό νόσημα

Στα μυελοϋπερπλαστικά παρατηρούνται διαταραχές μορφολογίας όπως μεγάλα αιμοπετάλια, λειτουργικές ανωμαλίες όπως ελάττωση προσκόλλησης και συσώρευσης, διαταραχές στην αντίδραση απελευθέρωσης και ΑνWD. Υπάρχουν επίσης συχνά ενδείξεις αυξημένης ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων λόγω έντονης παραγωγής TxA₂⁶. Στις δοκιμασίες συσώρευσης ανευρίσκεται ποικιλία διαταραχών με συχνότερη την ελαττωμένη συσώρευση με επινεφρίνη. Οι ανωτέρω ανωμαλίες φαίνεται να σχετίζονται με ελαττωμένη έκφραση επιφανειακών υποδοχέων όπως των α-αδρενεργικών υποδοχέων και του GPIIb/IIIa, αλλά και με επίκτητη νόσο κενών αποθηκών (α-κοκκία). Ιδιαίτερα κινδυνεύουν από αιμορραγία οι ασθενείς με αιμοπετάλια > 1,5x10⁹/μl, στους οποίους δεν πρέπει να χορηγείται ασπιρίνη. Σε ασθενείς με MYN και θρομβοκυττάρωση η κυταρομειωτική θεραπεία αποκαθιστά τα επίπεδα του vWF, ενώ σε απειλητική για τη ζωή αιμορραγία (ΚΝΣ) μπορεί να χρησιμοποιηθεί και θεραπευτική αφαίρεση αιμοπεταλίων.

Ο ασθενής με οξεία λευχαιμία και μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο

Οι ασθενείς με οξεία λευχαιμία παρουσιάζουν απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες που ευθύνονται για περίπου 7% των θανάτων¹. Η αιμορραγία σχετίζεται με αρκετούς παράγοντες, από τους οποίους ο σημαντικότερος είναι η θρομβοπενία. Επιπλέον, η αιμορραγία είναι συχνά δυσανάλογη σε σχέση με τη βαρύτητα της θρομβοπενίας, λόγω λειτουργικής ανωμαλίας των αιμοπεταλίων. Επίκτητη νόσος vW και διαταραχή τύπου Bernard-Soulier έχουν περιγραφεί σε ΜΔΣ.

ΔΕΠ παρουσιάζει το 10% με 20% των λευχαιμιών με εξαίρεση την οξεία προμυελοκυτταρική στην οποία

Πίνακας 3. Καταστάσεις που σχετίζονται με υπερινωδόλυση

Ηπατοπάθεια	Αύξηση tPA, D-dimers. Ελάττωση αντιπλασμίνης, PAI-1, TAFI
ΔΕΠ	Ινωδόλυση αντιρροπιστική
Οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία	Στοιχεία τόσο ΔΕΠ όσο και ινωδολύσης
Μηνορραγία	Θεαματική βελτίωση με ATRA
Αμυλοειδωση	Τοπική (ενδομήτρια) ινωδόλυση
	Μερικές φορές πρωτοπαθής ινωδόλυση

παρατηρείται σχεδόν στο 100% των ασθενών. Η καταστροφική αιμορραγία αποτελεί την κυριότερη αιτία πρώιμου θανάτου στην ΟΠΛ (επίπτωση 5%-30%), στην οποία η ΔΕΠ συνυπάρχει με υπερινωδύλωση και θρομβοπενία λόγω διήθησης του μυελού⁷. Η L-ασπαραγινάση χρησιμοποιείται στην ΟΛΛ και προκαλεί υποϊνωδογοναιμία ή δυσινωδογοναιμία λόγω διαταραχής της πρωτεϊνσύνθεσης. Μπορεί να προκληθεί αιμορραγία ή και θρόμβωση λόγω της ταυτόχρονης ελάττωσης των φυσικών ανασταλτών της πήξης. Χαρακτηριστικά τόσο η αιμορραγία όσο και η θρόμβωση εντοπίζονται επιλεκτικά στο ΚΝΣ, ως ενδοκρανιακή αιμορραγία ή θρόμβωση των φλεβιδίων κόλπων. Τέλος, στον ασθενή με λευχαιμία και άλλες αιματολογικές κακοήθειες δε πρέπει να ξεχνάμε την ανεπάρκεια βιταμίνης Κ, λόγω υποθρεψίας και παρατεταμένης χρήσης αντιβιοτικών, καθώς και την ηπατική δυσλειτουργία λόγω διήθησης ή τοξικότητας της χημειοθεραπείας.

Ο ασθενής με πλασματοκυτταρική δυσκρασία

Ασθενείς με πολλαπλούν μύλωμα ή παραπρωτεϊναιμίες εξαιτίας λεμφοϋπερπλαστικών νεοπλασμάτων παρουσιάζουν ποικιλία κλινικά σημαντικών διαταραχών της αιμόστασης. Η υπεργλοιοτικότητα (IgM>IgA>IgG) επηρεάζει όπως αναφέρθηκε τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων, τον πολυμερισμό της ινικής και μπορεί να αναστείλει τη λειτουργικότητα του vWF (επικήτητη vWD)⁸. Ο κυριότερος παθογενετικός μηχανισμός της λειτουργικής βλάβης των αιμοπεταλίων είναι η μη-ειδική επικάλυψη των αιμοπεταλίων με παραπρωτεΐνη¹. Σε ασθενείς με MGUS έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις άνοσης θρομβοπενίας. Στο πολλαπλούν μύλωμα η έντονη αιμορραγική διάθεση είναι σπάνια και εμφανίζεται σε ασθενείς τελικού σταδίου.

Στην περίπτωση της αμυλοειδωσης, αναπτύσσεται ποικίλης βαρύτητας λειτουργική ανεπάρκεια του παράγοντα Χ (επίπτωση περίπου 9%) και μερικές φορές και του ΙΧ, λόγω της προσρόφησης αυτών από τα ινίδια του αμυλοειδούς, ιδίως σε ήπαρ και σπλήνα¹. Η αιμορραγική διάθεση επιτείνεται και από την ευθραυστότητα μικρών αγγείων λόγω διήθησης του τοιχώματός τους από αμυλοειδές.

Ασθενείς με πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες παρουσιάζουν συχνά ασυμπτωματικές παρατάσεις των χρόνων PT, aPTT, TT λόγω της παρεμπόδισης του πολυμερισμού των μονομερών ινώδους και της συστολής του θρόμβου από την παραπρωτεΐνη. Σπάνια αίτια αιμορραγικής διάθεσης αποτελούν οι επικήτητες, λόγω αυτοαντισωμάτων, ανεπάρκειες παραγόντων και τα κυκλοφορούντα ηπαρινοειδή

(heparan sulphate). Για τους παραπάνω λόγους, οι παρατάσεις των χρόνων πρέπει να διερευνώνται, πριν χαρακτηριστούν ως μη ειδικές.

Θεραπευτικά τον κύριο ρόλο έχει η αντιμετώπιση της πλασματοκυτταρικής νεοπλασίας με την κατάλληλη θεραπεία, ενώ σε οξεία αιμορραγικά επεισόδια σε ασθενείς με υπεργλοιοτικότητα έχει ένδειξη η πλασμαφαίρεση. Η μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων επιδεινώνει την υπεργλοιοτικότητα και πρέπει να αποφεύγεται κατά το δυνατόν. Η ανεπάρκεια του FX στην αμυλοειδωση απαντάει μερικώς στο PCC ή σε συνδυασμό πλασμαφαίρεσης με PCC, ενώ έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία και rFVIIa, αλλά δε φαίνεται να απαντάει στην κυτταροτοξική θεραπεία.

Ο ασθενής με λέμφωμα

Σύμφωνα με τη μελέτη των Elting και συν, αιμορραγία εμφανίστηκε στο 9% των χημειοθεραπευτικών κύκλων που έλαβαν ασθενείς με λεμφώματα και συσχετιζόνταν με τη διάρκεια και τη βαρύτητα της θρομβοπενίας, την παρουσία οστικών μεταστάσεων, την προηγηθείσα μυελοτοξική θεραπεία και την κατάσταση ικανότητας⁹. Εκτός από την κεντρικού τύπου θρομβοπενία, σε ασθενείς με λεμφώματα μπορεί να παρατηρηθεί αυτοάνοση θρομβοπενία, AvWD, ΔΕΠ και αιμορραγία από διήθηση μεγάλου αγγείου.

Ο ασθενής που υποβάλλεται σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων

Οξεία αιμορραγία που αυξάνει τη νοσηρότητα και τη θνητότητα παρατηρείται συχνά σε ασθενείς που υποβάλλονται σε MAK. Η παθογένεση είναι πολυπαραγοντική, με κύριους παράγοντες το προπαρασκευαστικό σχήμα, τη θρομβοπενία, τη νόσο του μοσχεύματος κατά του ξενιστή (GVHD), την ηπατική δυσλειτουργία και την ελάττωση του παράγοντα XIII, η οποία φαίνεται πως επιδεινώνει τη φλεγμονή του εντέρου και την εικόνα της αιμορραγικής κολίτιδος σε οξύ GVHD¹⁰. Η χρήση rFVIIa είναι αρκετά αποτελεσματική σε MAK-σχετιζόμενες αιμορραγίες παράλληλα με τα υπόλοιπα υποστηρικτικά μέτρα και τη μεταγγισιοθεραπεία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. M Franchini, F Frattini, S Crestani, C Bonfanti. Bleeding complications in patients with hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39:94-100.
2. CA Schiffer, K Bohlke, M Delaney, H Hume, AJ Magdaliniski, JJ McCullough, et al. Platelet Transfusion for

- Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018;36:283-99.
3. A Tiede. Diagnosis and treatment of acquired von Willebrand syndrome. *Thromb Res*. 2012;130 Suppl 2:S2-6.
 4. DW Sborov, GM Rodgers. How I manage patients with acquired haemophilia A. *Br J Haematol*. 2013;161:157-65.
 5. K Kolev, C Longstaff. Bleeding related to disturbed fibrinolysis. *Br J Haematol*. 2016;175:12-23.
 6. JJ Michiels, Z Berneman, D Van Bockstaele, M van der Planken, H De Raeve, W Schroyens. Clinical and laboratory features, pathobiology of platelet-mediated thrombosis and bleeding complications, and the molecular etiology of essential thrombocythemia and polycythemia vera: therapeutic implications. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32:174-207.
 7. MS Tallman, SA Abutalib, JK Altman. The double hazard of thrombophilia and bleeding in acute promyelocytic leukemia. *Semin Thromb Hemost*. 2007;33:330-8.
 8. A Coppola, A Tufano, M Di Capua, M Franchini. Bleeding and thrombosis in multiple myeloma and related plasma cell disorders. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37:929-45.
 9. LS Elting, EB Rubenstein, CG Martin, D Kurtin, S Rodriguez, E Laiho, et al. Incidence, cost, and outcomes of bleeding and chemotherapy dose modification among solid tumor patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia. *J Clin Oncol*. 2001;19:1137-46.
 10. M Pihusch. Bleeding complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Hematol*. 2004;41:93-100.

Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη και ινωδόλυση στην οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία

ΦΩΤΙΟΣ Ι. ΓΚΙΡΤΟΒΙΤΗΣ¹, ΕΛΛΗ ΝΤΙΝΟΠΟΥΛΟΥ²

¹Αιματολόγος, Επιμελητής Α΄ ΕΣΥ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, ²Παθολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Η οξεία προμυελοκυτταρική αποτελεί μια σπάνια μορφή οξείας μυελογενούς λευχαιμίας με ιδιαίτερα μορφολογικά, κλινικά και κυτταρογενετικά γνωρίσματα. Χαρακτηρίζεται από την αμοιβαία μετάθεση χρωμοσωμικού υλικού μεταξύ των χρωμοσωμάτων 15 και 17 [t(15;17) (q22;q21)] με αποτέλεσμα την δημιουργία ενός χιμαιρικού γονιδίου, που κωδικοποιεί την υβριδική ογκοπρωτεΐνη PML-RARα, η οποία ευθύνεται για την ανάπτυξη της συγκεκριμένης λευχαιμίας.

Η Οξεία Προμυελοκυτταρική Λευχαιμία (ΟΠΛ) αποτελεί υπόδειγμα νόσου στοχευμένης θεραπείας με την εφαρμογή του all-trans retinoic acid (ATRA) και του τριοξειδίου του αρσενικού. Χωρίς θεραπεία η μέση επιβίωση δεν ξεπερνά τις λίγες εβδομάδες, αφού πρόκειται για μια ιδιαίτερα επιθετική μορφή λευχαιμίας. Η εφαρμογή όμως της στοχευμένης θεραπείας, την μεταμόρφωσε από την πιο θανάσιμη στην πιο ιάσιμη μορφή οξείας λευχαιμίας, επιτυγχάνοντας ποσοστά πλήρους ύφεσης πάνω από 90% και ίασης περίπου 80%.¹

Η ΟΠΛ περισσότερο από κάθε άλλη μορφή λευχαιμίας σχετίζεται με την εμφάνιση αιμορραγικών επιπλοκών, συχνά απειλητικών για την ζωή. Η συντριπτική πλειονότητα των ασθενών (>90%) εμφανίζει κατά την διάγνωση αιμορραγικές εκδηλώσεις, έτσι ώστε αυτές να αποτελούν χαρακτηριστικό κλινικό της εύρημα.

Παρά την πρόοδο που σημειώθηκε στην έκβαση της ΟΠΛ με την εισαγωγή της στοχευμένης θεραπείας, αυτή εμφανίζει ακόμα και σήμερα υψηλή, μη αποδεκτή, πρώιμη θνητότητα εξαιτίας των αιμορραγιών. Οι αιμορραγικές επιπλοκές αποτελούν την μείζονα αιτία αποτυχίας της θεραπείας στην πρώιμη φάση και είναι

υπεύθυνες σε μεγάλο βαθμό για την σχετικά φτωχή ολική επιβίωση. Το ποσοστό πρώιμης θνητότητας λόγω μειζόνων αιμορραγιών, στις διάφορες μελέτες, κυμαίνεται από 6-10%, ενώ στον πραγματικό κόσμο φαίνεται ότι είναι πολύ μεγαλύτερο και φτάνει το 30%. Οι αιμορραγικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν αιμορραγίες από το δέρμα, τους βλεννογόνους και τον πεπτικό σωλήνα, ενώ οι θάνατοι συμβαίνουν κυρίως εξαιτίας ενδοκράνιων ή ενδοπνευμονικών αιμορραγιών.

Οι αιμορραγικές εκδηλώσεις στην ΟΠΛ προκαλούνται από σύνθετες διαταραχές της αιμόστασης οι οποίες οφείλονται όχι μόνο σε Διάχυτη Ενδαγγειακή Πήξη (ΔΕΠ) αλλά και σε πρωτοπαθή ινωδόλυση. Αιτία των διαταραχών αυτών αποτελεί η αυξημένη έκφραση και απελευθέρωση ενεργοποιητών της πήξης αλλά και της ινωδόλυσης από τα λευχαιμικά προμυελοκύτταρα της κυκλοφορίας.²

Παθοφυσιολογία αιμοστατικών διαταραχών στην οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία

Παθοφυσιολογία ΔΕΠ

Η ενεργοποίηση της ΔΕΠ στην ΟΠΛ προκαλείται από παράγοντες με έντονες προπηκτικές ιδιότητες, που βρίσκονται σε μεγάλες ποσότητες στα κοκκία των λευχαιμικών προμυελοκυττάρων και απελευθερώνονται στην κυκλοφορία. Οι ουσίες αυτές είναι ο ιστικός παράγοντας, ο προπηκτικός παράγοντας του καρκίνου (Cancer procoagulant) και τα μικροσωμα-

τίδια (MP-microparticles).

Ο ιστικός παράγοντας, ο οποίος αποτελεί τον κύριο ενεργοποιητή του μηχανισμού της πήξης, μόλις εισέλθει στην κυκλοφορία συνδέεται με τον παράγοντα VII -όπως πιθανώς και τα MP- και τον ενεργοποιεί.

Ο προπηκτικός παράγοντας του καρκίνου ο οποίος περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1975, είναι μια πρωτεάση η οποία ανευρίσκεται αυξημένη όχι μόνο στα καρκινικά κύτταρα διάφορων συμπαγών όγκων, αλλά και σε ορισμένες λευχαιμίες ιδιαίτερα δε στην Οξεία Προμυελοκυτταρική. Έχει την ιδιότητα, σε αντίθεση με τον ιστικό παράγοντα, να ενεργοποιεί απευθείας τον παράγοντα X, ανεξάρτητα από την παρουσία του παράγοντα VII.

Η υπέρμετρη ενεργοποίηση του παράγοντα VII από αυτές τις προπηκτικές ουσίες, έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του παράγοντα X, ο οποίος μέσω της προθρομβινάσης προκαλεί τον σχηματισμό μεγάλων ποσοτήτων θρομβίνης στην κυκλοφορία.³

Εκτός από την αυξημένη έκφραση των τριών αυτών παραγόντων από τα προμυελοκύτταρα, πιστεύεται ότι και η έκκριση διαφόρων προφλεγμονωδών κυτταροκινών συμβάλει στην εκδήλωση της ΔΕΠ. Τέτοιες κυτταροκίνες είναι κυρίως η Ιντερλευκίνη-1β (IL-1β) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNFα). Και οι δύο εκκρίνονται σε αυξημένες ποσότητες από τα προμυελοκύτταρα και επιδρούν στο ενδοθήλιο, μετατρέποντας τις αντιπηκτικές ιδιότητες του σε προπηκτικές, αφού προκαλούν αύξηση της παραγωγής του ιστικού παράγοντα και του αναστατή των ενεργοποιητών του πλασμινογόνου (PAI-1) ελαττώνοντας ταυτόχρονα την έκφραση του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tPA) και της θρομβομοντουλίνης.

Η υπερβολική παραγωγή θρομβίνης και ο σχηματισμός ινικής, η οποία δεν μπορεί να ελεγχθεί από τον ινωδολυτικό μηχανισμό, είναι υπεύθυνη για τις κλινικές και εργαστηριακές εκδηλώσεις της ΔΕΠ. Η κλασική ΔΕΠ χαρακτηρίζεται κλινικά από διάχυτες μικροαγγειακές θρομβώσεις διαφόρων οργάνων που οδηγούν σε ισχαιμία και ανεπάρκεια αυτών, ενώ εργαστηριακά από παράταση των χρόνων προθρομβίνης και μερικής θρομβοπλαστίνης, ελάττωση από κατανάλωση, των παραγόντων της πήξης και των φυσιολογικών ανασταλτών καθώς και από ελάττωση του αριθμού των αιμοπεταλίων. Η κατανάλωση των παραγόντων της πήξης και των αιμοπεταλίων οδηγεί τελικά στην εμφάνιση διάχυτων αιμορραγικών εκδηλώσεων.⁴

Ως απάντηση στην εκσεσημασμένη παραγωγή θρομβίνης, επακολουθεί ενεργοποίηση του ινωδολυτικού μηχανισμού. Η δευτεροπαθής αυτή ινωδόλυση, προκαλεί μεγάλη παραγωγή πλασμίνης, την οποία η α2-αντιπλασμίνη δεν επαρκεί να εξουδετερώσει. Αυτό

έχει ως αποτέλεσμα η δράση της πλασμίνης να μην περιορίζεται μόνο στην διάσπαση της ινικής αλλά να επεκτείνεται και στο ινωδογόνο προκαλώντας υποϊνωδογοναιμία, η οποία επιδεινώνει τις αιμορραγικές εκδηλώσεις.⁵

Παθοφυσιολογία ινωδόλυσης

Στην ΟΠΛ, εκφράζονται από τα προμυελοκύτταρα και παράγοντες που προάγουν εκτός από την πήξη και την πρωτοπαθή ινωδόλυση. Η πρωτοπαθής ινωδόλυση επιπροστίθεται στην δευτεροπαθή προκαλώντας υπερινωδόλυση. Οι παράγοντες αυτοί είναι ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (tPA), ο ενεργοποιητής του πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης (uPA) και η ανεξίνη A₂.

Η αυξημένη έκκριση των ενεργοποιητών του πλασμινογόνου από τα λευχαιμικά προμυελοκύτταρα προκαλεί την παραγωγή μεγάλης ποσότητας πλασμίνης, χωρίς να είναι απαραίτητη η παρουσία θρομβίνης.

Η ανεξίνη φυσιολογικά αποτελεί υποδοχέα για το πλασμινογόνο και το tPA στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων προάγοντας την παραγωγή πλασμίνης. Εκφράζεται όμως σε μεγάλες ποσότητες και στην μεμβράνη των παθολογικών προμυελοκυττάρων αποτελώντας τον σημαντικότερο παράγοντα ενεργοποίησης της ινωδόλυσης, αφού και αυτή προκαλεί την παραγωγή πλασμίνης απουσία θρομβίνης.

Στην ενεργοποίηση της ινωδόλυσης συμβάλει και η ελαττωμένη, κατά 60% περίπου, δραστηριότητα του ενεργοποιούμενου από την θρομβίνη αναστολέα της ινωδόλυσης (Thrombin Activable Fibrinolytic Inhibitor-TAFI). Η ελάττωση της δραστηριότητάς του πιστεύεται ότι προκαλείται από την δράση της πλασμίνης παρουσία του συμπλέγματος θρομβομοντουλίνης-θρομβίνης.^{6,7}

Ιδιαιτερότητες των αιμοστατικών διαταραχών στην ΟΠΛ

Μεταξύ της κλασικής ΔΕΠ όπως αυτή παρατηρείται π.χ. στην σήψη και των αιμοστατικών διαταραχών στην ΟΠΛ, υπάρχουν σημαντικές διαφοροποιήσεις τόσο κλινικές όσο και εργαστηριακές. Στην ΟΠΛ φαίνεται να υπερισχύει η πρωτοπαθής ινωδόλυση έναντι της ενεργοποίησης της πήξης. Η πρωτοπαθής ινωδόλυση επιπροστίθεται στην δευτεροπαθή, μετριάζοντας έτσι τις θρομβωτικές εκδηλώσεις της ΔΕΠ, με αποτέλεσμα στην κλινική εικόνα της ΟΠΛ να επικρατούν οι αιμορραγικές επιπλοκές, ενώ οι μικροαγγειακές θρομβώσεις των διάφορων οργάνων που οδηγούν σε πολυοργανική ανεπάρκεια

είναι λιγότερο συχνές. Σε μικρό ποσοστό -περίπου 5%, οι ασθενείς με ΟΠΛ εμφανίζουν θρομβωτικές επιπλοκές όπως Πνευμονική Εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά την έναρξη της ΧΜΘ και του ΑΤΡΑ.⁸

Όσον αφορά στα εργαστηριακά ευρήματα, στην ΟΠΛ τα επίπεδα των φυσιολογικών ανασταλτών -πρωτεΐνης S, C, αντιθρομβίνης- διατηρούνται κατά κανόνα φυσιολογικά διότι αυτά δεν καταναλώνονται, εξαιτίας της μικρότερης ενεργοποίησης του πηκτικού μηχανισμού. Επιπλέον στην ΟΠΛ τα δ-διμερή είναι περισσότερο αυξημένα και το ινωδογόνο περισσότερο ελαττωμένο σε σχέση με την ΔΕΠ, ενώ χαρακτηριστικά παρατηρούνται εργαστηριακά ευρήματα ινωδόλυσης, όπως είναι τα αυξημένα επίπεδα του tPA, του uPA και της πλασμίνης και ελαττωμένα επίπεδα του PAI-1 και της α2-αντιπλασμίνης.⁵

Αντιμετώπιση αιμορραγικών εκδηλώσεων

Οι αιμορραγικές διαταραχές στην ΟΠΛ αποτελούν επείγουσα κατάσταση, η αντιμετώπιση των οποίων θα πρέπει να ξεκινά άμεσα, ακόμα και με την υπόνοια της διάγνωσης. Η βασική αντιμετώπιση περιλαμβάνει αφενός μεν την υποστηρικτική αγωγή με σκοπό την αποκατάσταση της αιμόστασης, αφετέρου δε την άμεση έναρξη της θεραπείας εφόδου με ΑΤΡΑ. Χορηγούμε FFP (15ml/kg), κρυσταλλικό (1-2 μονάδες ανά 10Kg) ή ινωδογόνο (2g i.v) με σκοπό την διατήρηση του ινωδογόνου πάνω από 100-150mg/dl και μεταγγίζουμε με αιμοπετάλια ώστε αυτά να διατηρούνται πάνω από 30.000-50.000/μl. Ταυτόχρονα δε, χωρίς καθυστέρηση, θα πρέπει να ξεκινά και η χορήγηση του ΑΤΡΑ. Η έγκαιρη χορήγηση του ΑΤΡΑ μειώνει τον κίνδυνο απειλητικών αιμορραγιών, αφού διορθώνει άμεσα πολλές από τις διαταραχές της αιμόστασης.

Ο ρόλος του ανασυνδρασμένου ενεργοποιημένου παράγοντα VII και του προθρομβινικού συμπλέγματος στην αντιμετώπιση των μειζόνων αιμορραγιών στην ΟΠΛ δεν είναι σαφής. Υπάρχουν αναφορές επιτυχούς αντιμετώπισης απειλητικών για την ζωή αιμορραγιών στους ασθενείς αυτούς, η χρήση όμως των συγκεκριμένων παραγόντων θα πρέπει να περιορίζεται αυστηρά σε κλινικές μελέτες καθότι ο βαθμός απόδειξης της αποτελεσματικότητάς τους δεν είναι ισχυρός.

Αντιπρωθρομβωτικοί παράγοντες όπως το τρανεξαμικό οξύ, έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί, όμως η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά τους δεν έχει τεκμηριωθεί σε μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες κι έτσι δεν θα πρέπει να χορηγούνται παρά μόνο στα πλαίσια κλινικών δοκιμών.

Στην ΔΕΠ που προκαλείται από την ΟΠΛ η ηπαρίνη δεν φάνηκε να προσφέρει κάποιο όφελος στην επιβίωση των ασθενών κι έτσι η χορήγησή της δεν συνιστάται ως ρουτίνα παρά μόνο στις περιπτώσεις που προεξάρχουν τα θρομβωτικά επεισόδια.

Τέλος, σχετικά πρόσφατες μελέτες αναδεικνύουν την ανασυνδρασμένη θρομβομοντουλίνη (rTM) ως μια ελπιδοφόρα επιλογή για την αντιμετώπιση των αιμοστατικών διαταραχών στην ΟΠΛ.^{5,8,9,10}

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. MN Pagoni, I Tsonis, C Giatra. Acute Promyelocytic Leukemia: The Pathway to Cure. *Haema* 2017; 8:212-229
2. JH Park, B Qiao, KS Panageas, MJ Schymura, JG. Jurcic, TL. Rosenblat, et al. Early death rate in acute promyelocytic leukemia remains high despite all-trans retinoic acid. *Blood* 2011;118:1248-54
3. HC Kwaan. The Unique Hemostatic Dysfunction in Acute Promyelocytic Leukemia. *Semin Thromb Hemost* 2014;40:332-6
4. HC Kwaan, MC Barnett, EH Cull. The coagulopathy in acute promyelocytic leukaemia - What have we learned in the past twenty years. *Best Pract Res Clin Haematol* 2014;27:11-8
5. KA Breen, D Grimwade, BJ Hunt. The pathogenesis and management of the coagulopathy of acute promyelocytic leukemia. *Br J Haematol* 2012;156:24-36
6. A Falanga. Pathogenesis and management of the bleeding diathesis in acute promyelocytic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16:463-482
7. S Mantha, MS Tallman, GA Soff. What's new in the pathogenesis of the coagulopathy in acute promyelocytic leukemia? *Curr Opin Hematol* 2016;23:121-126
8. T Ikezoe. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in patients with acute promyelocytic leukemia, and its treatment using recombinant human soluble thrombomodulin. *Int J Hematol* 2014; 100:27-37
9. S Martin, T. Altman, J Altman. How I treat acute promyelocytic leukemia. 2009;114:5126-35
10. S David, V Mathews. Mechanisms and management of coagulopathy in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res* 2018;1:82-88

Management of cancer associated thrombosis in the DOACs era

GRIGORIS T. GEROTZIFAS, LOULA PAPAGEORGIOU, STELLA SALTA

¹Cancer Biology and Therapeutics, Centre de Recherche Saint-Antoine, INSERM U938, Institut Universitaire de Cancérologie (IUC), Université Pierre et Marie Curie (UPMC) Faculté de Médecine, Sorbonne Universities, Paris, France, ²Service d'Hématologie Biologique Hôpital Tenon, Hôpitaux Universitaires Est Parisien, Assistance Publique Hôpitaux de Paris.

More than 150 years after its first description by Armand Trousseau, the association between cancer and thrombosis remains a major clinical problem. Venous thromboembolism (VTE) occurs in up to 15% of cancer patients during the disease course and remains the second leading cause of death after malignancy itself. Overall, cancer accounts for an estimated 18% of the total number of VTE cases. The incidence of VTE is near 6-fold higher in patients with cancer than in patients without cancer. In addition, cancer patients developing VTE present lower survival rates, worse prognosis and higher healthcare costs compared with VTE patients without cancer. Thus, being an independent prognostic factor of both cancer progression and death, VTE occurrence has been proposed as a secondary endpoint in many oncological trials.

The LMWHs dalteparin, enoxaparin and tinzaparin, emerge up to now as a cornerstone therapeutic strategy for primary prevention and treatment of cancer associated thrombosis (CAT). The CLOT trial, which demonstrated the superiority of the LMWH dalteparin over warfarin for recurrent VTE, established LMWH as the standard of care for cancer-associated VTE. This was further supported by the results from the CATCH trial which compared tinzaparin versus warfarin in the treatment of CAT. While more patients with CAT require long-term anticoagulant treatment, daily subcutaneous injections are associated with discomfort, reduced patient compliance and injection fatigue.

The direct specific factor Xa inhibitors rivaroxaban,

apixaban and edoxaban and the direct specific thrombin inhibitor dabigatran became the first line therapeutic option for the acute phase treatment and the secondary prevention of VTE. Direct oral anticoagulants (DOACs) have a stable and predicted anticoagulant effect, do not show any food interactions and have few drug-to-drug interferences. Thus, DOACs appear as attractive alternative for CAT treatment. Meta-analysis of subgroup data from the large phase III clinical trials of DOAC in the treatment of VTE and data from small non-randomized studies indicate that the efficacy and safety profile of DOAC is similar in patients with cancer as compared to the non-cancer ones. Though, the decision to switch the antithrombotic treatment from LMWH to DOAC should not be based on the argument of the predictive pharmacokinetics and pharmacodynamics of DOAC since these properties have been studied in healthy population. Data on the apparent equivalence of DOACs with standard care treatment stemming from subgroup analysis or those from real life registries represent weak evidence, which are indicative for the elaboration of phase III clinical trials but not sufficient to formulate recommendations for everyday clinical practice. Therefore, most of the current clinical guidelines, including those from the American Society of Clinical Oncology (ASCO), the American College of Chest Physicians (ACCP), the European Society of Medical Oncology (ESMO), recommended the use of therapeutic doses of LMWHs for the initial and long-term treatment of CAT. However, the American Society of Clinical Oncology (ASCO) and the British

Committee for Standards in Haematology (BCSH) guidelines stated that oral anticoagulants could be considered for long-term treatment of CAT based on patient preference or when LMWH is not available.

The first study which performed a head-to-head comparison of DOAC with the LMWH in the treatment of CAT was the Hokusai VTE cancer trial. In this open label, non-inferiority trial, patients with active cancer on chemotherapy presenting with acute symptomatic or incidental VTE (n=1050) were randomized to either LMWH for at least 5 days followed by oral edoxaban (60 mg o.d.) or s.c. dalteparin (200 anti-Xa IU/kg o.d. for 1 month followed by 150 anti-Xa IU/kg o.d.) for 6 to 12 months. The primary outcome was the composite of recurrent VTE or major bleeding during 12 months after randomization, regardless of treatment duration. A primary-outcome event occurred in 12.8% in the edoxaban group as compared with 13.5% in the dalteparin group (hazard ratio, 0.97; 95% CI 0.70 to 1.36; $p = 0.006$ for non-inferiority; $p = 0.87$ for superiority). The rate of major bleeding was significantly higher with edoxaban than with dalteparin (6.9% and 4.0%, respectively; HR 1.77; 95% CI, 1.03 to 3.04; $p = 0.04$). Edoxaban treatment was related with significantly higher rate of upper gastrointestinal bleeding. Interestingly, most of gastrointestinal cancers had other localization than the upper gastrointestinal system.

Last but not least, although DOACs present limited drug-to-drug interactions, most of the drugs that they interact with are used in oncology either as anticancer agents (i.e. tamoxifen, lapatinib, doxorubicin, vinblastine, dexamethasone etc) or as treatments of chemotherapy complications (i.e. azole antimycotics, macrolide antibiotics, carbamazepine etc). Recent studies indicate that the interactions of DOAC with the above mentioned drugs do not have any significant influence on the efficacy and safety of DOACs. However, to the best of our knowledge, the inverse reaction – the impact of DOACs on the efficacy and safety profile of the oncological agents has not been studied yet. This is an important limitation in the generalized use of DOAC in the treatment of patients with CAT who receive anticancer treatment. In line with this concept, the 2016 update of the International Initiative on Thrombosis and Cancer 2013 guidelines, states that DOACs can be considered for early maintenance (10 days to 3 months) and long-term therapy (>3 months) in patients with VTE and stable cancer not receiving anticancer therapy. Interestingly, the 2016 update of the 9th edition American College of Chest Physicians

(ACCP) Guidelines on Antithrombotic Therapy for VTE Disease, suggests LMWH over VKA with a Grade 2B recommendation, and LMWH over DOACs with an even lower rating of the quality of evidence (Grade 2C) for long-term (first 3 months) anticoagulant therapy in patients with DVT of the leg or PE and cancer. Only recently, the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) updated their guidelines giving a level 1 of evidence to edoxaban for the treatment of patients with CAT.

Conclusions

In patients with cancer, VTE represents a major clinical problem, being the second leading cause of death after malignancy itself. Current clinical guidelines in oncology recommend the use of therapeutic doses of LMWHs for the initial and long-term treatment of CAT. However, several limitations and practical issues with regards to long-term therapy with LMWHs, have been discussed. DOACs have become the standard of care for VTE in the general population, and their use has been proposed to overcome some drawbacks of LMWHs. The studies from head to head comparison of DOAC with LMWH in the treatment of CAT indicate that the equivalence of DOAC to LMWH regarding the efficacy is compromised by the increased risk of major bleeding. The potential drug-to-drug interactions with several anticancer treatments should also be taken into consideration. These findings warrant further evaluation in large observational studies to confirm the risk-benefit profile of these DOACs in daily clinical practice.

REFERENCES

1. Bellesoeur A, Thomas-Schoemann A, Allard M, Smadja D, Vidal M, Alexandre J, Goldwasser F, Blanchet B. Pharmacokinetic variability of anticoagulants in patients with cancer-associated thrombosis: Clinical consequences. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;129:102-12.
2. Imberti D, Cimminiello C, Di Nisio M, Marietta M, Polo Friz H, Ageno W. Antithrombotic therapy for venous thromboembolism in patients with cancer: expert guidance. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19:1177-85
3. Vedovati MC, Giustozzi M, Bonitta G, Agnelli G, Becattini C. Efficacy and safety of anticoagulant agents in patients with venous thromboembolism and cancer: A network meta-analysis. *Thromb Res*. 2018;170:175-80.
4. Li A, Garcia DA, Lyman GH, Carrier M. Direct oral anti-coagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2018 Mar 2. pii: S0049-384830216-0.

5. Smrke A, Gross PL. Cancer-Associated Venous Thromboembolism: A Practical Review Beyond Low-Molecular-Weight Heparins. Front Med (Lausanne). 2017;4:142.
6. Hodin S, Basset T, Jacqueroux E, Delezay O, Clotagatide A, Perek N, Mismetti P, Delavenne X. In Vitro Comparison of the Role of P-Glycoprotein and Breast Cancer Resistance Protein on Direct Oral Anticoagulants Disposition. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2018;43:183-91.

Κυτταρικοί και μοριακοί μηχανισμοί της συντονισμένης ρύθμισης της ερυθροποίησης και της ομοιόστασης των οστών

ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΤΕΡΠΟΣ, ΙΩΑΝΝΗΣ ΝΤΑΝΑΣΗΣ - ΣΤΑΘΟΠΟΥΛΟΣ

Θεραπευτική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γ.Ν. «Αλεξάνδρα», Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ερυθροποίηση έχει πρωταρχικό ρόλο στην ανανέωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων, τη μεταφορά οξυγόνου από και προς τους ιστούς και την επιβίωση του οργανισμού. Η ρύθμιση της ερυθροποίησης στο μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών είναι μια προσεκτικά ενορχηστρωμένη διαδικασία που ρυθμίζεται τόσο από τοπικούς όσο και από συστηματικούς παράγοντες. Κύριος εκπρόσωπος των τελευταίων αποτελεί η ερυθροποιητίνη (ΕΠΟ), η οποία παράγεται από τα διάμεσα νεφρικά κύτταρα και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη συντονισμένη ρύθμιση της ερυθροποιητικής ομοιόστασης. Επιπρόσθετα, έρχονται συνεχώς στο προσκήνιο νέα προκλινικά και κλινικά δεδομένα από ασθενείς με αναιμία και πολυκυτταραιμία που υποδεικνύουν ότι αλλαγές στην ΕΠΟ και την ερυθροποίηση οδηγούν σε μεταβολές στην ομοιόσταση των οστών¹. Έτσι, φαίνεται ότι υπάρχει μια στενή λειτουργική σχέση μεταξύ της ρύθμισης των δύο συστημάτων. Σε αυτές τις διεργασίες ρολοκλειδί φαίνεται να έχουν και ποικίλοι υποπληθυσμοί μακροφάγων, ενώ οι ακριβείς μηχανισμοί δράσης της ΕΠΟ παραμένουν σχετικά αδιευκρίνιστοι¹.

Ο ρόλος της ΕΠΟ στη ρύθμιση της ερυθροποίησης και της οστικής ομοιόστασης

Στην προσπάθεια να διαλευκάνουν το ρόλο της ΕΠΟ στο συντονισμό της ρύθμισης της ερυθροποίησης και της οστικής ομοιόστασης, οι Οικονομίδου και συν συνέκριναν οστικούς φαινοτύπους σε ΕΠΟ-δια-

γονιδιακά ποντίκια (tg6, υψηλά επίπεδα ΕΠΟ ορού) και σε JAK2V617F (χαμηλά επίπεδα ΕΠΟ ορού) μοντέλα ποντικών με πολυκυτταραιμία². Παρόλο που τα tg6 ποντίκια εμφάνιζαν το πιο επιβαρυσμένο οστικό φαινότυπο, τα JAK2V617F ποντίκια είχαν επίσης σημαντική μείωση στον όγκο των οστών και στον αριθμό των οστεοβλαστών συγκριτικά με τον πληθυσμό ελέγχου. Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι μπορεί να υπάρχουν τόσο ΕΠΟ-εξαρτώμενοι όσο και ΕΠΟ-ανεξάρτητοι μηχανισμοί που οδηγούν σε αλλαγές στον οστικό μεταβολισμό στα προκλινικά μοντέλα πολυκυτταραιμίας².

Έχει προταθεί ότι η ΕΠΟ μπορεί να επάγει προγονικά κύτταρα της ερυθροποιητικής σειράς που με τη σειρά τους μπορεί να παράγουν παράγοντες που επηρεάζουν την ομοιόσταση των οστών, όπως οι οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες (BMPs)³. Ο περαιτέρω καθορισμός αυτών των παραγόντων θα μπορούσε να ενισχύσει σημαντικά αυτή την υπόθεση. Επιπλέον, έχει δειχθεί ότι η ΕΠΟ μπορεί να προάγει την οστεογένεση μέσω της επίδρασής της στα μεσεγχυματικά στρωματικά κύτταρα του μυελού των οστών. Η χορήγηση ΕΠΟ σε μεσεγχυματικά στρωματικά κύτταρα του μυελού των οστών προερχόμενα τόσο από άνθρωπο όσο και από ποντικό οδήγησε σε οστεοβλαστική διαφοροποίηση⁴. Παρουσιάζει επίσης ενδιαφέρον το γεγονός ότι σε συνθήκες υποξίας που προάγουν την σταθεροποίηση του παράγοντα HIF (Hypoxia-inducible factor) οι οστεοβλάστες μπορούν να παράγουν ΕΠΟ και έτσι να προάγουν την ερυθροποίηση⁵. Επιπλέον παρατηρείται αύξηση του όγκου του δοκιδώδους οστού, το οποίο συνδέεται με

αυξημένη αγγειογένεση. Η ανωτέρω παρατήρηση έχει δυναμικά κλινική εφαρμογή στη θεραπεία της αναιμίας με τη χρήση φαρμακολογικών παραγόντων που σταθεροποιούν τον HIF.

Παράλληλα, υπάρχουν ενδείξεις ότι η εξωγενής ΕΠΟ μπορεί να έχει ρόλο στη ρύθμιση της οστικής ομοιόστασης. Οι επιδράσεις της ΕΠΟ στον οστικό μεταβολισμό (παραγωγή και αποδόμηση) φαίνεται ότι σχετίζονται με τις πειραματικές συνθήκες και την ποσότητα της χορηγηθείσας ΕΠΟ. Σε μοντέλα οστικής αναγέννησης, θεραπεία με εξωγενή ΕΠΟ έχει συσχετιστεί με ενίσχυση της οστικής παραγωγής και επιδιόρθωσης. Σε αυτές τις μελέτες, η χορήγηση ΕΠΟ συσχετίστηκε επίσης με αυξημένη αγγειογένεση και οστεογένεση¹. Αντίθετα, η πλειοψηφία των μελετών στις οποίες η ΕΠΟ χορηγείται ή υπερ-εκφράζεται σε μοντέλα που δεν υπάρχει οστική αναγέννηση επαγόμενη από βλάβη, η ΕΠΟ έχει συσχετιστεί με μείωση του οστικού όγκου και οστεοκλαστογένεση. Επιπλέον έχει δείχθει ότι η ΕΠΟ προάγει τη διαφοροποίηση των πρώιμων οστεοκλαστών σε ώριμους οστεοκλάστες¹. Πρόσφατα, περιγράφηκε σε προκλινικό μοντέλο χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας η επαγωγή της παραγωγής του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών-23 (FGF23) από τα αυξημένα επίπεδα ΕΠΟ, που συνεπάγεται διαταραχή της οστικής ιοντοποίησης⁶. Ωστόσο, δεν έχει διευκρινιστεί το κατά πόσο οι οστεοκλάστες ή / και οι οστεοβλάστες εκφράζουν λειτουργικούς υποδοχείς ΕΠΟ *in vivo*. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να τονιστεί ότι η ΕΠΟ σε υψηλές δόσεις μπορεί να συνδέεται και να ενεργοποιεί και άλλους υποδοχείς πέρα από τον υποδοχέα της ΕΠΟ. Οι Pradeep και συν αναγνώρισαν τον υποδοχέα 4 της εφρίνης τύπου Β (EphB4) ως έναν εναλλακτικό υποδοχέα της ΕΠΟ, ο οποίος χρησιμοποιείται από τα καρκινικά κύτταρα για να προάγει την πρόοδο της νόσου σε απάντηση της χορήγησης εξωγενούς ΕΠΟ⁷. Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η επαγόμενη από την ΕΠΟ οστεοβλαστική διαφοροποίηση και παραγωγή οστού μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω του EphB4¹.

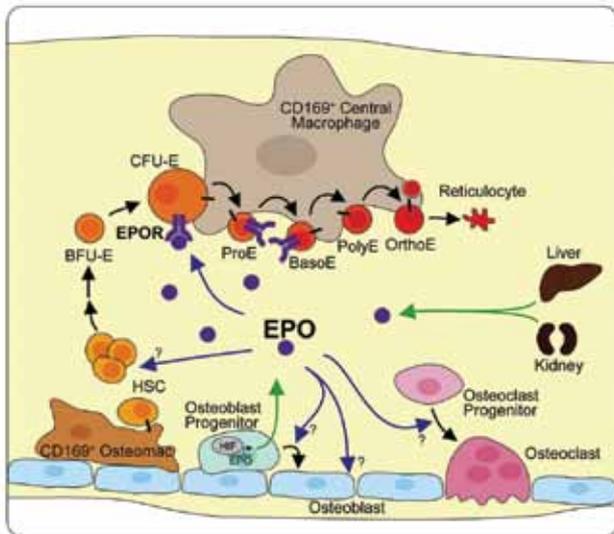
Ο ρόλος των μακροφάγων στη ρύθμιση της ερυθροποίησης και της οστικής ομοιόστασης

Τα μακροφάγα έχουν αναγνωριστεί ως θεμελιώδεις κυτταρικοί μηχανισμοί του μικροπεριβάλλοντος του μυελού των οστών που συμμετέχουν στη ρύθμιση της ερυθροποίησης και της οστικής ομοιόστασης. Πολύ σημαντικό είναι το γεγονός ότι τα μακροφάγα μεταβάλλουν τη λειτουργία τους ως απάντηση στην ΕΠΟ, τόσο μέσω έκφρασης του υποδοχέα της ΕΠΟ όσο και με έμμεσους μηχανισμούς¹. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι

οστεοκλάστες προέρχονται από πρόδρομα κύτταρα της μακροφαγοκυτταρικής σειράς που εκφράζουν τον ενεργοποιητή του υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα κΒ (RANK), αντί του κλασικού δείκτη F4/80. Μια άλλη κατηγορία, τα κεντρικά μακροφάγα, λειτουργούν ως βάση για τις ερυθροποιητικές νησίδες και υποστηρίζουν δομικά και λειτουργικά τη διαφοροποίηση των προγονικών κυττάρων της ερυθροποιητικής σειράς σε δικτυοερυθροκύτταρα¹. Διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην επίτευξη της μέγιστης αποτελεσματικότητας της αιμοποιητικής διαδικασίας, που είναι απαραίτητη σε συνθήκες στρες του οργανισμού. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα «οστεατικά μακροφάγα» (osteomacs) που βρίσκονται ενδοστικά, στην έσω οστική επιφάνεια, δίπλα σε οστεοβλάστες. Τα «οστεατικά μακροφάγα» συμβάλουν στη διατήρηση της οστικής ομοιόστασης, καθώς προάγουν τη διαφοροποίηση και την ιοντοποιητική δραστηριότητα των οστεοβλαστών⁸. Τα CD169+ μακροφάγα έχουν αναγνωριστεί ως ρυθμιστές της ερυθροποίησης και της οστικής επιδιόρθωσης. Έχει δείχθει ότι η επιλεκτική εξάντληση των CD169+ κεντρικών μακροφάγων οδηγεί σε μείωση των ερυθροποιητικών νησίδων στο μυελό των οστών και στην αποδοτικότητα της ερυθροποίησης σε συνθήκες στρες⁹. Επιπλέον, η εξάντληση των CD169+ μακροφάγων παρεμπόδισε την οστική επιδιόρθωση σε μοντέλα επιδιόρθωσης βλάβης του κνημιαίου οστού και κατάγματος του μηριαίου οστού¹. Ωστόσο, η απορρύθμιση της φυσιολογικής λειτουργίας των μακροφάγων μπορεί να είναι επιβλαβής, όπως στην περίπτωση της θαλασσαιμίας. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η καθολική εξάντληση των μακροφάγων με τη χρήση κλοδρονάτης ήταν ικανή να επαναφέρει στο φυσιολογικό το ερυθροποιητικό οστικό χώρο σε μοντέλα JAK2V617F και β-θαλασσαιμικών ποντικών¹⁰. Μελλοντικές μελέτες είναι απαραίτητες για τον περαιτέρω καθορισμό των συγκεκριμένων υποπληθυσμών μακροφάγων που πιθανώς συμβάλουν στην οστική νόσο σε περιπτώσεις αναιμίας ή/ και πολυκυτταραιμίας.

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, όπως περιγράφεται στην Εικόνα 1, η ερυθροποίηση και η οστική ομοιόσταση είναι λεπτομερώς ρυθμιζόμενες διαδικασίες που είναι αλληλένδετες, τόσο χωρικά όσο και λειτουργικά. Σε φυσιολογικές συνθήκες, ο μυελός των οστών διατηρείται ακέραιος ώστε να παρέχει τις απαραίτητες αιμοποιητικές και ερυθροποιητικές φωλεές. Η ΕΠΟ και τα μακροφάγα παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ισορροπίας μεταξύ ερυθροποίησης και οστικής



Εικόνα 1. Η ΕΠΟ (EPO) και τα μακροφάγα ασκούν ρυθμιστικό ρόλο στην ερυθροποίηση και την οστική ομοιόσταση στο μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών. Οι νεφροί, το ήπαρ και οι αρχέγονοι οστεοβλάστες αποτελούν πηγές έκκρισης ΕΠΟ. Η κλασική οδός σηματοδότησης της ΕΠΟ μέσω του υποδοχέα της (EPOR) προάγει τη διαφοροποίηση των ερυθροβλαστών με την βοήθεια των CD169+ κεντρικών μακροφάγων (central macrophages). Επιπλέον, η ΕΠΟ μπορεί να ρυθμίσει τον οστικό μεταβολισμό, είτε άμεσα είτε έμμεσα, μέσω ρύθμισης της λειτουργίας των οστεοβλαστών, των οστεοκλαστών και των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Τα CD169+ «οστεατικά μακροφάγα» (osteomacs) αλληλεπιδρούν με τους οστεοβλάστες και τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα και υποστηρίζουν το οστικό μικροπεριβάλλον.

ομοιόστασης. Όταν η ισορροπία και η αρχιτεκτονική διαταράσσονται λόγω νόσου ή άλλων παραγόντων, μπορεί τελικά να εμφανιστεί αναιμία, πολυκυτταραιμία ή / και οστεοπόρωση. Γίνεται λοιπόν κατανοητό ότι περαιτέρω ενδελεχής έρευνα στον τομέα θα βελτιώσει τη θεώρησή μας για τους κυτταρικούς και μοριακούς μηχανισμούς που ενορχηστρώνουν τις διαδικασίες

αυτές και, συνεπώς, θα ενισχύσουν τη θεραπευτική μας στρατηγική στην κλινική πράξη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. JT Eggold, EB Rankin. Erythropoiesis, EPO, macrophages, and bone. *Erythropoiesis, EPO, macrophages, and bone*. Bone 2018; in press.
2. PR Oikonomidou, C Casu, Z Yang, B Crielaard, JH Shim, S Rivella, et al. Polycythemia is associated with bone loss and reduced osteoblast activity in mice. *Osteoporos Int* 27:1559-68.
3. S Singbrant, MR Russell, T Jovic, B Liddicoat, DJ Izon, LE Purton, et al. Erythropoietin couples erythropoiesis, B-lymphopoiesis, and bone homeostasis within the bone marrow microenvironment. *Blood* 2016;117:5631-42.
4. Y Shiozawa, Y Jung, AM Ziegler, EA Pedersen, J Wang, Z Wang, et al. Erythropoietin couples hematopoiesis with bone formation. *PLoS One* 2010;5:e10853.
5. EB Rankin, C Wu, R Khatir, TL Wilson, R Andersen, E Araldi, et al. The HIF signaling pathway in osteoblasts directly modulates erythropoiesis through the production of EPO. *Cell* 2012;149:63-74.
6. MR Hanudel, MF Eisenga, M Rappaport, K Chua, B Qiao, G Jung, et al. Effects of erythropoietin on fibroblast growth factor 23 in mice and humans. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 [Epub ahead of print].
7. S Pradeep, J Huang, EM Mora, AM Nick, MS Cho, SY Wu, et al. Erythropoietin Stimulates Tumor Growth via EphB4. *Cancer Cell* 2015;28:610-22.
8. MK Chang, LJ Raggatt, KA Alexander, JS Kuliwaba, NL Fazzalari, K Schroder, et al. Osteal Tissue Macrophages Are Intercalated throughout Human and Mouse Bone Lining Tissues and Regulate Osteoblast Function In Vitro and In Vivo. *J Immunol* 2008;181:1232-44.
9. A Chow, M Huggins, J Ahmed, D Hashimoto, D Lucas, Y Kunisaki, et al. CD169(+) macrophages provide a niche promoting erythropoiesis under homeostasis and stress. *Nat Med* 2013;19:429-36.
10. P Ramos, C Casu, S Gardenghi, L Breda, BJ Crielaard, E Guy, et al. Macrophages support pathological erythropoiesis in polycythemia vera and beta-thalassemia. *Nat Med* 2013;19:437-45.

Στοχεύοντας τα μονοπάτια του σιδήρου και της ερυθροποίησης: Νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις

ΓΕΩΡΓΙΟΣ Ν. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ

Επίκουρος Καθηγητής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Σίδηρος και ερυθροποίηση

Η διαδικασία της ερυθροποίησης είναι στενά στενά συνυφασμένη σε κυτταρικό και συστηματικό επίπεδο με την ομοιοστασία του σιδήρου. Ο κύριος ρυθμιστής της ομοιοστασίας του σιδήρου στον άνθρωπο είναι η εριθρίνη, ένα πεπτίδιο με 25 αμινοξέα που παράγεται από το ήπαρ σε ανταπόκριση ερεθισμάτων όπως η φλεγμονή, τα επίπεδα των αποθηκών σιδήρου, οι ανάγκες της ερυθροποίησης και η υποξία¹. Τα φυλογενετικά συντηρημένα αμινοξέα της αμινοτελικής περιοχής της εριθρίνης παίζουν καθοριστικό ρόλο για την πρόσδεση της στην φερροπορτίνη, την πρωτεΐνη εξαγωγέα ενδοκυτταρίου σιδήρου που εκφράζεται μεταξύ άλλων στην κυτταρική επιφάνεια των μακροφάγων του ΔΕΣ και των απορροφητικών κυττάρων του εντέρου. Η εριθρίνη προσδέεται στην φερροπορτίνη και το σύμπλεγμα φερροπορτίνης-εριθρίνης ενδοκυτταρώνεται και καταστρέφεται με αποτέλεσμα την μείωση της απορρόφησης σιδήρου από το έντερο και την ελάττωση του σιδήρου της κυκλοφορίας (σχήμα 1)¹. Η μελέτη της εριθρίνης σε ζωικά μοντέλα και στον άνθρωπο ανέδειξε την σημασία της στην παθοφυσιολογία διαφόρων παθήσεων που συνδέονται με την ομοιοστασία του σιδήρου και την αιμοποίηση.

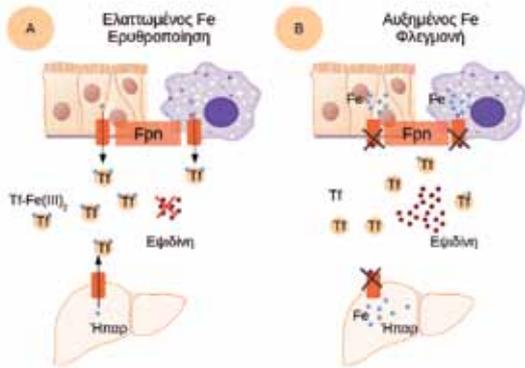
Η φαρμακευτική τροποποίηση των επιπέδων εριθρίνης

Χαμηλά επίπεδα εριθρίνης παρατηρούνται στην Κληρονομική Αιμοχρωμάτωση και σε αναιμίες που χαρακτηρίζονται από δυσερυθροποιητική αιμοποί-

ηση όπως η Μεσογειακή Αναιμία (ΜΑ). Στην ΜΑ, η υποξία οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή ενδογενούς ερυθροποιητίνης (ΕΡΟ), υπερπλασία του μυελού των οστών και απελευθέρωση ερυθροφερρόνης (ΕΡΦΕ) μέσω της οδού JAK2/STAT5. Η ερυθροφερρόνη (αλλά πιθανώς και άλλοι παράγοντες, όπως ο GDF15, που απελευθερώνονται από τους δυσερυθροποιητικούς ερυθροβλάστες) καταστέλλει την παραγωγή εριθρίνης επιδεινώνοντας την συσσώρευση σιδήρου και την τοξικότητά του στους ιστούς²⁻⁴. Αύξηση της εριθρίνης σε ζωικά μοντέλα θαλασσαιμίας, είτε με την χορήγηση της, είτε με την προαγωγή της σύνθεσής της, βελτιώνει την αναιμία, μειώνει την σπληνομεγαλία και ελαττώνει την απορρόφηση και την τοξικότητα του σιδήρου²⁻⁴.

Υψηλά επίπεδα εριθρίνης παρατηρούνται στην χρόνια φλεγμονή και συνδέονται με την ανάπτυξη αναιμίας κυρίως μέσω της επαγωγής της μεταγραφής της από την διέγερση του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-6 και την ενεργοποίηση της οδού JAK1/2/STAT3, όπως φαίνεται στο σχήμα 2. Αν και η αναιμία της χρόνιας νόσου είναι πολυπαραγοντική ως προς την παθογένεσή της, η συμβολή της εριθρίνης φαίνεται να είναι σημαντική τουλάχιστον σε ορισμένες καταστάσεις (π.χ. λοιμώξεις, ρευματοειδή αρθρίτιδα, Ν. του Castleman, κ.ά.). Ελάττωση των επιπέδων εριθρίνης μπορεί να βελτιώσει την αναιμία όπως προκύπτει από κλινικές παρατηρήσεις και ζωικά μοντέλα νόσου⁵.

Στο σπάνιο γενετικό σύνδρομο IRIDA (σιδηροπενική αναιμία ανθεκτική στην χορήγηση σιδήρου) η εριθρίνη είναι υψηλή εξαιτίας γενετικών μεταλλάξεων στο γονίδιο που κωδικεύει την ματριπτάση-2 (TMPRSS6), ο φυσιολογικός ρόλος της οποίας είναι



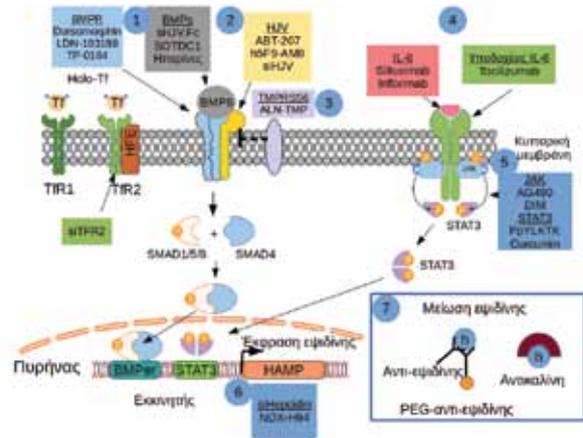
Σχήμα 1: Α) Σε συνθήκες έλλειψης σιδήρου ή αυξημένων ερυθροποιητικών αναγκών σε σίδηρο η παραγωγή επιδίνης ελαττώνεται αυξάνοντας την απορρόφηση του σιδήρου από τα εντεροκύτταρα και την απελευθέρωσή του στην κυκλοφορία από τα μακροφάγα του ΔΕΣ. Β) Σε συνθήκες αυξημένων αποθηκών σιδήρου ή φλεγμονής, η αύξηση της επιδίνης προκαλεί μείωση της έκφρασης της φερροπορτίνης στη μεμβράνη των κυττάρων του ΔΕΣ και των εντεροκυττάρων, οδηγώντας σε μείωση της απορρόφησης σιδήρου και περιορισμό της απελευθέρωσής του από το ΔΕΣ.

να διασπά καταλυτικά των συνυποδοχέα των οστικών μορφογενητικών πρωτεϊνών (BMPs) αιμοτζουβελίνη (HJV) (σχήμα 2). Οι πάσχοντες εμφανίζουν από την παιδική ηλικία εικόνα σιδηροπενικής αναιμίας που ανθίσταται στην *per os* χορήγηση σιδήρου εξαιτίας της συνεχούς διέγερσης της οδού BMP/SMAD και την παραγωγή επιδίνης. Παράγοντες που μειώνουν την επιδίνη θα μπορούσαν να λειτουργήσουν θεραπευτικά για αυτούς τους ασθενείς⁴.

Στο σχήμα 2 απεικονίζονται οι μοριακοί στόχοι έναντι των οποίων έχουν δοκιμαστεί τουλάχιστον σε προκλινικό στάδιο παράγοντες με σκοπό την φαρμακολογική τροποποίηση της δράσης της επιδίνης. Συνθετικές επιδίνες και *mini-επιδίνες* έχουν χρησιμοποιηθεί ως μιμητικά της ενώ, έχουν αναπτυχθεί θεραπευτικά αντισώματα έναντι της επιδίνης και της φερροπορτίνης. Οι παράγοντες που έχουν προχωρήσει σε κλινικό στάδιο ανάπτυξης συνοψίζονται στον πίνακα 1.

Η θεραπεία της αναιμίας της χρόνιας νεφρικής νόσου

Η αναιμία της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) οφείλεται κατά κύριο λόγο στην ανεπαρκή παραγωγή ερυθροποιητίνης, αλλά στην ανάπτυξη της συμβάλουν



Σχήμα 2: Ανταγωνιστές της επιδίνης. 1-2) Ανταγωνιστές στο σύστημα μεταγωγής σήματος των BMPs. Οι εκκρινόμενες οστικές μορφογενητικές πρωτεΐνες (BMPs) προσδένονται στους υποδοχείς BMPRs και ενεργοποιούν την οδό μεταγωγής σήματος των πρωτεϊνών SMAD που προσδένονται στον εκκινητή της επιδίνης επάγοντας την σύνθεση επιδίνης. Η σηματοδότηση ενισχύεται από τον συνυποδοχέα των BMPR αιμοτζουβελίνη (HJV). Η dorsomorphin και τα LDN-193189 και TP-0184 επιδρούν στους υποδοχείς των BMP ενώ το siRNA έναντι της HJV και τα αντισώματα έναντι της HJV (ABT-207 και h5F9-AM8) ελαττώνουν την σηματοδότηση. Η διαλυτή HJV (sHJV.Fc) και οι ηπαρίνες μειώνουν την έκφραση της επιδίνης δεσμεύοντας τις πρωτεΐνες BMP. 3) Το ALN-TMP είναι siRNA έναντι της ματριππάσης 2, αναστολή της δράσης της οποίας αυξάνει την επιδίνη. 4-5) Αναστολή της παραγωγής επιδίνης με επίδραση στην οδό σηματοδότησης της IL-6. Τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του υποδοχέα της IL-6 και της IL-6 (Siltuximab και Tocilizumab) αναστέλουν την παραγωγή επιδίνης. Παρόμοια επιδράση έχουν και παράγοντες που αναστέλλουν την οδό σηματοδότησης JAK-STAT3 (AG490, DIM, PpYLKTK και κουρκουμίνη). 6-7) Άμεση αναστολή της δράσης της επιδίνης. Το si RNA έναντι επιδίνης, το απταμερές NOX-H94, τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι της επιδίνης και η αντικαλίνη δρουν άμεσα εμποδίζοντας τη δράση της επιδίνης.

η πιθανή σιδηροπενία εξαιτίας της χρόνιας απώλειας αίματος, η φλεγμονή ή η έλλειψη B12 και φυλλικού οξέως⁶. Η επιδίνη καθαίρεται από τους νεφρούς και αποβάλλεται από τα ούρα ενώ η συγκέντρωσή της στο πλάσμα είναι αντιστρόφως ανάλογη με τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Η αύξηση της επιδίνης στην XNN είναι πιθανότατα ένας από τους κύριους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που ερμηνεύουν την παρατηρούμενη λειτουργική σιδηροπενία την οποία τα σημερινά θεραπευτικά σχήματα προσπαθούν να αντιμετωπίσουν αναζητώντας την βελτιστοποίηση της συγχορήγησης ερυθροποιητικών παραγόντων και ενδοφλεβίου σιδήρου⁶. Η χορήγηση μεγάλων

ποσοτήτων σιδήρου ενέχει τον κίνδυνο επιπλοκών εξαιτίας της συσσώρευσής του στους ιστούς, ενώ η χορήγηση ερυθροποιητίνης συνδέεται με επιπλοκές όπως την αύξηση των θρομβοεμβολικών επεισοδίων, της αρτηριακής πίεσης κ.ά. Η χορήγηση παραγόντων που μειώνουν την επιδίνη ή λειτουργούν συνδυαστικά επάγοντας την ερυθροποίηση με ταυτόχρονη μείωση της επιδίνης, όπως ορισμένοι από τους αναστολείς των προλυλο-υδροξυλασών του επαγόμενου από την υποξία παράγοντα (HIF, Hypoxia Inducible Factor) (HIF-PHI, Prolyl Hydroxylase Inhibitors), διευκολύνει την κινητοποίηση των αποθεμάτων σιδήρου και αποτελεί μια περισσότερο ορθολογική προσέγγιση για την θεραπεία των ασθενών⁷.

Η παραγωγή ερυθροποιητίνης από τα περιωληνιακά κύτταρα των νεφρών, εξαρτάται από τον επαγόμενο από την υποξία παράγοντα 2α (HIF-2α) η μεταγραφή του οποίου επηρεάζεται από τα ενδοκυττάρια επίπεδα σιδήρου. Σε συνθήκες νορμοξίας, ο HIF-2α υδροξυλιώνεται από τις προλυλο-υδροξυλάσες και ο υδροξυλιωμένος HIF-2α ουβικιτινιώνεται από την πρωτεΐνη von Hippel–Lindau και οδηγείται γρήγορα σε πρωτεοσωμική αποδόμηση⁸. Σε συνθήκες υποξίας ή στην περίπτωση χορηγήσεως αναστολέων των PHD, ο HIF-2α αθροίζεται επάγοντας την γονιδιακή έκφραση της ερυθροποιητίνης. Συνηγορητικά, ορισμένες μεταλλάξεις των HIF, PHD2 υδροξυλάσης και pVHL συνδέονται με την ανάπτυξη ερυθροκυττάρωσης. Υπάρχουν πειραματικές αποδείξεις ότι οι παράγοντες HIF διαμεσολαβούν στον μηχανισμό καταστολής της παραγωγής EPO σε περιπτώσεις φλεγμονής. Επομένως, η φαρμακολογική σταθεροποίηση του HIF μπορεί να αντιροπεί τις επιπτώσεις της φλεγμονής στην παραγωγή EPO⁷⁻⁹. Τα αποτελέσματα της δράσης των αναστολέων των PHD εξαρτώνται από την

δράση τους στα διάφορα ισοένζυμα (PHD1,2,3) και τον διαφορετικό τρόπο που επηρεάζουν την γονιδιακή έκφραση στους ιστούς. Για παράδειγμα η εκλεκτική αναστολή της PHD2 είναι επαρκής για την παραγωγή EPO από τους νεφρούς αλλά σε ανεφρικούς ασθενείς απαιτείται η ενεργοποίηση της ηπατικής παραγωγής EPO που επιτυγχάνεται με αναστολείς που δρουν και στα τρία ισοένζυμα⁷⁻⁹.

Συμπεράσματα και μελλοντικές προοπτικές

Παράλληλα με τον ενθουσιασμό για τον εμπλουτισμό της θεραπευτικής φαρέτρας με νέα φάρμακα που δρουν στο βασικό μονοπάτι της ομοιοστασίας του σιδήρου, υπάρχουν και αρκετές επιφυλάξεις και ερωτήματα. Για παράδειγμα οι συνθετικές επιδίνες φαίνεται να είναι δύσκολο να ανταγωνιστούν σε ασφάλεια και αποτελεσματικότητα την παραδοσιακή αντιμετώπιση των ασθενών με αιμοχρωμάτωση με θεραπευτικές αφαιμάξεις. Η θεραπεία της αναιμίας της χρόνιας νόσου με μείωση της επιδίνης φαίνεται λογική όταν ο παράγοντας που χορηγείται αντιμετωπίζει ταυτόχρονα και την κύρια νόσο (για παράδειγμα την ρευματοειδή αρθρίτιδα με αντισώματα έναντι της IL-6 ή του υποδοχέα της) αλλά η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε καταστάσεις όπως χρόνιες λοιμώξεις ή αναιμία που συνδέεται με νεοπλασματικά νοσήματα μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της κύριας νόσου. Στις περιπτώσεις αυτές η συνδυασμένη χρήση τους με άλλους παράγοντες θα αποδειχθεί καθοριστικής σημασίας.

Τουλάχιστον έξι από του στόματος αναστολείς των προλυλο-υδροξυλασών του HIF βρίσκονται σήμερα σε στάδια κλινικών δοκιμών (πίνακας 1). Ορισμένοι είναι πιθανόν να διεκδικήσουν άδεια

Πίνακας 1. Παράγοντες που βρίσκονται σε στάδιο κλινικών δοκιμών

Παράγοντας	Μηχανισμός δράσης	Κλινικό στάδιο ανάπτυξης	Παρατηρήσεις
Ηπαρίνες	Δέσμευση BMP's	Εγκεκριμένα αντιπηκτικά	Ανάπτυξη χημικά τροποποιημένων ηπαρινών (gs-heparins) με μειωμένη αντιπηκτική δράση Πολλαπλό μύελωμα (NCT01764880)
Roneparstat (SST0001)		Φάση I	
SHJV.Fc (FMX-8)	Δέσμευση BMP's	Φάση I-II	Αναιμία XNN, αναστολή ανάπτυξης (NCT02228655, NCT01873534)
TP-0184	Αναστολέας των BMPR τύπου I, ALK2	Φάση I (για άλλη ένδειξη)	Συμπαγείς όγκοι (NCT03429218)
LY3113593	Αντίσωμα έναντι BMP6	Φάση I	Αναιμία XNN, αναστολή ανάπτυξης (NCT02604160, NCT02144285)

Πίνακας 1. Παράγοντες που βρίσκονται σε στάδιο κλινικών δοκιμών (συνέχεια).

Παράγοντας	Μηχανισμός δράσης	Κλινικό στάδιο ανάπτυξης	Παρατηρήσεις
Siltximab Tocilizumab Infliximab	Αναστολή IL-6, υποδοχέα IL-6, TNF-α	Εγκεκριμένα για άλλες ενδείξεις	N. Castleman, Ρευματοειδής αρθρίτις κ.ά.
PRS-080	Αντικαλίνη έναντι επιδίνης	Φάση II	Αναιμία XNN (NCT03325621 , NCT02754167 , NCT02340572)
LY2787106	Αντίσωμα έναντι επιδίνης	Φάση I	Αναστολή ανάπτυξης (NCT01340976)
Lexartepid pegol (NOX-H94)	Απταμερές που προσδένει την επιδίνη	Φάση I-II	Αναιμία XNN, αναιμία σε ογκολογικούς ασθενείς (NCT02079896 , NCT01522794 , NCT01372137 , NCT01691040)
LY2928057	Αντίσωμα έναντι φερροπορτίνης	Φάση I	Αναιμία XNN (αύξηση επιδίνης), αναστολή ανάπτυξης (NCT01991483)
LJPC-401	Συνθετική επιδίνη	Φάση II	Κληρονομική αιμοχρωμάτωση, εξαρτώμενη από μεταγγίσεις β - μεσογειακή αναιμία (NCT03395704 , NCT03381833)
PTG-300	Συνθετική επιδίνη	Φάση I	β – μεσογειακή αναιμία (ACTRN12617000453381)
IONIS TMRSS6-Lrx	Αντινοσηματικό DNA έναντι ματριπτάσης 2	Φάση I	Μεσογειακή αναιμία (NCT03165864)
FG2216	Αναστολέας προλυλο-υδραξυλασών του HIF	Φάση II	Αναιμία XNN (NCT00456053)
Roxadustat (FG-4592)	Αναστολέας προλυλο-υδραξυλασών του HIF	Φάση III	Αναιμία XNN, μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (NCT03303066 , NCT03263091 , NCT01750190 , NCT02273726 , κ.ά. Συνολικά 33 μελέτες στο clinicaltrials.gov)
Vadadustat (AKB-6548)	Αναστολέας προλυλο-υδραξυλασών του HIF	Φάση III	Αναιμία XNN (NCT02892149 , NCT02865850 , NCT02680574 , NCT02648347 , κ.ά. Συνολικά 23 μελέτες στο clinicaltrials.gov)
Daprodustat (GSK-1278863)	Αναστολέας προλυλο-υδραξυλασών του HIF	Φάση III	Αναιμία XNN, πνευμονική υπέρταση (NCT01977573 , NCT01977482 , NCT03409107 , NCT02879305 , NCT02876835 , κ.ά. Συνολικά 30 μελέτες στο clinicaltrials.gov)
Molidustat (BAY85-3934)	Αναστολέας προλυλο-υδραξυλασών του HIF	Φάση III	Αναιμία XNN (περιλαμβάνονται μελέτες για ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση) (NCT03350347 , NCT03350321 , NCT03543657 , NCT01975818 , κ.ά. Συνολικά 15 μελέτες στο clinicaltrials.gov)

κυκλοφορίας το αμέσως επόμενο διάστημα. Τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών είναι ενθαρρυντικά ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά τους σε ασθενείς με ΧΝΝ που ακολουθούν ή δεν ακολουθούν πρόγραμμα αιμοκάθαρσης. Ορισμένοι αναπτύσσονται και για ενδείξεις όπως τη θεραπεία μυελοδυσπλαστικών αναιμιών. Υπάρχουν βάσιμες θεωρητικές επιφυλάξεις για τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες των HIF-PHI. Στο ανθρώπινο γονιδίωμα εντοπίζονται περισσότερα από 500 στοιχεία που ανταποκρίνονται στην υποξία (HREs) και αποτελούν δυνητικές θέσεις πρόσδεσης των HIF⁸⁻⁹. Η δράση των HIF σε πλειάδα γονιδίων, μερικά από τα οποία συμμετέχουν σε εξαιρετικά σημαντικές οδούς σηματοδότησης είναι καλά τεκμηριωμένη. Για παράδειγμα, η επαγωγή της αγγειογένεσης (μέσω μεταγραφικής ενεργοποίησης του VEGF) ή η εκτροπή του κυτταρικού μεταβολισμού των νεοπλασματικών κυττάρων, είναι μερικά μόνο από τα σημεία προβληματισμού. Προκειμένου τα ερωτήματα αυτά να απαντηθούν με αξιοπιστία, θα χρειαστεί να ολοκληρωθούν τα προγράμματα κλινικής ανάπτυξης και τα νέα φάρμακα να δοκιμαστούν σε συνθήκες καθημερινής κλινικής πράξης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Liu J, Sun B, Yin H, Liu S. Hepcidin: a promising therapeutic target for iron disorders: a systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3150.
- 2 Oikonomidou P R, Casu C, Rivella S. New strategies to target iron metabolism for the treatment of beta thalassemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1368:162-8.
- 3 Casu C, Nemeth E, Rivella S. Hepcidin agonists as therapeutic tools. *Blood*. 2018;131:1790-4.
- 4 Sebastiani G, Wilkinson N, Pantopoulos K, Pharmacological targeting of the hepcidin/ferroportin axis. *Front Pharmacol*. 2016;7:160.
- 5 Wang C-Y, Babitt J L. Hepcidin regulation in the anemia of inflammation. *Curr Opin Hematol*. 2016;23:189-97.
- 6 Ganz T, Nemeth E. Iron balance and the role of hepcidin in chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2016;36:87-93.
- 7 Solak Y, Cetiner M, Siriopol D, Tarim K, Afsar B, Covic A, Kanbay M. Novel masters of erythropoiesis: hypoxia inducible factors and recent advances in anemia of renal disease. *Blood Purif*. 2016;42:160-7.
- 8 Semenza G L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*. 2012;148:399-408.
- 9 Joharapurkar A A, Pandya V B, Patel V J, Desai C J, Jain M R. Prolyl hydroxylase inhibitors: a breakthrough in the therapy of anemia associated with chronic diseases. *J Med Chem*. 2018;61:6964-82.

Ελάχιστη υπολειμματική νόσος στην ΟΛΛ των ενηλίκων. Ο ρόλος της για ορθολογική θεραπευτική παρέμβαση

ΑΠΟΣΤΟΛΙΑ ΠΑΠΑΛΕΞΑΝΔΡΗ

Αιματολόγος, Επιμελήτρια, Αιματολογική Κλινική- Μ.Μ.Μ.Ο., Γ.Ν. “Γ. Παπανικολάου”, Θεσσαλονίκη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) στους ενήλικες έχει κακή πρόγνωση, πιθανότατα λόγω της συχνής ύπαρξης μοριακών βλαβών υψηλού κινδύνου. Παρά την εντατικοποίηση των θεραπευτικών πρωτοκόλλων, η πιθανότητα υποτροπής παραμένει υψηλή (40-50%). Η παρακολούθηση της ελάχιστης υπολειμματικής νόσου (ΕΥΝ) έχει διευρυνθεί με την ενσωμάτωσή της σε θεραπευτικά πρωτόκολλα με σκοπό την ταξινόμηση των ασθενών σε ομάδες υψηλού κινδύνου και την έγκαιρη αναγνώριση της υποκείμενης υποτροπής.

Με τον όρο ελάχιστη υπολειμματική νόσος περιγράφεται η ύπαρξη φορτίου νόσου που δεν είναι αντιληπτό με την κλασική κυτταρομορφολογία. Παρακολουθείται με ευαίσθητες μεθόδους που καταγράφουν την δυναμική της νόσου κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία. Όταν διενεργείται με αξιοπιστία, η παρακολούθηση ΕΥΝ είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης και καθοδηγεί τις θεραπευτικές αποφάσεις στα πρωτόκολλα αντιμετώπισης της ΟΛΛ των ενηλίκων.

Τεχνικές για την ανίχνευση και ποσοτικοποίηση της ΕΥΝ

Η μέτρηση της ΕΥΝ στηρίζεται i) στην αναζήτηση διαφορών μεταξύ λευχαιμικών και φυσιολογικών κυττάρων, με τον «σχετιζόμενο με τη λευχαιμία φαινότυπο» (Leukemia Associated Immunophenotype, LAIP) με κυτταρομετρία ροής, ii) στην εύρεση και ποσοτικοποίηση της κλωνικής αναδιάταξης της ανο-

σοσφαιρίνης ή του T κυτταρικού υποδοχέα (IG/TR) με μοριακές μεθόδους, και iii) στην ποσοτικοποίηση υβριδικών μεταγράφων/στόχων.

Η αναζήτηση LAIP με κυτταρομετρία ροής είναι εύχρηστη και γρήγορη. Είναι εφαρμόσιμη στο 90% των ασθενών. Η ευαισθησία της περιορίζεται λόγω έκτοπης έκφρασης αντιγόνων κατά την αναγέννηση του φυσιολογικού μυελού. Η χορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων επηρεάζει την έκφραση του λευχαιμικού κλώνου, δυσκολεύοντας την αναζήτηση ΕΥΝ με αυτήν τη μέθοδο.

Η Real-Time PCR για την αναζήτηση IG/TR αναδιάταξης έχει ευαισθησία 10-5 και μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο 95% περίπου των ασθενών. Απαιτεί την αναγνώριση της IG/TR αναδιάταξης στη διάγνωση και τη μέτρηση του υπολειμματικού κλώνου με real-time PCR. Λόγω πιθανής κλωνικής εξέλιξης απαιτείται παρακολούθηση δύο τουλάχιστον μοριακών στόχων.

Τεχνολογία υψηλής ανάλυσης για την μέτρηση της ΕΥΝ: Η αλληλούχηση μαζικής κλίμακας (Next Generation Sequencing) απλοποιεί τη μέθοδο και αυξάνει την ευαισθησία της που μπορεί να φτάσει στο $10^{-7(1)}$.

Η μοριακή ανίχνευση μεταγράφων υβριδικών γονιδίων χρησιμοποιείται κυρίως για την BCR-ABL1 (+) ALL λευχαιμία των ενηλίκων.

Σε κάθε περίπτωση, η μέτρηση της ΕΥΝ σχετίζεται άμεσα με την τεχνολογία που χρησιμοποιήθηκε και τη σωστή κλινική ερμηνεία. Μη ανιχνεύσιμο λευχαιμικό φορτίο δεν σημαίνει αρνητικό φορτίο αλλά μη μετρήσιμο με τη συγκεκριμένη μέθοδο. Απαιτείται

γνώση του ορίου ανίχνευσης και ποσοτικοποίησης για τη σωστή αξιολόγηση του αποτελέσματος στο συγκεκριμένο χρονικό σημείο.⁽¹⁾

Κλινική εφαρμογή στην ΟΛΛ των ενηλίκων

Η κλινική σημασία της μέτρησης της EYN στους ενήλικες έγκειται: i) στην αναγνώριση ασθενών υψηλού ρίσκου σε διάφορα χρονικά σημεία, που έχουν ανάγκη από την εντατικοποίηση της θεραπείας και ii) στην έγκαιρη διάγνωση υποκείμενης υποτροπής.

Προγνωστική σημασία και ο ρόλος της στην εντατικοποίηση της θεραπείας

Έχει αποδειχθεί ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας, που επιτρέπει στην κατηγοριοποίηση σε διαφορετικά πρωτόκολλα θεραπείας, είτε σε χαμηλού –ενδιάμεσου ρίσκου, είτε σε υψηλού ρίσκου με ανάλογη εντατικοποίηση της θεραπείας.

Σε σχέση με τη χημειοθεραπεία

Η αρχική εκτίμηση της EYN μετά από την θεραπεία εφόδου, όπως στην ΟΛΛ των παιδιών, βοηθά στην κατηγοριοποίηση των ενηλίκων ανάλογα με τον κίνδυνο υποτροπής. Μελέτες από μεγάλα κέντρα^{2,4} ανέδειξαν την προγνωστική σημασία της θετικής EYN μετά τη θεραπεία εφόδου και νωρίς κατά τη σταθεροποίηση. Στα πρωτόκολλα του GMALL (2), ασθενείς με αρνητική EYN τη μέρα 71 (μετά τη 2^η έφοδο) είχαν εξαιρετική πρόγνωση, ενώ αυτοί που παρέμειναν θετικοί $\geq 10^{-4}$ την εβδομάδα 16 μετά τη σταθεροποίηση θεωρήθηκαν ασθενείς υψηλού ρίσκου. Οι διάφορες μελέτες χρησιμοποίησαν διαφορετικά cut offs θετικότητας σε διαφορετικές χρονικές στιγμές. Σε όλα τα παραπάνω πρωτόκολλα, παραμονή θετικής EYN $\geq 10^{-4}$ την εβδομάδα 16 χαρακτηρίζει ασθενείς υψηλού ρίσκου. Αντίθετα, η γρήγορη αρνητικοποίηση EYN (σε δύο εβδομάδες) σχετίζεται με εξαιρετική πρόγνωση⁵. Η μέτρηση της EYN σε αυτές τις χρονικές στιγμές οδηγεί στην κατάταξη των ασθενών ανάλογα με τον κίνδυνο υποτροπής και καθοδηγεί την εντατικοποίηση ή όχι της θεραπείας. Σε ασθενείς με θετική EYN η εντατικοποίηση της θεραπείας με αλλογενή μεταμόσχευση βελτίωσε την έκβαση σε όλες τις προοπτικές μελέτες.⁽⁶⁾

Σε σχέση με την αλλογενή μεταμόσχευση

Η αξία της μέτρησης EYN πριν την αλλογενή μεταμόσχευση έχει αποδειχθεί. Ασθενείς με υψηλή

EYN ($\geq 10^{-3}$) μετά την έφοδο που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση κερδίζουν σε επιβίωση, ενώ ασθενείς με καλή απάντηση όχι⁶. Αντίθετα, ασθενείς με EYN $\geq 10^{-3}$ μετά τη σταθεροποίηση έχουν κακή πρόγνωση ακόμη και μετά την μεταμόσχευση⁶. Η μέτρηση της EYN είναι πιο ευαίσθητος δείκτης από το χιμαιρισμό και χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση επικείμενης υποτροπής.

Σε σχέση με τους νέους παράγοντες

Οι ασθενείς με C20+ ΟΛΛ που λαμβάνουν Rituximab έχουν βελτίωση της ολικής επιβίωσης και αρνητικοποίηση της υπολειμματικής νόσου. Επιπλέον ασθενείς με ανθεκτική ΟΛΛ που έλαβαν blinatumumab είχαν καλύτερα ποσοστά υφέσεως αλλά και μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με αρνητική EYN (περίπου 80% από τους ασθενείς που απάντησαν)⁷ γεγονός που οδήγησε και στην γρήγορα έγκριση του φαρμάκου. Παρόμοια, ανθεκτικοί ασθενείς που έλαβαν CAR-T cells είχαν σε μεγάλο ποσοστό ύφεση με αρνητική EYN. Τα υψηλά ποσοστά αρνητικοποίησης την EYN δεν σχετίζονται με καλύτερη επιβίωση. Στο πλαίσιο χρήσης των νέων παραγόντων απαιτούνται πιο ευαίσθητες μέθοδοι ενώ η τελική έκβαση εξαρτάται από την θεραπεία σταθεροποίησης που θα ακολουθηθεί.

Ο ρόλος της στην παρακολούθηση

Στην ΟΛΛ των ενηλίκων η υποτροπή συμβαίνει γρήγορα κατά την διάρκεια της παρακολούθησης και η μέτρηση της EYN μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας και για δύο τουλάχιστον έτη έχει κλινική σημασία⁸. Κατά την παρακολούθηση, ασθενείς με αρνητική EYN που εμφανίζουν επαναθετικοποίηση του φορτίου, υποτροπιάζουν μορφολογικά σε 4 περίπου μήνες⁹. Η συνεχιζόμενη παρακολούθηση EYN από το μυελό ανά τρεις μήνες είναι κρίσιμης σημασίας για τη χορήγηση θεραπείας διάσωσης πριν τη μορφολογική υποτροπή.

Η σχέση με άλλους προγνωστικούς παράγοντες

Η παρακολούθηση της EYN ξεπερνά την προγνωστική σημασία των κλασικών προθεραπευτικών παραγόντων. Γενετικοί δείκτες υψηλού ρίσκου (complex karuotipos, Phi-like ΟΛΛ, έλλειψη του IKZF1) δεν διατηρούν την ανεξάρτητη προγνωστική αξία τους, όταν συνδυάζονται με αρνητική EYN σε συγκεκριμένα χρονικά σημεία⁷, γεγονός που μένει να επιβεβαιωθεί και σε μελέτες μεγαλύτερης κλίμακας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, η μέτρηση της ΕΥΝ σε ενήλικες ασθενείς με ΟΛΛ γίνεται με ευαίσθητες μοριακές μεθόδους ή με κυτταρομετρία ροής. Η επιλογή της μεθόδου και των χρονικών σημείων διενέργειάς της εξαρτώνται από την επιλογή του θεραπευτικού πρωτοκόλλου. Σε κάθε περίπτωση, συμβάλλει στην αναγνώριση ασθενών υψηλού ρίσκου, που έχουν ανάγκη από την εντατικοποίηση της θεραπείας, αλλά και την έγκαιρη διάγνωση υποκείμενης υποτροπής. Αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα σε ασθενείς με ΟΛΛ με γενετικό υπόβαθρο υψηλού ρίσκου. Στην εποχή εφαρμογής των νέων θεραπευτικών παραγόντων, μένει να προσδιοριστεί ο ρόλος της μέσα από μεγαλύτερες μελέτες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Brüggemann M and Kotrova M. Minimal residual disease in adult ALL: technical aspects and implications for correct clinical interpretation. *Hematology* 2017;1:13-21.
2. Gökbuget N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, Bartram C-R, Arnold R, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood [Internet]*. 2012;120:1868-76.
3. Beldjord K, Chevret S, Asnafi V, Huguet F, Boulland M-L, Leguay T, et al. Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood [Internet]*. 2014;123:3739-49.
4. Bassan R, Intermesoli T, Scattolin A, Viero P, Maino E, Sancetta R, et al. Minimal Residual Disease Assessment and Risk-based Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17:S2-9.
5. Brüggemann M, Raff T, Flohr T, Gökbuget N, Nakao M, Droese J, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood [Internet]*. 2006;107:1116-23.
6. Dhedin N, Huynh A, Maury S, Tabrizi R, Beldjord K, Asnafi V, et al. Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood [Internet]*. 2015;125:2486-96.
7. Bar M, Wood BL, Radich JP, Doney KC, Woolfrey AE, Delaney C, et al. Impact of minimal residual disease, detected by flow cytometry, on outcome of myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res Treatment [Internet]*. 2014;2014:421723.
8. Gökbuget N, Stanze D, Beck J, Diedrich H, Horst H-A, Hüttmann A, et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood [Internet]*. 2012;120:2032-41
9. Raff T, Gökbuget N, Lüschen S, Reutzel R, Ritgen M, Irmer S, et al. Molecular relapse in adult standard-risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after maintenance treatment: data from the GMALL 06/99 and 07/03 trials. *Blood*. 2007 1;109:910-5.

Ελάχιστη υπολειμματική νόσος στην ΟΛΛ των παιδιών – Θεμέλιο της θεραπευτικής στρατηγικής

ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΠΑΠΑΔΑΚΗΣ¹, ΜΑΡΙΑ ΑΜΠΑΤΖΙΔΟΥ², ΣΟΦΙΑ ΠΟΛΥΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΥ³

¹Παιδίατρος και Αιματολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, ²Αιματολόγος, Επικουρική Ιατρός, ³Παιδίατρος και Αιματολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας- Ογκολογίας Ογκολογική Μονάδα Μαριάννα Β Βαρδινογιάννη - ΕΛΠΙΔΑ Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μία σημαντική επιτυχία της σύγχρονης αιματολογίας αποτελεί η επιβίωση των παιδιατρικών ασθενών με ΟΛΛ (πενταετής επιβίωση - Event Free Survival *EFS* 90%)¹. Ασθενείς υψηλού κινδύνου υποτροπιάζουν συχνότερα, αλλά ο περισσότερες υποτροπές προκύπτουν από τους ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου.

Οι προγνωστικοί παράγοντες έκβασης αφορούν: 1. τον ασθενή (ηλικία), 2. τη λευχαιμία (αριθμός βλαστών διάγνωσης, φαινότυπος και γενετικός υπότυπος) και 3. το ρυθμό απάντησης στη θεραπεία. Η τελευταία αρχικά μετρήθηκε στο περιφερικό αίμα (ημέρα +8) και στο μυελό των οστών (ημέρα +8,+15), μορφολογικά. Η ανάπτυξη τεχνικών κυτταρομετρίας ροής (Flow Cytometry, *FC*) και αντίδρασης πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction, *PCR*) διαθέσιμες ήδη από την δεκαετία του 1990, ώθησε στην ευρεία χρήση της ανίχνευσης ελάχιστης υπολειμματικής νόσου (Minimal Residual Disease, *MRD*). που αποδείχθηκε μεγάλης προγνωστικής αξίας.

Αναγνωρίζεται συνεπώς, ότι η *in vivo* ανταπόκριση στη χορηγούμενη θεραπεία αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη. Μπορεί όμως να διαχωρίσει ασθενείς οι οποίοι χρήζουν εντατικοποίησης της αρχικά προβλεπόμενης αγωγής και να βελτιώσει τα αποτελέσματά τους, και παράλληλα να αναδείξει ασθενείς όπου μείωση της έντασης της αρχικά προβλεπόμενης θεραπείας είναι ασφαλής;

Τα Πρωτόκολλα ΑΕΙΟΡ-ΒΦΜ

Ευρεία και αποτελεσματική εφαρμογή των μέτρησης *MRD* (ευαισθησίας τουλάχιστον 10⁻⁴) επιτεύχθηκε αρχικά στο πρωτόκολλο ALL-BFM-2000. Ο έλεγχος πολλαπλών χρονικών σημείων στην διαδρομή της θεραπείας απέδειξε ότι πλέον σημαντική είναι η μέτρηση: 1. στο τέλος της αρχικής φάσης εφόδου (TP1: Protocol IA, ημέρα +33) και 2. μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας εφόδου (TP2: τέλος Πρωτοκόλλου IB, ημέρα +78). Πιστοποιήθηκε ότι ο έλεγχος αυτός μπορεί να ολοκληρωθεί έγκαιρα τουλάχιστον στο 80% των ασθενών και ακολούθησε η εφαρμογή του².

Με βάση το επίπεδο *MRD*, ασθενείς *MRD*-σταθερού κινδύνου (*MRD-SR*) χαρακτηρίστηκαν όσοι ήδη από την ημέρα +33 (TP1) είχαν νόσο μικρότερη από 1:10⁻⁴, ενώ *MRD*-υψηλού κινδύνου (*MRD-HR*) χαρακτηρίστηκαν όσοι διατηρούσαν νόσο $\geq 1:10^{-3}$ την ημέρα +78 (TP2). Οι υπόλοιποι ασθενείς ανήκαν στην ομάδα ενδιάμεσου κινδύνου (*MRD-IR*)³.

Συνολικά, στις ομάδες *MRD-SR*, *MRD-IR* και *MRD-HR* κατηγοριοποιήθηκαν 42%, 52% και 6% των ασθενών, αντίστοιχα. Η πενταετής *EFS* ήταν 92,3% *MRD-SR*, 77,6% *MRD-IR* και 50,1% *MRD-HR*. Ιδιαίτερα σημαντικό είναι ότι η απάντηση στην θεραπεία βάσει *MRD* (*MRD Response*) αποδείχθηκε ισχυρός και ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας³.

Πρέπει να τονιστεί, ότι με την εφαρμογή της *MRD-Response* σημαντικός αριθμός ασθενών αλλάζουν ομάδα θεραπείας, όπως αυτή θα είχε οριστεί με τους

κλασικούς προγνωστικούς παράγοντες (κριτήρια του ALL-BFM 95 Πρωτοκόλλου). Δηλαδή, κάποιοι ασθενείς SR μεταφέρονται στην ομάδα IR. Επίσης, ασθενείς από την ομάδα MR μεταφέρονται στην ομάδα HR, λόγω μη επαρκούς ανταπόκρισης στην θεραπεία βάσει μετρήσεων MRD.

Ανάλυση των δεδομένων από τους ασθενείς που έχουμε θεραπεύσει με Πρωτόκολλα BFM στο Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας (ΤΑΟ) του Νοσοκομείου Παιδών “Η Αγία Σοφία” αναδεικνύει ότι πέραν της απόλυτης τιμής FC-MRD, σημασία έχει και η ταχύτητα της κάθαρσης: δηλαδή, ασθενείς με $\geq 2\log$ μείωση της MRD μεταξύ ημέρας +15 και +33 της εφόδου έχουν καλύτερη έκβαση (EFS 88,6%) έναντι των ασθενών με μείωση $< 2\log$ (EFS 54,5%)⁴. (Γράφημα 1)

Εφαρμογή σε άλλα Πρωτόκολλα

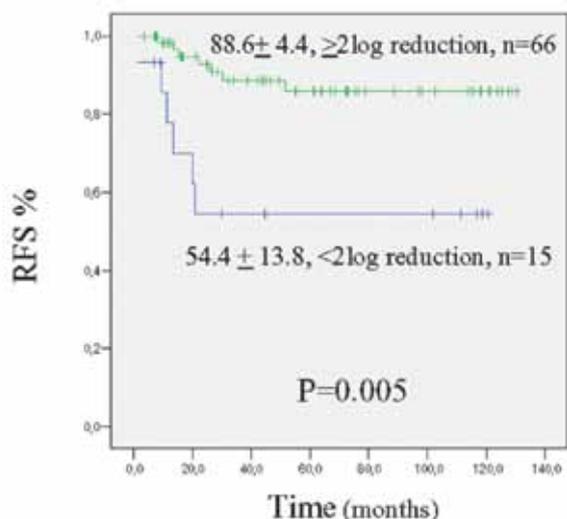
Οι βασικές αρχές και τα ανωτέρω ευρήματα και αποτελέσματα έχουν επαληθευθεί και σε ασθενείς με βρεφική λευχαιμία, T-ΟΛΛ, B-ΟΛΛ και ενίσχυση χρωμοσώματος 21 και άλλες. Έχουν επίσης καταγραφεί οι διαφορές στο ρυθμό ανταπόκρισης ασθενών διαφορετικών ομάδων (π.χ. βραδύτερος ρυθμός κάθαρσης της T-ΟΛΛ vs. B-ΟΛΛ).

Λανθασμένη αποδεικνύεται η άκριτη, απόλυτη εφαρμογή των ανωτέρω ευρημάτων σε άλλα Πρωτόκολλα θεραπείας και με άλλες μεθόδους ελέγχου. Παράδειγμα, όταν εφαρμόζονται τα ευρήματα του ALL-BFM πρωτοκόλλου στο COALL-Πρωτόκολλο τα αποτελέσματα δεν είναι τα ίδια⁵. Αυτό έχει άμεση συσχέτιση με την θεραπεία εφόδου που είναι διαφορετική: ασπαραγινάση χορηγείται αργότερα, στη φάση εδραίωσης. Είναι απαραίτητος και επιβεβλημένος ο έλεγχος και η προτύπωση του ελέγχου των MRD και της κλινικής της σημασίας, αναλόγως της θεραπείας που εφαρμόζεται αλλά και των εργαστηριακών μεθόδων ελέγχου⁵.

Η ανίχνευση νόσου έχει προγνωστική σημασία και μετά θεραπεία επανεφόδου υποτροπής ΟΛΛ και μετά MAAK: Ανίχνευση MRD $\geq 10^{-4}$ μετά MAAK για υποτροπή ΟΛΛ σχετίζεται αρνητικά με το EFS και θετικά με την πιθανότητα υποτροπής και αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη.

Σύγκριση κλασικών τεχνικών FC / PCR

Οι τεχνικές ελέγχου FC και PCR είναι ιδιαίτερα απαιτητικές. Βασικό μειονέκτημα της μεθόδου PCR (πέραν πολυπλοκότητας, κόστους) είναι ότι δεν μπορεί να αναγνωρίσει την παρουσία λευχαιμίας όταν έχει συμβεί εξέλιξη του λευχαιμικού κλώνου. Η τεχνική FC



Γράφημα 1. Διαφορά στην πενταετή επιβίωση χωρίς νόσο (88.6% vs 54.4%) ασθενών με $\geq 2\log$ μείωση FC-MRD vs. $\leq 2\log$ μείωση MRD μεταξύ ημέρας +15 και +33 εφόδου.²

μπορεί να ανιχνεύσει νόσο σε κάθε δείγμα μυελού, ακόμη και χωρίς δείγμα στη διάγνωση και δεν επηρεάζεται από πιθανή μεταβολή των χαρακτηριστικών των βλαστών. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό με τις νεότερες στοχευμένες θεραπείες (CD19, CD21 directed και άλλες), όπου κλωνική αλλαγή/εξέλιξη των βλαστών είναι ενδεχόμενη σε υποτροπή μετά τέτοιες θεραπείες⁶.

Οι τεχνικές PCR θεωρούνται περισσότερο ευαίσθητες, ενώ οι τεχνικές FC ταχύτερες, αλλά με την κατάλληλη εφαρμογή και προτύπωσή τους είναι ισότιμες^{6,7}. Η εφαρμογή ανίχνευσης MRD στην πορεία θεραπείας παιδιών με ΟΛΛ θεωρείται πλέον επιβεβλημένη.

Νεότερες τεχνικές

Οι τεχνικές εξελίσσονται. Η τεχνική αλληλούχισης υψηλής απόδοσης (high-throughput sequencing/ HTS) έχει αποδειχθεί ανώτερη της κλασικής PCR νουκλεοτιδίων. Σε 619 ασθενείς Πρωτοκόλλων COG/ USA εφαρμόστηκε παράλληλα τεχνική HTS και FC, με επίπεδο ανίχνευσης 0.01%. Ενώ κάθε ασθενής με FC-MRD+ ήταν θετικός και με HTS, η τεχνική HTS ανίχνευσε 38.7% περισσότερους ασθενείς MRD+ και το εύρημα αυτό ήταν κλινικά σημαντικό (μειωμένη EFS)⁸.

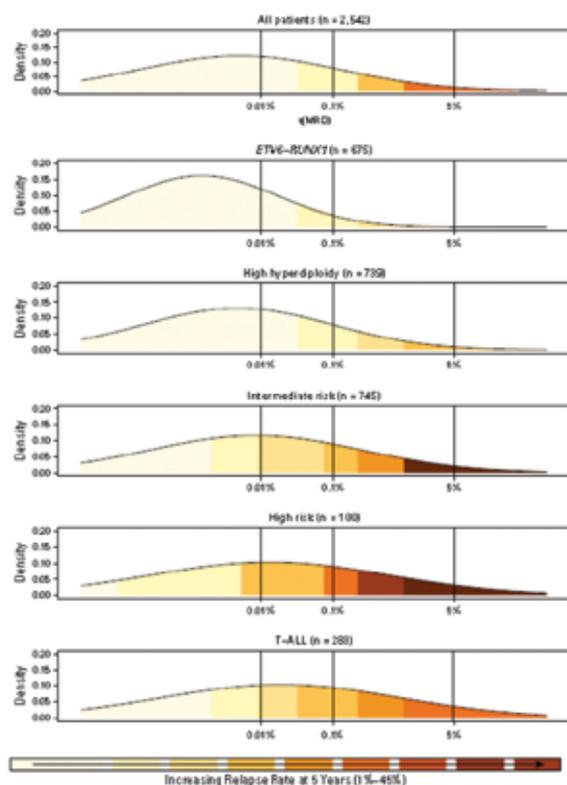
Ενδιαφέρουσες είναι και οι συγκρίσεις βλαστών διάγνωσης και υποτροπής για την κατανόηση της λευχαιμογένεσης.

Νέα προγνωστική ταξινόμηση και θεραπεία παιδιών με ΟΛΛ

Έχει πλέον αναγνωρισθεί ότι ο απόλυτος αριθμός επιπέδου MRD που ανιχνεύεται κατά την πορεία της θεραπείας εφόδου των ασθενών είναι σημαντικός, αλλά ο ρυθμός κάθαρσης είναι διαφορετικός στις διαφορετικές γενετικές υπο-ομάδες ΟΛΛ. Ο συνδυασμός αυτών των παραμέτρων προσφέρει τη βέλτιστη κατάσταση. Αυτή είναι η νέα τάση όλων των Πρωτοκόλλων και υπάρχουν δύο εξαιρετικά πρόσφατα παραδείγματα.

Η Γαλλική ομάδα FRALLE κατέταξε προγνωστικά του ασθενείς με Τ-ΟΛΛ, βάσει των ανιχνεύσιμων μεταλλάξεων, της MRD και του αριθμού των λευκών στη διάγνωση. Οι ασθενείς κατατάσσονται σε γενετικά χαμηλού ή υψηλού κινδύνου βάσει της παρουσίας (+) ή της απουσίας (-) των Notch1/FBXW7 (N/F) and Ras/Pten (R/P) μεταλλάξεων. Η πρόσθετη ενσωμάτωση της MRD και του αριθμού των λευκών κατατάσσει τους ασθενείς σε τρεις διακριτές ομάδες: χαμηλού, μέσου και υψηλού κινδύνου⁹.

Τέλος, η Βρετανική ομάδα αναλύοντας 3113 ασθενείς (Πρωτόκολλο UKALL2003), καταλήγει ότι η MRD ανά υπο-ομάδα ΟΛΛ στα παιδιά είναι η βέλτιστη προγνωστική κατάσταση και καθορίζει επακριβώς τον κίνδυνο υποτροπής¹⁰ (Γράφημα 2). Αυτή είναι και η βάση της κατάταξης και θεραπείας στα μελλοντικά πρωτόκολλα, όπως στο Πρωτοκόλλου ALL-Together.



Γράφημα 2. UKALL2003 Πρωτόκολλο: κατάταξη των ασθενών βάσει MRD επιπέδου ανά ειδικού γονότυπου/ υπο-ομάδα ΟΛΛ.¹⁰

Συμπέρασμα

Η ανάπτυξη των τεχνικών ανίχνευσης MRD και η κατανόησή τους σε κλινικό επίπεδο αποτελεί ένα ακόμη βήμα στην προσπάθεια εξατομίκευσης της θεραπείας ΟΛΛ. Βάσει και της ανίχνευσης MRD, που αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την έκβαση των ασθενών, καθορίζεται πλέον η θεραπεία των ασθενών στη διάγνωση και στην υποτροπή. Η παρακολούθηση της MRD έχει αποδειχθεί άριστο μέσο στην προσπάθεια αποτελεσματικής αύξησης της έντασης της θεραπείας σε ασθενείς με μη-βέλτιστη απάντηση, αλλά και μείωση της θεραπείας με παράλληλη διατήρηση της αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με καλή ανταπόκριση.

Νέες τεχνικές ανίχνευσης και ο βέλτιστος συνδυασμός με την υπο-ομάδα της ΟΛΛ και τα χαρακτηριστικά των βλαστών, αλλά και του ίδιου του ασθενούς θα βοηθήσει στην βέλτιστη θεραπεία για την ίαση των ασθενών με τις ελάχιστες δυνατές απώτερες επιπτώσεις.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ampatzidou M, Panagiotou JP, Paterakis G, Papadakis V, Papadimitriou SI, Parcharidou A, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: 12 years of experience, using a Berlin-Frankfurt-Munster approach, in a Greek center. *Leuk Lymphoma*. 2014;56:1-5.
2. Dworzak MN, Fro G, Printz D, Mann G, Po U, Mu N, et al. Prognostic significance and modalities of flow cytometric minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2002;99:1952-8.
3. Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, Schrauder A, Panzer-Grumayer R, Moricke A, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood* [Internet]. 2010;115:3206-14.
4. Ampatzidou M, Paterakis G, Vasdekis V, Papadimitriou SI, Papadakis V, Vassilopoulos G, et al. Prognostic significance of flow cytometry MRD log reduction during induction treatment of childhood ALL. *Leuk Lymphoma*. 2018;
5. zur Stadt U, Harms DO, Schluter S, Jorch N, Spaar

- HJ, Nurnberger W, et al. [Minimal residual disease analysis in acute lymphoblastic leukemia of childhood within the framework of COALL Study: results of an induction therapy without asparaginase]. *Klin Padiatr.* 2000;212:169-73.
6. Bruggemann M, Schrauder A, Raff T, Pfeifer H, Dworzak M, Ottmann OG, et al. Standardized MRD quantification in European all trials: Proceedings of the second international symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008. *Leukemia.* 2010. p. 521-35.
7. Garand R, Beldjord K, Cavé H, Fossat C, Arnoux I, Asnafi V, et al. Flow cytometry and IG/TCR quantitative PCR for minimal residual disease quantitation in acute lymphoblastic leukemia: A French multicenter prospective study on behalf of the FRALLE, EORTC and GRAALL. *Leukemia.* 2013;27:370-6.
8. Wood B, Wu D, Crossley B, Dai Y, Williamson D, Gawad C, et al. Measurable residual disease detection by high-throughput sequencing improves risk stratification for pediatric B-ALL. *Blood.* 2018;131:1350-9.
9. Petit A, Trinquand A, Chevret S, Ballerini P, Cayuela JM, Gardel N, et al. Oncogenetic mutations combined with MRD improve outcome prediction in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2018;131:289-300.
10. O'Connor D, Enshaei A, Bartram J, Hancock J, Harrison CJ, Hough R, et al. Genotype-Specific minimal residual disease interpretation improves stratification in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018;36:34–43. graft-versus-leukemia activity in mice and humans through IL-15 production in FLT3-ITD-mutant leukemia cells. *Nat Med.* 2018;24: 282-91

Ελάχιστη υπολειμματική νόσος στην οξεία μυελογενή λευχαιμία. Ο ρόλος της στο θεραπευτικό σχεδιασμό

ΘΕΟΔΩΡΟΣ ΜΑΡΙΝΑΚΗΣ

Διευθυντής Αιματολογικής Κλινικής ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Παρά την επίτευξη αρχικής πλήρους ύφεσης περισσότεροι από 50% των ασθενών με οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) θα παρουσιάσουν υποτροπή της νόσου. Η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων μειώνει δραστικά τον κίνδυνο της υποτροπής, με το κόστος όμως της αυξημένης θνητότητας και νοσηρότητας. Η πιθανότητα υποτροπής εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το γενετικό "profile" της νόσου, όπως προσδιορίζεται στην φάση της διάγνωσης και αποτελεί επί του παρόντος τον κυριότερο παράγοντα που καθορίζει την "μετά την ύφεση" θεραπεία^{1,2}.

Έχει δειχθεί, από σειρά μελετών, ότι η παρουσία της ελάχιστης υπολειμματικής νόσου (EYN) (minimal residual disease) ή καλύτερα της μετρητής υπολειμματικής νόσου (measurable residual disease), όπως ορίζεται η μετά τη θεραπεία παραμονή λευχαιμικών κυττάρων σε όρια κάτω από τη δυνατότητα μορφολογικής ανίχνευσης, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής και μικρότερης επιβίωσης στην ΟΜΛ. Λόγω της παραπάνω συσχέτισης έχει δειχθεί ότι ο έλεγχος της EYN μπορεί να βοηθήσει στη θεραπευτική επιλογή μετά την επίτευξη της ύφεσης ταυτοποιώντας τους ασθενείς υψηλού κινδύνου που θα πρέπει να τύχουν αλλαγής θεραπείας^{3,4}.

Μέθοδοι παρακολούθησης της EYN

Η ανωτέρω διαπίστωση οδήγησε στην ύπαρξη ενδιαφέροντος για έλεγχο της EYN και στην ΟΜΛ στην καθημερινή πρακτική, σύσταση που συμπεριέλαβε

η Ομάδα Εργασίας για την EYN του Ευρωπαϊκού Δικτύου για τη Λευχαιμία (European Leukemia Net, ELN MRD Working Party) στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της^{2,3}. Επιπλέον, για την ανάπτυξη μιάς σωστής προσέγγισης στην EYN καθόρισε κατευθυντήριες οδηγίες για τη μέτρηση και την εφαρμογή της EYN στην ΟΜΛ³.

Οι μέθοδοι ανίχνευσης που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό της EYN είναι η πολυπαραμετρική κυτταρομετρία ροής (multiparameter flow cytometry) και οι μοριακές τεχνικές^{3,4,5,6}.

Πολυπαραμετρική κυτταρομετρία ροής (ΠΚΡ)

Παρουσιάζει το πλεονέκτημα ότι μπορεί να εφαρμοσθεί στην πλειοψηφία των ασθενών με ΟΜΛ, εμφανίζει όμως σημαντικά τεχνικά προβλήματα που καθιστούν δύσκολη την προτυποποίηση της μεθόδου. Βασίζεται σε δύο προσεγγίσεις:

- *Ο σχετιζόμενος με τη λευχαιμία ανοσοφαινότυπος (leukemia associated immunophenotype, LAIP)*. Τα άτυπα πρότυπα έκφρασης αντιγόνων στους λευχαιμικούς βλάστες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για το καθορισμό του LAIP. Ο LAIP προσδιορίζεται στην φάση της διάγνωσης και ακολούθως χρησιμοποιείται στη διάρκεια της παρακολούθησης για την ανίχνευση της EYN.

- *Ο διαφορετικός φαινότυπος από τον φυσιολογικό (different-from-normal)* που μπορεί να ανιχνευθεί στη διάρκεια της παρακολούθησης και δεν προαπαιτεί την γνώση του LAIP από τη διάγνωση.

Η σύσταση του ELN MRD Working Party είναι να

συνδυάζονται οι δύο προσεγγίσεις. Η ανίχνευση της EYN με ΠΚΡ επιτρέπει την ανίχνευση των παθολογικών κυττάρων με ευαισθησία από 10^{-3} έως 10^{-5} . Και το αποτέλεσμα συστήνεται να εκφράζεται ως ποσοστό επί του συνόλου των CD45+ κυττάρων.

Μέθοδοι της μοριακής ανάλυσης

Χρησιμοποιούνται ευρύτατα στη διάγνωση, παρακολούθηση και πρόγνωση των αιματολογικών νοσημάτων. Η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (polymerase chain reaction, PCR) αποτελεί μέθοδο εκλογής για τη μοριακή ανίχνευση της EYN. Έχουν αναπτυχθεί τεχνικές για τη ποσοτική μέτρηση των γονιδίων και σε αυτό συνέβαλε σημαντικά η ανάπτυξη της τεχνικής της PCR σε πραγματικό χρόνο (Real time PCR), ώστε να υπάρξει η δυνατότητα εφαρμογής πρωτοκόλλων με τη μέθοδο της RT-qPCR για τη παρακολούθηση της EYN σε πολλά αιματολογικά νοσήματα. Πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι η επαναληψιμότητα, η ταχύτητα και η υψηλή ευαισθησία σε ένα εύρος από 10⁻⁴ έως 10⁻⁶.

Εφικτοί στόχοι για τη μοριακή παρακολούθηση της EYN με την RT-qPCR αποτελούν τα υβριδικά λευχαιμικά γονίδια *PML-RARA*, *RUNX1-RUNX1T1*, *CBFB-MYH11*, *DEK-NUP214 (CAN)*, που είναι αποτέλεσμα των χρωμοσωμικών αντιμεταθέσεων t(15;17), t(8;21), inv(16) ή t(16;16) και t(6;9) αντίστοιχα, τα υβριδικά γονίδια στα οποία συμμετέχει το *MLL* t(11q23), το υβριδικό γονίδιο *NUP98-NSD1* που είναι αποτέλεσμα της αντιμετάθεσης t(5;11) καθώς και οι μεταλλάξεις του γονιδίου *NPM1*.

Άλλες μέθοδοι

-Η εφαρμογή της ψηφιακής τεχνολογίας (digital PCR) επιτυγχάνει αποτελέσματα ανάλογα της RT-qPCR με τη δυνατότητα καλύτερου διαχωρισμού των σημειακών μεταλλάξεων.

-Η χρήση νέων τεχνολογιών αλληλούχισης επόμενης γενιάς (Next generation sequencing, NGS) αποτελεί μια εξελιγμένη μορφή τεχνολογίας, με μεγαλύτερη ευαισθησία, ικανή για απόλυτη ποσοτική μέτρηση και για την ανίχνευση ταυτόχρονα μεγάλου αριθμού μεταλλάξεων, ενώ επιτυγχάνει τη δυνατότητα διαχωρισμού των σημειακών μεταλλάξεων και συμβάλλει στην ανίχνευση των κακοήθων κλώνων, που δεν είναι εφικτό να ευρεθούν με τη μέθοδο RT-qPCR. Οι συστάσεις της ELN είναι ότι οι τεχνικές NGS χρησιμοποιούνται προς το παρόν μόνο σε κλινικές μελέτες για τη μέτρηση της EYN^{3,4}.

Κλινική εμπειρία από την ανίχνευση της EYN με ΠΚΡ στην OML

Αρκετές μελέτες της EYN με ΠΚΡ στην OML έχουν δημοσιευθεί και περιέχουν σημαντική εμπειρία για την πρόβλεψη της υποτροπής:

Σε μελέτη της HOVON/SAAK AML42A Study (2013) σε ασθενείς με OML διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς ενδιαμέσου κινδύνου με βάση τα κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά στη διάγνωση, που μετά από δύο θεραπείες εφόδου διατηρούσαν ανιχνεύσιμη EYN >0.1%, παρουσίαζαν ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο υποτροπής και θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ως ασθενείς υψηλού κινδύνου⁷.

Αναδρομική ανάλυση της Southwest Oncology Group S0106 έδειξε ότι η EYN ανιχνευόμενη με ΠΚΡ μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να κατατάξει νεότερους ασθενείς με OML σε σχέση με τον κίνδυνο υποτροπής και ότι ο έλεγχος EYN είναι ο μόνος σημαντικός προγνωστικός παράγων για τη συνολική επιβίωση και το διάστημα ελεύθερο υποτροπής⁸. Ανάλογα είναι τα ευρήματα στη βρετανική μελέτη UK NCRI AML16 (2013) και σε ηλικιωμένους ασθενείς με OML⁹.

Κλινική εμπειρία από την ανίχνευση της EYN με μοριακή ανάλυση στην OML

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του European Leukemia Net, ELN MRD Working Party⁴ η μοριακή ανάλυση εφαρμόζεται μόνο σε επιλεγμένους ασθενείς, αυτούς με μεταλλαγμένη *NPM1*, *RUNX1-RUNX1T1*, *CBFB-MYH11* ή *PML-RARA*.

Επιπλέον δίδονται οι ακόλουθες συστάσεις:

1) Μεταλλάξεις σε γονίδια που ανευρίσκονται σε κλώνους προλευχαιμικής αιμοποίησης, όπως τα *TET2*, *DNMT3A* και *ASXL1*, δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για προσδιορισμό EYN. Οι μεταλλάξεις αυτές συχνά παραμένουν και μετά την επίτευξη πλήρους ύφεσης, δεν συσχετίζονται άμεσα με τον λευχαιμικό κλώνο και η ανίχνευσή τους δεν συνοδεύεται απαραίτητα από αυξημένη πιθανότητα υποτροπής. Επιπλέον, οι μεταλλάξεις στα ανωτέρω γονίδια ανευρίσκονται και σε υγιή άτομα χωρίς εμφανείς αιματολογικές διαταραχές. Αυτό το φαινόμενο χαρακτηρίζεται ως «κλωνική αιμοποίηση σχετιζόμενη με την ηλικία αδιευκρίνιστης δυναμικής»¹⁰. Σε έλεγχο πληθυσμού δείγματος 12380 ατόμων χωρίς αιματολογικές διαταραχές διαπιστώθηκε παρουσία κλωνικής αιμοποίησης σε ποσοστό 10% σε ηλικιωμένους >65ετών.

2) Οι κληρονομούμενες μεταλλάξεις σε γονίδια, όπως τα *RUNX1*, *GATA2*, *CEBPA*, *DDX41*, και *ANKRD26* συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμ-

φάνισης ΟΜΛ. Επί ανεύρεσης τέτοιων βλαβών σε ασθενείς με ΟΜΛ θα πρέπει να γίνεται έλεγχος για την ανίχνευσή τους και επί άλλων ιστών εκτός του αιμοποιητικού, ώστε να τεκμηριωθεί εάν το μεταλλαγμένο αλληλίο είναι κληρονομούμενη διαταραχή.

3) Οι μεταλλάξεις στα γονίδια *FLT3*, *RAS*, *IDH1*, *IDH2*, και *MLL-PTD* δεν συστήνεται να χρησιμοποιούνται για ανίχνευση ΕΥΝ λόγω της συχνής απώλειας ή εμφάνισης μετά την υποτροπή της νόσου. Επιπλέον οι μεταλλάξεις στα ανωτέρω γονίδια είναι συνήθως όψιμες βλάβες και δεν ανευρίσκονται στο σύνολο της λευχαιμικής αιμοποίησης.

4) Συστήνεται να γίνεται έλεγχος της ΕΥΝ στη διάγνωση, μετά από 2 κύκλους θεραπείας εφόδου/εδραίωσης-το συντομότερο πριν τη σταθεροποίηση και μετά το τέλος της θεραπείας στο περιφερικό αίμα και στο μυελό. Μετά το τέλος της θεραπείας ο μοριακός έλεγχος ΕΥΝ πρέπει να γίνεται σε μυελό και περιφερικό αίμα κάθε 3 μήνες για 24 μήνες ή στο περιφερικό αίμα κάθε 4-6 εβδομάδες. Και βεβαίως συστήνεται πριν και μετά τη μεταμόσχευση μυελού των οστών. Η παρακολούθηση μετά τα δύο έτη εξατομικεύεται ανάλογα με τον κίνδυνο υποτροπής.

Αναλυτικότερες παρατηρήσεις:

Οξεία Προμυελοκυτταρική Λευχαιμία (ΟΠΛ): Ο θεραπευτικός στόχος είναι η επίτευξη PCR αρνητικών επιπέδων *PML-RARA* στο τέλος της θεραπείας εδραίωσης⁴. Η μη αρνητικοποίηση της ΕΥΝ στο τέλος της θεραπείας ή η επανεμφάνιση μεταγράφων *PML-RARA* (μοριακή υποτροπή) προαναγγέλλει επερχόμενη υποτροπή της νόσου και επιβάλλει την έγκαιρη θεραπευτική αντιμετώπιση⁴.

***CBF-MYH11 (inv16)* και *RUNX1-RUNX1T1 t(8;21)* ΟΜΛ:** Η ΕΥΝ αποτελεί και στη νόσο αυτή τον σπουδαιότερο παράγοντα που σχετίζεται με την πιθανότητα της υποτροπής και την επιβίωση ελεύθερη νόσου. Η προγνωστική σημασία της ΕΥΝ δείχθηκε στη μελέτη MRC-AML15. Πρέπει να αναφερθεί ότι χαμηλά, σταθερά επίπεδα μεταγράφων μπορούν να είναι ανιχνεύσιμα με PCR για μεγάλο διάστημα χωρίς αυτό να αποτελεί ένδειξη υποτροπής⁴.

ΟΜΛ με μεταλλαγμένη *NPM1*: Μεταλλάξεις στο γονίδιο *NPM1* ανιχνεύονται στο 1/3 των περιπτώσεων ΟΜΛ. Οι μεταλλάξεις αυτές θεωρούνται σταθερές και αποτελούν ιδανικό μοριακό δείκτη για την ανίχνευση της ΕΥΝ με RT-qPCR. Αρνητικοποίηση της ΕΥΝ μετά από δύο θεραπείες εφόδου και μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας συσχετίστηκε με χαμηλό κίνδυνο υποτροπής σε σχέση με ασθενείς με θετική παρουσία ΕΥΝ στα ανάλογα διαστήματα⁴.

Συμπεράσματα

Ο έλεγχος ΕΥΝ χρησιμοποιείται πλέον στην κλινική πρακτική σε ασθενείς με ΟΜΛ, αλλά χρειάζονται περισσότερα δεδομένα. Με βάση τα σημερινά δεδομένα ο προσδιορισμός της ΕΥΝ κατευθύνει την θεραπευτική απόφαση μόνο στην περίπτωση της ΟΠΛ. Σε όλες τις υπόλοιπες περιπτώσεις και παρά την αναμφισβήτητη προγνωστική σημασία της, ο προσδιορισμός της ΕΥΝ δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων εκτός των πλαισίων κλινικών μελετών. Αρκετά ερωτήματα αναζητούν απαντήσεις: 1) σε ποιές χρονικές στιγμές κατά τη διάρκεια της θεραπείας ο προσδιορισμός της ΕΥΝ δίνει τις περισσότερες πληροφορίες; 2) ποιά είναι το όριο της μετρήσιμης ΕΥΝ, το οποίο επηρεάζει σημαντικά την πρόγνωση; 3) Είναι δυνατόν η έγκαιρη τροποποίηση της θεραπείας να βελτιώσει την πρόγνωση των ασθενών με παραμένουσα ανιχνεύσιμη ΕΥΝ;

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. H Dohner, E Estey, D Grimwade, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129:424-47
2. G Ossenkopp and GJ Schuurhuis. MRD in AML: does it already guide therapy decision making? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016:356-65
3. F Ravandi, RB Walter and SD Freeman. Evaluating measurable residual disease in acute myeloid leukemia. *Blood* 2018;2:1356-66.
4. GS Schuurhuis, M Heuser, S Freeman, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European Leukemia Net MRD Working Party. *Blood* 2018;131:1275-91.
5. CS Hourigan, RP Gale, NJ Gormley, et al. Measurable residual disease testing in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2017;31:1482-90.
6. Χ Παπαδάκη, Μ Γαροφαλάκη, Α. Ψαρρά. Ελάχιστη υπολειμματική νόσος στην ΟΜΛ. Μεθοδολογία ανίχνευσης και κλινική σημασία. *Haema* 2017;8:188-99.
7. M Terwijn, WL van Putten, A Kelder, et al. High prognostic impact of flow cytometric minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia; Data from the HOVON/SAKK AML 42A study. *J Clin Oncol* 2013;31:3889-3897.
8. M Othus, BL Wood, DI Stirewalt, et al. Effect of measurable (minimal) residual disease information on prediction of relapse and survival in adult acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2016;30:2080-83.
9. SD Freeman, P Virgo, S Couzens, et al. Prognostic relevance of treatment response measured by flow cytometry residual disease detection in older patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2013;31:4123-31
10. M Jongen-Lavrencic, T Grob, D Hanekamp, et al. Molecular minimal residual disease in acute myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2018;378:1189-99.

Το 2020 η κλινική πρακτική στα ΜυελοΪπερπλαστικά νεοπλάσματα θα βασίζεται στις γενετικές διαταραχές; ΝΑΙ

ΔΕΣΠΟΙΝΑ ΠΑΝΤΕΛΙΔΟΥ¹, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΣΑΤΑΛΑΣ²

¹Διευθύντρια ΕΣΥ, Α' Παθολογική Κλινική, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, ²Ομότιμος Καθηγητής Αιματολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Η πρόσφατη αναθεωρημένη WHO ταξινόμηση των μυελικών και λεμφικών νεοπλασιών (The 2016 Revision of the WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues)¹ καθορίζει νέα διαγνωστικά κριτήρια για τα 3 «Φιλαδέλφεια Αρνητικά Κλασσικά ΜυελοΪπερπλαστικά Νεοπλάσματα» (ΜΥΝ) (Classical Myeloproliferative Neoplasms, MPNs). Οι σωματικές μεταλλάξεις των 3 «οδηγών» (driver) γονιδίων JAK2, CALR και MPL αποτελούν μείζονα διαγνωστικά κριτήρια σε συνδυασμό με αιματολογικές και μορφολογικές ανωμαλίες. Έτσι, η Αληθής Πολυκυτταραιμία (PV) χαρακτηρίζεται από ερυθροκυττάρωση, κατασταλασμένη παραγωγή ενδογενούς ερυθροποιητίνης, πανμυέλωση στο μυελό των οστών και JAK2(V617F) μετάλλαξη (95%) ή μετάλλαξη στο εξώνιο 12 (4%), ενώ θρομβοκυττάρωση, μυελική υπερπλασία των μεγακαρυοκυττάρων στο μυελό των οστών και παρουσία μετάλλαξης JAK2(60%-65%), CALR(20%-25%) ή MPL (4%-5%) αποτελούν μείζονα κριτήρια της Ιδιοπαθούς Θρομβοκυθαιμίας (ET). Η Ιδιοπαθής ΜυελοΪνωση (PMF) χαρακτηρίζεται από υπερπλασία των μεγακαρυοκυττάρων στο μυελό των οστών, ίνωση με ρετικουλίνη ή κολλαγόνο και μετάλλαξη JAK2(60%-65%), CALR(25%-30%) ή MPL (4%-5%), ενώ η Προΐνωτική ΜυελοΪνωση αποτελεί μια πρώιμη φάση της Ιδιοπαθούς ΜυελοΪνωσης με κοκκιοκυτταρική/μεγακαρυοκυτταρική υπερπλασία στο μυελό των οστών χωρίς συνοδό ίνωση. Οι παραπάνω καθιερωμένες πλέον μεταλλάξεις «οδηγοί», ωστόσο, δεν καλύπτουν διαγνωστικά περίπου 10% των ασθενών με ET και 5%-10% των ασθενών με

PMF (JAK2, CALR, MPL αρνητικοί), οι οποίοι καλούνται «τριπλά αρνητικοί» (triple negative)^{1,2}. Σε μερικούς από αυτούς τους ασθενείς ενδεχομένως να υπάρχουν «μη καθιερωμένες» (non-canonical) μεταλλάξεις του MPL εκτός του εξωνίου 10, οι οποίες είναι επίκτητες (σωματικές) ή κληρονομούμενες. Οι περιπτώσεις αυτές επομένως, είτε είναι αληθής ΜΥΝ με «μη-καθιερωμένες» μεταλλάξεις του MPL γονιδίου ή εναλλακτικά αποτελούν μη κλωνικές, κληρονομούμενες θρομβοκυτταρώσεις^{3,4}. Πέραν αυτού του ενδεχομένου, ένα σημαντικό ποσοστό των τριπλά αρνητικών ET ή PMF αποτελούν περιπτώσεις πολυκλωνικής έκπτυξης της αιμοποίησης^{3,4} οπότε η χορήγηση κυταρομειωτικής αγωγής σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη περίσκεψη.

Τα γενετικά χαρακτηριστικά των ΜΥΝ ωστόσο φαίνεται ότι είναι περισσότερο σύνθετα από όσο μέχρι πρόσφατα πιστευόταν, δεδομένου ότι περιλαμβάνουν μεγάλη ποικιλία και άλλων μεταλλαγμένων γονιδίων πέραν των τριών «οδηγών» μεταλλάξεων^{4,5}. Η ταυτόχρονη συνύπαρξη μεταλλάξεων μυελικών ογκοκατασταλτικών γονιδίων, συμβάλλει στη φαινοτυπική πολυμορφία, τη φαινοτυπική μεταμόρφωση και την εξέλιξη των ΜΥΝ σε επιθετικότερες μορφές.

Οι ασθενείς με ΜΥΝ διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης αγγειακών (αρτηριακών και φλεβικών) και αιμορραγικών επιπλοκών. Τα ισχύοντα προγνωστικά μοντέλα που βασίζονται κυρίως σε κλινικές και αιματολογικές παραμέτρους, εξελίσσονται σταδιακά, τόσο στην καθημερινή πρακτική, όσο και στις κλινικές μελέτες, με την ενσωμάτωση γενετικών μοριακών

δεικτών. Στην κατεύθυνση αυτή η εφαρμογή τεχνικών «επόμενης γενεάς αλληλούχισης» του τύπου «στοχευμένης αλληλούχισης» (Next Generation Sequencing, NGS, Targeted Sequencing, TAR-SEQ)⁶ θα συμβάλει στην α) απόφαση για διενέργεια αλλογενούς μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων σε ασθενείς με PMF ενδιάμεσου κινδύνου (Intermediate Risk), που εμφανίζουν χαρακτηριστικά «υψηλού μοριακού κινδύνου» (High Molecular Risk, HMR) και β) επιλογή ασθενών με μεταλλάξεις «θεραπευτικά στοχευμένες» (λ.χ IDH1/2, EZH2) με καινοτόμα φάρμακα, που ήδη δοκιμάζονται σε κλινικές μελέτες⁶

Παρομοίως, οι μελλοντικές ταξινομήσεις των MYN θα πρέπει σε κλινικό επίπεδο να συμπεριλάβουν γενετικά χαρακτηριστικά των ασθενών μετά από εκτεταμένη παράλληλη μοριακή αλληλούχιση που θα αφορά σε α) ανίχνευση σωματικών «μη-καθιερωμένων» μεταλλάξεων (non-canonical mutations) και συνυπαρχουσών ταυτόχρονων μεταλλάξεων, οι οποίες θα καθορίζουν υποομάδες ασθενών με ξεχωριστά κλινικά χαρακτηριστικά. Πρόσφατο παράδειγμα η ενδιαφέρουσα κλινική μελέτη ασθενών με PMF και αμετάλλακτο (wild-type) CALR και ASXL1 μετάλλαξη, που είχαν διάμεση επιβίωση 2,3 έτη, ενώ ασθενείς με CALR μετάλλαξη και αμετάλλακτο (wild-type) ASXL1 είχαν διάμεση επιβίωση 10,4 έτη⁷. β) υπολογισμό της «μεταβλητής αλληλικής συχνότητας» (variant allele frequency) ή του «μεταλλαγμένου αλληλικού φορτίου» (mutated allele burden), που θα επιτρέψει την ιεράρχηση εμφάνισης των μεταλλάξεων σε ασθενείς με «οδηγούς» και «μη-καθιερωμένες» μεταλλάξεις.^{8,9}

Συμπερασματικά, η διαφαινόμενη συμβολή των καθιερωμένων και καινοτόμων μοριακών δεικτών στην α) ευχερέστερη διάγνωση, β) απαλοιφή των αδυναμιών της ισχύουσας ταξινόμησης γ) ακριβέστερη προγνωστική κατάταξη δ) αποτελεσματικότερη θεραπευτική αντιμετώπιση με συμβατικά και στοχευμένα καινοτόμα φάρμακα των MYN, επιτρέπει στον κλινικό

αιματολόγο να προσδοκά ότι στο τέλος της τρέχουσας δεκαετίας η συνολική κλινική πρακτική στα Μυελοϊπερπλαστικά Νεοπλάσματα, τόσο η διαγνωστική και προγνωστική, όσο και η θεραπευτική στρατηγική θα βασίζεται στις γενετικές διαταραχές.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. DA Arber, A Orazi, R Hasserjian, J Thiele, MJ Borowitz, MM Le Beau, et al The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-2405.
2. E Rumi, M Cazzola Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2017;129:680-92.
3. JD Milosevic Feenstra, H Nivarthi, H Gisslinger, et al Whole-exome sequencing identifies novel MPL and JAK2 mutations in triple-negative myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2016;127:325-32.
4. X Cabagnols, F Favale, F Pasquier, et al Presence of atypical thrombopoietin receptor (MPL) mutations in triple-negative essential thrombocythemia patients. *Blood*. 2016;127:333-42.
5. W Vainchenker, R Kralovics. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2017;129:667-79.
6. JG Herman, SB Baylin Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *N Engl J Med*. 2003;349:2042-54.
7. A Tefferi, P Guglielmelli, TL Lasho, et al. CALR and ASXL1 mutations-based molecular prognostication in primary myelofibrosis: an international study of 570 patients. *Leukemia* 2014;28:1494-1500.
8. CA Ortmann, DG Kent, J Nangalia J, et al. Effect of mutation order on myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 2015;372:601-12.
9. J Nangalia, FL Nice, DC Wedge, et al. DNMT3A mutations occur early or late in patients with myeloproliferative neoplasms and mutation order influences phenotype. *Haematologica* 2015;100:e438-e442.

Το 2020 η κλινική πρακτική στα ΜυελοΪπερπλαστικά Νεοπλάσματα θα βασίζεται στις γενετικές διαταραχές; ΟΧΙ

ΔΑΜΙΑΝΟΣ ΣΩΤΗΡΟΠΟΥΛΟΣ

Αιματολόγος, Διευθυντής, Αιματολογική Κλινική-Μ.Μ.Μ.Ο., Γ.Ν. “Γ. Παπανικολάου”, Θεσσαλονίκη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Την τελευταία δεκαετία έχει γίνει μεγάλη πρόοδος στον τομέα των ΜυελοΪπερπλαστικών νεοπλασμάτων (MPNs) η οποία οφείλεται αποκλειστικά στην εντόπιση μεταλλάξεων που σχετίζονται με τα συγκεκριμένα νοσήματα. Η μετάλλαξη V617F στο γονίδιο της JAK-2 κινάσης αποτέλεσε την αρχή αλλά και το σημείο αναφοράς¹. Ακολούθησαν οι μεταλλάξεις της CALR και του MPL που μαζί με το εχον 12 JAK-2 αποτέλεσαν καθοριστικούς παράγοντες για την διάγνωση των MPNs.

Μεταλλάξεις στα MPNs

Η φωσφοκινάση JAK-2 σχετίζεται με το ενδοπλασματικό τμήμα υποδοχέων κυτταροκινών όπως είναι η Ερυθροποιητίνη, η Θρομβοποιητίνη και ο G-CSF². Ο ρόλος της αφορά στην ενεργοποίηση ενδοκυτταρικών μονοπατιών μεταφοράς σήματος κυρίως μέσω του μεταφορέα μηνύματος και ενεργοποιητή μεταγραφής, STAT³.

Η λειτουργία της JAK-2 φωσφοκινάσης εξηγεί και την εμπλοκή της στην παθοφυσιολογία των MPNs. Αυτό όμως δεν ισχύει για την CALR η οποία είναι μία συνοδός πρωτεΐνη στο ενδοπλασματικό δίκτυο όπου συμβάλει στην αναδίπλωση πρωτεϊνών. Είναι πιθανόν όμως οι μεταλλάξεις της να οδηγούν στην ενεργοποίηση του υποδοχέα της θρομβοποιητίνης c-MPL καθώς είναι μία από τις πρωτεΐνες που αναδιπλώνονται στο ενδοπλασματικό δίκτυο⁴. Έχουν εντοπιστεί όμως μεταλλάξεις και σε άλλα γονίδια, οι οποίες επηρεάζουν την μεθυλίωση του DNA, τροπο-

ποιήσεις της χρωματίνης και την σύνδεση του mRNA.

Αφορούν κυρίως στα γονίδια ASXL1, SRSF2, IDH1/2 και EZH2 που φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο μετατροπής σε ΟΜΛ, των ασθενών με ΜυελοΪνωση, καθώς και με μείωση της επιβίωσης⁵.

Στοχευμένες θεραπείες

Η JAK-2 κινάση αποτέλεσε τον πρώτο θεραπευτικό στόχο με την έγκριση του αναστολέα της Ruxolitinib που χορηγείται θεραπευτικά στους ασθενείς με ΜυελοΪνωση και Αληθή Πολυκυτταραιμία. Η ΜυελοΪνωση, πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής αποτελεί την πλέον σοβαρή ασθένεια των MPNs με πολύ υψηλή θνητότητα και μεγάλη δυσκολία στην καθημερινή ζωή των ασθενών⁶. Ο JAK2 αναστολέας Ruxolitinib έχει συμβάλει καθοριστικά στην βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών μειώνοντας το μέγεθος του σπλήνα και ανακουφίζοντας από τα συμπτώματα της νόσου⁷. Η συμβολή του στην αύξηση της επιβίωσης των ασθενών μένει να επιβεβαιωθεί και σε νέες μελέτες. Γνωρίζουμε όμως ότι δεν πρόκειται για θεραπεία που στοχεύει στην ίαση των ασθενών.

Το Ruxolitinib έχει πάρει έγκριση για την χορήγηση του και σε ασθενείς με Αληθή πολυκυτταραιμία που έχουν αντοχή ή δυσανεξία στην Hydroxyurea. Τα αποτελέσματα από τις μελέτες RESPONSE έδειξαν ότι οι ασθενείς είχαν πολύ καλή ανταπόκριση έχοντας τον αιματοκρίτη στα επιθυμητά όρια^{8,9}. Και σε αυτήν όμως την περίπτωση δεν μιλάμε για θεραπεία-ίαση αλλά για ρύθμιση του αιματοκρίτη και ανακούφιση από τα συμπτώματα.

Συμπέρασμα

Η συμβολή των μοριακών βλαβών στην κλινική πρακτική αφορά στην διάγνωση, στην πρόγνωση και στη θεραπεία σαν προσφερόμενος θεραπευτικός στόχος. Όσον αφορά στα MPNs οι μεταλλάξεις συμβάλλουν στην διάγνωση αλλά ακόμη δεν είναι ξεκάθαρος ο ρόλος τους στην πρόγνωση των νοσημάτων. Αυτό θα ήταν καθοριστικό για την επανεκτίμηση των ομάδων κινδύνου ώστε η θεραπευτική αντιμετώπιση να είναι πιο στοχευμένη. Είναι προφανές ότι απέχουμε πολύ από μια θεραπεία στοχευμένη που θα προσφέρει την ίαση στους ασθενείς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Silvennoinen O, Hubbard SR. Molecular insights into regulation of JAK2 in myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2015;125:3388-92
2. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell*. 2005;7:387-97
3. Leroy E, Dusa A, Colau D, et al. Uncoupling JAK2 V617F activation from cytokine-induced signalling by modulation of JH2 aC helix. *Biochem J*. 2016;473:1579-91
4. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med*. 2013;369:2391-2405
5. Rumi E, Cazzola M. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2017;129:680-92
6. Tefferi A, Lasho TL, Jimma T, et al. One thousand patients with primary myelofibrosis: the mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc*. 2012;87:25-33
7. Deininger M, Radich J, Burn TC, Huber R, Paranagama D, Verstovsek S. The effect of long-term ruxolitinib treatment on JAK2p.V617F allele burden in patients with myelofibrosis. *Blood*. 2015;126:1551-54
8. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2015;372:426-35
9. Passamonti F, Griesshammer M, Palandri F, et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study *Lancet Oncol*. 2017;18:88-99

Αρχική διαγνωστική προσέγγιση – Ανοσοφαινότυπος της οξείας λευχαιμίας

ΔΗΜΗΤΡΑ ΜΑΡΚΑΛΑ

Συντονίστρια Διευθύντρια Αιματολογικό Εργαστήριο ΑΝΘ «ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι οξείες λευχαιμίες (ΟΛ) είναι κακοήθη νεοπλασμάτα του αιμοποιητικού ιστού που προέρχονται από νεοπλασματική εκτροπή ενός αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου. Αποτελούν ετερογενή ομάδα νεοπλασμάτων με ιδιαίτερα μορφολογικά και ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά, τα περισσότερα από τα οποία έχουν χαρακτηριστικές κυτταρογενετικές και μοριακές διαταραχές με διαφορετική πρόγνωση και αντιμετώπιση. Με βάση την κυτταρική σειρά από την οποία προέρχονται κατατάσσονται σε Μυελοβλαστική ΟΛ (ΟΜΛ), Λεμφοβλαστική ΟΛ (ΟΛΛ) Β, Τ και ΝΚ με ή χωρίς κυτταρογενετικές και μοριακές διαταραχές. Ξεχωριστή κατηγορία αποτελεί η ΟΛ αδιευκρίνιστης σειράς χωρίς δέσμευση (ΟΛ με ελάχιστη διαφοροποίηση) ή με πολλαπλή δέσμευση και διαφοροποίηση (ΟΛ με μεικτό φαινότυπο) και η ΟΛ από πλασματοκυτταροειδή δενδριτικά κύτταρα (WHO 2016)¹ Η αρχική διάγνωση της ΟΛ γίνεται άμεσα με βάση τα μορφολογικά, κυτταροχημικά και ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά και η περαιτέρω κατάταξη στις διάφορες υποομάδες με κυτταρογενετικές και μοριακές τεχνικές.

Μορφολογία

Είναι η εξέταση η οποία θέτει την αρχική διάγνωση της ΟΛ και απαιτεί την παρουσία >20% βλαστών στο περιφερικό αίμα ή στον μυελό των οστών. Αυτό δεν ισχύει για τις ΟΛ με τις χρωμοσωμικές ανωμαλίες t(8;21)(q22;q22.1), inv(16)(p13.1q22), ή t(16;16)(p13.1;q22) και του PML-RARA χιμαιρικού γονιδίου, όπου το ποσοστό των βλαστών μπορεί να είναι <20%

και την Αληθή Ερυθροκυτταρική Λευχαιμία (Pure Erythroid Leukemia) με >80% ερυθροβλάστες και >30% προερυθροβλάστες στον μυελό χωρίς μυελοβλάστες. Στον βλαστικό πληθυσμό περιλαμβάνονται εκτός από τους μυελοβλάστες και λεμφοβλάστες, τα προμυελοκύτταρα και οι μεγακαρυοβλάστες.

Η κυτταροχημεία στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος και του μυελού έχει αντικατασταθεί σήμερα στα περισσότερα εργαστήρια από τον ανοσοφαινότυπο και την ανοσοϊστοχημεία. Η θετική Μυελοϋπεροξειδάση (MPO) ταυτοποιεί την μυελική δέσμευση, η απουσία της όμως δεν την αποκλείει.

Ανοσοφαινότυπος

Η κυτταρομετρία ροής (ΚΡ) αποτελεί βασικό διαγνωστικό εργαλείο για τη διάγνωση, ταξινόμηση και παρακολούθηση της ΟΛ. Πρόκειται για μη αυτοματοποιημένη μέθοδο η οποία στηρίζεται στην ταυτοποίηση των βλαστών με την ανίχνευση ειδικών αντιγόνων στην επιφάνεια, στο κυτταρόπλασμα και στον πυρήνα των κυττάρων με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων (MoAbs) σεσημασμένων με φθορίζουσες χρωστικές. Τα αντιγόνα αυτά υπάρχουν και στα φυσιολογικά κύτταρα του μυελού καθώς αυτά ωριμάζουν από το πολυδύναμο αιμοποιητικό σε ώριμα κύτταρα του αίματος, με τη διαφορά ότι στα λευχαιμικά κύτταρα συνήθως εκφράζονται ανώμαλα. Η πολυπαραμετρική ΚΡ, αποτέλεσμα της τεχνολογικής εξέλιξης των κυτταρομετρητών, των φθοριοχρωμάτων και των προγραμμάτων ανάλυσης, βελτίωσε την ταχύτητα και την ακρίβεια με την οποία αναγνωρίζεται ο βλαστικός πληθυσμός. Τα (MoAbs) που χρησιμοποιούνται

για την διάγνωση της ΟΛ διακρίνονται σε δείκτες αωρότητας και ωρίμανσης μυελικής² και λεμφικής σειράς³. Οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες για την ανοσοφαινοτυπική ταυτοποίηση της ΟΛ βασίζονται στις ταξινομήσεις FAB, WHO¹, και EGIL³ (Πίνακες 1, 2 και 3). Τα τελευταία χρόνια γίνεται προσπάθεια εναρμόνισης των αποτελεσμάτων των εργαστηρίων μέσω οδηγιών των ομάδων μελέτης της ΟΛ⁴ και του εξωτερικού ποιοτικού ελέγχου (NEQAS).

Σκοπός του ανοσοφαινότυπου είναι:

Η ταυτοποίηση της κυτταρικής σειράς με την εφαρμογή αρχικά ενός διερευνητικού συνδυασμού (πάνελ) μονοκλωνικών αντισωμάτων, ειδικών της σειράς (πάνελ 1^{ης} γραμμής), από τα αποτελέσματα του οποίου θα εξαρτηθεί το πάνελ των αντισωμάτων που θα χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό της φάσης ο ωρίμανσης του λευχαιμικού κλώνου (πάνελ 2^{ης} γραμμής)^{4,5} (Πίνακας 4). Το εργαστήριο ακολουθεί συνήθως συγκεκριμένο διαγνωστικό αλγόριθμο, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των ομάδων μελέτης της ΟΛ EGIL³, ELN⁶, EUROFLOW⁴. Σε κάθε ομάδα αντισωμάτων υπάρχει ο δείκτης αωρότητας CD34 και το βασικό αντίσωμα CD45 (κοινό λευκοκυτταρικό αντιγόνο). Ο εντοπισμός του βλαστικού πληθυσμού γίνεται με το νεφελόγραμμα CD45/SS⁷, στο οποίο οι βλάστες ευρίσκονται συνήθως στο κενό που σχηματίζεται μεταξύ των λεμφοκυττάρων, μονοκυττάρων, κοκκιοκυττάρων και ερυθροβλαστών (βλαστικό παράθυρο).

Η ανεύρεση σχετιζόμενων με τη λευχαιμία ανοσοφαινοτυπικών χαρακτηριστικών με σκοπό την μελέτη της υπολειμματικής νόσου

Η μελέτη δεικτών που έχουν προγνωστική σημασία ή συσχετίσεις με συγκεκριμένες κυτταρογενετικές και μοριακές βλάβες.

Ιδιαίτερης σημασίας είναι ο ανοσοφαινότυπος για την διάγνωση των παρακάτω μορφών ΟΛ.

Οξεία Λευχαιμία αδιευκρίνιστης σειράς:

Οξεία Λευχαιμία με ελάχιστη διαφοροποίηση (Stem cell leukemia): Η μορφή αυτή της ΟΛ εκφράζει μόνο δείκτες αωρότητας (CD34+, CD38+, TdT+, HLADR+) χωρίς δέσμευση σε συγκεκριμένη κυτταρική σειρά. Για τη διάγνωση απαιτείται εκτεταμένο panel αντισωμάτων για τον αποκλεισμό σπάνιων μορφών λευχαιμίας (δενδριτικές, βασεοφιλικές, μεγακαρυοκυτταρικές, NK, μη αιματολογικά νεοπλάσματα)⁸

Οξεία Λευχαιμία με μεικτό φαινότυπο (Mixed Phenotype Acute Leukemia, MPAL): Στην κατηγορία αυτή οι βλάστες εκφράζουν δείκτες δύο ή και τριών κυτταρικών σειρών, μυελικής, μονοκυτταρικής, λεμφικής Β ή Τ⁸. Ο καθορισμός της σειράς γίνεται σύμφωνα με τον Πίνακα 1².

Νεόπλασμα από πλασματοκυτταροειδή δενδριτικά κύτταρα

Προέρχονται από νεοπλασματική εκτροπή των παραπάνω κυττάρων, τα οποία εκφράζουν τους δείκτες CD45RA, CD4, CD43, CD56, CD123, CD7, CD33.

Συσχέτιση ανοσοφαινότυπου με κυτταρογενετικές και μοριακές βλάβες

Ο καρυότυπος και η μοριακή ανάλυση είναι απα-

Πίνακας 1.

Δείκτες επιφάνειας (s) και κυτταροπλασματικοί (c) για τη διάγνωση της ΟΜΛ

Αωρότητας:	CD34, CD117, CD71, HLADR, CD13, CD33, Tdt
Κοκκιοκυτταρικής σειράς:	cMPO, CD65
Μονοκυτταρικής σειράς:	CD64, CD14, CD36
Μεγακαρυοκυτταρικής σειράς:	CD41, CD61
Ερυθροκυτταρικής σειράς:	CD71, CD235a, CD36

Δείκτες επιφάνειας και κυτταροπλασματικοί για τη διάγνωση της Οξείας Λευχαιμίας Μεικτού Ανοσοφαινότυπου (MPAL)

Μυελική σειρά:	cMPO
Μονοκυτταρική σειρά:	CD14, CD64, Lysozyme, CD11c, μη ειδική εστεράση (τουλάχιστον δύο)
T- λεμφική σειρά:	ισχυρό c/sCD3
B- λεμφική σειρά:	ισχυρό CD19 με ≥ 1 : cCD79a, cCD22, CD10 ασθενές CD19 με ≥ 2 ισχυρά από τα: cCD79a, cCD22, CD10

Πίνακας 2. Ανοσοφαινοτυπική κατάταξη B-ΟΛΛ

	CD34	Tdt	CD10	CD19	cCD79a	CD20	CD22	clgM	slg
B I Pro-B	+	+		+	+		+		
B II common	+	+	+	+	+		+		
B III Pre-B	+		+/-	+	+	+	+	+	
B IV Mature-B			+/-	+	+	+	+	S +/-	+

Πίνακας 3. Ανοσοφαινοτυπική κατάταξη T-ΟΛΛ

	CD34	Tdt	cCD3	CD5	CD7	CD2	CD4	CD8	CD1a
T Ia (pro-T)	+	+	+		+				
T Ib (pro-T)		+	+	+	+				
T II (pre-T)		+	+	+	+	+			
T III (cortical)		+	+	+	+	+	+	+	+
T IV Mature (medullary)			S +	+	+	+	+ ή -	+ ή -	

Πίνακας 4. Ανοσοφαινότυπος ΟΛ - Διαγνωστικός αλγόριθμος

Δείκτες	B σειράς	T σειράς	Μυελικής	Ανεξάρτητοι
Πάνελ 1 ^{ης} γραμμής	CD19, cCD79a, cCD22, CD10	c/mCD3, CD2	cMPO, CD117, c/mCD13	CD45, Tdt, CD34
Πάνελ 2 ^{ης} γραμμής	smlg (κ/λ), clg, CD138	CD7, CD5, CD1a, CD4, CD8	CD33, CD41, CD42, CD61, CD235a	

ραϊτήτοι για την προγνωστική κατάταξη της ΟΛ και την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας. Μελέτες έχουν δείξει ότι ορισμένα ανοσοφαινοτυπικά προφίλ σχετίζονται με συγκεκριμένες κυτταρογενετικές και μοριακές βλάβες, οι οποίες θέτουν μεν την υποψία των διαταραχών αυτών, πρέπει όμως να επιβεβαιώνονται με τις αντίστοιχες τεχνικές.

1. ΟΜΛ με t(8;21): MPO+, CD34+, CD15+ και ασύγχρονη έκφραση CD19, Tdt, CD56
2. ΟΜΛ με inv(16): εωσινοφιλία, MPO+, CD34+ και ασύγχρονη έκφραση CD2
3. ΟΜΛ προμυελοκυτταρική με t(15;17): SS high, CD34-, MPO+, CD33+, CD64+, HLADR-, μερικές φορές με ασύγχρονη έκφραση CD56
4. ΟΜΛ μεγακαρυοβλαστική με t(1;22) (p13.3;q13.1);(RBM15-MKL1): CD41+, CD61+, CD42b+
5. ΟΜΛ NPM1+ με ή χωρίς FLT3-ITD+: ειδική μορφολογία μυελοβλαστών (cup like), CD34-, HLADR- και συχνά CD56+, CD123+, CD133-
6. Β ΟΛΛ t(9;22) (χιμαιρικό γονίδιο BCR/ABL): CD10+, CD25+, CD13+, CD33+, CD66c+

7. Β ΟΛΛ Προ-B t(4;11) KMT2A+: CD19+, CD10-, CD24-, CD15+, NG2+

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. SH Swerdlow, E Campo, NL Harris, ES Jaffe, SA Pileri, H Stain et al eds. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Update to 4th Edition. Lyon France 2017;121-213
2. H Döhner, E Estey, D Grimwade, S Amadori, FR Appelbaum, T. Büchner et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 2017;129:424-47
3. MC Béné, G Castoldi, W Knapp, WD Ludwig, E Matutes, A Orfao et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. Leukemia 1995;9:1783-6
4. JJM van Dongen, L Lhermitte, S Böttcher, J Almeida, VJH van der Velden, J Flores-Montero et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. Leukemia 2012;26:1908-1975
5. BJ Bain, D Barnett, D Linch, E. Matutes, JT Reilly. Revised guideline on immunophenotyping in acute

- leukemias and chronic lymphoproliferative disorders. Clin. Lab. Haem. 2002;24:1-13
6. MC Béné, T Nebe, P Bettelheim, B Buldini, H Bumbea, W Kern et al. Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European Leukemiaet Work Package 10. Leukemia 2011;25:567-74
 7. CD Jennings, KA Foon. Recent advances in Flow Cytometry: Application to the diagnosis of hematologic malignancy. Blood 1997;90:2863-92
 8. MJ Borowitz, MC Béné, NL Harris, A Porwit, E. Matutes, DA Arber. Acute leukemias of ambiguous lineage. In SH Swerdlow World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Update to 4th Edition. Lyon France 2017;180-7.

Η αξία των ευρημάτων της κυτταρογενετικής και της μοριακής γενετικής κατά τη διάγνωση της Οξείας Λευχαιμίας

ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΑΘΑΝΑΣΙΑΔΟΥ

Αιματολόγος, Διευθύντρια, Αιματολογική Κλινική- Μ.Μ.Μ.Ο., ΓΝ “Γ. Παπανικολάου”, Θεσσαλονίκη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι οξείες λευχαιμίες οφείλονται σε κακοήθη εκτροπή των αιμοποιητικών στελεχιαίων κυττάρων που χαρακτηρίζεται κυρίως από διαταραχές στην διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό τους με αποτέλεσμα την συσσώρευση λευχαιμικών κυττάρων στο μυελό, στο αίμα και σε άλλα όργανα και καταστολή της φυσιολογικής αιμοποίησης. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO), στην προσπάθεια ακριβέστερης ταξινόμησης των κακοήθων αιματολογικών νοσημάτων, εισήγαγε αρχικά το 2001 σύστημα ταξινόμησης των οξείων λευχαιμιών που αναπροσαρμόστηκε σύμφωνα με τις νέες γνώσεις που προέκυψαν στην τελευταία έκδοση το 2016 όπου ενσωματώθηκαν όλα τα υπάρχοντα ευρήματα από την μορφολογία, τον ανοσοφαινότυπο, τα κλινικά και γενετικά χαρακτηριστικά (τις χρωμοσωμικές ανωμαλίες και τους μοριακούς δείκτες) της νόσου¹. Σύμφωνα με την υπάρχουσα ταξινόμηση έχουν αναγνωριστεί επτά υποκατηγορίες οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΟΜΛ) και τέσσερις υποκατηγορίες οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (ΟΛΛ). Οι περισσότερες υποκατηγορίες περιλαμβάνουν διαφορετικές οντότητες. Η κυτταρογενετική και της μοριακής γενετικής μελέτη στη διάγνωση της Οξείας Λευχαιμίας συμβάλλει στον ακριβή καθορισμό της νόσου και στην πρόγνωση της, αναγνωρίζει στόχους για την θεραπεία και πιθανούς δείκτες για την μελέτη της ελάχιστης υπολειμματικής νόσου.

Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία

Η κλασική κυτταρογενετική μελέτη ανέδειξε ένα μεγάλο αριθμό επίκτητων ‘μη τυχαίων’ χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε ασθενείς με οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΟΜΛ). Οκτώ αναδιατάξεις ταυτοποιούν την ομάδα ΟΜΛ με επαναλαμβανόμενες γενετικές ανωμαλίες και συγκεκριμένους υποτύπους ΟΜΛ με συγκεκριμένη πρόγνωση (WHO 2016, ELN 2017) (Πίνακας 1)^{1,2}. Εννέα ισορροπημένες ανακατατάξεις και πολλαπλές μη ισορροπημένες ανωμαλίες είναι επαρκείς για να καθορίσουν την διάγνωση της «ΟΜΛ με αλλοιώσεις που σχετίζονται με μυελοδυσπλασία» όταν υπάρχουν $\geq 20\%$ βλάστες στο αίμα ή στο μυελό (Πίνακας 2). Επίσης η παρουσία του πολύπλοκου ή του μονοσωμικού καρυότυπου σε ασθενείς με ΟΜΛ χαρακτηρίζουν ομάδες ασθενών με κακή πρόγνωση.

Το 20-25% των παιδιατρικών ΟΜΛ και 40-50% ΟΜΛ των ενηλίκων όμως έχουν φυσιολογικό καρυότυπο και αποτελούν άλλη μια ετερογενή ομάδα. Η παρουσία φυσιολογικού καρυότυπου στη διάγνωση δε σημαίνει ότι οι φυσιολογικοί από κυτταρογενετικής άποψης βλάστες δεν φέρουν επίκτητες γενετικές ανωμαλίες. Κάποιες χρωμοσωμικές ανωμαλίες μπορεί να μην αναγνωρισθούν λόγω κακής ποιότητας των χρωμοσωμάτων ή γιατί είναι μη ορατές με την κλασική κυτταρογενετική. Γενικότερα συστήνεται από Ε.С.А (European Cytogeneticists Association) έλεγχος όλων των διαγνωστικών δειγμάτων ΟΜΛ με FISH: για την ανίχνευση αναδιάταξης του γονιδίου KMT2A (11q23)

Πίνακας 1. ΟΜΛ με επαναλαμβανόμενες γενετικές ανωμαλίες.

AML with recurrent genetic abnormalities (WHO 2016)

AML with t(8;21)(q22;q22.1);*RUNX1-RUNX1T1*

AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p1a3.1;q22);*CBFB-MYH11*

APL with *PML-RARA*

AML with t(9;11)(p21.3;q23.3);*MLLT3-KMT2A*

AML with t(6;9)(p23;q34.1);*DEK-NUP214*

AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2);
GATA2, MECOM

AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.3);*RBM15-MKL1*

Provisional entity: AML with BCR-ABL1

AML with mutated *NPM1*

AML with biallelic mutations of *CEBPA*

Provisional entity: AML with mutated RUNX1

και του γονιδίου *MECOM* (3q26.2)³. Σε περιπτώσεις αδυναμίας ή μη πλήρους κυτταρογενετικής ανάλυσης συστήνεται ο έλεγχος για μονοσωμία 5/del(5)(q31.2) και μονοσωμία 7/del(7)(q31.2) και τελευταία προτείνεται και ο έλεγχος για del(17p). Σε περιπτώσεις με φυσιολογικό καρυότυπο προτείνεται έλεγχος ανάλογα με την μορφολογία για αναδιατάξεις όπως *PML-RARA*, *CBFB-MYH11*, *RUNX1-RUNX1T1*. Οι περισσότερες ΟΜΛ με φυσιολογικό καρυότυπο δεν έχουν (αναγνωρίσιμες) κυτταρογενετικές ανωμαλίες έχουν όμως άλλες γενετικές ανωμαλίες. Η ανάλυση με single-nucleotide polymorphism (SNP) array αποκάλυψε την μερική uniparental isodisomies στο 10-30% NK-ΟΜΛ και φάνηκε ότι τέτοιες περιοχές συχνά φέρουν μεταλλαγμένα γονίδια που μέσω του σωματικού ανασυνδυασμού γίνονται ομόζυγα όπως τα γονίδια *CEBPA*, *FLT3*, *NPM1* και *RUNX1*⁴. Τα τελευταία χρόνια είναι γνωστό ότι η παρουσία ορισμένων μεταλλάξεων παρέχουν σημαντική προγνωστική αξία που βοηθούν στην κλινική πρακτική.

Από το European LeukemiaNet προτείνεται κατάταξη της ΟΜΛ σε προγνωστικές ομάδες ανάλογα με τον καρυότυπο και την ύπαρξη μεταλλάξεων των γονιδίων *NPM1*, *CEBPA*, *FLT3*, *RUNX1*, *ASXL1* και *TP53* (Πίνακας 3)². Στις συστάσεις του NCCN 2018 προτείνεται και ο έλεγχος μεταλλάξεων των γονιδίων *DNMT3A*, *KIT*, *IDH1/2*. Επίσης γενικότερα προτείνεται εκτενής έλεγχος όταν υπάρχει υποψία για οικογενή ΟΜΛ.

Πίνακας 2. Κυτταρογενετικές ανωμαλίες επαρκής για την διάγνωση ΟΜΛ που σχετίζονται με μυελοδυσπλασία.

Cytogenetic abnormalities

Complex karyotype (3 or more abnormalities) in the absence of one of the WHO-designated recurring translocations or inversions.

Unbalanced abnormalities

-7/del(7q)
del(5q)/t(5q)
i(17q)/t(17p)
-13/del(13q)
del(11q)
del(12p)/t(12p)
idic(X)(q13)

Balanced abnormalities

t(11;16)(q23.3;p13.3)
t(3;21)(q26.2;q22.1)
t(1;3)(p36.3;q21.2)
t(2;11)(p21;q23.3)
t(5;12)(q32;p13.2)
t(5;7)(q32;q11.2)
t(5;17)(q32;p13.2)
t(5;10)(q32;q21.2)
t(3;5)(q25.3;q35.1)

Το 2016 η Παππαεμμανουήλ και οι συνεργάτες της αναγνώρισαν ανάλογα με τα μοτίβα συλλαμμάξεων 11 ομάδες με ξεχωριστά διαγνωστικά χαρακτηριστικά και κλινικές εκβάσεις⁵. Επιπλέον των ήδη καθορισμένων υποομάδων της ΟΜΛ εμφανίστηκαν τρεις νέες γενωμικές κατηγορίες: 1) με μεταλλάξεις που κωδικοποιούν για την χρωματίνη και που αφορούν ρυθμιστές του ματίσματος του RNA ή και τα δύο (18% των ασθενών), 2) με μεταλλάξεις *TP53*, με χρωμοσωμικές ανευπλοειδίες ή και τα δύο (13%) 3) με μεταλλάξεις του γονιδίου *IDH2 R172* (1% των ασθενών).

Τα τελευταία χρόνια η χρήση των νέων τεχνολογιών βοήθησαν στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της ΟΜΛ σε μοριακό επίπεδο και έδωσαν το έναυσμα για την ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών όπως π.χ. οι αναστολείς του *FLT3*. Παρόλο που κάποιοι γενετικοί δείκτες επί του παρόντος δεν έχουν προγνωστική σημασία, η παρουσία τους μπορεί να παρέχει έναν στόχο για νέες θεραπείες όπως οι *IDH1*, *IDH2* και *KMT2A*.

Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία

Τα 2/3 των ασθενών με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία εμφανίζουν καρυοτυπικές ανωμαλίες, πάνω από 30 % έχουν υπερδιπλοειδικό καρυότυπο (κυρίως στα παιδιά), ενώ 10 % υποδιπλοειδικό καρυότυπο. Η ταξινόμηση WHO 2016 αναγνωρίζει στην Β ΟΛΛ: πέντε οντότητες βασισμένη στην κυτταρογενετική αναδιάταξη που φέρουν t(9;22)(q34;q11), t(v;11q23), t(12;21), t(5;14)(q31;q32), t(1;19)(q23;p13), επίσης την ύπαρξη υπερδιπλοειδίας ή υποδιπλοειδίας⁶. Αναγνωρίζονται δύο νέες προτεινόμενες οντότητες η Β ΟΛΛ με iAMP21 δηλαδή με ενδοχρωμοσωματικό διπλασιασμό τμήματος του χρωμοσώματος 21 καθώς η Β ΟΛΛ 'BCR-ABL1-like'^{6,7}. Η iAMP Β ΟΛΛ αναγνωρίζεται με την μέθοδο FISH χρησιμοποιώντας ιχνηθέτη για το γονίδιο RUNX1 και συσχετίζεται με υψηλό ποσοστό υποτροπής στην συμβατική χημειοθεραπεία ενώ η εντατικοποίηση της θεραπείας βελτιώνει σημαντικά την έκβαση. Η BCR-ABL1-like ΟΛΛ αναγνωρίστηκε τελευταία και έχει παρόμοιο πρότυπο έκφρασης με την BCR-ABL ΟΛΛ και περιλαμβάνει μία ομάδα ΟΛΛ με μεταθέσεις σε τυροσινικές κινάσες ή υποδοχείς κυτταροκινών.

Αν και αρκετές επαναλαμβανόμενες συχνά χρωμοσωμικές ανωμαλίες έχουν ανιχνευθεί και έχουν μελετηθεί στην ΟΛΛ T-κυτταρικής αρχής δεν έχουν ακόμα καθορισθεί σαν ξεχωριστές οντότητες. Σχεδόν 1/3 εμφανίζουν αναδιάταξη του T κυτταρικού υποδοχέα με σημεία θραύσης 14q11 (TCRA/TCRD), 7q34 (TCRB) και 7p14-1(TCRG). Πιο συχνή μετάθεση σε ενήλικες ασθενείς είναι η t(10;14)(q24;q11.2) η οποία έχει σαν αποτέλεσμα την υπερέκφραση του TLX1 (HOX11) γονιδίου και συσχετίζεται με καλή πρόγνωση. Η ταξινόμηση WHO 2016 αναγνωρίζει δύο προτεινόμενες οντότητες την Early T-cell precursor και την NK.

Η κυτταρογενετική μελέτη των ασθενών με Β ΟΛΛ συμβάλει στη διάγνωση στην πρόγνωση και στη θεραπευτική αντιμετώπιση. Η παρουσία υποδιπλοειδίας, t(9;22)(q34;q11) και t(4;11) συσχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση ενώ η ύπαρξη υπερδιπλοειδίας (>50 χρωμοσώματα με +4, +10, +17ή και +18)) και η t(12;21) θεωρούνται καλής πρόγνωσης⁷. Περίπου το 30% των ασθενών όμως δεν φέρει καμία από τις παραπάνω αναφερόμενες επαναλαμβανόμενες γενετικές ανωμαλίες και ανήκουν στις αναφερόμενες ως B-other ΟΛΛ, που θεωρούνται ενδιάμεσου κινδύνου, αν και διαφέρουν σε γενετικό επίπεδο⁸. Η BCR-ABL1-like ΟΛΛ που συσχετίζεται με πτωχή πρόγνωση ανήκε στο 15% περίπου των B-other ΟΛΛ. Περίπου το 10% της BCR-ABL1-like ΟΛΛ έχουν ανακατατάξεις της

Πίνακας 3. 2017 ELN Κατηγορίες κινδύνου ανάλογα με την γενετική ανωμαλία.

Risk category	Genetic abnormality
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 Mutated NPM1 without FLT3-ITD or with FLT3-ITD ^{low} Biallelic mutated CEBPA
Intermediate	Mutated NPM1 and FLT3-ITD ^{high} Wild-type NPM1 without FLT3-ITD or with FLT3-ITD ^{low} (without adverse-risk genetic lesions) t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 t(v;11q23.3); KMT2A rearranged t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2,MECOM(EV11) -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) Complex karyotype, monosomal karyotype Wild-type NPM1 and FLT3-ITD ^{high} Mutated RUNX1 Mutated ASXL1 Mutated TP53

κινάσης τυροσίνης ABL-τάξης: ABL1, ABL2, PDGFRB, PDGFRA και CSF1R και δεν απαντούν καλά στη χορήγηση συμβατικής χημειοθεραπείας, ενώ φάνηκε ότι μπορούν να ανταποκριθούν στη θεραπεία με αναστολείς της κινάσης της τυροσίνης, όπως imatinib. Η χορήγηση αναστολέων της κινάσης της τυροσίνης (TKI) σε ασθενείς με EBF1-PDGFRB αναδιάταξη φάνηκε ότι μπορεί να βελτιώσει την πρόγνωση⁹. Οι ασθενείς με BCR-ABL1-like ΟΛΛ με απορρύθμιση των υποδοχών των κυτοκινών, CRLF2 και ανακατατάξεις JAK2 οδηγούν σε ενεργοποίηση του JAK-STAT μονοπατιού σηματοδότησης και υπάρχουν αυξημένες ενδείξεις ότι ασθενείς με JAK2 ανακατατάξεις μπορεί να ωφεληθούν από τη θεραπεία με JAK αναστολείς. Τελευταία στην ομάδα B-other ΟΛΛ αναγνωρίστηκε υποομάδα ασθενών με αναδιάταξη και υπερέκφραση του γονιδίου DUX4 που σχετίζεται με καλή πρόγνωση¹⁰. Συνεχώς ταυτοποιούνται νέες οντότητες με κλινική σημασία όπως αυτές με ανακατατάξεις των γονιδίων ZNF384, MEF2D, NUTM1, IGH and PAX5.

Μελλοντικές προοπτικές

Η κλασσική κυτταρογενετική ανέδειξε ένα μεγάλο αριθμό επίκτητων ‘μη τυχαίων’ χρωμοσωμικών ανωμαλιών, οι μοριακές μελέτες διερεύνησαν τις περισσότερες και αναγνώρισαν τα γονίδια που εμπλέκονται στις ανωμαλίες αυτές, αλλά αναγνώρισαν και βλάβες γονιδίων ανεξάρτητα της ύπαρξης κυτταρογενετικών ανωμαλιών που εμπλέκονται στη νεοπλασματική εξέλιξη. Χρησιμοποιώντας όλες τις υπάρχουσες μεθόδους (κάθε μία με τα πλεονεκτήματα και τους περιορισμούς της) για την ανίχνευση γενετικών ανωμαλιών σε ασθενείς με οξεία λευχαιμία θα πρέπει να φτάσουμε στον ακριβή χαρακτηρισμό όλων των περιπτώσεων. Πολλές από αυτές τις ανωμαλίες είναι σπάνιες, για το λόγο αυτό απαιτούνται συνεργατικές μελέτες για να προσδιοριστεί η βιολογική και η κλινική σημασία τους. Επίσης οι μελέτες αυτές θα συμβάλουν στην αναγνώριση κατάλληλων στόχων για την ανάπτυξη νέων πιο αποτελεσματικών και λιγότερο τοξικών θεραπειών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. DA Arber, RD Brunning, MM Le Beau, B Falini, JW Vardiman. Acute Myeloid Leukemia and related precursor neoplasm. In Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (editors). (2017) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. World Health Organization. Lyon: IARC, p 130-187
2. H Döhner, E Estey, D Grimwade, S Amadori, FR Appelbaum, T Büchner et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129:424-447
3. R Hastings, R Howell, D Betts, S Porter, C Haferlach, N Dastugue et al. Guidelines and Quality Assurance for Acquired Cytogenetics. *E.C.A Newsletter* 2013;31: 8-15
4. B Johansson, C Harrison. Acute Myeloid Leukemia. In Heim S, Mitelman F (editors). *Cancer Cytogenetic, Chromosomal and Molecular Genetic Aberrations of Tumor Cells*. New Jersey: Wiley-Blackwell, (2015) p 62 -125
5. E Papaemmanuil, E Gerstung, L Bullinger, VI Gaidzik, P Paschka, ND Roberts, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374:2209-21
6. MJ Borowitz, JKC Chan, JR Downing, MM Le Beau, DA Arber. Precursor lymphoid neoplasm. In Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (editors). (2017) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. World Health Organization. Lyon: IARC, p 200-213
7. C Harrison, B Johansson. Acute lymphoblastic Leukemia In Heim S, Mitelman F (editors). *Cancer Cytogenetic Chromosomal and Molecular Genetic Aberrations of Tumor Cells*. New Jersey: Wiley-Blackwell, (2015) p 198-251
8. C.J. Harrison, C Schwab. Advances in acute lymphoblastic leukemia genomics. *EHA23 Educational Updates in Hematology Book 2018;2(S2)*. *Hemasphere* 2018;2: 5-7
9. KG Roberts, Y Li, D Payne-Turner, RC Harvey, YL Yang, D Pei, K McCastlain, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:1005-115
10. J Zhang, K McCastlain, H Yoshihara, B Xu, Y Chang, ML Churchman, et al. Deregulation of DUX4 and ERG in acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2016;48:1481-9

Τεχνικές προσδιορισμού της ελάχιστης υπολειμματικής νόσου στην παρακολούθηση της Οξείας Λευχαιμίας

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΠΑΤΕΡΑΚΗΣ

Ανοσολογικό Τμήμα και Εθνικό Κέντρο Ιστοσυμβατότητας, ΠΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πλήρης ύφεση και η υποτροπή έτσι όπως ορίζονταν με βάση την κυτταρομορφολογία είναι περιρισμένες λόγω χαμηλής ευαισθησίας της τεχνικής. Οι τεχνικές ανίχνευσης της ελάχιστης υπολειμματικής νόσου (minimal residual disease, MRD) η οποία μετονομάζεται σε μετρήσιμη ελάχιστη υπολειμματική νόσο (measurable minimal disease, MRD) χρησιμοποιούνται ως προγνωστικοί δείκτες κινδύνου υποτροπής πριν τη θεραπεία και ως παράμετροι διαμόρφωσης της έντασης της θεραπείας (stratification). Η MRD πλέον είναι ένας βιοδείκτης και οι τεχνικές οι οποίες την προσδιορίζουν αποτελούν πλέον απαραίτητο εξοπλισμό του συγχρόνου αιματολογικού εργαστηρίου. Κατευθυντήριες οδηγίες από οργανισμούς όπως η European LeukemiaNet, Minimal/Measurable residual disease in AML working party δημοσιεύτηκαν πρόσφατα σε μία προσπάθεια να προτυποποιηθούν τα πλαίσια εφαρμογών στην Οξεία Μυελογενή Λευχαιμία (ΟΜΛ), η οποία αποτελεί και το δυσκολότερο πεδίο στην MRD της ΟΛ σε σχέση με την Οξεία Λεμφοβλαστική (ΟΛΛ). Η Β-ΟΛΛ προηγήθηκε και διαμόρφωσε την εργαστηριακή εμπειρία τα προηγούμενα τουλάχιστον δεκαπέντε χρόνια.

Τεχνικές και ερωτήματα

Οι τεχνικές διαχωρίζονται σε κυτταρομετρικές (ΚΡ-MPD) και μοριακές (Μ-MRD). Τα ερωτήματα στην ΚΡ-MRD είναι: 1) ποια στρατηγική θα ακολουθείται, η LAIP (leukaemia associated immunophenotypes) ή η

DfN (deviation from normal); 2) Πόσα χρώματα πρέπει να συνδυάζονται; 3) Μπορεί να βοηθηθεί ή ακόμη και να αντικατασταθεί η ανάλυση από τον χρήστη από αυτόματα συστήματα λογισμικού στο άμεσο μέλλον; 4) αίμα ή μυελός και πώς αντιμετωπίζεται η αιματηρή πρόσμιξη στο μυελό; 5) Πόσα μετρικά γεγονότα (events) απαιτούνται, πώς υπολογίζεται το ποσοστό της MRD, χρειάζονται ειδικές τεχνικές επεξεργασίας και λύσης μεγάλου όγκου δείγματος (prelysis); 6) Πώς καθορίζεται και ποια είναι η τιμή cut-off για θετική ή αρνητική MRD και σε ποιά φάση της θεραπείας διενεργείται; 7) Σε πολυκεντρικές μελέτες πού εκτελείται η μέτρηση και πού διενεργείται η ανάλυση;

Τα ερωτήματα στην Μ-MRD είναι: 1) Σε ποιο ποσοστό ασθενών μπορεί να εφαρμοστεί η ποσοτική αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης πραγματικού χρόνου (Real-time, QPCR, RT-QPCR) 2) ποια είναι η ευαισθησία της; 3) τα υλικά προσδιορισμού είναι αίμα και μυελός; 4) Πόσοι διαδοχικοί προσδιορισμοί απαιτούνται για τον καθορισμό της πλήρους μοριακής ύφεσης (complete molecular remission, CMR); 5) σε ποιο λογαριθμικό επίπεδο φορτίου της νόσου τοποθετείται η μοριακή υποτροπή (molecular relapse); 6) πόσα αντίγραφα (copies) καθορίζουν την μοριακή παραμονή της νόσου (molecular persistence);

Υπάρχουν ερωτήματα που αφορούν την κλινική επιλογή μεταξύ των τεχνικών; 1) Αν είναι γνωστή η παρουσία στον ασθενή μιας μοριακής αναδιάταξης ή μεταλλαγής που επιδέχεται ποσοτικού μοριακού προσδιορισμού (πχ bcr-abl, μεταλλαγμένη NPM1) τότε πρέπει να προτιμάται μοριακή τεχνική MRD έναντι της κυτταρομετρικής; 2) Η κυτταρομετρία ροής θα

εφαρμόζεται σε όσους δεν έχουν γνωστές μοριακές βλάβες; 3) Χρονικά σημεία προσδιορισμών MRD. Σε ποια περίπτωση χρειάζεται στη διάγνωση; Σε ποια φάση της εφόδου νωρίς ή αργότερα; Χρειάζεται στην εδραίωση, το τέλος της θεραπείας ή στην παρακολούθηση; Πριν και μετά τη μεταμόσχευση. Το Εργαστήριο πώς αντιμετωπίζει την MRD ανάλογα με τη φάση προσδιορισμού ή τη φάση της νόσου (πχ πριν τη μεταμόσχευση ή μετά την υποτροπή;). Στις κλινικές μελέτες ποιά τεχνική MRD πρέπει να χρησιμοποιείται;

Τεχνικές επόμενης γενιάς εφαρμόζονται στην MRD: 1) Αλληλουχία DNA (Next generation sequencing, NGS) 2) στην κυτταρομετρία με ανάλυση πάνω από 2 εκατομμύρια κύτταρα και προλύση και ανάλυση από ειδικά συστήματα λογισμικού (Next generation flow, NGF). Ερωτήματα σχετικά με τις τεχνικές αυτές είναι 1) Υπερέχει η NGS της RT-QPCR και γιατί; 2) Έχει κλινική σημασία η μεγάλη ευαισθησία της NGF στην MRD;

Σφάλματα των τεχνικών της MRD και οι περιορισμοί τους

Ψευδώς αρνητικά στην ΚΡ μπορεί να οφείλονται: 1) σε αβλεψία στην ανάλυση 2) ανεπαρκής συνδυασμός ή στρατηγική 3) σε μειωμένη ευαισθησία 4) σε εξέλιξη του κλώνου και μεταβολή του φαινοτύπου. Στις μοριακές μεθόδους: 1) γενετική ετερογένεια του λευχαιμικού κλώνου 2) μειωμένη δυνατότητα ελέγχου όλων των μεταλλάξεων (εδώ υπερέχει η NGF).

Ψευδώς θετικά είναι εξίσου σημαντικά (ανίχνευση νόσου εκεί που δεν υπάρχει). Στην ΚΡ και οφείλονται στον χαρακτηρισμό ως νόσου αυξημένων φυσιολογικών προβαθμίδων της λεμφικής (αιματογόνια) αλλά και της μυελικής σειράς αλλά και από ώριμα κύτταρα (πλασμαβλάστες, NK, μονοκύτταρα) ή artifacts (debris, συσσωματώματα αιμοπεταλίων). Εδώ έχει μεγάλη σημασία η διαμόρφωση της στρατηγικής DfN (deviation from normal). Στην RT-QPCR μπορεί να οφείλονται στην ανίχνευση αλληλουχιών της νόσου μέσα σε εκτεταμένη έκπτυξη αιματογονίων (στην Β-ΟΛΛ η NGS δεν εμφανίζει αυτό το σφάλμα). Σωματικές μεταλλαγές που δεν αφορούν στον κλώνο της ΟΜΛ. Γενικά υγιείς μάρτυρες δεν πρέπει να δίνουν θετικά αποτελέσματα MRD ή αν δίνουν το ποσοστό να είναι σε πολύ χαμηλά επίπεδα (log-6).

Η χρησιμοποίηση νέων θεραπειών στην οξείας λευχαιμία όπως τα υβριδικά αντισώματα (blinatumomab) και τα CAR-T κύτταρα όπως επίσης και η χρήση αντισωμάτων έναντι διαφόρων αντιγονικών στόχων όπως CD20, CD22, CD33, CD38 έχει σαν αποτέλεσμα οι στρατηγικές ανίχνευσης της MRD να μη μπορούν να

εφαρμοστούν στην αρχική τους μορφή. Το εργαστήριο πρέπει να γνωρίζει αν ο ασθενής λαμβάνει θεραπεία η οποία τυχόν παρεμβαίνει στην ανίχνευση της MRD ώστε να εφαρμόσει τροποποιημένα πρωτόκολλα.

Έλεγχος ποιότητας και κόστος

Η προτυποποίηση και ο έλεγχος ποιότητας αποτελεί σημαντικό πεδίο στην βελτίωση των τεχνικών MRD. Στην Β-ΟΛΛ ο οργανισμός BFM πάνω από 10 χρόνια ασχολείται με τον εναρμονισμό των αποτελεσμάτων στην ανίχνευση της MRD στην Β-ΟΛΛ στα παιδιά κάτω από την διεύθυνση του M. Dworzak. Παρόμοιες δραστηριότητες έχει η Παιδιατρική ομάδα Ογκολογίας (COG) στις ΗΠΑ. Ο εξωτερικός έλεγχος ποιότητας διενεργείται από οργανισμούς όπως ο Βρετανικός NEQAS. Η τυποποίηση των τεχνικών και οι κατευθυντήριες οδηγίες αποτελούν αντικείμενα οργανισμών όπως η ELN και η Euroflow. Ο αιματολόγος που διαχειρίζεται αποτελέσματα εξετάσεων MRD θα πρέπει να γνωρίζει περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την εμπειρία του εργαστηρίου που χρησιμοποιεί, την συμμετοχή του σε σχήματα εξωτερικών ελέγχων και το επίπεδο διαπίστευσης.

Το κόστος των προσδιορισμών MRD στην ΟΛ εξαρτάται από το είδος και τον αριθμό των προσδιορισμών. Υπάρχουν ενδείξεις ότι μεταβάλλεται το συνολικό κόστος της θεραπείας με βάση τον ορθολογικό προγραμματισμό που επιτυγχάνεται με την διενέργεια των προσδιορισμών. Εν τούτοις συνιστάται να μη γίνεται αλόγιστη χρήση χωρίς προγραμματισμό στην κλινική πράξη. Θα πρέπει να είναι καθορισμένες οι χρονικές στιγμές των ελέγχων και να μη παραλείπεται προγραμματισμένες εξετάσεις.

Ανακεφαλαίωση

Ανακεφαλαιώνοντας σχετικά με τις τεχνικές προσδιορισμών MRD στις οξείες λευχαιμίες θα πρέπει να θυμόμαστε αποτελούν πλέον κομμάτι της σύγχρονης εργαστηριακής πράξης και πρέπει να διενεργούνται λαμβάνοντας υπ' όψιν τα πλεονεκτήματα αλλά και τους περιορισμούς τους. Αναμφίβολα υπάρχουν και θα υπάρξουν εξελίξεις και στα δύο βασικά πεδία τεχνικών, την κυτταρομετρία και μοριακή βιολογία. Το εργαστήριο θα πρέπει να χρησιμοποιεί την τεχνική με την οποία είναι εξοικειωμένο και διατηρεί συνεχές επίπεδο καλής εργαστηριακής πρακτικής με την αντίστοιχη διαπίστευση. Οι κλινικοί αιματολόγοι είναι υπεύθυνοι για τον προγραμματισμό των προσδιορισμών αυτών. Πρέπει να κατανοούν ότι κατά περίπτωση το επίπεδο δυσκολίας διαφέρει. Ειδικά στην ΟΜΛ η ανίχνευση

της MRD είναι δυσχερέστερη της ΟΛΛ και στην ΟΛΛ ή T-ΟΛΛ είναι δυσκολότερη της Β. Δεν είναι πρακτικό ούτε οικονομικό να διενεργούνται ταυτόχρονα κυτταρομετρικές και μοριακές τεχνικές στα ίδια δείγματα, ούτε να γίνονται προσδιορισμοί σε ασθενείς χωρίς να λαμβάνονται υπ' όψιν οι κατευθυντήριες οδηγίες των Οργανισμών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, Béné MC, Buccisano F, Cloos J, et al Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 2018;131:1275-91.
2. Hourigan CS Next generation MRD. Hourigan CS. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20:1259-60
3. Buccisano F, Hourigan CS, Walter RB. The Prognostic Significance of Measurable ("Minimal") Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. Buccisano F, Hourigan CS, Walter RB. *Curr Hematol Malig Rep*. 2017;12:547-56
4. van Dongen JJ, van der Velden VH, Brüggemann M, Orfao A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood*. 2015;25:125:3996-4009.
5. Hrabovsky S, Folber F, Horacek JM, Stehlikova O, Jelinekova H, Salek C, Doubek M; Czech Leukemia Study Group for Life. Comparison of Real-time Quantitative Polymerase Chain Reaction and Eight-color Flow Cytometry in Assessment of Minimal Residual Disease in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018. pii: S2152-265030561-5.
6. Karawajew L, Dworzak M, Ratei R, Rhein P, Gaipa G, Buldini B, Basso G, et al Minimal residual disease analysis by eight-color flow cytometry in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2015;100:935-44.
7. Gupta S, Devidas M, Loh ML, Raetz EA, Chen S, Wang C, Brown P, et al. Flow-cytometric vs. -morphologic assessment of remission in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group (COG). *Leukemia*. 2018;32:1370-79.
8. Brüggemann M, Schrauder A, Raff T, Pfeifer H, Dworzak M, Ottmann OG, Asnafi V, Baruchel A, et al Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008.; European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (EWALL); International Berlin-Frankfurt-Münster Study Group (I-BFM-SG). *Leukemia*, 2010;24:521-35.
9. How J, Vij KR, Ebadi M, DeFor TE, Romee R, Dolan MM, Ustun C, et al. Prognostic value of prior consolidation in acute myeloid leukemia patients undergoing hematopoietic cell transplantation in minimal residual disease-negative first complete remission. *Am J Hematol*. 2018 doi: 10.1002/ajh.25262. [Epub ahead of print] No abstract available.
10. Cheng S, Inghirami G, Cheng S, Tam W. J Simple deep sequencing-based post-remission MRD surveillance predicts clinical relapse in B-ALL. *Hematol Oncol*. 2018;11:105.

Αυτοανοσία, ανοσοανεπάρκεια και λεμφωματογένεση. Υπάρχει συνδετικός κρίκος;

ΙΩΑΝΝΑ ΣΤΕΡΓΙΟΥ, ΜΙΧΑΗΛ ΒΟΥΛΓΑΡΕΛΗΣ

Κλινική και Εργαστήριο Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Οι πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες (Primary Immunodeficiencies - PID) αποτελούν μια ετερογενή ομάδα περισσότερων από 150 κληρονομούμενων και σποραδικών διαταραχών, με τους ασθενείς να εκδηλώνουν συχνότερα φαινόμενα αυτοανοσίας σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Παρότι τα περισσότερα δεδομένα προκύπτουν από πειραματικά μοντέλα, υπάρχουν αρκετές καλά χαρακτηρισμένες PID που έχουν βελτιώσει τις γνώσεις μας για τα μονοπάτια που οδηγούν σε αυτοανοσία.¹

Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες και Αυτοανοσία^{2,3}

Διαταραχές ανοσολογικής ανοχής

Οι μηχανισμοί αυτοανοσίας που μπορεί να εμπλέκονται σε βλάβες της κεντρικής ανοχής παρατηρούνται καλύτερα στο **APECED** (autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis and ectodermal dystrophy) που προκύπτει από μετάλλαξη του γονιδίου AIRE (Autoimmune Regulator). Η αυτοανοσία στο APECED φαίνεται να είναι αποτέλεσμα αποτυχίας της διαγραφής των αυτοδραστικών T λεμφοκυττάρων κατά την επιλογή τους στο θύμο.

Η απουσία μηχανισμών περιφερικής ανοχής που επάγουν αδρανοποίηση των T λεμφοκυττάρων μέσω TCR σηματοδότησης μπορεί να συμβάλει στην ενεργοποίηση αυτοδραστικών κυττάρων. Στο σύνδρομο **IPEX** (Immunodysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy X-linked) διαπιστώνεται μετάλλαξη του μεταγραφικού παράγοντα FoxP3, η οποία οδηγεί

σε ελάττωση του αριθμού και της ετερογένειας των Tregs, επιτρέποντας έτσι στους φυσιολογικά «κρυμμένους» επιτόπους να παραμένουν εκτεθειμένοι. Ως επακόλουθο η διέγερση και ο πολλαπλασιασμός των CD4+ T λεμφοκυττάρων οδηγεί σε υπερπαραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών.

Διαταραχή της λεμφοκυτταρικής λειτουργίας και του B κυτταρικού υποδοχέα (B cell receptor -BCR)

Το **HyperIgM σύνδρομο** αποτελεί μια ομάδα διαταραχών ανασυνδυασμού κατά την αλλαγή τάξης των ανοσοσφαιρινών. Υπάρχουν 7 αναγνωρισμένες μοριακά υποκατηγορίες στις οποίες έχουν τυποποιηθεί βλάβες στο CD40 και το συνδέτη του, στην AID (activation induced cytidine deaminase), στην UGD (uracil-DNA-glycosylase), στο NEMO (nuclear factor kappa B essential modulator) και στον IκBα. Οι παραπάνω πρωτεΐνες συμμετέχουν σε μονοπάτια σηματοδότησης και ανασυνδυασμού του DNA που οδηγούν στην αλλαγή τάξης των ανοσοσφαιρινών και την κυτταρική ενεργοποίηση. Η δέσμευση του CD40 στο συνδέτη του (CD40L) επιδρά στη μεταγραφή γονιδίων που εμπλέκονται στη B λεμφοκυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση, τη δημιουργία βλαστικών κέντρων, την αλλαγή τάξης των ανοσοσφαιρινών, τον περιορισμό των αυτοδραστικών B λεμφοκυττάρων, ενώ παράλληλα επηρεάζει την ενεργοποίηση και την ικανότητα αντιγονοπαρουσίασης των T λεμφοκυττάρων. Η απώλεια σηματοδότησης του CD40L επηρεάζει τα επιθηλιακά κύτταρα του θύμου, οδηγώντας πιθανά σε διαταραχή ανάπτυξης των Tregs.

Η κοινή ποικίλουσα ανοσοανεπάρκεια (CVID) χαρακτηρίζεται από απώλεια των B λεμφοκυττάρων μνήμης οδηγώντας σε υπογαμμασφαιριναιμία καθώς και σε ποικιλία T λεμφοκυτταρικών φαινοτύπων. Έχουν προταθεί αρκετές θεωρίες ως προς τους μηχανισμούς προδιάθεσης σε αυτοανοσία. Αυτές περιλαμβάνουν διαταραχές των B λεμφοκυττάρων ως προς την περιφερική ανοχή, τη σηματοδότηση και την ωρίμανση, καθώς και απώλεια των Tregs. Η παθολογική σηματοδότηση ασβεστίου (βλάβη του TAC1 - transmembrane activator and calcium modulator and glycoprotein ligand interactor) μπορεί να επηρεάζει τη BCR σηματοδότηση με αποτέλεσμα ελαττωματική κάθαρση των αυτοδραστικών B λεμφοκυττάρων. Πιθανή είναι και η αποτυχία αρνητικής ρυθμιστικής ανατροφοδότησης στα B λεμφοκύτταρα μέσω ανοσοσυμπλεγματικής και FcγIIb σηματοδότησης λόγω χαμηλών επιπέδων IgG. Στην CVID με βλάβη BAFF (B cell activating factor) και APRIL (a proliferating inducing ligand) ο μηχανισμός πιθανά αφορά στην αυξημένη επιβίωση αυτοδραστικών B λεμφοκυττάρων. Διαταραχές πολλαπλασιασμού, διαφοροποίησης και σηματοδότησης των T λεμφοκυττάρων μπορεί να επιδρούν στην ωρίμανση, την επιβίωση και τη λειτουργία των B λεμφοκυττάρων. Μεταβολές της ισχύος της TCR σηματοδότησης μπορεί να οδηγούν σε ελαττωμένο αριθμό Tregs, ενώ διαταραχές των κυτταροκινών, όπως ανεπάρκεια IL-2 και IL-12, μπορεί να συμβάλλουν σε διαταραχή της απομάκρυνσης αυτοδραστικών κυττάρων.

Διαταραχές της απόπτωσης

Το **ALPS** (Autoimmune lymphoproliferative syndrome) χαρακτηρίζεται από μεταλλάξεις σε πρωτεΐνες του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου. Ο Fas (μέλος της οικογένειας υποδοχέων του TNF) ρυθμίζεται θετικά κατά την ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων και οδηγεί σε προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο. Στο ALPS η μη ελεγχόμενη διέγερση αυτοδραστικών B λεμφοκυττάρων οδηγεί σε εμμένουσα παραγωγή αυτοαντισωμάτων, ενώ τα αυτοδραστικά T λεμφοκύτταρα παραμένουν λόγω διαταραχής της TCR διαμεσολαβούμενης απόπτωσης. Επιπρόσθετα, όταν το αυξημένο φορτίο των αυτοαντιγόνων και των κυτταρικών υπολειμμάτων ξεπερνά την ικανότητα των μακροφάγων για κάθαρση, τα εκτεθειμένα αυτοαντιγόνα γίνονται διαθέσιμα στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, επιτρέποντας έτσι την ανάπτυξη επιπλέον αυτοδραστικών T κυττάρων.

Διαταραχές των μονοπατιών σηματοδότησης

Στο σύνδρομο **Wiskott-Aldrich** (WAS) τα T λεμφοκύτταρα επηρεάζονται από την ελαττωματική WASp. Η παθολογική λειτουργία του κυτταροσκελετού οδηγεί σε αστάθεια των ανοσοσυνάψεων και υπολειπόμενη TCR σηματοδότηση. Η TCR ενεργοποίηση εξαρτάται από την επιστράτευση του πυρηνικού παράγοντα του ενεργοποιημένου T λεμφοκυττάρου (NFAT 1 και 2), ο οποίος ελαττώνεται και οδηγεί σε ελαττωμένη παραγωγή κυτταροκινών από τα Th1. Η έλλειψη WASp στα T δραστικά λεμφοκύτταρα οδηγεί σε ελαττωμένη TCR- διαμεσολαβούμενη απόπτωση αυτών. Τα Tregs υπολείπονται σε αριθμό και δραστηριότητα πιθανά λόγω παθολογικής απελευθέρωσης κυτταροκινών και προσβεβλημένης ενδοκυττάριας διακίνησης κοκκίων. Ελαττωματική είναι και η BCR σηματοδότηση, λόγω αποτυχίας αλληλεπίδρασης της WASp με κινάσες τυροσίνης, συμπεριλαμβανομένης της τυροσινικής κινάσης Bcrtk.

Διαταραχές της ανοσολογικά διαμεσολαβούμενης κάθαρσης

Στη **selective IgA deficiency** (IgAD) η απώλεια κάθαρσης των αντιγόνων από τις επιφάνειες των βλεννογόνων οδηγεί σε εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων, με αποτέλεσμα καταστροφή των ιστών και συνεχόμενη φλεγμονή, έκθεση αυτοαντιγόνων και διαταραχή της περιφερικής ανοχής, ενώ αυτοδραστικά λεμφοκύτταρα μπορεί να πολλαπλασιάζονται σαν απάντηση σε αυτοαντιγόνα.

Ανοσοανεπάρκειες και λεμφωματογένεση⁴

Οι κακοήθειες παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση και εκδηλώνονται σε μικρότερη ηλικία σε ασθενείς με PID σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Ωστόσο δεν έχει αναδειχθεί καθολικός μηχανισμός προδιάθεσης για κακοήθεια στις PID. Οι κακοήθειες φαίνεται να περιορίζονται είτε σε ιστούς που φέρουν την υπεύθυνη για την ανοσοανεπάρκεια μοριακή βλάβη, υποδεικνύοντας μια **ενδογενή ογκογόνο βλάβη** είτε που προσβάλλονται από ιούς ή υπόκεινται σε χρόνια φλεγμονή, υποδεικνύοντας μια **εξωγενή ογκογενετική βλάβη**, που διευκολύνεται αλλά δεν οφείλεται αποκλειστικά στην προσβεβλημένη ανοσολογική επιτήρηση. Το εύρος των κακοηθειών φαίνεται να περιορίζεται σε συγκεκριμένες οντότητες, με κύριο εκπρόσωπο αιματολογικές κακοήθειες που σχετίζονται με τον κυτταρικό τύπο που προσβάλλεται από την υποκείμενη ανοσοανεπάρκεια.

Έχει προταθεί ότι οι ενδογενείς παράγοντες παίζουν κυρίαρχο ρόλο στις PID στις οποίες η κακοήθης εξαλλαγή επισυμβαίνει είτε στον ίδιο κυτταρικό τύπο που πάσχει πρωτοπαθώς λόγω της ανοσοανεπάρκειας είτε σε άλλο κυτταρικό τύπο, αλλά με την ίδια μοριακή βάση. Άλλα αίτια κακοήθους εξαλλαγής είναι εξωγενή ως προς την προσβεβλημένη ανοσολογική λειτουργία στις PID και προκαλούν κυρίως κακοήθειες σε άλλους ιστούς εκτός του κυτταρικού τύπου είναι πρωτοπαθώς προσβεβλημένος από την PID. Ο κίνδυνος καρκινογένεσης προκύπτει δευτεροπαθώς, καθότι η κακοήθης εξαλλαγή είτε διευκολύνεται έμμεσα από την υποκείμενη PID μέσω αποτυχίας περιορισμού ή ελέγχου ογκογόνων ιών ή χρόνιας φλεγμονής, είτε άμεσα εξαιτίας αποτυχίας αναγνώρισης και εξουδετέρωσης ή απομάκρυνσης των παθολογικών κυττάρων.

Αυτοανοσία και λεμφωματογένεση^{5,6}

Υπάρχουν αρκετοί πιθανοί μηχανισμοί μέσω των οποίων η αυτοανοσία μπορεί να συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης λεμφώματος. Έχουν περιγραφεί παρόμοια πρότυπα ανάπτυξης λεμφοκυττάρων που χαρακτηρίζουν τόσο την αυτοανοσία όσο και τη λευχαιμία. Επιπρόσθετα περιγράφονται μονοπάτια και γονίδια που είναι πιθανό να συμμετέχουν τόσο στα αυτοάνοσα νοσήματα και όσο και στα λεμφώματα, τονίζοντας ότι και οι δύο τύποι νόσων είναι αποτέλεσμα μια πολυπαραγοντικής διαδικασίας που περιορίζει τα σημεία ελέγχου που αναστέλλουν

την ανεξέλεγκτη ανάπτυξη των Β λεμφοκυττάρων. Άλλος πιθανός μηχανισμός προόδου των αυτοάνοσων νοσημάτων σε λεμφώματα περιλαμβάνει την ειδική απορρύθμιση και υπερδραστικότητα των Β λεμφοκυττάρων και την προσβεβλημένη λειτουργία των Τ λεμφοκυττάρων. Η αυτοανοσία μπορεί να οδηγήσει τόσο σε υπερενεργοποίηση όσο και σε ελαττωματική απόπτωση των Β λεμφοκυττάρων. Δευτερογενής φλεγμονή λόγω της αυτοάνοσης ενεργοποίησης μπορεί επίσης να προάγει αυτές τις διαδικασίες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. L D Notarangelo Primary immunodeficiencies J Allergy Clin Immunol 2010;125:182-94
2. B Grimbacher, K Warnatz, P F K Yong, A S Korganow, H H Peter The crossroads of autoimmunity and immunodeficiency: Lessons from polygenic traits and monogenic defects J Allergy Clin Immunol 2016;137:3-17
3. G Bussone, L Mouthon Autoimmune manifestations in primary immune deficiencies Autoimmunity Reviews 2009;8:332-6
4. F Hauck, R Voss, C Urban, M G Seidel Intrinsic and extrinsic causes of malignancies in patients with primary immunodeficiency disorders J Allergy Clin Immunol 2018;141:59-68
5. A Papageorgiou, M Voulgarelis, A Tzioufas Clinical picture, outcome and predictive factors of lymphoma in Sjögren syndrome Autoimmun Rev 2015;14:641-9
6. E Zintzaras, M Voulgarelis, H M Moutsopoulos The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. Arch Intern Med 2005;165:2337-44

Νέα εποχή για τις αιμοσφαιρινοπάθειες: Περισσότερες από μία θεραπευτικές επιλογές

ΠΗΝΕΛΟΠΗ - ΓΕΩΡΓΙΑ ΠΑΠΑΓΙΑΝΝΗ, ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΓΙΑΝΝΑΚΗ

Μονάδα Γονιδιακής και Κυτταρικής Θεραπείας, Αιματολογική-Μονάδα Μεταμόσχευσης Αιμοποιητικών Κυττάρων, Νοσοκομείο Γ.Παπανικολάου, Θεσσαλονίκη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι αιμοσφαιρινοπάθειες, συμπεριλαμβανομένης της μείζονος β-θαλασσαιμίας και της δρεπανοκυτταρικής νόσου (ΔΚΝ), αποτελούν τις πιο κοινές μονογονιδιακές ασθένειες παγκοσμίως. Το προσδόκιμο επιβίωσης των πασχόντων έχει αυξηθεί σημαντικά απαιτώντας ωστόσο, αυστηρή συμμόρφωση στη συμβατική θεραπεία με τίμημα τον σημαντικό επηρεασμό της ποιότητας ζωής. Συχνά, το τελικό αποτέλεσμα είναι η κακή θεραπευτική συμμόρφωση των ασθενών με επακόλουθη νοσηρότητα και θνητότητα. Για τις χώρες με υψηλό ποσοστό πασχόντων, το ανθρώπινο αλλά και το οικονομικό κόστος, είναι τεράστιο.

Αν και η μόνη εγκεκριμένη μέχρι σήμερα ριζική θεραπεία παραμένει η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (αλλο-ΜΑΚ), τα τελευταία χρόνια έχει αναμφισβήτητα ανατείλει μια νέα εποχή στη θεραπευτική των αιμοσφαιρινοπαθειών που περιλαμβάνει πέραν της αλλο-ΜΑΚ, νέες φαρμακοθεραπείες, την «παραδοσιακή» ΓΘ με γονιδιακή προσθήκη μέσω ιικών φορέων αλλά και τις νέες πλατφόρμες ΓΘ για στοχευμένη γονιδιακή διόρθωση ή γονιδιακή τροποποίηση. Η νέα εποχή αναμένεται να φέρει επανάσταση στη διαχείριση των ασθενών με θαλασσαιμία και ΔΚΝ.

Αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων

Η αλλο-ΜΑΚ αποτελεί εγκεκριμένη ριζική θερα-

πεία των αιμοσφαιρινοπαθειών. Υψηλά ποσοστά ίασης έχουν αναφερθεί στη ΔΚΝ κυρίως σε παιδιατρικούς ασθενείς αλλά πρόσφατα και ενήλικες που μεταμοσχεύτηκαν από πλήρως συμβατούς αδελούς δότες. Η αλλο-ΜΑΚ στη θαλασσαιμία αποδίδει υψηλά ποσοστά ολικής και χωρίς νόσο επιβίωσης, αλλά απαιτεί κατάλληλο συμβατό δότη, είναι περισσότερο αποτελεσματική σε νεότερους ηλικιακά ασθενείς και συνοδεύεται συχνά από ανοσολογικού τύπου επιπλοκές και ανάγκη μακροχρόνιας ανοσοκαταστολής.

Φαρμακολογικές Θεραπείες

Η **υδροξουρία** είναι κυτταροστατικό φάρμακο και παράγοντας που παρεμβαίνει ανασταλτικά στη μεταστροφή της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης σε ενήλικη, αυξάνοντας τα επίπεδα της συνολικής αιμοσφαιρίνης και της αιμοσφαιρίνης F. Αποτελεί το μόνο εγκεκριμένο φάρμακο για χρόνια χορήγηση σε ασθενείς με ΔΚΝ και έχει δραστικά αλλάξει τη φυσική ιστορία της ΔΚΝ, παρεμποδίζοντας την ενεργοποίηση των λευκών αιμοσφαιρίων και την επαγωγή δρεπανοκυτταρικών κρίσεων. Παρά τη σημαντική της θέση στη θεραπεία της ΔΚΝ, η χρήση της στη θαλασσαιμία δεν ήταν επιτυχής.

Υπό έρευνα φάρμακα που στοχεύουν την μη αποδοτική ερυθροποίηση

Το **Luspatercept** και **Sotatercept** αποτελούν ανασυνδυασμένα μόρια που συνδέονται σε προσ-

δέτες της οικογένειας του TGF-β και έχουν προταθεί ως θεραπεία των χρόνιων αναιμιών (συμπεριλαμβανομένης της θαλασσαιμίας). Τα μόρια αυτά απέδωσαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε μελέτες φάσης II ασθενών με μεταγγισιο-εξαρτώμενη και μη μεταγγισιο-εξαρτώμενη θαλασσαιμία μειώνοντας τις ανάγκες μεταγγίσεων (≥33%) και αυξάνοντας την αιμοσφαιρίνη (71%≥1g/dl, 52%≥1.5g/dl), αντίστοιχα. Μελέτη φάσης III είναι σε εξέλιξη για την αξιολόγηση του Lusparcept.

Θεραπεία με λεντι-ϊικούς φορείς

Η επιτυχής διόρθωση του φαινοτύπου των αιμοσφαιρινοπαθειών απαιτεί την ασφαλή προσθήκη του λειτουργικού γονιδίου της β- ή γ-σφαιρίνης στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα (HSCs) του ασθενούς μέσω ενός ιικού διαβιβαστή που θα ενσωματωθεί στο γονιδίωμα και θα μεταφέρει τη σωστή γενετική πληροφορία στα θυγατρικά κύτταρα, εξασφαλίζοντας σταθερή έκφραση του μεταφερόμενου γονιδίου (Εικόνα 1Α). Η ΓΘ, αντίθετα με την άλλο-ΜΑΚ, ως αυτόλογη διαδικασία καταργεί την ανάγκη εύρεσης δότη και τον κίνδυνο ανοσολογικών επιπλοκών. Ωστόσο χρειάστηκαν περισσότερες από δύο δεκαετίες έρευνας και προκλινικής ανάπτυξης για την κλινική της μετάφραση στις αιμοσφαιρινοπάθειες.

Σήμερα, βρίσκονται σε εξέλιξη ή έχουν ολοκληρωθεί, αρκετές κλινικές μελέτες σε ασθενείς με μείζονα β-θαλασσαιμία ή ΔΚΝ. Σε όλες προβλέπεται πλήρης μυελοκαταστολή πριν τη χορήγηση των γενετικά διορθωμένων κυττάρων για επιτυχή εμφύτευσή τους. Η λήψη των HSCs γίνεται με κινητοποίηση με G-CSF και Plerixafor στους ασθενείς με β-θαλασσαιμία ή μόνο με Plerixafor ή με λήψη μυελού οστών στους ασθενείς με ΔΚΝ (λόγω της αντένδειξης να λάβουν G-CSF). Σε περισσότερους από 25 ασθενείς με β-θαλασσαιμία και με γονότυπο διαφορετικό του β0/β0 (β+/β+ ή β+/β0) που έλαβαν γενετικά διορθωμένα κύτταρα, το ποσοστό ανεξαρτησίας από μεταγγίσεις είναι >90%, σε διαφορετικές κλινικές μελέτες. Αντίθετα, ασθενείς με γονότυπο β0/β0, δηλ. με πλήρη απουσία παραγωγής β-σφαιρίνης, μείωσαν τη συχνότητα και τον συνολικό όγκο των μεταγγίσεων κατά ~65%. Πρόσφατες βελτιώσεις στη διαδικασία της γενετικής τροποποίησης που αυξάνουν σημαντικά τον αριθμό των ιικών αντιγράφων ανά κύτταρο (μέχρι 3 ή 4), μεταφράστηκαν σε παραγωγή υψηλών επιπέδων Hb προερχόμενης από τον ιικό φορέα (μέχρι 10g/dl) και συνολικής Hb (μέχρι 14g/dl) καθώς και σε πρώιμη ανεξαρτησία από μεταγγίσεις.

Στη ΔΚΝ αντίθετα, τα αρχικά αποτελέσματα, και

παρά την ανακοίνωση επιτυχούς διόρθωσης του ΔΚ φαινοτύπου σε έναν ασθενή, ήταν στην πλειονότητά τους απογοητευτικά, κυρίως λόγω της σημαντικής πτώσης *in vivo* του αριθμού των αντιγράφων του ιικού φορέα ανά κύτταρο (VCN). Επίσης, οι πρώτοι ασθενείς ταλαιπωρούνταν από την ανάγκη πολλαπλών λήψεων μυελού οστών (έως 4) προκειμένου να συμπληρωθεί ένας ικανός αριθμός HSCs προς γενετική τροποποίηση. Πρόσφατα, οι βελτιώσεις της γενετικής τροποποίησης των HSCs όπως στη ΓΘ ασθενών με β-θαλασσαιμία, απέδωσαν σημαντικό κλινικό όφελος και στους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς, το οποίο μεταφράστηκε σε απαλλαγή από επώδυνες κρίσεις και σταθερό αιματοκρίτη. Είναι σημαντικό επίσης, ότι η κινητοποίηση με Plerixafor (αντί λήψης μυελού οστών) είναι ασφαλής και αποδίδει έναν σημαντικά υψηλότερο αριθμό HSCs, βελτιώνοντας τα ποσοστά εμφύτευσης και τη συνολική έκβαση της ΓΘ.

Γονιδιακή επεξεργασία (gene editing)

Η επεξεργασία του γονιδιώματος αποτελεί μία νέα, εναλλακτική προσέγγιση, κατά την οποία γίνεται *in situ* στοχευμένη επεξεργασία σε συγκεκριμένη θέση στο γονιδίωμα, μέσω ειδικών νουκλεασών. Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες είναι οι νουκλεάσες δακτύλων ψευδαργύρου (ZFNs, Zinc Finger Nucleases), οι τύπου TALEN (Transcription Activator Like Effector Nucleases) και οι του συστήματος CRISPR/Cas9. Με την εισαγωγή αυτών των νουκλεασών στα κύτταρα, ως πλασμίδια, mRNA ή πρωτεΐνες, προκαλείται ρήγμα στο δίκλωνο DNA σε συγκεκριμένη θέση, που μπορεί στη συνέχεια να επιδιορθωθεί με μη ομόλογη σύνδεση των άκρων (non homologous end joining-NHEJ) ή με ομόλογο ανασυνδυασμό, εφόσον είναι διαθέσιμο ένα πρότυπο ακολουθίας-δότη (Homologous donor recombination-HDR). Η NHEJ αποτελεί μηχανισμό επιρρεπή σε λάθη που οδηγεί σε μικρές εισχωρήσεις και απαλοιφές και υψηλή συχνότητα στοχευμένης μεταλλαξιγένεσης. Ο μηχανισμός αυτός χρησιμοποιείται για κατάργηση (gene knockout) επιβλαβών γονιδίων ή αφαίρεση κάποιων γενωμικών περιοχών που επιφέρει ένα νοσοτροποποιητικό αποτέλεσμα. Αντίθετα με αυτή τη μη προβλέψιμη μεταλλαξιγένεση, ο HDR «επουλώνει» το ρήγμα με υψηλή πιστότητα. Μια τρίτη δυνατότητα της γονιδιακής επεξεργασίας είναι η στοχευμένη ενσωμάτωση ενός θεραπευτικού γονιδίου σε μία προαποφασισμένη, ασφαλή γενωμική περιοχή («ασφαλές λιμάνι»- safe harbor) η οποία μπορεί να υποστηρίξει τη μακροχρόνια έκφραση του προστιθέμενου γονιδίου χωρίς να παρεμβαίνει στη μεταγραφική δραστηριότητα της περιοχής.

Παρά το γεγονός ότι η γονιδιακή επεξεργασία καταργεί την ανάγκη της ημιτυχαίας ενσωμάτωσης των ιικών φορέων και κατ' επέκταση τον κίνδυνο της εισχωρητικής μεταλλαξιγένεσης, ενέχει τον κίνδυνο της «εκτός-στόχου» στόχευσης και πρόκλησης μεταλλαξιγένεσης σε μη επιθυμητές γενωμικές περιοχές και με μη αναμενόμενες συνέπειες. Μέθοδοι πρόβλεψης και ανίχνευσης των «εκτός-στόχου» δράσεων αναπτύσσονται ταχύτατα ενώ βελτιώνεται σημαντικά η ακρίβεια στόχευσης με πιο εξελιγμένα εργαλεία.

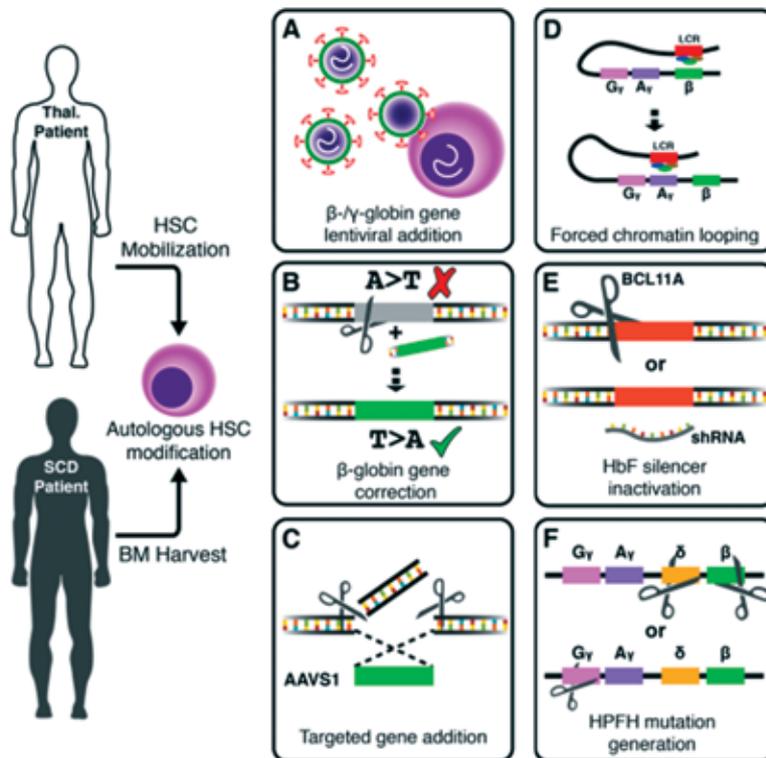
Γονιδιακή διόρθωση

Μια ακριβής προσέγγιση στη θεραπεία των αιμοσφαιρινοπαθειών αποτελεί η διόρθωση των μεταλλάξεων στη “φυσική” τους θέση, μέσα στο β-γονίδιο (Εικόνα 1B). Έτσι, το διορθωμένο πλέον γονίδιο θα ρυθμίζεται από τους εντόπιους ρυθμιστικούς μηχανισμούς του φυσιολογικού γονιδίου επιτυγχάνοντας ιστοειδική έκφραση. Δυστυχώς, τα HSCs αποτελούν κύτταρα ανθεκτικά στη γονιδιακή επεξεργασία με HDR και η αποτελεσματικότητα της HDR-γονιδιακής

επεξεργασίας παραμένει χαμηλή, αν και πρόσφατες προσπάθειες θετικής επιλογής των τροποποιημένων κυττάρων φαίνεται να βελτιώνουν σημαντικά την εμφύτευση και έκφραση των διορθωμένων κυττάρων σε μοντέλα ξενομεταμόσχευσης.

Γονιδιακή προσθήκη

Με τη γονιδιακή επεξεργασία μπορούν να στοχευθούν περιοχές του γονιδιώματος στις οποίες η εισαγωγή του διαγονιδίου δεν θα προκαλέσει μεταγραφική διατάραξη ή αδρανοποίηση ρυθμιστικών ή άλλων ουσιωδών ακολουθιών, παρέχοντας ασφάλεια και σταθερότητα της έκφρασης του γονιδίου. Με αυτή την προσέγγιση, αίρονται οι περιορισμοί της τυχαίας ενσωμάτωσης των ιικών φορέων με την κλασική ΓΘ, όπως η εισχωρητική μεταλλαξιγένεση και η διαταραγμένη διαγονιδιακή έκφραση. Οι μη ενσωματούμενοι λεντι-ϊικοί φορείς και ο αδενοσχετιζόμενος ιικός φορέας 6 είναι οι συχνότερα χρησιμοποιούμενοι φορείς για εισαγωγή γονιδίου σε τέτοιους ασφαλείς «λιμένες» ενσωμάτωσης (Εικόνα 1C).



Εικόνα. Θεραπευτικές προσεγγίσεις γενετικής τροποποίησης των HSCs σε ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες. Α) Προσθήκη β ή γ-διαγονιδίου με λεντι-ϊικούς φορείς, Β) Γενετική διόρθωση με χρήση νουκλεασών και ομόλογο ανασυνδυασμό, C) Στοχευμένη προσθήκη διαγονιδίου, D) Επανενεργοποίηση της HbF με εξαναγκαστικό σχηματισμό θηλιάς, E) Επανενεργοποίηση της HbF με αποσιώπηση καταστολέων της HbF) Πρόκληση HPFH μεταλλάξεων
 Psatha N, Papayanni PG, Yannaki E, Curr GeneTher 2017

Επανεργοποίηση της HbF με γονιδιακή επεξεργασία

Η αυξημένη έκφραση της γ-σφαιρίνης βελτιώνει σημαντικά την κλινική εικόνα των ασθενών με θαλασσαιμικά σύνδρομα, όπως γνωρίζουμε από τις περιπτώσεις ασθενών με θαλασσαιμία ή ΔΚΝ που έχουν επίσης κληρονομική παραμονή της εμβρυικής HbF (HPFH).

Αναδίπλωση της χρωματίνης και δημιουργία βρόγχου. Η εξαναγκαστική πρόκληση αναδίπλωσης της χρωματίνης και δημιουργία βρόγχου μέσω της σύνδεσης ZFN που στοχεύει το γ-γονίδιο με τον αυτοδιμεριζόμενο μεταγραφικό παράγοντα Ldb1, έχει ως αποτέλεσμα τη γεινίαση σε αντικρουστή παράθεση του κύριου ρυθμιστικού τόπου του γονιδίου της β-σφαιρίνης (LCR) με το γ-γονίδιο, προκαλώντας επανεργοποίηση της εξελικτικά αποσιωπημένης γ-σφαιρίνης (Εικόνα 1D).

Αδρανοποίηση αποσιωπητών της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης

Μελέτες λειτουργικής κατάργησης γονιδίων ταυτοποίησαν τον μεταγραφικό καταστολέα BCL11a ως ένα ισχυρό ρυθμιστή της HbF που διατηρεί την αποσιώπηση της HbF κατά την ενήλικη ερυθροποίηση (Εικόνα 1E) και ως πρωταρχικό στόχο γονιδιακής επεξεργασίας. Ωστόσο, επειδή ο BCL11a παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στη Β-λεμφοποίηση και στη φυσιολογική λειτουργία των HSCs, αντί της κωδικοποιητικής περιοχής του BCL11A, στοχεύεται ο ερυθροειδικός ενισχυτής του γονιδίου, που αποδίδει επίσης υψηλή έκφραση της γ-σφαιρίνης χωρίς να επηρεάζει την εμφύτευση των γενετικά επεξεργασμένων κυττάρων.

Επαγωγή HPFH μεταλλάξεων. Μια εναλλακτική μέθοδος αύξησης της γ-σφαιρίνης στους ενήλικες είναι η πρόκληση μεταλλάξεων σε περιοχές του γονιδίου της β-σφαιρίνης ή στους υποκινητές (HGB1, HGB2) της γ-σφαιρίνης που σχετίζονται με HPFH μεταλλάξεις και οδηγούν στην παραγωγή HbF κατά την ενήλικη ζωή (Εικόνα 1F).

Γονιδιακή θεραπεία των αιμοσφαιρινοπαθειών: κατακτήσεις και νέες προκλήσεις

Πολλές από τις προκλήσεις που αντιμετώπισε η παραδοσιακή ΓΘ με χρήση ιικών φορέων επί αρκετές δεκαετίες, επιλύθηκαν (συλλογή μεγάλου αριθμού ΑΑΚ), βελτιώθηκαν (ασφάλεια, αποτελεσματικότητα) ή αναμένεται να απαντηθούν (χορήγηση πλήρως μυελοκατασταλτικού προπαρασκευαστικού σχήματος).

Οι σημαντικές πρόοδοι στη θεραπεία των αιμοσφαιρινοπαθειών σηματοδοτούν μια νέα εποχή, με

περισσότερες από μία θεραπευτικές επιλογές να είναι πλέον διαθέσιμες. Παρά τους περιορισμούς της, η άλλο-ΜΑΚ παραμένει η ενδεδειγμένη θεραπεία για ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες που έχουν κατάλληλο δότη, μέχρι να γίνουν διαθέσιμα θεραπευτικά αποτελέσματα από μεγάλης κλίμακας και μακροχρόνιας παρακολούθησης, μελέτες ΓΘ φάσης III. Η γονιδιακή επεξεργασία ως νέα θεραπευτική πλατφόρμα και ιατρική ακριβείας, αναμένεται να ξεπεράσει σημαντικά εμπόδια της παραδοσιακής ΓΘ, αλλά χρειάζεται εκτενή προκλινική και κλινική έρευνα για να πραγματοποιήσει τις τεράστιες δυνατότητες όσων υπόσχεται και να καταδείξει την ασφάλειά της.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassaemia. *Lancet* (London, England). 2012;28:379:373-83.
- Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A, et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA*. 2003;2:289:1645-51.
- Lucarelli G, Andreani M, Angelucci E. The cure of thalassaemia by bone marrow transplantation. *Blood Rev*. 2002;16:81-5.
- A New Era for Hemoglobinopathies: More Than One Curative Options. Psatha N, Papayanni PG, Yannaki E. *Curr Gene Ther*. 2017;17:364-78.
- Gene Therapy in a Patient with Sickle Cell Disease. Ribeil JA, Hacein-Bey-Abina S, Payen E, Magnani A, Semeraro M, Magrin E, et al. *N Engl J Med*. 2017;376:848-55.
- Thompson A, Thompson AA, Walters MC, et al. Gene therapy in patients with transfusion-dependent β-thalassaemia. *New Engl J Med* 2018;378:1479-93
- Traxler EA, Yao Y, Wang Y-D, Woodard KJ, Kurita R, Nakamura Y, et al. A genome-editing strategy to treat β-hemoglobinopathies that recapitulates a mutation associated with a benign genetic condition. *Nat Med*. *Nature Research*; 2016;15:22:987-90.
- Deng W, Rupon JW, Krivega I, Breda L, Motta I, Jahn KS, et al. Reactivation of Developmentally Silenced Globin Genes by Forced Chromatin Looping. *Cell*. Elsevier Inc.; 2014;158:849-60. Deng W, Rupon JW, Krivega I, Breda L, Motta I, Jahn KS, et al. Reactivation of Developmentally Silenced Globin Genes by Forced Chromatin Looping. *Cell*. Elsevier Inc.; 2014;158:849-60.
- Dever DP, Bak RO, Reinisch A, Camarena J, Washington G, Nicolas CE, et al. CRISPR/Cas9 β-globin gene targeting in human haematopoietic stem cells. *Nature*. 2016;17:539:384-9.
- Bauer DE, Kamran SC, Lessard S, Xu J, Fujiwara Y, Lin C, et al. An erythroid enhancer of BCL11A subject to genetic variation determines fetal hemoglobin level. *Science*. 2013;11:342:253-7.

Εντατική θεραπεία

ΧΡΥΣΑΥΓΗ ΛΑΛΑΓΙΑΝΝΗ

Αιματολόγος, Διευθύντρια, Αιματολογική Κλινική- Μ.Μ.Μ.Ο., Γ.Ν. “Γ. Παπανικολάου”, Θεσσαλονίκη

Παρά την συνεχή πρόοδο στην κατανόηση της αιτιοπαθογένειας και στην θεραπεία της οξείας μυελοβλαστικής λευχαιμίας (ΟΜΛ), η θεραπευτική αντιμετώπιση των πιο ηλικιωμένων ασθενών παραμένει προβληματική.^{1,2} Κύριες αιτίες είναι τα δυσμενή βιολογικά χαρακτηριστικά της νόσου, και η συννοσηρότητα και κακή ανοχή της χημειοθεραπείας (Χ/Θ) στους ηλικιωμένους, με αποτέλεσμα χαμηλότερα ποσοστά απάντησης και αυξημένη τοξικότητα. Η εντατική θεραπεία προσφέρει γενικά μεγαλύτερα ποσοστά ύφεσης και επιβίωσης χωρίς νόσο από τους υπομεθυλιωτικούς παράγοντες, όμως με το κόστος αυξημένης τοξικότητας και πρώιμου θανάτου. Για να αποφασίσουμε επομένως ποιος ασθενής με ΟΜΛ >65 ετών πρέπει να υποβληθεί σε εντατική θεραπεία (ΕΘ) πρέπει να διεκρινισθεί ποια είναι η νόσος που έχει πιθανότητες απάντησης και ποιος είναι ο ασθενής που είναι κατάλληλος για ΕΘ.

Η βιολογία της νόσου

Οι ασθενείς με κακής πρόγνωσης γενετικό προφίλ (καρυότυπος σύνθετος, μονοσωμικός, βλάβες 17p, high risk μεταλλάξεις όπως WT1, U2AF1 κ.α.) έχουν εξαιρετικά μειωμένες πιθανότητες απάντησης και αυξημένη θνητότητα.³ Δεν αποτελούν καλό υποψήφιο για ΕΘ, εκτός αν είναι επιλέξιμοι για αλλογενή μεταμόσχευση και υπάρχει κατάλληλος δότης. Αντίθετα, σε καλής πρόγνωσης καρυότυπο (CBF AML) τα ποσοστά απάντησης είναι υψηλά (>80%), αν και η υποτροπή παραμένει σημαντική.⁴ Σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη⁵, χρησιμοποιώντας το πρότυπο (προφίλ) των μεταλλάξεων (NPM1 και συνυπάρχουσες, SF1 κ.α.)

καθορίζονται ομάδες ηλικιωμένων ασθενών με υψηλά ποσοστά CR και 3ετή DFS 46%. Στους ασθενείς ενδιάμεσης πρόγνωσης τα ποσοστά ύφεσης μπορούν να βελτιωθούν με την συγχρόνηση των νεώτερων θεραπειών όπως αναστολέων FLT3 και μελλοντικά IDH, ενώ για τις δευτεροπαθείς ΟΜΛ ενθαρρυντικά φαίνονται τα αποτελέσματα με το λιπιδωτικό παράγωγο CPX351. Ασθενείς με κλινικά επιθετική νόσο και υψηλό αριθμό λευκών/βλαστών είναι λιγότερο πιθανό να απαντήσουν σε υπομεθυλιωτικούς παράγοντες.

Ποιος ασθενής είναι επιλέξιμος για ΕΘ;

Η καταλληλότητα του ασθενούς για ΕΘ δεν πρέπει να αποφασίζεται με βάση την ηλικία ή την κατάσταση ικανότητας (PS) μόνο, αλλά με αναλυτική γηριατρική εκτίμηση. Υπάρχουν αρκετοί πίνακες/ συστήματα βαθμολόγησης και κάθε κλινικός συνιστάται να εξοικειωθεί με 1-2 από αυτά.^{6,7,8} Ασθενείς ευάλωτοι, με αυξημένο κίνδυνο πρώιμου θανάτου πρέπει να κατευθύνονται σε κλινικές μελέτες, υπομεθυλιωτικούς παράγοντες ή υποστηρικτική θεραπεία.

Τι γίνεται μετά την πλήρη ύφεση; Χρειάζεται σταθεροποίηση;

Δεν υπάρχει καθιερωμένη θεραπεία σταθεροποίησης για τους ηλικιωμένους ασθενείς που πέτυχαν πλήρη ύφεση, όμως κάποιο είδος σταθεροποίησης χρειάζεται. Από την Γαλλική μελέτη είχε φανεί ότι η εντατική σταθεροποίηση δεν είναι καλύτερη από μερικούς κύκλους ελαφρύτερης θεραπείας που δόθηκαν περιπατητικά.¹ Πρόδρομα αποτελέσματα από μεγάλη

Γερμανική μελέτη επίσης δείχνουν ότι η εντατικοποίηση μετά την ύφεση δεν βελτιώνει την επιβίωση. Οι ανθρακυκλίνες δεν έχουν θέση στην σταθεροποίηση. Δεν φαίνεται να βελτιώνουν την έκβαση, ενώ υπάρχει πιθανός ρόλος για τα ανδρογόνα ως συντήρηση.

Η αλλογενής μεταμόσχευση (HSCT) έχει θέση στους ηλικιωμένους ασθενείς;

Η πιθανότητα HSCT δεν πρέπει να αποκλείεται με βάση την ηλικία, αλλά με σωστή επιλογή. Υπάρχουν σημαντικές σειρές στα μεγάλα μητρώα καταγραφής (συνήθως ως 70 ετών στην Ευρώπη, ως 75 στην Αμερική), κυρίως με μειωμένης έντασης προπαρασκευαστικό σχήμα (RIC).⁹ Η HSCT φαίνεται να μειώνει την πιθανότητα υποτροπής σε παραμονή προλευχαιμικών κλώνων στην ύφεση, φαινόμενο συχνό στους ηλικιωμένους ασθενείς.¹⁰

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. G Ossenkoppele and B Löwenberg. How I treat the older patient with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015;125:767-74.
2. H Döhner, E Estey, D Grimwade, S Amadori, F Appelbaum, T Büchner et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129:424-47.
3. V Prassek, M Rothenberg-Thurley, M Sauerland, T Herold, H Janke, B Ksienzyk et al. Genetics of acute myeloid leukemia in the elderly: mutation spectrum and clinical impact in intensively treated patients aged ≥ 75 years. *Haematologica*. 2018 doi:10.3324/haematol.2018.191536
4. T Prébet, N Boissel, S Reutenauer, X Thomas, J De-launay, JY Cahn et al. Acute myeloid leukemia with translocation (8;21) or inversion (16) in elderly patients treated with conventional chemotherapy: a collaborative study of the French CBF-AML intergroup. *J Clin Oncol*. 2009;27:4747-53.
5. A Eisfeld, J Kohlschmidt, K Mrozek, J Blachly, C Walker, D Nicolet et al. Mutation patterns identify adult patients with de novo acute myeloid leukemia aged 60 years or older who respond favorably to standard chemotherapy: an analysis of Alliance studies. *Leukemia*. 2018;32:1338-48.
6. H Klepin, A Geiger, J Tooze, S Kritchevsky, J Williamson, T Pardee et al. Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Blood*. 2013;121:4287-94.
7. Rao AV. Fitness in the elderly: how to make decisions regarding acute myeloid leukemia induction. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016:339-47.
8. R Walter, M Othus, G Borthakur, F Ravandi, J Cortes, S Pierce et al. Prediction of early death after induction therapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia with pretreatment risk scores: a novel paradigm for treatment assignment. *J Clin Oncol*. 2011;29:4417-23.
9. A Rashidi, M Ebadi, G Colditz, J DiPersio. Outcomes of Allogeneic Stem Cell Transplantation in Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22:651-57.
10. M Rothenberg-Thurley, S Amler, D Goerlich, T Köhnke, N Konstandin, S Schneider et al. Persistence of pre-leukemic clones during first remission and risk of relapse in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2018;32:1598-1608.

Χορήγηση υπομεθυλιωτικών παραγόντων

ΑΡΓΥΡΗΣ ΣΥΜΕΩΝΙΔΗΣ¹, ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ ΚΟΥΡΑΚΛΗ²

¹Καθηγητής Αιματολογίας Πανεπιστημίου Πατρών, Διευθυντής Αιματολογικού Τμήματος Παθολογικού Τομέα, ²Αιματολόγος, Διευθύντρια, Τμήμα Αιματολογίας - Παθολογίας, Π.Γ.Ν. Πατρών, Ρίο, Πάτρα

Η αντιμετώπιση της ΟΜΛ στους υπερήλικες παραμένει θεραπευτική πρόκληση, αφού λόγω δυσμενών χαρακτηριστικών, τόσο της ίδιας της νόσου (πολυγραφμική δυσπλασία, μονοσωμικός καρυότυπος, κακής πρόγνωσης μεταλλάξεις, έκφραση γονιδίων πολυαντοχής στη χημειοθεραπεία κλπ) όσο και του ασθενούς (κακή κατάσταση ικανότητας, συννοσηρότητες, μικρότερος βαθμός συνεργασίας κλπ) καθιστούν την αποτελεσματικότητα των συμβατικών θεραπευτικών στρατηγικών απογοητευτική. Την τελευταία 3-ετία η εισαγωγή των θεραπειών επιγενετικής τροποποίησης επέφερε αρχικά βελτίωση της ανοχής και περιόρισε τη θνησιμότητα που σχετίζεται με την ίδια τη θεραπεία. Και μόνον αυτό καθιστά τη στρατηγική αυτή περισσότερο ελκυστική. Επιπλέον όμως υπάρχουν και πολλές συγκριτικές μελέτες που δείχνουν την υπεροχή της θεραπείας με απομεθυλιωτικούς παράγοντες (HMA) σε σύγκριση με τη συμβατική χημειοθεραπεία αφού καταφέρνει να αναστρέφει την επιγενετική αποσιώπηση προαποπτωτικών γονιδίων, καταστρέφοντας κλωνικά κύτταρα που είναι ανθεκτικά ακόμα και σε μεγάλες δόσεις συμβατικής χημειοθεραπείας. Αν προσθέσει κανείς και τη δυνατότητα χορήγησης των HMA σε εξωνοσοκομειακή βάση, που συμβάλλει στον περιορισμό της νοσηρότητας από νοσοκομειακά παθογόνα και στην καλύτερη ποιότητα ζωής, δεν παραμένει καμιά αμφιβολία για την υπεροχή των HMA απέναντι στη συμβατική χημειοθεραπεία. Πιο πρόσφατες κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η συνδυασμένη ή καλύτερα η διαδοχική θεραπεία με αρχική έκθεση σε HMA, ακολουθούμενη από χαμηλότερης έντασης συμβατική χημειοθεραπεία μπορεί να αυξήσει τα ποσοστά ανταπόκρισης ενεργοποιώντας

την απόπτωση μέσω p53 και αναστολής των survivin, c-Myc, και Bcl-2 και είναι καλά ανεκτή. Ένας τέτοιος συνδυασμός από δεσιταμπίνη, αρασυτίνη, ακλαρουμπικίνη και χαρριγκτονίνη προτάθηκε από το MD Anderson. Ωστόσο η τελευταία 5-ετία και το ορατό μέλλον χαρακτηρίζονται από την αναγνώριση πλήθους ενδοκυττάρων οδών μεταγωγής μηνύματος που “χρησιμοποιούνται” από τα λευχαιμικά κύτταρα και από την παρασκευή πλήθους μικρών μορίων που στοχεύουν αυτές τις οδούς. Έτσι, σε διάφορες φάσεις κλινικών δοκιμών ευρίσκονται αρκετές δεκάδες μόρια, που εφαρμόζονται μόνα ή σε συνδυασμούς με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες ή HMA. Αξίζει να αναφερθούν οι αναστολείς ισοκιτρικής αφυδρογονάσης enasidenib και ivosidenib, οι Hedgehog αναστολείς glasdegib και vismodegib, οι αναστολείς αποακετυλάσης ιστόνης pracinostat και entinostat, οι αναστολείς FLT3 gilteritinib και rigosertib και ο αναστολέας bcl2 venetoclax. Η διαθεσιμότητα αυτών των μορίων σε λίγα χρόνια θα οδηγήσει στον σχεδιασμό πρωτοκόλλων εξατομίκευσης της αντιλευχαιμικής θεραπείας με περαιτέρω περιορισμό του ρόλου της συμβατικής κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας. Μέχρι όμως την εποχή της εξατομικευμένης θεραπευτικής προσέγγισης, απλούστεροι θεραπευτικοί χειρισμοί ενισχύουν την αποτελεσματικότητα των HMA και απομακρύνουν ακόμα περισσότερο την χρήση συμβατικής χημειοθεραπείας. Έτσι φαίνεται ότι μακρότερο διάστημα συνεχούς έκθεσης σε HMA (π.χ. 10-ήμερο αντί για 5ήμερο ή 7-ήμερο σχήμα) μπορεί να αυξήσει τα ποσοστά ανταπόκρισης. Εξ άλλου η προσθήκη αντιοξειδωτικών παραγόντων όπως της βιταμίνης C δρά συνεργικά ενεργοποιώντας το γονίδιο TET2 και

αυξάνει τα ποσοστά ανταπόκρισης και την επιβίωση των ασθενών. Συνοπτικά θα μπορούσε κανείς να προτείνει ότι η συντριπτική πλειονότητα των υπερηλικών ασθενών με ΟΜΛ που χαρακτηρίζονται από πολυγραμμική δυσπλασία, χαμηλό αριθμό λευκών, μονοσωμικό, ενδιάμεσο ή δυσμενή καρυότυπο, μεταλλάξεις των γονιδίων TET2 και DNMT3A, απουσία FLT3-ITD και όλοι οι ασθενείς με δευτεροπαθείς ΟΜΛ θα πρέπει να θεραπεύονται με ΗΜΑ. Μικρό μόνο ποσοστό ασθενών με de novo ΟΜΛ, χωρίς πολυγραμμική δυσπλασία, σε καλή κατάσταση ικανότητας, χωρίς πολλές συννοσηρότητες, με ευνοϊκό καρυότυπο ή ευνοϊκές μεταλλάξεις θα μπορούσαν να λάβουν συμβατική χημειοθεραπεία. Επομένως η πρόκληση για τον θεράποντα αιματολόγο, όταν αντιμετωπίζει υπερήλικα με ΟΜΛ, δεν είναι αν θα χορηγήσει ή όχι θεραπεία με ΗΜΑ, αλλά πώς θα βελτιστοποιήσει το αποτέλεσμα, τροποποιώντας τα αρχικώς προταθέντα σχήματα ή συνδυάζοντας τους ΗΜΑ με τα κατάλληλα νεότερα μόρια στοχεύουσας θεραπείας.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Döhner H, Estey E, Grimwade D et al: Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129:424-47.
2. DiNardo CD, Pratz KW, Letai A et al: Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2018;19:216-28.
3. Kuendgen A, Müller-Thomas C, Lauseker M et al: Efficacy of azacitidine is independent of molecular and clinical characteristics - an analysis of 128 patients with myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia and a review of the literature. *Oncotarget.* 2018;9:27882-94.
4. Stahl M, DeVeaux M, Montesinos P et al: Hypomethylating agents in relapsed and refractory AML: outcomes and their predictors in a large international patient cohort. *Blood Adv.* 2018;2:923-32.
5. Bohl SR, Bullinger L, Rücker FG: Epigenetic therapy: azacytidine and decitabine in acute myeloid leukemia. *Expert Rev Hematol.* 2018;11:361-71.
6. Daver N, Boddur P, Garcia-Manero G et al: Hypomethylating agents in combination with immune checkpoint inhibitors in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Leukemia.* 2018;32:1094-1105.
7. Valdez BC, Li Y, Murray D et al: Combination of a hypomethylating agent and inhibitors of PARP and HDAC traps PARP1 and DNMT1 to chromatin, acetylates DNA repair proteins, down-regulates NuRD and induces apoptosis in human leukemia and lymphoma cells. *Oncotarget.* 2017;9:3908-21.
8. Zhao H, Zhu H, Huang J et al: The synergy of Vitamin C with decitabine activates TET2 in leukemic cells and significantly improves overall survival in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Res.* 2018;66:1-7
9. Kubasch AS, Platzbecker U: Beyond the Edge of Hypomethylating Agents: Novel Combination Strategies for Older Adults with Advanced MDS and AML. *Cancers (Basel).* 2018;10. pii: E158.

Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία στα παιδιά

ΜΙΡΕΛΛΑ ΑΜΠΑΤΖΙΔΟΥ¹, ΣΟΦΙΑ ΠΟΛΥΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΥ²

¹Αιματολόγος, Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Γ.Ν.Παίδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα, ²Παιδίατρος-Αιματολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια του Τμήματος Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Γ.Ν.Παίδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία (ΧΜΛ) στην παιδική ηλικία αποτελεί μια σπάνια αιματολογική οντότητα (2-3% των παιδιατρικών λευχαιμιών), με ετήσια επίπτωση 0,6-1,2/1.000.000 παιδιών ηλικίας 1-15 ετών¹⁻⁵. Η εντυπωσιακή επίτευξη κυτταρογενετικής και μοριακής ανταπόκρισης με τη βοήθεια των αναστολέων τυροσινικής κινάσης (TKIs-tyrosine kinase inhibitors), είχε σαν αποτέλεσμα την ευρεία εφαρμογή τους και στον παιδιατρικό πληθυσμό, μετατοπίζοντας το ρόλο της αλλογενούς ΜΑΑΚ (allo-SCT) σε θεραπεία 2^{ης} ή 3^{ης} γραμμής, επί αποτυχίας της θεραπείας ή επί προόδου νόσου¹. Παρά το γεγονός ότι το νόσημα θεωρούνταν επί πολλά χρόνια ως ενιαία νοσολογική οντότητα, νεότερα δεδομένα αναδεικνύουν ότι υπάρχουν σαφείς διαφορές μεταξύ της ΧΜΛ των παιδιών και των ενηλίκων, κυρίως αναφορικά με την ίδια την υποκείμενη βιολογία της νόσου, παραμέτρους που αφορούν τον ασθενή (host factors), καθώς και την κλινική προβολή και πορεία της λευχαιμίας¹⁻³.

Διαφορές μεταξύ ΧΜΛ των παιδιών και των ενηλίκων: Ίδια οντότητα ή διαφορετικό νόσημα;

Βιολογία της νόσου

Παρά το γεγονός ότι η εμφάνιση της ΧΜΛ σε βρέφη ή νήπια οδηγεί στην υπόθεση της εμπλοκής συγγενών/γενετικών παραγόντων, δεν έχει αποδειχθεί σαφής γενετική προδιάθεση, παρά τις μεμονωμένες

αναφορές σε διδύμους ή παιδιά με σύνδρομο Down. Διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί ενώ η θεωρία της πολυετούς πολυπαραγοντικής παθογένειας της λευχαιμογένεσης αναιρείται σαφώς στις περιπτώσεις εμφάνισης ΧΜΛ σε βρεφική ή νηπιακή ηλικία²⁻³.

Τόσο η ΧΜΛ της παιδικής ηλικίας όσο και η ΧΜΛ των ενηλίκων χαρακτηρίζονται από παρόμοιες περιοχές θραύσης (major breakpoint cluster regions/M-BCR), στο γονίδιο BCR του χρωμοσώματος 22². Ωστόσο, οι Krumboholz και συν.⁶ απέδειξαν ότι σε επίπεδο γενωμικού προφίλ τα παιδιά με χρόνια φάση ΧΜΛ παρουσιάζουν διαφορετικό μοτίβο κατανομής των σημείων θραύσης, με μεγαλύτερη αναλογία θραύσεων στην “Alu” περιοχή και, συχνά, μοντέλο κατανομής παρόμοιο με αυτό της Ph+ ΟΛΛ με M-BCR αναδιάταξη. Οι παραπάνω διαφορές στο γενωμικό προφίλ μπορεί να ευθύνονται για την θορυβώδη και επιθετική κλινική προβολή της ΧΜΛ της παιδικής ηλικίας συγκριτικά με αυτή των ενηλίκων. Τα συνηθέστερα χιμαιρικά μετάγραφα που συναντώνται στα παιδιά είναι τα b3a2 (e14a2) και b2a2 (e13a2) ενώ άλλα μετάγραφα όπως τα e1a2 και e19a2 είναι σπάνια. Οι Lukas και συν.⁷ ανέφεραν για πρώτη φορά ότι οι ασθενείς με e13a2 χιμαιρικά BCR/ABL μετάγραφα παρουσιάζουν χειρότερη πρόγνωση, γεγονός που επιβεβαιώθηκε και σε μικρές σειρές παιδιατρικών ασθενών από τους Suttorp και συν.⁸. Ωστόσο, η υπόθεση ότι οι ασθενείς με e14a2 μετάγραφα παρουσιάζουν εκσεσημασμένη θρομβοκυττάρωση, δεν έχει αποδειχθεί στα παιδιά με ΧΜΛ²⁻³.

Κλινική προβολή και πρόοδος νόσου στα παιδιά: επιθετικά χαρακτηριστικά, θορυβώδης κλινική εικόνα και διαφορετική ανταπόκριση στη θεραπεία με TKIs

Η ΧΜΛ της παιδικής και εφηβικής ηλικίας χαρακτηρίζεται από επιθετικά και θορυβώδη κλινικά χαρακτηριστικά στη διάγνωση, όπως μεγαλύτερη σπληνομεγαλία και εκσεσημασμένη λευκοκυττάρωση (διάμεσος αριθμός WBC: $250 \times 10^9/L$ σε σειρές παιδιατρικών ασθενών έναντι WBC: $80-150 \times 10^9/L$ σε αντίστοιχες σειρές των ενηλίκων), χωρίς, ωστόσο, να είναι σαφές αν υπάρχει ουσιαστική επίπτωση στην τελική πρόγνωση²⁻⁴. Επιπρόσθετα, μεγαλύτερο ποσοστό παιδιατρικών ασθενών παρουσιάζουν επιταχυνόμενη φάση (ΕΦ) ή βλαστική κρίση (ΒΚ) στη διάγνωση²⁻⁵. Τέλος, οι Millot και συν.⁹ αποδεικνύουν πως το ποσοστό των παιδιών που παρουσιάζει κυτταρογενετική και μείζονα μοριακή ανταπόκριση μετά από θεραπεία με imatinib είναι μικρότερο συγκριτικά με τα αντίστοιχα ποσοστά των ενηλίκων, ενώ δεν έχουν δημοσιευθεί ακόμα δεδομένα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα των 2^{ης} γενιάς TKIs από μεγάλες σειρές παιδιατρικών ασθενών. Τα κριτήρια ανταπόκρισης στη θεραπεία με TKIs συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Προγνωστικά συστήματα κινδύνου (Risk Scores) στη ΧΜΛ: Αδυναμία εφαρμογής στη ΧΜΛ της παιδικής ηλικίας

Τα Sokal, Hasford και EUTOS προγνωστικά συστήματα κινδύνου χρησιμοποιούνται ως προγνωστικοί δείκτες ανταπόκρισης στη θεραπεία σε ενήλικες

ασθενείς με ΧΜΛ. Σε σειρές παιδιατρικών ασθενών με ΧΜΛ, έγινε μία προσπάθεια κατάλληλης προσαρμογής και τροποποίησης των συστημάτων αυτών ώστε να μπορέσουν να αντικατοπτρίζουν την ανταπόκριση στους TKIs, προβλέποντας τον λόγο των BCR-ABL1/ABL1 μεταγράφων μετά από 3 μήνες θεραπείας. Τα Sokal και Hasford δεν αποδείχθηκε να διατηρούν την προγνωστική τους αξία στον παιδιατρικό πληθυσμό παρά τις όποιες προσαρμογές, ενώ το Eutos score μπορούσε να προβλέψει την αποτυχία στη θεραπεία με imatinib, μόνο επί μείωσης του ορίου (cut-off) από 87 σε 64 και αποκλειστικά για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου²⁻⁵.

Παράγοντες ξενιστή (Host factors): Η παιδική ηλικία σχετίζεται με διαφορετικές επιπλοκές και ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας

Ο ανώριμος και ακόμα αναπτυσσόμενος σκελετός των παιδιών, οι ραγδαίες ορμονικές αλλαγές και ο μεγαλύτερος αναμενόμενος χρόνος επιβίωσης και θεραπείας με TKIs, έχουν σαν αποτέλεσμα την παρουσίαση διαφορετικών άμεσων και, κυρίως, απώτερων ανεπιθύμητων ενεργειών¹⁻⁵. Η διαταραχή του οστικού μεταβολισμού και οι διαταραχές της ανάπτυξης αποτελούν τις σημαντικότερες επιπλοκές που αντιμετωπίζουν οι προεφηβικοί παιδιατρικοί ασθενείς, παρουσιάζοντας συχνά οστεοπενία, επιβράδυνση του ρυθμού της ανάπτυξης και χαμηλό ανάστημα, διαταραχές ενήβωσης, απώλεια γονιμότητας καθώς και τερατογένεση σε πιθανή κύηση¹⁻³. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι συχνές στους ενήλικες με ΧΜΛ, όπως καρδιοτοξικότητα και θυρεοειδική

Πίνακας 1. Τροποποιημένα ELN κριτήρια ανταπόκρισης στη θεραπεία με TKIs στην παιδική ΧΜΛ⁵

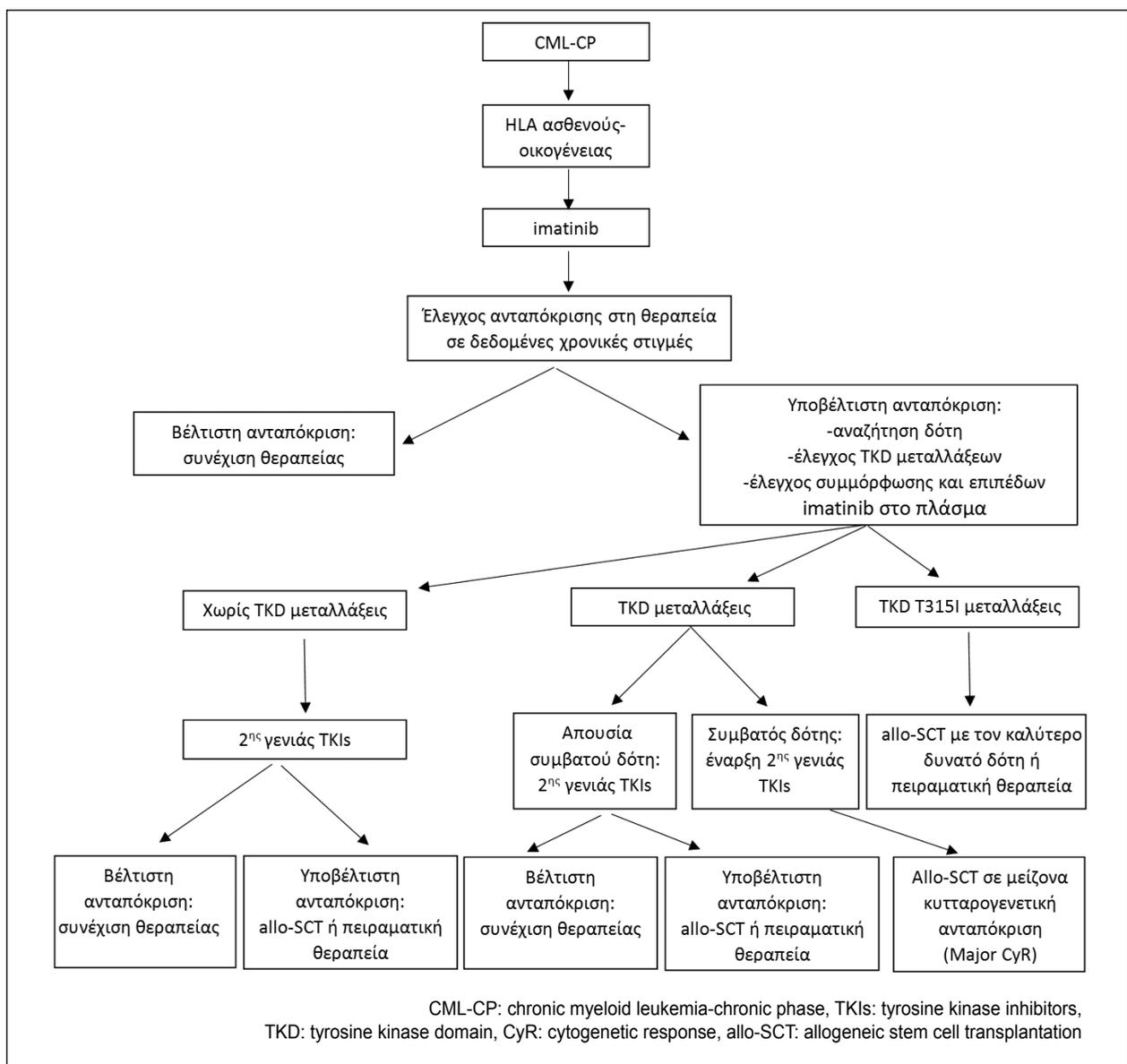
	Βέλτιστη απάντηση (optimal response)	Υποβέλτιστη απάντηση (suboptimal response)	Αποτυχία (failure)	Προειδοποιήσεις (warnings)
Διάγνωση				CCA/Ph+, major route
3 μήνες	CHR BCR/ABL1<10%	Χωρίς CyR BCR/ABL1>10%	Λιγότερο από CHR	
6 μήνες	Τουλάχιστον PCyR	Λιγότερο από PCyR	Χωρίς PCyR	
12 μήνες	CCyR	PCyR	Λιγότερο από PCyR	Λιγότερο από MMR
18 μήνες	MMR	Λιγότερο από MMR	Λιγότερο από CCyR	
Οποιαδήποτε στιγμή	Σταθερή ή βελτιούμενη MMR	Απώλεια MMR/ μεταλλάξεις	Απώλεια CHR, Απώλεια CCyR, μεταλλάξεις, CCA/Ph+	Αύξηση επιπέδων μεταγράφων>0,05%, CCA/Ph- (-7 ή 7q-)

ELN: European LeukemiaNet, CCA: clonal cytogenetic abnormalities, CHR: complete haematological response, CCyR: cytogenetic response (Ph+ μεταφάσεις 0%), PCyR: partial cytogenetic response (Ph+ μεταφάσεις 1-35%), MMR: major molecular response (BCR-ABL1/ABL1IS<0.1%)

δυσλειτουργία, είναι πιο σπάνιες στα παιδιά, αν και υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα αναφορικά με τις μακροχρόνιες όψιμες επιπλοκές των παιδιών μετά από πολυετή θεραπεία με TKIs²⁻³. Επιπρόσθετα, δεδομένης της διαταραχής του ανοσολογικού μηχανισμού που προκαλείται από τους TKIs, ο εμβολιασμός με ζώντες εξασθενημένους ιούς αντενδείκνυται². Τέλος, σημαντικά είναι, στον ευαίσθητο πληθυσμό των παιδιών και κυρίως των εφήβων, θέματα συμμόρφωσης, ψυχολογικής και έντονης συναισθηματικής επιβάρυνσης, που συχνά επιπλέκουν περαιτέρω την ενδεικνυόμενη θεραπεία¹⁻².

Η θέση της αλλογενούς ΜΑΑΚ στην ΧΜΛ της παιδικής ηλικίας

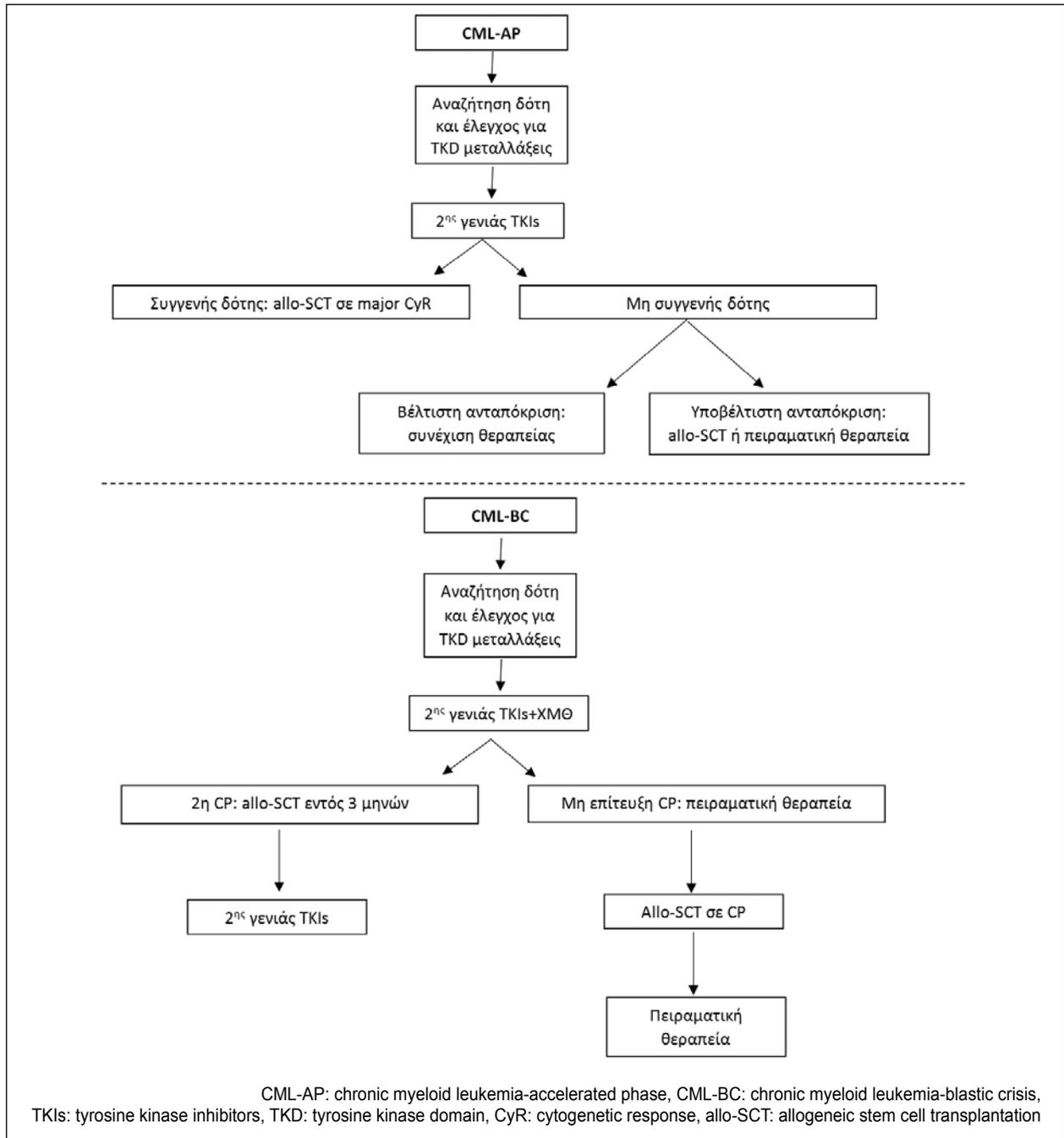
Με την εισαγωγή στη θεραπευτική φαρέτρα της ΧΜΛ των TKIs, η αλλογενής ΜΑΑΚ πέρασε σε δεύτερη μοίρα, με απόλυτη ένδειξη μόνο στην αποτυχία της θεραπείας με TKIs, σε πρόοδο νόσου και απόκτηση αντοχής καθώς και σε ασθενείς με βλαστική κρίση^{1,10}. Ωστόσο, οι μακροπρόθεσμες απώτερες επιπλοκές των TKIs και η προβλεπόμενη μακροχρόνια χορήγηση τους στην περίπτωση των παιδιατρικών ασθενών, εγείρει και πάλι σοβαρό προβληματισμό σχετικά με



Σχήμα 1. Αλγόριθμος θεραπείας παιδιατρικών ασθενών με ΧΜΛ σε χρόνια φάση (CML-CP).

την πιθανή αναγκαιότητα της αλλογενούς ΜΑΑΚ ως μοναδική οριστική θεραπεία στην παιδιατρική ΧΜΛ, ιδιαίτερα επί ύπαρξης απόλυτα συμβατού συγγενούς δότη¹⁰. Νεότερες μελέτες σε σειρές παιδιατρικών ασθενών, προσδίδουν ποσοστά θνησιμότητας σχετιζόμενης με τη ΜΑΑΚ που αγγίζουν το 0% σε περίπτωση allo-MSD-SCT σε CP.

Δυστυχώς, δεν υπάρχουν ακόμη επαρκή προγνωστικά κριτήρια για τους παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΜΛ, ώστε να αναγνωρίζεται εγκαίρως η δεξαμενή των ασθενών με προβλεπόμενη επιβίωση ελεύθερη συμβαμάτων (EFS) <80% και οι οποίοι θα μπορούσαν να ωφεληθούν από τη μεταμοσχευτική διαδικασία στη χρόνια φάση¹⁻⁶.



Σχήμα 2. Αλγόριθμος θεραπείας παιδιατρικών ασθενών με ΧΜΛ σε επιταχυνόμενη φάση (CML-AP) και σε βλαστική κρίση (CML-BC).

Θεραπευτικοί αλγόριθμοι στη ΧΜΛ της παιδικής ηλικίας

Οι νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τη θεραπεία των παιδιατρικών ασθενών με ΧΜΛ σε χρόνια, επιταχυνόμενη φάση και βλαστική κρίση, συνοψίζονται στους προτεινόμενους θεραπευτικούς αλγόριθμους των Σχημάτων 1 και 2^{3,4}.

Διακοπή των αναστολέων τυροσινικών κινασών (TKIs)

Οι πιθανές μακροχρόνιες επιπλοκές των TKIs οδήγησαν στην ανάγκη συνεργατικών μελετών προκειμένου να διερευνηθεί η δυνατότητα διακοπής της θεραπείας στα παιδιά, όπως και στις σειρές των ενηλίκων. Η μεγαλύτερη διεθνής συνεργατική μελέτη που είναι ενεργή στον παιδιατρικό πληθυσμό ξεκίνησε από την ομάδα εργασίας ΧΜΛ της iBFM μελέτης (STOPIMAPED-collaborative iBFM study of the CML study group)^{4,9} και μελετά τη διακοπή του imatinib σε ασθενείς ηλικίας 1-18 ετών που έχουν αποδεδειγμένη πλήρη μοριακή ανταπόκριση στη θεραπεία (CoMR, MR⁴ ή αλλιώς BCR/ABL1^{IS}>0.01% επί 2 έτη. Ομοίως, παιδιατρικοί ασθενείς που έχουν ενηλικιωθεί, συμμετέχουν σε μελέτες διακοπής των 2^{ης} γενιάς TKIs (π.χ. ENESTor και ENESTfree για τη διακοπή του Nilotinib), με ενθαρρυντικά πρόδρομα αποτελέσματα. Η συστηματική παρακολούθηση των BCR/ABL μεταγράφων είναι αναγκαία στους ασθενείς αυτούς, που επί απώλειας της μοριακής ανταπόκρισης, επανέρχονται, συνήθως χωρίς επιπλοκές, στα πρότερα δοσολογικά σχήματα των TKIs^{4,9}.

Μελλοντικές κατευθύνσεις για οριστική εξάλειψη του κλώνου στην παιδιατρική ΧΜΛ

Δυστυχώς, τα περισσότερα παιδιά με ΧΜΛ παραμένουν σε μακροχρόνια θεραπεία με TKIs, οι οποίοι δεν στοχεύουν τα λευχαιμικά αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα (stem cells) που έχει αποδειχθεί ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη αντοχής. Δεδομένων των πολλαπλών ανεπιθύμητων ενεργειών της θεραπείας αλλά και του κινδύνου ανάπτυξης ανθεκτικότητας, είναι πλέον επιτακτική η ανάγκη πολυκεντρικών διεθνών μελετών σε σειρές παιδιατρικών ασθενών, όπου θα μελετώνται οι συνδυασμοί TKIs με άλλους παράγοντες, όπως JAK-2 αναστολείς και ιντερφερόνη, που έχουν επίδραση στα λευχαιμικά stem cells^{2,3}. Με στόχο την αποφυγή ισόβιας θεραπείας, στρατη-

γικές που αποσκοπούν στην οριστική εξάλειψη του λευχαιμικού κλώνου ΧΜΛ, π.χ. σύντομη, περισσότερο εντατική χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με TKIs, που προσομοιάζουν με αυτές που χρησιμοποιούνται στη Ph+ ΟΛΛ, μπορούν να αποτελέσουν ενδιαφέροντες και ελκυστικούς μελλοντικούς στόχους για την οριστική θεραπεία των παιδιών με ΧΜΛ².

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ampatzidou M, Papadhimitriou SI, Goussetis E, Panagiotou JP, Papadakis V, Polychronopoulou S. Chronic Myeloid Leukemia (CML) in children: classical and newer therapeutic approaches. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012;29:389-94
2. Hijjiya N, Schultz KR, Metzler M, Millot F, Suttorp M. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood*. 2016; 127: 392-399
3. Andolina JR, Neudorf SM, Corey SJ. How I treat childhood CML. *Blood*. 2012;119:1821-30
4. de la Fuente J, Baruchel A, Biondi A, de Bont E, Dresse MF, Suttorp M, et al; International BFM Group (iBFM) Study Group Chronic Myeloid Leukemia Committee. Managing children with chronic myeloid leukemia (CML). Recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years. *Br J Hematol*. 2014;167:33-47
5. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2013;122:872-84
6. Krumboholz M, Karl M, Tauer JT, Thiede C, Rascher W, Suttorp M, et al. Genomic BCR-ABL1 breakpoints in pediatric chronic myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*. 2012;51:1045-53
7. Lukas CM, Harris RJ, Giannoudis A, Davies A, Knight K, Watmough SJ, et al. Chronic myeloid leukemia patients with the e13a2 BCR-ABL fusion transcript have inferior responses to imatinib compared to patients with the e14a2 transcript. *Haematologica*. 2009;94:1362-67
8. Suttorp M, Thiede C, Tauer JT, Range U, Schlegelberger B, von Neuhoff N. Impact of the type of the BCR-ABL fusion transcript on the molecular response in pediatric patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2010;95:852-53
9. Millot F, Guilhot J, Baruchel A, Petit A, Bertrand Y, Mazingue F, et al. Impact of early molecular response in children with chronic myeloid leukemia treated in the French Glivec phase 4 study. *Blood*. 2014;124:2408-10
10. Suttorp M, Millot F. Treatment of pediatric chronic myeloid leukemia in the year 2010: use of tyrosine kinase inhibitors and stem cell transplantation. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:368-76

Νεανική Μυελομονοκυτταρική Λευχαιμία (JMML): Γενετική κατάσταση, Επιγενετική και Θεραπεία

ΛΟΪΖΟΣ ΠΕΤΤΡΙΚΟΣ, ΣΟΦΙΑ ΠΟΛΥΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΥ

Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας Ογκολογίας, Γ.Ν. Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νεανική μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (JMML) είναι μια σπάνια κλωνική αιματολογική διαταραχή. Θεωρείται νόσημα τοποθετούμενο μεταξύ (bridging disorder) των μυελοδυσπλαστικών και μυελοϋπερπλαστικών νοσημάτων των παιδιών. Χαρακτηρίζεται κυρίως από υπερπλασία της κοκκιδώδους και της μονοκυτταρικής σειράς. Οι βλάστες μαζί με τα προμονοκύτταρα ανευρίσκονται σε ποσοστό <20% των κυττάρων τόσο του περιφερικού αίματος και όσο και του μυελού των οστών. Συχνά ανευρίσκονται και ποικίλου βαθμού δυσερυθροποίηση και δυσθρομβοποίηση. Στους ασθενείς με JMML, εξ ορισμού, δεν ανιχνεύεται το υβριδικό γονίδιο *BCR-ABL*, ωστόσο ανευρίσκονται χαρακτηριστικά μεταλλάξεις γονιδίων που εμπλέκονται στο μονοπάτι σηματοδότησης Ras/MAPK¹.

Η επίπτωση της JMML υπολογίζεται ότι είναι περίπου 1,3 νέοι ασθενείς ανά εκατομμύριο παιδιών ηλικίας 0-14 ετών ανά έτος. Αφορά λιγότερο από το 2-3% των λευχαιμιών της παιδικής ηλικίας, αποτελεί όμως το 20-30% των παιδιών ηλικίας <14ετών που πάσχουν από μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο ή μυελοϋπερπλαστικό νόσημα. Η διάμεση ηλικία διάγνωσης είναι 1,8 έτη, το 35% των ασθενών είναι κάτω του έτους και μόνο το 4% είναι άνω των 5 ετών στη διάγνωση. Η συχνότητα της νόσου είναι δυο φορές μεγαλύτερη στα αγόρια σε σχέση με αυτή στα κορίτσια. Περίπου 15% των περιπτώσεων αφορούν ασθενείς με κλινική διάγνωση Νευροϊνωμάτωσης τύπου 1 (NF1)².

Αιτιοπαθογένεια – Γενετική - Επιγενετική

Η αιτία της νόσου δεν είναι πλήρως γνωστή. Σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί σε μονοωγενή δίδυμα. Το μονοπάτι σηματοδότησης υποδοχέα GM-CSF - RAS/MAPK παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της JMML. Στο μονοπάτι σηματοδότησης RAS/MAPK έχουν ανιχνευτεί μεταλλάξεις στο 90% περίπου των ασθενών με JMML (Εικόνα 1)³.

Η σχέση μεταξύ NF1 και JMML έχει εδραιωθεί από καιρό. Τα παιδιά με NF1 φαίνεται ότι έχουν 200 έως 500 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν κακοήθειες της μυελικής σειράς και κυρίως JMML, καθώς η απώλεια του φυσιολογικού ογκοκατασταλτικού αλληλίου *NF1* στα λευχαιμικά κύτταρα των ασθενών σχετίζεται με την ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση του μονοπατιού σηματοδότησης Ras/MAPK².

Επίσης αναφέρονται περιπτώσεις βρεφών με σύνδρομο Noonan (NS) που αναπτύσσουν διαταραχές παρόμοιες με JMML, που σε ορισμένες περιπτώσεις υποστρέφουν χωρίς θεραπεία ενώ σε άλλες εμφανίζουν ιδιαίτερα επιθετική συμπεριφορά. Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν σε ποσοστό 50% γαμετικές μεταλλάξεις στο γονίδιο *PTPN11*, και σπανιότερα στα γονίδια *KRAS* και *NRAS*. Σωματικές μεταλλάξεις του *PTPN11* ανιχνεύονται στο 35% περίπου των ασθενών με JMML χωρίς NS (non-NS JMML)⁴.

Επιπλέον, 10-15% των παιδιών με JMML εμφανίζουν μεταλλάξεις (συνήθως γαμετικές) του γονιδίου *CBL*, και αντιπροσωπεύουν το 40% των ασθενών με JMML χωρίς NF1 και μεταλλάξεις στα γονίδια *RAS* και *PTPN11*. Οι ασθενείς αυτοί, που αποτελούν μια

ιδιαίτερη υποομάδα των ασθενών με JMML, συχνά παρουσιάζουν σημαντικό βαθμό αναπτυξιακή καθυστέρηση, κρυφορχία, διαταραχή της αύξησης και σε μεγαλύτερη ηλικία αγγειακές διαταραχές⁵.

Όλες οι ανωτέρω παρατηρήσεις δείχνουν πως η JMML σχετίζεται παθοφυσιολογικά με υπερενεργοποίηση του μονοπατιού σηματοδότησης Ras/MAPK οδηγώντας σε αυξημένη ευαισθητοποίηση των προγονικών λευχαιμικών κυττάρων σε αυξητικούς παράγοντες (κυρίως στον GM-CSF)¹.

Στο 25% των περιπτώσεων με JMML ανιχνεύεται μονοσωμία του χρωμοσώματος 7 (κυρίως ως μοναδική ανωμαλία), στο 10% ανιχνεύονται άλλες ανωμαλίες και στο 65% ο καρυότυπος των μυελικών κυττάρων είναι φυσιολογικός. Πρόσφατες επίσης μελέτες αναδεικνύουν μεταλλάξεις του *JAK3* σε ποσοστό 5% των ασθενών⁶.

Πρόσφατες μελέτες επιγενετικής ογκοκατασταλτικών γονιδίων (π.χ. *AKAP12*, *BMP4*, *CALCA*, *CDKN2A*, *RARB* και *RASA4*) αναδεικνύουν ότι η υπερμεθυλίωση νησιδίων CpG στις περιοχές υποκινητών αυτών των γονιδίων αποτελεί τον σημαντικότερο ίσως δυσμενή προγνωστικό παράγοντα και προγνωστικό δείκτη υποτροπής μετά από μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (MAAK) σε ασθενείς με JMML⁶. Πολύ πρόσφατη μελέτη της ευρωπαϊκής ομάδα εργασίας για τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα στα παιδιά (EWOG-MDS) προτείνει νεότερη ταξινόμηση της JMML σε τρεις ομάδες ασθενών με ξεχωριστά μοριακά και κλινικά χαρακτηριστικά που μπορούν

να διακριθούν με βάση τα πρότυπα μεθυλίωσης του DNA⁷.

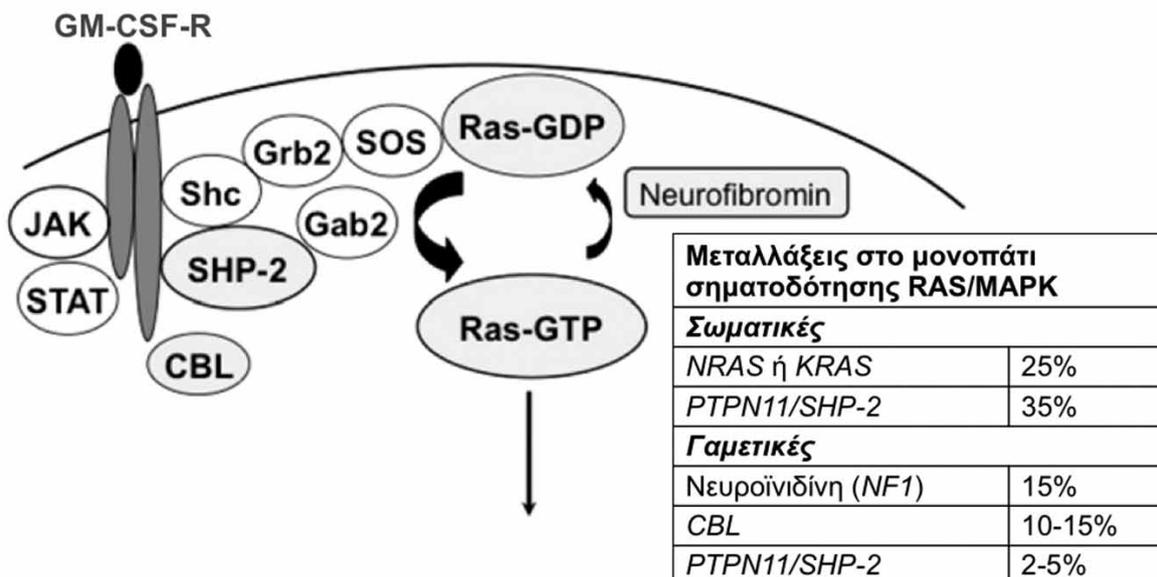
Κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα

Στα αρχικά συμπτώματα των ασθενών περιλαμβάνονται πυρετός, βήχας, λοίμωξη, ωχρότητα, αίσθημα κακουχίας, ηπατοσπληνομεγαλία, λεμφαδενοπάθεια, αιμορραγία και ανεπαρκής πρόσληψη βάρους. Το ένα τρίτο των ασθενών παρουσιάζουν κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, που εντοπίζεται συχνά στις παρειές του προσώπου και οφείλεται σε διήθηση του δέρματος².

Κατά την εξέταση του περιφερικού αίματος ανευρίσκεται αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων με μονοκυττάρωση, αναιμία, θρομβοπενία, αυξημένη εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (HbF) και υπεργαμμασφαιριναιμία. Ο μυελός των οστών είναι ορθο- έως υπερκυτταρικός. Συνήθως παρατηρείται μειωμένος αριθμός μεγακαρουκυττάρων και υπερπλασία της κοκκιώδους σειράς, ενώ η μονοκυττάρωση στον μυελό των οστών είναι λιγότερο εμφανής. Τέλος, περίπου 10% των ασθενών παρουσιάζουν στον μυελό των οστών ποσοστό βλαστών >10%². Τα διαγνωστικά κριτήρια για την JMML συνοψίζονται στον Πίνακα 1⁸.

Πρόγνωση – Επιπλοκές

Η JMML είναι μια ταχέως εξελισσόμενη νόσος με συχνά θανατηφόρο έκβαση, ιδιαίτερα στα μεγαλύτερα παιδιά. Η μέση επιβίωση χωρίς αλλογενή μεταμόσχευ-



Εικόνα 1. Μεταλλάξεις στο μονοπάτι σηματοδότησης υποδοχέα GM-CSF - Ras/MAPK που οδηγούν σε ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό (3).

Πίνακας 1. Διαγνωστικά κριτήρια για τη Νεανική Μυελομονοκυτταρική Λευχαιμία (JMML)⁸.

Διαγνωστικά Κριτήρια για τη Νεανική Μυελομονοκυτταρική Λευχαιμία (JMML)

I. Κλινικά και αιματολογικά χαρακτηριστικά (υποχρεωτικά και τα 4)

- 1) Αριθμός μονοκυττάρων στο περιφερικό αίμα >1.000/μL.
- 2) Ποσοστό βλαστών στο περιφερικό αίμα και τον μυελό των οστών <20%
- 3) Σπληνομεγαλία (δεν είναι πάντα εμφανής στη διάγνωση)
- 4) Απουσία χρωμοσώματος Φιλαδέλφειας ή υβριδικού γονιδίου σύντηξης BCR/ABL.

II. Γενετικός έλεγχος (αρκεί ένα από τα ακόλουθα)

- 1) Σωματικές μεταλλάξεις στα γονίδια PTPN11, KRAS, ή NRAS
- 2) Κλινική διάγνωση NF1 ή γαμετικές μεταλλάξεις στο γονίδιο NF1
- 3) Γαμετικές μεταλλάξεις στο γονίδιο CBL και απώλεια ετεροζυγωτίας του CBL

III. Για ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια (I) αλλά χωρίς να πληρούν το κριτήριο (II) (≈10% των ασθενών), πρέπει να πληρούν τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα κριτήρια:

- 1) Μονοσωμία 7 ή οποιαδήποτε άλλη χρωμοσωμική ανωμαλία
- 2) Αυξημένη για την ηλικία HbF
- 3) Πρόδρομα κύτταρα μυελικής σειράς στο περιφερικό αίμα
- 4) In vitro αυξημένη ευαισθησία των προγονικών μυελικών κυττάρων στον GM-CSF ή αυτόματη ανάπτυξη αποικιών
- 5) Υπερφωσφορυλίωση της πρωτεΐνης STAT5

ση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων είναι περίπου ένα έτος. Παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών μπορεί να παρουσιάζουν ηπιότερη πορεία. Η μεγαλύτερη ηλικία (άνω των 2 ετών), η σημαντική θρομβοπενία, η υψηλή τιμή HbF (>15%) και οι σύνθετες κυτταρογενετικές ανωμαλίες αποτελούν δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες και αυξάνουν τις πιθανότητες για ταχεία μοιραία έκβαση². Η επιταχυνόμενη βλαστική φάση που χαρακτηρίζει την CMML των ενηλίκων δεν είναι συνήθης σε παιδιά με JMML.

Η φυσική πορεία της νόσου σχετίζεται σημαντικά με την υποκείμενη γενετική διαταραχή. Ασθενείς με γαμετικές μεταλλάξεις στα γονίδια *CBL* και *PTPN11* (NS) και μερικοί ασθενείς με σωματικές μεταλλάξεις του *NRAS* παρουσιάζουν αργά εξελισσόμενη νόσο με αυτόματη ύφεση σε ορισμένες περιπτώσεις. Αντιθέτως ασθενείς με NF1, σωματικές μεταλλάξεις στα γονίδια *PTPN11* και *KRAS*, και οι περισσότεροι με σωματικές μεταλλάξεις του *NRAS* παρουσιάζουν ταχεία εξέλιξη με θανατηφόρο έκβαση εάν δεν λάβουν την κατάλληλη θεραπεία.

Δεδομένα από την EWOG-MDS στην οποία συμμετέχει επίσημα και η Ελλάδα, δείχνουν ότι δεν υπάρχουν μείζονες κλινικές διαφορές μεταξύ των ασθενών με JMML που παρουσιάζουν ή όχι μονοσωμία 7^{2,9}, ενώ χαρακτηριστικά υποστηρίζεται ότι η εκτεταμένη υπερμεθυλίωση του DNA των λευχαιμικών κυττάρων σχετίζεται με μεγαλύτερα ποσοστά υποτροπής μετά MAAK⁷.

Θεραπευτική – Προσέγγιση

Μέχρι σήμερα έχουν εφαρμοσθεί πολλά θεραπευτικά σχήματα σε ασθενείς με JMML με σκοπό τη βελτίωση την επιβίωσης, όπως χημειοθεραπεία χαμηλών δόσεων, εντατική χημειοθεραπεία όπως αυτή εφαρμόζεται σε ασθενείς με OML. Παρά το γεγονός ότι αναφέρονται περιπτώσεις με μακρά ύφεση, στην μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων η απάντηση σε αυτούς τους παράγοντες είναι συνήθως παροδική και η μακροπρόθεσμη επιβίωση κακή³.

Η μόνη θεραπευτική προσέγγιση που δύναται να προσφέρει ίαση σε ασθενείς με JMML είναι η αλλογενής MAAK⁸. Όταν υπάρχει διαθέσιμος HLA-συμβατός δότης, η MAAK αποτελεί τη συνιστώμενη θεραπεία για όλους τους νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με μεταλλάξεις στα γονίδια *PTPN11*, *KRAS* ή *NF1* και στους περισσότερους με μεταλλάξεις του *NRAS*. Καθώς οι ασθενείς με μεταλλάξεις του *CBL* και ορισμένοι με μεταλλάξεις του *NRAS* μπορεί να παρουσιάσουν αυτόματη ύφεση των αιματολογικών διαταραχών, η απόφαση για MAAK πρέπει να «ζυγίζεται» προσεκτικά, συνήθως δε στους ασθενείς αυτούς εφαρμόζεται η τακτική «αναμονή και παρακολούθηση». Τα ποσοστά επιβίωσης ύστερα από MAAK φτάνουν το 50% περίπου, αλλά η θνησιμότητα που σχετίζεται με τη μεταμόσχευση και τα ποσοστά υποτροπής παραμένουν σε υψηλά επίπεδα, ιδιαίτερα για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων από

μη συγγενή δότη. Υπό συζήτηση παραμένουν πολλά ζητήματα, όπως η αντιμετώπιση των ασθενών χωρίς HLA-συμβατό συγγενή δότη, η προφύλαξη για GVHD (προτείνεται χαμηλής έντασης προφύλαξη για GVHD, με εξαίρεση τους ασθενείς με μεταλλάξεις KRAS), η προ-μεταμοσχευτική χημειοθεραπεία (χορήγηση π.χ. μερκαπτοπουρίνης, αρασιτίνης σε υψηλές δόσεις, φλουνταραμπίνης), η κατάλληλη μυελοαφανιστική θεραπεία (αποφεύγεται η ολόσωμη ακτινοβολήση και συνήθως εφαρμόζονται σχήματα με μπουσουλφάνη, κυκλοφωσφαμίδη και μελφαλάνη), και η εφαρμογή αναστολέων JAK σε ασθενείς με μεταλλάξεις JAK3 και αναστολέων της ενεργοποίησης του μονοπατιού σηματοδότησης Ras/MAPK (πχ. αναστολείς φαρνε-σουλτρανσερασης).

Η εφαρμογή απομεθυλιωτικών παραγόντων όπως η αζασιτιδίνη ελέγχεται σε πρόσφατες προοπτικές μελέτες. Σε αναδρομικές μελέτη σε σειρά 12 ασθενών αναδείχθηκε μερική ανταπόκριση στο 50% των ασθενών. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να αναδείξουν τον ρόλο της αζασιτιδίνης α) στη μείωση του λευχαιμικού φορτίου πριν την MAAK, β) στην υποτροπή μετά από MAAK και πριν δεύτερη MAAK και γ) στους ασθενείς που δεν οδηγούνται σε MAAK^{8,10}.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chang TY, Dvorak CC, Loh ML. Bedside to bench in juvenile myelomonocytic leukemia: insights into leukemogenesis from a rare pediatric leukemia. *Blood*. 2014;124:2487-97. PubMed PMID: 25163700.
2. Niemeyer CM, Arico M, Basso G, Biondi A, Cantu Rajnoldi A, Creutzig U, et al. Chronic myelomonocytic leukemia in childhood: a retrospective analysis of 110 cases. European Working Group on Myelodysplastic Syndromes in Childhood (EWOG-MDS). *Blood*. 1997;89:3534-43. PubMed PMID: 9160658.
3. Hasle H. Myelodysplastic and myeloproliferative disorders of childhood. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016:598-604. PubMed PMID: 27913534.
4. Kratz CP, Niemeyer CM, Castleberry RP, Cetin M, Bergstrasser E, Emanuel PD, et al. The mutational spectrum of PTPN11 in juvenile myelomonocytic leukemia and Noonan syndrome/myeloproliferative disease. *Blood*. 2005;106:2183-5. PubMed PMID: 15928039. Pubmed Central PMCID: 1895140.
5. Niemeyer CM, Kang MW, Shin DH, Furlan I, Erlacher M, Bunin NJ, et al. Germline CBL mutations cause developmental abnormalities and predispose to juvenile myelomonocytic leukemia. *Nature genetics*. 2010;42:794-800. PubMed PMID: 20694012.
6. Stieglitz E, Taylor-Weiner AN, Chang TY, Gelston LC, Wang YD, Mazor T, et al. The genomic landscape of juvenile myelomonocytic leukemia. *Nature genetics*. 2015;47:1326-33. PubMed PMID: 26457647. Pubmed Central PMCID: 4626387.
7. Lipka DB, Witte T, Toth R, Yang J, Wiesenfarth M, Nollke P, et al. RAS-pathway mutation patterns define epigenetic subclasses in juvenile myelomonocytic leukemia. *Nature communications*. 2017;8:2126. PubMed PMID: 29259247. Pubmed Central PMCID: 5736667.
8. Locatelli F, Niemeyer CM. How I treat juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2015;125:1083-90. PubMed PMID: 25564399.
9. Hasle H, Arico M, Basso G, Biondi A, Cantu Rajnoldi A, Creutzig U, et al. Myelodysplastic syndrome, juvenile myelomonocytic leukemia, and acute myeloid leukemia associated with complete or partial monosomy 7. European Working Group on MDS in Childhood (EWOG-MDS). *Leukemia*. 1999;13:376-85. PubMed PMID: 10086728.
10. Flotho C, Sommer S, Lubbert M. DNA-hypomethylating agents as epigenetic therapy before and after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukemia. *Seminars in cancer biology*. 2018;51:68-79. PubMed PMID: 29129488.

Αληθής πολυκυτταραιμία, ιδιοπαθής θρομβοκυττάρωση και μυελοϊνώση στα παιδιά

ΝΙΚΟΣ ΚΑΤΖΗΛΑΚΗΣ

Παιδίατρος - Αιματολόγος - Ογκολόγος, Διευθυντής, Κλινική Αιματολογίας-Ογκολογίας Παιδών, Πα.Γ.Ν.Η., Ηράκλειο Κρήτης

Τα μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα-νεοπλάσματα (MYN) (myeloproliferative neoplasms, MPN) είναι σπάνια στα παιδιά. Αποτελούν μια ομάδα κλωνικών διαταραχών του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου. Τα τρία BCR-ABL αρνητικά MYN είναι η αληθής πολυκυτταραιμία (ΑΠ) (polycythemia vera PV), η ιδιοπαθής θρομβοκυττάρωση (ΙΘ) (essential thrombocytopenia, ET) και η πρωτοπαθής μυελοϊνώση (ΠΜΙ) (primary myelofibrosis PMF). Τα διαγνωστικά κριτήρια καθορίζονται από κλινικά, εργαστηριακά και ιστοπαθολογικά κριτήρια που ισχύουν κυρίως στους ενήλικους. Η μετάλλαξη JAK2 V617F αλλά και πρόσφατα οι μεταλλάξεις MPL (myeloproliferative leukemia virus oncogene) και CALR (calreticulin) είναι σημαντικές στη διαγνωστική προσπέλαση των μυελοϋπερπλαστικών στα παιδιά. Η ταξινόμηση από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) το 2008 αλλά και το 2016 (World Health Organization, WHO) καθορίζει τα κριτήρια για αυτά τα νοσήματα¹⁻³.

Αληθής Πολυκυτταραιμία (ΑΠ) (polycythemia vera PV)

Ορίζεται ως η αύξηση της μάζας των ερυθροκυττάρων μετά τον αποκλεισμό δευτεροπαθών καταστάσεων ερυθροκυττάρωσης όπως η υποξία και η αυξημένη παραγωγή ερυθροποιητίνης. Ο μυελός των οστών στην ΑΠ χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερα έντονη ερυθροποίηση. Αύξηση των κοκκιοκυττάρων και των αιμοπεταλίων στο περιφερικό αίμα μπορεί επίσης να παρατηρηθεί. Σε ενήλικες είναι το πιο συχνό ΜΥΠ και η επίπτωση του είναι 1,1/100000/έτος^{3,4}.

Στα παιδιά αναφέρονται 2 περιπτώσεις/10.000.000 σε ηλικίες κάτω των 20 ετών/έτος με επικράτηση των αγοριών (2:1) με μέση ηλικία διάγνωσης τα 16 έτη ενώ είναι συχνότερη σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες σε σχέση με τα παιδιά.

Σχεδόν όλοι οι ενήλικες ασθενείς (90-95%) έχουν τη σωματική μετάλλαξη V617F στην τυροσινική κινάση JAK2 η οποία οδηγεί σε ενεργοποίηση της κινάσης JAK2 και σε αυτόνομη, ανεξάρτητη από την ερυθροποιητίνη ερυθροποίηση. Στα παιδιά η συχνότητα των JAK2 V617F μεταλλάξεων είναι χαμηλότερη σε σχέση με τους ενήλικους^{5,6}.

Κλινική εικόνα: Στους ενήλικες ασθενείς 80% των περιπτώσεων είναι συμπτωματικοί στη διάγνωση. Συμπτώματα αποτελούν η κεφαλαλγία, καταβολή, δύσπνοια, ζάλη, οπτικές διαταραχές, απώλεια βάρους, παραισθησίες, εφιδρώσεις. Οφείλονται στην υπεργλοιότητα του αίματος λόγω αυξημένης ερυθροκυτταρικής μάζας. Μόνο το 50% των παιδιών με ΑΠ έχουν συμπτώματα που σχετίζονται με την πολυκυτταραιμία. Η θρόμβωση και η αιμορραγία ως επιπλοκές παρατηρούνται στους ενήλικες σε αντίθεση με τα παιδιά. Ηπατοσπληνομεγαλία, πνευμονική υπέρταση είναι σπάνια στα παιδιά, περίπου 30% των παιδιών με ΑΠ έχουν σπληνομεγαλία.

Η διαφορική διάγνωση από τα αίτια της δευτεροπαθούς ερυθροκυττάρωσης γίνεται κατ' αρχήν από την αυξημένη ερυθροποιητίνη ορού σε περιπτώσεις χρόνιας υποξίας με καρδιολογικά-πνευμονικά νοσήματα, νεφρικά νοσήματα με στένωση νεφρικής αρτηρίας, όγκους της παρεγκεφαλίδας. Περιπτώσεις με ερυθροκυττάρωση και φυσιολογική ερυθροποιη-

τήνη ορού περιλαμβάνουν τις ιδιοπαθείς μορφές με μεταλλάξεις στο γονίδιο VHL (Von Hippel Lindau).

Εργαστηριακά παρατηρείται ερυθροκυττάρωση (Hb>18,5g/dl στους άντρες και 16,5g/dl στις γυναίκες). Στα παιδιά καθορίζεται με τιμές ανώτερες της 97^{ης} ΕΘ για την ηλικία και το φύλο. Μπορεί να υπάρχει ήπια λευκοκυττάρωση και θρομβοκυττάρωση καθώς και αυξημένη LDH και υπερουριχαιμία. Ο μυελός των οστών είναι υπερκυτταρικός με υπερπλασία της ερυθράς σειράς.

Τα μείζονα κριτήρια διάγνωσης κατά ΠΟΥ (WHO) είναι: 1. η παρουσία JAK2 V617F μετάλλαξης ή παρόμοια μετάλλαξη JAK2 στο εξώνιο 12 2. η αυξημένη ερυθροκυτταρική μάζα. Στα παιδιά μεταλλάξεις JAK2 V617F υπάρχουν σε χαμηλό ποσοστό. Ελάχιστο κριτήρια είναι 1. ο υπερκυτταρικός μυελός για την ηλικία 2. η μειωμένη ερυθροποιητίνη ορού 3. η ανεξάρτητη ενδογενής ανάπτυξη της ερυθράς σειράς in vitro^{1,6}.

Θεραπεία: Η μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (MAAK) είναι η θεραπεία ίασης^{3,7}. Ασθενείς με τη νόσο αντιμετωπίζονται αρχικά με αφαιμάξεις. Κάποιοι ασθενείς θα λάβουν υδροξυουρία για να μειώσουν τη σπληνομεγαλία και να μειώσουν τον αιματοκρίτη και θα λάβουν και αντιαιμοπεταλιακή αγωγή επίσης. Οι ενήλικες έχουν αυξημένο κίνδυνο για μυελική ίνωση, λευχαιμία (Οξεία Μυελογενή Λευχαιμία), θρομβοαιμορραγικά επεισόδια σε αντίθεση με τα παιδιά με τη νόσο.

Ιδιοπαθής Θρομβοκυττάρωση (ΙΘ) (essential thrombocytopenia, ET)

Χαρακτηρίζεται από αυξημένη μεγακαρουποίηση, ανθεκτική θρομβοκυττάρωση, κίνδυνο αγγειακών επιπλοκών (θρόμβωσης και αιμορραγίας) και τον κίνδυνο λευχαιμικής εκτροπής. Στους ενήλικες ασθενείς είναι η δεύτερη συχνότερη ΜΥΝ με επίπτωση 0,5-2 περιπτώσεις/100000/έτος με επικράτηση γυναικών 1,5-2:1. Στα παιδιά είναι πολύ σπάνια με επίπτωση 1 περίπτωση/10.000.000 παιδιά <14 ετών/έτος. Πρέπει να διακριθεί η σποραδική μορφή από τις οικογενείς/κληρονομικές περιπτώσεις θρομβοκυττάρωσης που κληρονομούνται με αυτοσωμικό χαρακτήρα^{2,8}.

Η μετάλλαξη JAK2 V617F βρίσκεται σε 40-50% των ενήλικων ασθενών. Ένα μικρό ποσοστό έχει επίκτητη μετάλλαξη στον υποδοχέα της θρομβοποιητίνης (MPL) αλλά και στο CALR. Πρόσφατα έχουν επίσης αναφερθεί μεταλλάξεις στο CALR σε JAK2 και MPL αρνητικές περιπτώσεις. Η ενδογενής ανάπτυξη μεγακαρουκυτταρικής αποικίας in vitro είναι χαρακτηριστική επίσης.

Κλινική εικόνα: Η πλειονότητα των ασθενών είναι

ασυμπτωματικοί. Τα συμπτώματα είναι μη ειδικά με πιο συχνό την κεφαλαλγία στα παιδιά. Σπληνομεγαλία επίσης μπορεί να παρατηρηθεί. Στους ενήλικες ένα ποσοστό 10-25% μπορεί να παρουσιάσει θρομβοεμβολικά επεισόδια αλλά στα παιδιά πολύ σπάνια. Εκσεσημασμένη θρομβοκυττάρωση μπορεί να οδηγήσει σε επίκτητη νόσο von Willebrand (vWD).

Η διάγνωση απαιτεί τα κριτήρια που είναι: 1. η παρουσία εμμένουσας θρομβοκυττάρωσης σε αριθμό >450000/μl (τουλάχιστον πάνω από 3 μήνες) 2. ο αποκλεισμός άλλων μυελοϋπερπλαστικών νοσημάτων με θρομβοκυττάρωση, 3. ο αποκλεισμός μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων 4. η αύξηση της μαγακαρουκυτταρικής σειράς στην οστεομυελική βιοψία χωρίς αύξηση της ερυθράς και της κοκκιδώδους 4. η παρουσία JAK2 V617F μετάλλαξης, ή άλλου κλωνικού δείκτη (MPL, CALR), ή στην απουσία κλωνικού δείκτη αποκλεισμός αιτίων αντιδραστικής θρομβοκυττάρωσης ειδικά στα παιδιά.

Εργαστηριακά: Παρατηρείται μικρή αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων και του αιματοκρίτη. Η θρομβοκυττάρωση είναι σε μέσο όρο >1.000.000/μl. Στο περιφερικό αίμα τα αιμοπετάλια μπορεί να είναι μεγάλα ή γιγάντια. Ο μυελός των οστών είναι ορθοκυτταρικός ή υπερκυτταρικός. Η οστεομυελική βιοψία αναδεικνύει αυξημένα και μεγάλα μεγακαρουκύτταρα. Μικρού βαθμού ίνωση όπως και δυσπλασία μπορεί να παρατηρηθεί.

Θεραπεία: Στους ενήλικους η θεραπεία καθορίζεται ανάλογα με την ηλικία και αν έχει προηγηθεί θρομβοεμβολικό επεισόδιο. Στα παιδιά η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει με χαμηλή δόση ασπιρίνης. Σε πολύ αυξημένη τιμή αιμοπεταλίων με τον κίνδυνο επίκτητης vWD πρέπει να γίνουν κατάλληλες δοκιμασίες προ της έναρξης. Αναστολείς JAK2 χρησιμοποιούνται στους ενήλικους κυρίως. Στα παιδιά σε αντίθεση με τους ενήλικους ο κίνδυνος αυτών των ασθενών για ίνωση, θρόμβωση, λευχαιμική εκτροπή είναι πολύ χαμηλός^{3,7}. Η χρήση αναγρελλίδης μπορεί να σχετίζεται με αύξηση της μυελοϋνωσης, ενώ καλά αποτελέσματα αναφέρονται με τη χρήση pegylated IFN-a.

Πρωτοπαθής μυελοϊνωση (ΠΜΙ) (primary myelofibrosis PMF)

Η μυελοϊνωση μπορεί να παρουσιαστεί de novo ως πρωτοπαθής είτε ως δευτεροπαθής μετά από αληθή πολυκυτταραιμία ή ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση ή μετά χρόνια μυελογενή λευχαιμία^{9,10}.

Η πρωτοπαθής μυελοϊνωση χαρακτηρίζεται από κυτταροπενίες στο περιφερικό αίμα, λευκοερυθροβλάστωση, μη αποδοτική αιμοποίηση, μη λειτουργικά

μεγακαρυοκύτταρα, ίνωση στο μυελό, παθολογική παραγωγή κυτταροκινών, εξωμυελική αιμοποίηση, ηπατοσπληνομεγαλία.

Στους ενήλικες ασθενείς η επίπτωση είναι 0,2-1/100000/έτος με επικράτηση των ανδρών και κυρίως σε μεγαλύτερες ηλικίες, άνω των 60 ετών, ενώ στα παιδιά είναι πολύ σπάνια. Μπορεί να παρατηρηθεί σε μικρές ηλικίες (0-17 ετών) με επικράτηση των αγοριών. Έχει ετερογενή εικόνα, από αναστρέψιμη βλάβη μέχρι πιο σοβαρή μορφή με θεραπεία εκλογής τη ΜΑΑΚ. Παρατηρείται και οικογενής μορφή στα παιδιά. Σε συνδυασμό με την πρώιμη εμφάνιση ακόμη και στη βρεφική ηλικία, πιθανολοείται κληρονομικότητα με υπολειπόμενο χαρακτήρα.

Η μυελική ίνωση και η εξωμυελική αιμοποίηση είναι δύο βασικά χαρακτηριστικά της ΠΜΙ. Προκαλούν εξεσημασμένη παραγωγή κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων στο μυελό των οστών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και των μεσεγχυματικών κυττάρων. Η αντίδραση αυτή στο στρώμα του μυελού δημιουργεί την ίνωση.

Μεταλλάξεις στο JAK2 V617F βρίσκεται στο 50% των ενηλίκων ασθενών. Ένα μικρό ποσοστό έχει μετάλλαξη στο MPL αλλά και στο CALR. Στα παιδιά με ΠΜΙ και αυτές οι μεταλλάξεις είναι σπάνιες.

Κλινική εικόνα: Καταβολή, πυρετός, απώλεια βάρους, νυχτερινοί ιδρώτες που οφείλονται στην υπερπαραγωγή κυτταροκινών. Στα παιδιά συμπτώματα κυτταροπενιών συνυπάρχουν καθώς και ηπατοσπληνομεγαλία λόγω της εξωμυελικής αιμοποίησης αλλά και σε άλλες θέσεις κυρίως στους ενήλικες όπως σε λεμφαδένες, πνεύμονες (πνευμονική υπέρταση), δέρμα.

Τα διαγνωστικά κριτήρια κατά WHO είναι: 1. η παρουσία μεγακαρυοκυτταρικού πολλαπλασιασμού και ατυπίας με ίνωση, ή σε απουσία ίνωσης οι αλλαγές στα μεγακαρυοκύτταρα συνοδεύονται από αυξημένη μυελική κυτταροβρίθεια με αύξηση της κοκκιδώδους σειράς και μειωμένη ερυθρά, 2. να μην πληρούν τα κριτήρια για ΑΠ, ΧΜΛ, ΜΔΣ, 3. η παρουσία JAK2V617F ή άλλου κλωνικού δείκτη (MPL, CALR) ή στην απουσία κλωνικού δείκτη χωρίς ένδειξη ίνωσης που οφείλεται σε δευτεροπαθές αίτιο. Ελάχιστο κριτήρια είναι η αναιμία, η σπληνομεγαλία, η αυξημένη LDH, η λευκοερυθροβλάστωση^{1,3}.

Τα παιδιά σε πολλές περιπτώσεις δεν πληρούν τα κριτήρια διάγνωσης και αυτή τίθεται εξ' αποκλεισμού.

Νοσήματα που δευτεροπαθώς αναπτύσσονται μελοϊνωση είναι η Οξεία μεγακαρυοβλαστική λευχαιμία (M7), μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, ΑΠ, ΙΘ, ΧΜΛ, Λεμφώματα Hodgkin, ΟΛΛ, συστηματική μαστοκυττάρωση, αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο, πρωτοπα-

θής αυτοάνοση μελοϊνωση, αυτοάνοσα νοσήματα (ΣΕΛ, ΝΙΑ, ΑΑΑ), λοιμώξεις, οστεοπέτρωση, έλλειψη βιταμίνης D³.

Εργαστηριακά και ιστοπαθολογικά ευρήματα: Αναιμία, θρομβοπενία, ουδετεροπενία, αυξημένη LDH, ουρικό οξύ. Στο περιφερικό αίμα μπορεί να παρατηρηθεί αριστερή στροφή της κοκκιδώδους σειράς αλλά και παρουσία ερυθροβλαστών.

Ο μυελός των οστών μπορεί να είναι υπερκυτταρικός, με μεγακαρυοκυτταρική υπερπλασία, αυξημένη κοκκιδώδης σειρά με μειωμένη την ερυθρά με ίνωση. Η ίνωση μπορεί να είναι μέτρια ή σημαντική.

Φάρμακα που έχουν χρησιμοποιηθεί στους ενήλικες είναι οι αναστολείς JAK2, η υδροξουρία, η 6-μερκαπτοπουρίνη, η ιντερφερόνη-α, η λεναλιδομίδη, η θαλιδομίδη, η κλαρντιμπίνη (2-CDA), στεροειδή. Η εκτροπή σε ΟΜΛ είναι σπάνια στα παιδιά. Η ΜΑΑΚ είναι η ριζική θεραπεία εκλογής^{3,7}.

Συμπερασματικά

Τα μυελουπερπλαστικά Ph (-) νοσήματα είναι σπάνια στα παιδιά. Η αληθής πολυκυτταραιμία και η ιδιοπαθής θρομβοκυττάρωση παρατηρούνται σε μεγαλύτερα παιδιά/εφήβους ενώ η πρωτοπαθής μελοϊνωση σε βρέφη και μικρότερα παιδιά. Σε ενήλικες ασθενείς οι μεταλλάξεις JAK2, MPL, CALR είναι συχνές σε αντίθεση με τα παιδιά. Η ΜΑΑΚ είναι η ριζική θεραπεία εκλογής, αλλά συνήθως δεν εφαρμόζεται με τη διάγνωση του νοσήματος και δοκιμάζεται φαρμακευτική θεραπεία αρχικά.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127:2391-405.
- Giona F, Teofili L, Moleti ML, Martini M, Palumbo G, Amendola A, et al. Thrombocytopenia and polycythemia in patients younger than 20 years at diagnosis: clinical and biologic features, treatment, and long-term outcome. *Blood*. 2012;119:2219-27
- Hofmann I. Myeloproliferative Neoplasms in Children. *J Hematop*. 2015;8:143-157
- Teofili L, Foà R, Giona F, Larocca LM. Childhood polycythemia vera and essential thrombocytopenia: does their pathogenesis overlap with that of adult patients? *Haematologica*. 2008;93:169-72.
- Kucine N, Al-Kawaaz M, Hajje D, Bussel J, Orazi A. Difficulty distinguishing essential thrombocytopenia from polycythemia vera in children with JAK2 V617F-positive myeloproliferative neoplasms. *Br J Haematol* 2018;16:1-3

6. Karow A, Nienhold R, Lundberg P, Peroni E, Putti MC, Randi ML et al. Mutational profile of childhood myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2015;29(12):2407-9
7. Barbui T. How to manage children and young adults with myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2012;26:1452-7
8. Kucine N, Chastain KM, Mahler MB, Bussel JB. Primary thrombocytosis in children. *Haematologica*. 2014;99:620-8
9. DeLario MR, Sheehan AM, Ataya R, Bertuch AA, Vega C, Webb CR, et al. Clinical, histopathologic, and genetic features of pediatric primary myelofibrosis-an entity different from adults. *Am J Hematol*. 2012;87:461-4
10. Slone JS, Smith MC, Seegmiller AC, Sidonio RF, Yang E. Idiopathic myelofibrosis in children: primary myelofibrosis, essential thrombocythemia, or transient process? *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013;35:559-65.

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ

ΒΡΑΒΕΥΜΕΝΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ

ΒΡΑΒΕΙΑ
«ΦΑΙΔΩΝ ΦΕΣΣΑΣ»

1 Η STAT ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΙΚΗ ΒΙΟΪΠΟΓΡΑΦΗ ΤΩΝ CD4⁺ Τ ΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΥΠΟΠΛΗΘΥΣΜΩΝ ΑΝΤΑΝΑΚΛΑ ΤΗΝ ΑΝΟΣΟΓΟΝΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΜΔΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (ΥΚ-ΜΔΣ) ΚΑΙ ΠΡΟΒΛΕΠΕΙ ΤΗΝ ΕΚΒΑΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΑΖΑΚΥΤΙΔΙΝΗ

Ε. Λαμπριανίδου¹, Χ. Κορδελλά¹, Ε. Ζούλια¹, Ε. Bernard² Μ. Παπουτσέλης¹, Ζ. Μπεζυργιαννίδου¹, Γ. Βραχιόλιας¹, Ε. Σπανουδάκης¹, Θ. Βασιλακόπουλος³, Α. Γαλανόπουλος⁴, Σ. Παπαγεωργίου⁵, Β. Παππάς⁵, Σ. Βακαλοπούλου⁶, Β. Γαρυπίδου⁶, Μ. Παπαιωάννου⁷, Ε. Χατζηχαρήση⁷, Π. Διαμαντόπουλος⁸, Ν.-Α. Βύνιου⁸, Έ. Παπαεμμανουήλ², Ι.Κοτσιανίδης¹

¹Αιματολογική κλινική, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη, ²Department of Epidemiology-Biostatistics, Center for Heme Malignancies, Center for Molecular Oncology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, ³Αιματολογική κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΓΝΑ Λαϊκό, Αθήνα, ⁴Αιματολογική κλινική, ΓΝΑ Γ. Γεννηματάς, Αθήνα, ⁵Αιματολογική κλινική, ΠΓΝΑ Αττικόν, Αθήνα, ⁶Β΄ προπαιδευτική παθολογική κλινική, ΠΓΝ Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη, ⁷Αιματολογική Κλινική, ΠΓΝ ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη, ⁸Α΄ Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΓΝΑ Λαϊκό, Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΕΠΙΔΙΩΞΕΙΣ: Η αζακυτιδίνη (AZA) αποτελεί τη θεραπεία εκλογής στα ΥΚ-ΜΔΣ, αλλά σχεδόν όλοι οι ασθενείς αναπτύσσουν τελικά αντίσταση στην AZA. Ο συνδυασμός της AZA με τους αναστολείς ανοσολογικών σημείων ελέγχου (ΑΑΣ) δυνητικά προάγει την αντινεοπλασματική ανοσία παρακάμπτοντας την θεραπευτική αντίσταση. Ωστόσο, οι μηχανισμοί αντίστασης στην AZA και τους ΑΑΣ παραμένουν αταυτοποιήτοι και απουσιάζει προβλεπτικός βιοδείκτης απόκρισης. Η συμμετοχή των CD4⁺ κύτταρων στην αντινεοπλασματική απόκριση στα ΥΚ-ΜΔΣ είναι ατελώς κατανοητή. Δεδομένου του κεντρικού ρόλου των STAT μορίων στη φυσιολογική και κακοήγη ανοσολογική σηματοδότηση των CD4⁺ κυττάρων, διερευνήσαμε τη STAT σηματοδοτική αρχιτεκτονική και τις κλινικές της συσχετίσεις στους CD4⁺ υποπληθυσμούς ασθενών με ΥΚ-ΜΔΣ υπό θεραπεία με AZA.

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ: Χρησιμοποιώντας πολυπαραμετρική φωσφοειδική κυτταρομετρία ροής αναλύθηκαν ενδελεχώς τα σηματοδοτικά προφίλ των CD4⁺FOXP3⁻ συμβατικών (Τσυμ) και CD4⁺FOXP3⁺ ρυθμιστικών (Τρυθ) κυττάρων 67 ασθενών με ΥΚ-ΜΔΣ προ και μετά έναρξης AZA. Με στοχευμένο πάνελ αλληλούχησης ελέγχθηκαν μεταλλάξεις σε 156 γονίδια και 6 miRNA σχετιζόμενα με μυελικές κακοήθειες.

ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Οι προθεραπευτικές STAT σηματοδοτικές βιοΐπογραφές των Τσυμ και Τρυθ και των υποπληθυσμών τους συσχετίστηκαν με την απόκριση και έκβαση της θεραπείας με AZA, αποκαλύπτοντας την, άγνωστη μέχρι σήμερα, κλινικά σημαντική, ετερογένεια των CD4⁺ υποπληθυσμών της αντινεοπλασματικής ανοσίας. Επιπρόσθετα, το μεταλλακτικό προφίλ και φορτίο και οι μεταβολές τους από την AZA συσχετίστηκαν με την STAT σηματοδότηση, αναδεικνύοντας, όπως και οι προθεραπευτικές βιοΐπογραφές, κεντρικό ρόλο του άξονα IL-6/pSTAT3 στην αντινεοπλασματική ανοσολογική απόκριση στα ΜΔΣ. Τα καινοτόμα ευρήματά μας συνιστούν πως η STAT ανοσολογική βιοΐπογραφή των CD4⁺ υποπληθυσμών μπορεί να χρησιμεύσει ως βιοδείκτης απόκρισης στη συνδυασμένη ανοσοθεραπεία, αλλά και σαν θεραπευτικός στόχος στα ΥΚ-ΜΔΣ.

2 ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ Τ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΥΠΟ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΟΥΣ ΤΥΠΟΥΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ: ΠΡΟΕΚΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ

Α. Βαρδή^{1,2}, Ε. Βλαχονικόλα^{2,3}, Ν. Ιωάννου⁴, Φ. Ψωμόπουλος², Κ. Κώπτα², Δ. Παπάζογλου⁴, Μ. Κωτούζα⁵, Ε. Κοράβου¹, Χ. Γαλιγαλίδου^{2,6}, Κ. Γεμενετζή^{2,6}, Κ. Πασέντσης², Μ. Ισκάς¹, Ν. Σταυρογιάννη¹, Α. Αναγνωστόπουλος¹, AG Ramsay⁴, Κ. Σταματόπουλος², Α. Χατζηδημητρίου²

¹Αιματολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Αιμοποιητικών Κυττάρων, Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη, ²Ινστιτούτο Εφαρμοσμένων Βιοεπιστημών, Εθνικό Κέντρο Έρευνας και Τεχνολογικής Ανάπτυξης (INEB/ΕΚΕΤΑ), Θεσσαλονίκη ³Τομέας Γενετικής, Ανάπτυξης και Μοριακής Βιολογίας, Τμήμα Βιολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο, Θεσσαλονίκη ⁴King's College London, Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο, ⁵Τμήμα Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, ⁶Εργαστήριο Γονιδιακής Έκφρασης, Μοριακής Διάγνωσης και Σύγχρονων Θεραπευτικών Μέσων, Τμήμα Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΕΠΙΔΙΩΞΕΙΣ: Πρόσφατη μελέτη αλληλούχησης νέας γενιάς (NGS) από την ομάδα μας τεκμηρίωσε ολιγοκλωνικότητα των Τ λεμφοκυττάρων σε ασθενείς με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ) κατά τη διάγνωση της νόσου. Στην παρούσα μελέτη διερευνήσαμε την επίπτωση της θεραπείας στα Τ λεμφοκύτταρα με εφαρμογή NGS, φαινοτυπικών και λειτουργικών μεθοδολογιών σε διαχρονικά δείγματα ασθενών, αναζητώντας συσχετίσεις με το είδος της θεραπείας και την κλινική ανταπόκριση.

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ: (i) Μελέτη NGS του Τ ρεπερτορίου σε διαδοχικά στιγμιότυπα σε 28 ασθενείς με ΧΛΛ που έλαβαν θεραπεία [FCR, ibrutinib (IB), rituximab-idelalisib (R-ID)]. (ii) Ανάλυση της έκφρασης δεικτών ενεργοποίησης/εξουθένωσης σε Τ-κυτταρικούς υποπληθυσμούς με κυτταρομετρία ροής (n=8). (iii) Μελέτη επιπτώσεων της θεραπείας στην άνοση σύναψη με συνεστιακή μικροσκοπία (n=13).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η ανοσοχημειοθεραπεία προκάλεσε ανανέωση του Τ ρεπερτορίου, ενώ οι αναστολείς σηματοδότησης (BcRi) διατήρησαν κλώνους που προϋπήρχαν. Εκτεταμένες συγκρίσεις τόσο μεταξύ ασθενών όσο και με άλλες οντότητες/υγιείς ανέδειξαν ΧΛΛ-ειδικούς κλώνους κοινούς μεταξύ διαφορετικών ασθενών, ένδειξη για συντηρημένα νεοαντιγόνα. Η θεραπεία με BcRi οδήγησε σε έκπτωση επιλεγμένων επικρατών κλώνων, η οποία ήταν σημαντικότερη για το R-ID και επήλθε νωρίτερα. Παράλληλα, οι BcRi βρέθηκε να αποκαθιστούν τη λειτουργικότητα της άνοσης σύναψης, ενώ ιδίως το R-ID προκάλούσε επαγωγή της έκφρασης δεικτών ενεργοποίησης στην επιφάνεια των εκτελεστικών μνημονικών Τ λεμφοκυττάρων.

ΕΡΜΗΝΕΙΑ: Η παρούσα μελέτη υποστηρίζει τη δυνατότητα συνδυαστικών στρατηγικών (π.χ. R-ID με ανοσοτροποποιητικά φάρμακα) με στόχο την ενίσχυση αντινεοπλασματικών Τ απαντήσεων στη ΧΛΛ. Η ταυτοποίηση των εμπλεκόμενων νεοεπιτόπων μπορεί να οδηγήσει στο σχεδιασμό στοχευμένων κυτταρικών θεραπειών ή εμβολίων, ιδίως εάν οι συγκεκριμένοι επίτοποι είναι συντηρημένοι στη ΧΛΛ.

ΒΡΑΒΕΙΟ
«ΑΡΚΑΓΑΘΟΣ ΓΟΥΤΤΑΣ»

3 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΕΛΑΧΙΣΤΗΣ ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗΣ ΝΟΣΟΥ ΜΕ ΠΟΛΥΧΡΩΜΑΤΙΚΗ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΤΡΙΑ ΡΟΗΣ ΝΕΑΣ ΓΕΝΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ ΣΕ ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΗ ΠΛΗΡΗ ΥΦΕΣΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

Ι. Κωστόπουλος¹, Ε. Καστρίτης², Π. Μιχελή¹, Ι. Ντάνας-Σταθόπουλος², Μ. Μήγκου², Ν. Κανέλλιας², Δ. Φωτίου², Ε. Ελευθεράκης-Παπαϊακώβου², Μ. Γαβριατοπούλου², Α. Παπανώτα², Μ. Σπυροπούλου-Βλάχου³, Ι. Τρουγκάκος¹, Ο. Τσιτσιλώνη¹, Β. Ραίνα⁴, Μ.-Α. Δημόπουλος², Ε. Τέρπος²

¹Τομέας Φυσιολογίας Ζώων & Ανθρώπου, Τμήμα Βιολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), ²Θεραπευτική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, ³Τμήμα Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Αλεξάνδρα», ⁴Centro de Investigacion Medica Aplicada (CIMA), Clinica Universidad de Navarra, Παμπλόνα, Ισπανία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΕΠΙΔΙΩΞΕΙΣ: Το Πολλαπλούν Μυέλωμα (ΠΜ) συνιστά μία ανίατη νόσο, όπου οι ασθενείς υποτροπιάζουν ακόμα και αν έχουν επιτύχει παρατεταμένες πλήρεις υφέσεις. Αυτό, καθιστά αναγκαία την εξεύρεση ισχυρών βιοδεικτών με ικανότητα πρόβλεψης της υποτροπής παρά την επίτευξη των παραπλανητικών υφέσεων. Σκοπός της παρούσας προοπτικής μελέτης ήταν η αξιολόγηση της Ελάχιστης Υπολειπόμενης Νόσου (ΕΥΝ) και η κλινική της σημασία σε μία πολύ επιλεγμένη ομάδα ασθενών με ΠΜ σε βαθιά ύφεση για την οποία δεν υπάρχουν δεδομένα.

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ: Ο έλεγχος της ΕΥΝ πραγματοποιήθηκε με Πολυχρωματική Κυτταρομετρία Ροής Νέας Γενιάς (NGF) σε 56 ασθενείς με ΠΜ σε παρατεταμένη πλήρη ύφεση (μέσο διάστημα: 63 μήνες) μετά την θεραπεία πρώτης γραμμής.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η ευαισθησία της τεχνικής ήταν σε επίπεδο 10^{-6} και 56% των ασθενών βρέθηκαν ΕΥΝ⁺, με >50% αυτών να εμφανίζουν πολύ μικρό φορτίο νόσου. Σε 18 ΕΥΝ⁺ περιπτώσεις πραγματοποιήθηκε επανέλεγχος σε βάθος χρόνου και 25% εξ' αυτών θετικοποίησαν το αποτέλεσμα τους χωρίς αντίστοιχη πρόοδο νόσου, αποδεικνύοντας τη δυναμική στο επίπεδο της ΕΥΝ. Σε κλινικό επίπεδο, όλοι οι ασθενείς που υποτροπίασαν είχαν βρεθεί ΕΥΝ⁺ στον τελευταίο έλεγχο τους, ενώ η προγνωστική της αυτή αξία φάνηκε να είναι ανεξάρτητη από άλλες κλινικές παραμέτρους. Ωστόσο, οι ΕΥΝ⁺ ασθενείς εμφάνισαν ένα μοναδικό ανοσολογικό προφίλ που χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα ερυθροβλαστών και μονοκυττάρων/μακροφάγων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΕΡΜΗΝΕΙΑ: Τα ευρήματα έχουν εφαρμογή στην κλινική πράξη καθώς οι ΕΥΝ⁺ ασθενείς σε μακροχρόνια ύφεση φαίνονται περισσότερο επιρρεπείς σε ενδεχόμενη υποτροπή. Η NGF αποτελεί μία εξαιρετικά ευαίσθητη και προσιτή τεχνική που εκτός της ΕΥΝ μπορεί να αποκαλύψει ανοσολογικές υπογραφές με βιολογική και προγνωστική αξία.

ΒΡΑΒΕΙΟ

«ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΣΤΑΜΑΤΟΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΣ»

4 IN VIVO ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΕΝΟΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΑΔΕΝΟΙΚΩΝ ΦΟΡΕΩΝ ΠΟΥ ΚΩΔΙΚΟΠΟΙΟΥΝ ΤΗ Γ-ΣΦΑΙΡΙΝΗ ΚΑΙ IN VIVO ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΩΝ ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΔΙΟΡΘΩΜΕΝΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ: ΜΙΑ ΝΕΑ ΚΑΙ ΑΠΛΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΓΙΑ ΤΗ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ Β-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑΣ

A. Γεωργακοπούλου^{2,3*}, H. Wang^{1*}, N. Ψαθα¹, C. Li¹, X. Καψάλη³, H.B. Samal⁵, X. Ζησιάδης, A. Αναγνωστόπουλος², Z. Izsvák⁴, T. Papayannopoulou⁵, A. Lieber^{1,6}, E. Γιαννάκη²

**Ισότιμη συνεισφορά, ¹Department of Medicine, Division of Medical Genetics, University of Washington, Seattle, WA, USA, ²Μονάδα Γονιδιακής και Κυτταρικής Θεραπείας, Αιματολογική Κλινική, Γ.Ν.Θ. «Γεώργιος Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη, ³Τμήμα Βιολογίας, Σχολή Θετικών Επιστημών, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, ⁴Max Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin, Germany, ⁵Department of Medicine, Division of Hematology, University of Washington, ⁶Department of Pathology, University of Washington*

Τα τρέχοντα πρωτόκολλα για την γονιδιακή θεραπεία της θαλασσαιμίας περιλαμβάνουν τη συλλογή των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSPCs) από τους ασθενείς, την *in vitro* καλλιέργεια και διαμόλυνσή τους με λεντι-ικούς φορείς και τέλος τη μεταμόσχευση των γενετικά τροποποιημένων HSPCs στους μυελοκατασταλμένους ασθενείς. Το αυξημένο κόστος και η πολυπλοκότητα της μεθόδου, δυσχεραίνουν την εφαρμογή τέτοιων πρωτοκόλλων στις αναπτυσσόμενες χώρες, όπου η ανάγκη για θεραπεία της β-θαλασσαιμίας είναι τεράστια. Αναπτύξαμε μια απλοποιημένη και ελάχιστη επεμβατική μέθοδο *in vivo* γονιδιακής θεραπείας, που περιλαμβάνει την κινητοποίηση των HSPCs και την ενδοφλέβια έγχυση ενός υβριδικού συστήματος αδενο-ικών φορέων (HDAd5/35++). Τα γενετικά τροποποιημένα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα επιστρέφουν στον μυελό των οστών, όπου και παραμένουν μακροπρόθεσμα. Το σύστημα των HDAd5/35++ φορέων για την *in vivo* γονιδιακή θεραπεία αποτελείται από α) καψίδιο το οποίο στοχεύει τα HSPCs μέσω του ανθρώπινου-CD46 υποδοχέα, β) τη Sleeping Beauty-SB100X τρανσποζάση, υπεύθυνη για την ενσωμάτωση του διαγονιδίου, γ) το διαγονίδιο της γ-σφαιρίνης με ένα μικρό τμήμα από τον ρυθμιστικό τόπο των γονιδίων σφαιρίνης (LCR) για ερυθροειδική έκφραση και δ) το $mgmt^{P140K}$ γονίδιο, για *in vivo* επιλογή των διαμολυσμένων HSPCs, μέσω χορήγησης χαμηλών δόσεων O₆BG/BCNU. Τόσο σε «φυσιολογικά» CD46 διαγονιδιακά ποντίκια, όσο και σε θαλασσαιμικά που εκφράζουν το CD46 (CD46^{+/+}/Hbb^{th-3}), πετύχαμε υψηλή και σταθερή έκφραση της γ-σφαιρίνης στο περιφερικό αίμα (~76%) η οποία διατηρήθηκε και σε δευτερογενείς λήπτες. Ειδικότερα στο θαλασσαιμικό μοντέλο, παρατηρήθηκε σχεδόν πλήρης φαινοτυπική διόρθωση και πολύ καλή ανοχή της O₆BG/BCNU-θεραπείας. Συνολικά, προτείνουμε μια οικονομική και εύκολα μεταφράσιμη μέθοδο, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μια ευρύτερη κλινική εφαρμογή της γονιδιακής θεραπείας της θαλασσαιμίας.

6 ΚΑΛΥΤΕΡΕΣ
ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

(ΧΩΡΙΣ ΑΞΙΟΛΟΓΙΚΗ ΣΕΙΡΑ)

5 **ΑΝΑΛΥΣΗ ΥΨΗΛΗΣ ΑΠΟΔΟΣΗΣ ΤΟΥ ΡΕΠΕΡΤΟΡΙΟΥ ΤΩΝ ΑΝΤΙ-ΙΙΚΩΝ Τ-ΚΥΤΤΑΡΩΝ: ΠΡΟΕΚΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΕΙΔΙΚΑ Τ-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΤΗ ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΙΟΓΕΝΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ**

Χ. Γαλιγαλίδου^{1,2}, Α. Παπαδοπούλου³, Ε. Σταλικά¹, Α. Αγαθαγγελίδης¹, Ε. Βλαχονικόλα^{1,4}, Κ. Γεμενετζή^{1,2}, Κ. Κουκουλιάς³, Κ. Πασέντσης¹, Χ. Πανταζής³, Α. Αναγνωστόπουλος³, Κ. Σταματόπουλος¹, Ε. Γιαννάκη³, Α. Χατζηδημητρίου^{1,6}

¹Ινστιτούτο Εφαρμοσμένων Βιοεπιστημών, ΕΚΕΤΑ, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα, ²Εργαστήριο Γονιδιακής Έκφρασης, Μοριακής Διάγνωσης και Σύγχρονων Θεραπευτικών Μέσων, Τμήμα Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη, ³Μονάδα Γονιδιακής και Κυτταρικής Θεραπείας, Αιματολογική Κλινική – Μονάδα Μεταμόσχευσης Αιμοποιητικών Κυττάρων –, Γενικό Νοσοκομείο «Γεώργιος Παπανικολάου», ⁴Τομέας Γενετικής, Ανάπτυξης και Μοριακής Βιολογίας, Τμήμα Βιολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, ⁵Τομέας Γενετικής Ανάπτυξης και Μοριακής Βιολογίας, Τμήμα Βιολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, ⁶Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Οι ιογενείς λοιμώξεις, κυρίως από κυτταρομεγαλοϊό (CMV), ιό Epstein Barr (EBV) και ιό BK (BKV), αποτελούν σημαντική επιπλοκή της αλλογενούς μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων (άλλο-ΜΑΚ). Ο πληθυσμός των Τ-λεμφοκυττάρων διαθέτει ένα ευρύ ρεπερτόριο Τ κυτταρικών υποδοχέων (TR), ικανό να αναγνωρίσει πλήθος πεπτιδίων παθογόνων και να προαγάγει άνοσες απαντήσεις. Κατά συνέπεια, η αποκατάσταση της αντι-ιικής ανοσίας είτε μέσω ενδογενών αντι-ιικών Τ-λεμφοκυττάρων είτε μέσω ανοσοθεραπείας με ειδικά αντι-ιικά Τ-λεμφοκύτταρα (virus-specific T-cells, VSTs) παίζει σημαντικό ρόλο στην καταπολέμηση των λοιμώξεων. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν ο προσδιορισμός της ποικιλομορφίας και της κλωνικότητας του TR ρεπερτορίου σε VSTs τριπλής ειδικότητας (tri-VSTs) που παράχθηκαν από ανοσοϊκανούς δότες (n=10) και η σύγκριση του TR ρεπερτορίου τους με το αντίστοιχο των μονοπύρηνων κυττάρων περιφερικού αίματος (PBMCs) ασθενών μετά από άλλο-ΜΑΚ (n=5). Για την παραγωγή tri-VSTs, PBMCs υγιών δοτών διεγέρθηκαν με μίγμα πεπτιδίων CMV, EBV, BKV αντιγόνων και καλλιεργήθηκαν παρουσία ιντερλευκινών (IL-4/-7). Η ειδικότητα των tri-VSTs των δοτών και των PBMCs των ασθενών προσδιορίστηκε με μέτρηση της εκκρινόμενης ιντερφερόνης-γ (Elispot). Οι αναδιατάξεις TRBV-TRBD-TRBJ των TRs ενισχύθηκαν με RT-PCR σύμφωνα με το πρωτόκολλο BIOMED-2. Η NGS αλληλούχηση των αναδιατάξεων πραγματοποιήθηκε στην πλατφόρμα MiSeq (Illumina) με πρωτόκολλο paired-end και η ανάλυση των δεδομένων βασίστηκε σε εξειδικευμένο, επικυρωμένο αλγόριθμο βιοπληροφικής. Τα tri-VSTs έδωσαν 947.298 TRBV-TRBD-TRBJ αλληλουχίες και ένα πολυκλωνικό TR ρεπερτόριο, με υψηλή ποικιλομορφία, αποτελούμενο από 169.502 μοναδικούς κλωνότυπους (μέσος όρος: 16.950/δείγμα, εύρος 4.057-45.602), 64.971 από τους οποίους (38,3%) εκπτύχθηκαν (αντιστοιχώντας σε >1 αλληλουχία). Ως προς την κλωνικότητα, η μέση σχετική συχνότητα του κυρίαρχου κλωνότυπου των tri-VSTs ήταν 12.6% (εύρος 3.3-29.2%). Προσδιορίστηκαν 637 κοινοί (ανιχνεύσιμοι σε >2/10 δείγματα) κλωνότυποι στα tri-VSTs, 80 από τους οποίους ανιχνεύθηκαν σε >3/10 δείγματα, ενώ 7 ήταν κοινοί σε 6-8 κυτταρικές σειρές και εμφάνισαν υψηλή έκπτυξη (29,2% των αλληλουχιών). Επισημαίνεται ότι 65/96 κυρίαρχους κλωνότυπους ήταν κοινοί, υποδηλώνοντας πιθανό ρόλο στην αναγνώριση των ιών-στόχων. Δεδομένου ότι 4/10 σειρές tri-VSTs εμφάνιζαν διπλή EBV- και BKV-ειδικότητα, αλλά στερούνταν CMV-ειδικότητας, οι κυρίαρχοι TRs των συγκεκριμένων tri-VSTs πιθανόν σχετίζονται με δραστικότητα κατά EBV και BKV. Αναζήτηση σε δημόσια βάση δεδομένων EBV- ή/και CMV-δραστικών TR κλωνότυπων απέδωσε 8 EBV-ειδικούς και 4 CMV-ειδικούς κοινούς κλωνότυπους μεταξύ των tri-VSTs και 499 δημοσιευμένων κλωνότυπων. Η σύγκριση των tri-VSTs με PBMCs τριών ασθενών που είχαν υποβληθεί σε άλλο-ΜΑΚ και έφεραν κυκλοφορούντα EBV- CMV- και BKV-ειδικά Τ-λεμφοκύτταρα λόγω ιογενών αναζωπυρώσεων ανέδειξε 163 κοινούς κλωνότυπους. Κατ' αντιστοιχία, παρατηρήθηκαν 21 και 23 κοινοί κλωνότυποι με παραπλήσια συχνότητα μεταξύ των tri-VSTs και των PBMCs 2 ασθενών με CMV και BKV Τ-κυτταρική ανοσία, αναδεικνύοντας κλώνους, οι οποίοι πιθανόν εκπτύσσονται *in vivo* και προστατεύουν από τις λοιμώξεις. Τα αποτελέσματά μας καταδεικνύουν υψηλά επίπεδα TR κλωνικότητας στις εμπλουτισμένες Τ-κυτταρικές σειρές ειδικές κατά EBV ή/και CMV ή/και BKV και παρέχουν πληροφορίες για το TR ρεπερτόριο των *ex vivo* παραγόμενων ή ενδογενών VSTs. Η προσέγγισή μας θα μπορούσε να ταυτοποιήσει βέλτιστους TRs

για ανοσοθεραπεία, καθώς και TRs που να αποτελέσουν εργαλείο προσδιορισμού του ανοσολογικού κινδύνου για την ανάπτυξη ιογενών λοιμώξεων.

6 Η ΚΑΡΦΙΛΖΟΜΙΔΗ (CARFILZOMIB) ΠΡΟΚΑΛΕΙ ΟΞΕΙΑ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ

Α. Λαϊνά¹, Ε. Καστρίτης¹, Μ. Γαβριατοπούλου¹, Γ. Γεωργιόπουλος¹, Ε. Ελευθεράκης-Παπαϊακώβου¹, Δ. Φωτίου¹, Ν. Κανέλλιας¹, Ι. Διαλούπη¹, Ν. Μακρής¹, Ν. Ζιώγας¹, Μ. Μήγκου¹, Δ. Ζιώγας¹, Μ. Ρούσσου¹, Α-Μ. Παπανώτα¹, Ε-Δ. Παπανάννου², Ι. Τρουγκάκος², Ε. Τέρπος¹, Κ. Σταματελόπουλος¹, Μ-Α. Δημόπουλος¹

¹Θεραπευτική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Αθήνα, ²Τμήμα Βιολογίας, Σχολή Θετικών Επιστημών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ: Ο αναστολέας πρωτεασώματος carfilzomib έχει σχετιστεί με κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών (αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) και καρδιακή δυσλειτουργία). Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου αποτελεί σημαντικό παθογενετικό μηχανισμό για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων και η αναστολή του πρωτεασώματος ενδέχεται να προκαλεί την δυσλειτουργία του. Εκτιμήσαμε προοπτικά την επίδραση του carfilzomib στην ενδοθηλιακή λειτουργία και αξιολογήσαμε την αγγειακή λειτουργία των ασθενών με μυέλωμα πριν και μετά τη χορήγηση του carfilzomib ως πιθανό προβλεπτικό παράγοντα εμφάνισης καρδιοτοξικότητας (NCT03543579).

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: 48 ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα (διάμεσος μία, IQR 1-3 γραμμές θεραπείας, διάμεση ηλικία: 67,5, 67% άνδρες) έλαβαν Kd [carfilzomib 20/56 mg/m² και δεξαμεθαζόνη]. Πριν την έναρξη της θεραπείας εκτιμήθηκαν οι παράγοντες κινδύνου για καρδιοτοξικότητα [ηλικία ≥65, παχυσαρκία, κάπνισμα, ΑΥ, υπερλιπιδαιμία, διαβήτης, θεραπεία με ανθρακυκλίνες, ακτινοβολία θώρακα/μεσοθώρακιου και ενεργός μυοκαρδιακή νόσος] και οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε υπερηχογράφημα καρδιάς και σε μη επεμβατική εκτίμηση αιμοδυναμικών παραμέτρων και αγγειακής λειτουργίας [συστολική και διαστολική πίεση της αορτής, ανακλώμενα κύματα, αορτική σκληρία και ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή της βραχιονίου αρτηρίας (flow-mediated dilatation, FMD)] και 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης. Η ενεργότητα του πρωτεασώματος (proteasome activity, PrA) μετρήθηκε στο περιφερικό αίμα προ και 2 ώρες μετά τη χορήγηση του carfilzomib την 1^η (FMD_{baseD1} & FMD_{postCFZD1}) και 2^η μέρα (FMD_{baseD2} & FMD_{postCFZD2}) του 1^{ου} κύκλου θεραπείας και σε άλλα χρονικά σημεία παράλληλα με αξιολόγηση της αγγειακής λειτουργίας. Τα καρδιαγγειακά συμβάματα αξιολογήθηκαν βάσει του CTCAE v4.03.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Οι ασθενείς είχαν πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου (διάμεσος 3 παράγοντες, IQR 2-4). Δύο ώρες μετά την 1η δόση carfilzomib η FMD παρουσίασε σημαντική μείωση (FMD_{baseD1}: 5.2%, IQR:3.2-7.4 vs FMD_{postCFZD1}: 3.6%, IQR:1.5-4.7, p=0.008), η οποία αποκαταστήθηκε μερικώς πριν και 2 ώρες μετά τη 2η χορήγηση του carfilzomib (FMD_{baseD2}:4.1% και FMD_{postCFZD2}:4%, σε σύγκριση με FMD_{baseD1}). Οι ασθενείς με χαμηλότερη ανάκαμψη της PrA εμφάνισαν πιο έντονη μείωση της FMD 24 ώρες μετά την 1η δόση carfilzomib (FMD_{baseD1}:5.1%, vs FMD_{postCFZD1}: 3%, p=0.002) σε σχέση με αυτούς που είχαν υψηλό ποσοστό ανάκτησης της PrA (FMD_{baseD1}:5.3%, vs FMD_{postCFZD1}:4.5%, p=0.197), υποδηλώνοντας την ικανότητα αποκατάστασης της PrA ως μηχανισμό ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών είναι 4.7 μήνες και 17(35.4%) εμφάνισαν καρδιαγγειακά συμβάντα [ΑΥ(Gr3):20.8%, Gr3 Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας:8.3%, Gr3 Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο:4.2%, Gr3 Πνευμονική εμβολή:2.1%], τα οποία καταγράφηκαν κυρίως τους πρώτους μήνες θεραπείας (διάμεσος χρόνος: 2.9 μήνες). Μείωση δόσης και διακοπή του carfilzomib πραγματοποιήθηκε σε 4 ασθενείς (8.4%) λόγω καρδιοτοξικότητας. Δεν κρίθηκαν αναγκαίες ανάλογες προσαρμογές σε ασθενείς που εμφάνισαν υπέρταση.

Ασθενείς με υψηλότερη αορτική ΣΑΠ παρουσίασαν υψηλότερο κίνδυνο ΑΥ (HR=4.9, p=0.007). Ο χαμηλότερος ρυθμός αποκατάστασης της PrA σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης Gr3 υπέρτασης (p=0.01). Παράλληλα, η μεγαλύτερη ελάττωση της FMD μετά τη χορήγηση carfilzomib σχετίστηκε με την εμφάνιση υπέρτασης στους ασθενείς που δε λάμβαναν στατίνες, υποδηλώνοντας ότι οι στατίνες μπορεί να δρουν προστατευτικά έναντι της καρδιοτοξικότητας από carfilzomib.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Το carfilzomib προκαλεί οξεία ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Ανάκτηση της ενεργότητας του πρωτεασώματος σχετίζεται με άμβλυση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Δεδομένου ότι η φτωχή ανάκτηση της ενεργότητας του πρωτεασώματος και η οξεία επιδείνωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας σχετίζονται με την ανάπτυξη ΑΥ, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης πιθανώς να βελτιώσουν την κατανόησή και την πρόληψή της καρδιοτοξικότητας από carfilzomib.

7 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑΣ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ 5-ΑΖΑΚΥΤΙΔΙΝΗ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΟ ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΜΗΤΡΩΟ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΜΔΣ ΥΠΟ 5-ΑΖΑΚΥΤΙΔΙΝΗ

Π.Θ. Διαμαντόπουλος¹, Β. Παππά², Ι. Κοτσιανίδης³, Α. Συμεωνίδης⁴, Α. Γαλανόπουλος⁵, Ε. Παπαδάκη⁶, Ε. Χατζημιχαήλ⁷, Μ. Δήμου⁸, Δ. Γώγος⁹, Π. Ζήκος¹⁰, Γ. Βασιλόπουλος¹¹, Σ. Καρακατσάνης¹², Α. Μεγαλακάκη¹³, Σ. Παπαγεωργίου², Ε. Σολωμού⁴, Α. Κουράκλη⁴, Γ. Κυριακάκης¹, Μ. Παπαϊωάννου¹⁴, Α. Αναγνωστόπουλος¹⁵, Π. Παναγιωτίδης⁸, Ν-Α. Βύνιου¹

¹Α΄ Παθολογική Κλινική, ΓΝΑ Λαϊκό, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ²Β΄ Παθολογική Κλινική, ΓΝΑ Αττικόν, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών Second, ³Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, ⁴Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών, ⁵Αιματολογική Κλινική, ΓΝΑ Γ. Γεννηματάς, Αθήνα, ⁶Αιματολογικό Εργαστήριο, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης, Ηράκλειο, ⁷Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, ⁸Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΓΝΑ Λαϊκό, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ⁹Γενικό νοσοκομείο Μυτιλήνης «Βοσπάνειο», ¹⁰Αιματολογική Κλινική, ΓΝ Άγιος Ανδρέας, Πάτρα, ¹¹Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, ¹²Αιματολογική Κλινική, ΓΝΑ «Η Σωτηρία» ¹³Αιματολογική Κλινική, Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Μεταξά, Αθήνα, ¹⁴Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ, ¹⁵Αιματολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Γεώργιος Παπανικολάου», Εκ μέρους της Ελληνικής Ομάδας Μελέτης Μυελοδυσπλαστικών Συνδρόμων

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η χρήση υπομεθυλιωτικών παραγόντων (ΥΜΠ) έχει τροποποιήσει την πρόγνωση των ασθενών με ΜΔΣ υψηλότερου (IPSS, ενδιάμεσου 2 και υψηλού) κινδύνου προσφέροντας διάμεση ολική επιβίωση περί τους 24 μήνες. Παρόλα αυτά, το εύρος της επιβίωσης είναι μεγάλο με κάποιους ασθενείς να επιτυγχάνουν μακρές υφέσεις και μακρά επιβίωση ανεξάρτητα από τα αρχικά προγνωστικά τους χαρακτηριστικά. Αναλύσαμε δεδομένα μεγάλης ομάδας ασθενών με ΜΔΣ που είχαν λάβει θεραπεία με 5-αζακυτιδίνη με στόχο να περιγράψουμε τα αιματολογικά και προγνωστικά χαρακτηριστικά των ασθενών με μακροχρόνια επιβίωση και να τα συγκρίνουμε με αυτά ασθενών με βραχύτερη επιβίωση.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Καταγράψαμε αναδρομικά μέσω του Ελληνικού μητρώου καταγραφής ασθενών με ΜΔΣ υπό 5-αζακυτιδίνη τα βασικά χαρακτηριστικά ενήλικων ασθενών με ΜΔΣ (διαγνωστικά κριτήρια WHO 2008/2016) που είχαν λάβει 5-αζακυτιδίνη από 28 κέντρα.

Ορίσαμε δύο ομάδες ασθενών με μακροχρόνια επιβίωση μετά την έναρξη θεραπείας με 5-αζακυτιδίνη (E_o). Η πρώτη ομάδα περιλάμβανε ασθενείς με E_o υψηλότερη από το τρίτο τεταρτημόριο (75^η εκατοστιαία θέση) της όλης ομάδας (ομάδα T₃) και η δεύτερη ασθενείς με E_o υψηλότερη από την 90^η εκατοστιαία θέση (ομάδα E₉₀). Ακολούθησαν συσχετίσεις μεταξύ ασθενών των δύο ομάδων και των υπολοίπων ασθενών με βραχύτερη επιβίωση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Καταγράφηκαν δεδομένα 626 ασθενών. Η ομάδα T₃ περιλάμβανε 157 ασθενείς με E_o >24,5 μήνες (διάμεση 43,3) και η ομάδα E₉₀ 63 ασθενείς με E_o >36,4 μήνες (διάμεση 65,7). Το φύλο, η ηλικία, ο τύπος του ΜΔΣ (κατά WHO) στη διάγνωση, η παρουσία περίσσειας (≥5) βλαστών στο μυελό, ο αριθμός των κυτταροπενιών, η αιμοσφαιρίνη, ο αριθμός των ουδετεροφίλων και των αιμοπεταλίων και οι ανάγκες σε μεταγγίσεις δεν αποτελούσαν προγνωστικούς παράγοντες για μακρά επιβίωση σε καμία από τις δύο ομάδες. Αντίθετα, η παρουσία βλαστών στο αίμα, ο κυτταρογενετικός κίνδυνος, η ταξινόμηση κατά IPSS, IPSS-R και WPSS και η ανταπόκριση στη θεραπεία με 5-αζακυτιδίνη προέβλεπαν τη μακρά επιβίωση και στις δύο ομάδες. Η πολυπαραγοντική ανάλυση αποκάλυψε ότι η ανταπόκριση στην 5-αζακυτιδίνη ήταν ο ισχυρότερος καθοριστής της μακράς επιβίωσης (Kaplan Meier, Log Rank, p<0.0001) σε ένα μοντέλο που περιλάμβανε το IPSS, IPSS-R, WPSS και την ανταπόκριση

στη θεραπεία. Παρόλα αυτά, οι ασθενείς που επιτύγχαναν σταθερή νόσο κατανέμονταν σχεδόν ισότιμα στις ομάδες ασθενών με μακρά ή βραχεία επιβίωση (ομάδα T₃: 30,1% έναντι 29,0%, p=0,795, ομάδα E₉₀: 23,8 έναντι 30,0%, p=0,310).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η χρήση των ΥΜΠ έχει αυξήσει την επιβίωση ασθενών με ΜΔΣ και πλέον η μακρά επιβίωση αποτελεί εφικτό στόχο της θεραπείας. Ένα τέταρτο των ασθενών αυτής της καταγραφής πέτυχαν E₀ άνω των 24,5 μηνών και 10% άνω των 36,4 μηνών. Μεταξύ των προγνωστικών συστατικών των IPSS και IPSS-R ο κυτταρογενετικός κίνδυνος φαίνεται πως είναι ο ισχυρότερος καθοριστής της μακράς επιβίωσης. Παρόλ' αυτά, μεταξύ ασθενών που πέτυχαν μακρά επιβίωση υπάρχουν ορισμένοι με δυσμενή προγνωστικά χαρακτηριστικά στη διάγνωση των οποίων η πρόγνωση τροποποιήθηκε από τη χορήγηση ΥΜΠ. Η αποτυχία ανταπόκρισης στην 5-αζακυτιδίνη αποτελεί κύριο καθοριστή της E₀, αλλά η σταθερή νόσος δεν συσχετίστηκε με την επιβίωση, κάτι που υποδηλώνει τη σημασία της συνέχισης της θεραπείας με ΥΜΠ σε ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν βέλτιστη ανταπόκριση, καθώς σημαντικό ποσοστό αυτών μπορεί να επιτύχουν μακροχρόνιες επιβιώσεις.

8 ΟΙ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ *RPS15* ΚΑΤΑΣΤΕΛΛΟΥΝ ΤΗ ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ ΤΟΥ mRNA ΣΤΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ

Σ. Ντούφα^{1,2}, Σ. Λαΐδου¹, Φ. Ψωμόπουλος¹, Μ. Γερούση¹, L. Mansouri², Γ. Τσιόλας¹, Ν. Παπακωνσταντίνου¹, Α. Αναγνωστόπουλος³, Ν. Σταυρογιάννη³, Α.Μ. Μακρή¹, Α. Χατζηδημητρίου¹, R. Rosenquist^{2,4}, Κ. Σταματόπουλος^{1,2}

¹Ινστιτούτο Εφαρμοσμένων Βιοεπιστημών, ΕΚΕΤΑ, Θεσσαλονίκη, ²Department of Immunology, Genetics and Pathology, Science for Life Laboratory, Uppsala University, Uppsala, Sweden, ³Αιματολογική Κλινική και ΜΜΜΟ, ΓΝ Γ. Παπανικολάου, Θεσσαλονίκη, ⁴Department of Molecular Medicine and Surgery, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Πρόσφατα αναφέρθηκαν μεταλλάξεις στο γονίδιο *RPS15*, το οποίο κωδικοποιεί ένα συστατικό της ριβοσωμικής υπομονάδας 40S, σε κλινικά επιθετικές περιπτώσεις χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας (ΧΛΛ). Η επίδραση αυτών των μεταλλάξεων στη συμπεριφορά των νεοπλασματικών λεμφοκυττάρων παραμένει άγνωστη. Εφαρμόσαμε για πρώτη φορά παγκοσμίως την τεχνική ribosome-profiling ώστε να μελετήσουμε τις αλλαγές που επιφέρουν οι μεταλλάξεις του γονιδίου *RPS15* στη μεταφραστική ικανότητα των κυττάρων της ΧΛΛ. Η ποσοτικοποίηση της μεταφραστικής ικανότητας (translational efficiency, TE) των γονιδίων πραγματοποιείται μέσω της αλληλούχησης κλασμάτων mRNA που καλύπτονται από ριβοσώματα (ribosome-protected footprints, RPFs), ποσοτικοποιώντας έτσι μόνο τα μετάγραφα αντιστοιχούν στις νεοσυνθετιμένες πρωτεΐνες και ταυτόχρονα αλληλουχώντας το ολικό mRNA. Η ομάδα μελέτης περιελάμβανε έξι περιπτώσεις ΧΛΛ με μεταλλαγμένο (mut, n=3) ή αγρίου τύπου (wt, n=3) *RPS15*. Επιπλέον, εξετάστηκαν σταθερές κυτταρικές σειρές ΧΛΛ (MEC1) που εξέφραζαν ένα επιπλέον αντίγραφο wt ή mut *RPS15*, το οποίο είχαμε εισαγάγει μέσω διαμόλυνσης με λέντι-ιο. Η ανάκτηση των RPF και η προετοιμασία των βιβλιοθηκών πραγματοποιήθηκε με το kit Illumina Truseq Ribo-Profile και η αλληλούχηση πραγματοποιήθηκε στην πλατφόρμα NextSeq500. Οι αλληλουχίες υποβλήθηκαν σε κατάλληλη βιοπληροφορική ανάλυση και αντιστοιχήθηκαν στο ανθρώπινο γονιδίωμα με τη χρήση του Bowtie2. Οι αλληλουχίες των RPF ήταν υψηλής ποιότητας σύμφωνα με τα εξής κριτήρια: i) αναμενόμενο μέγεθος (28-30 nt), όπως αναλύθηκε με τη χρήση του Riboprofiling, ii) εμπλουτισμός σε CDS (SystemPipeR) και iii) περιοδικότητα τριπλέτας (RibORF). Η ανάλυση διαφορικής έκφρασης μεταξύ *RPS15*-mut και *RPS15*-wt δειγμάτων πραγματοποιήθηκε με DESeq2, ενώ η ανάλυση διαφορικής μεταφραστικής ικανότητας με Xtail. Αναδείχθηκαν τρεις ομάδες γονιδίων με διαφορές (log₂FC>111, p<0.05): (i) στο mRNA και στα RPF, έδειξε ότι η διαφορετική έκφραση σε επίπεδο mRNA αντικατοπτρίζεται και σε μεταφραστικό επίπεδο (n=156), (ii) μόνο στο mRNA (n=474), έδειξε ενισχυμένης μεταγραφικής ρύθμισης (iii) μόνο στα RPF (n=742), έδειξε ενισχυμένης μεταφραστικής ρύθμισης. Διαπιστώσαμε 322 γονίδια με διαφορετική ικανότητα μετάφρασης (log₂FC TE<111, p<0.05). Από αυτά, 262 (81%) είχαν μειωμένη έκφραση στις *RPS15*-mut έναντι των *RPS15*-wt περιπτώσεων. Παρόμοια ανάλυση στις MEC1 κυτταρικές σειρές ανέδειξε i) 336 γονίδια με διαφορές στο mRNA και στα RPF, ii) 749 γονίδια με διαφορές μόνο στο mRNA και iii) 1859 γονίδια με

διαφορές στα RPF. Συνολικά, αναδείχθηκαν 771 γονίδια με διαφορεική ικανότητα μετάφρασης, το 48% των οποίων έδειξαν μειωμένη ενώ το 52% αυξημένη έκφραση στις MEC1 *RPS15-wt* έναντι των *RPS15-mut* σειρών. Οι αλλαγές στο mRNA και στα RPF είχαν πολύ μικρή αλληλεπικάλυψη τόσο στα ΧΛΛ όσο και στα MEC1 κύτταρα (12.8% και 12.9%, αντιστοίχως), έδειξε ότι το ribosome-profiling προσφέρει επιπλέον πληροφορία σε σύγκριση με το RNA-sequencing που αναλύει μόνο τις αλλαγές σε επίπεδο mRNA. Η ανάλυση γονιδιακής οντολογίας (Enrichr) των γονιδίων με διαφορεική μεταφραστική ικανότητα ανέδειξε ότι εμπλέκονται σε διαδικασίες που σχετίζονται με την πρόσδεση ρυθμιστικών παραγόντων στο RNA οι οποίοι είναι γνωστό ότι επάγουν μεταφραστική καταστολή (ΧΛΛ: adj-p=0.0001; MEC1: adj-p=1.98X10⁻¹³). Επιπλέον, στα ΧΛΛ κύτταρα, τα γονίδια με μειωμένη μεταφραστική ικανότητα εμπλέκονται στη βιοσύνθεση του tRNA, την επεξεργασία των πρωτεϊνών στο ενδοπλασματικό δίκτυο και το σηματοδοτικό μονοπάτι Hippo (p<0.01). Συμπερασματικά, οι μεταλλάξεις του γονιδίου *RPS15* αναδιαμορφώνουν το μεταφραστικό πρόγραμμα των κυττάρων της ΧΛΛ μειώνοντας τη μεταφραστική ικανότητα κρίσιμων μορίων, όπως παράγοντες έναρξης της μετάφρασης και άλλα ρυθμιστικά στοιχεία.

9 ΠΟΛΥΕΣΤΙΑΚΟ ΜΥΕΛΩΜΑ (MFMM): ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ, ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΕΚΒΑΣΗ ΣΤΗΝ ΕΠΟΧΗ ΤΩΝ ΝΕΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ: ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΟ-ΙΣΡΑΗΛΙΝΗΣ ΣΥΝΕΡΓΑΤΙΚΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥ ΜΥΕΛΩΜΑΤΟΣ

Ε. Κατωδρότου¹, Ε. Καστρίτης², Μ. Gatt³, Υ.С. Cohen⁴, Ι. Avivi⁴, Α. Πουλή⁵, Α. Λαλαγιάννη⁶, Ν. Lavi⁷, Σ. Δελήμπαση⁸, Μ-Χ. Κυρτσώνη⁹, Μ. Μιχαήλ¹⁰, С. Surui¹¹, Ζ. Miri¹², Κ. Herzog Tzarfati¹³, Χ. Βαδικόλιου⁶, Δ. Μαλτεζάς¹⁴, Π. Ζήκος¹⁵, С. Ganzel¹⁶, J. Vaxman¹⁷, Α. Avin¹⁸, Α. Χριστοφορίδου¹⁹, Μ. Γαβριατοπούλου², Α. Shaulon³, Ε. Βέρρου¹, Α.Μ. Παπανότα², Γ. Φακίνος⁵, Α-Ι. Γκιόκα⁹, Β. Παλάσκα¹, Θ. Τριανταφύλλου¹, Π. Κωνσταντινίδου¹, Α. Αναγνωστόπουλος⁶, Ε. Τέρπος² Μ-Α. Δημόπουλος²

¹Αιματολογική Κλινική, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο» Θεσσαλονίκη, ²Θεραπευτική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ³Hadassah Hebrew University Medical Center, Jerusalem, Israel, ⁴Tel Aviv Sourasky Medical Center and Sackler faculty of Medicine, Tel Aviv University, Israel, ⁵Αιματολογική Κλινική, Ογκολογικό Νοσοκομείο «Αγ. Σάββας» Αθήνα, ⁶Αιματολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης, Γ.Ν. «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη, ⁷Rambam Medical Center, Haifa Israel, ⁸Αιματολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης, Γ.Ν. «Ευαγγελισμός», Αθήνα, ⁹Α' Παθολογική Προπαιδευτική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γ.Ν. «Λαϊκό», ¹⁰Αιματολογική Κλινική, Γ.Ν. Λευκωσίας, Κύπρος, ¹¹Galilee Medical Center, Naharia; The Azrieli Faculty of Medicine, Bar Ilan University, Safed, ¹²Soroka Medical Center, Beer Sheva, Israel, ¹³Asaf Harofe Medical Center Zrifin Israel, ¹⁴Αιματολογικό Εργαστήριο, Νοσοκομείο «Μεταξά», Πειραιάς, ¹⁵Αιματολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Αγ. Ανδρέας», Πάτρα, ¹⁶Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, Israel, ¹⁷Rabin Medical Center, Petah Tikva, Israel, ¹⁸Ha'emek medical center, Afula, Israel, ¹⁹Αιματολογική Κλινική, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Αλεξανδρούπολης

ΣΚΟΠΟΣ: Το πολυεστιακό μυέλωμα (MFMM) χαρακτηρίζεται από νεαρή ηλικία εκδήλωσης, λυτικές εστίες και περιορισμένη διήθηση μυελού από κλωνικά πλασματοκύτταρα (κΠΛΚΜ), χωρίς άλλες εκδηλώσεις συμπτωματικού Πολλαπλού Μυελώματος (ΠΜ) όπως αναιμία, νεφρική ανεπάρκεια και υπερασβεστιαμία (CRA). Περιορισμένες αναφορές συσχέτισαν το MFMM με ευνοϊκή επιβίωση. Μελετήσαμε τη συχνότητα, τις κλινικές εκδηλώσεις και την έκβαση των ασθενών με MFMM, στην εποχή των νεότερων θεραπειών.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ: Αξιολογήσαμε τους ιατρικούς φακέλους των ασθενών με ΠΜ που διαγνώστηκαν και αντιμετωπίστηκαν στα συμμετέχοντα κέντρα μεταξύ 2001-2017. Τα κριτήρια ορισμού του MFMM ήταν: κΠΛΚΜ <20%, λυτικές εστίες και απουσία CRA. Η στατιστική ανάλυση έγινε με συνήθεις μεθόδους. Αποτελέσματα: Εκατό-σαράντα από 4650 ασθενείς με ΠΜ (3%), πληρούσαν τα κριτήρια του MFMM (Α/Γ: 93/47, διάμεση ηλικία: 61, εύρος: 26-89, IgG: 86, IgA: 12, ελαφρών αλυσίδων: 21, IgD: 4, μη-εκκριτικό ΠΜ: 16, IgM: 1). Η πλειοψηφία (60%) ήταν <65 έτη· 68% είχαν κατάσταση ικανότητας 0-2· 70% είχαν >3 λυτικές βλάβες. Σε 20/140 (14%) είχε προηγηθεί μονήρες πλασμοκύτωμα· σε 95/140 (68%) βρέθηκαν οστικά, ή εξω-οστικά πλασμοκυτώματα. Η διάμεση διήθηση μυελού ήταν 14% (εύρος 0-19%). Υψηλή γαλακτική αφυδρογενάση (LDH) και β2 μικροσφαιρίνη (β2M) ≥ 3.5mg/L

ανευρέθηκαν σε χαμηλό ποσοστό των ασθενών (9% και 20%, αντίστοιχα). Υψηλού κινδύνου κυτταρογενετικές βλάβες με *in situ* υβριδισμό (FISH) ανευρέθηκαν στο 11%. Σύμφωνα με το διεθνές σύστημα σταδιοποίησης (ISS) οι ασθενείς ταξινομήθηκαν ως εξής: ISS1:71%, ISS2: 25% and ISS3: 4%. Με βάση το τροποποιημένο ISS (R-ISS) 54% είχαν R-ISS1: και 46% R-ISS2. 90% των ασθενών έλαβαν συνδυασμούς βορτεζομίδης ή/και λεναλιδομίδης (76%) και 14% συνδυασμούς θαλιδομίδης. 47% υποβλήθηκαν σε αυτόλογη μεταμόσχευση περιφερικών στελεχιαίων κυττάρων (ΑΜΠΣΚ) στην 1η γραμμή και 13% στην 1^η υποτροπή. 90% πέτυχαν αντικειμενική ανταπόκριση (ORR): 69% είχαν τουλάχιστον πολύ καλή μερική ανταπόκριση (\geq vgPR), 21% μερική ανταπόκριση, 7% σταθερή νόσο και 3% εξελισσόμενη νόσο. Μετά από διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 52 μήνες, (95% CI: 40-64), 33 ασθενείς απεβίωσαν (εξέλιξη νόσου: 19, άλλα αίτια: 14). Το ποσοστό των πρώιμων θανάτων (σε <12 μήνες από τη διάγνωση) ήταν 5%. 53 ασθενείς έλαβαν 2^{ης} γραμμής θεραπεία το 79% με συνδυασμούς αναστολέα πρωτεασώματος (ΑΠ) ή λεναλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη. 5 ασθενείς έλαβαν μόνο ακτινοβολία των πλασμοκυτωμάτων. Πρώιμη υποτροπή (<12 μήνες) εμφάνισε το 20%. Το διάστημα χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) και η ολική επιβίωση (OS) ήταν 46 μήνες (95% CI: 40-52) και 129 μήνες (95% CI: 79-178) αντίστοιχα, σημαντικά μεγαλύτερα συγκριτικά με των ασθενών με τυπικό ΠΜ ($p < 0.001$). Στην μονοπαραγοντική ανάλυση η ηλικία <65, το πρώιμο στάδιο (ISS1, R-ISS1), η θεραπεία 1^{ης} γραμμής με συνδυασμούς ΑΠ, η ΑΜΠΣΚ, και η απουσία δυσμενών κυτταρογενετικών βλαβών ήταν ευνοϊκοί προγνωστικοί παράγοντες για την OS. Η θεραπεία με συνδυασμούς ΑΠ ήταν ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας για την OS στην πολυπαραγοντική ανάλυση (HR: 3.9; $p < 0.001$). Συμπεράσματα: Το MFMM αποτελεί σπάνια εκδήλωση του ΠΜ που χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη οστική νόσο, συχνή παρουσία πλασμοκυτωμάτων και περιορισμένη διήθηση μυελού. Οι ασθενείς με MFMM είναι νεότεροι, βρίσκονται συχνότερα σε πρώιμο στάδιο και έχουν ευνοϊκότερα προγνωστικά χαρακτηριστικά και καλύτερη OS σε σχέση με τους ασθενείς με κλασσικό ΠΜ. ανταποκρίνονται άριστα στις νεότερες θεραπείες, και ειδικά σε συνδυασμούς ΑΠ που αναδείχθηκαν ως ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας για την OS.

10 ΑΥΤΟΦΑΓΙΑ ΣΤΑ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ HIF-1A/REDD1 ΜΟΡΙ-ΑΚΟΥ ΜΟΝΟΠΑΤΙΟΥ

I. Στεργίου¹, Κ. Καμπάς¹, Σ. Γιαννούλη², Θ. Κασιλά³, Α. Δημητρακοπούλου⁴, Β. Βιδάλη⁵, Ε. Συνολάκη⁶, Α. Παπαγεωργίου¹, Α. Νέζος⁷, Γ. Πατρινόζ³, Π. Σιδεράς⁶, Κ. Ρίτης⁸, Α. Τζιουφας¹, Μ. Βουλγαρέλης¹

¹Κλινική και Εργαστήριο Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, ²Αιματολογική Μονάδα Β' Παθολογικής Κλινικής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, ³Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Πάτρας, ⁴Εργαστήριο Κυτταρομετρίας, Τμήμα Ανοσολογίας Ιστοσυμβατότητας, ΓΝΑ Λαϊκό, ⁵Εθνικό Κέντρο Έρευνας Φυσικών Επιστημών «Δημόκριτος», ⁶ΙΙΒΕΑΑ, ⁷Πειραματική Φυσιολογία, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, ⁸Α' Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η υποξία, χαρακτηριστικό του μυελού των οστών (ΜΟ), επηρεάζει τη φυσιολογική και την κλωνική αιμοποίηση. Ο HIF-1α, βασικός ρυθμιστής της υποξίας και του γλυκολυτικού μεταβολισμού, ελέγχει τον κυτταρικό κύκλο των στελεχιαίων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCs). Η διαφορετική έκφραση του στην υποξική ενδοστική φωλιά και στη λιγότερο υποξική αγγειακή φωλιά ρυθμίζει τη φυσιολογική αιμοποίηση, προωθώντας τόσο τη διατήρηση σε ηρεμία και επιβίωση των HSCs, όσο και τον πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση των προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων. Ο REDD1, άμεσος μεταγραφικός στόχος του HIF-1α, συνδέει την υποξία με τη ενεργειακή ρύθμιση και την αυτοφαγία, δύο προγραμματισμένες λειτουργίες απαραίτητες για την αιμοποίηση.

ΣΤΟΧΟΣ: Η μελέτη της εμπλοκής του άξονα HIF-1α/REDD1/αυτοφαγίας/μεταβολισμού στη διαφοροποίηση/ωρίμανση των αιμοποιητικών κυττάρων του ΜΟ ασθενών με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ).

ΜΕΘΟΔΟΙ: Δείγματα αναρρόφησης ΜΟ και οστεομυελικής βιοψίας συλλέχθηκαν από 15 ασθενείς με πρωτοδιαγνωσμένο ΜΔΣ (όλοι οι υπότυποι, πλην του MDS-RARS) και από 7 μάρτυρες χωρίς κακόηθες αιματολογικό νόσημα. Η ανίχνευση των υποξικών περιοχών σε βιοψίες πραγματοποιήθηκε με χρώση σημασμένου με φθοριόχρωμα 2-νιτροιμιδαζολίου. CD34 κύτταρα και κύτταρα μυελικής σειράς απομονώθηκαν με μαγνητικά σφαιρίδια και φυγοκέντρηση σε διπλή στιβάδα φικόλης, αντίστοιχα. Οι

κυτταρικοί υποληθυσμοί του μυελού προσδιορίστηκαν με κυτταρομετρία ροής (FACS). Η έκφραση των γονιδίων και των πρωτεϊνών του HIF-1α και του REDD1 προσδιορίστηκε με qRT-PCR και FACS αντίστοιχα, η αυτοφαγία με ανοσοφθορισμό για LAMP1/LC3B και ανοσοαποτύπωση για LC3B/ρ62(SQSTM1), ενώ η μιτοφαγία με ανοσοφθορισμό για LC3B/TOMM20. Το μιτοχονδριακό δυναμικό μεμβράνης (ΔΨ) και η μιτοχονδριακή μάζα αναλύθηκαν με mitotracker σε FACS. Η μεταβολομική ανάλυση των κυττάρων της μυελικής σειράς πραγματοποιήθηκε με υγρή χρωματογραφία φασματομετρία μάζας (LC-MSn).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η αυξημένη συσσώρευση του 2-νιτροιμιδαζολίου στις ενδοκοιλποειδικές περιοχές του ΜΟ των ΜΔΣ, ανέδειξε την υποξία ως βασικό χαρακτηριστικό στα ΜΔΣ. Διαπιστώθηκε υπερέκφραση του γονιδίου *REDD1* και αυξημένη ενδοκυττάρια συνέκφραση των πρωτεϊνών HIF-1α και REDD1 στα CD34 και στα κύτταρα μυελικής σειράς των ΜΔΣ, με qRT-PCR και FACS αντίστοιχα. Η έκφραση της REDD1 πρωτεΐνης συσχετιζόταν με το βαθμό δυσπλασίας (κριτήρια Ogata). Επιπλέον τα CD34 και τα κύτταρα μυελικής σειράς των ασθενών παρουσίαζαν αυξημένα LC3B “puncta” σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Η ποσοτική εκτίμηση του LC3B με Western blot ανέδειξε υψηλά επίπεδα έκφρασης LC3B-II στα κύτταρα μυελικής σειράς ΜΔΣ, υποδηλώνοντας αυξημένη αυτοφαγική δραστηριότητα. Η παρατήρηση της αποδόμησης του ρ62/SQSTM1 παράλληλα με το πρότυπο συνεντόπισης LC3B/LAMP-1 δήλωνε αύξηση του αυτοφαγικού μηχανισμού. Η μεταβολομική ανάλυση αποκάλυψε αυξημένη γλυκόλυση, ελαττωματική οξειδωτική φωσφορλίωση και αυξημένη αναγωγική καρβοξυλίωση/γλουταμινόλυση στα κύτταρα μυελικής σειράς ΜΔΣ, σχετιζόμενη με αυξημένα επίπεδα 2-υδροξυγλουταρικού, ευρήματα ενδεικτικά μεταβολισμού επαγόμενου από τον HIF-1α. Η συνεντόπιση του TOMM20 και των αυτοφαγοσωμάτων στα ΜΔΣ κύτταρα μυελικής σειράς ήταν συμβατή με αυξημένη μιτοφαγία. Τα ΜΔΣ κύτταρα μυελικής σειράς χαρακτηρίζονταν από ελάττωση της μιτοχονδριακής μάζας και του μιτοχονδριακού δυναμικού μεμβράνης σε σύγκριση με τους μάρτυρες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Τα αποτελέσματα μας παρέχουν για πρώτη φορά ένδειξη της εμπλοκής του επαγόμενου από την υποξία άξονα HIF-1α/REDD1/ αυτοφαγίας στην παθοφυσιολογία των ΜΔΣ. Η απορρύθμιση του μονοπατιού αυτού είναι υπεύθυνη για την παραγωγή 2-υδροξυγλουταρικού, ενός ογκομεταβολίτη που εμπλέκεται στη διαταραχή της επιγενετικής ομοιόστασης. Τα ανωτέρω μπορεί να οδηγούν σε απορρύθμιση του μεταβολισμού και του δυναμικού διαφοροποίησης των μυελικών κυττάρων.

ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

ΛΕΜΦΟΪΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

11 Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΧΑΜΗΛΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΕΛΑΦΡΩΝ ΑΛΥΣΙΔΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ (AL) ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ

Ε. Καστρίτης¹, Μ. Γαβριατοπούλου¹, Δ. Φωτίου¹, Ι. Διαλούπη¹, Μ. Ρούσσου¹, Μ. Μήγκου¹, Τ. Μπαγκτρατούνη¹, Ν. Κανέλλιας¹, Δ. Ζιώγας¹, Ε. Ελευθεράκης-Παπαϊακώβου¹, Α. Παπαθωμά², Ε. Ψημένου¹, Χ. Γακιοπούλου³, Σ. Μαρινάκη⁴, Η. Παπαδοπούλου¹, Α. Νταλιάνης¹, Ε. Τέρπος¹, Μ.-Α. Δημόπουλος¹

¹Θεραπευτική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, ²Τμήμα Ανοσολογίας, Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα», ³1^ο Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, ⁴Νεφρολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Λαϊκό»

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Τα καθιερωμένα κριτήρια για την αξιολόγηση της αιματολογικής ανταπόκρισης σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση βασίζονται στη μέτρηση της διαφοράς μεταξύ «εμπλεκόμενων» και «μη εμπλεκόμενων» ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων (FLCs) του ορού (dFLC). Σύμφωνα με αυτά, η dFLC θα πρέπει να είναι ≥ 50 mg/L κατά την έναρξη της θεραπείας, προκειμένου να είναι «εκτιμήσιμη» η αιματολογική ανταπόκριση. Ωστόσο, οι ασθενείς με dFLCs < 50 mg/L εξαιρούνται από την συμμετοχή σε κλινικές μελέτες επειδή δεν έχουν «μετρήσιμη» νόσο, αν και η φυσική ιστορία και εξέλιξη της νόσου μπορεί να μην διαφέρει σε σχέση με εκείνη των ασθενών με «μετρήσιμη» dFLC. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να αξιολογήσει τα χαρακτηριστικά και την έκβαση αυτών των ασθενών με AL, οι οποίοι συχνά εξαιρούνται από την συμμετοχή σε κλινικές μελέτες.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Η ανάλυση περιέλαβε 243 ασθενείς με AL αμυλοείδωση που έλαβαν θεραπεία στο κέντρο μας (Θεραπευτική Κλινική, ΕΚΠΑ). Τα κριτήρια προσβολής των οργάνων-στόχων ήταν τα αυτά της ISA. Η συγκέντρωση των FLCs στον ορό μετρήθηκε χρησιμοποιώντας την δοκιμασία FREELITE (The Binding Site, Birmingham, UK).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: 45 (18.5%) ασθενείς με AL είχαν dFLC < 50 mg/L κατά τη διάγνωση και πριν από την έναρξη οποιασδήποτε θεραπείας. Οι ασθενείς αυτοί είχαν συχνότερα νεφρική προσβολή (85% έναντι 67%, $p=0.032$), αλλά λιγότερο συχνά καρδιακή προσβολή (47% έναντι 72%, $p=0.004$), προσβολή του περιφερικού νευρικού συστήματος (8% έναντι 25%, $p=0.021$) και των μαλακών ιστών (8% έναντι 23%, $p=0.032$). Η διάμεση eGFR ήταν χαμηλότερη σε ασθενείς με dFLC < 50 mg/L (48 έναντι 77 ml/min/1.73m², $p=0.005$) και η διάμεση διήθηση του μυελού ήταν 10% έναντι 15% ($p<0.001$). Η κατανομή κατά στάδιο Mayo ήταν 29%, 50% & 21% έναντι 17%, 49% & 34% για τα στάδια 1,-2, και -3 αντίστοιχα ($p=0.08$). Δεν υπήρχε διαφορά στις θεραπείες που έλαβαν οι ασθενείς των δύο ομάδων (βορτεζομίδη σε 63% έναντι 56% αντίστοιχα) ή AMAAK (8% έναντι 6%). Η διάμεση επιβίωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για ασθενείς με dFLC < 50 mg/L (στο 1 έτος: 82% έναντι 61%, 3ετής: 82% έναντι 45%, 5ετής: 70% έναντι 35%, $p=0.001$). Στην πολυπαράγοντική ανάλυση για την συνολική επιβίωση, η παρουσία dFLC < 50 mg/L συσχετίστηκε με σημαντικά ελαττωμένο κίνδυνο θανάτου, κατά 75% (σχετικός κίνδυνος: 0.25, 95%CI 0.12-0.56, $p=0.001$) ανεξάρτητα από την παρουσία καρδιακής προσβολής και το στάδιο κατά Mayo. Ασθενείς με dFLC < 50 mg/L και σταδίου-1 κατά Mayo είχαν 3ετή επιβίωση 100%. Όσον αφορά την πιθανότητα εξέλιξης σε τελικού σταδίου ΧΝΑ, δεν βρήκαμε σημαντική διαφορά στους ρυθμούς εξέλιξης για τις δύο ομάδες. Μεταξύ των ασθενών με dFLC < 50 mg/L και dFLC ≥ 20 mg/L, η μείωση της dFLC στους 3 μήνες από την έναρξη της θεραπείας σε < 10 mg/L συσχετίστηκε με βελτιωμένη επιβίωση (3ετής επιβίωση: 100% έναντι 80%).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Σχεδόν ένας στους πέντε ασθενείς με AL αμυλοείδωση έχει χαμηλά επίπεδα dFLC και αυτό σχετίζεται με σημαντικά καλύτερη έκβαση της νόσου ανεξάρτητα από άλλους προγνωστικούς παράγοντες. Αυτή η παράμετρος θα πρέπει να συμπεριληφθεί στην αρχική αξιολόγηση κινδύνου των ασθενών με αμυλοείδωση AL. Επίσης, οι ασθενείς με dFLC < 50 mg/L θα πρέπει να εντάσσονται στις κλινικές μελέτες, καθώς επωφελούνται από τη μείωση του dFLC < 10 mg/L και θα πρέπει να συμπεριληφθεί στα κριτήρια αιματολογικής ανταπόκρισης.

12 ΑΝΟΣΟΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΙΣΧΥΡΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗΣ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΝΟΣΟΓΕΝΕΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΜΕΓΑΛΗΣ ΚΛΙΜΑΚΑΣ ΣΤΟ ΣΤΕΡΕΟΤΥΠΟ ΥΠΟΣΥΝΟΛΟ 2 ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ

Κ. Γεμενετζή^{1,2}, Α. Αγαθαγγελίδης¹, L.-A. Sutton³, Σ. Μουράτη², Ε. Βλαχονικόλα^{1,4}, Χ. Γαλιγαλίδου^{1,2}, Φ. Ψωμόπουλος¹, Μ. Γούναρη¹, Α. Αναγνωστόπουλος⁵, Ρ. Σανδαλιτζόπουλος², R. Rosenquist³, Κ. Σταματόπουλος¹, Α. Χατζηδημητρίου^{1,3}

¹Ινστιτούτο Εφαρμοσμένων Βιοεπιστημών, ΕΚΕΤΑ, Θεσσαλονίκη, ²Εργαστήριο Γονιδιακής Έκφρασης, Μοριακής Διάγνωσης και Σύγχρονων Θεραπευτικών Μέσων, Τμήμα Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη, ³Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, ⁴Τομέας Γενετικής, Αναπτυξής και Μοριακής Βιολογίας Τμήμα Βιολογίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, ⁵Αιματολογική Κλινική και ΜΜΜΟ, ΓΝ Γ. Παπανικολάου, Θεσσαλονίκη

Το υποσύνολο #2 αποτελεί το μεγαλύτερο υποσύνολο με στερεότυπους Β κυτταρικούς υποδοχείς (BκΥ) στη Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (ΧΛΛ). Ορίζεται από την έκφραση κλωνοτυπικής ανοσοσφαιρίνης με τα γονίδια IGHV3-21/IGLV3-21 και αποτελεί “πρότυπο” επιθετικής νόσου ανεξάρτητα από το φορτίο της σωματικής υπερμεταλλαξιγένεσης (ΣΥΜ). Πρόσφατες μελέτες ανέδειξαν επαναλαμβανόμενες μεταλλάξεις στο υποσύνολο #2 με χαρακτηριστικότερες την έλλειψη ενός αμινοξέος στην περιοχή CDR2 της βαριάς αλυσίδας (VH) των ανοσοσφαιρινών και την αντικατάσταση της γλυκίνης (G) από αργινίνη (R) στην περιοχή σύνδεσης (linker) μεταξύ μεταβλητής (VL) και σταθερής περιοχής (CL) της ελαφριάς αλυσίδας του BκΥ, με καθοριστικό ρόλο στη σηματοδοτική ικανότητα των BκΥ του #2. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν επιλογή από αντιγόνο στην οντογένεση του στερεότυπου υποσυνόλου #2. Ωστόσο, οι διαθέσιμες ενδείξεις προέρχονται από δεδομένα Sanger καθιστώντας δυσχερή τη συνολική αξιολόγηση του μοριακού αντίκτυπου της αντιγονικής διέγερσης. Με σκοπό να υπερβούμε τους παραπάνω περιορισμούς πραγματοποιήσαμε αλληλούχηση NGS των αλυσίδων του BκΥ 20 ασθενών του υποσυνόλου #2. Οι αναδιατάξεις ενισχύθηκαν με τα ζευγάρια εκκινητών IGHV3-21/IGHJ6 και IGLV3-21/IGLC, αντιστοίχως, και τα προϊόντα PCR υποβλήθηκαν σε raised-end πρωτόκολλο NGS (MiSeq Illumina). Η ανάλυση των αποτελεσμάτων διενεργήθηκε σε εξειδικευμένη πλατφόρμα βιοπληροφορικής. Αναδιατάξεις με πανομοιότυπη αμινοξική αλληλουχία CDR3 ορίστηκαν ως κλωνοτύποι, ενώ οι κλωνοτύποι με διαφορετικές μεταλλάξεις στην περιοχή V ορίστηκαν ως υποκλώνοι. Συνολικά, αναλύθηκαν 3.340.508 (Μ.Ο.: 291.751, εύρος: 101.231-186.055) παραγωγικές αναδιατάξεις βαριάς αλυσίδας. Κατά μέσο όρο, σε κάθε δείγμα εντοπίστηκαν 92 κλωνοτύποι (εύρος: 71-152), με τον επικρατή κλωνοτύπο να έχει μέση συχνότητα 96% (εύρος: 67-99%). Ο επικρατής κλωνοτύπος παρουσίασε ενδοκλωνική ετερογένεια με Μ.Ο. 5.082 υποκλώνων/δείγμα (εύρος: 2.946-11.041). Όσον αφορά στις ελαφριές αλυσίδες, αναλύθηκαν 5.094.045 (Μ.Ο.: 231.547, εύρος: 38,036-507,949) παραγωγικές αναδιατάξεις. Οι ελαφριές αλυσίδες έφεραν μεγαλύτερο αριθμό κλωνοτύπων/δείγμα συγκριτικά με τις βαριές (Μ.Ο. 222, εύρος: 156-306). Ο επικρατής κλωνοτύπος είχε μέση συχνότητα 96% (εύρος: 74-98%), κατ’ αντιστοιχία με τις βαριές αλυσίδες. Εντονότερη ενδοκλωνική ετερογένεια παρατηρήθηκε στις ελαφριές αλυσίδες σε σχέση με τις βαριές (Μ.Ο. 7.382 υποκλώνων/δείγμα, εύρος: 1.946-11.866). Στους κλωνοτύπους της βαριάς και της ελαφριάς αλυσίδας αναγνωρίστηκαν 2 διαφορετικές VH CDR3 αλληλουχίες σε ποικίλες συχνότητες σε 16 και 13 περιπτώσεις, αντιστοίχως, και 3 διαφορετικές VL CDR3 αλληλουχίες σε ποικίλες συχνότητες και στις 20 περιπτώσεις: τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν σημαντικό λειτουργικό περιορισμό ως προς τη δομή της περιοχής δέσμευσης του αντιγόνου. Εστιάζοντας στη ΣΥΜ, παρατηρήθηκε ότι όλες οι περιπτώσεις έφεραν: (i) αντικατάσταση G σε R στο linker VL-CL, με την R να κωδικοποιείται από διαφορετικά κωδικόνια, φαινόμενο γνωστό ως συγκλίνουσα εξέλιξη (convergent evolution). (ii) έλλειψη στην περιοχή VH CDR2. Αυτή η έλλειψη ανιχνεύθηκε σε κλωνικό επίπεδο σε 4 περιπτώσεις, ενώ στις υπόλοιπες εντοπίστηκε σε επίπεδο υποκλώνων (Μ.Ο.: 105, εύρος: 1-369). (iii) Ορισμένες θέσεις των αλυσίδων του BκΥ έφεραν την ίδια μετάλλαξη π.χ. αλλαγή από σερίνη (S) σε G στην VL CDR3, που ανιχνεύθηκε σε όλα τα δείγματα με μέση συχνότητα 44,2% (εύρος: 6,3-87%). Συμπερασματικά, τα ευρήματα της παρούσας μελέτης αναδεικνύουν την ύπαρξη ισχυρών λειτουργικών πιέσεων από αντιγόνο στην οντογένεση και εξέλιξη του υποσυνόλου #2. Με

βάση τα συγκεκριμένα ευρήματα, το υποσύνολο #2 της ΧΛΛ αναδεικνύεται ως εντυπωσιακό υπόδειγμα λεμφωματογένεσης υπό την επίδραση ειδικών ερεθισμάτων από το μικροπεριβάλλον.

13 ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΛΕΝΑΛΙΔΟΜΙΔΗΣ ΚΑΙ/Ή ΤΗΣ ΜΠΟΡΤΕΖΟΜΙΜΠΗΣ ΣΤΟ ΠΡΟΦΙΛ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ ΣΤΑ Τ-ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

Β. Μπάκου¹, Ε. Παπαδαυίδ², Α. Βελέντζας³, Φ. Κοντσιώτη¹, Σ. Παπαγεωργίου¹, Ε. Μπαζάνη¹, Α. Μπούχλα¹, Γ. Παυλίδης¹, Ε. Γλέζου¹, Γ. Σταυρουλάκη¹, Γ. Δημητριάδης¹, Β. Παππά¹

¹Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν», Αθήνα,

²Β' Προπαιδευτική Δερματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν», Αθήνα,

³Τομέας Βιολογίας Κυττάρου και Βιοφυσικής, Τμήμα Βιολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Πανεπιστημιόπολη, Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Στην παρούσα εργασία μελετήσαμε τις επιδράσεις της λεναλιδομίδης, ενός ανοσοτροποποιητικού παράγοντα με κλινική αποτελεσματικότητα σε λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές, και/ή της μπορτεζομίμης, ενός αναστολέα πρωτεασώματος, ως προς την παραγωγή κυτταροκινών σε CTCL κυτταρικές σειρές, με σκοπό τον *in vitro* προσδιορισμό νέων αποτελεσματικών θεραπειών στα Τ δερματικά λεμφώματα.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Οι κυτταρικές σειρές MyLa (MF), SeAx και Hut-78 (SS) καλλιεργήθηκαν σε κατάλληλο θρεπτικό υλικό παρουσία λεναλιδομίδης (10μM) και/ή 10nM μπορτεζομίμης για 24, 48 και 72 ώρες. Μέσω της τεχνολογίας Lunipex μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις επιλεγμένων κυτταροκινών (FGF-2, IFN-γ, TNF-α, IL-17, IL-1β, IL-6, IL-8) σε δείγματα υπερκείμενου κυτταροκαλλιέργειας. Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε μέσω ανάλυσης One-way Anova και LSD/ Bonferroni.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Τα αποτελέσματά μας υποδεικνύουν ότι η λεναλιδομίδα και ο συνδυασμός της με μπορτεζομίμη τροποποιούν σημαντικά το προφίλ των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών και των κυτταροκινών ενεργοποίησης Τ κυττάρων, τόσο στην MF όσο και στις SS κυτταρικές σειρές. Στα κύτταρα MyLa (MF), η λεναλιδομίδα, η μπορτεζομίμη και ο συνδυασμός τους μείωσαν σημαντικά σε όλους τους χρόνους που εξετάστηκαν, κυρίως όμως μετά από 48h επίδρασης, την παραγωγή του παράγοντα FGF-2 (1677.35 vs 285.717, 311.378, 278.338 pg/mL, p=0, αντιστοίχως), της IFN-γ [26.645 vs 13.242 (p=0.005), 0.69 (p=0), 12.8175 pg/mL (p=0.004), αντιστοίχως], της IL12 [9.283 vs 6.43 (p=0.034) and 5.1925 pg/mL (p=0.005) για τη λεναλιδομίδα και τη μπορτεζομίμη αντιστοίχως] και της IL17A (87.8935 vs 10.23, 10.2335, 37.91 pg/mL, p=0, αντιστοίχως) σε σύγκριση με τα κύτταρα αναφοράς.

Στα κύτταρα SeAx, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της παραγωγής των κυτταροκινών IL8 και IL17A και αύξηση των επιπέδων της IFN-γ σε σύγκριση με τα κύτταρα αναφοράς, κυρίως μετά από 48h επίδρασης: IL8 [12813.611 vs 7178.3235 (p=0.002), 6956.131 (p=0.001) και 8114.747 pg/mL (p=0.006), μετά από επίδραση λεναλιδομίδης, μπορτεζομίμης και του συνδυασμού τους, αντιστοίχως], IL17A [ομοίως 0.8695 vs 0.477 (p=0.045) και 0.332 pg/mL (p=0.009)], IFN-γ [32.044 vs 43.22 pg/mL (p=0.022) μετά από 24h και 25.279 vs 39.882 pg/mL (p=0.008) μετά από 48h επίδρασης του συνδυασμού λεναλιδομίδης/μπορτεζομίμης, αντίστοιχα]. Τέλος, στην κυτταρική σειρά Hut78 τα επίπεδα των παραγόντων FGF2 και IL17A μειώθηκαν στατιστικά σημαντικά μετά από όλες τις επιδράσεις για 48 και 72 ώρες (p<0.005) σε σχέση με τα κύτταρα αναφοράς.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα αποτελέσματά μας υποδεικνύουν ότι τόσο η λεναλιδομίδα, όσο και ο συνδυασμός της με τη μπορτεζομίμη, παρουσιάζουν σημαντική *in vitro* ανοσοτροποποιητική δράση στα Τ δερματικά λεμφώματα, επηρεάζοντας κυρίως τα επίπεδα έκφρασης της IFN-γ, του αυξητικού παράγοντα FGF-2 και των προφλεγμονωδών κυτταροκινών IL17A/IL12. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι στις περισσότερες συνθήκες που εξετάστηκαν η επίδραση του συνδυασμού των δύο φαρμακευτικών παραγόντων δεν φαίνεται να παρουσιάζει σημαντικές διαφορές σε σύγκριση με τη λεναλιδομίδα, όσον αφορά στην έκφραση των κυτταροκινών. Τέλος, τα αποτελέσματά μας ενισχύουν τα σύγχρονα δεδομένα περί διαφορετικής παθογένειας μεταξύ των δύο πιο κοινών τύπων Τ δερματικών λεμφωμάτων, της σπογγοειδούς μυκητρίωσης (MF) και του συνδρόμου Sezary (SS), μιας και οι MF και SS κυτταρικές

σειρές που εξετάστηκαν παρουσίασαν διαφορετικό μεταξύ τους πρότυπο απόκρισης ως προς την έκφραση των κυτταροκινών μετά την επίδραση της λεναλιδομίδης και/ή της μπορτεζομίμπης.

14 ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΙΑΣΗ (ΠΑΝΩ ΑΠΟ 7 ΕΤΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΧΩΡΙΣ ΠΡΟΟΔΟ ΝΟΣΟΥ) ΕΠΙΤΥΓΧΑΝΕΙ ΤΟ 9% ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ ΣΤΗΝ ΕΠΟΧΗ ΤΗΣ ΣΥΜΒΑΤΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΑΝΤΙ-ΜΥΕΛΩΜΑΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ 1ΗΣ ΓΕΝΙΑΣ – Η ΕΙΚΟΣΑΕΤΗΣ ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ ΑΝΑΦΟΡΑΣ

Ι. Ντάνασης-Σταθόπουλος, Ε. Τέρπος, Μ. Ρούσσου, Ν. Κανέλλιας, Δ. Φωτίου, Δ. Ζιώγας, Α.Μ. Παπανώτα, Μ. Μήγκου, Ε. Ελευθεράκης-Παπαϊακώβου, Μ. Γαβριατοπούλου, Ε. Καστρίτης, Μ.-Α. Δημόπουλος
Θεραπευτική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γ.Ν. «Αλεξάνδρα», Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η αξιολόγηση των χαρακτηριστικών των ασθενών που πέτυχαν τουλάχιστον 7-ετή επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου (PFS) μετά από θεραπεία πρώτης γραμμής και η σύγκρισή τους με τους υπόλοιπους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στο ίδιο κέντρο κατά την ίδια χρονική περίοδο.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Μεταξύ Ιανουαρίου 1994 και Δεκεμβρίου 2010, 406 μη-επιλεγμένοι, νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΠΜ έλαβαν θεραπεία πρώτης γραμμής στο κέντρο μας. Όλοι οι ασθενείς είχαν συμπτωματική νόσο με βάση τα IMWG κριτήρια της εκάστοτε χρονικής περιόδου. Όλοι εμφάνιζαν τουλάχιστον ένα κριτήριο CRAB για την έναρξη θεραπείας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Τριάντα-έξι ασθενείς (8.8%, 64% άνδρες) πέτυχαν τουλάχιστον 7 έτη PFS μετά τη θεραπεία πρώτης γραμμής (ομάδα μακράς PFS). Η διάμεση PFS αυτών των ασθενών ήταν 10 έτη, σε αντίθεση με τους υπόλοιπους που είχαν διάμεση PFS 22 μήνες. Οι ασθενείς με μακρά PFS ήταν νεότεροι (διάμεση ηλικία 56 έναντι 68 έτη, $p<0,001$), είχαν μεγαλύτερη επιφάνεια σώματος ($p=0,013$), καλύτερη γενική κατάσταση ($p=0,014$), υψηλότερες τιμές αιμοσφαιρίνης ($p=0,001$), μεγαλύτερο αριθμό αιμοπεταλίων ($p<0,001$), υψηλότερη κάθαρση κρεατινίνης (MDRD-CrCl, $p<0,001$), και οι περισσότεροι είχαν νόσο σταδίου ISS-1 ή ISS-2 ($p=0,002$) και φυσιολογικό πρότυπο μυελικής διήθησης στην MRI σπονδυλικής στήλης και πυέλου ($p=0.035$), συγκριτικά με τους υπόλοιπους. Κανένας ασθενής με μακρά PFS δεν παρουσίαζε κυτταρογενετικές ανωμαλίες υψηλού κινδύνου [$del17p$, $t(4;14)$, $t(14;16)$] σε αντίθεση με το 32% των υπολοίπων.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν είτε συμβατική χημειοθεραπεία (CC) είτε θεραπευτικό συνδυασμό βασισμένο σε νεότερο αντιμυελωματικό παράγοντα πρώτης γενιάς [βορτεζομίμπη (B), θαλιδομίδη (T) ή λεναλιδομίδη (R)] ως θεραπεία πρώτης γραμμής. Μεταξύ των 36 ασθενών με μακρά PFS, 11 (30%) έλαβαν CC, 8 (22%) συνδυασμό με βορτεζομίμπη, 8 (22%) RD, 6 (17%) συνδυασμό με θαλιδομίδη, και 3 (8%) VTD; 10 (28%) συμμετείχαν σε κλινική μελέτη. Οι ασθενείς με μακρά PFS είχαν λάβει σε μεγαλύτερο ποσοστό αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ASCT, 61% έναντι 23%, $p=0,001$), και κατ'επέκταση θεραπεία εδραίωσης ή/και συντήρησης (50% έναντι 15%, $p=0,001$). Μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών πέτυχε τουλάχιστον VGPR (74% έναντι 41%) ή τουλάχιστον (32% έναντι 18%) στην ομάδα της μακράς PFS. Επιπλέον, πραγματοποιήσαμε κυτταρομετρία ροής νέας γενιάς στην ομάδα των ασθενών με μακρά PFS για να εκτιμήσουμε την ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο (MRD) και 14 (61%) ήταν MRD αρνητικοί στο επίπεδο του 10^{-6} . Η πιθανότητα επίτευξης μακράς PFS (≥ 7 έτη) για του ασθενείς που ήταν ελεύθεροι νόσου στα 2, 3 και 4 χρόνια από τη διάγνωση ήταν 11,6%, 13,2% και 15,3%, αντιστοίχως. Στη πολυπαραγοντική ανάλυση, μόνο η νεότερη ηλικία συσχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα για μακρά PFS ($p<0,001$). Η διάμεση ολική επιβίωση (OS) των ασθενών της μελέτης ήταν 5 έτη. Η διάμεση OS στην ομάδα των ασθενών με μακρά PFS δεν έχει επιτευχθεί ακόμα, ενώ για τους υπόλοιπους ασθενείς ήταν 4,3 έτη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη έδειξε ότι το 9% των ασθενών με νεοδιαγνωσθέν ΠΜ παρουσιάζουν μακρά PFS άνω των 7 ετών, ακόμα και στην εποχή κλασικών αντιμυελωματικών παραγόντων. Η ενσωμάτωση νεότερων παραγόντων στη θεραπευτική στρατηγική μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική βελτίωση της πιθανότητας επίτευξης «λειτουργικής» ίασης.

15 Η ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΛΕΝΑΛΙΔΟΜΙΔΗΣ ΩΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ ΣΤΗ ΧΛΛ ΕΠΑΓΕΙ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΟΥ ΡΕΠΕΡΤΟΡΙΟΥ ΤΩΝ Τ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΠΟΥ ΣΥΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ

A. Βαρδή^{1,2}, E. Βλαχονικόλα^{2,3}, X. Γαλιγαλίδου², K. Γεμενετζή², K. Πασέντσης², N.E. Kay⁴, A.G. Ramsay⁵, T.D. Shanafelt⁶, A. Αναγνωστόπουλος¹, K. Σταματόπουλος², A. Χατζηδημητρίου²

¹Αιματολογική Κλινική και ΜΜΜΟ, Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη, ²Ινστιτούτο Εφαρμοσμένων Βιοεπιστημών, ΕΚΕΤΑ, Θεσσαλονίκη, ³Τμήμα Γενετικής, Ανάπτυξης και Μοριακής Βιολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, ⁴Division of Hematology, Department of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA, ⁵Department of Haemato-Oncology, School of Cancer and Pharmaceutical Sciences, Faculty of Life Sciences and Medicine, King's College London, London, United Kingdom, ⁶Division of Hematology, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA

Πρόσφατα αναφέραμε ολιγοκλωνικότητα των Τ λεμφοκυττάρων στη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ), με Τ κυτταρικούς κλώνους που παραμένουν και προοδευτικά εκπτώσσονται σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει θεραπεία και είναι κοινοί σε διαφορετικούς ασθενείς, ένδειξη επιλογής από περιορισμένο αριθμό αντιγόνων. Επίσης, προκαταρκτικά αποτελέσματά μας έδειξαν ότι ενώ η ανοσοχημειοθεραπεία αυξάνει την κλωνικότητα του Τ ρεπερτορίου μέσω ανοσολογικής αποκατάστασης, οι αναστολές σηματοδότησης διατηρούν Τ κυτταρικούς κλώνους που πιθανόν αναπτύχθηκαν σε απάντηση προς ογκοαντιγόνα. Προκειμένου να διερευνήσουμε την επίδραση άλλων τύπων θεραπείας στα Τ λεμφοκύτταρα της ΧΛΛ, επιλέξαμε τη λεναλιδομίδη (len), λαμβάνοντας υπόψη *ex vivo* ενδείξεις ότι αποκαθιστά τη δυσλειτουργία της άνοσης σύναψης μεταξύ ΧΛΛ και Τ κυττάρων. Μελετήσαμε τη δυναμική του Τ ρεπερτορίου διαχρονικά σε κλινική μελέτη φάσης II για ασθενείς με ΧΛΛ που λαμβάνουν θεραπεία 1ης γραμμής με πεντοστατίνη-κυκλοφωσφαμίδη-rituximab (PCR) και συντήρηση με λεναλιδομίδη. Συγκεκριμένα, αναλύσαμε ζεύγη δειγμάτων από 14 ασθενείς (i) μετά τη συμπλήρωση 6 κύκλων PCR (post-PCR, pre-len) και (ii) μετά από 6 μήνες συνεχούς χορήγησης λεναλιδομιδής (post-len). Αναδιατάξεις TRBV-TRBD-TRBJ ενισχύθηκαν με RT-PCR σε μονοτύρηνα κύτταρα αίματος. Τα προϊόντα υποβλήθηκαν σε paired-end πρωτόκολλο NGS (MiSeq Illumina). Η επεξεργασία των αλληλουχιών έγινε σε εξειδικευμένη, επικυρωμένη πλατφόρμα βιοπληροφορικής ανάλυσης που αναπτύχθηκε από την ομάδα μας. Συνολικά, αναλύθηκαν 2.916.367 παραγωγικές αναδιατάξεις (Δμ=99.468/δείγμα). Για τις αναλύσεις ρεπερτορίου αξιολογήθηκαν οι κλωνοτύποι (αναδιατάξεις με ίδιο γονίδιο TRBV και πανομοιότυπη αμινοξική αλληλουχία CDR3, Δμ=7.006 κλωνοτύποι/δείγμα). Όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν σημαντικές Τ κλωνικές εκπτώξεις τόσο πριν όσο και μετά τη χορήγηση λεναλιδομιδής (διάμεση αθροιστική συχνότητα των 10 επικρατέστερων κλωνοτύπων/δείγμα 20,1% έναντι 27%, αντιστοίχως), με post-PCR κλώνους να παραμένουν κατά τη θεραπεία με λεναλιδομίδη (Δμ 5 από τους 10 επικρατέστερους κάθε post-PCR δείγματος παραμένουν και post-len). Ωστόσο, δε διαπιστώθηκε σαφής τάση μεταβολής της κλωνικότητας post-len, καθότι αυξήθηκε μεν σε 9 ασθενείς, μειώθηκε δε στους υπολοίπους 5 (p>0,05). Γι' αυτό το λόγο, αναζητήσαμε τυχόν συσχέτιση της μεταβολής της κλωνικότητας με την κλινική ανταπόκριση σε ασθενείς στους οποίους υπήρχαν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα (n=10). Η βελτίωση της ανταπόκρισης [από μερική ύφεση (PR) σε πλήρη ύφεση (CR), n=2] και η διατήρηση CR (n=2) συνοδεύτηκαν από μείωση της κλωνικότητας των Τ λεμφοκυττάρων (24,5% pre-len έναντι 14,3% post-len), ενώ η διατήρηση PR (n=5) και η πρόοδος νόσου (PD, n=2) συνοδεύτηκαν από αύξηση της κλωνικότητας (18,3% pre-len έναντι 31,2% post-len). Παρά το μικρό αριθμό ασθενών, η τάση μεταβολής της κλωνικότητας διέφερε σημαντικά μεταξύ αυτών των δύο ομάδων (Δμ μεταβολή κλωνικότητας post-len/pre-len: 0,66 έναντι 1,48, αντιστοίχως, p=0.004). Συμπερασματικά, η λεναλιδομίδη, χορηγούμενη ως θεραπεία συντήρησης μετά από ανοσοχημειοθεραπεία 1ης γραμμής στη ΧΛΛ, επάγει μεταβολές των Τ λεμφοκυττάρων που σχετίζονται με την κλινική ανταπόκριση. Η αύξηση της κλωνικότητας σε σταθερή PR ή πρόοδο νόσου παραπέμπει σε αντίστοιχα προηγούμενα ευρήματα στη ΧΛΛ προ θεραπείας, όπου Τ κλώνοι προοδευτικά εκπτώσσονται, πιθανά ως απάντηση σε ογκοαντιγόνα, μολονότι αδυνατούν να εκδηλώσουν ικανές αντινεοπλασματικές απαντήσεις. Η μείωση ή/και εξάλειψη του νεοπλασματικού φορτίου σε ασθενείς με σταθερή CR ή βελτίωση κλινικής ανταπόκρισης πιθανόν εξηγεί την αντίστοιχη μείωση της κλωνικότητας των Τ λεμφοκυττάρων στο

πλαίσιο προοδευτικής αποκατάστασης “φυσιολογικού” Τ ρεπερτορίου μετά τη λεμφοτοξική δράση της ανοσοχημειοθεραπείας.

16 ΚΛΩΝΙΚΗ Β-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ ΤΥΠΟΥ ΟΡΙΑΚΗΣ ΖΩΝΗΣ (CBL-MZ): ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ, ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΕΚΒΑΣΗ ΕΠΙ ΜΙΑΣ ΣΕΙΡΑΣ 98 ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ

Χ. Καλπαδάκη¹, Γ.Α. Πάγκαλης², Η. Κωνσταντίνου³, Θ.Π. Βασιλακόπουλος³, Β. Τελώνης³, Σ. Σαχανάς², Π. Τσιρκινίδης², Μ. Μοσχογιάννη², Ξ. Γιακουμή², Μ.Π. Σιακανάτρη³, Π. Τσαφταρίδης³, Θ. Ηλιάκης³, Μ. Μπεφάνη³, Μ. Δημοπούλου³, Ι. Ασημακόπουλος³, Α. Δημητρακοπούλου⁵, Γ. Μπούτσικας³, Π. Κορκολοπούλου⁶, Φ. Κοντοπίδου⁷, Ε. Κουλιέρης², Χ. Ποντίκογλου¹, Μ. Ξημέρη¹, Μ. Ψυλάκη¹, Μ. Ρουμेलιώτη⁴, Δ. Ροντογιάννη⁸, Δ. Κούμπη⁹, Ε.Α. Παπαδάκη¹, Π. Παναγιωτίδης⁴, Μ.Κ. Αγγελοπούλου³

¹Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο, Κρήτη, ²Αιματολογική Κλινική, Ιατρικό Αθηνών - Ψυχικού, Αθήνα, ³Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο «Λαϊκό», Αθήνα, ⁴Α' Προπαιδευτική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο «Λαϊκό», Αθήνα, ⁵Ανοσολογικό Εργαστήριο, Γενικό Νοσοκομείο «Λαϊκό», Αθήνα, ⁶Α' Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γουδί, Αθήνα, ⁷Β' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο», Αθήνα, ⁸Παθολογοανατομικό Εργαστήριο Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός», Αθήνα, ⁹Τμήμα Γενετικής, Εργαστήριο Κυτταρογενετικής Αιματολογικών Νεοπλασιών, Βιοϊατρική, Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η CBL-MZ έχει προσφάτως αναγνωρισθεί ως προσωρινή οντότητα με αρκετά μη διευκρινισθέντα ζητήματα.

ΣΚΟΠΟΣ: η περιγραφή των χαρακτηριστικών και της έκβασης καθώς και η αναζήτηση προγνωστικών παραγόντων μιας μεγάλης σειράς CBL-MZ περιπτώσεων με μακροχρόνια παρακολούθηση.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Οι περιπτώσεις CBL-MZ επιλέχθηκαν με βάση την παρουσία κυκλοφορούντων CD5- κλωνικών Β-λεμφοκυττάρων, ανεξαρτήτως του απόλυτου αριθμού τους και της απουσίας: α. Β-συμπτωμάτων, β. άλλης εντόπισης της νόσου πλην του αίματος και του μυελού των οστών (ΜΟ), και γ. κυτταροπενιών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Αναλύθηκαν 98 διαδοχικοί ασθενείς (Πίνακας). Αιτίες παραπομπής ήταν τυχαία ανεύρεση λεμφοκυττάρωσης (77%), παραπρωτεϊναιμίας (13%) ή αναστροφής λευκοκυτταρικού τύπου (10%). Ο διάμεσος απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων (ΑΑΛ) και κυκλοφορούντων κλωνικών Β-λεμφοκυττάρων ήταν 6780/μL (1000-150.000) και 3447/μL (185-145.000) αντίστοιχα. Όλοι οι ασθενείς πλην ενός παρουσίαζαν διήθηση ΜΟ με ενδοκοιλοειδικό πρότυπο στο 1/3 αυτών. Ανοσοφαινοτυπικά το 31%, 43% και 11% των περιπτώσεων εξέφραζαν CD23, CD11c και CD38, αντίστοιχα. Η παρουσία παραπρωτεϊνης συσχετιζόταν με την ανεύρεση της μετάλλαξης MYD-88L265P (p<0.0001), χαμηλότερο ΑΑΛ (p=0.002) και κλωνικών Β-λεμφοκυττάρων (p=0.001), υψηλότερη έκφραση CD38 (p=0.03) και λεμφοπλασματοκυτταροειδή μορφολογία στον ΜΟ (p=0.001). Το ποσοστό διήθησης του ΜΟ συσχετιζόταν με τον ΑΑΛ (p=0.003). Σε διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 42.3 μηνών, 30 ασθενείς (30,6%) παρουσίασαν πρόοδο νόσου. Η εξέλιξη της νόσου περιελάμβανε: διπλασιασμό του ΑΑΛ (18%), κυτταροπενίες (4%), σπληνομεγαλία (4%), διπλασιασμό του επιπέδου παραπρωτεϊνης (3%) και ανάπτυξη λεμφαδενικού λεμφώματος οριακής ζώνης (1%). 10 ασθενείς (10%) έχρηζαν θεραπείας λόγω: κυτταροπενιών σε 7, συμπτωματικής παραπρωτεϊναιμίας σε 1, σπληνομεγαλίας σε 1 και Β-συμπτωμάτων σε 1. Σημειώθηκαν 7 θάνατοι (7%), ένας λόγω νόσου. Η 5-ετής συνολική επιβίωση, επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης νόσου (ΕΕΕΝ) και επιβίωση ελεύθερη θεραπείας (ΕΕΘ) ήταν 97%, 75% και 91%, αντίστοιχα. Από την μονοπαραγοντική ανάλυση, ο ΑΑΛ ≥ 6500/μL, p=0.014, η CD38 θετικότητα, p=0.006 και η αυξημένη LDH, p<0.0001, αναδείχθηκαν ως στατιστικά σημαντικοί παράγοντες για την ΕΕΕΝ, παρέμειναν δε σημαντικοί και στην πολυπαραγοντική ανάλυση με σχετικό κίνδυνο 3.6, 9.0 και 12.9, αντίστοιχα. Με βάση τις 3 παραμέτρους, αναπτύξαμε προγνωστικό μοντέλο που διαστρωμάτωσε τους ασθενείς σε 3 κατηγορίες κινδύνου: χαμηλού (κανένας παράγων); ενδιάμεσου κινδύνου (ΑΑΛ ≥ 6500/μL); υψηλού (οποιοσδήποτε από τους υπόλοιπους 2 παράγοντες ή ≥ 2 παράγοντες). Η 5-ετής ΕΕΕΝ ήταν 96%, 76% και 16% για τις κατηγορίες χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου, αντίστοιχα (p<0.0001). Το μοντέλο ήταν προγνωστικό και για την ΕΕΘ (p=0.03) με 5-ετή ΕΕΘ 100%, 92% και 53% αντίστοιχα για τις 3 ομάδες κινδύνου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η CBL-MZ παραμένει σταθερή στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Αναγκαιότητα θεραπείας προκύπτει σπανίως και κυρίως λόγω κυτταροπενιών. Εξέλιξη σε σπληνικό λέμφωμα της οριακής ζώνης συνέβη στο 5% των περιπτώσεων. Επιπλέον, αναπτύξαμε προγνωστικό μοντέλο βασισμένο στον AAL, την έκφραση του CD38 και την LDH, που απαιτεί περαιτέρω αξιολόγηση.

Πίνακας. Χαρακτηριστικά Ασθενών (N=98)

Παράμετρος	N	%
Ηλικία* σε έτη	70 (33-90)	
Άρρεν φύλο	45	46
Απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων/μL*	6780 (1000-150.000)	
Απόλυτος αριθμός κλωνικών B-λεμφοκυττάρων/μL*	3447 (185-145.000)	
↑ LDH	9/95	10
Παραπρωτεΐνη†	36/96	38
IgM	21	60
IgG	14	40
% διήθησης ΜΟ*	30 (0-90)	
Γαστροσκόπηση	52	
Φυσιολογική	9	17
HP (+) Γαστρίτις	13	25
HP(-) Γαστρίτις	29	56
MYD-88 L265P(+)	9/84	11
HCV (+)	0	0

*διάμεση τιμή (εύρος), † μια περίπτωση επιπλέον δικλωνικής IgG/IgM παραπρωτεΐναιμίας

17 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ ΕΚΠΟΜΠΗΣ ΠΟΖΙΤΡΟΝΙΩΝ (INTERIM PET - IPET) ΚΑΙ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ C-ΑΝΤΙΔΡΩΣΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ (CRP) ΣΤΟΝ ΟΡΟ ΜΕΤΑ ΑΠΟ 2 ΚΥΚΛΟΥΣ ΑΒVD ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟ ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN (HL): ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ ΚΑΙ ΠΙΘΑΝΗ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ

Θ.Π. Βασιλακόπουλος¹, Α. Λιάσκας¹, Μ.Κ. Αγγελτοπούλου¹, Ι. Ασημακόπουλος¹, Γ. Μπούτσικας¹, Σ. Χατζηγιάννου², Μ. Δήμου³, Β. Πρασσόπουλος⁴, Μ.Ν. Δημοπούλου¹, Μ.Π. Σιακαντάρη¹, Μ-Χ. Κυρτσώνης³, Ε. Βαριάμη⁵, Ν-Α. Βύνιου⁵, Κ. Πετέβη¹, Α. Κανελλόπουλος¹, Γ. Γκαϊνάρου¹, Β. Τελώνης¹, Μ. Αραπάκη¹, Η. Κωνσταντίνου¹, Θ. Γιάννικος¹, Φ. Τριανταφύλλου¹, Μ. Ευσταθοπούλου¹, Γ. Δρύλλης¹, Α. Ζάννου¹, Η. Πέσσαχ⁵, Θ. Ηλιάκης³, Δ. Μαλτέζας³, Π. Τσαφταρίδης¹, Ι. Δατσέρης⁶, Ι. Μελέτης¹, Π. Παναγιωτίδης³, Φ. Ροντογιάννης⁶, Κ. Κωνσταντόπουλος¹

¹Αιματολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκόν», Αθήνα, ²Τμήμα PET, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών, Αθήνα, ³Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκόν», Αθήνα, ⁴Τμήμα Ακτινολογίας και Πυρηνικής Ιατρικής ΘΔΚΑ «Υγεία», Αθήνα, ⁵Α' Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκόν», Αθήνα, ⁶ Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής, Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός», Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Τα επίπεδα CRP στον ορό ασθενών με προχωρημένο HL είναι σχεδόν πάντοτε αυξημένα κατά τη διάγνωση. Το θετικό iPET μετά από 2 κύκλους ABVD αποτελεί δυσμενή προγνωστικό παράγοντα, αλλά η θετική και η αρνητική προγνωστική του αξία δεν έχει καθορισθεί με ακρίβεια.

ΣΚΟΠΟΣ: Η συσχέτιση του αποτελέσματος του iPET με τη μεταβολή της CRP μεταξύ της διάγνωσης και της έναρξης του 3^{ου} κύκλου της χημειοθεραπείας καθώς και ο πιθανός προγνωστικός ρόλος της μεταβολής αυτής.

ΥΛΙΚΑ/ΜΕΘΟΔΟΣ: Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 94 ασθενείς από ένα κέντρο που πληρούσαν τα κάτωθι κριτήρια: i) διαγνώστηκαν με προχωρημένο HL κατά GHSG (στάδια III/IV ή IIBX ή/και E), ii) έλαβαν θεραπεία με ABVD και υποβλήθηκαν σε iPET, iii) είχαν διαθέσιμα επίπεδα CRP κατά τη διάγνωση (CRP0) και την ημέρα έναρξης του 3^{ου} κύκλου (CRP3) χημειοθεραπείας (ABVD επί Deauville score 1-3 ή BEACOPP αν είχαν 4-5), iv) δεν έλαβαν G-CSF στη συνεδρία ABVD που προηγήθηκε του iPET. Η CRP3 αξιολογήθηκε με όριο 3.5mg/L (αδρά: μη ανιχνεύσιμη έναντι ανιχνεύσιμης) και 5mg/L (φυσιολογική έναντι παθολογικής). Επίσης αξιολογήθηκε η ποσοστιαία μείωση της CRP μεταξύ της

διάγνωσης και του 3^{ου} κύκλου χημειοθεραπείας, ορίζοντας την ευνοϊκή ανταπόκριση (CRP3_fav) ως είτε απόλυτη τιμή CRP3 <3.5mg/L ή e_i ; $attvsh$ της CRP >75%.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η διάμεση τιμή CRP0 κατά τη διάγνωση ήταν 76.1 mg/L: 88/94 ασθενείς είχαν παθολογική CRP (>5mg/L) και 90/94 ανιχνεύσιμη (>3.5mg/L). Το iPET ήταν αρνητικό σε 72/94 (77%). Η CRP παρέμεινε υψηλή στους iPET(+) ασθενείς πιο συχνά σε σύγκριση με τους iPET(-): 55% έναντι 29% (όριο 3.5mg/L, $p=0.029$), 46% έναντι 21% (όριο 5mg/L, $p=0.022$) και 23% έναντι 10% για CRP3_fav ($p=0.11$). Η 5-ετής επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης νόσου (PFS) ήταν 85% για τους iPET(-) έναντι 49% για τους iPET(+) ασθενείς ($p=0.008$) παρ' ότι το 86% των τελευταίων έλαβαν BEACOPP. Η παραμονή ανιχνεύσιμης, παθολογικής ή μη ευνοϊκής CRP συσχετίστηκε με βραχύτερη PFS [απόλυτη διαφορά 14% ($p=0.02$), 21% ($p=0.02$) και 30% ($p=0.008$) για κάθε όριο αντίστοιχα]. iPET(-) ασθενείς: Ελάττωση της CRP σε CRP3_fav επιτεύχθηκε σε 65/72 (90%) ασθενείς και συσχετίστηκε με υψηλότερη PFS (87% έναντι 71%, $p=0.017$). iPET(+) ασθενείς: Ελάττωση της CRP σε CRP3_fav επιτεύχθηκε σε 17/22 ασθενείς (77%) και συσχετίστηκε και πάλι με υψηλότερη PFS (57% έναντι 20%, $p=0.01$). Με τη χρήση άλλων ορίων οι διαφορές ήταν οριακής σημαντικότητας. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση το iPET(+) και η αποτυχία επίτευξης CRP3_fav ήταν ανεξάρτητοι αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες για την PFS [HR: 3.7 ($p=0.004$) και 4.8 ($p=0.001$) αντίστοιχα].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Η μεταβολή της CRP μετά από 2 κύκλους ABVD σε ασθενείς με προχωρημένο HL μπορεί να αποτελέσει ένα νέο προγνωστικό δείκτη, πιθανώς ισχυρότερο από τους μέχρι σήμερα γνωστούς, τόσο για τους iPET(-) όσο και για τους iPET(+) ασθενείς. Η αξιολόγηση των τιμών της CRP σε διαφορετικούς χρόνους κατά την διάρκεια της θεραπείας και η χρήση διαφορετικών ορίων χρήζει περαιτέρω διερεύνησης, όπως επίσης και η αξιολόγηση των μεταβολών και άλλων βιολογικών δεικτών.

18 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΕΛΑΧΙΣΤΗΣ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΤΡΙΑΣ ΡΟΗΣ ΕΠΟΜΕΝΗΣ ΓΕΝΕΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ AL ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ

I. Κωστόπουλος¹, E. Τέρπος², M. Γαβριατοπούλου², Δ. Φωτίου², I. Διαλούπη², M. Ρούσσου², M.Μή-γκου², T. Μπαγκτρατούνη², N. Κανέλλιας², Δ. Ζιώγας², E. Ελευθεράκης-Παπαιακώβου², I. Τρουγάκος¹, O. Τσιτσιλώνη¹, M-A. Δημόπουλος², E. Καστρίτης²

¹Τμήμα Βιολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ²Θεραπευτική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η πλήρης αιματολογική ύφεση (hemCR) σχετίζεται με βελτίωση της συνολικής επιβίωσης και της λειτουργίας των προσβεβλημένων οργάνων-στόχων σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση. Εντούτοις, αιματολογικές υποτροπές αλλά και επιδείνωση της λειτουργίας των οργάνων μπορεί να συμβαίνουν λόγω μικρών υπολειμματικών κλώνων που είτε οδηγούν σε υποτροπή της νόσου και/ή παράγουν πολύ μικρές ποσότητες τοξικών ελαφρών αλυσίδων οι οποίες δεν μπορούν να ανιχνευθούν με συμβατικές τεχνικές. Η κυτταρομετρία ροής επόμενης γενιάς (NGF) είναι μια πολύ ευαίσθητη μέθοδος για την αξιολόγηση της ελάχιστης υπολειμματικής νόσου (EYN) και αποτελεί μία από τις πρότυπες μεθόδους για την αξιολόγηση της EYN σε ασθενείς με μυέλωμα. Σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η εφαρμογή της EYN με χρήση NGF σε ασθενείς με AL σε πλήρη αιματολογική ανταπόκριση.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Αξιολογήσαμε την παρουσία EYN σε 28 ασθενείς με AL αμυλοείδωση σε πλήρη αιματολογική ύφεση και σε 13 ασθενείς σε πολύ καλή ύφεση με βάση τα συμβατικά κριτήρια, μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Η EYN αξιολογήθηκε σε δείγματα μυελού σύμφωνα με τις οδηγίες της Euroflow, χρησιμοποιώντας δύο ανεξάρτητα πάνελ 8 χρωμάτων, που αμφότερα που περιείχαν CD19-PC7, CD27-BV510, CD38-FITC, CD45-PerCPCy5.5, CD56-PE, CD138- BV421 ενώ CD117-APC και CD81-APCC750 μόνο στον επιφανειακό σωλήνα ή Cylgk-APC και Cylgl-APCC750 μόνο στον ενδοκυτταροπλασματικό σωλήνα. Ένας διάμεσος αριθμός 5 εκατομμυρίων κυττάρων (εύρος 3.9×10^6 - 6.1×10^6) αναλύθηκε για κάθε σωλήνα σε έναν κυτταρόμετρο BD FACSCantoll και η ανάλυση δεδομένων διεξήχθη με το λογισμικό Infinicyt, το οποίο επέτρεψε τη συγχώνευση των δύο πάνελ με βάση τους 6 κοινούς δείκτες, προσφέροντας διάμεσο επίπεδο ευαισθησίας 2.3×10^{-6} (εύρος 2×10^{-6} - 3.1×10^{-6}).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η διάμεση ηλικία των ασθενών στη διάγνωση ήταν 59 έτη (εύρος 42-75), 74% είχαν λ-αλυσίδα, 90% συμμετοχή του νεφρού και 45% της καρδιάς. Στην διάγνωση, η διάμεση dFLC ήταν 93 mg/L και 6(21%) είχαν αρνητικές ανοσοκαθλώσεις ορού και ούρων. Το 92% έλαβε θεραπεία με βορτεζομίδη ενώ 8 έλαβαν AMAAK. Κατά την στιγμή της εκτίμησης της ΕΥΝ, 40% των ασθενών σε hemCR είχαν επιτύχει νεφρική ανταπόκριση, και 50% με καρδιακή προσβολή είχαν πετύχει καρδιακή ανταπόκριση. Από τους 28 ασθενείς σε hemCR, 11(40%) ήταν αρνητικοί για ΕΥΝ. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν AMAAK, 2/8 (25%) ήταν ΕΥΝ^{αρνητικοί}. Όλοι οι ασθενείς σε πολύ καλή ύφεση ήταν ΕΥΝ^{θετικοί}. Από τους ασθενείς σε hemCR με ΕΥΝ^{θετική}, 7/17(41%) είχαν πολύ χαμηλό υπολειμματικό φορτίο νόσου σε επίπεδα <3x10⁻⁵. Σε 4/6 ασθενείς με αρνητική αρχική ανοσοκαθλήωση ορού και ούρων και σε 3/4 ασθενείς με αρχική τιμή dFLC<40 mg/L βρέθηκε ΕΥΝ^{θετική}. Βελτίωση της λειτουργίας σε τουλάχιστον ένα προσβεβλημένο όργανο τεκμηριώθηκε σε 18/28(64%) ασθενείς και ειδικότερα σε 9/11(82%) ασθενών ΕΥΝ^{αρνητική} και 9/17(53%) ασθενών ΕΥΝ^{θετική}. Μεταξύ των ασθενών με ΕΥΝ^{αρνητική}, 4/9 είχαν απόκριση σε περισσότερα από ένα όργανα, ενώ μεταξύ των ασθενών με ΕΥΝ^{θετική} οι αποκρίσεις αφορούσαν σε ένα μόνο όργανο. Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στα αρχικά χαρακτηριστικά μεταξύ των ασθενών με θετική ή αρνητική ΕΥΝ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Μεταξύ των ασθενών με αμυλοείδωση AL σε πλήρη αιματολογική ύφεση, 40% ήταν αρνητικοί για ΕΥΝ με υψηλής ευαισθησίας NGF. Αυτό το εύρημα μπορεί να έχει επιπτώσεις στη διαχείριση ασθενών με AL, ειδικά σε ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν αποκρίσεις σε όργανα-στόχους, καθώς οι θεραπευτικές επιλογές επεκτείνονται.

19 Ο ΜΕΤΑΓΡΑΦΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ p63 ΣΥΜΜΕΤΕΧΕΙ ΣΤΟΝ ΑΝΤΙΑΠΟΠΤΩΤΙΚΟ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ ΜΕΣΩ ΤΟΥ ΜΟΝΟΠΑΤΙΟΥ BCL2

Σ. Λαΐδου^{1,2}, Σ. Ντούφα¹, Σ. Παπανικολάου¹, Κ. Κώττα¹, Μ. Κουτρούμνη¹, Θ. Μωυσιάδης¹, Α. Αναγνωστόπουλος³, Α. Κουβάτση², Ν. Σταυρογιάννη³, Α. Χατζηδημητρίου¹, Α. Μ. Μακρής¹, Ν. Παπακωνσταντίνου¹, Κ. Σταματόπουλος¹

¹Ινστιτούτο Εφαρμοσμένων Βιοεπιστημών, ΕΚΕΤΑ, Θεσσαλονίκη, ²Τμήμα Βιολογίας, Σχολή Θετικών Επιστημών, ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη, ³Αιματολογική Κλινική και ΜΜΜΟ, ΓΝ «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

Η TAp63, κύρια ισομορφή του μεταγραφικού παράγοντα TP63 στη Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (ΧΛΛ), προωθεί την επιβίωση του λευχαιμικού κλώνου ρυθμιζόμενη τόσο επιγενετικά όσο και από ερεθίσματα του μικροπεριβάλλοντος. Πρόσφατες ενδείξεις υποδηλώνουν ότι συμμετέχει στους μηχανισμούς που προσδίδουν κλινική επιθετικότητα και χημειοανθεκτικότητα στη ΧΛΛ, καθώς η έκφραση της είναι υψηλότερη σε ασθενείς με δυσμενή προγνωστικά χαρακτηριστικά ή/και αντοχή στη θεραπεία. Στα φυσιολογικά ενεργοποιημένα Β λεμφοκύτταρα, η TAp63 επάγει την πρωτεΐνη BCL2 και προάγει την επιβίωση συμμετέχοντας στο αντιαποπτωτικό μονοπάτι *NFκB/TAp63/BCL2*. Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε σε μοριακό επίπεδο η πιθανή συσχέτιση της TAp63 με την BCL2, έτσι ώστε να αποσαφηνιστούν τα ρυθμιστικά κυκλώματα μέσω των οποίων η TAp63 επηρεάζει την επιβίωση των λευχαιμικών ΧΛΛ κυττάρων.

Σε σειρά 56 ασθενών με αμετάλλακτα γονίδια ανοσοσφαιρινών (Α-ΧΛΛ) που δεν είχαν λάβει θεραπεία μετρήθηκαν τα επίπεδα mRNA των TAp63 και BCL2 με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης πραγματικού χρόνου (RT-qPCR). Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση των επιπέδων mRNA του BCL2 με τα αντίστοιχα του TAp63 (spearman rho=0.31, p=0.01). Για να επιβεβαιώσουμε αυτή τη συσχέτιση, εφαρμόζοντας την τεχνική CRISPR/dCas9 δημιουργήσαμε μια σταθερή ΧΛΛ κυτταρική σειρά MEC1 η οποία υποεκφράζει την TAp63 με επαγόμενο τρόπο. Συγκεκριμένα, μετά τη χορήγηση δοξυκυκλίνης (dox), η κυτταρική σειρά Tet-on-dCas9-KRAB MEC1 εκφράζει την dCas9 συνδεδεμένη με τον καταστολέα της μεταγραφής KRAB. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε διαμόλυνση με δύο διαφορετικά μόρια RNA-οδηγούς (single guide RNAs: sgRNA1, sgRNA2) που στοχεύουν δύο διακριτές περιοχές του υποκινητή του ενδογενούς TAp63. Στην τελική κυτταρική σειρά που προέκυψε, μετά από 5 ημέρες χορήγησης δοξυκυκλίνης, αναλύθηκαν τα επίπεδα έκφρασης των TAp63 και BCL2 με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης πραγματικού χρόνου (RT-qPCR) και στις δύο καταστάσεις

(χορήγηση ή μη δοξουκυκλίνης). Παρατηρήθηκε μείωση στην έκφραση τόσο του *TAr63* (sgRNA1: FD=1.7, sgRNA2: FD=1.53) όσο και του *BCL2* (sgRNA1:FD=1.34, sgRNA2:FD=1.12) σε σχέση με την αντίστοιχη κυτταρική σειρά που είχε διαμολυνθεί με gRNA αλλά δεν είχε εκτεθεί σε δοξουκυκλίνη (κυτταρική σειρά ελέγχου). Έπειτα από τρεις ανεξάρτητες πειραματικές επαναλήψεις, στην κυτταρική σειρά Tet-on-dCas9-KRAB-sgRNA MEC1 διαπιστώθηκε ισχυρή συσχέτιση των επιπέδων mRNA των *TAr63* και *BCL2* ($\rho=0.97$, $p<0.001$). Αντίστοιχη συσχέτιση παρατηρήθηκε και σε πρωτεϊνικό επίπεδο ($\rho=0.94$, $p=0.01$) μεταξύ των *TAr63* και *BCL2* σε μια χαρακτηριστική περίπτωση ασθενούς ΧΛΛ ο οποίος εξέφραζε ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα *TAr63*, ύστερα από αποσιώπηση του γονιδίου *TP63* με παρεμβολή RNA (RNA interference, RNAi) για 3 διαφορετικά μόρια siRNA. Με αυτά τα δεδομένα, αξιολογήσαμε *ex vivo* την επίδραση του αναστολέα της *BCL2*, Venetoclax σε πρωτογενή κύτταρα ασθενών με ΧΛΛ που εξέφραζαν υψηλά (*TAr63*^{high}, $n=8$) και χαμηλά επίπεδα *TAr63* (*TAr63*^{low}, $n=6$). Με χρήση κυτταρομετρίας ροής υπολογίστηκε η κυτταρική βιωσιμότητα στις 24 και 48 ώρες μετά τη χορήγηση Venetoclax. Οι ασθενείς *TAr63*^{high} βρέθηκαν να εμφανίζουν μεγαλύτερη ανοχή στη χορήγηση Venetoclax καθώς η βιωσιμότητα των λευχαιμικών κυττάρων δε μειώθηκε σημαντικά συγκριτικά με τα αντίστοιχα δείγματα ελέγχου. Αντίθετα, στατιστικά σημαντική μείωση παρατηρήθηκε στις περιπτώσεις *TAr63*^{low} (24 ώρες: FD=3.63, $p=0.004$, 48 ώρες: FD=7.17, $p=0.005$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ, παρέχουμε ισχυρές ενδείξεις που ενισχύουν την αντι-αποπτωτική δράση της *TAr63* μέσω της αντι-αποπτωτικής πρωτεΐνης *BCL2* καθώς τα επίπεδα έκφρασης τους συσχετίζονται. Η *TAr63* αναδεικνύεται ως θετικός ρυθμιστής της *BCL2* στα κύτταρα της ΧΛΛ, μειώνοντας την ευαισθησία τους στο Venetoclax.

20 ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΩΝ ΣΤΑ ΓΟΝΙΔΙΑ *MYD88* ΚΑΙ *CXCR4* ΣΤΟ ΚΥΚΛΟΦΡΟΥΜΕΝΟ ΕΛΕΥΘΕΡΟ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟ DNA ΑΠΟ ΠΛΑΣΜΑ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ IgM ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΗ ΓΑΜΜΑΠΑΘΕΙΑ

Τ. Μπαγκρατούνη, Ι. Ντάνας-Σταθόπουλος, Μ. Γαβριατοπούλου, Ν. Μαυριάνου-Κουτσούκου, Χ.-Η. Λιάκου, Δ. Πατσέας, Ν. Κανέλλιας, Μ. Μίγκου, Δ. Ζιώγας, Ε. Ελευθεράκης-Παπαϊακώβου, Μ. Ρούσσου, Δ. Φωτίου, Ε. Τέρπος, Ε. Καστρίτης, Μ.-Α. Δημόπουλος

Θεραπευτική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Αθήνα, Ελλάδα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Ολική-γενωμική αλληλούχιση έχει εντοπίσει ορισμένες επαναλαμβανόμενες σωματικές μεταλλάξεις σε ασθενείς με Μακροσφαιριναιμία Waldenström(WM) και IgM MGUS. 76-100% των ασθενών με WM έχουν μονή μετάλλαξη σημείου στο γονίδιο *MYD88* (rs387907272), έχοντας ως αποτέλεσμα την αλλαγή αμινοξέως p.Leu265Pro (L265P). Επαναλαμβανόμενες σωματικές μεταλλάξεις έχουν επίσης βρεθεί στο *CXCR4* γονίδιο σε συχνότητα 30-40% των ασθενών με WM. Ανάλυση των κυκλοφορούμενων νουκλεϊκών οξέων προερχόμενων από καρκινικό όγκο, όπως κυκλοφορούμενο ελεύθερο κυττάρων καρκινικό DNA (circulating cell-free tumor DNA, cfDNA) επίσης γνωστό ως βιοψία υγρού έχει πρόσφατα ενσωματωθεί στη διάγνωση, πρόγνωση, παρακολούθηση της νόσου και στην έγκαιρη ανίχνευση της κλωνικής εξέλιξης ορισμένων διαφόρων ειδών συμπαγών καρκινών.

Ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι να ερευνηθεί ο ρόλος του cfDNA για τον χαρακτηρισμό μεταλλάξεων στα γονίδια *MYD88* and *CXCR4* σε ασθενείς με IgM μονοκλωνικές γαμμαπάθειες ως δείκτη για την αμεση παρακολούθηση της νόσου και επιλογή θεραπείας με βάση το μοριακό προφίλ που αντιστοιχεί σε κάθε ομάδα ασθενών.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Συνολικά 141 ασθενείς με IgM μονοκλωνικές γαμμαπάθειες και 10 άτομα-ελέγχου με μη-IgM μονοκλωνικές γαμμαπάθειες συμπεριλήφθηκαν σε αυτήν τη μελέτη. Περιφερικό αίμα (10-12mL) συλλέχθηκαν σε EDTA φιαλίδια και απομονώθηκε DNA (cfDNA). Παράλληλα, βιοψία μυελού συλλέχθηκε από τους ίδιους ασθενείς, όπου CD19 απομονώθηκαν με την χρήση μαγνητικών σφαιριδίων και επακόλουθη απομόνωση DNA (tdDNA). Τα tdDNA και cfDNA αναλύθηκαν για τις μεταλλάξεις L265P στο *MYD88* γονίδιο και μεταλλάξεις σε όλο το *CXCR4* γονίδιο. Η παρουσία της L265P μετάλλαξης ανιχνεύθηκε με την μέθοδο της εξιδικευμένης PCR ως προς το αλληλόμορφο (allele-specific PCR) καθώς και με Sanger DNA αλληλούχιση. Η παρουσία μεταλλάξεων στο *CXCR4* γονίδιο ανιχνεύθηκε με την μέθοδο Sanger DNA αλληλούχιση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Απο τους 141 ασθενείς, 106 ασθενείς είχαν συμπληρωτικά γενετικά δεδομένα και στα tDNA και στα cfDNA δείγματα για το MYD88 γονίδιο. Η μετάλλαξη MYD88L265P εντοπίστηκε σε 86 απο τους 106 ασθενείς (81%) και στο tDNA και στο cfDNA. Στους 4/106 (3%) ασθενείς η μετάλλαξη ανιχνεύθηκε μόνο στο tDNA και στους 16/106 (15%) είχαν τον MYD88WT γονότυπο και στα tDNA και στα cfDNA δείγματα. Συμπερασματικά, η συνολική συμφωνία (concordance) μεταξύ του tDNA και του cfDNA είναι 96% (102/106 ασθενείς). Η ανίχνευση μεταλλάξεων για το CXCR4 γονίδιο για τα ζεύγη tDNA και cfDNA ήταν εφικτή σε 107 απο τους 141 ασθενείς. Σε 14/107 ασθενείς (13%), οι ίδιες μεταλλάξεις ανιχνεύθηκαν στα ζεύγη δειγμάτων. Η γνωστή παθογενής μετάλλαξη S338X (rs104893626) ήταν παρούσα σε 3 ασθενείς και ζεύγη δειγμάτων tDNA και cfDNA. Οι 84/107 (78%) ασθενείς είχαν CXCR4^{WT} γονότυπο. Παρουσιάζει ενδιαφέρον το γεγονός πως βρέθηκαν μη αναφερθείσες επιβλαβείς μεταλλάξεις (L136Q, V82G, V54G) μόνο στο cfDNA 3 ασθενών και όχι στο tDNA, 1 μετάλλαξη (L50X) στο tDNA αλλά όχι στο cfDNA ενός ασθενή και 1 μετάλλαξη (P27T) και στο tDNA και στο cfDNA. Συμπερασματικά, η συνολική συμφωνία (concordance) μεταξύ του tDNA και του cfDNA είναι 91% (89/106 ασθενείς). Κανένα άτομο στην ομάδα ελέγχου δεν παρουσίασε μετάλλαξη στα 2 γονίδια.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Το cfDNA μπορεί να αποτελέσει ένα πολύτιμο ελάχιστο επεμβατικό και εύκολο προσβάσιμο βιολογικό εργαλείο, για τον εντοπισμό της παρουσίας μεταλλάξεων σε ασθενείς με IgM μονοκλωνικές γαμαπάθειες, αποφεύγοντας τις συχνές λήψεις μυελού.

21 ΔΕΥΤΕΡΕΣ ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ ΚΑΙ ΕΚΤΡΟΠΗ ΣΕ ΛΕΜΦΩΜΑ ΥΨΗΛΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ ΣΤΗΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΜΑΚΡΟΣΦΑΙΡΙΝΑΙΜΙΑ WALDENSTROM: ΑΝΑΛΥΣΗ 598 ΝΕΟΔΙΑΓΝΩΣΘΕΝΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΟΥ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥ ΜΥΕΛΩΜΑΤΟΣ

Μ. Γαβριατοπούλου¹, Ε. Καστρίτης¹, Ι. Ντάνας-Σταθόπουλος¹, Μ.Χ. Κυρτσώνη², Α. Συμεωνίδης³, Ε. Χατζηχαρίση⁴, Π. Ρεπούσης⁵, Ν. Γιαννακούλας⁶, Ε. Σπανουδάκης⁷, Σ. Δελημπαση⁸, Ε. Μιχαήλ⁹, Μ. Μιχαήλ¹⁰, Α. Βάσσου¹¹, Σ. Γιαννούλη¹², Μ. Ίσκακας¹³, Γ. Καϊάφα¹⁴, Π. Τσιριγώτης¹⁵, Α. Πουλή¹⁶, Ε. Βερβεσσού¹⁷, Δ. Χριστούλας¹⁸, Ε. Κατωδρύτου¹⁹, Ε. Τέρπος¹, Μ.-Α. Δημόπουλος¹

¹Θεραπευτική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γ.Ν. «Αλεξάνδρα», Αθήνα, ²Πρώτη Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γ.Ν. «Λαϊκό», Αθήνα, ³Παθολογική Κλινική, Αιματολογικό Τμήμα, Πανεπιστήμιο Πατρών, Ιατρική Σχολή, Πάτρα, ⁴Αιματολογική Κλινική, Νοσοκομείο «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη, ⁵Αιματολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Μεταξά», Πειραιάς, ⁶Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα, ⁷Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, Ιατρική Σχολή, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη, ⁸Αιματολογική Κλινική, Μονάδα Λεμφώματος και Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Γ.Ν. «Ευαγγελισμός», Αθήνα, ⁹Αιματολογική Κλινική, Γ.Ν. «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα, ¹⁰Αιματολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας, Λευκωσία, Κύπρος, ¹¹Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιατρικό Τμήμα Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα, ¹²Δεύτερη Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Αιματολογική Μονάδα, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γ.Ν. «Ιπποκράτειο», Αθήνα, ¹³Αιματολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη, ¹⁴Πρώτη Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη, ¹⁵Δεύτερη Παθολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Γ.Ν. «Αττικόν», Αθήνα, ¹⁶Αιματολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Άγιος Σάββας», Αθήνα, ¹⁷Νοσοκομείο «Ερρίκος Ντυνάν», Αθήνα, ¹⁸Αιματολογική Κλινική, 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας, Αθήνα, ¹⁹Αιματολογική Κλινική, Αντικαρκινικό Νοσοκομείο «Θεαγένειο», Θεσσαλονίκη

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η μακροσφαιριναιμία Waldenström (WM) είναι λέμφωμα χαμηλής κακοήθειας με μακρά κλινική πορεία. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η εμφάνιση δεύτερων πρωτοπαθών κακοηθειών και η μετατροπή του σε λέμφωμα υψηλής κακοήθειας, λόγω της επίπτωσης αυτών στην επιβίωση και την ποιότητα ζωής των ασθενών, αλλά της επιβάρυνσης στο σύστημα υγείας.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Η παρούσα μελέτη συμπεριέλαβε όλους τους ασθενείς με συμπτωματική WM που είναι καταγεγραμμένοι στην προοπτική βάση της Ελληνικής Ομάδας Μελέτης του Πολλαπλού Μυελώματος.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στην ανάλυση συμπεριελήφθησαν 598 συμπτωματικοί, νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με WM με διάμεση περίοδο παρακολούθησης 114 μήνες. Η διάμεση ηλικία ήταν 69 έτη και 47% έχουν πεθάνει. Η πρωταρχική θεραπεία ήταν βασισμένη στη ριτουξιμάμπη στο 65% των ασθενών, ενώ συμπεριελάμβανε αλκυλιούντα παράγοντα στο 78%, νουκλεοσιδικό ανάλογο στο 2% και ανθρακυκλίνη στο 4% των ασθενών. Σαράντα-έξι ασθενείς (7,7%) εμφάνισαν δεύτερη κακοήθεια που δαγνώσθηκε μετά την έναρξη θεραπείας για WM. Οι περισσότεροι συχνές κακοήθειες ήταν καρκίνος προστάτη (18%), στομάχου (6%), εντέρου (6%), πνεύμονα (6%), παγκρέατος (3%), δέρματος εκτός από μελάνωμα (3%), κεντρικού νευρικού συστήματος (6%) και οξεία μυελογενής λευχαιμία/μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (6%). Ο διάμεσος χρόνος από την έναρξη της θεραπείας για συμπτωματική WM έως τη διάγνωση της δεύτερης κακοήθειας ήταν 51 μήνες [IQR: 16-79 μήνες]. Ο λόγος επίπτωσης δεύτερης κακοήθειας ήταν 0,0095 ανά ανθρωπο-έτος και η αθροιστική επίπτωση ήταν 3,6% και 6,6% στα 5 και 10 έτη, αντίστοιχα, ενώ ο κίνδυνος θανάτου από κάθε αιτία ήταν 22,5% και 46%, αντίστοιχα. Ο λόγος επίπτωσης δεύτερης κακοήθειας είχε αυξητική τάση στους άνδρες [IR ratio (IRR): 0,5, $p=0,067$], ενώ δεν εμφάνιζε διαφορά με την ηλικία. Η χρήση της ριτουξιμάμπης ως αρχική θεραπεία δε συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο δεύτερης κακοήθειας. Η επίπτωση δεύτερων κακοηθειών δεν έχει μεταβληθεί σημαντικά μετά το 2000 συγκριτικά με παλιότερα. Επίσης παρατηρήθηκαν 19 (3,1%) περιπτώσεις εκτροπής σε λέμφωμα υψηλής κακοήθειας. Ο διάμεσος χρόνος από την έναρξη θεραπείας έως την κακοήθη μετατροπή ήταν 51 μήνες (IQR: 28-106). Ο λόγος επίπτωσης ήταν 0,005 ανά ανθρωπο-έτος και η αθροιστική επίπτωση ήταν 2,2% και 3,6% στα 5 και 10 έτη, αντίστοιχα. Η παρουσία αναιμίας στη διάγνωση συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο (IRR: 6,75, $p=0,02$), ενώ η χρήση της ριτουξιμάμπης στην πρώτη γραμμή θεραπείας μείωσε τον κίνδυνο εκτροπής (IRR: 0,36, $p=0,041$) σε λέμφωμα υψηλής κακοήθειας. Παρουσιάζει ενδιαφέρον το γεγονός ότι η επίπτωση της εκτροπής σε λέμφωμα υψηλής κακοήθειας μειώθηκε μετά το 2000 (IRR: 0,23, $p=0,0035$). Δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εκτροπής στους ασθενείς που έλαβαν αλκυλιούντες παράγοντες στην αρχική θεραπεία, ούτε σε αυτούς που έλαβαν νουκλεοσικά ανάλογα, παρόλο που αριθμός των τελευταίων ήταν περιορισμένος.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Συμπεραίνουμε ότι η επίπτωση δεύτερων πρωτοπαθών κακοηθειών σε ασθενείς με συμπτωματική νόσο WM είναι 7,7%, που αντιστοιχεί σε λόγο επίπτωσης περίπου 1 περιστατικό ανά 100 ασθενείς κάθε χρόνο. Εκτροπή σε λέμφωμα υψηλής κακοήθειας παρατηρήθηκε στο 3,1% των ασθενών, που αντιστοιχεί σε λόγο επίπτωσης 0,5 ανά 100 ασθενείς ανά έτος. Ο κίνδυνος ήταν υψηλότερος στους ασθενείς που εμφάνιζαν αναιμία κατά τη διάγνωση και έχει μειωθεί στους διαγνωσθέντες μετά το 2000. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην εκτεταμένη χρήση της ριτουξιμάμπης και τη μικρότερη χρήση αλκυλιούντων παραγόντων και νουκλεοσιδικών αναλόγων.

22 ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ: ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΟΥΣ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥΣ

Μ. Γερούση^{1,2}, Κ. Κώπτα¹, Ν. Σταυρογιάννη³, Α. Αναγνωστόπουλος³, Ι. Κοτσιανίδης², Σ. Ντούφα¹, Κ. Σταματοπούλου¹

¹Ινστιτούτο Εφαρμοσμένων Βιοεπιστημών, Εθνικό Κέντρο Έρευνας και Τεχνολογικής Ανάπτυξης, Θεσσαλονίκη, ²Τμήμα Ιατρικής Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης, ³Αιματολογική Κλινική και ΜΜΜΟ, ΓΝ «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

Η καλσιτριόλη, βιολογικά δραστική μορφή της βιταμίνης D, ρυθμίζει τη μεταγραφή γονιδίων-στόχων μέσω πρόσδεσης στον υποδοχέα της (vitamin D receptor, VDR), μεταγραφικό παράγοντα που ανήκει στην κατηγορία των πυρηνικών υποδοχέων (nuclear receptors). Πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες ανέδειξαν ότι η υψηλή συγκέντρωση βιταμίνης D σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας (ΧΛΛ) χωρίς να έχει δοθεί καμία βιολογική ερμηνεία για τη συγκεκριμένη παρατήρηση. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση του πιθανού παθοφυσιολογικού ρόλου

του VDR στη ΧΛΛ. Αρχικά μελετήσαμε την έκφραση του VDR σε γονιδιακό επίπεδο εφαρμόζοντας RT-qPCR σε 75 περιπτώσεις ΧΛΛ. Διαπιστώσαμε αυξημένη έκφραση (FD=3.2, $p<0.01$) σε ασθενείς με αμετάλλακτες ανοσοσφαιρίνες (Α-ΧΛΛ, $n=43$) σε σχέση με ασθενείς με μεταλλαγμένες ανοσοσφαιρίνες (Μ-ΧΛΛ, $n=32$). Συγκρίνοντας το σύνολο των περιπτώσεων ΧΛΛ με φυσιολογικά CD19⁺ Β λεμφοκύτταρα από αμυγδαλές υγιών δοτών ($n=24$) παρατηρήσαμε σημαντικά μειωμένη έκφραση του VDR στη ΧΛΛ (FD=3.05, $p<0.0001$). Στη συνέχεια, εξετάσαμε εάν το μικροπεριβάλλον των κυττάρων της ΧΛΛ επηρεάζει την έκφραση του VDR. Για το σκοπό αυτό, καλλιεργήσαμε επί 14 ώρες κύτταρα Α-ΧΛΛ ($n=8$) σε διαφορετικές συνθήκες διεγείροντας α) τον υποδοχέα BcR με αντί-IgM, β) τον υποδοχέα TLR9 με CpG και γ) τον υποδοχέα CD40 με CD40L και εφαρμόσαμε RT-qPCR. Και στις τρεις περιπτώσεις, η διέγερση είχε ως αποτέλεσμα στατιστικά σημαντική μείωση της έκφρασης του VDR σε σχέση με το αδιέγερτο control (FD=1.7, $p<0.01$, FD=2.9, $p<0.01$ και FD=2, $p<0.05$, αντιστοίχως). Ανάλυση της πρωτεϊνικής έκφρασης του VDR με κυτταρομετρία ροής έδειξε παρόμοια επίπεδα έκφρασης του υποδοχέα μεταξύ Α-ΧΛΛ ($n=9$) και Μ-ΧΛΛ ($n=7$) καθώς και μεταξύ ΧΛΛ ($n=18$) και φυσιολογικών CD19⁺ Β λεμφοκυττάρων ($n=6$). Τέλος, καλλιεργήσαμε κύτταρα Α-ΧΛΛ ($n=9$) και Μ-ΧΛΛ ($n=7$) με καλσιτριόλη καθώς και συνδυασμό αντί-IgM, CD40L και καλσιτριόλη επί 24 ώρες ώστε να ενεργοποιήσουμε το σύστημα καλσιτριόλη/VDR. Στη συνέχεια με κυτταρομετρία ροής μετρήσαμε την έκφραση του CYP24A1, του οποίου η έκφραση ρυθμίζεται από την ενεργοποίηση του VDR με καλσιτριόλη στα πλαίσια ενός κλασικού συστήματος ελέγχου αρνητικής ανάδρασης. Διαπιστώσαμε ότι η προσθήκη καλσιτριόλης στην καλλιέργεια αυξάνει το ποσοστό των CYP24A1⁺ ΧΛΛ κυττάρων σε σχέση με τα αδιέγερτα κύτταρα τόσο στην Α-ΧΛΛ (FD=5.1, $p<0.01$) όσο και στη Μ-ΧΛΛ (FD=2.4, $p<0.05$). Η συνδιέγερση με αντί-IgM, CD40L και καλσιτριόλη επίσης προκάλεσε επαγωγή έκφρασης του CYP24A1 στην Α-ΧΛΛ (FD=4.4, $p<0.01$) και στη Μ-ΧΛΛ (FD=2.1, $p<0.05$), σε μικρότερο όμως βαθμό. Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στο ποσοστό VDR⁺ ΧΛΛ κυττάρων ως επακόλουθο των διεγέρσεων. Συμπερασματικά, στην παρούσα μελέτη επισημαίνουμε τη χαμηλή έκφραση VDR στα νεοπλασματικά λεμφοκύτταρα της ΧΛΛ σε σύγκριση με τα φυσιολογικά Β λεμφοκύτταρα, η οποία μειώνεται περαιτέρω έπειτα από καλλιέργεια των κυττάρων σε συνθήκες που προσομοιάζουν το λευχαιμικό μικροπεριβάλλον, γεγονός που υποδεικνύει ότι το μικροπεριβάλλον ανταγωνίζεται την έκφραση του VDR. Ωστόσο, προσθήκη καλσιτριόλης στην καλλιέργεια ενεργοποιεί το VDR ως μεταγραφικό παράγοντα, όπως αποδεικνύει η επαγωγή του CYP24A1. Αυτό υποδηλώνει ότι ο VDR είναι λειτουργικός στα κύτταρα της ΧΛΛ και μπορεί να επάγει την έκφραση γονιδίων-στόχων με αντινεοπλασματική δράση.

23 ΔΙΑΚΡΙΤΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΜΕΘΥΛΙΩΣΗΣ ΤΟΥ DNA ΣΤΙΣ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΕΣ ΥΠΟΜΑΔΕΣ ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ: Η ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΤΡΙΣΩΜΙΑΣ 12

Μ. Τσαγιπούλου^{1,2}, Ν. Παπακωνσταντίνου¹, Μ. Duran-Ferrer³, V. Chaparrieta³, Θ. Μωυσιάδης¹, Φ. Ψωμόπουλος¹, Π. Κόλλια², Ε. Campo³, J.I. Martin-Subero³, Κ. Σταματόπουλος¹

¹Ινστιτούτο Εφαρμοσμένων Βιοεπιστημών, Εθνικό Κέντρο Έρευνας και Τεχνολογικής Ανάπτυξης, Θεσσαλονίκη, ²Τμήμα Βιολογίας, ΕΚΠΑ, Αθήνα, ³Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

Στη μεγάλη πλειονότητα (>80%) οι ασθενείς με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ) φέρουν χρωμοσωμικές αλλοιώσεις οι οποίες εμπλέκονται στην παθογένεση της νόσου εφόσον έχουν ισχυρό αντίκτυπο στην κλινική πορεία και την έκβαση των ασθενών. Παραμένει άγνωστο εάν οι συγκεκριμένες γενετικές αλλαγές σχετίζονται και με ιδιαίτερα επιγενετικά πρότυπα.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση των επιγενετικών προτύπων σε περιπτώσεις που φέρουν συχνές κυτταρογενετικές βλάβες στη ΧΛΛ: (i) έλλειψη στο χρωμόσωμα 11q [del(11q), $n=29$: 3 με μεταλλαγμένα γονίδια ανοσοσφαιρινών (Μ-ΧΛΛ)|26 με αμετάλλακτα γονίδια ανοσοσφαιρινών (Α-ΧΛΛ)], (ii) έλλειψη στο χρωμόσωμα 13q [del(13q), $n=181$: 131 Μ-ΧΛΛ|50 Α-ΧΛΛ], (iii) τρισωμία 12 [tris12, $n=45$: 17 Μ-ΧΛΛ|28 Α-ΧΛΛ]. Επίσης, αναζητήθηκαν πιθανές συσχετίσεις μεταξύ των επιγενετικών προτύπων με τα ιδιαίτερα κλινικοβιολογικά χαρακτηριστικά της κάθε υποομάδας. Η ανάλυση των επιπέδων μεθυλίωσης του DNA (DNAm) πραγματοποιήθηκε σε 485.577 θέσεις CpG

του γονιδιώματος χρησιμοποιώντας μικροσυστοιχίες DNA (Infinium HumanMethylation 450 BeadChip array, Illumina). Συνολικά αναλύθηκαν 255 περιπτώσεις ΧΛΛ, 5 δείγματα από Β λεμφοκύτταρα μνήμης και 5 από παρθένα Β λεμφοκύτταρα υγιών δωτών. Επίσης, χρησιμοποιήθηκαν διαθέσιμα δεδομένα από: (i) μικροσυστοιχίες έκφρασης γονιδίων (69/255), (ii) ChIP-seq έναντι του αντισώματος H3K27ac (21/255), (iii) ATAC-seq (20/255) (Beekman et al. 2018).

Με τη χρήση μη επιβλεπόμενων μεθόδων (principal component analysis, PCA), παρατηρήθηκε ότι σε σύγκριση με τις υπόλοιπες κυτταρογενετικές ομάδες οι περιπτώσεις με tris12 παρουσίαζαν διακριτή επιγενετική υπογραφή, ανεξάρτητη από το μεταλλακτικό φορτίο των γονιδίων των ανοσοσφαιρινών. Ακολούθησε διαφορική ανάλυση της DNAm (ΔAM) ($db=|0.4|$, $FDR<0.01$) κάθε κυτταρογενετικού δείκτη σε σύγκριση με τα φυσιολογικά Β λεμφοκύτταρα. Βρέθηκαν 5409 διαφορικά μεθυλιωμένα CpG (ΔMCpG) στις περιπτώσεις del(11q), 4497 στις περιπτώσεις tris12 και 3412 στις περιπτώσεις del(13q), που σε μεγάλο βαθμό αντικατοπτρίζουν μια γενική επιγενετική υπογραφή της ΧΛΛ, εφόσον οι 2886 ΔMCpG ήταν κοινές και στις 3 συγκρίσεις. Επιπλέον, τα 685/4497 CpGs που βρέθηκαν να είναι μοναδικά για την tris12 ήταν ικανά να την διακρίνουν από τα φυσιολογικά Β λεμφοκύτταρα και από τις non-tris12 ΧΛΛ. Οι περιπτώσεις που έφεραν del(11q) εμφάνιζαν μεγαλύτερο αριθμό ΔMCpG σε σύγκριση με τα φυσιολογικά Β λεμφοκύτταρα (επιγενετικό φορτίο) έναντι όλων των άλλων υποομάδων [del(13q): $p=1.582e-06$, tris12: $p=0.0005$]. Η ΔAM για κάθε κυτταρογενετική ομάδα ξεχωριστά έναντι όλων των άλλων περιπτώσεων ΧΛΛ αποκάλυψε σημαντικές αλλαγές για την tris12 (285 ΔMCpG vs non-tris12 ΧΛΛ, 646 ΔMCpG vs non-tris12 A-ΧΛΛ) ($db=|0.25|$, $FDR<0.05$). Η αναζήτηση ενδείξεων για τον πιθανό λειτουργικό ρόλο των 646 ΔMCpG πραγματοποιήθηκε με συσχέτιση των επιπέδων μεθυλίωσης με τα επίπεδα έκφρασης των γονιδίων και την επικάλυψη των θέσεων CpG με τις περιοχές ενεργών ενισχυτών (ChIP-seq-H3K27ac) και ανοιχτής χρωματίνης (ATAC-seq). Η ανάλυση ανέδειξε χαμηλή συσχέτιση της DNAm με την έκφραση (3.6%), εύρημα που συνάδει με τη βιβλιογραφία (Kulis et al. 2012), αλλά μεγάλη επικάλυψη με ενεργούς ενισχυτές (40.7%) και περιοχές ανοιχτής χρωματίνης (32.3%). Επίσης, προέκυψαν σημαντικές ενδείξεις για τα γονίδια *TFDP1* και *XBP1* τα οποία παρουσίασαν διαφορικά πρότυπα μεθυλίωσης (2 CpGs/γονίδιο) και έκφρασης, σε περιοχή ανοιχτής χρωματίνης που συνδέεται με ενεργό ενισχυτή.

Συμπερασματικά, αναδεικνύονται διακριτά πρότυπα μεθυλίωσης DNA στις περιπτώσεις tris12, υπογραμμίζοντας περαιτέρω το ιδιαίτερο βιολογικό υπόβαθρο αυτής της υποομάδας. Η συσχέτιση του del(11q) με το επιγενετικό φορτίο υποδηλώνει τη δυνατότητα χρήσης του τελευταίου ως δείκτη δυσμενούς πρόγνωσης.

24 ΝΕΦΡΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΚΑΡΦΙΛΖΟΜΙΜΠΗ: ΑΝΑΛΥΣΗ 114 ΑΣΘΕΝΩΝ ΑΠΟ ΕΝΑ ΚΕΝΤΡΟ ΑΝΑΦΟΡΑΣ

Ε. Καστρίτης¹, Μ. Μήγκου¹, Μ. Ρούσσου¹, Χ. Γακιοπούλου², Ε. Ψημένου¹, Μ. Γαβριατοπούλου¹, Ν. Κανέλλιας¹, Ι. Διαλούπη¹, Δ. Χ. Ζιώγας¹, Ε. Ελευθεράκης-Παπαϊακώβου¹, Δ. Φωτίου¹, Α.-Μ. Παπανώτα¹, Σ. Γιαννούλη³, Α. Πουλή⁴, Ζ. Καρτάσης⁵, Χ. Δελαβίνια¹, Κ. Ευσταθίου¹, Ι. Τατούλη¹, Φ. Μίχας¹, Σ. Κοντογιάννης¹, Ε. Τέρπος¹, Μ.-Α. Δημόπουλος¹

¹Θεραπευτική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Αθήνα, ²Α' Τμήμα Παθολογικής Ανατομικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Αθήνα, ³Β' Παθολογική Κλινική, Αιματολογικό Τμήμα, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Αθήνα, ⁴Αιματολογική Κλινική Νοσοκομείου «Άγιος Σάββας», Αθήνα, ⁵Γενικό Νοσοκομείο Χαλκίδας, Χαλκίδα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η καρφιλζομίμη είναι ένας μη-αντιστρεπτός αναστολέας του πρωτεασώματος που έχει σχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής τοξικότητας, αλλά η νεφρική τοξικότητα της είναι λιγότερο καλά μελετημένη. Σκοπός της μελέτης η εκτίμηση της νεφροτοξικότητας σε ασθενείς με πολλαπλούν μύελωμα (ΠΜ) που έλαβαν καρφιλζομίμη.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Μελετήσαμε 114 ασθενείς που έλαβαν καρφιλζομίμη σχετικά με τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά τη διάγνωση, τις συννοσηρότητες των ασθενών, της κατάσταση του ΠΜ, το είδος της πρωτεϊνουρίας, το επίπεδο των ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων στον ορό (sFLC) και της κρεατινίνης, σε σχέση με την εμφάνιση νεφρικών επιπλοκών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η διάμεση ηλικία ήταν 70 έτη και το 60,5% ήταν άνδρες. Οι διάμεσες προηγούμενες θεραπείες ήταν 2: 78% είχαν λάβει βορτεζομίμητη, 73% ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες, 27% ανθρακυκλίνες και 46,5% αυτόλογη μεταμόσχευση. Η δόση της καρφιλοζομίμητης ήταν 20/27 mg/m² στο 30%, 20/36 mg/m² στο 11% και 20/56 mg/m² στο 59%: 75% έλαβαν Kd, 14% KRd και 11% άλλους συνδυασμούς. Η διάμεση παρακολούθηση ήταν 27 μήνες, η διάμεση διάρκεια θεραπείας 5,5 μήνες. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, 19 (17%) ασθενείς εμφάνισαν νεφρικές επιπλοκές, μη σχετιζόμενες με το ΠΜ: 6 (5%) εμφάνισαν θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (TMA), 7 (6%) αλβουμινουρία > 1gr/24h και 6 (5%) οξεία νεφρική βλάβη τουλάχιστον βαθμού 3. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εμφάνιση νεφρικών επιπλοκών ήταν 62 μέρες και η καρφιλοζομίμητη διεκόπη σε 15/19 ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος από την έναρξη της καρφιλοζομίμητης έως την εμφάνιση TMA ήταν 3 μήνες. Την στιγμή της διάγνωσης, ο διάμεσος αριθμός αιμοπεταλίων ήταν 20x10⁹/L, η διάμεση τιμή αιμοσφαιρίνης ήταν 8 gr/dl, η διάμεση τιμή LDH ήταν 449 IU/L και η διάμεση τιμή του ποσοστού σχιστοκυττάρων ήταν 2,5%. Όλοι υποβλήθηκαν σε πλάσμαφαίρεση: στους 5 η νεφρική λειτουργία και τα αιμοπετάλια αποκαταστάθηκαν. Σε δύο ασθενείς που μετρήθηκε ADAMTS13, δεν βρέθηκε ανεπάρκεια του παράγοντα. Κανένας ασθενής δεν έλαβε ξανά καρφιλοζομίμητη. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εμφάνιση πρωτεϊνουρίας > 1 gr/24h ήταν 6 μήνες, η διάμεση τιμή της πρωτεϊνουρίας ήταν 3,7 gr/24h και σε όλες τις περιπτώσεις >90% της πρωτεΐνης των ούρων ήταν αλβουμίνη. Η διάμεση τιμή eGFR ήταν 53 ml/min/1,73m². Στους ασθενείς η νόσος ήταν σε ύφεση. Μετά τη διακοπή της καρφιλοζομίμητης η πρωτεϊνουρία μειώθηκε σε 2/7 ασθενείς και σε έναν επαναχορηγήθηκε σε μειωμένη δόση. Έξι ασθενείς υποβλήθηκαν σε βιοψία νεφρού: κανείς δεν παρουσίαζε εναπόθεση ανοσοσφαιρινών. Το πιο συχνό εύρημα ήταν ένα πρότυπο εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης (FSGS), ενώ ταυτόχρονα παρατηρήθηκε και ένα πρότυπο TMA με μικροθρόμβους ινικής ενδοσπειραματικά ή/και στα αρτηριόλια ή/και εκφύλιση του τοιχώματος των αρτηριών αρτηριολίων ή/και επαναδιπλασιασμός των βασικών μεμβρανών του σπειράματος με οίδημα των ενδοθηλιακών κυττάρων. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της δόσης της καρφιλοζομίμητης και των νεφρικών επιπλοκών, ή της πρωτεϊνουρίας με τα επίπεδα των sFLC, τον τύπο του μυελώματος, την ηλικία, το προηγούμενο ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ή υπέρτασης ή του eGFR.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Οι νεφρικές επιπλοκές κατά την θεραπεία με καρφιλοζομίμητη είναι κοινές και εκδηλώνονται κυρίως νωρίς στη διάρκεια της αγωγής. Η επίδραση της καρφιλοζομίμητης στο νεφρικό επιθήλιο μπορεί να σχετίζεται με την παθογένεση αυτών των επιπλοκών.

25 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΒΑΣΗ ΤΩΝ ΠΟΛΥ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΩΝ ΥΠΟΤΡΟΠΩΝ (ΠΚΥ) ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΠΑΡΕΛΕΥΣΗ ≥5 ΕΤΩΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΡΧΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ HODGKIN (HL) ΜΕ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ± ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ (ΧΜΘ±ΑΚΘ): ΣΥΝΕΡΓΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΑΠΟ ΔΥΟ ΚΕΝΤΡΑ ΑΝΑΦΟΡΑΣ

Θ.Π. Βασιλακόπουλος^{*1}, Α. Λιάσκα^{*1}, G. Rizzuto², M. Αγγελοπούλου¹, M.N. Δημοπούλου¹, Α. Mussetti², M.Π. Σιακαντάρη¹, Ι. Ασημακόπουλος¹, M. Αραπάκη¹, Β. Κομνηνάκα¹, M-X. Κυρτσώνη¹, Π. Κορκο-λοπούλου³, Α. Cabras⁴, Γ. Ρασιδάκης³, Ξ. Γιακουμή⁷, Σ. Σαχανάς⁷, Κ. Πετέβη¹, Α. Κανελλόπουλος¹, Γ. Γκαϊνάρου¹, Β. Τελώνης¹, Η. Κωνσταντίνου¹, Θ. Γιάννικος¹, Φ. Τριανταφύλλου¹, Μ. Ευσταθοπούλου, Γ. Δρύλλης¹, Α. Ζάννου¹, Η. Πέσσαχ¹, Μ. Δήμου⁵, Π. Τσαφταρίδης¹, Ε. Πλατά¹, Ε. Βαριάμη⁶, Π. Παναγιωτίδης⁵, P. Corradini², Κ. Κωνσταντόπουλος¹, Γ.Α. Πάγκαλης⁷, S.Viviani²

**Ίση συμμετοχή, ¹Αιματολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκόν», Αθήνα, ²Department of Hematology, Istituto Nazionale dei Tumori, Μιλάνο, Ιταλία, ³Α' Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκόν», Αθήνα, ⁴Department of Diagnostic Pathology and Laboratory Medicine, Istituto Nazionale dei Tumori, Μιλάνο, Ιταλία, ⁵Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ⁶Α' Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκόν», Αθήνα, ⁷Αιματολογική Κλινική, Ιατρικό Κέντρο Ψυχικού, Αθήνα*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Παρ' ότι το HL συχνά λογίζεται ιαθέν μετά από 5ετή ύφεση, η εμφάνιση ΠΚΥ αποτελεί σχετικά σπάνιο αλλά όχι αμελητέο σύμβαμα. Οι ΠΚΥ αποτελούν μια ιδιαίτερη οντότητα με εν πολλοίς άγνωστα χαρακτηριστικά. Η διόλου ευκαταφρόνητη επίπτωσή τους και οι ενδεχόμενοι προγνωστικοί παράγοντες ανάπτυξης τους, έχουν πρόσφατα καταδειχθεί τόσο από τη δική μας ομάδα όσο και από

το German Hodgkin Study Group. Ωστόσο, δεν υπάρχουν μελέτες στη βιβλιογραφία που να εστιάζουν στην αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών παρεμβάσεων και την πρόβλεψη της έκβασης των υποτροπών αυτών.

ΣΚΟΠΟΣ: Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών στρατηγικών σε ασθενείς με ΠΚΥ καθώς και ο προσδιορισμός προγνωστικών παραγόντων για την έκβασή τους.

ΥΛΙΚΑ/ΜΕΘΟΔΟΣ: Πρόκειται για αναδρομική μελέτη ασθενών με HL από 2 κέντρα αναφοράς της Ελλάδας και της Βόρειας Ιταλίας, που υποτροπιάσαν μετά την παρέλευση ≥ 5 ετών από την έναρξη της αρχικής αντιμετώπισης με ΧΜΘ±ΑΚΘ. Τα καταληκτικά σημεία της στατιστικής ανάλυσης ήταν η επιβίωση ελεύθερη δεύτερης εξέλιξης της νόσου (freedom from second progression – FF2P) και η συνολική επιβίωση μετά την υποτροπή (overall survival after failure – O2S).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Εντοπίστηκαν συνολικά 87 ασθενείς. Στο 21% των ασθενών η υποτροπή συνέβη >15 έτη από την αρχική διάγνωση, 64% ήταν άρρενες και 16% ήταν ≥ 65 ετών. Στο 28% των περιπτώσεων ο ΧΜΘ συνδυασμός διάσωσης ήταν όμοιος με αυτόν που είχε χορηγηθεί αρχικά, ενώ 5 ασθενείς (6%) έλαβαν μόνο ΑΚΘ. Μεγαθεραπεία με αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (ΑΜΑΑΚ) χορηγήθηκε στο 22% των ασθενών. Η 5-ετής και 10-ετής FF2P ήταν 56% και 51% αντίστοιχα, ενώ η 10-ετής O2S ήταν 56%. Από τους 32 θανάτους που καταγράφηκαν, 19 σχετιζόνταν με την νόσο ενώ 13 αποδόθηκαν σε δευτεροπαθείς κακοήθειες (n=9) και άσχετα αίτια (n=4). Η χρήση του ίδιου σχήματος ΧΜΘ ως διάσωσης σε επιλεγμένους ασθενείς δεν επηρέασε σημαντικά την FF2P και την O2S; 4/5 ασθενείς που έλαβαν μόνο ΑΚΘ διάσωσης πέτυχαν μακροχρόνια ύφεση. Παρ' ότι παρατηρήθηκε σαφής αριθμητική διαφορά ως προς την 5-ετή FF2P στους ασθενείς <65 ετών που υποβλήθηκαν σε ΑΜΑΑΚ (88% έναντι 55%), αυτή δεν ήταν στατιστικώς σημαντική (p=0.42), ενώ αργότερα, η διαφορά της 10-ετούς FF2P ήταν μόνο 59% έναντι 55%. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση μόνο η αναιμία στην υποτροπή αναδείχθηκε ως προγνωστικός παράγοντας για την FF2P. Η αναιμία και η ηλικία ≥ 65 ετών στην υποτροπή ήταν ανεξάρτητοι δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες για την O2S. Παρόλα αυτά, η παρουσία Β-συμπτωμάτων στην υποτροπή και η υποτροπή σε >15 έτη ήταν οριακής σημασία στην μονοπαραγοντική ανάλυση, εύρημα που χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Η μελέτη μας αποτελεί την πρώτη στη βιβλιογραφία που επιχειρεί να εξετάσει την έκβαση των ΠΚΥ μετά την αρχική αντιμετώπιση με ΧΜΘ±ΑΚΘ. Η πρόγνωση των υποτροπών αυτών δε φαίνεται ιδιαίτερα ευνοϊκή, αν και πρέπει να ληφθεί υπ'όψιν το γεγονός ότι αρκετοί ασθενείς είναι ηλικιωμένοι κατά το χρόνο της ΠΚΥ, ενώ ένα σημαντικό ποσοστό καταλήγει λόγω δευτεροπαθών κακοηθειών ή άσχετων αιτίων. Η θεραπευτική προσέγγιση είναι ανομοιογενής και η ΑΜΑΑΚ δεν εντάσσεται συχνά στις επιλογές αντιμετώπισης. Η προχωρημένη ηλικία και η αναιμία στην υποτροπή αποτέλεσαν τους πιο σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες στη μελέτη μας.

26 Η ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ ΑΣΚΕΙ *IN VIVO* ΚΑΡΔΙΟΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΕΝΑΝΤΙ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΠΟΥ ΕΠΑΓΕΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΑΡΦΙΛΖΟΜΙΜΠΗ

Γ. Κρεμασιώτης¹, Π. Εφεντάκης¹, Α. Βαρελά², Κ.Χ. Δάβος², Μ. Τσουμάνη¹, Μ. Χατζηστεφάνου¹, Ε. Δ. Παπανάννου³, Ι.Π. Τρουγκάκος³, Ε. Καστρίτης⁴, Ζ. Κανάκης², Ε.Κ. Ηλιοδρομίτης⁵, Α. Κλινάκης², Μ-Α. Δημόπουλος⁴, Ι. Ανδρεάδου¹, Ε. Τέρπος⁴

¹Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ, Αθήνα, ²Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών, Αθήνα, ³Εργαστήριο Βιολογίας Κυττάρου και Βιοφυσικής, Τμήμα Βιολογίας, ΕΚΠΑ, Αθήνα ⁴Θεραπευτική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Αθήνα, ⁵Β' Καρδιολογική Κλινική, Αττικό Νοσοκομείο Αθηνών, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η καρφιλιζομίμη (Carfilzomib, Cfz) βελτιώνει σημαντικά την επιβίωση των ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα. Παράλληλα, έχει συσχετιστεί με αυξημένη επίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας, οδηγώντας σε διακοπή της θεραπείας. Σκοπός της μελέτης ήταν 1) η καθιέρωση ενός *in vivo* μοντέλου επαγόμενης από Cfz καρδιοτοξικότητας, 2) η διερεύνηση του μοριακού μηχανισμού και η αναγνώριση φαρμακολογικών στόχων και 3) βάσει των προκαταρκτικών αποτελεσμάτων, η διερεύνηση της πιθανής προστατευτικής δράσης της μετφορμίνης (Metformin, Met).

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Μύες τυχαιοποιήθηκαν στα ακόλουθα πρωτόκολλα: Οξύ (6 ημερών): Control (n=7), Cfz (n=8)· Υποχρόνιο (14 ημερών): Control (n=5), Cfz (n=8)· Φαρμακολογική παρέμβαση (6 ημερών): Control (n=8), Cfz (n=8), Cfz+Met (n=8), Met (n=4). Η Cfz (8 mg/kg, ip) χορηγήθηκε κάθε 48 ώρες και η Met (140 mg/kg, po) κάθε 24 ώρες. Στο πρωτόκολλο συγχορήγησης Met καταγράφηκαν τα επίπεδα γλυκόζης. Οι μύες υποβλήθηκαν σε υπερηχογραφική αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας και έγινε λήψη δείγματος αίματος και μυοκαρδιακού ιστού για ιστολογική αξιολόγηση, μελέτη της ενεργότητας πρωτεασώματος και της PP2A φωσφατάσης και του μοριακού μηχανισμού εστιάζοντας στον άξονα PI3K/Akt/eNOS και την AMPKα-mTOR-μεσολαβούμενη αυτοφαγία.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η οξεία χορήγηση Cfz εμφάνισε σημαντική μείωση του κλάσματος συστολικής βράχυνσης (fractional shortening, FS%) έναντι της ομάδας Control ($p<0.001$) σε συνδυασμό με μείωση του πάχους του οπίσθιου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας ($p<0.01$). Η υποχρόνια χορήγηση οδήγησε σε ήπια διάταση της αριστερής κοιλίας ($p<0.01$) και οριακή μείωση του FS% ($p<0.05$). Κανένα από τα παραπάνω πρωτόκολλα δεν παρουσίασε μείζονες ιστολογικές βλάβες. Ο μοριακός μηχανισμός μελετήθηκε στο οξύ πρωτόκολλο, το οποίο εμφάνισε μειωμένη μυοκαρδιακή συσταλτικότητα. Η Cfz προκάλεσε σημαντική αναστολή του πρωτεασώματος στο μυοκάρδιο ($p<0.05$) και στα μονοπύρρηνα κύτταρα ($p<0.001$). Η Cfz, ανεξαρτήτως της έκφρασης της PTEN, οδήγησε σε μειωμένη φωσφορυλίωση των PI3K ($p<0.05$), Akt ($p<0.001$) και eNOS ($p<0.001$), και αύξηση της έκφρασης της iNOS ($p<0.01$). Η Cfz μείωσε την φωσφορυλίωση της AMPKα ($p<0.001$) και του Raptor ($p<0.05$) οδηγώντας σε αναστολή της αυτοφαγίας, όπως υποδεικνύεται από τη μειωμένη έκφραση του LC3-II ($p<0.01$), χωρίς να επηρεάζει τη φωσφορυλίωση του mTOR ή την έκφραση της Beclin 1. Η συγχορήγηση της Met οδήγησε σε διατήρηση του FS% ($p<0.05$ vs. Cfz), χωρίς να ασκεί υπογλυκαιμική δράση ή να επηρεάσει την επαγόμενη από Cfz αναστολή του πρωτεασώματος. Η ιστολογική αξιολόγηση εμφάνισε ήπια αγγειακή συμφόρηση στις ομάδες Cfz+Met και Met ($p<0.05$), αποτελώντας μη ειδικό εύρημα το οποίο δεν σχετίζεται με αιμορραγία ή αγγειακή απόφραξη. Σε μοριακό επίπεδο, η συγχορήγηση Met οδήγησε σε αύξηση της φωσφορυλίωσης των Akt ($p<0.01$), AMPKα ($p<0.05$) και Raptor ($p<0.001$) καθώς και της έκφρασης της LC3-II ($p<0.05$) έναντι της ομάδας Cfz. Η Cfz οδηγεί σε απενεργοποίηση των Akt και AMPKα μέσω ενεργοποίησης της PP2A φωσφατάσης ($p<0.05$), χωρίς να επηρεάζει την έκφρασή της – η Met δεν επηρέασε την ενεργότητα της PP2A.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η Cfz επάγει οξεία καρδιοτοξικότητα *in vivo* μέσω ενεργοποίησης της PP2A φωσφατάσης, οδηγώντας σε απενεργοποίηση των AMPKα-mTOR και PI3K/Akt/eNOS μονοπατιών – σε συνδυασμό με διαταραχή της ομοιόστασης του NO.

Η Met, μέσω ενεργοποίησης της AMPKα-mTOR-μεσολαβούμενης αυτοφαγίας, διατηρεί την καρδιακή λειτουργία και προτείνεται ως υποσχόμενη φαρμακολογική παρέμβαση. Η χορήγηση Met δεν επανέφερε την ομοιόσταση του NO, μηχανισμός ο οποίος χρίζει περαιτέρω διερεύνησης.

27 ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΑΠΟΛΥΤΟΥ ΑΡΙΘΜΟΥ ΤΩΝ Β-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΛΩΝΙΚΗ Β-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ ΤΥΠΟΥ ΟΡΙΑΚΗΣ ΖΩΝΗΣ (CBL-MZ)

Χ. Καλπαδάκη¹, Γ.Α. Πάγκαλης², Η. Κωνσταντίνου³, Θ.Π. Βασιλακόπουλος³, Β. Τελώνης, Σ. Σαχανάς², Π. Τσιρκινίδης², Μ. Μοσχογιάννη², Ξ. Γιακουμή², Μ.Π. Σιακαντάρη³, Π. Τσαφταρίδης³, Θ. Ηλιάκης³, Μ. Μπεφάνη³, Μ. Δημοπούλου³, Ι. Ασημακόπουλος³, Α. Δημητρακοπούλου⁵, Γ. Μπούτσικας³, Π. Κορκολοπούλου⁶, Φ. Κοντοπίδου⁷, Ε. Κουλιέρης², Χ. Ποντίκογλου¹, Μ. Ξημέρη¹, Μ. Ψυλάκη¹, Μ. Ρουμελιώτη⁴, Δ. Ροντογιάννη⁸, Δ. Κούμπη⁹, Ε.Α. Παπαδάκη¹, Π. Παναγιωτίδης⁴, Μ.Κ. Αγγελοπούλου³

¹Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο, Κρήτη, ²Αιματολογική Κλινική, Ιατρικό Αθηνών - Ψυχικού, Αθήνα, ³Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο «Λαϊκό», Αθήνα, ⁴Α' Προπαιδευτική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο «Λαϊκό», Αθήνα, ⁵Ανοσολογικό Εργαστήριο, Γενικό Νοσοκομείο «Λαϊκό», Αθήνα, ⁶Α' Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γουδί, Αθήνα, ⁷Β' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο», Αθήνα, ⁸Παθολογοανατομικό Εργαστήριο Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός», Αθήνα, ⁹Τμήμα Γενετικής, Εργαστήριο Κυτταρογενετικής Αιματολογικών Νεοπλασιών, Βιοϊατρική, Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η ακριβής κατάταξη των ασθενών με CD5- κλωνική Β-λεμφοκυττάρωση (CD5-MBL), γνωστή και ως CBL-MZ, δεν έχει ακόμα καθοριστεί. Κατ' αναλογία με την κλωνική Β-λεμφοκυττάρωση τύπου χρόνιας λεμφογενούς λευχαιμίας (CLL-like MBL) σύμφωνα με τον WHO, προτείνονται 3 κατηγορίες CD5-MBL: Α. χαμηλού αριθμού CD5-MBL (MBL≤500/μL), Β. υψηλού αριθμού CD5-MBL (MBL>500/μL αλλά ≤5000/μL) και Γ. επίσημη CD5- Β λεμφοκυττάρωση (MBL>5000/μL).

ΣΚΟΠΟΣ: Η επαλήθευση της σημασίας της προσφάτως προταθείσας κατάταξης της CD5-MBL σύμφωνα με τον WHO στην κλινική πράξη.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Μελετήθηκαν τα χαρακτηριστικά και η έκβαση 95 διαδοχικών ασθενών με CD5-MBL που κατετάγησαν στις 3 προαναφερθείσες κατηγορίες.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από τους 95 ασθενείς, 3, 59 και 33 ενέπιπταν στις κατηγορίες Α, Β και Γ, αντιστοίχως. Οι 3 κατηγορίες δεν διέφεραν αναφορικά με την ηλικία, το φύλο, την μορφολογία των λεμφοκυττάρων, την ύπαρξη της μετάλλαξης MYD-88L265P, τα επίπεδα της LDH, της β2-μικροσφαιρίνης, την έκφραση των αντιγόνων CD23, CD20, CD38, CD103, CD25 και FMC-7. Οι 3 κατηγορίες Α, Β και Γ διέφεραν στις εξής παραμέτρους: κατάσταση φυσικής ικανότητας (p=0.06) [0/3, 4/58, 9/33, κατάσταση ικανότητας >0], έκφραση του CD11c (p=0.002) [0/3, 19/58, 21/31], διάμεσο % διήθησης μυελού των οστών (p=0.046) [35%, 25%, 38%], διάμεσος απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων (p=0.017) [3100/μL, 4200/μL, 4900/μL]. Η διάμεση παρακολούθηση των ασθενών ήταν 42,32 μήνες (1.15-223.11). Αναφορικά με την θεραπεία και την έκβαση, οι 3 κατηγορίες δεν διέφεραν σημαντικά στην συνολική επιβίωση (ΣΕ) [10-ετής ΣΕ: 100%, 92%, 84%], στην επιβίωση ελεύθερη επιδείνωσης (ΕΕΕ) [10-ετής ΕΕΕ: 100%, 45%, 43%] και στην επιβίωση ελεύθερη θεραπείας (ΕΕΘ) [10-ετής ΕΕΘ: 100%, 76%, 79%]. Από τους 95 ασθενείς πρόοδο νόσου ανέπτυξαν 30 (31,5%), με κατανομή μεταξύ των 3 κατηγοριών ως εξής: Κατηγορίες Α (χαμηλός αριθμός CD5-MBL) 0/3 (0%), Β (υψηλός αριθμός CD5-MBL): 18/59 (30,5%) εκ των οποίων 9 με επιδείνωση της λεμφοκυττάρωσης, 4 κυτταροπενίες, 1 με σπληνομεγαλία, 1 με λεμφαδενικό λέμφωμα και 3 με διπλασιασμό της παραπρωτεΐνης, και Γ (επίσημη λεμφοκυττάρωση) 12/33 (36,3%), εκ των οποίων 8 με επιδείνωση της λεμφοκυττάρωσης, 3 με σπληνομεγαλία και 1 με σπληνομεγαλία και λεμφοκυττάρωση. Υπήρχε τάση σημαντικής διαφοράς στην ανάπτυξη σπληνικού λεμφώματος της οριακής ζώνης (ΣΛΟΖ), καθώς 0/3, 1/59 και 4/33 από τους ασθενείς των κατηγοριών Α, Β και Γ ανέπτυξαν ΣΛΟΖ (p=0.09). Από τους 10/95 ασθενείς (10,5%) που χρειάστηκαν θεραπεία, η κατανομή μεταξύ των 3 κατηγοριών ήταν η εξής: 0/3 με χαμηλό αριθμό MBL (<500/μL), 6/59 με υψηλό αριθμό MBL, εκ των οποίων οι 5 λόγω ανάπτυξης κυτταροπενιών και ο ένας λόγω συμπτωματικής παραπρωτεϊναιμίας και 4/33 με επίσημη κλωνική Β-λεμφοκυττάρωση (>5000/μL), εκ των οποίων οι 2 λόγω κυτταροπενιών, ο ένας λόγω συμπτωματικής σπληνομεγαλίας και ο ένας λόγω Β-συμπτωμάτων. Οι διαφορές αυτές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η κατάταξη της CD5-MBL σύμφωνα με την πρόταση του WHO δεν διακρίνει οντότητες με διαφορετική έκβαση και η αναγκαιότητα θέσπισης νέων κριτηρίων διάκρισης είναι απαραίτητη. Ωστόσο, οι περιπτώσεις με επίσημη CD5- Β λεμφοκυττάρωση >5000/μL (Κατηγορία Γ)

χαρακτηρίζονται από επιβαρυσμένη κατάσταση φυσικής ικανότητας, συχνότερη έκφραση του CD11c, υψηλότερο ποσοστό διήθησης του μυελού των οστών και υψηλότερη πιθανότητα ανάπτυξης ΣΛΟΖ, ενώ οι περιπτώσεις με υψηλό αριθμό CD5-MBL (Κατηγορία Β) ενδεχομένως από συχνότερη ανάπτυξη κυτταροπενιών.

28 ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΣΗΜΑΣΙΑΣ ΤΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ mRNA ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ HIF1A ΚΑΙ ΤΡΙΩΝ microRNA ΠΟΥ ΡΥΘΜΙΖΟΥΝ ΤΗΝ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Σ.Γ. Παπαγεωργίου¹, Ε. Καμουζά², Π. Καρούση², Χ.Κ. Κοντός², Α. Μπούχλα¹, Ε. Μπαζάνη¹, Γ. Παυλίδης¹, Ε. Γλέζου¹, Α. Σκορίλας², Β. Παππά¹

¹Αιματολογικό Τμήμα και Μονάδα Έρευνας, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν», Αθήνα, ²Τομέας Βιοχημείας και Μοριακής Βιολογίας, Τμήμα Βιολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Ο HIF1 (hypoxia inducible factor 1) είναι ένας ετεροδιμερής μεταγραφικός παράγοντας, ο οποίος ρυθμίζει τις κυτταρικές αποκρίσεις σε αλλαγές στην τάση οξυγόνου. Το microRNA-92a-3p (miR-92a-3p) προέρχεται από το ογκογόνο σύμπλεγμα miR-17/92 και το ομόλογο με αυτό σύμπλεγμα miR-106a/363. Το microRNA-20b-5p (miR-20b-5p) είναι μέρος του συμπλέγματος miR-106a/363 και μέλος της οικογένειας miR-17 που σχετίζεται με τον καρκίνο. Τα miR-20b-5p και miR-92a-3p ρυθμίζουν την έκφραση βασικών μεταγραφικών παραγόντων (λ.χ. HIF1) και αναστέλλουν το SOCS1 για την ενίσχυση του αντιαποπτωτικού μονοπατιού σηματοδότησης STAT3/IL6. Το microRNA-155-5p (miR-155-5p) είναι ένα προ-φλεγμονώδες, ογκογόνο miRNA που εμπλέκεται σε διάφορες φυσιολογικές διεργασίες, όπως η αιμοποίηση, η ανοσία, η φλεγμονή και η διαφοροποίηση των κυτταρικών σειρών. Ρυθμίζει σημαντικούς μεταγραφικούς παράγοντες (λ.χ. E2F2, HIF1 και FOXO3). Σε αυτή τη μελέτη, διερευνήσαμε την πιθανή προγνωστική σημασία της έκφρασης mRNA του *HIF1A* και των microRNA, miR-155-5p, miR-20b-5p και miR-92a-3p στη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ), μεμονωμένα αλλά και συνδυαστικά (με πολυπαραμετρικά προγνωστικά μοντέλα).

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Το ολικό RNA εκχυλίστηκε από μονοκύτταρα κύτταρα που απομονώθηκαν από το περιφερικό αίμα 88 ασθενών με ΧΛΛ και 36 μη λευχαιμικών αιμοδοτών, πολυαδενυλιώθηκε *in vitro* και μεταγράφηκε αντίστροφα για το σχηματισμό μονόκλωνου cDNA. Η έκφραση κάθε μορίου RNA ποσοτικοποιήθηκε, χρησιμοποιώντας real-time qPCR. Ακολούθησε εκτεταμένη βιοστατιστική ανάλυση, η οποία περιλάμβανε ανάλυση επιβίωσης Kaplan-Meier και μονομεταβλητή ανάλυση παλινδρόμησης κατά Cox. Επιπλέον, πολλαπλά προγνωστικά μοντέλα που ενσωματώνουν δύο, τρία ή τέσσερα από τα μόρια κατασκευάστηκαν και δοκιμάστηκαν ως προς την προγνωστική τους αποτελεσματικότητα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από τους 88 ασθενείς, 28 (31,8%) απεβίωσαν κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησής τους λόγω αιτών συσχετιζόμενων με τη ΧΛΛ. Η εκτιμώμενη διάμεση ολική επιβίωση (OS) ήταν 73 μήνες (95% CI = 45-101 μήνες). Η ανάλυση Kaplan-Meier αποκάλυψε σημαντικά μειωμένη αυξημένη ολική επιβίωση για τους *HIF1A*-θετικούς και miR-155-5p-θετικούς ασθενείς με ΧΛΛ, σε σύγκριση με τους *HIF1A*-αρνητικούς και miR-155-5p αρνητικούς ασθενείς, αντίστοιχα ($P < 0,001$). Σε συμφωνία με τα παραπάνω, η μονομεταβλητή ανάλυση παλινδρόμησης κατά Cox αποκάλυψε ένα σημαντικό ($P < 0,001$), υψηλότερο κατά 4 φορές κίνδυνο θανάτου για τους ασθενείς με ΧΛΛ που παρουσιάζουν υπερέκφραση mRNA του *HIF1A* ή υπερέκφραση του miR-155-5p. Επίσης, η ανάλυση Kaplan-Meier αποκάλυψε αυξημένη ολική επιβίωση των ασθενών με ΧΛΛ που υπερεκφράζουν miR-20b-5p ή/και miR-92a-3p ($P < 0,001$). Σε συμφωνία με τα παραπάνω, η μονομεταβλητή ανάλυση παλινδρόμησης κατά Cox αποκάλυψε έναν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου για ασθενείς με ΧΛΛ που παρουσιάζονται θετικοί σε miR-20b-5p ή/και miR-92a-3p. Η έκφραση κάθε εξεταζόμενου μορίου RNA φάνηκε να διατηρεί τον προγνωστικό της ρόλο σε ασθενείς με ΧΛΛ που ταξινομήθηκαν σύμφωνα με καθιερωμένους προγνωστικούς παράγοντες [έκφραση CD38 και μεταλλάξεις της μεταβλητής περιοχής βαριάς ανοσοσφαιρινικής αλυσίδας (*IGHV*)].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η υπερέκφραση του mRNA του γονιδίου *HIF1A* και η υπερέκφραση του miR-155-5p μπορούν να θεωρηθούν ως δύο νέοι, πιθανοί μοριακοί βιοδείκτες δυσμενούς πρόγνωσης στη

ΧΛΛ, αναφορικά με την ολική επιβίωση. Από την άλλη πλευρά, η υπερέκφραση του miR-20b-5p και η υπερέκφραση του miR-92a-3p αντιπροσωπεύουν δύο νέους, πιθανούς μοριακούς βιοδείκτες ευνοϊκής πρόγνωσης για τους ασθενείς με αυτήν την αιματολογική κακοήθεια. Το mRNA του γονιδίου *HIF1A*, το miR-155-5p και το miR-92a-3p μπορούν να συνδυαστούν σε ένα πολυπαραμετρικό προγνωστικό μοντέλο, καθώς η προγνωστική τους σημασία είναι ανεξάρτητη.

ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΜΥΕΛΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ - ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

29 Η ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΑΝΩ ΤΩΝ 80 ΕΤΩΝ ΜΕ ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΥ-2 / ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΚΑΙ ΟΛΙΓΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ 5-ΑΖΑΚΥΤΙΔΙΝΗ ΕΙΝΑΙ ΚΑΘΟΡΙΣΤΙΚΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΛΙΚΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΑΥΤΩΝ

Σ.Γ. Παπαγεωργίου¹, Ε. Καμουζά², Χ.Κ. Κοντός², Ι. Κοτσιανίδης³, Α. Γαλανόπουλος⁴, Π. Ζήκος⁵, Ν.Α. Βύνιου⁶, Θ.Π. Βασιλακόπουλος⁷, Η. Πουλακίδης⁸, Π. Διαμαντόπουλος⁶, Ε. Χατζημιχαήλ⁹, Α. Μπούχλα¹, Α. Συμεωνίδης¹⁰, Β. Παππά¹

¹Αιματολογικό Τμήμα και Μονάδα Έρευνας, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν», Αθήνα, ²Τομέας Βιοχημείας και Μοριακής Βιολογίας, Τμήμα Βιολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, ³Αιματολογικό Τμήμα, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη, ⁴Αιματολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα, ⁵Αιματολογικό Τμήμα, Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας», Πάτρα, ⁶Αιματολογικό Τμήμα, Α' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Λαϊκό», Αθήνα, ⁷Πανεπιστημιακή Αιματολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Λαϊκό», Αθήνα, ⁸Αιματολογικό Τμήμα, 401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα, ⁹Αιματολογικό Τμήμα, Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική Ιωαννίνων, Ιωάννινα, ¹⁰Αιματολογική Κλινική, Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών, Πάτρα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Σε ασθενείς με oligοβλαστική οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) και ενδιάμεσου-2/υψηλού κινδύνου μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ) σύμφωνα με το International Prognostic Scoring System (IPSS), προτιμάται πλέον η θεραπεία με υπομεθυλιωτικούς παράγοντες όπως είναι η 5-αζακυτιδίνη (5-AZA). Η κλινική μελέτη AZA 001 έχει δείξει ότι ασθενείς <80 ετών που ανταποκρίνονται στη θεραπεία με 5-AZA έχουν καλύτερη επιβίωση. Στην παρούσα μελέτη, εξετάσαμε τη σημασία της ανταπόκρισης ηλικιωμένων ασθενών (ηλικίας ≥80 ετών) με ενδιάμεσου-2/υψηλού κινδύνου ΜΔΣ, χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (ΧΜΜΛ) και oligοβλαστική ΟΜΛ στην 5-AZA, αναφορικά με την ολική επιβίωση αυτών, καθώς και με τον κίνδυνο εκτροπής του ενδιάμεσου-2/υψηλού κινδύνου ΜΔΣ σε ΟΜΛ. Επίσης, εξετάσαμε την προγνωστική ισχύ του IPSS score και του αναθεωρημένου IPSS (IPSS-R) score για την ολική επιβίωση των παραπάνω ασθενών.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Αυτή η μελέτη περιλάμβανε 102 ηλικιωμένους ασθενείς με ΜΔΣ ενδιάμεσου-2 και υψηλού κινδύνου κατά IPSS (συμπεριλαμβανομένων 26 ασθενών με oligοβλαστική ΟΜΛ και 10 ασθενών με ΧΜΜΛ), καταχωρημένους στο ελληνικό μητρώο ΜΔΣ, που υποβλήθηκαν σε αγωγή με 5-AZA. Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών ήταν 83 έτη (εύρος: 80-89). Έγινε περιγραφική βιοστατιστική ανάλυση, ανάλυση επιβίωσης Kaplan Meier και ανάλυση παλινδρόμησης κατά Cox.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η τρέχουσα μελέτη περιλάμβανε 102 ηλικιωμένους ασθενείς (70 άνδρες και 32 γυναίκες) με ενδιάμεσου-2 και υψηλού κινδύνου ΜΔΣ που έλαβαν θεραπεία με 5-AZA, με μέση ηλικία 83 ετών. Η διάγνωση κατά WHO περιλάμβανε 66 περιστατικά ΜΔΣ, εκ των οποίων 3 (4,6%) ήταν RCMD, 15 (22,7%) RAEB-1 και 48 (72,7%) RAEB-2. Περιλάμβανε, επίσης, 26 περιστατικά oligοβλαστικής ΟΜΛ (ποσοστό βλαστών 20-30%) και 10 περιστατικά ΧΜΜΛ, εκ των οποίων 1 (10%) χαρακτηρίστηκε ως CMML-1 και 9 (90%) ως CMML-2. Σύμφωνα με το IPSS, 63 (61,8%) ασθενείς ταξινομήθηκαν στην ομάδα ενδιάμεσου-2 κινδύνου και 39 (38,2%) ασθενείς στην ομάδα υψηλού κινδύνου. Επίσης, σύμφωνα με το IPSS-R, 13 (12,7%) ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν στην ομάδα ενδιάμεσου κινδύνου, 47 (46,1%) ασθενείς στην ομάδα υψηλού κινδύνου και 42 (41,2%) ασθενείς στην ομάδα πολύ υψηλού

κινδύνου. Όλοι οι ασθενείς αξιολογήθηκαν ως προς την ανταπόκριση στη θεραπεία με 5-AZA. Μετά από χρονικό διάστημα θεραπείας 6 μηνών, 43 ασθενείς παρουσίασαν ανταπόκριση, εκ των οποίων 17 (39,5%) εμφάνισαν πλήρη ύφεση (complete remission, CR), 7 (16,3%) μερική ύφεση (partial remission, PR) και 19 (44,2%) παρουσίασαν αιματολογική βελτίωση (hematological improvement, HI) σε τουλάχιστον μία μυελική σειρά. Ως εκ τούτου, το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (overall response, OR) ήταν 44,3%. Επιπλέον, σε 29 ασθενείς παρατηρήθηκε σταθεροποίηση της νόσου (stable disease, SD). Οι ηλικιωμένοι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με 5-AZA εμφανίζουν μεγαλύτερα διαστήματα επιβίωσης χωρίς εκτροπή σε ΟΜΛ, σύμφωνα με την ανάλυση Kaplan-Meier ($P<0,001$), καθώς και καλύτερη ολική επιβίωση ($P<0,001$). Επιπλέον, αναφορικά με την ολική επιβίωση, το IPSS score αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα στην ομάδα των ηλικιωμένων ασθενών ($P=0,003$), υπερéχοντας του IPSS-R score ($P=0,041$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι η ανταπόκριση των ηλικιωμένων ασθενών (ηλικίας ≥ 80 ετών) με ενδιάμεσου-2 και υψηλού κινδύνου ΜΔΣ (ή ΧΜΜΛ) και με ολιγοβλαστική ΟΜΛ, στη θεραπεία με 5-AZA, προβλέπει υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης αυτών. Επίσης, το IPSS score φαίνεται να έχει προγνωστική σημασία στους ηλικιωμένους ασθενείς, αποτελώντας έτσι το σημαντικότερο προγνωστικό σύστημα για την ολική επιβίωση.

30 ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΟΥ ΡΟΛΟΥ ΤΗΣ CXC4 ΣΤΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΙΜΟΠΟΙΗΣΗ

Κ.Βαϊτση¹, Μ. Σημαντηράκης¹, Φ. Βαϊτση¹, Σ. Φουταδάκης², Μ. Αγγελόπουλος², Γ. Βασιλόπουλος^{1,3}

¹Εργαστήριο Αιματολογίας, Ι.ΙΒ.Ε.Α. Αθήνα, ²Κέντρο Βασικής Έρευνας, Ι.ΙΒ.Ε.Α. Αθήνα, ³Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Αιματολογική Κλινική, ΠΓΝ Λάρισας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η λειτουργικά ισορροπημένη μεθυλίωση του DNA είναι απαραίτητη για τη διαφοροποίηση και την αυτοανανέωση των Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων (AAK). Διαταραχές της μεθυλίωσης παρατηρούνται συχνά στα ΜΔΣ. Η απομεθυλίωση του DNA καταλύεται και από την πρωτεΐνη TET2: η διαδικασία όμως προϋποθέτει πρόσδεση της TET2 στο DNA που γίνεται με τη μεσολάβηση της IDAX (προϊόν του γονιδίου *cxhc4*). Μεταλλάξεις στο γονίδιο *cxhc4* δεν έχουν αναφερθεί στα ΜΔΣ γεγονός που δείχνει πως είτε η απώλεια της δράσης είναι ασύμβατη με την επιβίωση των AAK ή είναι λειτουργικό σε πολύ πρώιμα στάδια της αιμοποίησης και επί δυσλειτουργίας του, αφήνει το αποτύπωμα του στη διαταραχή της ωρίμανσης των AAK χωρίς ανίχνευση δομικών αλλαγών.

ΣΚΟΠΟΣ: Σκοπός της μελέτης ήταν η ανάλυση της δράσης του *cxhc4* στη φυσιολογική αιμοποίηση με υπερέκφραση του γονιδίου σε AAK με τη χρήση λεντι-φορέων.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: AAK απομονώθηκαν από μονάδες ΟΠΑ με CD34 beads. Τα κύτταρα καλλιεργήθηκαν σε υγρές και ημιστερεές καλλιέργειες. Το *cxhc4* κλωνοποιήθηκε σε φορέα Lenti με EF1a υποκινητή και τη κασετα IRES.GFP για την επιλογή των διαμολυσμένων κυττάρων. Ένας «άδειος» ιός χρησιμοποιήθηκε ως μάρτυρας. GFP+ κύτταρα απομονώθηκαν με FACS ή με συλλογή GFP+ αποικιών από τρυβλία. Για τα πειράματα RNA-seq, μετά την κατασκευή γενωμικής βιβλιοθήκης, τα δείγματα υπέστησαν ευρείας κλίμακας αλληλούχιση στο μηχάνημα Nextseq500 της illumina στο Ελληνικό Κέντρο Γονιδιωματικής (IIBEAA) και η ανάλυση των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε με μεθόδους βιοπληροφορικής ακολουθώντας αλγόριθμους από τη πλατφόρμα Galaxy.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η υπερέκφραση του *cxhc4* από το φορέα (Lenti:ECIF) τεκμηριώθηκε με χρώση των κυττάρων με το αντίσωμα anti-*cxhc4*PE και FACS. Για τη μελέτη της κινητικής της έκφρασης του *cxhc4*, μετρήθηκε η έκφραση του σε διάφορες χρονικές στιγμές της καλλιέργειας. Η έκφραση του *cxhc4* εμφανίζεται σε πολύ χαμηλά επίπεδα σε AAK τα οποία μόλις έχουν απομονωθεί. Σε καλλιέργεια, η έκφραση αυξάνεται τη δεύτερη ημέρα $10,1 \pm 4,3x$ σε σχέση με την αρχική, ενώ την τρίτη ημέρα αυξάνει ακόμα περισσότερο ($27,3 \pm 12,9x$). Σε αποικίες μεθυσσελλουλόζης, η υπερέκφραση του *cxhc4* στα CD34+ AAK είχε σαν αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση ($91,7 \pm 18,7\%$, $p=0,041$) των BFUe με αναλλοίωτο τον αριθμό των συνολικών αποικιών. Σε επίπεδο RNA, η εικόνα από το RNAseq έδειξε πολύ σημαντική αύξηση των ερυθροειδικών γονιδίων *HBB*, *ALAS2*, *BLVRB*, *CD36* κ.τ.λ ενώ παράλληλα παρατηρήσαμε σημαντική μείωση των επιπέδων των μεταγράφων γονιδίων όπως τα *CSF3R*, *LMO4*, κ.τ.λ τα οποία αποτελούν δείκτες μυελικής διαφοροποίησης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: 1. Το cxc4 είναι ενεργό σε πολύ αρχικά στάδια της αιμοποίησης. Τα ποσοστά έκφρασης του cxc4 αυξάνονται καθώς τα κύτταρα καλλιεργούνται καθώς οδηγούμαστε από μια πιο αδιαφοροποίητη φάση σε μια πιο διαφοροποιημένη.

2. Η δράση του φαίνεται να είναι στιγμιαία αλλά καθοριστική για την ανάπτυξη της ερυθράς σειράς.

3. Η υπερέκφραση είχε σαν αποτέλεσμα τη "συσσώρευση" μη λειτουργικών ερυθροειδικών μεταγράφων και την κατανάλωση των μυελικών μεταγράφων. Το εύρημα αυτό (σε συνδυασμό με τη μείωση των BFUe) δείχνει πως η αύξηση της IDAX μπορεί μη-αναστρέψιμα να αποτρέψει τη σύνδεση του συμπλόκου IDAX/TET2 στους υποκινητές γονιδίων-στόχων. Το λειτουργικό αποτέλεσμα είναι η παραμονή της μεθυλίωσης στα ερυθροειδικά γονίδια-στόχους, η αδυναμία πρόσδεσης των μεταγράφων και τελικά η αναστολή στο πρόγραμμα της ερυθροποίησης. Το ενδεχόμενο αυτό αναλύεται με CHIP (chromatin immunoprecipitation) και NGS μεθοδολογία.

31 ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΥ rs2814778 ΣΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ DARC (DUFFY ANTIGEN RECEPTOR FOR CHEMOKINES) ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΕΘΝΙΚΗ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ, ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ

Ε. Μαυρουδή¹, Ε. Φραγκιαδάκη¹, Γ. Σεβαστάκη², Κ. Αξαρηλής¹, Σ. Παπαδάκης¹, Α. Μπάτσαλη¹, Σ. Μαστροδήμου¹, Π. Κανέλλου³, Α. Δαμιανάκη¹, Μ. Ξημέρη¹, Χ. Ποντίκογλου¹, Γ. Γουλιέλμος⁴, Ε. Σταλικά⁵, Κ. Σταματόπουλος⁵, Κ. Σφυριδάκη², Ε. Παπαδάκη¹

¹Εργαστήριο Μελέτης Αιμοποίησης, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης και Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, ²Κέντρο Αιμοδοσίας, Τμήμα Αιμόστασης/Αντιπηκτικής Αγωγής και ³Αιματολογική Κλινική «Βενιζέλειο-Πανάκειο» Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, ⁴Εργαστήριο Μοριακής Γενετικής, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, ⁵Ινστιτούτο Εφαρμοσμένων Βιοεπιστημών, Εθνικό Κέντρο Έρευνας και Τεχνολογικής Ανάπτυξης, Θεσσαλονίκη

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Ως Χρόνια Ιδιοπαθής Ουδετεροπενία (Chronic Idiopathic Neutropenia, CIN) χαρακτηρίζεται η μακροχρόνια ελάττωση του αριθμού των ουδετεροφίλων χωρίς εμφανή αιτία. Οι ασθενείς εμφανίζουν συχνά λεμφοπενία και παρουσία ολιγοκλωνικών/μονοκλωνικών T-λεμφοκυττάρων που σχετίζονται με την παθολογία της νόσου. Η πιθανή συσχέτιση της ουδετεροπενίας με τον πολυμορφισμό (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) Fy*B -67T>C (rs2814778) στο γονίδιο DARC, που συνδέεται με την Εθνική Ουδετεροπενία (Ethnic Neutropenia, EN), δεν έχει ελεγχθεί ποτέ σε CIN ασθενείς. Ο SNP σε ομοζυγωτία (C/C) συσχετίζεται με αρνητικό ως προς το αντιγόνο Duffy φαινότυπο των ερυθροκυττάρων [Fy(a-b-)]. Σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση της συχνότητας του SNP (rs2814778) σε CIN ασθενείς που παρακολουθούνται στην Κρήτη.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Μελετήθηκαν 105 CIN ασθενείς και 500 υγιείς μάρτυρες. Όλα τα άτομα της μελέτης ήταν λευκοί Ευρωπαίοι και είχαν Ελληνική καταγωγή σε ποσοστό 96% και 93%, αντίστοιχα. Απομονώθηκε DNA από δείγματα αίματος (Invitrogen) και έγινε γονότυπηση για τον SNP Fy*B -67T>C (rs2814778) με την τεχνική TaqMan SNP (ThermoFisherScientific). Με την ίδια μέθοδο μελετήθηκε και ο SNP rs12075 125G>A που σχετίζεται με τα αλληλία Fy*A και Fy*B και με την έκφραση των αντιγόνων Fya και Fyb, αντίστοιχα. Έγινε, επίσης, φαινοτύπηση των ερυθροκυττάρων για τα αντιγόνα Duffy (Fya, Fyb) (BIO-RAD).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά ως προς τη συχνότητα των αλληλίων Fy*A και Fy*B (rs12075) μεταξύ ασθενών και μαρτύρων, σε συμφωνία με άλλες μελέτες σε Ευρωπαίους. Ωστόσο, βρέθηκε αυξημένη συχνότητα του αλληλίου C (rs2814778) και του σχετιζόμενου με EN γονότυπου C/C (rs2814778) στους ασθενείς (n=100) σε σχέση με τους μάρτυρες (n=114) (p=0.0004 και p=0.0179, αντίστοιχα). Η αντίστοιχη φαινοτύπηση των ερυθροκυττάρων ασθενών (n=17) και μαρτύρων (n=114) ως προς τα Duffy αντιγόνα (Fya, Fyb) ήταν σε πλήρη αντιστοιχία με τον παρατηρούμενο γονότυπο. Με βάση τη συχνότητα του C αλληλίου στους μάρτυρες φαινοτύπησαμε 500 άτομα, ως ελάχιστο αριθμό για την ανεύρεση ενός ομοζυγώτη στο γενικό πληθυσμό με πιθανότητα 50%, και βρέθηκε ένας μάρτυρας με Fy(a-b-) φαινότυπο, αλλά με C/T γονότυπο. Η συχνότητα του Fy(a-b-) φαινοτύπου ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς (5/100) σε σχέση με την παρατηρούμενη στους μάρτυρες (1/500) (p=0.0006). Δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων CIN ασθενών με γονότυπο T/T, T/C,

C/C (rs2814778) ως προς τη βαρύτητα της ουδετεροπενίας. Ωστόσο, οι C/C ασθενείς είχαν αυξημένο (αλλά φυσιολογικό) αριθμό λεμφοκυττάρων σε σχέση με τους C/T ή T/T ασθενείς ($p=0.0074$). Δεν παρατηρήθηκε διαφορά ως προς τη συχνότητα των ολιγοκλωνικών/μονοκλωνικών T-κυττάρων στις τρεις υποκατηγορίες των ασθενών, ωστόσο οι ομοζυγώτες C/C είχαν διαφορετικό *TRBV* ρεπερτόριο σε σχέση με το σύνολο των CIN ασθενών, με βάση προηγούμενες μελέτες μας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που δείχνει ότι το αλληλίο C και ο γονότυπος C/C (rs2814778) του γονιδίου *DARC*, που σχετίζεται με EN, ανευρίσκονται σε αυξημένη σχετικά συχνότητα σε Ευρωπαίους ασθενείς με CIN. Οι ομοζυγώτες C/C ασθενείς αποτελούν μια ξεχωριστή ομάδα CIN χωρίς λεμφοπενία και χωρίς τους συγκεκριμένους κλωνοτύπους που έχουν περιγραφεί σε μεγάλο ποσοστό CIN ασθενών. Προτείνουμε να ενσωματωθεί η γονοτύπωση για τον SNP rs2814778 στην αρχική διερεύνηση ασθενών με χρόνια ουδετεροπενία και μάλιστα ο έλεγχος του φαινοτύπου Duffy στα ερυθρά μπορεί να αποτελεί έναν απλό και γρήγορο αρχικό έλεγχο των ασθενών.

32 Η ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΗΝ ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΑ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ (ΜΔΣ) ΕΙΝΑΙ ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΗ ΤΗΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΩΝ ΕΝΔΟΓΕΝΩΝ ΡΕΤΡΟΪΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ

Χ. Κορδελλά¹, Ε. Λαμπριανίδου¹, Ε. Ζούλια¹, Α. Kazachenka², Γ. Βραχιόλιας¹, Μ. Παπουτσέλης¹, Ζ. Μπεζιργιανίδου¹, Ε. Σπανουδάκης¹, Χ. Γεωργίου², U. Eksmond², Γ. Κασιώτης^{2,3}, Ι. Κοτσιανίδης¹

¹Αιματολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη, ²Retroviral Immunology, The Francis Crick Institute, London, UK, ³Department of Medicine, Faculty of Medicine, Imperial College London, UK

ΥΠΟΒΑΘΡΟ/ΣΚΟΠΟΣ: Οι Υπομεθυλιωτικοί παράγοντες (ΥΜΠ), όπως η αζακυτιδίνη και η ντεσιταμπίνη, αποτελούν την κύρια θεραπεία για το υψηλού κινδύνου Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο (ΥΚ-ΜΔΣ). Όντας ανάλογα κυτιδίνης, συνδέονται στο DNA οδηγώντας σε μείωση των επιπέδων μεθυλίωσης του γονιδιώματος. Παρά την ύπαρξη πολλών προτεινόμενων τρόπων δράσεως, ο ακριβής μηχανισμός των ΥΜΠ, όπως και οι προβλεπτικοί δείκτες απόκρισης στους ΥΜΠ, παραμένουν άγνωστοι. Ένας πιθανός μηχανισμός δράσης των ΥΜΠ είναι μέσω της «ικκής μίμησης» των μεταγραφικά κατασταλασμένων ενδογενών ρετροϊκών στοιχείων (ΕΡΣ), οι οποίοι πιστεύεται ότι διεγείρουν μονοπάτια της έμφυτης ανοσίας. Τα ΕΡΣ αποτελούν σχεδόν το ήμισυ του ανθρώπινου γονιδιώματος και η μεταγραφική τους δράση καταστέλλεται από διάφορους μηχανισμούς, συμπεριλαμβανομένης της μεθυλίωσης του DNA. Σύμφωνα με την υπόθεση της «ικκής μίμησης», οι ΥΜΠ επάγουν μη φυσιολογικά επίπεδα μεταγραφής των ΕΡΣ σε νεοπλασματικά κύτταρα, τα οποία με τη σειρά τους παράγουν διάφορα είδη νουκλεϊνικών οξέων, όπως δίκλινα RNA από συμπληρωματικά μετάγραφα των ΕΡΣ, ενεργοποιώντας την απόκριση της έμφυτης ανοσίας. Παρόλο που ο μηχανισμός αυτός προτείνεται από μια σειρά *in vitro* μελετών, δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα *in vivo* δεδομένα, ενώ η κλινική σημασία των έως τώρα παρατηρήσεων είναι άγνωστη.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Για να ερευνησουμε τη συμμετοχή των ΕΡΣ στο μηχανισμό δράσης των ΥΜΠ συγκρίθηκαν με RNA αλληλούχιση τα μεταγραφικά προφίλ απομονωμένων CD34+ προγονικών κυττάρων από δείγματα μυελού των οστών από υγιείς δότες ($n=9$), ασθενείς με Χρόνια Μυελομονοκυτταρική Λευχαιμία-II (ΧΜΜΛ-II, $n=9$) και ασθενείς με ΥΚ-ΜΔΣ ($n=11$). Τα δείγματα ασθενών με λαμβάνονταν πριν, 15 μέρες και 6 μήνες μετά τη θεραπεία με αζακυτιδίνη.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η ανάλυση που πραγματοποιήθηκε κατέδειξε ότι η μεταγραφή των ΕΡΣ, μετρημένη ως το ποσοστό του συνολικού polyA-selected μεταγραφώματος, είναι κατασταλασμένη στα προθεραπευτικά δείγματα ΜΔΣ και ΧΜΜΛ-II, σύμφωνα με την επιγενετική καταστολή που χαρακτηρίζει αυτές τις καταστάσεις. Η θεραπεία με αζακυτιδίνη αύξησε σημαντικά τη μεταγραφή των ΕΡΣ στα προγονικά κύτταρα ασθενών με ΜΔΣ και ΧΜΜΛ-II φτάνοντας στον 6^ο κύκλο σε επίπεδα ισοδύναμα με αυτά των φυσιολογικών προγονικών κυττάρων. Παρόμοια αποτελέσματα κατέδειξε και η ανάλυση δημόσιας βάσης δεδομένων από CD34+ προγονικά κύτταρα ασθενών με ΜΔΣ και ΧΜΜΛ-II πριν και μετά τον 6ο κύκλο αζακυτιδίνης (GSE76203). Ωστόσο, παρά την αισθητή αύξηση της συνολικής μεταγραφής των ΕΡΣ κατά τη θεραπεία με αζακυτιδίνη, η απόκριση δεν συσχετίστηκε με την ενεργότητα των ΕΡΣ. Πράγματι, παρατηρήθηκε μεταγραφική ενεργοποίηση των ΕΡΣ σε ασθενείς που δεν αποκρίθηκαν

στην αζακυτιδίνη, ενώ συχνά ήταν χαμηλή ή/και απουσίαζε από ασθενείς με πλήρη ύφεση. Παραμένει πιθανό η απόκριση στην αζακυτιδίνη να εξαρτάται από τη μεταγραφική ενεργοποίηση επιλεγμένων γενετικών τόπων των ERE με έμφυτες ανοσοδιεγερτικές ιδιότητες, οι οποίοι θα μπορούσαν να έχουν «συγκαλυφθεί» από την ανάλυση της συνολικής δραστηριότητας των ERE. Ωστόσο, λίγοι μεμονωμένοι τόποι EPΣ διέφεραν στη δραστηριότητά τους μεταξύ ασθενών που αποκρίθηκαν και αυτών που απέτυχαν στη θεραπεία με αζακυτιδίνη. Επιπλέον, η ανάλυση με ανιούσα ιεραρχική ταξινόμηση δεν ανίχνευσε μεταγραφική ενεργοποίηση γονιδίων και Long Terminal Repeats (LTR-EPΣ) επαγόμενων από ιντερφερόνη (IFN) και απέτυχε να ταυτοποιήσει μία προγνωστική IFN-βιοϋπογραφή.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Συνολικά τα αποτελέσματά μας δεν υποστηρίζουν τη συμμετοχή της μεταγραφική ενεργοποίησης των EPΣ στη θεραπευτική απόκριση των ασθενών με ΜΔΣ και ΧΜΜΛ-II στην αζακυτιδίνη και η διερεύνηση εναλλακτικών μηχανισμών δράσης παραμένει αναγκαία.

33 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΤΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ HIF-1α ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΑΖΑΚΥΤΙΔΙΝΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Β. Μπάκου¹, Α. Σπάθης², Φ. Κοντσιώτη¹, Α. Μπούχλα¹, Γ. Παυλίδης¹, Ε. Γλέζου¹, Γ. Σταυρουλάκη¹, Ε. Μπαζάνη¹, Σ. Παπαγεωργίου¹, Α. Γαλανόπουλος³, Α. Συμεωνίδης³, Κ. Ζαφειροπούλου³, Ν. Βύνιου³, Ι. Κοτσιανίδης³, Π. Φούκας², Γ. Δημητριάδης¹, Β. Παππά^{1,3}

¹Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν», Αθήνα, ²Εργαστήριο Διαγνωστικής Κυτταρολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν», Αθήνα, ³Τμήμα Μυελοδυσπλαστικών Συνδρόμων και Μυελικής Ανεπάρκειας, Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία (ΕΑΕ)

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η αζακυτιδίνη αποτελεί την ενδεξιμένη θεραπεία ασθενών με ενδιάμεσου-2 και υψηλού κινδύνου Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο (ΜΔΣ) και Οξεία Μυελογενή Λευχαιμία (ΟΜΛ) που δεν είναι επιλέξιμοι για χορήγηση χημειοθεραπείας. Παρ'όλα αυτά, περίπου το 40% των ασθενών δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία ενώ ακόμη και οι ασθενείς με θετική απόκριση τελικά υποτροπιάζουν. Αρκετές μελέτες υποδεικνύουν τη σημασία της υποξίας στη ρύθμιση τόσο της φυσιολογικής όσο και της κακοήθους αιματοποίησης. Στα ΜΔΣ, ο παράγοντας Hif-1α έχει προταθεί ότι συμμετέχει στην ανάπτυξη της νόσου, ενώ η υπερέκφρασή του σχετίζεται με κακή πρόγνωση. Η παρούσα μελέτη έχει στόχο τη διερεύνηση του ρόλου του Hif-1α στην αντίσταση στη θεραπεία με αζακυτιδίνη.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Για τη μελέτη συλλέχθηκαν δείγματα μυελού των οστών 49 ασθενών με ΜΔΣ [κατά WHO: RCMD (7/49), MDS-EB I (12/49) και MDS-EB II (30/49)] και 14 με ΟΜΛ [μέση ηλικία 75.2 έτη, 44 Α/19 Γ] προ θεραπείας με αζακυτιδίνη (75mg/m² x7 ημέρες SC), καθώς και 10 υγιών μαρτύρων. Επιπλέον, δείγματα μυελού των οστών 31 εκ των προαναφερθέντων ασθενών [RCMD (2/31), MDS-EB I (8/31), MDS-EB II (15/31) και 6 ΟΜΛ] συλλέχθηκαν 6 μήνες μετά τη θεραπεία (μέση ηλικία 76.3, 23 Α/8 Γ). Ακολούθησε απομόνωση μονοτύπων κυττάρων (Ficoll-Paque μέθοδος), απομόνωση RNA (μέσω TRIzol reagent), μετατροπή σε cDNA (μέσω Superscript II reverse transcriptase) και εκτίμηση της έκφρασης του γονιδίου Hif-1α μέσω real time PCR, με γονίδιο αναφοράς τη β-Actin. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε μέσω των μεθόδων Mann-Whitney U test και Kruskal-Wallis test ενώ η ανάλυση επιβίωσης κατά Kaplan Meier.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από τους 63 ασθενείς της μελέτης, οι 32 ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία, οι 13 παρουσίασαν ανθεκτικότητα ενώ 18 είχαν σταθερή νόσο. Η αναλογία 2^{-ΔΔCt} της έκφρασης των γονιδίων Hif-1α/β-Actin στα δείγματα αναφοράς ήταν 1.18, στους ασθενείς με θετική απόκριση (R) 1.83, στους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν (NR) 0.823 ενώ σε αυτούς με σταθερή νόσο (SD) 0.764, με σημαντικά αυξημένη έκφραση στους ασθενείς με ανταπόκριση έναντι των υπολοίπων (NR/SD), (p=0.034). Η έκφραση του Hif-1α εμφανίστηκε μειωμένη τόσο στους ασθενείς που παρουσίασαν εκτροπή σε ΟΜΛ (0.856 vs. 5.10, p=0.039) όσο και στους ασθενείς που απεβίωσαν (0.815 vs. 1.853, p=0.038) σε σχέση με τους υπόλοιπους. Επιπλέον, όλοι οι ασθενείς με έκφραση Hif-1α μεγαλύτερη από τη διάμεση τιμή του συνόλου (1,12) παρουσίασαν γενικά αυξημένη συνολική επιβίωση (61.1±10,8 μήνες vs. 37.0±4.4), αυξημένη επιβίωση μετά την έναρξη θεραπείας (36.4±5.9 vs. 27.2±4.5) και αυξημένο χρόνο εκτροπής σε ΟΜΛ (48.8±8.1 vs. 27.8±7.5). Μετά από 6 μήνες θεραπείας, η αναλογία 2^{-ΔΔCt} Hif-1α/β-Actin δεν διαφοροποιήθηκε σημαντικά στους ασθενείς με θετική απόκριση (21 ασθενείς, διάμεση τιμή 1.57, μείωση

κατά 14%) και σε αυτούς με σταθερή νόσο (6 ασθενείς, διάμεση τιμή 0.677, μείωση κατά 11%) ενώ αυξήθηκε κατά 76% στους ανθεκτικούς στη θεραπεία (4 ασθενείς, διάμεση τιμή από 0.823 σε 1.450). **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Τα δεδομένα μας υποδεικνύουν ότι η αυξημένη έκφραση Hif-1α προ θεραπείας φαίνεται να σχετίζεται με καλύτερη απόκριση στη θεραπεία με αζακυτιδίνη και με καλύτερη επιβίωση, ενώ η μειωμένη έκφραση με ανθεκτικότητα στη θεραπεία και με πιο επιθετική μορφή νόσου, υποδηλώνοντας τη συμμετοχή του παράγοντα Hif-1α και της υποξίας στην αντίσταση στην αζακυτιδίνη.

34 Η ΣΟΒΑΡΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ ΔΥΣΜΕΝΗΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΛΙΚΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΥ-2 ΚΑΙ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΤΑ ΤΑ ΤΡΙΑ ΠΡΩΤΑ ΕΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΑΖΑΚΥΤΙΔΙΝΗ. ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΔΣ

Α. Γαλανόπουλος¹, Ε. Καμουζά², Χ.Κ. Κοντός², Α. Συμεωνίδης³, Β. Παππά⁴, Α. Κουράκλη³, Ν.-Α. Βύνιου⁶, Σ.Γ. Παπαγεωργίου⁴, Χ. Ποντίκογλου⁷, Μ.Κ. Παπουτσέλης⁸, Ε.Α. Παπαδάκη⁷, Ε. Χατζημιχαήλ⁹, Π. Ζήκος¹⁰, Μ. Δήμου⁶, Π. Παναγιωτίδης⁶, Δ. Τσοκανάς¹, Χ. Παπή¹, Δ. Μπαρμπαρούση¹¹, Φ. Κοντοπίδου¹², Ε. Βαριάμη⁶, Π. Ρεπούσης¹³, Η. Πουλακίδας¹⁴, Δ. Χριστούλας¹⁵, Θ. Βασιλακόπουλος¹⁶, Μ. Βουλγαρέλης¹⁷, Α. Μεγαλακάκη¹³, Μ. Κωτσοπούλου¹³, Γ. Καριανάκης¹⁸, Δ. Καλιοντζή¹⁹, Ι. Αδαμόπουλος²⁰, Μ. Δαλέκου²⁰, Α. Σιώνη²¹, Α. Πουλή²¹, Μ. Παπαϊωάννου²², Δ. Γώγος²³, Π.Τ. Διαμαντόπουλος⁶, Ε. Σολωμού⁵, Ι. Κοτσιανίδης⁸

¹Αιματολογική Κλινική, ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα, ²Τομέας Βιοχημείας και Μοριακής Βιολογίας, Τμήμα Βιολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, ³Αιματολογικό Τμήμα, Παθολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Πατρών, Ιατρική Σχολή, Ρίο, Πάτρα, ⁴Αιματολογικό Τμήμα και Μονάδα Έρευνας, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν», Αθήνα, ⁵Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Πάτρας, ⁶Αιματολογικό Τμήμα, Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Λαϊκό», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, ⁷Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Κρήτη, ⁸Αιματολογικό Τμήμα, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη, ⁹Αιματολογικό Τμήμα, Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική Ιωαννίνων, Ιωάννινα, ¹⁰Αιματολογικό Τμήμα, Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας», Πάτρα, ¹¹Εργαστήριο Αιματολογίας, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα, Αθήνα, ¹²Αιματολογικό Τμήμα, Β' Παθολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Αθήνα, ¹³Αιματολογική Κλινική, Ογκολογικό Νοσοκομείο «Μεταξά», Πειραιάς, ¹⁴Αιματολογικό Τμήμα, 401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα, ¹⁵Αιματολογικό Τμήμα, 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας, Αθήνα, ¹⁶Πανεπιστημιακή Αιματολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Λαϊκό», Αθήνα, ¹⁷Αιματολογικό Τμήμα, Κλινική Παθοφυσιολογίας, Γενικό Νοσοκομείο «Λαϊκό», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, ¹⁸Αιματολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Υγεία», Αθήνα, ¹⁹Νοσοκομείο «Ιασώ», Αθήνα, ²⁰Αιματολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Καλαμάτας, Καλαμάτα, ²¹Αιματολογική Κλινική, Ογκολογικό Νοσοκομείο «Άγιος Σάββας», Αθήνα, ²²Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Νοσοκομείο «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη, ²³Βοστανείο Γενικό Νοσοκομείο, Μυτιλήνη

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Οι υπομεθυλιωτικοί παράγοντες 5-αζακυτιδίνη (5-AZA) και ντεσιταμπίνη θεωρούνται η πλέον προτιμητέα θεραπεία για ασθενείς με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ) ενδιάμεσου-2 και υψηλού κινδύνου, σύμφωνα με το International Prognostic Scoring System (IPSS). Οι ασθενείς που ανταποκρίνονται στην 5-AZA έχουν καλύτερη επιβίωση. Η θρομβοπενία αποτελεί συχνή αιματολογική διαταραχή στα ΜΔΣ, κατά τη διάρκεια της νόσου. Πρόσφατα, η σοβαρή θρομβοπενία (≤ 30.000 αιμοπετάλια/ μL) προτάθηκε ως ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για την επιβίωση των ασθενών με ΜΔΣ. Στην παρούσα μελέτη, εξετάσαμε την προγνωστική σημασία της σοβαρής θρομβοπενίας σε ασθενείς με ΜΔΣ ενδιάμεσου-2 και υψηλού κινδύνου, που υποβάλλονται σε θεραπεία με 5-AZA, κατά τη διάρκεια των πρώτων τριών ετών θεραπείας.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Αυτή η αναδρομική μελέτη περιελάμβανε 225 ασθενείς ενδιάμεσου-2 και υψηλού κινδύνου, κατά IPSS, καταχωρημένους στο ελληνικό μητρώο ΜΔΣ, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αγωγή με 5-AZA από το 2010 έως το 2018 και παρακολούθηθηκαν για χρονικό διάστημα έως τρία έτη. Τα πλήρη κλινικοεργαστηριακά δεδομένα και δεδομένα επιβίωσης ήταν διαθέσιμα για όλους τους

ασθενείς. Έγινε ανάλυση επιβίωσης Kaplan-Meier και ανάλυση παλινδρόμησης κατά Cox. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας καθορίστηκε σε τιμή πιθανότητας μικρότερη από 0,050 ($P < 0,050$).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η παρούσα μελέτη περιελάμβανε 225 ασθενείς (159 άνδρες και 66 γυναίκες) με ενδιάμεσου-2 και υψηλού κινδύνου ΜΔΣ που έλαβαν θεραπεία με 5-AZA, με μέση ηλικία 74 ετών (εύρος: 47-89). Η διάγνωση κατά WHO περιελάμβανε 1 (0,4%) περιστατικό RCUD, 8 (3,6%) περιστατικά RCMD, 3 (1,3%) περιστατικά RCMD-RS, 43 (19,1%) περιστατικά RAEB-1 και 170 (75,6%) περιστατικά RAEB-2. Σύμφωνα με το IPSS, 174 (77,3%) ασθενείς ταξινομήθηκαν στην ομάδα ενδιάμεσου-2 κινδύνου και 51 (22,7%) ασθενείς στην ομάδα υψηλού κινδύνου. Επίσης, σύμφωνα με το IPSS-R, 24 (10,7%) ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν στην ομάδα ενδιάμεσου κινδύνου, 106 (47,1%) ασθενείς στην υψηλού κινδύνου και 95 (42,2%) ασθενείς στην πολύ υψηλού κινδύνου. Όλοι οι ασθενείς αξιολογήθηκαν ως προς την ανταπόκριση στη θεραπεία με 5-AZA. Η αρχική ανταπόκριση μετά από 6 μήνες θεραπείας ήταν: πλήρης ύφεση (CR) για 40 (18,4%) ασθενείς, μερική ύφεση (PR) για 24 (11,1%) ασθενείς και αιματολογική βελτίωση (HI) για 35 (16,1%) ασθενείς. Ως εκ τούτου, το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (CR, PR και HI) ήταν 45,6%. Σε 56 (25,8%) ασθενείς παρατηρήθηκε σταθεροποίηση της νόσου (SD), ενώ 62 (28,5%) ασθενείς παρουσίασαν εξέλιξη της νόσου (PD). Η σοβαρή θρομβοπενία δεν φαίνεται να αποτελεί προβλεπτικό παράγοντα για την ανταπόκριση στη θεραπεία με 5-AZA. Ωστόσο, η σοβαρή θρομβοπενία αποτελεί ένα δυσμενή προγνωστικό παράγοντα για την ολική επιβίωση (OS) των ασθενών με ΜΔΣ ενδιάμεσου-2 και υψηλού κινδύνου κατά τα τρία πρώτα έτη θεραπείας με 5-AZA ($P=0,016$ με Kaplan-Meier και $HR=1.6$, 95%, $CI=1.08$, $P=0,019$ με ανάλυση παλινδρόμησης κατά Cox).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η μελέτη μας έδειξε ότι η σοβαρή θρομβοπενία (≤ 30.000 αιμοπετάλια/ μL) σε ασθενείς με ενδιάμεσου-2 και υψηλού κινδύνου ΜΔΣ που θεραπεύονται με 5-AZA, προβλέπει χαμηλότερα ποσοστά ολικής επιβίωσης (OS) κατά τη διάρκεια των πρώτων τριών ετών θεραπείας.

ΟΞΕΙΕΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ & ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΆΛΛΑ ΜΥΕΛΟΪΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

35 ΔΙΑΚΟΠΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ Nilotinib ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Μ. Ρουμेलιώτη¹, Τ. Τουλουμνίδου² Α. Στεφάνου¹, Ε. Στάικου Δρακοπούλου¹, Ε. Φουρική¹, Α. Ρίζου¹, Ν. Δεδεμάδη¹, Θ. Ηλιάκης³, Μ. Δήμου³, Μ. Αγγελοπούλου⁴, Α. Κουράκλη⁵, Α. Συμεωνίδης⁵, Ι. Αδαμόπουλος⁶, Λ. Παπαλεξανδρή², Π. Παναγιωτίδης¹

¹Αιματολογικό Εργαστήριο, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΕΚΠΑ, ΓΝ Λαϊκό, ²Αιματολογικό Εργαστήριο ΓΝΘ Παπανικολάου, ³Α΄ ΠΠΚ ΓΝ Λαϊκό, ⁴Αιματολογική Κλινική, ΓΝ Λαϊκό, ⁵Αιματολογική Κλινική, ΠΓΝ Πατρών, ⁶Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, ΓΝ Καλαμάτας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Βασισμένος στις μελέτες διακοπής θεραπείας με TKIs ENESTop και ENESTfreedom, ο FDA ενέκρινε την διακοπή του Nilotinib στους ασθενείς με ΧΜΛ που είναι σε χρόνια φάση, λαμβάνουν θεραπεία πρώτης γραμμής με Nilotinib για ≥ 3 χρόνια. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να βρίσκονται σε βαθιά μοριακή ύφεση $\geq MR^{4,5}$ για τουλάχιστον 1 χρόνο πριν τη διακοπή. Οι οδηγίες παρακολούθησης συστήνουν την ποσοτική μέτρηση των bcr-abl μεταγράφων ανά μήνα τον πρώτο χρόνο διακοπής, σε πιστοποιημένα για ποσοτική μέτρηση bcr-abl $MR^{4,5}$, εργαστήρια. Σε περίπτωση απώλειας της MMR ($MMR=bcr-abl \leq 0,1\%$) κατά τη διακοπή του Nilotinib, προβλέπεται επανέναρξη της αγωγής. Το κόστος της τακτικής μέτρησης των bcr-abl μεταγράφων καλύπτεται από την Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία.

ΣΚΟΠΟΣ: Στο δύο πιστοποιημένα, για ποσοτική μέτρηση bcr-abl $MR^{4,5}$, εργαστήρια της Ελλάδας, Αθήνα¹ και Θεσσαλονίκη², παρακολουθούνται 44 ασθενείς (32 και 12 αντίστοιχα), οι οποίοι έχουν διακόψει τη θεραπεία με Nilotinib. Από τους ασθενείς αυτούς 21 είναι γυναίκες και 23 άνδρες. Μέσος όρος ηλικίας κατά τη διακοπή είναι τα 58 έτη (23-88). Μέσος χρόνος διάρκειας θεραπείας είναι τα 6,7 έτη (3-14), μέσος χρόνος θεραπείας με Nilotinib 5,8 έτη (3-10). Ο μέσος χρόνος παραμονής σε βαθιά μοριακή ύφεση $MR^{4,5}$ ήταν 3 έτη (2-8). Οι ασθενείς παρακολουθούνται από 1 έως 11 μήνες (6/2018).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Επτά από τους ασθενείς έχουν απωλέσει την MMR (ένας ασθενής τον 2^ο μήνα, τέσσερις τον 3^ο μήνα και δύο τον 4^ο μήνα), και άρχισαν πάλι θεραπεία με Nilotinib. Επιπλέον τέσσερις ασθενείς παραμένουν σε MMR για πάνω από δύο μήνες παρακολούθησης (2-5 μήνες).

ΕΙΔΙΚΟ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ: Γυναίκα 37 ετών διέκοψε την αγωγή πληρώνοντας τα κριτήρια διακοπής, και κατά τον 4^ο μήνα απώλεσε την MMR (bcf-abl 0,22%). Τον 6^ο μήνα της διακοπής (bcf-abl 0,46%) και λόγω κύησης άρχισε θεραπεία με πεγκυλιωμένη INF (Pegarus 135 MU/week). Ένα μήνα μετά την έναρξη της πεγκυλιωμένης INF μήνα είχε πάλι MMR και τη διατηρεί μέχρι και πέντε μήνες μετά (bcf-abl 0,011%).

Στο συγκεκριμένο δείγμα ασθενών δεν φαίνεται να υπάρχει κάποια επιλεκτική απώλεια της MMR σε σχέση με τη διάρκεια της θεραπείας, τη διάρκεια αγωγής με Nilotinib ή της παραμονής σε MR^{4,5} πριν τη διακοπή.

Οι ασθενείς δεν εμφάνισαν μυοσκελετικά προβλήματα σαν παρενέργειες στην διακοπή της θεραπείας.
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Οι μελέτες διακοπής TKIs έδειξαν ότι κάποιοι ασθενείς με ΧΜΛ μπορούν να διακόψουν με ασφάλεια την θεραπεία τους και να παραμείνουν σε μοριακή ανταπόκριση MMR. Βασικές προϋποθέσεις είναι η τήρηση των κριτηρίων και η παρακολούθηση των μεταγράφων σε πιστοποιημένα, για ανίχνευση μοριακής ύφεσης MR^{4,5}, εργαστήρια. Τα αποτελέσματα πρέπει να δίνονται εντός δύο εβδομάδων για την άμεση λήψη αποφάσεων. Η διακοπή της θεραπείας στους ασθενείς με ΧΜΛ είναι ασφαλής και παρέχει πολλαπλά οφέλη τόσο στην ποιότητα ζωής των ασθενών όσο και στα ασφαλιστικά ταμεία. Σημειώνεται ότι από τους 11 μήνες διακοπής του Nilotinib το οικονομικό όφελος για τα ασφαλιστικά ταμεία ανέρχεται στα 485100 ευρώ.

36 ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΣΤΑ ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΑ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΣΤΗΝ ΕΦΗΒΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

Γ. Αυγερινού¹, Ν. Τουρκαντώνη¹, Μ. Φιλιππίδου¹, Χ. Τσίπου¹, Σ. Παπαδημητρίου², Π. Παναγιωτίδης³, Μ. Τζανουδάκη⁴, Κ. Ρόκα¹, Α. Κατσιμπάρδη¹, Γ. Πατεράκης⁵, Α. Καττάμης¹

¹Πανεπιστημιακή Ογκολογική Αιματολογική Μονάδα (Π.Ο.Αι.Μ), Α' Παιδιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα, ²Αιματολογικό Εργαστήριο και ⁵Ανοσολογικό Τμήμα Γ.Ν. «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα, ³Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Παν/μιου Αθηνών, Αθήνα, ⁴Ανοσολογικό εργαστήριο Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ: Η Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία (ΟΜΛ) αποτελεί μία, κλινικά και κυτταρογενετικά, ετερογενή νόσο. Τα ευρήματα της κυτταρογενετικής μελέτης κατά τη διάγνωση παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για την πρόγνωση των ασθενών με ΟΜΛ και χρησιμοποιούνται για την κατηγοριοποίησή τους σε 3 διακριτές προγνωστικές ομάδες (χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου). Η συσχέτιση των κυτταρογενετικών ευρημάτων στις διάφορες ηλικιακές ομάδες ασθενών με ΟΜΛ

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ: Πραγματοποιήθηκε πρόδρομη καταγραφή και κυτταρογενετική ανάλυση μυελού των οστών 25 ασθενών, 19/25 με de novo, 4/25 με MPAL και 2/25 με δευτερογενή ΟΜΛ, οι οποίοι διαγνώστηκαν κατά το χρονικό διάστημα 9/12-3/18 στη Μονάδα μας. Τα δεδομένα αναλύθηκαν με διαχωρισμό ηλικιακών ομάδων σε: βρέφη και νήπια (κάτω των 24 μηνών), παιδιά (2- <12 ετών), και έφηβοι (12 έως 16 ετών).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η Διάμεση Ηλικία διάγνωσης ήταν 7.6 έτη (0.2-16.2). Οι ανιχνευθείσες κυτταρογενετικές ανωμαλίες σχετιζόνταν με την ηλικία. Συγκεκριμένα, 9/25 ασθενείς (36%) διαγνώστηκαν με ευνοϊκής πρόγνωσης κυτταρογενετικά ευρήματα: RUNX1[1/9], inv(16)/t(16,16)[1/9], NPM1[1/9], t(15,17)[6/9]. Στα παιδιά 2 έως <12 ετών και σε εφήβους ηλικίας από 12 έως <18 ετών, το ποσοστό εμφάνισης των ευρημάτων αυτών ήταν 44.4% ενώ σε ασθενείς ηλικίας <2 ετών 11.1%. Δυσμενούς πρόγνωσης κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά ανευρέθησαν σε 11/25 ασθενείς (44%). Αναλυτικά, σε 6 ασθενείς ανιχνεύθηκαν μεταλλάξεις στο 11q23/MLL [(4;11)(q21;q23), t(10;11)(p12;q23)], σε 4 ασθενείς ανιχνεύθηκε σύμπλοκος καριότυπος και σε 1 ασθενή FLT3-ITD μετάλλαξη. Ο κίνδυνος ανεύρεσης μη ευνοϊκών κυτταρογενετικών χαρακτηριστικών ήταν υψηλός σε βρέφη-νήπια ηλικίας <2 ετών (54.5%) και χαμηλότερος στα παιδιά ηλικίας 2 έως <12 ετών (27.3%) και 12 έως <18 ετών (18.1%). Ενδιάμεσου πρόγνωσης κυτταρογενετικά ευρήματα παρουσίασαν 5/25 ασθενείς (20%) (4 ασθενείς με φυσιολογικό καριότυπο, 1 ασθενής με αντιμετάθεση t(9;11),(p22;q23)). Δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την ηλικιακή κατανομή στους ασθενείς με ενδιάμεσου πρόγνωσης κυτταρογενετικά ευρήματα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Δυσμενής κυτταρογενετικά ευρήματα (11q23/MLL) εμφανίζονται συχνότερα σε βρέφη και νήπια ηλικίας <2ετών. Οι ευνοϊκής πρόγνωσης χρωμοσωμιακές αντιμεταθέσεις RUNX1, inv(16)/t(16,16),t(15,17) σπάνια απαντώνται στα βρέφη, ενώ έχουν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης σε παιδιά >2 ετών και εφήβους. Η διαπίστωση της ύπαρξης γονιδιακών μεταλλάξεων και αυξημένης έκφρασης συγκεκριμένων κυτταρογενετικών αλλοιώσεων ανά ηλικιακή ομάδα καταδεικνύει την ετερογένεια της ΟΜΛ καθώς και την ανάγκη σχεδίασης κατάλληλων εξατομικευμένων θεραπευτικών πρωτοκόλλων βασισμένων στο γενετικό υπόβαθρο των ασθενών.

37 **ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΙ ΑΝΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΝΙΛΟΤΙΝΙΒ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΣΤΗ ΣΥΝΗΘΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΗ ΔΕΥΤΕΡΗ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΜΗ ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ (ERASER)**

A. Συμεωνίδης¹, N.A. Βύνιου², Π. Κανέλλου³, Μ. Δήμου², Γ. Καϊάφα⁴, Ε. Καψάλη⁵, Δ. Καρακάσης⁶, Β. Παππά⁷, Γ. Βασιλόπουλος⁸, Θ. Μαρινάκης⁹, Μ. Ταμπτίσικα¹⁰, Α. Αναγνωστόπουλος¹¹

¹Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, ²«Λαϊκό» Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών, ³Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, ⁴«ΑΧΕΠΑ» Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, ⁵Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, ⁶Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ευαγγελισμός», ⁷«Αττικό» Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο, ⁸Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, ⁹Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο «Γ. Γεννηματάς», ¹⁰Novartis A.E.B.E., Τμήμα Ογκολογικών Ιατρικών Υποθέσεων, Αθήνα, ¹¹Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Γ. Παπανικολάου»

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η μελέτη ERASER είναι μία μη παρεμβατική μελέτη παρατήρησης που έχει σχεδιαστεί για τη συλλογή δεδομένων ασφάλειας και ανεκτικότητας για το nilotinib στη συνήθη κλινική πράξη σύμφωνα με την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (Π.Χ.Π.). Σε αυτό το άρθρο παρουσιάζουμε τα αποτελέσματα της δεύτερης ενδιάμεσης ανάλυσης μετά από την τριετή παρακολούθηση από την πρώτη επίσκεψη του πρώτου ασθενούς.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Επιλέξιμοι για τη μελέτη ήταν ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσμένη χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ) σε χρόνια φάση (ΧΦ) ή ασθενείς με ΧΜΛ-ΧΦ ή ΧΜΛ σε επιταχυνόμενη φάση (ΕΦ), οι οποίοι εμφάνισαν αντοχή/δυσανεξία στην προηγούμενη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένου του imatinib. Η μέγιστη προγραμματισμένη περίοδος παρακολούθησης ήταν 36 μήνες από την ημερομηνία ένταξης. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η αξιολόγηση του προφίλ ασφάλειας του nilotinib σε επίπεδο συχνότητας και είδους ανεπιθύμητων συμβάντων (ΑΣ) και σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων (ΣΑΣ), ανεξάρτητα από την αιτιώδη σχέση με το nilotinib.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από τους 52 ασθενείς (διάμεση ηλικία: 56 έτη [εύρος: 18-87]) με ΧΜΛ-ΧΦ, 9 διέκοψαν τη χορήγηση της δόσης, κυρίως λόγω αιματολογικών ΑΣ, και 5 αποσύρθηκαν από τη μελέτη λόγω ΑΣ. Συνολικά, 39 από τους 40 (97,5%) νεοδιαγνωσμένους ασθενείς και 8 από τους 12 (66,7%) ασθενείς με αντίσταση/δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία έλαβαν την αρχική συνιστώμενη δόση του nilotinib σύμφωνα με τις οδηγίες της Π.Χ.Π. δηλ. 300 mg και 400 mg δις ημερησίως (bid), αντίστοιχα. Οι υπόλοιποι 5 ασθενείς δεν έλαβαν την αρχική δόση του nilotinib σύμφωνα με την Π.Χ.Π. αλλά σύμφωνα με τις τοπικές αρχές κλινικής πρακτικής. Ένας νεοδιαγνωσμένος ασθενής έλαβε αρχικά δόση 400 mg δις ημερησίως και 4 ασθενείς με αντίσταση/δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία έλαβαν δόση 300 mg δις ημερησίως (bid).

Συνολικά, 35 ασθενείς (67,3%) εμφάνισαν τουλάχιστον 1 ΑΣ, και 12 ασθενείς (23,1%) εμφάνισαν ΣΑΣ (Πίνακες 1 & 2). Τα συχνότερα αιματολογικά ΑΣ ήταν η ουδετεροπενία (n=7, 13,5%), η θρομβοπενία (n=6, 11,5%), η αναιμία (n=4, 7,7%) και η λευκοπενία (n=3, 5,8%). Τα μη αιματολογικά ΑΣ που σημειώθηκαν σε >5% των ασθενών ήταν το δερματικό εξάνθημα (n=8, 15,4%), η λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος (n=4, 7,7%) και ο πυρετός (n=3, 5,8%). Η αύξηση της χολερυθρίνης αίματος/υπερχολερυθριναιμία (n=8, 15,4%) και η αύξηση των επιπέδων της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT, n=4, 7,7%) ήταν τα συχνότερα εργαστηριακά παθολογικά ευρήματα. Κολπική μαρμαρυγή, αίσθημα παλμών, φλεβοκομβική ταχυκαρδία και ταχυκαρδία σημειώθηκε σε 1 ασθενή το καθένα (Πίνακας 1).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Το προφίλ ασφάλειας του nilotinib σε αυτή την ομάδα ασθενών στη συνήθη κλινική πράξη ήταν σύμφωνο με τα προγενέστερα δημοσιευμένα δεδομένα κλινικών δοκιμών, και δεν

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητα συμβάντα.^a

Ανεπιθύμητα συμβάντα, n (%)	N = 52	
	Όλα τα ΑΣ	≥3 ^{ου} βαθμού
Αιματολογικά	11 (21,2)	4 (7,7)
Ουδετεροπενία	7 (13,5)	2 (3,8)
Θρομβοπενία	6 (11,5)	3 (5,8)
Αναμία	4 (7,7%)	0 (0)
Λευκοπενία	3 (5,8)	0 (0)
Εμπύρετη ουδετεροπενία	1 (1,9)	1 (1,9)
Μη αιματολογικά	16 (30,8)	1 (1,9)
Δερματικό εξάνθημα ^b	8 (15,4)	0 (0)
Λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος	4 (7,7)	1 (1,9)
Πυρετός	3 (5,8)	0 (0)
Άλγος άνω κοιλιακής χώρας	2 (3,8)	0 (0)
Διάρροια	2 (3,8)	0 (0)
Γαστρεντερίτιδα	2 (3,8)	0 (0)
Αρθραλγία	2 (3,8)	0 (0)
Κνησιός	2 (3,8)	0 (0)
Εργαστηριακές παθολογικές τιμές	10 (19,2)	0 (0)
Υπερχολερυθριναιμία	8 (15,4)	0 (0)
Αυξημένη ALT	4 (7,7)	0 (0)
Αυξημένη AST	2 (3,8)	0 (0)
Αυξημένη γάμμα γλουταμινική τρανσφεράση	2 (3,8)	0 (0)
Υπεργλυκαιμία	2 (3,8)	0 (0)
Καρδιαγγειακά συμβάντα	4 (7,7)	0 (0)
Κολική μαρμαρυγή	1 (1,9)	1 (1,9)
Αίσθημα παλμών	1 (1,9)	0 (0)
Φλεβοκομβική ταχυκαρδία	1 (1,9)	0 (0)
Ταχυκαρδία	1 (1,9)	0 (0)

^aΣύμφωνα με τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για τα Ανεπιθύμητα Συμβάντα, έκδοση 3.0

^bΠεριλαμβάνει εξάνθημα, κνησιώδες εξάνθημα και ακμή. 1 ασθενής εμφάνισε ακμή και εξάνθημα.

Πίνακας 2. Σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα.^a

Σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάν, n (%)	N = 52
Υπερχοληστερολαιμία/άλλη υπερλιπιδαιμία	2 (3,8)
Λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος	1 (1,9)
Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	1 (1,9)
Αυξημένη ALT	1 (1,9)
Αυξημένη AST	1 (1,9)
Υπερχολερυθριναιμία	1 (1,9)
Υπεργλυκαιμία	1 (1,9)
Διπολική διαταραχή	1 (1,9)
Αιματοουρία	1 (1,9)
Οξεία νεφρική ανεπάρκεια	1 (1,9)
Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική	1 (1,9)
Θρομβοπενία	1 (1,9)
Ουδετεροπενία	1 (1,9)
Θάνατος ^b	1 (1,9)
Εξέλιξη νόσου	1 (1,9)
Πυρετός	1 (1,9)

^aΣύμφωνα με τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για τα Ανεπιθύμητα Συμβάντα, έκδοση 3.0

^bΑιφνίδιος θάνατος αγνώστου αιτιολογίας.

38 ΤΕΛΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΜΕΛΕΤΗΣ ESCAPE: ΜΗ ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ, ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΤΗΣ ΡΟΥΞΟΛΙΤΙΝΙΜΠΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΥΕΛΟΪΝΩΣΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Μ. Δήμου¹, Ν.-Α. Βύνιου¹, Μ. Ισκάς², Γ. Κούρτη³, Θ. Μαρινάκης⁴, Γ. Βασιλόπουλος⁵, Λ. Κυριαζοπούλου⁶, Μ. Ξημέρη⁷, Κ. Πάλλα⁸, Α. Χριστοφορίδου⁹, Σ. Φλωρίνη¹⁰, Α. Συμεωνίδης¹¹

¹Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό», ²Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Γ. Παπανικολάου», ³Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ευαγγελισμός», ⁴Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ. Γεννηματάς», ⁵Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, ⁶Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, ⁷Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, ⁸Γενικό Νοσοκομείο Χανίων «Άγιος Γεώργιος», ⁹Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, ¹⁰Novartis Ελλάς Α.Ε.Β.Ε., ¹¹Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών.

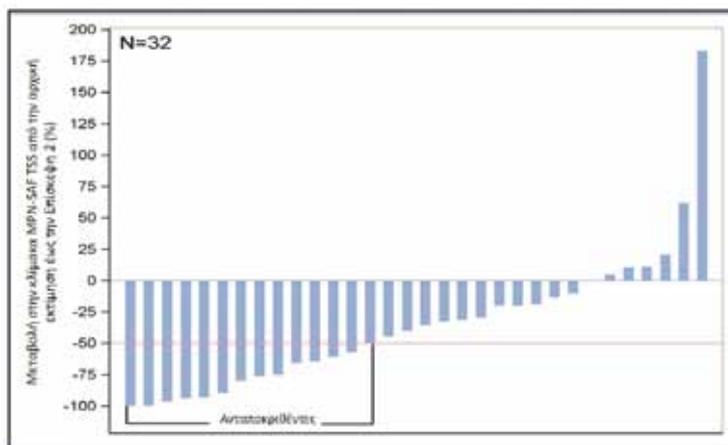
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η μελέτη ESCAPE αξιολόγησε την επίδραση της ρουζολιτινίμπης στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θεραπείας σε ασθενείς με μυελοΪνωση σε συνθήκες πραγματικής κλινικής πράξης στην Ελλάδα.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Η παρούσα πολυκεντρική, προοπτική, μη-παρεμβατική μελέτη σχεδιάστηκε με στόχο να εντάξει 50 ενήλικες ασθενείς με μυελοΪνωση, οι οποίοι έλαβαν ρουζολιτινίμπη (σύμφωνα με την Π.Χ.Π.) εντός του τελευταίου μήνα πριν από την ένταξη. Προγραμματισμένη διάρκεια της μελέτης: περίπου 36 μήνες (ένταξη: 24, θεραπεία/παρακολούθηση: 12). Οι επισκέψεις παρακολούθησης μετά από την αρχική εκτίμηση είχαν προγραμματιστεί στις 24±4 (Επίσκεψη 2) και 48±4 εβδομάδες (Επίσκεψη 3). Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό ασθενών που επιτυγχάνει ανταπόκριση συμπτωμάτων, που ορίζεται ως ≥50% μείωση στη συνολική βαθμολογία συμπτωμάτων (TSS) του ερωτηματολογίου MPN-SAF από την αρχική εκτίμηση έως την Επίσκεψη 2. Τα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν το ποσοστό ανταπόκρισης βάσει του ερωτηματολογίου MPN-SAF TSS στην Επίσκεψη 3, τη βελτίωση στην βαθμολογία TSS από την αρχική εκτίμηση έως την Επίσκεψη 2/Επίσκεψη 3, τη μείωση στο μέγεθος του σπλήνα και την ασφάλεια.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από τους 48 ενταγμένους ασθενείς, 47 (κατάλληλοι) ταξινομήθηκαν σε όλες τις ομάδες κινδύνου μυελοΪνωσης. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με ρουζολιτινίμπη ήταν 48,4 εβδομάδες. Το 50% περίπου των ασθενών έλαβε μικρότερη από τη συνιστώμενη βάσει της Π.Χ.Π. δόση έναρξης, κατά την κρίση του θεράποντα ιατρού. Το ποσοστό ανταπόκρισης στη βαθμολογία TSS

ήταν 43,8% (14/32, 95% ΔΕ: 26,4-62,3, Εικόνα) στην Επίσκεψη 2 και 48,0% (12/25, 27,8-68,7) στην Επίσκεψη 3. Ο Πίνακας 1 αποτυπώνει τη μεταβολή στη βαθμολογία TSS από την αρχική εκτίμηση. Μεταξύ των ασθενών με ψηλαφητό σπλήνα στην αρχική εκτίμηση, παρατηρήθηκε $\geq 50\%$ μείωση στο μήκος του σπλήνα στο 33,3% (8/24, Επίσκεψη 2) και 45,0% (9/20, Επίσκεψη 3). Ο Πίνακας 2 αποτυπώνει τη μείωση στο μήκος του σπλήνα από την αρχική εκτίμηση. Τα συχνότερα σχετιζόμενα με τη ρουζολιτινίμη αιματολογικά ανεπιθύμητα συμβάντα (όλων των βαθμών, κυρίως βαθμού 1/2) περιελάμβαναν: αναιμία (23,4%) και θρομβοκυτταροπενία (21,3%). Κανένα δεν οδήγησε σε οριστική διακοπή της θεραπείας. Τα συχνότερα μη αιματολογικά ανεπιθύμητα συμβάντα (όλων των βαθμών) ήταν η δύσπνοια και η πυρεξία (8,5% έκαστο) και η κόπωση (6,4%). Αναφέρθηκαν πέντε θάνατοι. Το συνολικό ποσοστό διακοπής της θεραπείας ήταν 27,7% (13/47, 2/13 λόγω σχετιζόμενων με τη ρουζολιτινίμη ανεπιθύμητων συμβάντων). Δεν αναφέρθηκαν νέες ή μη αναμενόμενες λοιμώξεις.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η μελέτη ESCAPE που πραγματοποιήθηκε σε συνθήκες πραγματικής κλινικής πράξης σε Έλληνες ασθενείς με μυελοϊνωση επέδειξε σημαντική βελτίωση στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQoL), κλινικά σημαντικές μειώσεις στο μήκος του ψηλαφητού σπλήνα σε ένα αξιόλογο ποσοστό ασθενών, και ένα αποδεκτό και αντιμετωπίσιμο προφίλ ασφάλειας της ρουζολιτινίμης, το οποίο συμφωνούσε με τις προηγούμενες μελέτες.



Εικόνα. Ποσοστιαία μεταβολή στη βαθμολογία MPN-SAF TSS από την αρχική εκτίμηση έως την Επίσκεψη 2 (συζευγμένα δεδομένα*)

*Αρχική εκτίμηση συγκριτικά με επίσκεψη 2

Πίνακας 1: Μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στη βαθμολογία MPN-SAF TSS (συζευγμένα δεδομένα*)

	Μέσος όρος (τυπική απόκλιση)	Διάμεση τιμή (διατεταρτημοριακό εύρος)
CFB έως την Επίσκεψη 2 (n=32)	-11,8 (15,9)	-8,0 (-20,5, -2,0) $P<0,001$
CFB έως την Επίσκεψη 3 (n=25)	-14,8 (20,5) $P=0,001$	-14,0 (-21,0, -5,7)

CFB, μεταβολή από την αρχική εκτίμηση; *Αρχική εκτίμηση συγκριτικά με επίσκεψη 2 και επίσκεψη 3

Πίνακας 2: Μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στο μήκος του σπλήνα (εκατοστά) (συζευγμένα δεδομένα*)

Ψηλάφηση		
	Μέσος όρος (τυπική απόκλιση)	Διάμεση τιμή (διατεταρτημοριακό εύρος)
CFB έως την Επίσκεψη 2 (n=24)	-1,5 (4,5) $P=0,107$	-1,5 (-4,0, 1,0)
CFB έως την Επίσκεψη 3 (n=20)	-2,3 (6,7)	-3,5 (-6,5, 0,0) $P=0,053$
Απεικόνιση		
CFB έως την Επίσκεψη 2 (n=14)	-1,4 (4,8)	-1,5 (-2,2, 1,6) $P=0,339$
CFB έως την Επίσκεψη 3 (n=8)	-1,0 (2,4) $P=0,302$	-1,4 (-2,9, 1,0)

CFB, μεταβολή από την αρχική εκτίμηση; *Αρχική εκτίμηση συγκριτικά με επίσκεψη 2 και επίσκεψη 3

39 ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΑΚΟΥ ΠΡΟΦΙΛ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΣΕ ΧΗΜΕΙΟΑΝΘΕΚΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΟΞΕΙΑΣ ΜΥΕΛΟΓΕΝΟΥΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ (ΟΜΛ) ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΚΘΕΣΗ ΤΟΥΣ ΣΕ IDARUBICIN ΚΑΙ CYTARABINE

Φ. Κοντισιώτη, Ε. Μαράτου, Β. Μπάκου, Α. Μπούχλα, Γ. Παυλίδης, Γ. Σταυρουλάκη, Ε. Γλέζου, Ε. Μπαζάνη, Σ. Παπαγεωργίου, Γ. Δημητριάδης, Β. Παππί

Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν»

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να ερευνηθούν οι πιθανές μεταβολές στο προφίλ γονιδιακής έκφρασης στα μονοπάτια των μηχανισμών επιδιόρθωσης DNA και της απόπτωσης σε δύο λευχαιμικές κυτταρικές σειρές μετά την έκθεσή τους στους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, idarubicin και cytarabine με στόχο την ανάδειξη γονιδίων των οποίων οι διαφορές στην έκφραση σχετίζονται με χημειοανθεκτικότητα.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Οι λευχαιμικές κυτταρικές σειρές Kasumi-1 και MV4-11, καλλιεργήθηκαν με την προσθήκη κυτταροστατικών φαρμάκων, idarubicin(0.1μM) για 6 ώρες ή cytarabine(1μM) για 48 ώρες. Η απόπτωση προσδιορίστηκε μέσω κυτταρομετρίας ροής. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με OneWayAnova. Η απομάκρυνση των νεκρών κυττάρων από τα εκτεθέντα στο φάρμακο λευχαιμικά κύτταρα, έγινε με τη χρήση κατάλληλου εμπορικού kit. Η ανάλυση γονιδιακής έκφρασης μέσω τεχνολογίας PCR μικροσυστοιχιών(RT²Profiler, Qiagen) διεξήχθη μετά από εκχύλιση του RNA από μη εκτεθέντα, εκτεθέντα στο φάρμακο και χημειοανθεκτικά(ζωντανά) κύτταρα. Η ανάλυση της έκφρασης των διαφόρων γονιδίων που εμπλέκονται στα μονοπάτια επιδιόρθωσης DNA εκτιμήθηκε και αναλύθηκε μέσω του κατάλληλου λογισμικού προγράμματος(RT²Profiler PCRArray).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Αυξημένη απόπτωση παρατηρήθηκε στα Kasumi-1 και MV4-11 μετά την επίδραση και των δύο κυτταροστατικών φαρμάκων συγκριτικά με τα μη εκτεθέντα κύτταρα. Η ανάλυση με PCRArrays έδειξε ότι στα Kasumi-1 μετά την επίδραση idarubicin παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της έκφρασης των γονιδίων που εμπλέκονται στην απόπτωση(BBC3), τον κυτταρικό κύκλο(CDKN1A,PPP1R15A), την επιδιόρθωση του DNA(PNP) και τη σηματοδότηση ATM/ATR(RBBP8) ενώ η επίδραση cytarabine οδήγησε στην αύξηση της έκφρασης ενός ακόμα μεγαλύτερου αριθμού γονιδίων(που κυρίως εμπλέκονται στην οδό αποκατάστασης DSB, δηλαδή HUS1, MLH1, NBN, XRCC1, XRCC2, XRCC6). Στα Kasumi-1 παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην έκφραση γονιδίων μεταξύ των εκτεθέντων στην cytarabine, και των χημειοανθεκτικών(ζωντανών) κυττάρων. Συγκεκριμένα, το γονίδιο HUS-1 είχε αυξημένη έκφραση στα εκτεθέντα στην cytarabine κύτταρα και μειωμένη έκφραση στα χημειοανθεκτικά κύτταρα, ενώ τα γονίδια MLH1 και NBN παρουσίασαν το αντίθετο πρότυπο έκφρασης.

Στα MV4-11, η επίδραση της cytarabine οδήγησε σε αύξηση της έκφρασης των γονιδίων που εμπλέκονται στον κυτταρικό κύκλο(CDKN1A,TP73), την επιδιόρθωση βλάβης DNA(GADD45A,GADD45G), συμπεριλαμβανομένης της αποκατάστασης DSB(H2AFX) και NER(PCNA). Η idarubicin οδήγησε στην αυξημένη έκφραση μιας διαφορετικής ομάδας γονιδίων. Ενα σημαντικό εύρημα είναι ότι η έκφραση του γονιδίου PPP1P15 στα χημειοανθεκτικά κύτταρα MV4-11 μετά την επίδραση τόσο της idarubicin όσο και της cytarabine, ήταν σημαντικά αυξημένη σε σύγκριση με τα εκτεθέντα στο φάρμακο συνολικά κύτταρα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα δεδομένα μας αποδεικνύουν ότι τόσο η idarubicin όσο και η cytarabine οδηγούν σε αυξημένο κυτταρικό θάνατο των κυττάρων Kasumi-1 και MV4-11, ενώ παράλληλα αναδεικνύουν διαφορές στο προφίλ γονιδιακής έκφρασης μεταξύ των χημειοανθεκτικών και των συνολικών κυττάρων μετά την επίδραση των κυτταροστατικών φαρμάκων, υποδεικνύοντας τη σημασία των διαταραχών στα μονοπάτια που εμπλέκονται στους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA, στη χημειοανθεκτικότητα. Η αυξημένη έκφραση του γονιδίου PPP1P15A στα χημειοανθεκτικά MV4-11 μετά την επίδραση και των δύο κυτταροστατικών φαρμάκων είναι ιδιαίτερα σημαντική. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η κυτταρική σειρά MV4-11 είναι μία χημειοανθεκτική ΟΜΛ σειρά, η αύξηση της έκφρασης του PPP1P15A που συμμετέχει στην ανάκτηση των κυττάρων από βλαπτικά ερεθίσματα υποδηλώνει τη συμμετοχή του στην ανάπτυξη χημειοανθεκτικότητας. Τα αποτελέσματά μας πρέπει να επιβεβαιωθούν περαιτέρω σε ασθενείς με ΟΜΛ, προκειμένου να αποσαφηνιστούν οι πολύπλοκες οδοί χημειοανθεκτικότητας με σκοπό τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας.

40 ΔΙΑΚΟΠΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΥΡΟΣΙΝΙΚΗΣ ΚΙΝΑΣΗΣ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ. ΕΠΙΚΑΙΡΟΠΟΙΗΜΕΝΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΠΕΝΤΑΕΤΙΑΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ EURO-SKI

Μ. Δήμου¹, Μ. Παγώνη², Γ. Κούρτη², Ν. Βύνιου³, Θ. Ηλιάκης³, Θ. Βασιλακόπουλος⁴, Π. Τσαφταρίδης⁴, Μ. Σιακαντάρη³, Μ-Χ. Κυρτσώνη¹, Μ. Αγγελοπούλου⁴, Α. Μαρκόπουλος¹, Β. Παππά⁵, Π. Τσιριγώτης⁵, Χ. Ποζιόπουλος⁶, Χ. Ματσούκα⁷, Δ. Μπούτσης⁸, Π. Ρεπούσης⁹, Δ. Γουγυπούλου¹⁰, Ν. Χαρχαλάκης², Π. Παναγιωτίδης¹

¹Α Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Λαϊκό Νοσοκομείο, ²Αιματολογική Κλινική, Νοσοκομείο Ευαγγελισμός, ³Α Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Λαϊκό Νοσοκομείο, ⁴Αιματολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Λαϊκό Νοσοκομείο, ⁵Β Αιματολογική Κλινική Νοσοκομείο Αττικό, ⁶Νοσοκομείο Μετροπόλιταν, ⁷Θεραπευτική Κλινική ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα, ⁸Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών, ⁹Αιματολογική Κλινική, Νοσοκομείο Μεταξά, ¹⁰Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Η μελέτη EURO-SKI (European Stop Kinase Inhibitors) [Saussele S, et al. Lancet Oncol. 19(6):747-757, 2018] όπως και πολλές άλλες σε ασθενείς με Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία (ΧΜΛ) που λαμβάνουν Imatinib ή 2^{ns} γενιάς αναστολείς τυροσινικής κινάσης (TKIs) [Mahon X, et al. Lancet Oncol. 11(11): 1029-35. 2010, Hochhaus A, et al. Leukemia 31(7):1525-31. 2017, Okada M, et al. Clin Lymphom Myelom Leuk. 18(5):353-360, 2018] έχουν αποδείξει ότι η διακοπή της θεραπείας είναι εφικτή, εφόσον έχει προηγηθεί ικανό χρονικό διάστημα υπό τον TKI και μακροχρόνια παραμονή σε βαθιά μοριακή ύφεση-MR (MR4, MR4.5).

ΣΚΟΠΟΣ: Η παρουσίαση των επικαιροποιημένων δεδομένων 5ετίας από την Ελληνική συμμετοχή στη μελέτη EURO-SKI.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Στη μελέτη εντάχθηκαν ενήλικες ασθενείς με ΧΜΛ σε χρόνια φάση (ΧΦ) υπό θεραπεία με TKIs για τουλάχιστον 3 έτη και MR4 επιβεβαιωμένη με 3 συνεχόμενες ποσοτικές PCR [πιστοποιημένη κατά EUTOS (IS)] ένα χρόνο πριν την ένταξη. Η επιβεβαίωση MR4 και η μετέπειτα παρακολούθηση γινόταν επίσης σε EUTOS διαπιστευμένο εργαστήριο (IS). Ασθενείς με προηγούμενη αποτυχία σε έναν TKI αποκλείονταν. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς μοριακή υποτροπή (απώλεια MMR σε οποιαδήποτε στιγμή) μετά τη διακοπή.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Μεταξύ 1/2013-11/2014, 42 Έλληνες ασθενείς [21 άνδρες, 21 γυναίκες, διάμεση ηλικία διάγνωσης 50 έτη (23-79)] με ΧΜΛ σε ΧΦ σταμάτησαν τη θεραπεία τους με TKI (40 Imatinib, 2 Nilotinib) εντός της μελέτης EURO-SKI. Μέχρι τον Αύγουστο του 2018 [διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 52,7 μήνες (1,8-66,8)], 17 ασθενείς (40,4%) παρουσίασαν μοριακή υποτροπή: 15 εντός του 1^{ου} 6μήνου, 1 κατά τον 15^ο μήνα της διακοπής και υπήρχε μία καθυστερημένη υποτροπή στον 4^ο χρόνο. Ως εκ τούτου η πιθανότητα παραμονής σε μοριακή ύφεση (TFR) μετά τη διακοπή για την 5ετία ήταν 59,6% (εικόνα 1). Όλοι οι ασθενείς που υποτροπίασαν μοριακά ξεκίνησαν θεραπεία με TKI και επανέκτησαν την MMR μετά 1-4 μήνες. Δεν παρουσιάστηκε εκτροπή σε επιταχυνόμενη ή βλαστική φάση.

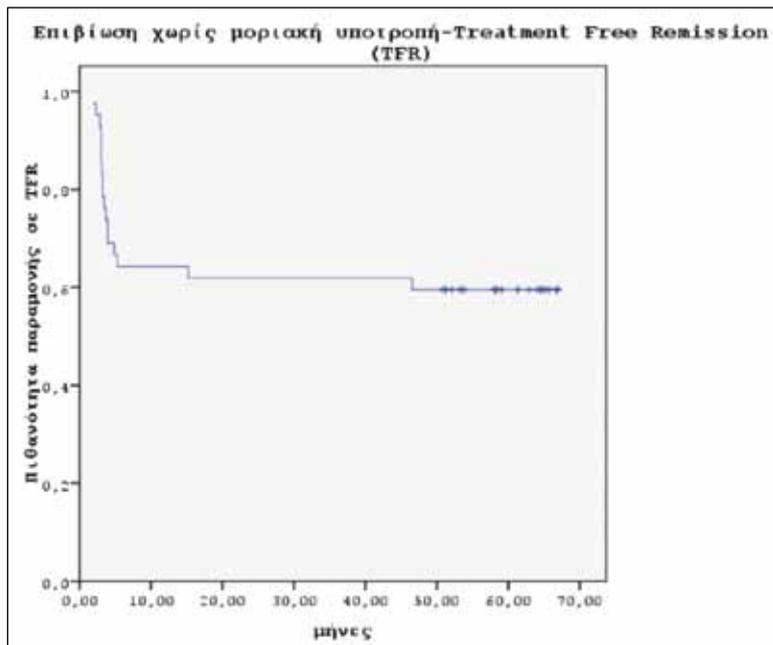
Το φύλο, το Sokal score και η διάρκεια της MR4 πριν τη διακοπή δεν επηρέασαν στατιστικά σημαντικά την παραμονή σε TFR ($p > 0.05$). Υπήρχε όμως στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0.028$) στην TFR για τους ασθενείς που είχαν λάβει > 72 μήνες τον TKI πριν τη διακοπή.

Αξίζει να σημειωθεί ότι από τους 25 ασθενείς που παραμένουν σε TFR, 3 (12%) ασθενείς βρίσκονται σε MMR για μεγάλο χρονικό διάστημα, χωρίς να λάβουν θεραπεία: 2 ασθενείς τρία χρόνια και 1 δύο χρόνια. Οι ασθενείς αυτοί όπως και οι υπόλοιποι συνεχίζουν να παρακολουθούνται με qRT-PCR ανά 3μηνο.

Οι Έλληνες ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη EURO-SKI παρέμειναν χωρίς θεραπεία με TKIs (Imatinib) για 1647 μήνες στο χρονικό διάστημα παρακολούθησης που αναφέρθηκε. Αυτό είχε ως επακόλουθο την εξοικονόμηση 2.521.088 ευρώ για τον ΕΟΠΥΥ (διάμεσο κόστος πρωτότυπου Imatinib, κόστος γενόσημων από τον 2/2017 και κόστος qRT-PCR).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Από την Ελληνική συμμετοχή στη μελέτη EURO-SKI προκύπτει ότι η διακοπή των TKIs είναι εφικτή σε έναν ικανό αριθμό ασθενών με ΧΜΛ σε ΧΦ, εφόσον πληρούνται συγκεκριμένες προϋποθέσεις (> 72 μήνες Imatinib, > 1 έτος σε βαθιά MR (καλύτερη από MR4)). Επίσης τα δεδομένα μας αποδεικνύουν με τον πλέον αδιαμφισβήτητο τρόπο ότι μόνο η απώλεια της MMR πρέπει να

θεωρείται έναυσμα για θεραπεία. Τέλος, το οικονομικό όφελος από την διακοπή των TKIs αποδεικνύεται σημαντικότερο, ιδίως σήμερα, που η εξοικονόμηση πόρων για την υγεία είναι απαραίτητη.



Εικόνα 1.

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

41 ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΤΟΥ RUXOLITINIB ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΟΡΤΙΚΟΑΝΤΟΧΗ ΧΡΟΝΙΑ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ ΕΝΑΝΤΙ ΞΕΝΙΣΤΗ

Z. Μπούσιου, I. Μπάτσης, A. Μαρβάκη, M. Ισκάς, A. Παπαλεξανδρή, Δ. Μαλλουρή, I. Σακελλάρη, A. Αναγνωστόπουλος

Αιματολογική κλινική-ΜΜΜΟ, Γ.Ν.Θ. Γ. Παπανικολάου

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η εμφάνιση κορτικοάντοχης χρονίας νόσου του μοσχεύματος έναντι ξενιστή (SR-cGVHD) μετά από αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (allo-HCT) αποτελεί σημαντική επιπλοκή με υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα. Η ανάγκη για αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση έχει στρέψει την έρευνα σε νέες θεραπευτικές επιλογές, όπως το Ruxolitinib, με λίγα όμως δεδομένα στη βιβλιογραφία για την τοξικότητα στην ομάδα αυτή των βαρέως ανοσοκατασταλμένων ασθενών.

ΥΛΙΚΟ: Μελετήσαμε αναδρομικά τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Ruxolitinib για την αντιμετώπιση SR-cGVHD μεταξύ 2016-2017 και αναλύσαμε την ανταπόκριση και τις μείζονες τοξικότητες.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στο διάστημα της μελέτης, 15 ασθενείς (διάμεση ηλικία 30 έτη, 18-66) έλαβαν ruxolitinib για SR-cGVHD. Όλοι είχαν υποβληθεί σε allo-HCT για i) οξεία λευχαιμία (n=8), ii) MDS (n=3), iii) λέμφωμα Hodgkin (n=2), iv) CML (n=1) και μυελοίνωση (n=1) με τη χρήση σχήματος προετοιμασίας μυελοαφανιστικού (n=11) ή μειωμένης τοξικότητας (n=4). Δέκα ασθενείς υποβλήθηκαν σε allo-HCT από πλήρως συμβατό εθελοντή δότη (MUD 10/10) και 5 από συμβατό αδελφό δότη. Η GVHD προφύλαξη περιελάμβανε κυκλοσπορίνη σε συνδυασμό με μικρές δόσεις μεθοτρεξάτης ή mycophenolate mofetil (MMF) και επιπλέον χαμηλή δόση ATG σε MUD allo-HCT. Δώδεκα ασθενείς εμφάνισαν οξεία GVHD. Έξι ασθενείς εμφάνισαν grade II οξεία GVHD ευαίσθητη στη χορήγηση κορτιζόνης, ενώ 6 εμφάνισαν κορτικοάντοχη grade III-IV aGVHD που εξελίχθηκε σε overlap syndrome μετά από αρκετές γραμμές

ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Όλοι οι ασθενείς εμφάνισαν εκτεταμένη SR-cGVHD με συμμετοχή του δέρματος, των πνευμόνων, του ήπατος και του γαστρεντερικού σωλήνα. Όλοι ήταν πολυθεραπευμένοι με 3 διάρμεσες γραμμές προηγούμενης θεραπείας (1-4) και είχαν λάβει κορτικοειδή, MMF, θαλιδομίδη και εξωσωματική φωτοθεραπεία. Η χορήγηση του ruxolitinib έγινε ως επιπρόσθετη ανοσοκαταστολή σε διάμεσο χρόνο 9 μηνών από τη διάγνωση της cGVHD (1-169 μήνες) με αρχική δόση 20mg (10mgx2). Ελάττωση της ανοσοκαταστολής λόγω μερικής ανταπόκρισης επιτεύχθηκε σε 4 ασθενείς (ποσοστό ανταπόκρισης 26,6%), και μάλιστα αυτοί είχαν λάβει λιγότερες γραμμές θεραπείας [2 διάρμεσες γραμμές, (1-3)]. Σε δύο ασθενείς παρουσιάστηκε πρόοδος (12,5%) και σε 9 υπήρξε σταθερότητα της GVHD. Κανένας ασθενής με overlap syndrome δεν απάντησε στη χορήγηση Ruxolitinib. Σχετικά με την τοξικότητα, 60% (n=9) των ασθενών εμφάνισε κυτταροπενία βαθμού 3 ή 4 με αποτέλεσμα την ελάττωση της δόσης ή ακόμη και τη διακοπή του φαρμάκου (3). Σημαντική επίσης ήταν και η εμφάνιση λοιμώξεων και ειδικότερα η αναζωπύρωση του CMV. Οκτώ ασθενείς (53%) εμφάνισαν αναζωπύρωση CMV που αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με τη χορήγηση αντιϊκών φαρμάκων, εκτός από δύο ασθενείς. Επιπλέον σχεδόν σε όλους (13/15 δηλ 86,6%) παρουσιάστηκαν λοιμώξεις, κυρίως του αναπνευστικού, από ανθεκτικά μικρόβια, ενώ ένας διαγνώστηκε με πιθανή ασπεργίλλωση. Τελικά έξι ασθενείς απεβίωσαν λόγω λοίμωξης, χωρίς κανένας να έχει απαντήσει στην θεραπεία με ruxolitinib, 2 λόγω λοίμωξης αναπνευστικού και 4 λόγω σηπτικής καταπληξίας στα πλαίσια ουδετεροπενίας βαθμού 4. Με διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 9 μηνών (2-15) σε κανέναν δεν παρατηρήθηκε υποτροπή της νόσου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η χορήγηση ruxolitinib μπορεί να ωφελήσει ασθενείς με SR-cGVHD, πιθανόν αποτελεσματικότερα ως πρώιμη γραμμή θεραπείας. Η χορήγηση του απαιτεί τακτική παρακολούθηση των ασθενών και εντατικό έλεγχο για ιογενείς και βακτηριακές λοιμώξεις καθώς συνοδεύεται από συχνή εμφάνιση επιπλοκών.

42 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΡΟΜΙΠΛΟΣΤΙΜΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΛΛΟΓΕΝΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

*Μ. Λίγκα, Ν. Σπυριδής, Χ. Κοροβίλα, Ε. Τριανταφύλλου, Δ. Αγγελινάς, Μ. Μαραγκός, Α. Σπυριδωνίδης
Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών και Κέντρο Αίματος, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών*

ΣΚΟΠΟΣ: Η θρομβοπενία μετά την αλλογενή μεταμόσχευση αποτελεί συχνή επιπλοκή με διάφορες πιθανές αιτίες όπως πτωχή λειτουργία του μοσχεύματος, λοιμώξεις, Νόσο Μοσχεύματος Κατά του Ξενιστή (GvHD), ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων, ανοσολογική καταστροφή των αιμοπεταλίων. Σκοπός της παρούσης εργασίας ήταν η μελέτη της αποτελεσματικότητας της χορήγησης ρομιπλοστίμης, ενός αγωνιστή των υποδοχέων της θρομβοποιητίνης, σε ασθενείς με παρατεταμένη θρομβοπενία μετά την αλλογενή μεταμόσχευση.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ: Κριτήρια έναρξης για τη χορήγηση ρομιπλοστίμης ήταν: α) αλλογενής μεταμόσχευση, β) πλήρης ύφεση του νοσήματος και πλήρης χιμαιρισμός, γ) παρατεταμένη (> 3 εβδομάδες) θρομβοπενία (< 60.000 μ L) η οποία δεν μπορούσε να συσχετιστεί με GvHD ή άλλη προφανή αιτία, π.χ. χορήγηση φαρμάκων (αντιβιοτικών / αντιικών). Η θρομβοπενία θεωρήθηκε πρωτοπαθής όταν δεν έγινε ποτέ ανάκαμψη αιμοπεταλίων μετά την μεταμόσχευση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συνολικά, 17 ασθενείς έλαβαν ρομιπλοστίμη μετά την αλλογενή μεταμόσχευση (Πίνακας 1). Όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν εμφύτευση λευκών την διάμεση μέρα 14 (εύρος 10-19) και όλοι πλην ενός εμφύτευση αιμοπεταλίων τη διάμεση μέρα 13 (εύρος 7-31). Ο διάμεσος αριθμός αιμοπεταλίων πριν την έναρξη αγωγής με ρομιπλοστίμη ήταν 23.000/ μ L (εύρος 12.000-57.000) και η διάμεση ημέρα έναρξης μετά την μεταμόσχευση ήταν d+104 (εύρος 58-419). Εννέα από τους 17 ασθενείς ήταν μεταγγοισιοεξαρτώμενοι (ΑΜΠ <20.000/ μ L) πριν την έναρξη της ρομιπλοστίμης. Η διάμεση δοσολογία έναρξης της ρομιπλοστίμης ήταν 5 mg/kg (εύρος 1-5). Η διάμεση διάρκεια θεραπείας με ρομιπλοστίμη ήταν 78 ημέρες (εύρος 15-253) και ο διάμεσος αριθμός αιμοπεταλίων κατά την διακοπή της ρομιπλοστίμης ήταν 128.000 (εύρος 10.000-261.000). Συνολικά, 10 (59%) ασθενείς ανταποκρίθηκαν στην χορήγηση ρομιπλοστίμης (ΑΜΠ >80.000/ μ L, διάρκειας τουλάχιστον 3 εβδομάδων). Επτά από

τους 9 (78%) μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς κατάφεραν να απεξαρτηθούν από τις μεταγγίσεις αιμοπεταλίων (ΑΜΠ>20.000/μL) ενώ 2 παρέμειναν μεταγγισιοεξαρτώμενοι παρά την χορήγηση ρομιπλοστίμης για 85 και 43 ημέρες, αντίστοιχα, οπότε και διακόπηκε. 3/17 ασθενείς παρουσίασαν υποτροπή της θρομβοπενίας μετά την διακοπή της ρομιπλοστίμης και έγινε επανέναρξη της αγωγής με ρομιπλοστίμη εκ των οποίων οι δύο ανταποκρίθηκαν και ο τρίτος είναι ακόμα σε θεραπεία. Η χορήγηση ρομιπλοστίμης έγινε σε εξωτερική βάση και ήταν πολύ καλά ανεκτή από τους ασθενείς. Κανένας ασθενής δεν εμφάνισε GvHD μετά την χορήγηση ρομιπλοστίμης. 11/17 ασθενείς που έλαβαν ρομιπλοστίμη είναι εν ζωή, 6 απεβίωσαν (2 λόγω υποτροπής της νόσου, και 4 λόγω TRM).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Παρουσιάζουμε υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης στη ρομιπλοστίμη σε ασθενείς με παρατεταμένη θρομβοπενία μετά την αλλογενή μεταμόσχευση. Στην παρούσα αναδρομική μελέτη δεν παρουσιάστηκαν παρενέργειες από την χορήγησή της ρομιπλοστίμης, ούτε η χορήγησή της φαίνεται να επηρεάζει την εμφάνιση GvHD ή υποτροπή. Ωστόσο, η χορήγηση της ρομιπλοστίμης, μετά την αλλογενή μεταμόσχευση θα πρέπει να ελεγχθεί σε προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες.

Πίνακας 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών που έλαβαν ρομιπλοστίμη

Patients Characteristics	Total (n= 17)
Sex	
M	9
F	8
Age-median	50 (range 19-67)
Disease	
AML	7
ALL	7
MDS	1
CMML	1
Hodgkin	1
Donor	
Sibling	6
VUD 10/10	3
VUD 9/10	5
Haplo	3
Stem cell source	
PBSC	14
BM	3
Conditioning regimen	
Bu/Flu/TT-Mel	13
BCNU/Flu/TT-Mel	1
TBI/VP16/CTX	1
BusiCy	1
Flu/Mel	1

43 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ HLA-G ΣΕ ΜΕΣΕΓΧΥΜΑΤΙΚΑ ΣΤΕΛΕΧΙΑΙΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΠΡΟΕΡΧΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΚΡΥΟΚΑΤΑΨΥΓΜΕΝΟ ΙΣΤΟ ΟΜΦΑΛΙΟΥ ΛΩΡΟΥ

Π. Μαλλής¹, Δ. Μπούλαρη¹, Α. Ντίνου¹, Ε. Μιχαλόπουλος¹, Μ. Σπυροπούλου-Βλάχου^{1,2}, Α. Σταυροπούλου- Γκικόκα¹

¹Ελληνική Τράπεζα Ομφαλοπλακουντιακού Αίματος, ²Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών, ²Τμήμα Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Αλεξάνδρα»

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Τα Μεσεγχυματικά Στελεχιαία Κύτταρα (Mesenchymal Stem Cells- MSCs) προερχόμενα από τη βαρτόνιο γέλη του ομφαλίου λώρου εφαρμόζονται ευρύτατα στο πεδίο της αναγεννητικής ιατρικής, και χαρακτηρίζονται επίσης από σημαντικές ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες. Στη ανοσορρυθμιστική λειτουργία αυτή των MSCs, συμβάλλει καθοριστικά η περιοχή G του μείζονος

συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας. Η περιοχή HLA-G, ανήκει στα τάξης I αντιγόνα ιστοσυμβατότητας, και εκφράζεται σε υψηλότερα επίπεδα στα MSCs της βαρτονείου γέλης σε σύγκριση με MSCs άλλων πηγών. Σύμφωνα με αυτό, τα συγκεκριμένα κύτταρα μπορούν να χρησιμοποιηθούν, σε συνδυασμό με την ανοσοκατασταλτική αγωγή στη μεταμόσχευση οργάνων, περιορίζοντας έτσι τη διαδικασία απόρριψης τους μοσχεύματος από το λήπτη. Η αποτελεσματική κρυοκατάψυξη της βαρτονείου γέλης προσφέρει το πλεονέκτημα της άμεσης απομόνωσης σημαντικού αριθμού MSCs όταν αυτά απαιτηθούν, ικανών να χρησιμοποιηθούν στην παραπάνω κλινική εφαρμογή. Στόχος της μελέτης αυτής αποτέλεσε ο χαρακτηρισμός της έκφρασης του HLA-G, σε MSCs προερχόμενα από κρυοκαταψυγμένα δείγματα βαρτονείου γέλης.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Πραγματοποιήθηκε απομόνωση δειγμάτων βαρτονείου γέλης (n= 20) και κρυοκατάψυξη αυτών με τη μέθοδο της υαλοποίησης. Ακολούθησε αποθήκευση των δειγμάτων στους -196° C για χρονικό διάστημα 2 μηνών. Διενεργήθηκε απόψυξη των δειγμάτων της βαρτονείου γέλης (n=20) και απομόνωση των MSCs με τη χρήση αποστειρωμένων εργαλείων. Στη συνέχεια έγινε ποιοτικός έλεγχος των κυττάρων, μέσω αξιολόγησης των επιφανειακών δεικτών CD73, CD90, CD105, CD45, CD34, διαφοροποίηση σε κύτταρα «οστικής», «λιπώδους» και «χόνδρινης» προέλευσης και μελέτη του ρυθμού πολλαπλασιασμού και βιωσιμότητάς τους. Η αξιολόγηση της έκφρασης HLA-G έγινε μέσω μοριακού ελέγχου καθώς επίσης και με έμμεσο ανοσοφθορισμό. Συγκεκριμένα, για το μοριακό έλεγχο της έκφρασης HLA-G, έγινε απομόνωση mRNA, RT-PCR, PCR με συγκεκριμένους εκκινητές και ηλεκτροφόρηση σε πήκτωμα αγαρόζης 1% w/v. Επίσης, ο έμμεσος ανοσοφθορισμός διεξήχθη στα MSCs μέσω της χρήσης του anti-HLA-G (1:1000), όπου ακολούθησε πρόσδεση με δευτερεύων φθορίζων αντισώμα-FITC (1:500), σε συνδυασμό με τη χρώση DAPI, έτσι ώστε να είναι εμφανείς οι πυρήνες των κυττάρων. Ως θετικό δείγμα αναφοράς των παραπάνω πειραματικών διαδικασιών χρησιμοποιήθηκαν MSCs προερχόμενα από μη κρυοκαταψυγμένα δείγματα βαρτονείου γέλης του ανθρώπινου ομφαλίου λώρου.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Πραγματοποιήθηκε επιτυχής απομόνωση των MSCs από τα κρυοκαταψυγμένα δείγματα της βαρτονείου γέλης τα οποία είχαν αποθηκευτεί στους -196° C για χρονικό διάστημα 2 μηνών. Τα συγκεκριμένα κύτταρα παρουσίασαν έκφραση των CD73, CD90 και CD105 σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90%, ενώ για τα CD34 και CD45 το ποσοστό έκφρασης ήταν μικρότερο από το 1%. Επιπρόσθετα, διαφοροποιήθηκαν επιτυχώς σε κύτταρα «οστικής», «λιπώδους» και «χόνδρινης» προέλευσης ενώ το ο ρυθμός πολλαπλασιασμού και η βιωσιμότητα τους δεν διέφερε σημαντικά από τα MSCs που είχαν προέρθει από μη κρυοκαταψυγμένα δείγματα βαρτονείου γέλης. Τα αποτελέσματα του μοριακού ελέγχου κατέδειξαν την έκφραση του HLA-G από τα συγκεκριμένα κύτταρα, το δε συγκεκριμένο εύρημα επιβεβαιώθηκε και με τη μέθοδο του έμμεσου ανοσοφθορισμού.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Σύμφωνα με τα παραπάνω αποτελέσματα, τα MSCs μπορούν να απομονωθούν από κρυοκαταψυγμένα δείγματα βαρτονείου γέλης, διατηρώντας παράλληλα τα ποιοτικά χαρακτηριστικά τους καθώς επίσης και τις ανοσορρυθμιστικές τους ιδιότητες. Επιπρόσθετα, η διατήρηση της έκφρασης HLA-G από τα συγκεκριμένα κύτταρα, ενισχύει τη χρήση τους στη μεταμόσχευση των οργάνων.

44 ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΕΥΝΟΪΚΗΣ ΠΡΟΓΝΩΣΗΣ ΜΕ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ NPM1: Η ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΑΛΛΟΓΕΝΟΥΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Ι. Τσώνης¹, Χ. Γιατρά¹, Δ. Οικονομοπούλου¹, Ζ. Αραπίδου¹, Κ. Γκίρκας², Δ. Γαρδέλη¹, Ζ. Μέλλιος¹, Μ. Σταμούλης², Τ. Τζένου¹, Μ. Μπουζάνη¹, Μ. Γαροφαλάκη¹, Ε. Τζιότζιου¹, Σ. Δελήμπαση¹, Μ. Παγώνη¹, Σ. Γιγάντες¹, Π. Τσιριγώτης², Ι. Μπαλαδάκης¹, Δ. Καρακάσης¹, Ν. Χαρχαλάκης¹

¹Αιματολογική και Λεμφωμάτων Κλινική-ΜΜΜΟ, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», ²Αιματολογική Μονάδα Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής ΕΚΠΑ, Αττικό Νοσοκομείο

ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΣΚΟΠΟΣ: Η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (αλλο-ΜΑΚ) δεν συνιστάται ως θεραπεία σταθεροποίησης της πρώτης πλήρους ύφεσης (ΠΥ) στην οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) ευνοϊκής πρόγνωσης με μετάλλαξη της νουκλεοφωσμίνης (NPM1) και απουσία εσωτερικού διπλασιασμού του γονιδίου FLT3 (FLT3-ITD). Ωστόσο, σημαντικό ποσοστό ασθενών οδηγείται σε αλλο-ΜΑΚ σε φάση πέραν της πρώτης ΠΥ ή για ανθεκτική ελάχιστη υπολειμματική νόσο (MRD), γεγονός

που ενδέχεται να επηρεάζει την έκβαση της μεταμόσχευσης. Σκοπός της μελέτης είναι η ανάλυση των χαρακτηριστικών και των αποτελεσμάτων της αλλο-ΜΑΚ σε ΟΜΛ με μεταλλαγμένη NPM1 (mutNPM1). **ΑΣΘΕΝΕΙΣ-ΜΕΘΟΔΟΙ:** Από τον 11/2010 μέχρι τον 04/2018, 16 ασθενείς (γυναίκες: 9, άνδρες: 7) υποβλήθηκαν σε αλλο-ΜΑΚ για ΟΜΛ με mutNPM1 και απουσία FLT3-ITD. Κατά την αλλο-ΜΑΚ, η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 44,5 έτη (εύρος: 35-63) και η φάση της νόσου ήταν 1^η ΠΥ (n=5), 2^η ΠΥ (n= 9) ή πρωτοπαθώς ανθεκτική νόσος (n=2). Σε 10/13 ασθενείς που ήταν σε ΠΥ και είχαν έλεγχο MRD με ποσοτική real-time PCR (RQ-PCR) υπήρχε μοριακά ανιχνεύσιμη νόσος κατά την αλλο-ΜΑΚ (με φορτίο mutNPM1 0,75-4900 copies/10⁴ ABL), ενώ σε 4/13 διαπιστώθηκε μοριακή υποτροπή της νόσου (με φορτίο mutNPM1 386-4900 copies/10⁴ ABL). Το σχήμα προετοιμασίας ήταν μυελοαφανιστικό στην πλειοψηφία των ασθενών (n=14) και μειωμένης έντασης σε 2 ασθενείς. Ο δότης ήταν συμβατός αδελφός (n=6), συμβατός μη συγγενής (n=5), απλοταυτώσιμος συγγενής (n=3) ή διπλό ομφαλοπλακουντιακό αίμα (n=2).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Εγκατάσταση του μοσχεύματος επιτεύχθηκε σε όλους τους ασθενείς με διάμεσο χρόνο αποκατάστασης ουδετεροφίλων >500/μL 16 ημέρες (εύρος: 12-29). Από τους 13 ασθενείς που είχαν παρακολούθηση της νόσου με RQ-PCR μετά την αλλο-ΜΑΚ, οι 9 παρουσίασαν σταθερή μοριακή ύφεση ενώ σε 4 παρατηρήθηκε ανερχόμενο φορτίο μεταγράφων mutNPM1 λόγω αιματολογικής (n=3) ή μοριακής (n=1) υποτροπής της νόσου. Η αθροιστική επίπτωση της αιματολογικής υποτροπής και της μη σχετιζόμενης με υποτροπή θνητότητας (NRM) ήταν 18,75% και 25% στους 12 μήνες αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκαν υποτροπές ή θάνατοι από NRM μετά τους 6 μήνες από την αλλο-ΜΑΚ. Από τους 3 ασθενείς με αιματολογική υποτροπή, οι 2 απεβίωσαν και ένας παρουσίασε σταθερή πλήρη ύφεση μετά διακοπή της ανοσοκατασταλτικής αγωγής. Με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 40 μήνες (εύρος: 14-89), οι 10/16 ασθενείς βρίσκονται εν ζωή και σε πλήρη ύφεση. Η επιβίωση ελεύθερη νόσου (DFS) ήταν 56,2% (95% CI: 36,5-86,7%) και η συνολική επιβίωση (OS) ανήλθε σε 62,5% (95% CI: 42,8-91,4%) στα 3 έτη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Αν και η πλειοψηφία των ασθενών μεταμοσχεύονται σε προχωρημένη φάση της νόσου, η αλλο-ΜΑΚ αποτελεί θεραπεία ίασης για τις περιπτώσεις ΟΜΛ με mutNPM1 και απουσία FLT3-ITD που παρουσιάζουν ανθεκτική νόσο ή μοριακή υποτροπή με τη συμβατική θεραπεία. Η παρακολούθηση της MRD με RQ-PCR και η ταυτοποίηση επιπρόσθετων μοριακών προγνωστικών δεικτών θα επιτρέψει τη διενέργεια της αλλο-ΜΑΚ σε πιο πρώιμη φάση της νόσου με αποτέλεσμα τη βελτίωση της έκβασης των ασθενών.

45 ΜΗ ΣΥΓΓΕΝΙΚΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΟΜΦΑΛΟΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑΚΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ (ΟΠΑ) ΣΕ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΚΟΗΘΗ Η ΚΑΛΟΗΘΗ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

A. Κομιτοπούλου¹, A. Παϊσίου¹, E. Ιωαννίδου¹, X. Οικονομοπούλου¹, K. Καΐσαρη¹, E. Πετράκου¹, E. Σφουγκατάκη¹, M. Θεοδοσάκη¹, M. Τζανουδάκη², Σ. Γραφάκος¹, Γ. Βεσσαλάς¹, I. Περιστέρη¹, E. Γουσέτης¹, B.Κίτρα¹

¹Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία» - Ογκολογική Μονάδα Παιδών «Ελπίδα – Μαριάννα Β. Βαρδινογιάννη», Αθήνα, ²Τμήμα Ανοσολογίας και Ιστοσυμβατότητας, Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία», Αθήνα

Το ομφαλοπλακουντιακό αίμα (ΟΠΑ) αποτελεί εναλλακτικό μόσχευμα σε ασθενείς που δεν διαθέτουν συμβατό δότη. Η άμεση διαθεσιμότητα και οι λιγότερες χρόνιες επιπλοκές αποτελούν τα κύρια πλεονεκτήματα του, ενώ το βασικό μειονέκτημα είναι η καθυστερημένη αιματολογική και ανοσιακή αποκατάσταση.

ΣΚΟΠΟΣ μας ήταν η μελέτη της έκβασης της μεταμόσχευσης μη συγγενικού ΟΠΑ σε παιδιατρικούς ασθενείς με κακοήθη και καλοήθη αιματολογικά νοσήματα.

Τριάντα ασθενείς υποβλήθηκαν για πρώτη φορά σε αλλογενή μεταμόσχευση με ΟΠΑ από 2/1999 μέχρι 6/2013, 18 με κακοήθη αιματολογική νόσο (ΚΝ), εκ των οποίων οι 15 ήταν σε πλήρη αιματολογική ύφεση και 12 με μη κακοήθη νόσο (ΜΚΝ) (SCID 5, χρόνια κοκκιωματώδη νόσο 1, SAA 2, σ.Kostmann 1, οστεοπέτρωση 1, Wiskott-Aldrich1, αμεγακαρουκυτταρική θρομβοπενία 1). Η πλειονότητα των ασθενών ήταν άρρνες, τόσο για τα ΚΝ, όσο και για τα ΜΚΝ (Α:10/Θ:8, Α:8/Θ:4, αντιστοιχώς), διάμεσης ηλικίας 6.5 έτη (εύρος 0.8-11.8 μήνες) και 0.8 έτη (εύρος 0.4-6.5 έτη), αντιστοιχώς.

Σε όλους τους ασθενείς, πλην ενός, χορηγήθηκε μία μονάδα ΟΠΑ, η οποία σε 8 με ΚΝ και σε 7 με ΜΚΝ είχε 1 HLA αντιγονική/αλληλική διαφορά (5/6). Σε 3 ασθενείς με ΚΝ υπήρχαν 2 αντιγονικές/αλληλικές διαφορές (4/6). Τα σχήματα προετοιμασίας ήταν σε όλους τους ασθενείς μυελοαφανιστικά με TBI 12 Gy σε 4/30. Η προφύλαξη για τη GVHD έγινε με κυκλοσπορίνη, ενώ σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε προμεταμοσχευτικά ATG. Η διάμεση τιμή των εμπυρήνων κυττάρων για τα ΚΝ ήταν $3.75 \times 10^7/\text{kg}$ (εύρος 2- $6.3 \times 10^7/\text{kg}$). Για τα ΜΚΝ, η αντίστοιχη τιμή ήταν $11.05 \times 10^7/\text{kg}$ (εύρος 2- $27.2 \times 10^7/\text{kg}$). Εγκατάσταση ουδετεροφίλων και αιμοπεταλίων επετεύχθη σε 13/18 και 12/18 ασθενείς με ΚΝ, αντιστοίχως, σε διάμεσο διάστημα 31 ημέρες (εύρος 17-44) και 43 ημέρες (εύρος 20-60). Στους ασθενείς με ΜΚΝ εγκατάσταση ουδετεροφίλων και αιμοπεταλίων πέτυχαν 7/12 και 6/12 με διάμεση ημέρα εγκατάστασης 21 ημέρες (εύρος 18-28) και 29 ημέρες (εύρος 22-70) αντιστοίχως. Οξεία GVHD σταδίου II-IV παρουσίασαν 9/18 ασθενείς με ΚΝ και 4/12 με ΜΚΝ. Ουδείς ασθενής παρουσίασε χρόνιο GVHD. Παρατηρήθηκαν 22 επεισόδια ιογενών λοιμώξεων σε 11 ασθενείς με ΚΝ και 9 επεισόδια σε 6 ασθενείς με ΜΚΝ. Υποτροπή της νόσου εμφάνισαν 9/18 ασθενείς με ΚΝ. Με μέσο χρόνο παρακολούθησης 10 έτη, η ολική επιβίωση (ΟΕ) και η επιβίωση χωρίς νόσο (ΕΧΝ) για τα παιδιά με ΚΝ ήταν 22% και 18,5%, αντίστοιχα, ενώ για τους ασθενείς με ΜΚΝ η ΟΕ και η ΕΧΝ ήταν 33%. Η μη-σχετιζόμενη με υποτροπή θνητότητα την ημέρα +100 ήταν 8% στα ΚΝ και 50% για τα ΜΚΝ. Από τους 18 ασθενείς με ΚΝ, 4 βρίσκονται εν ζωή, ενώ οι υπόλοιποι απεβίωσαν από υποτροπή της νόσου (n=8), ιογενείς λοιμώξεις (n=4), σηψαιμία (n=1) και aGVHD(n=1). Από τους 12 ασθενείς με ΜΚΝ, 4 βρίσκονται εν ζωή, ενώ οι υπόλοιποι απεβίωσαν από ιογενείς λοιμώξεις (n=2), σηψαιμία (n=4) και πολυοργανική ανεπάρκεια (n=2). Η διάμεση διάρκεια νοσηλείας για τους ασθενείς με ΚΝ ήταν 76 ημέρες (εύρος 32-168), ενώ για τους ασθενείς με ΜΚΝ ήταν 63 ημέρες (εύρος 28-114).

Η μεταμόσχευση μη-συγγενικού ΟΠΑ στη μονάδα μας συνοδεύτηκε από υψηλή TRM σε παιδιά με ΜΚΝ και αυξημένη πιθανότητα υποτροπής για την ομάδα των ΚΝ.

46 ΟΙ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΔΥΣΜΕΝΩΣ ΤΗ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΛΛΟΓΕΝΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

I. Σακελλάρη, Ε. Γαβριηλάκη¹, Σ. Παπαγιαννόπουλος², Μ. Γαβριηλάκη³, I. Μπάτσης¹, Δ. Μαλλουρή¹, Α. Βαρδή¹, Β. Κωνσταντίνου¹, Μ. Μασμανίδου¹, Μ. Ισκάς¹, Ε. Γιαννάκη¹, Τ. Γερούκης⁴, Δ. Κάζης², Β. Κιμισκίδης^{3,5}, Α. Αναγνωστόπουλος¹

¹Αιματολογική Κλινική-Μονάδα Μεταμόσχευσης, Νοσοκομείο Γ. Παπανικολάου, Θεσσαλονίκη, ^{2,3} Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Νοσοκομείο Γ. Παπανικολάου, Θεσσαλονίκη, ³Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, ⁴Τμήμα Ακτινολογίας, Νοσοκομείο Γ. Παπανικολάου, Θεσσαλονίκη, ⁵Εργαστήριο Κλινικής Νευροφυσιολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η διάγνωση και αντιμετώπιση των νευρολογικών επιπλοκών σε ασθενείς μετά αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων παραμένει πρόκληση για το θεράποντα ιατρό, παρά τις σημαντικές εξελίξεις στον τομέα των μεταμοσχεύσεων. Στην παρούσα μελέτη καταγράψαμε τη συχνότητα, διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση και τη μακροχρόνια πρόγνωση σε ασθενείς με νευρολογικές επιπλοκές.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Μελετήσαμε διαδοχικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (7/1990-9/2017). Αναλύσαμε αναδρομικά δεδομένα μελετώντας την κλινική πορεία νοσηλευόμενων ασθενών με νευρολογικά συμβάματα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από τους 758 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αλλογενή μεταμόσχευση, 127 (16,8%) παρουσίασαν νευρολογικά συμβάματα. Οι νευρολογικές επιπλοκές ήταν συχνότερες στους ασθενείς με μη συγγενείς ή εναλλακτικούς δότες ($p < 0,001$), οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία ($p < 0,001$) και μειωμένης έντασης ή τοξικότητας προπαρασκευαστικό σχήμα ($p = 0,037$). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, όλες οι παράμετροι παρέμειναν ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες των νευρολογικών επιπλοκών.

Οι νευρολογικές επιπλοκές παρουσιάστηκαν στην όψιμη μεταμοσχευτική περίοδο (διάμεση μέρα +140, ενδοτεταρτημοριακό εύρος 232). Ο χρόνος εμφάνισής τους συσχετίστηκε μόνο την οξεία και χρόνια νόσο του μοσχεύματος κατά ξενιστή/GVHD ($p=0,001$ και $p<0,001$, αντίστοιχα). Η πλειοψηφία των συμβαμάτων αφορούσε το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα/ΚΝΣ (89,7%), ενώ 11 ασθενείς παρουσίασαν περισσότερα από ένα συμβάματα με διάμεσο χρόνο εμφάνισης τους +10,4 μήνες. Βάσει της συμπτωματολογίας και της διαγνωστικής προσέγγισης, οι νευρολογικές επιπλοκές ταξινομήθηκαν σε: υποτροπή ΚΝΣ (24), θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (12), αιμορραγία ΚΝΣ (7), οπίσθια αναστρέψιμη εγκεφαλοπάθεια (6), φαρμακευτικής αιτιολογίας πολυνευροπάθεια (7), επιληπτικές κρίσεις (6), άλλη λευκοεγκεφαλοπάθεια (8), θρομβοεμβολικά συμβάματα (5), νευραλγία (4), μυοπάθεια (3), ηπατική εγκεφαλοπάθεια (1), σύνδρομο Guillain-Barre (1), εγκεφαλοπάθεια Wernicke (1), μυελίτιδα (1) and πολλαπλή σκλήρυνση (1). Οι λοιμώξεις του ΚΝΣ αποδόθηκαν σε ασπεργίλλωση (12), μουκορμύκωση (3), εγκεφαλίτιδα από Κυτταρομεγαλοϊό (9), σχετιζόμενη με τον ιό Epstein-Barr εγκεφαλίτιδα (3) ή λεμφοπαραγωγό νόσημα (4), εγκεφαλίτιδα από ερπητοϊό 6 (5) και 7 (2), τοξοπλάσμωση (3) και μη ταξινομούμενη εγκεφαλίτιδα (10). Υποχώρηση των νευρολογικών επιπλοκών επιτεύχθηκε σε 37 (29%) ασθενείς.

Με διάμεση παρακολούθηση 11,4 μηνών (ενδοτεταρτημοριακό εύρος 30,3%) στους ασθενείς με νευρολογικές επιπλοκές, η συχνότητα της χρόνιας GVHD ανήλθε σε 52,8%, της σχετιζόμενης με τη μεταμόσχευση θνητότητας σε 39,1% και η 5-ετής ολική επιβίωση σε 25,8%. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, η ολική επιβίωση συσχετίστηκε ανεξάρτητα με τις νευρολογικές επιπλοκές, τη χρόνια GVHD και τον τύπο του δότη.

Στο συνολικό πληθυσμό μελέτης, η συχνότητα οξείας, χρόνιας GVHD και υποτροπής δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ ασθενών με ή χωρίς νευρολογικές επιπλοκές. Ωστόσο, οι βακτηριακές, ιικές και μυκητιασικές λοιμώξεις ήταν σημαντικά αυξημένες στους ασθενείς με νευρολογικά συμβάματα ($p<0,001$). Επίσης, οι ασθενείς αυτοί είχαν σημαντικά μειωμένη 10-ετή επιβίωση ελεύθερης νόσου (21,7% versus 41,1%, $p<0,001$) και ολική επιβίωση (24,9% versus 46,0%, $p<0,001$). Το ίδιο παρατηρήθηκε και όταν αναλύθηκαν μόνο ασθενείς με νευρολογικές επιπλοκές που δεν εμφάνισαν υποτροπή της νόσου. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες της ολικής επιβίωσης ήταν: οξεία και χρόνια GVHD, υποτροπή, βακτηριακές και μυκητιασικές λοιμώξεις και νευρολογικές επιπλοκές.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η παρούσα μελέτη αναδεικνύει το ευρύ φάσμα των νευρολογικών επιπλοκών σε μεγάλη ομάδα ασθενών μετά αλλογενή μεταμόσχευση. Η έγκαιρη διάγνωση είναι απαραίτητη για την κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση, που επηρεάζει σημαντικά την επιβίωση των ασθενών. Επομένως, μακροχρόνια εγρήγορση και συνεργασία μεταξύ των ειδικοτήτων είναι απαραίτητες για τη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών.

ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

47 ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ CD56 ΘΕΤΙΚΩΝ ΜΕΣΕΓΧΥΜΑΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΤΟΥ ΜΥΕΛΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥΣ, ΣΤΗΝ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΕΛΑΧΙΣΤΗΣ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΜΕ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΤΡΙΑ ΡΟΗΣ, ΣΤΑ CD45 ΑΡΝΗΤΙΚΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΤΟΥ ΜΥΕΛΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

I. Θεοδωράκος^{1,9}, Γ. Πατεράκης¹, Β. Παπαδάκης², Α. Vicha³, Α. Ταπάρκου⁶, Γ. Αυγερινού⁷, Γ. Τόπακας¹, Ε. Καρχιλάκη¹, Π. Βασιλείου⁴, Μ. Σιμίρη⁴, Ν. Καντζιλιάκης⁵, Δ. Κολιούσκας⁶, Μ. Μπάκα⁸, Ε. Στειακάκη⁵, Α. Καττάμης⁷, Σ. Πολυχρονοπούλου²

¹Τμήμα Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα, ²Τμήμα Αιματολογίας-Ογκολογίας, Γενικό Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία», Αθήνα, ³Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας Πανεπιστημίου «Charles», Β' Ιατρικό τμήμα, Πράγα, Τσεχία, ⁴Διαγνωστικό Κέντρο Κυτταρομετρίας Ροής «Flowdiagnosis», Αθήνα, ⁵Τμήμα Αιματολογίας- Ογκολογίας Πανεπιστημίου Κρήτης, ⁶Παιδοογκολογικό Τμήμα, Γ.Ν. «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη, ⁷Πανεπιστημιακή Ογκολογική Αιματολογική Μονάδα, Α' Παιδιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία», Αθήνα, ⁸Ογκολογικό τμήμα, Γ.Ν. Παιδών «Π. & Α. Κυριακού», Αθήνα, ⁹Εργαστήριο Αιματολογίας, Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών

ΣΚΟΠΟΣ: Η κυτταρομετρία ροής (FC) αποτελεί ισχυρό διαγνωστικό εργαλείο στην ανίχνευση ελάχιστης υπολειμματικής νόσου (MRD) νεοπλασμάτων που διηθούν το μυελό των οστών (ΜΟ). Μάλιστα με την εφαρμογή τεχνικών επόμενης γενιάς κυτταρομετρίας (NG-FC) υπάρχει πλέον η δυνατότητα ανίχνευσης σπανιότατων πληθυσμών. Οι τεχνικές αυτές που περιλαμβάνουν την χρήση περισσότερων φθοριοχρωμάτων και την ανάλυση μεγάλου όγκου δεδομένων έγινε προσπάθεια από την ομάδα μας να εφαρμοσθούν στην διάγνωση MRD στο Νευροβλάστωμα (NBL). Κατά τη διάρκεια της μελέτης παρατηρήθηκαν σπάνιοι πληθυσμοί CD45 αρνητικών κυττάρων σε αρνητικούς μάρτυρες οι οποίοι εξέφραζαν επιφανειακά αντιγόνα κοινά με τα κύτταρα της νόσου. Οι πληθυσμοί αυτοί θεωρήθηκαν μεσεγχυματικά στελεχιαία κύτταρα (BM-MSCs) τα οποία έχουν περιγραφεί και μάλιστα εκφράζουν το CD56 (Skog et al, Stem Cell Research & Therapy 2016), δείκτη που εκφράζουν τα κύτταρα NBL και κάποιες αιματολογικές κακοήθειες. Σκοπός της μελέτης ήταν η επιβεβαίωση της προέλευσης των πληθυσμών καθώς και η ανοσοφαινοτυπική έκφραση αντιγόνων στους πληθυσμούς αυτούς ώστε να διευκρινισθεί η επιρροή τους στην διάγνωση της MRD στο Νευροβλάστωμα και σε άλλες κακοήθειες που εμφανίζονται στη CD45 αρνητική περιοχή του ΜΟ, όπως το σάρκωμα Ewing και η Β-ΟΛΛ.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Χρησιμοποιήθηκαν, ως αρνητικοί μάρτυρες 13 δείγματα ΜΟ παιδιατρικών ασθενών με Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία, κατά τη διάρκεια της ύφεσης, ενώ 6 δείγματα ΜΟ ασθενών με NB κατά τη διάγνωση και 2 δείγματα ΜΟ ασθενών με σάρκωμα Ewing καθώς και η κυτταρική σειρά NBL (NB3), ως θετικοί μάρτυρες. Τα δείγματα αναλύθηκαν στον αναλυτή Beckman Coulter Navios με πρωτόκολλο που περιλαμβάνει τα κατωτέρω: SYTO16 (Molecular Probes), CD81-PE, CD45-ECD, CD56-PC7 (Beckman Coulter), ενώ στη θέση PE διαδοχικά εξετάσθηκαν τα CD81, CD24, GD2, CD200, (δείκτες κυττάρων NBL) CD73, CD90, CD146, CD13 (δείκτες MSCs), CD10 (common B-ALL), CD99 (σάρκωμα Ewing), CD9, CD117 και NG2. Ο αριθμός των events που ανακτήθηκαν ήταν 2×10^6 , εφαρμόζοντας προλύση μεγάλης ποσότητας δείγματος με χλωριούχο αμμώνιο.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Ανευρέθησαν CD56+ πληθυσμοί που εξέφραζαν δείκτες MSCs (CD73, CD90, CD146). Το ποσοστό τους, επί του συνόλου των κυττάρων του μυελού, ήταν μικρότερο του LOG^{-4} . Παρατηρήθηκαν δύο υποπληθυσμοί με διαφορετική ένταση του CD56 (CD56 weak, CD56 bright). Αναλυτικά τα ποσοστά έκφρασης των αντιγόνων (%) των μεσεγχυματικών κυττάρων ήταν: α) για τα CD56weak-MSCs: CD24=3(0-21), CD73=74(20-96), CD90=58(17-83), CD146=40(3-74), NG2=8(0-61), CD13=69(50-98), CD10=80(57-93), GD2=27(4-32) CD99= 75(30- 94) β) για τα CD56bright-MSCs: CD24=18(0-58), CD73=91(32-98), CD90=30(0-58), CD146=18(5-100), NG2=39(15-86), CD13=88(76-100), CD10=78(18-100), GD2=34(3-55), CD99=75(19-90). Παρατηρείται έκφραση δεικτών που αντιπροσωπεύουν άλλα νοσήματα στους πληθυσμούς MSCs. Τα CD13 και CD73 αποτελούν ειδικούς δείκτες MSCs. Στη συνέχεια δημιουργήθηκε πρωτόκολλο 7 χρωμάτων που αφορά την MRD στο NBL, το οποίο περιλαμβάνει SYTO16, GD2-PE ή CD73-PE, CD24-ECD, CD13-PC5.5, CD45-PC7, CD81-APC, CD56-APC700.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η εφαρμογή NG-FC ανέδειξε σπάνιους πληθυσμούς BM-MSCs οι οποίοι μπορεί να προκαλέσουν ανίχνευση ψευδώς θετικής νόσου σε νεοπλάσματα που εμφανίζονται στην CD45 αρνητική περιοχή του ΜΟ και εκφράζουν CD56, CD99 ή CD10. Προτείνεται η χρήση δεικτών όπως τα CD13 και CD73 σε πρωτόκολλα MRD για τον σωστό διαχωρισμό τους από τα κύτταρα της νόσου. Η μελέτη συνεχίζεται με την ανίχνευση MRD νευροβλαστώματος προοπτικά σε κλινικά δείγματα ΜΟ ασθενών.

48 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΥ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟΥ ΣΚΟΡ (ISTH-BAT) ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ

Α. Μιχαλοπούλου, Α. Δεττοράκη, Ε. Περγάντου, Μ. Μαζαράκης, Σ. Σασλής, Ε. Πλατοκούκη
Μονάδα Αιμορραγικών Διαθέσεων/Κέντρο Αιμορροφιλίας Παιδιών/Εφήβων, Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία», Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Προεγχειρητικός έλεγχος για εκτίμηση της πιθανότητας διεγχειρητικής ή/και μετεγχειρητικής αιμορραγίας περιλαμβάνει κυρίως αδρό εργαστηριακό έλεγχο πήξεως. Η καταγραφή του αιμορραγικού φαινοτύπου γίνεται με διάφορα εργαλεία εκτίμησης των συμπτωμάτων (αιμορραγικό σκορ) και διευκολύνει την παρακολούθηση των ασθενών με διαταραχές πήξης.

ΣΚΟΠΟΣ: Εκτίμηση της συχνότητας και της βαρύτητας αιμορραγικών εκδηλώσεων εφαρμόζοντας αιμορραγικό σκορ σε παιδιά που παραπέμφθηκαν στα πλαίσια προεγχειρητικού ή μετεγχειρητικού ελέγχου και συσχέτισή του με τα αποτελέσματα του εργαστηριακού ελέγχου.

ΥΛΙΚΟ/ΜΕΘΟΔΟΣ: Συμπεριελήφθησαν 83 παιδιά ηλικίας 1-18 ετών που παραπέμφθηκαν τη διετία 2016-2018 στο εξωτερικό ιατρείο για προεγχειρητικό έλεγχο, είτε γιατί είχαν ήδη παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα, είτε λόγω πιθανότητας αιμορραγίας σε επικείμενο χειρουργείο ή στα πλαίσια διερεύνησης μετεγχειρητικής αιμορραγίας. Το 96% των παιδιών δεν είχε οικογενειακό ιστορικό διαταραχών πήξης και ο καταγεγραμμένος έλεγχος ολοκληρώθηκε σε 1-5 επισκέψεις. Η διαταραχή της πήξης ορίσθηκε ως «πιθανή» ή «τεκμηριωμένη» ανάλογα με τον αριθμό επισκέψεων που πρόλαβαν να υλοποιηθούν μέχρι την υποχρεωτική ημερομηνία του χειρουργείου. Ο τύπος, η βαρύτητα και η συχνότητα των αιμορραγικών συμπτωμάτων προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας το εργαλείο εκτίμησης των αιμορραγικών εκδηλώσεων της Διεθνούς Εταιρείας Θρόμβωσης και Αιμόστασης (ISTH-BAT), τροποποιημένο και συμπληρωμένο για τα παιδιά (παράρτημα ειδικών συμπτωμάτων: κεφαλαιμάτωμα, αιμορραγία ομφαλικού κολοβώματος, επιπεφυκότα, μετά από περιτομή και φλεβοκεντήσεις) με κλίμακα βαθμολόγησης 0-56. Στην πρώτη επίσκεψη διερευνήθηκε το αιμορραγικό σκορ παιδιών και γονέων. Έγινε αδρός έλεγχος αιμόστασης (αιμοπετάλια, PT, APTT, ινωδογόνο) και κατά περίπτωση μέτρηση επιπέδων RCof, vWFAg, FVIII, FXIII ή και άλλων παραγόντων πήξεως, έλεγχος λειτουργικότητας αιμοπεταλίων (χρόνος ροής, PFA-100 ή/και aggregation test).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η μέση ηλικία των παιδιών (51.8% αγόρια) ήταν 8.5±4.1 έτη. Από τα 83 παιδιά 49.3% παραπέμφθηκαν λόγω παθολογικών ευρημάτων από εξωτερικό εργαστήριο, 43.3% λόγω επικείμενου αιμορραγικού χειρουργείου και 7.2% λόγω μετεγχειρητικής αιμορραγίας. Σε 24% των παιδιών δεν επιβεβαιώθηκε ο παθολογικός εργαστηριακός έλεγχος. Στα παιδιά με θετικό εργαστηριακό έλεγχο και θετικό αιμορραγικό σκορ (20/83) τεκμηριώθηκε ή πιθανολογήθηκε στο 45% ήπια ανεπάρκεια von Willebrand, στο 20% ήπια ανεπάρκεια παράγοντα VII και στα υπόλοιπα άλλες διαταραχές αιμόστασης. Στα παιδιά με θετικό εργαστηριακό έλεγχο και αρνητικό αιμορραγικό σκορ (36/83) τεκμηριώθηκε στο 39% ήπια ανεπάρκεια von Willebrand, στο 25% ήπια ανεπάρκεια παράγοντα VII και στο υπόλοιπο άλλες διαταραχές. Το 13.3% των παιδιών είχε αιμορραγικό σκορ 1, το 15.6% μεταξύ 2 και 5 και μόνο 4/83 παιδιά είχαν αιμορραγικό σκορ 5-12, ενώ στο 66.3% διαπιστώθηκε αιμορραγικό σκορ 0. Παιδιά με θετικό αιμορραγικό σκορ είχαν αυξημένη πιθανότητα να έχουν παθολογικά ευρήματα στον εργαστηριακό έλεγχο και πιο συγκεκριμένα, αν το αιμορραγικό σκορ είναι ≥1 τριπλάσια πιθανότητα (p=0.05, OR=3.06, ΔΕ: 1.013-9.28), αν το αιμορραγικό σκορ είναι ≥2, 4,6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα (p=0.046, OR=4.6, ΔΕ: 0.96-21.7). Το αιμορραγικό σκορ διαπιστώθηκε ότι έχει ικανοποιητική ειδικότητα (81.5%) και υψηλή θετική προγνωστική αξία (PPV 82.1%), αλλά μειωμένη ευαισθησία (41%). Από την ανάλυση ηλικιών των παιδιών φαίνεται ότι έχει καλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα σε παιδιά >9 ετών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Το παιδιατρικό ISTH-BAT (αιμορραγικό σκορ) θα μπορούσε ενδεχομένως να χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο ρουτίνας για την εκτίμηση της πιθανότητας αιμορραγίας σε παιδιά που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση, σε συνδυασμό όμως με τον εργαστηριακό έλεγχο, ειδικά σε παιδιά μικρότερης ηλικίας.

49 Η ΧΡΗΣΗ ΚΑΙ Η ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ BLINATUMOMAB ΣΕ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ/ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ: Η ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Μ. Αμπατζίδου¹, Α. Κατάρμης², Μ. Μπάκα³, Β. Παπαδάκης¹, Χ. Κελαϊδή¹, Λ. Πετρίκκος¹, Γ. Αυγερινού², Δ. Δογάνης³, Γ. Πατεράκης⁴, Β. Κίτρα⁵, Σ. Πολυχρονοπούλου¹

¹Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Γ.Ν. Παίδων «Η Αγία Σοφία», ²Πανεπιστημιακή Ογκολογική Αιματολογική Μονάδα, Γ.Ν. Παίδων «Η Αγία Σοφία», ³Ογκολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Παίδων «Π. & Α. Κυριακού», ⁴Ανοσολογικό Εργαστήριο, Τμήμα Κυτταρομετρίας Ροής, Γ.Ν. «Γ. Γεννηματάς», ⁵Μονάδα Μεταμόχευσης Μυελού των οστών (ΜΜΜΟ), Γ.Ν. Παίδων «Η Αγία Σοφία» Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ: Η εισαγωγή της ανοσοθεραπείας και ειδικότερα του Blinatumomab στη θεραπευτική φάρετρα της ανθεκτικής/υποτροπιάζουσας Οξείας Λεμφοβλαστικής Λευχαιμίας(ΟΛΛ) της παιδικής ηλικίας, αποτελεί μία πολλά υποσχόμενη θεραπευτική επιλογή προκειμένου να επιτευχθεί μορφολογική και ανοσοφαινοτυπική ύφεση και να υπάρξει η απαραίτητη γεφύρωση προς αλλογενή-ΜΑΑΚ. Σκοπό της παρούσας μελέτης, αποτελεί η καταγραφή της Ελληνικής εμπειρίας από τη χρήση του Blinatumomab στο χώρο της Παιδιατρικής Αιματολογίας.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ: Αναλύονται αναδρομικά τα δεδομένα 9 παιδιατρικών ασθενών με Β-ΟΛΛ(4 κορίτσια), με ΔΗ 4,1 έτη(0,2-12,1), στους οποίους χορηγήθηκε Blinatumomab για την αντιμετώπιση ανθεκτικής νόσου ή υποτροπής. Κατά την αρχική διάγνωση, όλοι οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν ομοιογενώς κατά το ALLIC-BFM-2009 πρωτόκολλο(5/9 Intermediate-Risk, 4/9 High-Risk). 3/9 ασθενείς παρουσίαζαν αρχική εξωμυελική νόσο ΚΝΣ ενώ 2/9 ασθενείς ήταν κακοί απαντητές στην κορτιζόνη(PPR). Σε 3/9 ασθενείς χορηγήθηκε Blinatumomab για ανθεκτική νόσο(1/3 με MLL+ ΟΛΛ) ενώ σε 6/9 ασθενείς χορηγήθηκε Blinatumomab για υποτροπή ΟΛΛ: 3 ασθενείς παρουσίαζαν 1^η υποτροπή(1/3 μετά αλλο-ΜΑΑΚ) και 3 παρουσίαζαν 2^η υποτροπή(2/3 μετά αλλο-ΜΑΑΚ). Μεταξύ των 6 ασθενών με υποτροπή ΟΛΛ, 3/6 παρουσίαζαν πολύ πρώιμη υποτροπή μετά αλλο-ΜΑΑΚ(1 συνδυασμένη) ενώ 3/6 ασθενείς παρουσίαζαν όψιμη μυελική υποτροπή. Θεραπευτικά σχήματα διάσωσης πριν τη χορήγηση του Blinatumomab, αποτελούσαν τα ALLIC RELAPSE GUIDANCE 2016(5/9), ALL-REZ 2002, Clofarabine/CPM/VP-16 και HR blocks. Σε 2/6 ασθενείς με υποτροπή, το Blinatumomab χορηγήθηκε για ανοσοφαινοτυπική κάθαρση της MRD(log≤10⁻⁴), μετά από χημειοθεραπεία διάσωσης ενώ σε έναν ασθενή πραγματοποιήθηκε ταυτόχρονη χορήγηση με DLIs.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Τέσσερεις 4 και 1 ασθενείς έλαβαν 1, 2 και 3 κύκλους θεραπείας, αντίστοιχα. Η διάρκεια των κύκλων θεραπείας ήταν 28 ημέρες σε 6/9 ασθενείς ενώ στους υπόλοιπους 3/9 η διάρκεια ήταν μικρότερη λόγω πρώιμης διακοπής. Σε 6/9 ασθενείς χορηγήθηκε η παιδιατρικά ενδεικνυόμενη δόση της σταδιακής αύξησης από 5 μg/kg/day σε 15 μg/kg/day ενώ σταθερές δόσεις των 15 μg/kg/day και 5 μg/kg/day χορηγήθηκαν σε 2/9 και 1/9 ασθενείς, αντίστοιχα. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε έναν ασθενή χορηγήθηκε Blinatumomab σε τριπλάσια δόση(45 μg/kg/day) κατά τον 2^ο κύκλο, λόγω προηγηθείσης αντοχής. Συνολικά, σε 6/9 ασθενείς ήταν δυνατή η επίτευξη μορφολογικής και ανοσοφαινοτυπικής ύφεσης μετά 2 κύκλους Blinatumomab. Εξ αυτών, 2/2 ασθενείς που έλαβαν Blinatumomab σε μορφολογική ύφεση, πέτυχαν και ανοσοφαινοτυπική ύφεση, με επίπεδο νόσου MRD<10⁻⁴. Μη ανταπόκριση παρατηρήθηκε σε 3/9 ασθενείς. Ένας ασθενής παρουσίασε σοβαρή νευροτοξικότητα(grade 4), με status epilepticus και MPL(multiple progressive leukoencephalopathy) ενώ άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούσαν αναστρέψιμη νευρολογική σημειολογία(2/9), μικροβλαιμία(1/9) και ασπεργίλλωση(1/9). Υποτροπή μετά τη χορήγηση του Blinatumomab παρατηρήθηκε σε 3 ασθενείς: 2/3 ασθενείς παρουσίασαν CD19(-) υποτροπή, η μία εκ των οποίων διασώσιμη. Σχήματα διάσωσης για την αντιμετώπιση των υποτροπών

μετά τη χορήγηση Blinatumomab περιλάμβαναν ALL-REZ 2002-modified Protocol II/IDA, IDA-FLA, HR Blocks και inotuzumab. Συνολικά, σε 5/9 ασθενείς ήταν δυνατή η επιτυχής γεφύρωση προς αλλο-ΜΑΑΚ και 4/9 ασθενείς παραμένουν εν ζωή, σε πλήρη ύφεση της νόσου. Ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης ελεύθερης υποτροπής(RFS) και ο διάμεσος χρόνος συνολικής επιβίωσης(OS) είναι 2,5 μήνες(0,5-9,8) και 6,6 μήνες(1,4-35,5), αντίστοιχα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η χορήγηση του Blinatumomab στον ελληνικό παιδιατρικό πληθυσμό οδήγησε στην επίτευξη μορφολογικής και ανοσοφαινοτυπικής ύφεσης σε ποσοστό 66,7%(6/9). Γεφύρωση προς αλλο-ΜΑΑΚ ήταν εφικτή σε 5/9 ασθενείς, με τη χορήγηση του αντισώματος να είναι, σε γενικές γραμμές, καλά ανεκτή, και με ικανοποιητικά ποσοστά συνολικής επιβίωσης(44.4%).

50 ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΝΤΑ ΠΡΟΓΟΝΙΚΑ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ, ΕΦΗΒΟΥΣ ΚΑΙ ΝΕΑΡΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΙΑΘΕΙ ΑΠΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ

Ε. Αθανασόπουλος, Γ. Μαρτιμιανάκη, ΕΑ. Μαρκάκη, Μ. Στρατηγάκη, Ν. Κατζηλάκης, Ε. Στειακάκη
Κλινική Αιματολογίας-Ογκολογίας Παιδών & Εργαστήριο Βιολογίας Αιματολογικών Νόσων και Καρκίνου στα Παιδιά Πανεπιστημίου Κρήτης, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, ΠαΓΝΗ

ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Τα κυκλοφορούντα προγονικά ενδοθηλιακά κύτταρα (cEPCs) διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ακεραιότητα των αγγείων. Η χημειοθεραπεία(ΧΜΘ) σχετίζεται με παχυσαρκία και υπέρταση ενώ μελέτες δείχνουν μείωση των cEPCs σε παχυσαρκία και υπέρταση. Σκοπός: η μελέτη των cEPCs σε παιδιά που έλαβαν ΧΜΘ για οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία(ΟΛΛ) και συμπαγείς όγκους(ΣΟ) και η συσχέτιση τους με το δείκτη μάζας σώματος(ΔΜΣ) και την αρτηριακή πίεση(ΑΠ) σε διάφορες χρονικές περιόδους μετά την ΧΜΘ.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Σε περιφερικό αίμα παιδιών-εφήβων και νεαρών ενηλίκων που έχουν θεραπευτεί για ΟΛΛ(n=144), συμπαγείς όγκους ΣΟ(n= 132) και υγιείς μάρτυρες(n=188), προσδιορίστηκαν με κυτταρομετρία ροής 4 χρωμάτων οι υποπληθυσμοί των cEPCs, CD34+CD45negdimVEGFR2+ και CD34+CD45negdimCD133+VEGFR2+. Υπολογίστηκε ο ΔΜΣ και η εκατοστιαία θέση (ΕΘ)του, με βάση την ηλικία και το φύλο. Μετρήθηκε η συστολική ΑΠ και τοποθετήθηκε σε ΕΘ σύμφωνα με την ηλικία, το φύλο και το ύψος. Η περίοδος μετά την ολοκλήρωση της ΧΜΘ διαιρέθηκε σε 3 ομάδες, =< 1 έτος, 1-3 έτη και > 3έτη. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με χρήση πολυπαραγοντικών μοντέλων γραμμικής και λογιστικής παλινδρόμησης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Τα χαρακτηριστικά των ομάδων απεικονίζονται στον πίνακα 1. Τα επίπεδα των υποπληθυσμών CD34+CD45negdimVEGFR2+ και CD34+CD45negdimCD133+VEGFR2+ προσδιορίστηκαν υψηλά στους ΣΟ στο τέλος της θεραπείας και μειώνονται με την πάροδο των χρόνων, ενώ αντίθετα στην ΟΛΛ μετρήθηκαν χαμηλά και αυξάνονται στη συνέχεια, με στατιστική σημαντική διαφορά μεταξύ των ΣΟ και ΟΛΛ (Mean Diff -0,00998, 95 CI of diff -0,0154 έως -0,004555), (Mean Diff-0,007921, 95CI of diff-0,01235 έως -0,003495) τον 1^ο χρόνο μετά την ολοκλήρωση της ΧΜΘ και για τους 2 υποπληθυσμούς αντίστοιχα. Στους ΣΟ τα επίπεδα των CD34+CD45negdimVEGFR2+, τον 1^ο χρόνο μετά τη ΧΜΘ είναι αυξημένα με στατιστικά σημαντική διαφορά με τα 1-3έτη και >3έτη μετά (<1 με 1-3: Mean Diff0,00777, 95CI of diff0,001856 έως 0,01368 και <1 με >3:Mean Dif0,007793, 95CI of diff0,002374 έως 0,01321). Επίσης, στους ΣΟ τα επίπεδα CD34+CD45negdimCD133+VEGFR2+ τον 1^ο χρόνο μετά τη ΧΜΘ είναι αυξημένα με στατιστικά σημαντική διαφορά με τα 1-3έτη και >3έτη μετά τη ΧΜΘ (<1 με 1-3:Mean Diff0,006497, 95CI of diff0,0005832 έως 0,01241και <1 με >3:Mean Diff0,005894, 95CI of diff0,0004748 έως 0,01131). Αυξημένα επίπεδα cEPCs παρατηρούνται σε παχύσαρκα/υπέρβαρα άτομα και στην Αρτηριακή Υπέρταση/αυξημένη ΑΠ, σε σχέση με τα άτομα με φυσιολογικό ΔΜΣ και ΑΠ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η επίδραση της ΧΜΘ στα cEPCs είναι σαφής και διαφορετική στην ΟΛΛ και στους ΣΟ. Τα επίπεδα τους φαίνεται να ομαλοποιούνται μετά τα 3 έτη από τη ΧΜΘ. Επίσης, καταστάσεις αγγειακής βλάβης, όπως αρτηριακή υπέρταση και παχυσαρκία σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα cEPCs.

Πίνακας 1.				
Χαρακτηριστικά	ΟΛΛ (N=144)		ΣΟ (N=132)	
	N	%	N	%
Χρονική Περίοδος μετά τη ΧΜΘ				
<1 έτος	26	18,05556	21	15,90909
1 - 3 έτη	43	29,86111	39	29,54545
>= 3 έτη	75	52,08333	72	54,54545
Φυσιολογικό βάρος	88	61,11111	81	61,36364
Υπέρβαροι/ Παχυσαρκία	56	38,88889	51	38,63636
Φυσιολογική ΑΠ	91	63,19444	83	62,87879
Αυξημένη ΑΠ/ Υπέρταση	53	36,80556	49	37,12121

51 ΑΝΟΣΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΚΗ ΠΟΡΦΥΡΑ ΤΗΣ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ

Κ. Αντωνιάδη, Μ. Αμπατζίδου, Χ. Κελαϊδή, Λ. Πετρίκκος, Β. Δενδρινός, Σ. Παπαργύρη, Β. Παπαδάκης, Σ. Πολυχρονοπούλου

Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Γ.Ν.Παιδων «Η Αγία Σοφία»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η Άνοση Θρομβοπενική Πορφύρα(ΑΘΠ) είναι επίκτητη ανοσολογική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μεμονωμένη θρομβοπενία, δερματικές ή βλεννογόνιες αιμορραγίες ποικίλης βαρύτητας και απουσία άλλων καταστάσεων ή παραγόντων που σχετίζονται με τη θρομβοπενία.

ΣΚΟΠΟΣ: Η αναδρομική μελέτη και ανάλυση των ασθενών με θρομβοπενική πορφύρα που διαγνώστηκαν στο Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας από το 1970 έως σήμερα.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ: Αναλύονται 167 ασθενείς με θρομβοπενία (78/167 αγόρια, 78.5%) με ΔΗ 7.0 έτη(εύρος 0.2-16) που αντιμετωπίστηκαν στο Τμήμα μας κατά το διάστημα 1970-2017. Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε πλήρη κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο (γενική αίματος, βιοχημικός έλεγχος, αυτοαντισώματα, ιολογικός έλεγχος και αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα) ενώ 96/167 ασθενείς διερευνήθηκαν συμπληρωματικά με μυελόγραμμα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: 56/167 ασθενείς παρουσίαζαν αριθμό αιμοπεταλίων <10.000/μl (33,53%) στη διάγνωση. 136/167(81%) ασθενείς εμφάνισαν αιμορραγικές εκδηλώσεις: δέρμα(82%), στοματικός βλεννογόνος(14,7%), επίσταξη(22,7%), μηνορραγία(0,74%), αιματουρία(2,21%) και αιμορραγία πεπτικού(2,21%) κατά τη διάγνωση ενώ δεν σημειώθηκε κανένα επεισόδιο αιμορραγίας απειλητικό για τη ζωή. Η μέγιστη επίπτωση νέας διάγνωσης παρατηρήθηκε την άνοιξη και το καλοκαίρι. Σε 56/167 ασθενείς είχε προηγηθεί λοίμωξη το τελευταίο χρονικό διάστημα ενώ σε 3 είχε προηγηθεί πρόσφατος εμβολιασμός(< 3μήνες) με MMR. Τελικά, 45/167 ασθενείς διεγνώσθησαν με θρομβοπενία άλλης υποκείμενης παθολογίας: νοσήματα του κολλαγόνου, λοιμώξεις, φάρμακα και κακοήθειες. Ασθενείς με θετικά ANA αντισώματα, χωρίς υποκείμενη νόσο, περιλήφθησαν στην ομάδα πρωτοπαθούς ΑΘΠ. Θεραπευτικά, σε 86/167 ασθενείς χορηγήθηκε αποκλειστικά γ-σφαιρίνη, σε 38/167 αποκλειστικά κορτικοστεροειδή, σε 28/167 ασθενείς, συνδυασμός των ανωτέρω, ενώ 15 παρέμειναν σε παρακολούθηση. Έντεκα (11) ασθενείς δεν ανταποκρίθηκαν στην αρχική θεραπεία ενώ τελικά 58 ασθενείς μετέπεσαν σε χρόνια θρομβοπενία. Σε 5 ασθενείς χορηγήθηκε anti-CD20 (rituximab), 2 κύκλοι ανά ασθενή χωρίς μόνιμη ανταπόκριση και σε 3 ασθενείς αγωνιστής θρομβοποιητίνης (eltrombopag), σαν επόμενη γραμμή θεραπείας. Οι δύο ασθενείς με eltrombopag παρουσίασαν καλή και τεκμηριωμένη ανταπόκριση ενώ η τρίτη παρουσίασε ταχεία μη σταθερή ανταπόκριση. Σπληνεκτομή πραγματοποιήθηκε σε 6 ασθενείς με χρόνια θρομβοπενία, με πλήρη ανταπόκριση στους 4 ασθενείς ενώ η μία ασθενής χρειάστηκε να λάβει συμπληρωματικά αγωγή δεύτερης γραμμής με eltrombopag και ο δεύτερος να συνεχίσει τα κορτικοειδή. Δεδομένα από 78 ασθενείς ήταν διαθέσιμα στο εξάμηνο μετά τη διάγνωση. Το 25% (No 20) αυτών των ασθενών είχε εμμένουσα άνοση θρομβοπενική πορφύρα ενώ οι υπόλοιποι είχαν αριθμό αιμοπεταλίων >100000/μl. Το 23% (No 17) αυτών των ασθενών διεγνώσθησαν με δευτεροπαθή ΑΘΠ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η θρομβοπενία αποτελεί σε μεγάλο ποσοστό ασθενών (1/3) αιματολογική εκδήλωση πληθώρας υποκείμενων νοσημάτων και η διάγνωση της ΑΘΠ τίθεται εξ αποκλεισμού. Η άνοση θρομβοπενική πορφύρα στα παιδιά έχει συνήθως καλοήγη πορεία στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, ενώ το 30% των ασθενών μεταπίπτει σε χρόνια. Η χορήγηση γ-σφαιρίνης και κορτικοειδών παραμένουν θεραπεία πρώτης γραμμής, ενώ νέοι θρομβοιμμητικοί παράγοντες δίνουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

52 ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑ: ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΤΥΠΟΠΟΙΗΣΗ

Χ. Κελαϊδή¹, Μ. Αμπατζίδου¹, Μ. Τζανουδάκη², Κ. Κοτσώνης³, Β. Παπαδάκης¹, Δ. Λιανού³, Γ. Πατεράκης⁴, Μ. Κανάριου², Β. Κίτρα⁵, Μ. Σπελέτας⁶, Σ. Πολυχρονοπούλου¹

¹Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία», ²Τμήμα Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας, Ειδικό Κέντρο & Κέντρο Αναφοράς για Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες – Παιδιατρική Ανοσολογία, Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία», ³Α' Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία», ⁴Εργαστήριο Κυτταρομετρίας Ροής, Γενικό Νοσοκομείο «Γ. Γεννηματάς», ⁵Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία», ⁶Τμήμα Ανοσολογίας & Ιστοσυμβατότητας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

ΣΚΟΠΟΣ: Οι πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες (ΠΑ) έχουν ποικίλο φαινότυπο και γονότυπο. Σκοπός μας ήταν να χαρακτηρίσουμε φαινοτυπικά παιδιατρικούς ασθενείς των οποίων οι αιματολογικές εκδηλώσεις οδήγησαν στη διάγνωση ΠΑ και να χρησιμοποιήσουμε τη γενετική τους τυποποίηση για την πρόγνωση και θεραπεία τους.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Καταγραφή διαδοχικών ασθενών σε Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας και ανίχνευση γαμετικών μεταλλάξεων με αλληλούχιση στοχευμένων γονιδίων, next generation sequencing (NGS) ή whole exome sequencing (WES).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Μεταξύ 1989-2017, 9 κορίτσια και 5 αγόρια χωρίς διαγνωσμένη ΠΑ προσήλθαν για κυτταροπενίες N=7 (50%), λεμφοϋπερπλασία N=3 (21%), αιματολογική κακοήθεια N=3 (21%) (λέμφωμα Hodgkin, βρεφική BCP-ALL χωρίς αναδιάταξη MLL, νόσο Castleman), υπερηωσινοφιλία N=1 (4%). Κανένα από τα παιδιά δεν είχε γνωστό οικογενειακό ιστορικό ΠΑ. Η διάμεση ηλικία ήταν 4 έτη (εύρος 8 μήνες-11 έτη). Δύο παιδιά (14%) είχαν αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, 14% αυτοάνοση θρομβοπενία, 14% σύνδρομο Evans, 21% βαριά ουδετεροπενία, 7% απλαστική αναιμία, 50% υπογαμμασφαιριναιμία, 33% ηπατοσπληνομεγαλία, 50% λεμφαδενοπάθεια, 14% φλεγμονώδη νόσο εντέρου, 33% σοβαρές λοιμώξεις (αυτόματη μικροβιακή περιτονίτιδα, γρίπη, μυκητιακή περιτονίτιδα, εντεροδερματικά συρίγγια, γενικευμένη φυματίωση, περικαρδίτιδα από *S. aureus*), 14% αγγειίτιδα, 42% καθυστερημένη ανάπτυξη, 7% αρθρίτιδα, 7% πρῶιμη ήβη, 7% προσβολή του ΚΝΣ (οπτική νευρίτιδα, λευκοεγκεφαλοπάθεια). Δύο παιδιά (14%) είχαν δυσμορφία ενώ άλλες φυσικές ανωμαλίες περιελάμβαναν κηλίδες café-au-lait, έκζεμα, ανωμαλίες οδοντοφυΐας, δυσγενεσία φλεβών, επίφλεβο, επισπαδία, ξηροδερμία, αγγειοίδημα. Διαπιστώθηκαν ανωμαλίες σε: λεμφοκυτταρικούς πληθυσμούς, πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων μετά από διέγερση, κυτταροκίνες και αντισωματική απάντηση σε 43%, 21%, 7% και 21% των ασθενών αντίστοιχα. Οι κλινικές διαγνώσεις ΠΑ ήταν: σοβαρή συγγενής ουδετεροπενία (SCN) N=3 (21%), κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια N=2 (14%), μικτή ανοσοανεπάρκεια N=2 (14%), και επιλεκτική ανεπάρκεια IgA, σύνδρομο hyper-IgE, βρεφική μορφή πολυσυστημικής φλεγμονώδους νόσου τύπου-1 (IOMID), σύνδρομο Evans, μονοκεντρική νόσος Castleman, αταξινόμητη ΠΑ και ALPS-like, N=1 σε κάθε κατηγορία. Μοριακή τυποποίηση σε 12 (85%) ασθενείς ανέδειξε παθογόνους μεταλλάξεις σε N= 5 (41%) και μεταλλάξεις αδιευκρίνιστης κλινικής σημασίας σε N=3 (21%). Οι παθογόνοι μεταλλάξεις ήταν: οικογενής ετερόζυγη μετάλλαξη *CTLA4* σε μικτή ανοσοανεπάρκεια, ομόζυγη μετάλλαξη *DOCK8* σε σύνδρομο hyper-IgE με υπερηωσινοφιλία, *de novo* ετερόζυγη μετάλλαξη *STAT3* gain-of-function (GOF) σε IOMID, ομόζυγη μετάλλαξη *G6PC3* σε SCN, και ετερόζυγη μετάλλαξη *IKZF1* σε ALPS-like. Στις λοιπές SCN αποκλείστηκαν μεταλλάξεις *ELANE*. Επτά ασθενείς έλαβαν υποκατάσταση με IVIG, 7 κορτικοειδή, 1 rituximab για αγγειίτιδα (μικτή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια) με πλήρη ύφεση (ΠΥ), 1 PEG-IFNα-2a για υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο (*DOCK8*), ΠΥ, 1 tocilizumab + ruxolitinib για *STAT3* GOF, ΠΥ, 1 azathioprine για νόσο Castleman, ΠΥ, 1 διαδοχικά MMF και eltrombopag για αταξινόμητη

ΠΑ με κυτταροπενίες και λεμφοϋπερπλασία, μερική απάντηση, 3 μακροχρόνια χορήγηση GCSF για SCN (ελέγχθηκε απουσία μετάλλαξης *GCSF-R* σε 1), ΠΥ. Διενεργήθηκε επιτυχώς αλλογενής HCT σε 1 ασθενή με hyper-IgE *DOCK8* και προγραμματίζεται σε 2 με μικτή ανοσοανεπάρκεια και *STAT3* GOF αντίστοιχα. Με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 6.5 έτη, επήλθε 1 θάνατος από λοίμωξη σε ασθενή με μικτή ανοσοανεπάρκεια και μετάλλαξη *CTLA4*. Η διάμεση ολική επιβίωση ήταν 13.8 έτη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Περιγράφουμε φάσμα αιματολογικών εκδηλώσεων με τις οποίες είναι δυνατόν να προβάλλουν ΠΑ. Καθώς η γνώση για τις επιμέρους κατηγορίες ΠΑ αυξάνεται, είναι απαραίτητη η κατά το δυνατόν μοριακή κατάταξη των ασθενών για βελτίωση της πρόγνωσης, παρακολούθησης και αντιμετώπισης.

ΘΡΟΜΒΩΣΗ – ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

53 ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΑΡΙΧΑΒΑΝ ΚΑΙ ΡΙΒΑΡΟΧΑΒΑΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΗ ΒΑΛΒΙΔΙΚΗ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΣΦΑΙΡΙΚΩΝ ΑΙΜΟΣΤΑΤΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΟΥΣ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ

Η. Κυριάκου, Κ. Κατωγιάννης, Ι. Οικονομίδης, Γ. Νικολόπουλος, Γ. Γιάλλουρος, Α. Πανταβού, Μ. Τάιχερτ, Α. Γιαλεράκη, Ε. Ράππη, Δ. Μαυρίδου, Ε. Κωνσταντινίδου, Α. Παπαδιώτη, Α. Κυπραίου, Π. Ντουραμάνη, Δ. Καλαντζής, Σ. Κοκόρη, Α. Τσαντές

Αιματολογικό Εργαστήριο-Ιατρείο Αιμοστατικών Διαταραχών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Οι ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (ΜΒΚΜ) και CHA_2DS_2-VASc score ≥ 2 πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή για την πρόληψη θρομβωτικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και περιφερικών εμβολών, είτε με αντιβιταμίνες Κ, ή με νεότερα per os αντιπηκτικά (DOACs), που είναι ο άμεσος αναστολέας θρομβίνης (Dabigatran Etexilate, DE) και οι άμεσοι anti-Χα αναστολείς (Αrixaban, Rivaroxaban, Edoxaban). Τα DOACs χορηγούνται σε σταθερή δοσολογία, έχουν προβλέψιμη αντιπηκτική δράση και συνήθως δεν απαιτείται monitoring της αντιπηκτικής τους δράσης. Αν το τελευταίο απαιτηθεί, επιτυγχάνεται βέλτιστα με τις δοκιμασίες Direct Thrombin Inhibitor (DTI) για το DE και Direct Anti-Χα Inhibitor (DiXal) για τους anti-Χα αναστολείς. Ο ρόλος των κλασσικών (PT, aPTT) και των σφαιρικών (θρομβοελαστομετρία-ROTEM, ενδογενές δυναμικό παραγόμενης θρομβίνης-ETP) αιμοστατικών δοκιμασιών στην παρακολούθηση των επιπέδων τους στο πλάσμα και στην εκτίμηση του αντιπηκτικού τους αποτελέσματος δεν έχει μελετηθεί επαρκώς και συγκριτικά μεταξύ των διαθέσιμων DOACs.

ΣΚΟΠΟΣ: Σκοπός της μελέτης ήταν η συγκριτική αξιολόγηση της αντιπηκτικής δράσης των Αrixaban και Rivaroxaban σε ασθενείς με ΜΒΚΜ και η εκτίμηση του ρόλου των σφαιρικών δοκιμασιών αιμόστασης στην παρακολούθηση των επιπέδων τους στο πλάσμα.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ-ΜΕΘΟΔΟΙ: Μελετήθηκαν 40 ασθενείς με ΜΒΚΜ που παρακολουθούνται από το Εξωτερικό Ιατρείο Αιμοστατικών Διαταραχών του Τμήματος και από την Καρδιολογική Κλινική του Νοσοκομείου. Οι 20 λάμβαναν Αrixaban 5mg bid per os (Group A) και οι 20 λάμβαναν Rivaroxaban 20mg qd per os (group R). Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν και 20 υγιείς μάρτυρες (Group C). Η μέτρηση των μέγιστων επιπέδων των DOACs στο πλάσμα έγινε με τη μέθοδο DiXal. Σε όλους τους ασθενείς και τους μάρτυρες διενεργήθηκαν οι κλασσικές αιμοστατικές δοκιμασίες (PT, INR, aPTT, ινωδογόνο, D-Dimers), καθώς και σφαιρικές αιμοστατικές δοκιμασίες (ROTEM με το αντιδραστήριο Star-TEM και ETP).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Οι παράμετροι του ROTEM (CT, CFT, α -angle, MCF και Li60) δεν παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα δύο groups των ασθενών. Η παράμετρος AUC της μεθόδου ETP ήταν μειωμένη στους ασθενείς του Group R σε σχέση με τους ασθενείς του Group A σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ($p < 0,003$). Παρατηρήθηκε, τέλος, στατιστικά σημαντική και ισχυρά αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων Αrixaban στο πλάσμα και της παραμέτρου AUC του ETP των ασθενών του Group A ($p < 0,001$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Το Αrixaban προκαλεί σημαντική μείωση του AUC στη δοκιμασία ETP σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες, αλλά σε μικρότερο βαθμό σε σχέση με το Rivaroxaban. Το αποτέλεσμα αυτό

μπορεί να υποδηλώνει αυξημένο profile ασφαλείας για το Arixaban και ενδεχόμενο ρόλο του ETP στην τροποποίηση της δοσολογίας των DOACs σε ασθενείς με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας θα πρέπει να επιβεβαιωθούν περαιτέρω με μελέτες σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, που θα συγκρίνουν τα μετρούμενα επίπεδα των DOACs στο πλάσμα με τα αιμορραγικά και θρομβωτικά συμβάματα των ασθενών αυτών.

Σημ: Η παραπάνω μελέτη έχει ήδη γίνει αποδεκτή προς δημοσίευση στο περιοδικό "Clinical and Applied Thrombosis and Hemostasis"

54 ΠΡΩΙΜΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΧΡΗΣΗ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ VIII ΑΥΞΗΜΕΝΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΗΜΙΣΕΙΑΣ ΖΩΗΣ (rFVIII Fc) ΣΑΝ ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΝΗΛΙΚΩΝ ΜΕ ΒΑΡΙΑ ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΑ Α

A. Κουραμπά, I. Αναστασοπούλου, A. Χανός, Σ. Γκότση, M. Γαβαλάκη, Γ. Κανελλοπούλου, Π. Κώτση, O. Κατσαρού

N. Y. Αιμοδοσίας και Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Αιμορραγικών Διαθέσεων, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών, Λαϊκό

Τα τελευταία 20 χρόνια η εφαρμογή της προφυλακτικής αγωγής στους ασθενείς με βαριά Αιμορροφιλία Α έχει αποδείξει την υπεροχή αυτής της τακτικής, έναντι της θεραπείας κατ' επίκληση (On Demand -OD), στη μείωση εμφάνισης αιμορραγικών επεισοδίων και ανάπτυξη αιμορροφιλικής αρθροπάθειας και γενικά στη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους. Η ανάγκη των τακτικών φλεβοκεντήσεων, που επηρεάζει τη συμμόρφωση στα θεραπευτικά σχήματα, οδήγησε στην ανάπτυξη σκευασμάτων VIII με αυξημένο χρόνο ημίσειας ζωής (EHL) και επομένως δυνατότητα αύξησης στα μεσοδιαστήματα χορήγησης τους. Ο rFVIII Fc, ένας EHLFVIII, παρατείνει τη ζωή του στην κυκλοφορία, μέσω σύνδεσής του με την περιοχή Fc της ανθρώπινης IgG1.

ΣΚΟΠΟΣ: Η παρουσίαση της πρώιμης εμπειρίας του Κέντρου αιμορροφιλικών του νοσοκομείου μας, από τη χρήση προφυλακτικής αντιμετώπισης ενήλικων ασθενών με βαριά αιμορροφιλία Α με EHL rFVIII Fc.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ-ΜΕΘΟΔΟΙ: Σε 13 ασθενείς με βαριά αιμορροφιλία Α ηλικίας 18-62 ετών (6 ασθενείς υπό προφύλαξη και 7 ασθενείς OD), έγινε αλλαγή του συμβατικού σκευάσματος ανασυνδυασμένου παράγοντα FVIII (rFVIII) σε rFVIII Fc. Η δοσολογία και τα μεσοδιαστήματα χορήγησης βασίστηκαν σε φαρμακοκινητική μελέτη. Χρησιμοποιήθηκε διαδικτυακή εφαρμογή πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής (WAPPS- Hemo). Η μέτρηση των επιπέδων του FVIII έγινε με πηκτική μέθοδο (one stage clotting). Η παρακολούθηση των ασθενών περιέλαβε τον αριθμό των αιμορραγικών επεισοδίων, το συνολικό αριθμό των εγχύσεων καθώς και την ικανοποίηση των ασθενών από τη χρήση του νέου σκευάσματος.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών ήταν 10,2 μήνες (εύρος από 5-14 μήνες). Από τη φαρμακοκινητική μελέτη προέκυψε ότι ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής (t1/2) του rVIII Fc στους 13 ασθενείς ήταν 21.05h (SD 4.8) με εύρος 17h-30,75h. Το μεσοδιάστημα των εγχύσεων κυμάνθηκε στις 96-120h έναντι 48-72h για τον rFVIII. Ο συνολικός αριθμός των αιμορραγικών επεισοδίων κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 0-3, έναντι 2-10 για τους ασθενείς υπό προφύλαξη και 18-35 για τους ασθενείς σε OD θεραπεία για αντίστοιχο διάστημα στην προηγούμενη αγωγή. Τα αιμορραγικά επεισόδια που αναφέρθηκαν ήταν μετατραυματικά αίμαρθρα, που αντιμετωπίστηκαν με 1-2 επιπλέον εγχύσεις rFVIII Fc. Οι ασθενείς ανέφεραν συνολικά μεγαλύτερη ικανοποίηση, ελάττωση του χρόνιου πόνου και αυξημένη δραστηριότητα. Δεν διαπιστώθηκε ανάπτυξη αναστατή έναντι του rFVIII Fc. Κανένα άτομο δεν παρουσίασε κάποια σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που να θεωρηθεί ότι σχετίζεται με την rFVIII Fc.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Ο rFVIII Fc φαίνεται να είναι ασφαλής και αποτελεσματικός τόσο για την προφύλαξη όσο και τη θεραπεία αιμορραγικών επεισοδίων, σε ενήλικες ασθενείς με αιμορροφιλία Α. Ο μειωμένος αριθμός εγχύσεων έναντι των συμβατικών σκευασμάτων συμβάλλει στην καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών και σε μείωση των αιμορραγικών επεισοδίων, καθώς και βελτίωση της δραστηριότητας κυρίως στα άτομα με εγκατεστημένη αρθροπάθεια. Η εξατομίκευση των θεραπευτικών σχημάτων με τη χρήση των μοντέλων πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής, θα βοηθήσει στη βέλτιστη χρήση των σκευασμάτων και πιθανώς μακροπρόθεσμα σε μείωση του κόστους θεραπείας.

55 ΠΡΟΚΑΤΑΡΚΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΟΡΟΥ ΤΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ VON WILLEBRAND ΜΕ ΤΑ ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΣΕ ΝΕΟΔΙΑΓΝΩΣΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΑΚΡΟΣΦΑΙΡΙΝΑΙΜΙΑ WALDENSTROM

Θ-Μ. Τρύφου², Α-Ι. Γκίοκα¹, Π. Παπαϊωάννου¹, Α. Κουδούνα¹, Ι. Γραφάκος¹, Α. Μπιτσάνη¹, Μ. Δήμου¹, Τ. Ηλιάκης¹, Β. Παρδάλης¹, Π. Κορκολοπούλου³, Ν. Καβάντζας³, Σ. Κοκόρη⁴, Α. Τσαντές⁴, Π. Παναγιωτίδης¹, Μ-Χ. Κυρτσώνη¹

¹Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Και Ειδική Νοσολογία, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ²Ειδικό Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Πειραιά Μεταξά, ³Παθολογοανατομικό τμήμα, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ⁴Τμήμα Αιμοδοσίας και Εργαστηριακής Αιματολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αττικών

Ο παράγοντας Von Willebrand (vWF) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μεγακαρυοκύτταρα. Εκτελεί κρίσιμες λειτουργίες στην πρωτογενή αιμόσταση και αποτελεί δείκτη ενδοθηλιακής «διέγερσης». Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα υψηλά επίπεδα vWF σχετίζονται με δυσμενή πρόγνωση σε ασθενείς με Μακροσφαιριναιμία του Waldenstrom (WM) και τιθεται υπόνοια ότι τα επίπεδα vWF μπορεί να καταδεικνύουν τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των λεμφοπλασματοκυττάρων και άλλων κυττάρων του μικροπεριβάλλοντος, όπως τα μαστοκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα (Hivert κ.ά., Blood 2012 · 120: 3214-21).

Από την άλλη πλευρά, η αγγειογένεση είναι εξίσου σημαντική στην παθοφυσιολογία και την πορεία αρκετών αιματολογικών κακοηθειών, συμπεριλαμβανομένης της WM. Τα μικροαγγειακά χαρακτηριστικά του μυελού των οστών, όπως η έκταση και το μέγεθος τους (περιοχή, περιφέρεια, κύριος άξονας και μικρό μήκος του άξονα), το μικροαγγειακό δίκτυο (ολική αγγειακή περιοχή – total vascular area TVA), η μικροαγγειακή πυκνότητα – microvascular density MVD) και το συμπαγές σχήμα των μικροαγγείων συσχετίζονται με το κλινικό στάδιο και την έκβαση της WM.

ΣΚΟΠΟΣ αυτής της μελέτης ήταν η διερεύνηση κάθε πιθανής συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων vWF και των διαφόρων μικροαγγειακών χαρακτηριστικών σε ασθενείς με WM στο στάδιο της διάγνωσης. Μελετήθηκαν 15 ασθενείς με WM στη διάγνωση. Η ανασκόπηση των ιατρικών φακέλων τους, πραγματοποιήθηκε έπειτα από τη συγκατάθεση τους. Συλλέχθηκαν κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα καθώς και λεπτομέρειες της θεραπείας. Οι οροί των ασθενών, ληφθέντες κατά τη διάγνωση, διατηρήθηκαν σε συνθήκες βαθιάς κατάψυξης και αναλύθηκαν αναδρομικά. Η εργαστηριακή προσέγγιση έγινε με την τεχνική της ανοσοπροσοφητικής μεθόδου ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) στερεής φάσης που επιτρέπει τον ποιοτικό και ποσοτικό προσδιορισμό αντισωμάτων στον ανθρώπινο ορό, σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Τα μικροαγγειακά χαρακτηριστικά αξιολογήθηκαν ανοσοϊστοχημικά με αντι-CD34 χρώση σε δείγματα οστεομυελικής βιοψίας των ασθενών κατά τη διάγνωση τους. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε από το στατιστικό πρόγραμμα SPSS, v 22.0. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 67 (51-80) έτη, 87% ήταν άνδρες και 93% χρειάστηκαν θεραπεία. Κατά τη στιγμή της διάγνωσης της WM, τα διάμεσα επίπεδα ορού vWF ήταν 464 pg / ml (εύρος 39-1289), διάμεσος MVD 34 μm² (εύρος 15-64), μέσος όρος TVA 32.046 μm² (εύρος 13.143-69.160) μm (εύρος 32,8-50,28), διάμεσος άξονας μικρό μήκος 16,9 μm (εύρος 13,7-21,3), διάμεση περιοχή 915,6 μm² (περιοχή 690,4-2034,13), διάμεση περίμετρος 147,1 μm (περιοχή 117,8-196,3) και μέση συμπαγή 30,15 (εύρος 21,3-39,2).

Τα επίπεδα vWF στον ορό συσχετίζονταν μόνο με το TVA ($p = 0,014$), τον κύριο άξονα ($p = 0,009$) και το μικρό μήκος του άξονα ($p = 0,027$), ενώ δεν συσχετίστηκαν με το MVD, την περιφέρεια και το συμπαγές των μικροαγγείων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ, επιβεβαιώνουμε ότι τα επίπεδα vWF στον ορό συσχετίζονται με κάποια από τα μικροαγγειακά χαρακτηριστικά, αλλά απαιτείται περαιτέρω έρευνα σε μεγαλύτερο δείγμα ασθενών.

56 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ GAUCHER

Β. Κομνηνάκα¹, Κ. Ρέπα¹, Θ. Μαρινάκης², Α. Πουλιάκης³, Δ. Κορακάκης⁴, Θ. Κασσή⁴, Δ. Τσοκανάς^{2,5}, Α. Τραυλού⁵, Ε. Βοσκαρίδου¹, Μ. Πολίτου^{4,5}

¹Κέντρο θαλασσαιμίας και Δρεπανοκυτταρικής νόσου, Λαϊκό ΓΝΑ, ²Αιματολογική Κλινική «Γ. Γεννηματάς» ΓΝΑ, ³2ο Τμήμα Παθολογίας, Αττικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αθηνών, ⁴Αιματολογικό εργαστήριο-Αιμοδοσία, Αρεταίειο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αθηνών, ⁵ΠΜΣ «Αιμορραγία-Θρόμβωση-Ιατρική των Μεταγγίσεων»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: 40-50% των ασθενών με νόσο Gaucher εμφανίζουν αιμορραγικές εκδηλώσεις που έχουν αποδοθεί σε θρομβοπενία, ανεπάρκειες παραγόντων πήξεως και δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: ήταν η διερεύνηση παραμέτρων της αιμόστασης και της λειτουργίας των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με νόσο Gaucher και η αξιολόγηση πιθανών συσχετίσεων με την σπληνεκτομή και την ενζυμική θεραπεία υποκατάστασης (ΕΘΥ).

ΜΕΘΟΔΟΣ: Μελετήσαμε 29 ενήλικες ασθενείς (14Α/15Γ) με νόσο Gaucher (27 τύπου Ι, 2 τύπου ΙΙΙ). 28 ασθενείς υποβάλλονταν σε ΕΘΥ.

10/29 ασθενείς είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή.

Όλοι οι ασθενείς αξιολογήθηκαν με:

κλασσικές βιοχημικές εξετάσεις, χιτοτριοσιδάση πλάσματος (δείκτης ενεργότητας της νόσου) ιολογικό έλεγχο (HBV, HCV, HIV), δοκιμασίες πήξης (PT, INR, aPTT, ινωδογόνο, δ-διμερή), και FVIII, vWF, πρωτεΐνες S, C και ATIII, PAI-1 (Sysmex Siemens), Adams 13 (Elisa R&D,) λειτουργικότητα αιμοπεταλίων (PFA-100 (COL/EPI, COL/ADP))

θρομβοελαστογραφία (ROTEM®(NATEM) όπου καταγράφηκαν οι παράμετροι (CT/closure time, CFT/ clot formation time, MCF/maximum clot firmness, ML60/maximum lysis, a-ankle)

Υπερηχογράφημα ήπατος και σπληνός.

Καταγράφηκε εκτενές ιστορικό αιμορραγικών εκδηλώσεων και λήψης αντιαιμοπεταλιακών και αντιφλεγμονωδών φαρμάκων.

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με SAS for Windows 9.4 software platform.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: 23/29 ασθενείς είχαν ιστορικό αιμορραγικών εκδηλώσεων. Η πλειοψηφία των ασθενών ανέφερε βελτίωση στις αιμορραγικές εκδηλώσεις μετά την σπληνεκτομή και την (ΕΘΥ).

16/29(55,2%) ασθενείς είχαν παθολογικό PFA COL/EPI, 22/29(75,9%) είχαν παθολογικό PFA COL/ADP και 15/29(51,7%) ασθενείς είχαν παθολογικό COL/ADP και COL/EPI, (δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ σπληνεκτομηθέντων και μη). Οι ασθενείς με μεγαλύτερο ήπαρ είχαν την τάση για πιο παρατεταμένο CT COL/ADP (153,5secvs110sec p=0,0131).

27/29(93,1%) ασθενείς είχαν φυσιολογικές τιμές, ινωδογόνου, πρωτεϊνών S, C και AT III, χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ σπληνεκτομηθέντων και μη.

Οι παράμετροι ROTEM/NATEM ήταν εντός φυσιολογικών ορίων, αλλά οι ασθενείς με σπληνεκτομή είχαν υψηλότερο αριθμό αιμοπεταλίων, μικρότερο CFT, υψηλότερη α-γωνία ρ, μεγαλύτερο MCF και υψηλότερο VIII (p<0.005 για όλες τις περιπτώσεις).

Τα επίπεδα της χιτοτριοσιδάσης ήταν αυξημένα στην πλειοψηφία των ασθενών (23/29 ασθενείς) και υπήρχε διαφορά μεταξύ σπληνεκτομηθέντων και μη.

(1513±2017,82 vs 917,7±1148,3p<0,05).

Τα επίπεδα της χιτοτριοσιδάσης δεν σχετίστηκαν με καμία από τις εργαστηριακές παραμέτρους, αλλά οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα είχαν την τάση να εμφανίζουν πιο συχνά δερματικές αιμορραγίες (r 4,56p=0,033).

14/29 ασθενείς που είχαν παθολογικά επίπεδα Adams 13 είχαν και μεγαλύτερα επίπεδα χιτοτριοσιδάσης (1058,1±1319,5 vs 783,6±697,8 p<0,005). Τα δ-διμερή ήταν υψηλότερα σε ασθενείς με υψηλότερη τιμή χιτοτριοσιδάση πλάσματος.

Οι τιμές του PAI-1 ήταν μειωμένες σε 20/29(69%) ασθενείς και δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ σπληνεκτομηθέντων και μη.

Οι ασθενείς με μεγάλο ήπαρ είχαν την τάση να εμφανίζουν μεγαλύτερη ινωδόλυση (L160 91,2 ±4,28 vs 94,92±2,87p=0,0121).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η αιμορραγική διάθεση βελτιώνεται μετά την σπληνεκτομή και την έναρξη ΕΘΥ.

Οι ασθενείς είχαν φυσιολογικές παραμέτρους ROTEM ενώ είχαν παθολογικό PFA100 (COL/EPI, COL/ADP).

Οι ασθενείς μετά από πολλά χρόνια ΕΘΥ, είχαν ακόμη παθολογικές λειτουργικές δοκιμασίες αιμοπεταλίων. Το PFA μπορεί να διεξάγεται σε ασθενείς με νόσο Gaucher πριν από χειρουργικές επεμβάσεις ή με ανεξήγητη αιμορραγική διαταραχή ενώ η θρομβοελασματογραφία δεν φαίνεται να είναι σε θέση να ανιχνεύσει τέτοιες δυσλειτουργίες.

Η ινωδόλυση (με μειωμένες τιμές PAI-1, αυξημένο LI60, αυξημένα δ-διμερή) (πρώτη φορά αναφέρεται στην βιβλιογραφία), μπορεί να είναι ένας ακόμη αιτιολογικός παράγοντας της αιμορραγικής τους διάθεσης.

Συγκριτικά αποτελέσματα μεταξύ σπληνεκτομηθέντων και μη σπληνεκτομηθέντων ασθενών με N.Gaucher										
Variable	χωρίς σπληνεκτομή (N=19)				με σπληνεκτομή(N=10)				t-test (p) *	Z-test (Wald) (p) **
	Mean±STD	min	max	Abnormal N (%)	Mean±STD	min	max	Abnormal N (%)		
CHITOTITROSIDASE	917.74±1148.33	0	4914	14 (73.68%)	1513.3±2017.82	37	6786	9 (90%)	0,3171	0.1513
Age	42±13.52	22	68	NA	50.8±9.77	35	65	NA	0,0803	NA
YearsOfTherapy	12.78±6.11	1	22	NA	13.8±6.49	2	22	NA	0,6816	NA
PLTX1	147.05±44.44	73	213	9 (47.37%)	270.3±156.17	151	665	1 (10%)	0,0031	0.0442
PTsec	11.88±0.52	10,9	12,8	5 (26.32%)	11.78±0.71	10,6	12,7	4 (40%)	0,6723	0.449
PT_Percentage	108.27±11.69	89,7	131		114.71±15.07	87,9	132,7		0,2130	
INR	1.02±0.05	0,93	1,1		1.01±0.06	0,9	1,09		0,7639	
APTTsec	32.23±5.11	25,9	44,5	3 (15.79%)	29.66±3.61	24,4	34,2	0 (0%)	0,1693	0.1845
Inodogone	268.56±69.27	147,1	421,9	1 (5.26%)	329.28±101.38	209,3	574,7	1 (10%)	0,0669	0.6323
D_DIMERS	0.61±0.9	0,08	4,06	6 (31.58%)	0.71±0.46	0,29	1,68	5 (50%)	0,7654	0.3312
ATIII_Percentage	103.75±11.39	82,9	125,5	1 (5.26%)	94.78±18.19	55,8	113,5	1 (10%)	0,1134	0.6323
PROT_S_FREE	86.57±18.18	58,6	120,9	0 (0%)	91.41±6.51	79,9	98,6	1 (10%)	0,4486	0.1607
PROT_C	109.98±15.19	88,18	147,22	1 (5.26%)	111.35±25.53	81,61	150,15	2 (20%)	0,8567	0.2155
COL_EPI	172.79±55.85	91	294	11 (57.89%)	164.4±68.97	90	300	5 (50%)	0,7256	0.6845
COL_ADP	144.95±47.55	88	300	16 (84.21%)	117.4±34.08	84	183	6 (60%)	0,1168	0.1476
CTsec_NATEM	733.16±157.83	495	1060	1 (5.26%)	659.1±94.57	539	832	0 (0%)	0,1868	0.4603
CFTsec_NATEM	295.16±95.31	124	460	1 (5.26%)	223.8±73.45	101	331	2 (20%)	0,0491	0.2155
Alp_NATEM	44.95±9.26	31	66	0 (0%)	52.1±10.31	40	73	1 (10%)	0,0679	0.1607
A10mm_NATEM	33.95±6.33	25	47		44.3±11.99	35	73		0,0049	
A20mm_NATEM	43.68±5.57	34	53	1 (5.26%)	55±10.45	44	79	3 (30%)	0,0007	0.0663
MCFmm_NATEM	46±5.51	36	58	2 (10.53%)	57.9±10.1	45	80	1 (10%)	0,0003	0.9647
LI30Percentage_N	99.68±0.82	97	100	19 (100%)	100±0	100	100	10 (100%)	0,2378	NA
LI60Percentage_N	92.37±4.62	82	100	19 (100%)	93.8±2.9	89	98	10 (100%)	0,3825	NA
VIII	103.21±53.6	5	156	10 (52.63%)	144.9±15.17	113	156	7 (70%)	0,0240	0.3667
VWF_Activity	110.55±36.81	60	155	0 (0%)	132.19±25.08	87,9	151	0 (0%)	0,1084	NA
VIII_VWF_Activit	0.92±0.47	0,068	1,77		1.14±0.31	0,77	1,74		0,1948	
ADAMS13	505.174±118	233.5	814.7	10 (52.63%)	599.28±167	394.6	906.2	4 (40%)	0,0962	
VWF_ADAMS13	0.23.7±0.13	0.103	0.64		0.23±0.08	0.145	0.38		0,9146	
PAI	1.53±1.71	0	6,2	14 (73.68%)	1.8±1.9	0,2	6,2	6 (60%)	0,7016	0.449

*t-test για τις μετρήσεις των βιοδεικτών μεταξύ ασθενών με σπληνεκτομή και μη σπληνεκτομή

**Test για τη σύγκριση των αναλογιών των παθολογικών αποτελεσμάτων μεταξύ ασθενών που έχουν υποβληθεί σε σπληνεκτομή και μη σπληνεκτομή

Οι έντονες p τιμές υποδεικνύουν σημαντικές διαφορές

57 Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΟΕΛΑΣΤΟΜΕΤΡΙΑΣ ΣΤΗ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΙΝΩΔΟΥΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΝΕΟΤΕΡΩΝ PER OS ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΚΕΝΟΚΟΥΜΑΡΟΛΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΗ ΒΑΛΒΙΔΙΚΗ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

Η. Κυριάκου, Σ. Κολιοφώτης, Κ. Κατωγιάννης, Ι. Οικονομίδης, Γ. Νικολόπουλος, Γ. Γιάλλουρος, Α. Πανταβού, Α. Παπαδιώτη, Α. Καρδουλάκη, Δ. Δελαπόρτα, Σ. Βίτσα, Σ. Παντέλας, Α. Κυπραίου, Δ. Κаланτζής, Γ. Κατσαδιώτης, Α. Πουλής, Σ. Κοκόρη, Α. Τσαντές

Αιματολογικό Εργαστήριο-Ιατρείο Αιμοστατικών Διαταραχών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Οι ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (ΜΒΚΜ) και CHA₂DS₂-VASc score ≥2 λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή για την πρόληψη θρομβωτικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και περιφερικών εμβολών είτε με αντιβιταμίνες Κ, ή με νεότερα per os αντιπηκτικά (DOACs) (άμεσος αναστολέας θρομβίνης: Dabigatran Etxilate-DE και άμεσοι anti-Χα αναστολείς: Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban). Τα DOACs χορηγούνται σε σταθερή δοσολογία, έχουν προβλεψιμη αντιπηκτική δράση και συνήθως δεν απαιτείται monitoring της αντιπηκτικής τους δράσης. Αν το τελευταίο απαιτηθεί, επιτυγχάνεται βέλτιστα με τις δοκιμασίες Direct Thrombin Inhibitor (DTI) για το DE και Direct Anti-Χα Inhibitor (DiXai) για τους anti-Χα αναστολείς. Η συμβολή της θρομβοελαστομετρίας (ROTEM) στην παρακολούθηση των επιπέδων τους στο πλάσμα και στην εκτίμηση της αντιπηκτικής και ινωδολυτικής

τους δράσης δεν έχει μελετηθεί επαρκώς και συγκριτικά (μεταξύ των διαθέσιμων DOACs και της ακενοκουμαρόλης).

ΣΚΟΠΟΣ: Σκοπός της μελέτης ήταν η συγκριτική αξιολόγηση της αντιπηκτικής και ινωδολυτικής δράσης των Dabigatran Etexilate, Apixaban, Rivaroxaban και ακενοκουμαρόλης σε ασθενείς με MBKM με τη χρήση της θρομβοελαστομετρίας (ROTEM).

ΑΣΘΕΝΕΙΣ-ΜΕΘΟΔΟΙ: Μελετήθηκαν 80 ασθενείς με MBKM που παρακολουθούνται από το Εξωτερικό Ιατρείο Αιμόστασης του Τμήματος και από την Καρδιολογική Κλινική του Νοσοκομείου. Οι 20 λάμβαναν Apixaban 5mg bid per os (Group A), οι 20 λάμβαναν Rivaroxaban 20mg qd per os (group R), οι 20 λάμβαναν Dabigatran Etexilate 110mg bid per os (Group D) και οι 20 λάμβαναν ακενοκουμαρόλη (Sintrom) με INR-στόχο το 2-3 (Group S). Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν και 20 υγιείς μάρτυρες (Group C). Στους ασθενείς υπό DOACs προσδιορίστηκαν τα μέγιστα επίπεδα DOAC στο πλάσμα (C_{max}). Σε όλους τους ασθενείς και τους μάρτυρες διενεργήθηκε θρομβοελαστομετρία (ROTEM) με το αντιδραστήριο Star-TEM (στους ασθενείς υπό DOAC η εξέταση διενεργήθηκε στα C_{max} επίπεδα του λαμβανόμενου DOAC).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Οι παράμετροι CT και CFT του ROTEM ήταν παρατεταμένοι σε όλους τους ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες, ενώ η α-angle ήταν χαμηλότερη μόνο στους ασθενείς υπό DOACs. Οι ασθενείς του Group D παρουσίαζαν πιο παρατεταμένο CT σε σχέση με τους ασθενείς των Group S και Group A, εύρημα ενδεικτικό εντονότερης αντιπηκτικής δράσης στους ασθενείς υπό DE σε σχέση με αυτούς υπό ακενοκουμαρόλη και Apixaban. Επίσης, οι ασθενείς υπό DOACs παρουσίαζαν χαμηλότερο Li60 σε σχέση με τους ασθενείς του Group S, εύρημα συνηγορητικό υπέρ αυξημένης ινωδολύσης στους ασθενείς υπό DOACs σε σχέση με αυτούς υπό ακενοκουμαρόλη. Τα μετρούμενα C_{max} επίπεδα των DOACs στο πλάσμα δε συσχετιζόνταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με τις παραμέτρους του ROTEM.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η θρομβοελαστομετρία δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δοκιμασία παρακολούθησης των C_{max} επιπέδων των DOACs στο πλάσμα σε ασθενείς με MBKM, παρόλα αυτά προσφέρει πληροφορίες για την ένταση της αντιπηκτικής και ενδεχομένως της ινωδολυτικής δράσης των DOACs σε σχέση με την ακενοκουμαρόλη, ευρήματα που πρέπει να επιβεβαιωθούν με μελέτες σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών και να συσχετιστούν με κλινικές παραμέτρους, όπως τα θρομβωτικά και τα αιμορραγικά συμβάματα των ασθενών με MBKM υπό αντιπηκτική αγωγή.

58 ΜΕΛΕΤΗ ΣΥΓΚΡΙΣΗΣ ΚΟΣΤΟΥΣ, ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΕΚΒΑΣΕΩΝ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΟΒΑΡΗ ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΑ Α ΜΕΤΑΞΥ ΚΑΤ'ΕΠΙΚΛΗΣΗ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΟΥΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

A. Κουραμπά, Π. Κώτση, Α. Βαρακλιώτη, Ε. Κελαϊδής, Η. Κάλφα, Ο. Κατσαρού

N. Y. Αιμοδοσίας και Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Αιμορραγικών Διαθέσεων, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Λαϊκό

Η θεραπεία της Αιμορροφιλίας Α που οφείλεται στην πλήρη ή μερική έλλειψη του FVIII αντιμετωπίζεται με αποκατάσταση του ελλείποντος παράγοντα πήξης είτε επί επεισοδίου είτε προφυλακτικά (πρωτογενής ή δευτερογενής προφύλαξη). Η προφύλαξη έχει στόχο τη μείωση των αιμάρθρων και την αποφυγή ανάπτυξης αναπηρίας. Μέχρι σήμερα στην Ελλάδα δεν υπάρχουν συγκριτικά στοιχεία που να αφορούν τόσο την κλινική όσο και οικονομική επίδραση των δύο στρατηγικών.

ΣΚΟΠΟΣ της μελέτης ήταν ο υπολογισμός του ετήσιου κόστους ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης, ενηλίκων ασθενών με σοβαρή αιμορροφιλία Α, καθώς και η αποτύπωση της κλινικής έκβασης και της μεταβολής της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής, ανάλογα με τη θεραπευτική προσέγγιση σε διάστημα 18 μηνών.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Πρόκειται για μια μονοκεντρική προοπτική μελέτη δύο κοορτών. Συγκεκριμένα μελετήθηκαν για διάστημα 18 μηνών 72 ασθενείς με δευτερογενή προφύλαξη (Secondary Prophylaxis, SP) ή κατ'επίκληση θεραπεία (On Demand, OD) σε αναλογία 1:2 αντίστοιχα. Για τον προσδιορισμό του κόστους της ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης υπολογίστηκαν με βάση το κρατικό τιμολόγιο δεδομένα σχετικά με τη χορήγηση της κύριας θεραπείας, των συγχορηγούμενων φαρμάκων, το σύνολο και τη

διάρκεια των νοσηλειών, των ιατρικών επισκέψεων και των παρακλινικών εξετάσεων. Επίσης, αναλύθηκε ο αριθμός και η σοβαρότητα των αιμορραγικών επεισοδίων, καθώς και η μεταβολή της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής κατά τη διάρκεια της μελέτης με τη χρήση ειδικού ερωτηματολογίου (Haem-A-QoI). Τα δεδομένα συλλέχθηκαν από τους ιατρικούς φακέλους των ασθενών και κατά τις επισκέψεις τους που έλαβαν χώρα ανά τρίμηνο.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από τους 72 ασθενείς, οι 25 (34,7%) έλαβαν θεραπεία SP. Ο μέσος αριθμός αιμάρθρων ανά ασθενή ήταν 4.2 ± 4.8 για τους SP και 24.6 ± 14.2 για τους OD ασθενείς ($p < 0.001$). Το μέσο ετήσιο κόστος θεραπείας ανά ασθενή ήταν $160.181 \pm 60.995,4 \text{€}$ για τους SP ασθενείς έναντι $51.851,5 \pm 44.717,8 \text{€}$ για τους OD ($p < 0.001$). Αναλυτικά, το κόστος στους SP έναντι των OD ασθενών ήταν σημαντικά υψηλότερο για την κύρια φαρμακευτική αγωγή ($156.960,6 \text{€}$ έναντι $44.665,0 \text{€}$, $p < 0.001$), ενώ σημαντικά χαμηλότερη ήταν η δαπάνη για εργαστηριακό και παρακλινικό έλεγχο (141.4€ έναντι 234.1€ , αντίστοιχα, $p = 0.026$) και για επισκέψεις σε ειδικούς ιατρούς και φυσικοθεραπίες (42.0€ έναντι 48.9€ , αντίστοιχα, $p = 0.019$), ενώ χαμηλότερη αλλά μη στατιστικά σημαντική ήταν η δαπάνη για τη συγχωρηγούμενη θεραπεία ($6.097,3 \text{€}$, έναντι $9.235,9 \text{€}$, $p = 0.51$). Το συνολικό Haem-A-QoL σκορ τόσο στην έναρξη της μελέτης όσο και στις ενδιάμεσες επισκέψεις ήταν σημαντικά χαμηλότερο στους SP ασθενείς, υποδηλώνοντας καλύτερη ποιότητα ζωής σε σχέση με τους ασθενείς σε OD κατά την περίοδο παρακολούθησης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Αν και το συνολικό κόστος θεραπείας ήταν υψηλότερο στους ασθενείς με δευτερογενή προφύλαξη (SP) έναντι εκείνων με κατ'επίκληση θεραπεία (OD), οι OD ασθενείς παρουσίασαν κατά μέσο όρο έξι φορές περισσότερα αιμορραγικά συμβάντα από τους SP. Οι SP ασθενείς είχαν καλύτερη ποιότητα ζωής καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Η παρούσα μελέτη αναδεικνύει τη σημαντική απόκλιση της ποιότητας ζωής ασθενών με σοβαρή αιμορροφιλία Α ανάμεσα στην SP και OD θεραπεία. Συνεπώς, είναι αναγκαία η χάραξη προτεραιοτήτων στην πολιτική υγείας και στην κατανομή κατάλληλων οικονομικών πόρων σε επίπεδο προϋπολογισμού για τη θεραπεία της σοβαρής αιμορροφιλίας Α.

Αριθμός έγκρισης της κλινικής μελέτης από τον ΕΟΦ: KG1411GR_IMP No. 17493 (ημ/νία 28/04/2014)

ΙΑΤΡΙΚΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΩΝ

59 ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ NAGEOTTE ΚΑΙ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΤΡΙΑΣ ΡΟΗΣ ΑΝΑΦΟΡΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΛΕΥΚΑΦΑΙΡΕΣΗΣ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ

Η. Κυριάκου, Ν. Νεαρχάκος, Ε. Μακρή, Σ. Μπονόβας, Χ. Κοτταρίδη, Α. Γιαλεράκη, Α. Κυπραίου, Α. Πουλής, Α. Παπαδιώτη, Χ. Γεωργιάδου, Μ. Παπαχριστοδούλου, Κ. Γκοντόπουλος, Ε. Γλεζου, Γ. Σταυρουλάκη, Μ. Σουσουλγιαννη, Μ. Καραγκουνη, Π. Ντουραμάνη, Α. Τσαντές

Αιματολογικό Εργαστήριο-Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Π.Γ.Ν. «Αττικόν» Αθηνών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η βάσει ενδείξεων χορήγηση λευκαφαιρεμένων συμπυκνωμένων ερυθρών (ΣΕ) μειώνει τον κίνδυνο: α) των πυρετικών μη αιμολυτικών αντιδράσεων, β) της μεταφοράς ενδοκυτταρίων λοιμωδών παραγόντων, γ) της HLA- και HPA-αλλοανοσοποίησης, και δ) της ανοσοτροποποίησης. Λευκαφαιρεμένα θεωρούνται τα ΣΕ όταν ο αριθμός των υπολοιπόμενων λευκών αιμοσφαιρίων στη μονάδα αίματος είναι μικρότερος από 10^6 . Σύμφωνα με την ισχύουσα Ευρωπαϊκή οδηγία, κάθε Αιμοδοσία που παράγει λευκαφαιρεμένα ΣΕ οφείλει να προβαίνει σε μηνιαίο δειγματοληπτικό ποιοτικό έλεγχο στο 1% των παραγομένων ΣΕ, μεταξύ άλλων και για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της λευκαφαίρεσης. Οι δύο ευρύτερα αποδεκτές μέθοδοι διεθνώς για το σκοπό αυτό είναι η μέθοδος Nageotte και η κυτταρομετρία ροής (Flow Cytometry, FC).

ΣΚΟΠΟΣ: Σκοπός της μελέτης μας ήταν η συγκριτική αξιολόγηση των δύο παραπάνω μεθόδων στην εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της λευκαφαίρεσης σε κανονικές συνθήκες λειτουργίας μιας Υπηρεσίας Αιμοδοσίας.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Μελετήθηκαν 94 φρέσκα ΣΕ που είχαν υποστεί λευκαφαίρεση πριν την αποθήκευση. Στα παράγωγα αυτά μετρήθηκαν τα υπολειπόμενα λευκοκύτταρα ταυτόχρονα με τη μέθοδο Nageotte και με FC. Για την εκτίμηση της ακρίβειας κάθε μεθόδου υπολογίστηκε ο συντελεστής διακύμανσης (coefficient of variation, CV) για καθεμιά μέθοδο. Ακολούθως, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Bland-Altman για να εκτιμηθεί ο βαθμός συμφωνίας ανάμεσα στις δύο μεθόδους.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Ο συντελεστής διακύμανσης (CV) ήταν 18,5% για τη μέθοδο Nageotte και 26,2% για την FC. Παρόλα αυτά, όταν χρησιμοποιήθηκε το cutoff των 10^6 υπολειπόμενων WBCs ως κριτήριο για το αν μια μονάδα ΣΕ είναι επαρκώς ή ανεπαρκώς λευκαφαιρεμένη (αντίστοιχα “pass” και “fail”), η συμφωνία ανάμεσα στις διπλές μετρήσεις που έγιναν με καθεμιά μέθοδο σε κάθε ασκό ΣΕ ήταν 71,9% για τη Nageotte και 93,3% για την FC. Η ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης δεν έδειξε καμία συσχέτιση ανάμεσα στις δύο μεθόδους ($R^2=0.01$, $p=0.35$), ενώ η συμφωνία ανάμεσα στις μετρήσεις των δύο μεθόδων, όπως υπολογίστηκε με τη στατιστική μέθοδο Kappa ήταν πτωχή (συμφωνία=66%, kappa=-0,02, $p=0,76$). Τέλος, η μέθοδος Bland-Altman κατέδειξε μια τάση αυξημένης καταγραφής υπολειπόμενων WBCs με τη μέθοδο Nageotte ($0,77 \times 10^6$ WBC ανά μονάδα ΣΕ, $p<0,001$), ενώ στο 95% των ορίων συμφωνίας ($d \pm 2sd$) το εύρος των αυξημένων μετρούμενων υπολειπόμενων WBCs με τη μέθοδο Nageotte κυμαινόταν μεταξύ $-0,40 \times 10^6$ έως $1,94 \times 10^6$ ανά μονάδα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η παρατηρηθείσα ασυμφωνία ανάμεσα στις δύο μεθόδους εκτίμησης της αποτελεσματικότητας της λευκαφαίρεσης, δεδομένης της μεγάλης κλινικής σημασίας των μετρηθεισών διαφορών στο 95% των ορίων συμφωνίας ($d \pm 2sd$), υποδηλώνει ότι οι δύο αυτές μέθοδοι δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν με την ίδια αξιοπιστία (δεν μπορεί δηλαδή η Nageotte να υποκαταστήσει την FC). Εν κατακλείδι, η μέθοδος Nageotte μοιάζει να είναι ακατάλληλη για ποιοτικό έλεγχο, ακόμα και όταν χρησιμοποιείται το κριτήριο “pass-fail”, σε κανονικές συνθήκες λειτουργίας μιας Υπηρεσίας Αιμοδοσίας. Σημ: Η παραπάνω μελέτη είναι ήδη δημοσιευμένη στο περιοδικό “Transfusion and Apheresis Science” [Transfus Apher Sci 2018 Jun 7: S1473-0502(18)30152-6]

60 ΔΙΕΥΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΛΑΘΟΥΣ ΣΤΑ ΣΥΜΒΑΝΤΑ ΝΥ ΑΙΜΟΔΟΣΙΑΣ

Φ. Βάκος, Σ. Νικολοπούλου, Κ. Καμιτάκη, Α. Μαντά, Α. Ποδάρας, Α. Αργυρού, Α. Γάφου
ΝΥ Αιμοδοσίας, Γ.Ο.Ν.Κ «Οι Άγιοι Ανάργυροι»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ. Αναφορές από εθνικά συστήματα αιμοεπαγρύπνησης τις δυο τελευταίες δεκαετίες, καταδεικνύουν ότι 78-84 % των συμβάντων απορρέουν από ανθρώπινο λάθος/η. Από το 2013 γίνεται αναφορά στη χρήση της επιστήμης των Ανθρώπινων Παραγόντων (Human Factors –ergonomics) στη διερεύνηση του ανθρώπινου λάθους στη μετάγγιση, με στόχο το σχεδιασμό ασφαλέστερων διαδικασιών βελτιστοποιώντας την ανθρώπινη απόδοση.

ΣΚΟΠΟΣ Διερεύνηση του ανθρώπινου λάθους στα συμβάντα που καταγράφηκαν στην ΝΥΑ από 01/01/14 έως 30/06/18

ΜΕΘΟΔΟΙ Ανασκοπήθηκαν 128 συμβάντα, 56 (43,8%) μετά την εφαρμογή (περίοδος 14 μηνών) του Συστήματος Διαχείρισης Ποιότητας (ΣΔΠ σύμφωνα με το πρότυπο EN ISO:9001:2015) και 72 (56,3%) πριν την εφαρμογή του (περίοδος 40 μηνών). Τα 95 (74,2%) εξ' αυτών αποδόθηκαν σε ανθρώπινο λάθος τα οποία αναλύθηκαν και κατηγοριοποιήθηκαν.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ Το 36,9% των ανθρώπινων λαθών αποδόθηκε στη μη ασφαλή πρακτική από συγκεκριμένο άτομο (29,8% πριν και 47,4% μετά την εφαρμογή του ΣΔΠ).

Αναλυτικότερα η σύγκριση μεταξύ των δυο περιόδων έδειξε αύξηση του ποσοστού των κατηγοριών ανθρώπινου λάθους:

- Μη αποτελεσματική εκπαίδευση (35%)
- Παράλειψη βημάτων διαδικασίας/μεθοδολογίας (22%)
- και μείωση της κατηγορίας:
- Ανεπαρκής διαδικασία/μεθοδολογία (-21%)

Ενδεικτικά επίσης αναφέρονται τα αποτελέσματα ανάλυσης ανθρώπινου λάθους, ΣΚΑΕ (εικόνα) όπως και τα αποτελέσματα του SHOT για τα σοβαρά συμβάντα/συμβάματα (SABRE 2016-2017, πίνακας).

ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΑΝΘΡΩΠΙΝΩΝ ΛΑΘΩΝ		ΝΥ ΑΙΜΟΔΟΣΙΑΣ						SHOT (2016-17)	
		Μετά ΣΔΠ		Προ ΣΔΠ		ΣΥΝΟΛΟ		#	%
		#	%	#	%	#	%		
Μη ασφαλής πρακτική από συγκεκριμένο άτομο	Λανθασμένη εφαρμογή διαδικασίας/μεθοδολογίας	7	18,4	13	22,8	20	21,1	560	27,1
	Παράλειψη βημάτων διαδικασίας/μεθοδολογίας	11	28,9	4	7,0	15	15,8	420	20,3
Μη ασφαλείς συνθήκες σχετιζόμενες με το τοπικό περιβάλλον εργασίας (Μονάδα Υγείας)	Ανεπαρκής διαδικασία/ μεθοδολογία	1	2,6	16	28,1	17	17,9	406	19,7
	Ανεπαρκής επίβλεψη	0	0,0	0	0,0	0	0,0	31	1,5
	Ανεπαρκής σχεδιασμός συστήματος ποιότητας	5	13,2	10	17,5	15	15,8	183	8,9
	Εσφαλμένη διαδικασία/ μεθοδολογία	0	0,0	2	3,5	2	2,1	89	4,3
	Ανεπαρκής εκπαίδευση	0	0,0	4	7,0	4	4,2	92	4,5
	Μη αποτελεσματική εκπαίδευση	14	36,8	1	1,8	15	15,8	237	11,5
	Ελλιπής- απουσία εκπαίδευσης	0	0,0	7	12,3	7	7,4	46	2,2



Εικόνα: ΣΚΑΕ -
ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΔΕΛΤΙΟ 2016

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η εφαρμογή της επιστήμης των ανθρώπινων παραγόντων σε τομείς υψηλής ασφάλειας (π.χ αεροπορία) αναγνωρίζει ότι οι άνθρωποι δεν μπορούν να γίνουν τέλει και ότι «το ανθρώπινο λάθος είναι ένα σύμπτωμα κακού σχεδιασμού».

Η διεθνής βιβλιογραφία καταδεικνύει ότι μόνο το 10% των συμβάντων μπορούν να αποδοθούν σε μη ασφαλείς πρακτικές από συγκεκριμένο άτομο. Η ατομική ευθύνη του προσωπικού συνήθως υπερεκτιμάται όπως φαίνεται από τις καταγραφές τοπικές και διεθνείς.

Σημαντική προσπάθεια πρέπει να καταβληθεί στη βελτίωση του εργασιακού περιβάλλοντος, με στόχο την ελαχιστοποίηση των κινδύνων.

61 ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΦΡΕΣΚΟΥ ΚΑΤΕΨΥΓΜΕΝΟΥ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ - ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

Σ. Βαλσάμη^{1,2}, Α. Αργυρού^{1,3}, Α. Πουλιάκης⁴, Μ. Γαβαλάκη^{1,5}, Α. Αγγελίδης^{1,6}, Β. Βουλγαρίδου⁷, Β. Πλιάτσικα⁷, Θ. Αδρακτάς⁵, Α. Παπαχρόνης⁵, Χ. Αλέπη⁸, Β. Γιαννοπούλου⁸, Π. Σιουρούνης⁹, Σ. Τσαγκιά⁹, Γ. Μαρτίνης¹⁰, Ε. Κοντεκάκη¹⁰, Ε. Ζερβού¹¹, Σ. Κολιοφώτης¹², Η. Κυριάκου¹², Α. Μούγιου¹³, Δ. Λεμπρούση¹³, Α. Χαιροπούλου¹⁴, Α. Τσακανιά¹⁴, Μ. Μπάκα¹⁵, Ι. Αποστολίδου¹⁵, Α. Λειβαδά¹⁶, Δ. Μοσχανδρέου¹⁶, Μ. Πολίτου², Φ. Ρουσίνου², Χ. Παππά¹⁷, Β. Κόικα¹⁷, Ν. Βγόντζα⁶, Ι. Δενδρινού⁶, Φ. Σακελλαρίδη¹⁸, Χ. Λαμπριανού¹⁸, Ζ. Αλεξανδροπούλου¹⁹, Β. Σόχαλη²⁰, Α. Γάφου³, Κ. Μαλέκας²¹, Α. Σκορδιλιάκη²², Γ. Κακαβά²³, Κ. Λεμπτεσόπουλος²⁴, Κ. Σταμούλης²⁵, Ε. Γρουζή^{1,16}

¹Τμήμα Αιμοδοσίας-Αφαίρεσης της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας, ²Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Νοσοκομείο «Αρεταίειο», ³Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Γ.Ο.Ν.Κ. «Οι Άγιοι Ανάργυροι», ⁴Β' Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής ΕΚΠΑ, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ», ⁵Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό», ⁶Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Κωνσταντοπούλειο Γ.Ν. Νέας Ιωνίας, ⁷Κέντρο Αίματος, Π.Γ.Ν. «ΑΧΕΠΑ» Θεσσαλονίκης, ⁸Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Γ.Ν.Π. «Τζάνειο», ⁹Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Γ.Ν.Ν.Π. «Ο Άγιος Παντελεήμων», ¹⁰Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Π.Ν.Αλεξανδρούπολης, ¹¹Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων, ¹²Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ», ¹³Κέντρο Αίματος Πελοποννήσου, ¹⁴Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Γ.Ν.Α. «Σισμανόγλειον», ¹⁵Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Γ. Ν. Ε. Θριάσιο, ¹⁶Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας», ¹⁷Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Γ.Ν. Κορίνθου, ¹⁸Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Γ.Ν. Ρόδου, ¹⁹Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας, ²⁰Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Γ.Ν. Γιαννιτών, ²¹Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Γ.Ν.Λειβαδιάς, ²²Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Γ.Ν. Χανίων, ²³Ν.Υ. Αιμοδοσίας Ν. «Η Παμμακάριστος», ²⁴Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Γ.Ν. «Αμαλία Φλέμινγκ», ²⁵Εθνικό Κέντρο Αιμοδοσίας

ΣΚΟΠΟΣ: Η καταγραφή της μετάγγισης και διαχείρισης του φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (FFP-Fresh Frozen Plasma) σε πανελλαδική κλίμακα.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Η μελέτη πραγματοποιήθηκε από το Τμήμα Αιμοδοσίας-Αφαίρεσης της ΕΑΕ το τρίμηνο Φεβρουάριος-Απρίλιος 2018, μέσω ειδικού ηλεκτρονικού πρωτοκόλλου. Καταγράφηκαν και μελετήθηκαν: προέλευση παραγώγου, τμήμα νοσηλείας, πάθηση ασθενούς, αίτιο μετάγγισης και ABO/D παραγώγου/ασθενούς. Τα αίτια μετάγγισης ήταν προκαθορισμένα ως ακολούθως: 1.ΔΕΠ, 2.Ηπατική νόσος (PT≥18sec ή PT≥x1.5φ.τ.), 3.Μαζική Μετάγγιση, 4.Αναστροφή δράσης κουμαρινικών ελλείπει PCC, 5.Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα (TTP), 6.Επικείμενη επεμβατική διαδικασία με διαταραχές πήξης, 7.Άλλη αιτία. Επιπλέον καταγράφηκαν οι αχρηστευθέντες ασκοί και τα αίτια καταστροφής τους. Παράλληλα ερωτηματολόγιο 3-ερωτήσεων για εφαρμοζόμενες πρακτικές διαχείρισης πλάσματος απαντήθηκε κατόπιν τηλεφωνικής επικοινωνίας. Η στατιστική επεξεργασία έγινε με SAS 9.4 και το επίπεδο εμπιστοσύνης τέθηκε στο 95%.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στο πρωτόκολλο συμμετείχαν 22 Ν.Υ.Αιμοδοσίας. Μεταγγίστηκαν 12.736 μονάδες-FFP (91.03%±0,52% προερχόμενες από άνδρες, 83,07±0,65% ίδιας παραγωγής), δείγμα αντιπροσωπευτικό πανελλαδικά για ένα έτος (αναμενόμενο σφάλμα 0,85%). Η πλειοψηφία των μονάδων-FFP μεταγγίστηκαν σε Παθολογικές κλινικές (28,38%±0,78%), χειρουργικές (15,93%±0,64%), ΜΕΘ (15,67%±0,63%), νευρολογικές (5,61%±0,40%), ενώ ένα σημαντικό ποσοστό (9,16%±0,50%) σε ιδιωτικά θεραπευτήρια. Οι μονάδες-FFP μεταγγίστηκαν σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους (14,98%±0,62%), λοίμωξη-σηψαιμία (8,64%±0,49%), αυτοάνοσα νοσήματα (8,01%±0,47%), ηπατική νόσο (6,41%±0,43%), τραύμα (5,28%±0,39%), αιμορραγία-ΓΕΣ (5,24%±0,39%), ενδοκοιλιακή χειρουργική επέμβαση (5,03%±0,38%), ενώ ποσοστό 3,38%±0,31% και 3,11%±0,30% σε ασθενείς με Guillain-Barre και TTP αντίστοιχα. Τα αίτια μετάγγισης περιλάμβαναν κατά σειρά συχνότητας: επικείμενη επεμβατική διαδικασία (19,86%±0,69%), ΔΕΠ (14,11%±0,60%), TTP (10,13%±0,52%), ηπατική νόσο με διαταραχές PT/aPTT (10,09%±0,52%), μαζική μετάγγιση (7,99%±0,47%), αιμορραγία (5,24%±0,39%), Guillain-Barre με πλασμαφαίρεση (3,38%±0,31%), υπολευκωματιναιμία (2,8%±0,29%), ενώ στο 18,62%±0,68% το αίτιο ήταν αδιευκρίνιστο. Ο μέσος αριθμός μονάδων-FFP ανά ασθενή ήταν 4,7±12,60 (εύρος τιμών1-280). Η πλειοψηφία των ασθενών (59,23%) έλαβε μέχρι δύο μονάδες, και από αυτούς το 68,50% για αίτιο που δεν αφορά προετοιμασία για επεμβατική διαδικασία. Η ABO ομάδα δότη/ασθενή ήταν ταυτόσημη στο 99,07%±0,17% και το RhD στο 72,20%±0,73%. Συνολικά αχρηστεύθηκαν 5538 μονάδες (30,31%±0,67%), από τις οποίες 49,45%±1,32% προέρχονταν από ακατάλληλους αιμοδότες συμπεριλαμβανομένου του θήλεος φύλου. Το υπόλοιπο αίτια (18,02%±1,01%) αφορούσαν κυρίως

παράγωγα εκτός προδιαγραφών (49%±1,9%), επιστροφή ασκών λόγω μη χρήσης (14%±1,3%) και πρόσμιξη αίματος (11%±1,2%).

Το ερωτηματολόγιο απαντήθηκε από 94 Ν.Υ.Αιμοδοσίας πανελλαδικά και προέκυψε ότι: Το 65,22%±9,63% απορρίπτει FFP προερχόμενο από γυναίκες και το 29,35%±9,21% από γυναίκες με >2 τοκετούς. Το 28,26%±9,11% εφαρμόζει την Κοινοτική Οδηγία (EDQM 18thed) για τον έλεγχο ποιότητας του FFP, άλλες μεθόδους εφαρμόζει το 5,43%±4,58%, ενώ το 66,30%±9,56% δεν εφαρμόζει κάποιον καθιερωμένο εργαστηριακό έλεγχο ποιότητας. Αιμοστατικά σκευάσματα (PCC, ινωδογόνο) χρησιμοποιεί το 31,82%±9,42%, το 55,68%±10,04% δεν χρησιμοποιεί, ενώ το 12,50%±6,69% αναφέρουν άλλες πρακτικές (κρουσίγμα).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Καταγράφεται μεγάλο ποσοστό αδιευκρίνιστης χρήσης του πλάσματος. Ακόμη και επί αιτιολογημένης χρήσης, αυτή δεν είναι εντός των τεκμηριωμένων ενδείξεων. Παράλληλα μεγάλο ποσοστό ασθενών μεταγγίζεται με 1-2 μονάδες, γεγονός που ενδεχομένως υποδηλώνει εκτός ενδείξεων χρήση. Η ευρύτερη χρήση αιμοστατικών σκευασμάτων δύναται να περιορίσει την εκτός ενδείξεων χρήση του πλάσματος. Το μεταγγιζόμενο πλάσμα προέρχεται στο 82,99% από άνδρες γεγονός που συμβαδίζει με την τακτική του 95% των αιμοδοσιών να απορρίπτουν μερικώς ή ολικώς το προερχόμενο από γυναίκες. Η αδυναμία εφαρμογής συστηματικού ελέγχου ποιότητας αναδεικνύει την αναγκαιότητα εφαρμογής κεντρικής διαχείρισης που θα επιτρέψει την συνολική εφαρμογή του και θα βελτιώσει την ποιότητα του FFP.

62 ΑΠΟΘΗΚΕΥΤΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΑΠΟ ΕΤΕΡΟΖΥΓΟΥΣ ΦΟΡΕΙΣ Β-ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ: ΠΡΟΚΑΤΑΡΚΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

Β. Τζούνακας¹, Α. Αναστασιάδη¹, Ι. Κωστόπουλος², Α. Βεργάκη³, Ζ. Καρδαράς¹, Ο. Τσιτσιλώνη², Π. Σιουρούνης³, Ι. Παπασιδέρη¹, Α. Κριεμπάρδης⁴, Μ. Αντωνέλου¹

Τομείς ¹Βιολογίας Κυττάρου και Βιοφυσικής & ²Φυσιολογίας Ζώων και Ανθρώπου, Τμήμα Βιολογίας, ΕΚΠΑ, ³Υπηρεσία Αιμοδοσίας, Γενικό Κρατικό Νοσοκομείο Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων», ⁴Τομέας Ιατρικών Εργαστηρίων, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Δεδομένα δείχνουν πως ένα σεβαστό ποσοστό αιμοδοτών (ενίστε >10%) με φυσιολογικά επίπεδα Hb είναι ετερόζυγοι φορείς μεταλλαγών β-Μεσογειακής αναιμίας (βΜΑ). Στην ετερόζυγη βΜΑ τα ερυθροκύτταρα χαρακτηρίζονται *in vivo* από ιδιαίτερη γεωμετρία και οξειδοαναγωγικό δυναμικό. Παρά τις ενδείξεις πως η αποθηκευτική βλάβη των ερυθροκυττάρων ενδέχεται να εκδηλώνεται ηπιότερα στους ετερόζυγους αιμοδότες, δεν υπάρχουν μελέτες για τη συγκεκριμένη ομάδα. Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν ο έλεγχος της αποθηκευτικής βλάβης του ερυθροκυττάρου σε ετερόζυγους φορείς βΜΑ.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Αναλύθηκαν οκτώ λευκαφαιρεμένες μονάδες συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων σε CPD/SAGM προερχόμενες από υγιείς άρρενες αιμοδότες (τέσσερις ετερόζυγοι και τέσσερις μάρτυρες) τόσο πριν, όσο και εβδομαδιαία κατά την αποθήκευση. Προσδιορίστηκαν βιοχημικά η επιδεκτικότητα στην αιμόλυση (με/χωρίς επιπλέον οξειδωτικά, μηχανικά, οσμωτικά ερεθίσματα), η οξειδωτική/αντιοξειδωτική ισορροπία (υπεροξειδωση λιπιδίων/MDA, συσώρευση δραστικών ριζών οξυγόνου/ROS, αντιοξειδωτική ικανότητα), η ενδοκυττάρια συγκέντρωση ασβεστίου και μέσω κυτταρομετρίας ροής η εξωτερίκευση φωσφατιδυλοσερίνης/PS (δείκτης ερυθροφαγοκυττάρωσης). Για τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα SPSS (επίπεδο στατιστικής σημασίας $p < 0,05$).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Οι μονάδες μεταγγισης των ετερόζυγων αιμοδοτών εμφάνισαν σαφή τάση για χαμηλότερα επίπεδα ελεύθερης αιμοσφαιρίνης κατά την αποθήκευση (πχ. ημέρα 21: 4,43±1,83 έναντι 7,98±0,06 mg Hb/dL στους μάρτυρες, $p=0,033$). Αντίστοιχα χαμηλοί καταγράφηκαν και οι δείκτες ερυθροκυτταρικής ευθραυστότητας σε όλη σχεδόν τη διάρκεια της αποθηκευτικής περιόδου (Οσμωτική ευθραυστότητα: 0,497±0,027 έναντι 0,555±0,008% NaCl, $p=0,022$, Μηχανική ευθραυστότητα: 1,585±0,351 έναντι 0,997±0,103%, $p=0,027$, την 42^η ημέρα). Η αιμόλυση υπό οξειδωτική καταπόνηση διέφερε λιγότερο μεταξύ των δύο ομάδων, αλλά και πάλι, ήταν μικρότερη στους ετερόζυγους την ημέρα 28. Η ολική και η σχετιζόμενη με το ουρικό οξύ αντιοξειδωτική ικανότητα του υπερκλειμένου των μονάδων

ήταν μεγαλύτερη στους ετερόζυγους κατά τις δύο πρώτες εβδομάδες αποθήκευσης (560 ± 164 έναντι 328 ± 30 $\mu\text{M Fe}^{2+}$, $p=0,039$). Η υπεροξειδωση των λιπιδίων της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης και του υπερκειμένου ήταν παραπλήσια μεταξύ των δύο ομάδων κατά την αποθήκευση. Αντίθετα, στο τέλος της αποθηκευτικής περιόδου τα ερυθροκύτταρα των ετερόζυγων φορέων είχαν μικρότερη συγκέντρωση ROS σε σχέση με τους μάρτυρες (468 ± 54 έναντι 561 ± 26 RFU, $p=0,014$, 42^η ημέρα). Οξειδωτικά ερεθίσματα ποικίλης στόχευσης είχαν διαφορετική επίδραση στις δύο ομάδες ερυθροκυττάρων, με τα βΜΑ ερυθροκύτταρα να είναι ανθεκτικότερα στην επίδραση διαμιδίου (που στοχεύει τη γλουταθειόνη) αλλά πιο ευαίσθητα στην επίδραση φαινυλδραζίνης (που στοχεύει την Hb). Η εξωτερίκευση PS ήταν στατιστικά μικρότερη ($p=0,037$) στα ερυθροκύτταρα των ετερόζυγων φορέων την 42^η ημέρα της αποθήκευσης. Τέλος, και σε πιθανή αντίθεση με όλα τα παραπάνω ευρήματα, παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα ενδοκυττάρου ασβεστίου στις μονάδες των ετερόζυγων αιμοδοτών, σε όλη τη διάρκεια της αποθήκευσης (πχ. 3429 ± 228 έναντι 2258 ± 109 στους μάρτυρες, $p=0,007$, 21^η ημέρα).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα ερυθροκύτταρα αιμοδοτών με ετερόζυγη βΜΑ αποδείχθηκαν ανθεκτικότερα στην αιμόλυση, στις οξειδωτικές καταπονήσεις της αποθήκευσης και σε πρόσθετα στρεσογόνα ερεθίσματα. Η ευαισθησία της αιμοσφαιρίνης στις οξειδωτικές βλάβες και το φορτίο του ενδοκυττάρου ασβεστίου αποκαλύπτουν κάποιες αδυναμίες αυτών των ερυθροκυττάρων οι οποίες χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης παρότι δεν αντανακλώνται στην αιμόλυση των μονάδων.

Η παρούσα μελέτη αποτελεί μέρος του έργου #2032 "Αποθηκευτική ικανότητα και μεταγγισιακή επάρκεια ερυθροκυττάρων από ετερόζυγους φορείς β-μεσογειακής αναιμίας", το οποίο χρηματοδοτήθηκε από τη ΓΓΕΤ και το ΕΛΙΔΕΚ στα πλαίσια της 1^{ης} προκήρυξης ερευνητικών έργων ΕΛΙΔΕΚ για την ενίσχυση μεταδιδακτόρων ερευνητών προς τον συγγραφέα.

63 Η ΜΟΡΙΑΚΗ ΤΥΠΟΠΟΙΗΣΗ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΑΝΤΙΓΟΝΩΝ ΩΣ ΜΕΣΟ ΕΠΙΛΥΣΗΣ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΩΝ ΟΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΤΥΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

A. Χαϊκάλη¹, B. Καβαλάρη¹, M. Παπέ², B. Μπακαλούδη², E. Γρουζή³, Δ. Κατόπη⁴, A. Χαιροπούλου⁵, M. Γκανίδου⁶, Σ. Ευφραιμίδου⁷, X. Χατζηαγγελίδου⁸, Π. Σιουρούνης⁹, M. Παπαδοπούλου¹⁰, A. Ασλανίδου¹¹, Δ. Αγορίτσα¹², M. Πολίτου¹³, E. Χασαποπούλου², K. Σταμούλης¹

¹Εθνικό Κέντρο Αιμοδοσίας (Ε.ΚΕ.Α), ²Κέντρο Αίματος, Παν. Γεν. Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», ³N.Y. Αιμοδοσίας, Γεν. Αντικαρκινικό - Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών «Αγ. Σάββας», ⁴N.Y. Αιμοδοσίας, Γ.Ν. «Έλενα Βενιζέλου» - «Αλεξάνδρα», ⁵Γ.Ν.Α. «Σισμανόγλειο - Α. Φλέμιγκ», ⁶N.Y. Αιμοδοσίας, ⁶Γ.Ν. Θεσσαλονίκης «Παπανικολάου», ⁷N.Y. Αιμοδοσίας, ⁷Γ.Ν. Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου», ⁸N.Y. Αιμοδοσίας, ⁸A.N.Θ. «Θεαγένειο», ⁹N.Y. Αιμοδοσίας, ⁹Γ.Ν. Νίκαιας-Πειραιά «Αγ. Παντελεήμων» - Γ.Ν.Δ.Α. «Αγ. Βαρβάρα» ¹⁰N.Y. Αιμοδοσίας, ¹⁰Γ.Ν. Κατερίνης, ¹¹N.Y. Αιμοδοσίας, ¹¹Γ.Ν. Κοζανης, ¹¹N.Y. Αιμοδοσίας, ¹²Γ.Ν. Τρικάλων, ¹³Γ.Ν. Αιμοδοσίας, ¹³Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «Αρεταίειο», ¹³N.Y. Αιμοδοσίας

Η αλλοανοσοποίηση, που είναι μια από τις πιο σοβαρές αντιδράσεις της μετάγγισης, μπορεί να εμφανιστεί στο 3-6% των μεταγγισμένων ασθενών και σχετίζεται με την εμφάνιση καθυστερημένων αιμολυτικών αντιδράσεων αλλά και με δυσκολία ανεύρεσης συμβατού αίματος. Η ακριβής τυποποίηση των ερυθροκυτταρικών αντιγόνων και η μετάγγιση ΣΕ ταυτόσημων ως προς αυτά είναι σημαντική για την αποφυγή της αλλοανοσοποίησης.

Ειδικά στους πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς (π.χ ασθενείς με μεσογειακή αναιμία (ΜΑ)) η παραμονή στην κυκλοφορία των μεταγγισμένων ερυθρών καθιστά την τυποποίηση με ορολογικές μεθόδους δύσκολη έως αδύνατη. Η τυποποίηση περιπλέκεται ακόμα περισσότερο σε ασθενείς με DAT(+).

Αν και τα περισσότερα ερυθροκυτταρικά αντιγόνα καθορίζονται από αλλαγή σε μια νουκλεοτιδική βάση (Single Nucleotide Polymorphism), για το σύστημα RH(CE) έχουν περιγραφεί περισσότερα από 100 αλληλία που κωδικοποιούν ασθενείς, τροποποιημένες ή υβριδικές πρωτεΐνες.

ΣΚΟΠΟΣ: Η εφαρμογή της μοριακής τυποποίησης ερυθροκυτταρικών αντιγόνων των συστημάτων RH(CE) και Kell σε δείγματα ασθενών με προβλήματα αλλοανοσοποίησης, καθώς αυτά είναι τα αντιγόνα έναντι των οποίων παρατηρείται πιο συχνά η ανάπτυξη αλλοαντισωμάτων.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ: Εξετάστηκαν 191 δείγματα ασθενών από διάφορα Νοσοκομεία της Αττικής, της Θεσσαλονίκης και της υπόλοιπης Ελλάδας. Από τα 191 δείγματα τα 63 αφορούσαν δείγματα ασθενών με

ΜΑ και τα 16 αφορούσαν ασθενείς με AAA. Η πλειονότητα των ασθενών που μεταγγίζονταν ελάμβαναν ΣΕ ταυτόσημα ως προς RhesusD/CE και Kell (τυποποιημένα ορολογικά)

Τα δείγματα είχαν ελεγχθεί με κλασσικές ορολογικές μεθόδους (μικροπλάκα, γέλη) ως προς τα αντιγόνα Cc, Ee και Kell.

Απομονώθηκε DNA από περιφερικό αίμα και τυποποιήθηκαν με μοριακή μέθοδο τα αντιγονικά συστήματα Rhesus C,c,E,e και Kell (Human Erythrocyte Antigen BeadChip, BioArray Solutions)

Η Μέθοδος βασίζεται στη τεχνολογία πολλαπλής ανάλυσης πολυμορφισμών μέσω στοχευμένης επιμήκυνσης με στόχο να ανιχνεύσει την παρουσία ή απουσία επιλεγμένων αλληλίων που συνδέονται με συγκεκριμένο φαινότυπο. Οι πολυμορφισμοί που ανιχνεύονται είναι οι: 307C>T, 109 Ins για το c/C και 676 G>C για το e/E, ενώ για το Kell οι: 698T>C, 1910C>T, 961T>C. Ειδικά για την ανίχνευση του Eweak χρησιμοποιήθηκε ειδικό πάνελ που περιλαμβάνει μεταξύ των άλλων και τον πολυμορφισμό 500T>A.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στα 191 δείγματα ασθενών, που ελέγχθηκαν με τη μέθοδο μοριακής τυποποίησης ερυθροκυτταρικών αντιγόνων σε 14 δείγματα διαπιστώθηκαν διαφορές ανάμεσα στον προσδιορισμό των RhCE και Kell μοριακά και ορολογικά. Συγκεκριμένα, από το μοριακό προσδιορισμό 955 αντιγόνων διαπιστώθηκαν 17 αντιγονικές διαφορές (ανάμεσα στον μοριακό και ορολογικό έλεγχο) C, c, E, e και Kell, ποσοστό 1.78%, καθώς σε 3 από τα 14 δείγματα οι διαφορές αφορούσαν 2 αντιγονικά συστήματα. (Πίνακας 1)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Οι μοριακές τεχνικές δίνουν τη δυνατότητα ασφαλούς τυποποίησης των ερυθροκυτταρικών αντιγόνων σε περιπτώσεις που οι ορολογικές τεχνικές αδυνατούν διευκολύνοντας την ανεύρεση συμβατού αίματος.

- Επιπλέον δίνουν τη δυνατότητα χαρακτηρισμού ενός αντισώματος (αυτο- ή αλλοαντίσωμα) εξασφαλίζοντας με αυτό το τρόπο μια ασφαλέστερη μεταγγισιοθεραπευτική τακτική, ειδικά για τους πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς.
- Ειδικά για το σύστημα RHCE δίνουν τη δυνατότητα ανίχνευσης ασθενών C/E αντιγόνων που λανθασμένα μπορεί να τυποποιηθούν ως c/e με τις ορολογικές μεθόδους.
- Μελλοντικά η συμβατότητα σε επίπεδο DNA μπορεί να προσφέρει ένα υψηλότερο επίπεδο ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της μετάγγισης

Πίνακας 1.

	ΟΡΟΛΟΓΙΚΑ					ΜΟΡΙΑΚΑ				
	C	c	E	e	Kell	C	c	E	e	Kell
1	+	+	-	+	-	+	+	+	+	-
2	+	+	-	+	-	-	+	+	-	-
3	+	+	-	+	-	+	+	+	+	-
4	+	+	-	+	-	+	+	+	+	-
5	+	+	-	+	-	+	-	-	+	-
6	+	+	-	+	-	-	+	+	+	-
7	+	-	-	+	-	+	+	-	+	-
8	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+
9	+	+	-	+	-	+	-	-	+	-
10	+	+	-	+	-	+	-	-	+	-
11	+	-	-	+	-	+	+	-	+	-
12	+	+	-	+	-	+	-	+	+	-
13	-	+	-	+	-	+	+	-	+	-
14	-	+	-	+	-	-	+	Eweak (WT/EEw)	+	-

64 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΕΛΕΓΧΟΥ ΣΥΦΙΛΗΣ ΣΤΟΥΣ ΑΙΜΟΔΟΤΕΣ

A. Βαρακλιώτη¹, A. Παπαχρόνης¹, Π. Κώση¹, Μ. Γαβαλάκη¹, Θ. Αδρακτάς¹, A. Κοντοπάνου¹, Β. Τάση¹, Β. Καψιμάλη², Ο. Κατσαρού¹

¹Ν. Υ. Αιμοδοσίας και Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Αιμορραγικών Διαθέσεων, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών, Λαϊκό, ²Εργαστήριο Σεξουαλικά Μεταδιδόμενων Νοσημάτων και HIV λοίμωξης, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Α. Συγγρός, Αθήνα

Η χρήση του αντίστροφου αλγορίθμου για τη συστηματική εξέταση των αιμοδοτών για σύφιλη υιοθετείται όλο και περισσότερο, ιδιαίτερα εξαιτίας της εκτεταμένης χρήσης αυτοματοποιημένων ειδικών τρεπνημικών δοκιμασιών. Ωστόσο, ο αυξανόμενος αριθμός αντιφατικών/διστάμενων αποτελεσμάτων μεταξύ ειδικών και μη ειδικών τρεπνημικών δοκιμασιών, αποτελεί πρόκληση για τη διαχείριση και ενημέρωση των αιμοδοτών.

ΣΚΟΠΟΣ: Σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η ύπαρξη ανακόλουθων αποτελεσμάτων κατά τη διάρκεια της εξέτασης για σύφιλη σε ένα κέντρο αιμοδοσίας.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Από τον Σεπτέμβριο του 2013 έως τον Ιούνιο του 2017, όλα τα δείγματα αιμοδοτών ελέγχθηκαν με βάση τον αντίστροφο αλγόριθμο για αντισώματα έναντι της σύφιλης με χρήση του Architect Syphilis TP Assay (Abbott Diagnostics). Όλα τα αρχικώς αντιδρώντα δείγματα (S/CO>1) και δείγματα με αποτελέσματα γκριζας ζώνης (S/CO:0,85-0,99) εξετάστηκαν περαιτέρω σε εργαστήριο αναφοράς με μη ειδική τρεπνημική δοκιμή (VDRL) και με δεύτερη επιβεβαιωτική ειδική τρεπνημική δοκιμασία (*Treponema pallidum* agglutination assay, TPPA). Τα αποτελέσματα και των δύο δοκιμών VDRL και TPPA καταγράφηκαν ως αρνητικά ή θετικά, ενώ στα θετικά δείγματα TPPA καταγράφηκε επιπλέον ο τίτλος αντισωμάτων. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με SPSS και περιλάμβανε περιγραφικές συχνότητες, συσχετισμό Spearman μεταξύ τίτλων S/CO και TPPA και ανάλυση καμπύλης ROC (Receiver Operator Characteristic).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συνολικά 72.448 δείγματα αιμοδοτών εξετάστηκαν για σύφιλη μέσω αυτοματοποιημένης ανοσοδοκιμασίας χημειοφωταύγειας (CLIA), εκ των οποίων 231 δείγματα (0,32%) χαρακτηρίστηκαν αρχικά αντιδρώντα. 203 δείγματα είχαν S/CO>1 και 28 είχαν αποτελέσματα γκριζας ζώνης. Συμπληρωματικές δοκιμασίες με τη μη ειδική τρεπνημική δοκιμασία VDRL επιβεβαίωσαν την θετικότητα/αντιδραστικότητα μόνο σε 27 (11,7%) περιπτώσεις. Όταν χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία TPPA ως επιβεβαιωτικό τεστ, 81 δείγματα από τα 231 (35,1%) επιβεβαιώθηκαν ως θετικά, ενώ 150 δείγματα (64,9%) ήταν αρνητικά. Μεταξύ των 204 (88,3%) αρνητικών ορών VDRL, 58 δείγματα ήταν TPPA θετικά, και θα μπορούσαν να αντιπροσωπεύουν δείγματα από άτομα με πρώιμη πρωτογενή μόλυνση ή υπό θεραπεία για σύφιλη και θα πρέπει να αποτρέπονται ως δότες αίματος. Ο μέσος λόγος S/CO ήταν υψηλότερος μεταξύ των θετικών σε TPPA δειγμάτων σε σύγκριση με τα TPPA-αρνητικά δείγματα (12,87 έναντι 1,48). Επιπλέον, βρέθηκε ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ του S/CO και των τίτλων TPPA (συντελεστής συσχέτισης Spearman $r=0,831$, $p<0,001$). Η ανάλυση καμπύλης ROC επέδειξε μια υψηλή περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) 0,990 (95% CI: 0,894-0,997) και αποκάλυψε ότι η βέλτιστη τιμή S/CO (cut off) για την πρόβλεψη των θετικών αποτελεσμάτων ήταν 3,56.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Η διαχείριση των αιμοδοτών με θετικό έλεγχο της σύφιλης αποτελεί περίπλοκο και λεπτό ζήτημα, επομένως η επιβεβαιωτική εξέταση είναι σημαντική. Όλα τα ανακόλουθα δείγματα (CLIA θετικά και VDRL αρνητικά) είναι σκόπιμο να επιβεβαιώνονται με επιβεβαιωτική τρεπνημική δοκιμασία, όπως η δοκιμασία TPPA, για τη διάκριση μεταξύ ψευδούς αντιδραστικότητας και αιμοδοτών που είναι σε θεραπεία ή με πρώιμη πρωτογενή σύφιλη. Ανάλυση των δεδομένων αποκάλυψε ότι τιμή S/CO:3,56 μπορεί δυνητικά να διακρίνει εκείνους τους ορούς/δείγματα που χρειάζονται περαιτέρω επιβεβαίωση με ανάλυση TPPA. Όταν οι αρχικές τιμές ελέγχου είναι πάνω από τη βέλτιστη τιμή S/CO:3,56, η επιβεβαιωτική ανάλυση TPPA μπορεί να παραλειφθεί. Επιπλέον, τα ανακόλουθα αποτελέσματα από ειδικές τρεπνημικές δοκιμασίες (CLIA θετικά και TPPA αρνητικά), με χαμηλότερες τιμές S/CO από το βέλτιστο cutoff, πιθανότατα αντιπροσωπεύουν ψευδώς θετικές περιπτώσεις.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ – ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ

65 ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΟΙΝΗ ΠΟΙΚΙΛΗ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ

Α.Μ. Περιστέρη, Ε. Σεβδαλή, Γ. Τσιντή, Ι. Παπαμαργαρίτη, Μ. Σπελέτας

Εργαστήριο Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας και Ιατρείο Πρωτοπαθών Ανοσοανεπαρκειών, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια (ΚΠΑ) είναι η πιο συχνή και κλινικά σημαντική ανοσοανεπάρκεια των ενηλίκων. Χαρακτηρίζεται από υπογαμμασφαιριναιμία, αδυναμία αντισωματικών απαντήσεων και υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, σε συνδυασμό με ή χωρίς λεμφοϋπερπλασία, κοκκιωμάτωση, ή αυτοανοσία. Εξέχουσα κλινική σημασία έχουν οι αυτοάνοσες αιματολογικές εκδηλώσεις, οι οποίες είναι δυνατόν να αποτελούν και τα μοναδικά ευρήματα της νόσου. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η καταγραφή της συχνότητας των αυτοάνοσων αιματολογικών εκδηλώσεων σε ασθενείς με ΚΠΑ, καθώς και η συσχέτιση αυτών με την κλινική πορεία και το γενετικό υπόβαθρο των ασθενών.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Οι φάκελοι και το ιατρικό ιστορικό από 54 ασθενείς με ΚΠΑ (άνδρες/γυναίκες: 24/30, μέση ηλικία διάγνωσης: 37.5 έτη, εύρος: 4-68) μελετήθηκαν και αναζητήθηκε η παρουσία αυτοάνοσων αιματολογικών εκδηλώσεων, τόσο κατά τη διάγνωση και την πορεία της νόσου, όσο και αρκετά έτη πριν από αυτή.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από το σύνολο των ασθενών, οι 10 (18.5%) είχαν ιστορικό αυτοάνοσων αιματολογικών εκδηλώσεων, με πιο συχνή την αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα (ΑΘΠ, 8/10, 80.0%). Εκτός από έναν, όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν ΑΘΠ κατά ή και (έως 7 έτη) πριν την διάγνωση της νόσου, με την πλειονότητα να εμφανίζουν ανθεκτική ΑΘΠ στα κορτικοειδή. Για την αντιμετώπιση της ΑΘΠ χρησιμοποιήθηκαν κατά κανόνα υψηλές δόσεις γ-σφαιρίνης (1gr/Kgr*/μήνα), 2 ανθεκτικοί ασθενείς ανταποκρίθηκαν σε θεραπεία με μυκοφαινολική μοφετίλη, ενώ η χορήγηση rituximab φάνηκε να είναι αρχικά αποτελεσματική σε όλους τους ασθενείς που χρησιμοποιήθηκε (3/8, 37.5%), ωστόσο οι τελευταίοι πάντα υποτροπιάζαν. Τέλος, 2 ασθενείς, ανθεκτικοί σε χορήγηση πολλαπλής ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, υποβλήθηκαν σε σπληνεκτομή. Επιπρόσθετα, 3 ασθενείς (30.0%) παρουσίασαν αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία (AAA), οι δύο με ιστορικό ΑΘΠ (σύνδρομο Evans), και 2 ασθενείς (20.0%), ένας με ιστορικό AAA, παρουσίασαν μεγαλοβλαστική αναιμία από έλλειψη Β12. Είναι αξιοσημείωτο ότι γενετικές βλάβες, παθογενετικές της ΚΠΑ, διαπιστώθηκαν μόνο σε 2 ασθενείς, έναν με σύνδρομο Evans (TAC1-p.C104R) και μία με μεγαλοβλαστική αναιμία (CTLA4-p.Y89X).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η αυξημένη επίπτωση αυτοάνοσων αιματολογικών εκδηλώσεων σε ασθενείς με ΚΠΑ, καθιστά ιδιαίτερος σημαντικό τον ποσοτικό προσδιορισμό των ανοσοσφαιρινών σε κάθε περίπτωση ασθενούς με αυτοάνοση κυτταροπενία, προκειμένου να αποφευχθεί τυχόν καθυστέρηση στη διάγνωση και στη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών.

66 ΨΕΥΔΟΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ: ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΕΝΟΣ ΨΕΥΔΩΣ ΑΝΗΣΥΧΤΙΚΟΥ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΥ ΕΥΡΗΜΑΤΟΣ

Β. Παπαδόπουλος, Σ. Ευφραιμίδου, Β. Καλαϊτζίδου, Γ. Καραβαλάκης, Μ. Καλλιού, Α. Κιουμή

Αιματολογικό Τμήμα, Γ.Ν. «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Ως ψευδοθρομβοπενία ορίζεται η ψευδώς χαμηλή τιμή αιμοπεταλίων, όπως μετρώνται σε αυτόματους αιματολογικούς αναλυτές, ενώ το ίδιο δείγμα σε επίχρισμα περιφερικού αίματος παρουσία αντιπηκτικού εμφανίζει συγκολλησεις αιμοπεταλίων. Το γεγονός ότι η ύπαρξη του EDTA ως αντιπηκτικού σε ορισμένες περιπτώσεις προκαλεί *in vitro* τη χρονο- και θερμο-εξαρτώμενη συγκόλληση των αιμοπεταλίων έχει καταγραφεί από το 1995 (Bizzaro). Έκτοτε έγιναν προσπάθειες αιτιολόγησης και αναστολής του *in vitro* φαινομένου, χρησιμοποιώντας εναλλακτικά αντιπηκτικά (κιτρικό, ηπαρίνη) (Salama 2015) ή προσθήκη άλλων ουσιών (αμικασίνη) (Bokaie 2017)

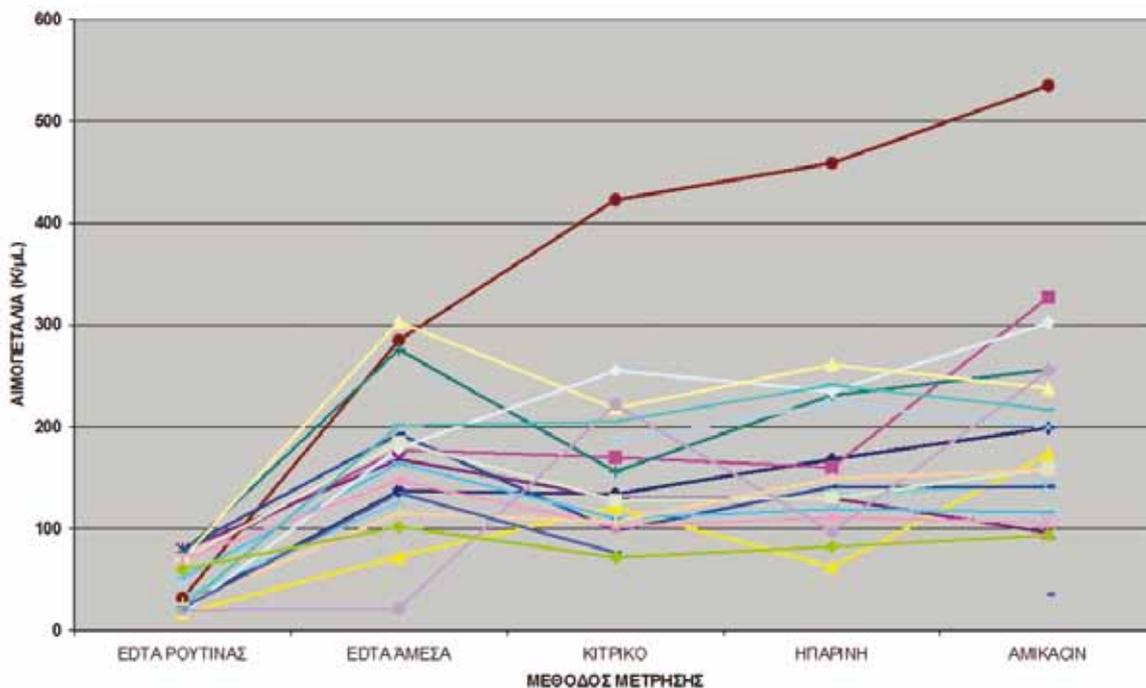
ΣΚΟΠΟΣ: Σχεδιάστηκε προοπτική μελέτη σε τριτοβάθμιο γενικό νοσοκομείο, όπου ύποπτα περιστατικά ψευδοθρομβοπενίας (τιμή <100.000/μL, με παρουσία σωρών στο περιφερικό επίχρισμα σε 2 διαδοχικά δείγματα) μελετήθηκαν ως προς τη δυνατότητα διόρθωσης με τις προτεινόμενες μεθόδους και την ύπαρξη υποκείμενου νοσήματος.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΜΕΘΟΔΟΣ: Μεταξύ 1/12/2015 και 31/7/2018 μελετήθηκαν 19 περιστατικά ψευδοθρομβοπενίας, με διάμεση ηλικία (εύρος) των ασθενών 62 (4-86) έτη, γυναίκες σε ποσοστό 58%. Για τη διερεύνηση πραγματοποιήθηκαν σε κάθε ασθενή οι κάτωθι μετρήσεις:

- 1 δείγμα σε K₂EDTA, το οποίο μετρήθηκε άμεσα (εντός 3 λεπτών από την αιμοληψία) και σε 30 λεπτά
- 1 δείγμα σε Na₃Citrate
- 1 δείγμα σε ηπαρίνη
- 1 δείγμα σε K₂EDTA με προσθήκη αμικασίνης σε τελική συγκέντρωση 5mg/ml
- μικροσκόπηση επιχρίσματος περιφερικού αίματος

Για κάθε μέθοδο, υπολογίστηκε το ποσοστό των περιπτώσεων που διορθώνεται, και το ποσοστό των δειγμάτων στο οποίο επιτυγχάνεται ο μέγιστος αριθμός αιμοπεταλίων.

Στο διάγραμμα 1 η κάθε γραμμή αντιπροσωπεύει έναν ασθενή: αρχική τιμή από το τυχαίο δείγμα ρουτίνας και τιμές αιμοπεταλίων για καθεμιά από τις παραπάνω μεθόδους.



Διάγραμμα 1. Αριθμός αιμοπεταλίων με κάθε μέθοδο ανά ασθενή.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Καμία μέθοδος δεν είχε 100% αποτελεσματικότητα στην αναστολή των συγκολλήσεων. Το ποσοστό των δειγμάτων που διόρθωσε (αιμοπετάλια αναλυτή >100K/μL) για την κάθε μέθοδο ήταν: 88,9% (EDTA άμεσα), 83,3% (κιτρικό), 83,3% (ηπαρίνη), 84,2% (αμικασίνη).

Καμία μέθοδος δεν είχε σταθερά τη μεγαλύτερη διόρθωση. Στο 47,4% των περιπτώσεων υπερέιχε η άμεση μέτρηση σε EDTA και στο 42,1% η προσθήκη αμικασίνης στο EDTA.

Η μέτρηση στο επίχρισμα περιφερικού αίματος έχει επίσης περιορισμούς: δεν είναι μέτρηση μεγάλης ακρίβειας, είναι υποκειμενική, ενώ σε κάποια δείγματα παρατηρήθηκαν συγκολλήσεις αιμοπεταλίων, ακόμα και από την επαφή με το πλακάκι.

Η χρονοεξαρτώμενη πτώση των αιμοπεταλίων επιβεβαιώθηκε με όλα τα φιαλίδια.

Υποκείμενη λοίμωξη υπήρχε στο 36,8% των ασθενών, κακοήθεια στο 10,5%, ενώ στο 15,8% η ψευδοθρομβοπενία διαπιστώθηκε σε προεγχειρητικό έλεγχο χωρίς υποκείμενο νόσημα. Υπήρχαν μεμονωμένες περιπτώσεις όπου ο ακριβής αριθμός αιμοπεταλίων έχει μεγάλη κλινική σημασία: πιθανή

αιμορραγία πεπτικού, προεκλαμψία, αληθής ήπια θρομβοπενία (130.000 αντί για 60.000), ασθενείς υπό χημειοθεραπεία. Ένας ασθενής είχε παραπεμφθεί για αιματολογική διερεύνηση – μυελόγραμμα, λόγω χρόνιας θρομβοπενίας!

Υπήρχε μια περίπτωση μικρού παιδιού με γαστρεντερίτιδα, στο οποίο το φαινόμενο απέδραμε μετά τη λοίμωξη και άλλες περιπτώσεις ασθενών, όπου ο αριθμός των αιμοπεταλίων σε επόμενες μετρήσεις ήταν φυσιολογικός, χωρίς συσσωρεύσεις.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η ψευδοθρομβοπενία μπορεί να παραπλανήσει τον κλινικό ιατρό με σοβαρό αντίκτυπο στη λήψη κλινικών αποφάσεων (αναστολή χημειοθεραπείας, χειρουργείου, άσκοπη μετάγγιση). Ο εργαστηριακός ιατρός απαιτείται να γνωρίζει και να δοκιμάζει διαφορετικές μεθόδους διόρθωσης, ώστε να δώσει αξιόπιστο αποτέλεσμα. Φαίνεται ότι η άμεση μέτρηση του δείγματος στον αναλυτή, διαδικασία προσιτή σε όλους, διορθώνει στην πλειοψηφία των περιπτώσεων το φαινόμενο.

67 ΕΝΤΟΝΗ ΕΠΙΛΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΡΕΠΕΡΤΟΡΙΟΥ ΤΩΝ Τ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ HIV-ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΛΕΜΦΑΔΕΝΟΠΑΘΕΙΑ

Κ. Γεμεντζή^{1,2}, Ε. Σταλικά¹, Α. Αγαθαγγελίδης¹, Φ. Ψωμόπουλος¹, Ε. Βλαχονικόλα^{1,3}, Χ. Γαλιγαλίδου^{1,2}, Ν. Παντουλούφος^{1,2}, Α. Ιατρού^{1,2}, Κ. Πασέντσης¹, Σ. Μεταλλίδης⁴, Τ. Κολέτσα⁴, Κ. Σταματόπουλος¹, Μ. Παπαϊωάννου⁴, Α. Χατζηδημητρίου^{1,5}

¹Ινστιτούτο Εφαρμοσμένων Βιοεπιστημών, ΕΚΕΤΑ, Θεσσαλονίκη, ²Τμήμα Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη, ³Τομέας Γενετικής, Αναπτυξής και Μοριακής Βιολογίας Τμήμα Βιολογίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, ⁴Α' Παθολογική Κλινική, ΑΧΕΠΑ, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, ⁵Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό της ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου (Human Immunodeficiency Virus, HIV) συχνά αναπτύσσουν εμμένουσα αντιδραστική, μη νεοπλασματική λεμφαδενοπάθεια ήδη από τα πρώιμα στάδια της νόσου. Ιστολογικά ευρήματα φανερώνουν αντιδραστική υπερπλασία των λεμφοζιδίων των λεμφαδένων, ενώ σε ακραίες περιπτώσεις παρατηρείται οζώδης σκλήρυνση των βλαστικών κέντρων. Έχουν αναφερθεί HIV-ειδικές Τ κυτταροτοξικές απαντήσεις [ή αντιδράσεις] και έχουν αναγνωρισθεί ορισμένοι αντιγονικοί επίτοποι, όπως η πρωτεΐνη p24, συστατικό του εσωτερικού δομικού καψιδίου του ιού. Αυτά τα ευρήματα αντικατοπτρίζουν αντιγονική διέγερση που ωστόσο δεν έχει χαρακτηριστεί λεπτομερώς σε μοριακό επίπεδο. Με σκοπό να συγκεντρώσουμε ανοσογενετικές ενδείξεις για το ρόλο της επιλογής από αντιγόνο στη διαμόρφωση των Τ κυτταρικών απαντήσεων σε HIV(+) ασθενείς με λεμφαδενοπάθεια, μελετήσαμε το ρεπερτόριο των γονιδίων του Τ κυτταρικού υποδοχέα (TκΥ) σε: (i) δείγματα βιοψίας λεμφαδένων από 12 HIV(+) ασθενείς με λεμφαδενοπάθεια [HIV(+)], (ii) δείγματα βιοψίας λεμφαδένων από 5 ασθενείς με λεμφαδενοπάθεια χωρίς HIV λοίμωξη [HIV(-)] και (iii) δείγματα αίματος 4 υγιών δότες. Γενωμικό DNA απομονώθηκε από όλα τα δείγματα. Αναδιατάξεις TRBV-TRBD-TRBJ ενισχύθηκαν σύμφωνα με το πρωτόκολλο BIOMED-2 και τα προϊόντα PCR υποβλήθηκαν σε paired-end πρωτόκολλο NGS στην πλατφόρμα MiSeq (Illumina). Η ανάλυση των δεδομένων βασίστηκε σε εξειδικευμένο, επικυρωμένο αλγόριθμο βιοπληροφορικής ανάλυσης. Συνολικά, αναλύθηκαν: (i) 1.440.305 παραγωγικές αναδιατάξεις στους HIV(+) ασθενείς (Μ.Ο.: 120.025), (ii) 702.533 παραγωγικές αλληλουχίες στους HIV(-) ασθενείς (Μ.Ο.: 140.506) και (iii) 539.981 παραγωγικές αναδιατάξεις στους υγιείς δότες (Μ.Ο.: 134.995). Ως κλωνοτύπος ορίστηκε μια αναδιάταξη με συγκεκριμένο γονίδιο TRBV και πανομοιότυπη αμινοξική αλληλουχία CDR3. Εντοπίστηκαν 15.553 κλωνοτύποι στους HIV(+) ασθενείς (Μ.Ο.: 1.296, εύρος: 337-6.212), 53.874 στους HIV(-) ασθενείς (Μ.Ο.: 10.774, εύρος: 3.336-16.304) και 220.069 κλωνοτύποι στους υγιείς δότες (Μ.Ο.: 55.017, εύρος: 35.430-68.916), ισχυρή ένδειξη ότι το ρεπερτόριο των HIV(+) ασθενών εμφανίζει έντονη επιλεκτικότητα. Πράγματι, η συγκεκριμένη ομάδα ασθενών χαρακτηρίστηκε από αυξημένο επίπεδο ολιγοκλωνικότητας σε σύγκριση με τις άλλες δύο: η μέση τιμή του αθροίσματος της σχετικής συχνότητας των 10 επικρατών κλωνοτύπων ήταν 80% στους HIV(+) ασθενείς, 19,6% στους HIV(-) ασθενείς και 16,5% στους υγιείς δότες (p<0.001). Επτά από τους 12 HIV(+) ασθενείς έφεραν τον ίδιο επικρατή κλωνοτύπο (TRBV29-1, SVDPSGTGGEGYT) που βρέθηκε και στους υπόλοιπους 5 HIV(+)

ασθενείς, αν και σε χαμηλότερες συχνότητες, ενώ απουσίαζε από τους HIV(-) ασθενείς και από τους υγιείς δότες. Παρατηρήθηκε υπερεκπροσώπηση του γονιδίου TRBV29-1 ($p < 0.005$) στους HIV(+) ασθενείς, ενώ τα γονίδια TRBV6-5 και TRBV19 ήταν συχνά και στις δύο ομάδες ασθενών. Σύγκριση των δεδομένων μας με δεδομένα από δημόσιες βάσεις οδήγησε στην αναγνώριση 2 κλωνοτύπων με αποδεδειγμένη αντιδραστικότητα έναντι της πρωτεΐνης p24 σε δύο διαφορετικούς HIV(+) ασθενείς της παρούσας μελέτης. Συμπερασματικά, το ρεπερτόριο του TκΥ ασθενών με HIV-σχετιζόμενη μη νεοπλασματική λεφαδενοπάθεια χαρακτηρίζεται από oligοκλωνικότητα, επιλεκτική χρησιμοποίηση γονιδίων TRBV καθώς και από την παρουσία ενός ειδικού επικρατούς κλωνοτύπου σε σύγκριση με τους HIV(-) ασθενείς και τους υγιείς μάρτυρες. Αυτά τα ευρήματα υπαινίσσονται αντιγονοειδική άνοση απάντηση, υπόθεση που υποστηρίζεται επίσης από την ανίχνευση κλωνοτύπων με αποδεδειγμένη αντιδραστικότητα έναντι του HIV σε ορισμένους τουλάχιστον από τους HIV(+) ασθενείς της μελέτης.

ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

68 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΔΕΝΟΣΟΥΜΑΒΗΣ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΟΥ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗ ΤΩΝ ΟΣΤΙΚΩΝ ΜΟΡΦΟΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΠΡΩΤΕΙΝΩΝ, NOGGIN, ΣΤΟΝ ΟΡΟ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΜΕΙΖΟΝΑ ΒΗΤΑ-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗ

Ε. Βοσκαρίδου¹, Ι. Ντάνας²-Σταθόπουλος², Δ. Χριστούλας³, L. Sonnleitner⁴, Α. Παπαευσταθίου⁵, Μ. Δημοπούλου¹, Α. Missbichler⁴, Ν. Κανέλλιας², Κ. Ρέπα¹, Α. Παπαθεοδώρου⁶, Μ. Πέππα⁵, G. Hawa⁴, Ε. Τέρπος²

¹Κέντρο Αναφοράς Θαλασσαιμίας και Δρεπανοκυτταρικής Αναιμίας, Γ.Ν. «Λαϊκό», Αθήνα, ²Θεραπευτική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γ.Ν. «Αλεξάνδρα», Αθήνα, ³Αιματολογική Κλινική, 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας, Αθήνα, ⁴FIANOSTICS GmbH, Βιέννη, Αυστρία, ⁵Ενδοκρινολογικό τμήμα, Δεύτερη Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ινστιτούτο Έρευνας και Διαβητολογικό Κέντρο, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, ⁶Τμήμα Βιοιατρικής Έρευνας, 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας, Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η οστεοπόρωση αποτελεί συχνή επιπλοκή της μείζονος βήτα-θαλασσαιμίας (TM). Η δενουσουμάβη (DMB) είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται στον RANKL και ανταγωνίζεται τη λειτουργία των οστεοκλαστών. Η γλυκοπρωτεΐνη noggin συνδέεται με τις οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες BMP-4 και BMP-2 και ανταγωνίζεται τη δράση τους αναστέλλοντας τη σύνδεσή τους με τους αντίστοιχους υποδοχείς. Έτσι, η noggin φαίνεται να έχει καθοριστικό ρόλο στην οστεογένεση. Ο σκοπός της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της noggin σε ασθενείς με TM και οστεοπόρωση υπό θεραπεία με DMB για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Η noggin προσδιορίστηκε σε 63 ασθενείς με TM και οστεοπόρωση που συμμετείχαν σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 2B. Οι ασθενείς έλαβαν κάθε 6 μήνες για 12 μήνες είτε 60 mg DMB υποδορίως (n=32) είτε εικονικό φάρμακο (PLA, n=31). Όλες οι διαδικασίες της μελέτης έγιναν σύμφωνα με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι. Ο προσδιορισμός της οστικής πυκνότητας (BMD) πραγματοποιήθηκε πριν την έναρξη θεραπείας και μετά από 12 μήνες, παράλληλα με τον προσδιορισμό δεικτών οστικής αναδιαμόρφωσης. Η noggin προσδιορίστηκε τις ημέρες 0 και 180, με τη χρήση μιας τεχνικής ανοσοφθορισμού υψηλής ευαισθησίας. Συνοπτικά, πραγματοποιήθηκε προσροφητική επικάλυψη του αντισώματος σύλληψης σε 50mM φωσφορικό ρυθμιστικό διάλυμα (PBS) / 150mM NaCl pH 7.4, ολονύχτια παραμονή στους 4°C ακολουθούμενη από έκπλυση με PBS που περιέχει 0,1% Triton x100. Η αναστολή της μη ειδικής δέσμευσης επιτεύχθηκε με ένα διάλυμα-πατέντα της FIANOSTICS που περιέχει συνθετικά πολυμερή και μερκαπτο-ενώσεις. Μετά από ένα ακόμη στάδιο έκπλυσης, 20ul ζεύγη δειγμάτων μαζί με 25ul αντι-ανθρώπινου αντισώματος noggin σημασμένου με AlexaFluor680 επώαστηκαν ολονύχτια σε θερμοκρασία RT στο σκοτάδι. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας έναν τυπικό αναγνώστη μικρο-πλάκας φθορισμού. Δείγματα με πάνω από 100 pmol/l noggin αραιώθηκαν με ρυθμιστικό διάλυμα και επαναλήφθηκε ο προσδιορισμός για να ελεγχθεί η γραμμικότητα του σήματος.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η θετική επίδραση της DMB στην BMD και στους δείκτες οστικού μεταβολισμού έχει ήδη περιγραφεί. (Voskaridou, et al, Blood Advances 2018). Και οι δύο ομάδες ασθενών παρουσίασαν αύξηση στα επίπεδα της poggin στον ορό μετά από 12 μήνες (μέση τιμή±SD: 44,2±112,4 έναντι 19,4±49,1 στην ομάδα DMB, p<0,001; 120,3±478,0 έναντι 12,2±22,1 στην ομάδα PLA, p<0,0001). Η αύξηση ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα PLA. Στην ομάδα DMB υπήρξε μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της poggin στον ορό και του T-score στον καρπό (r=0,797, p<0,001) και της BMD στον καρπό (r=-0,641, p=0,002), η οποία δεν παρατηρήθηκε στην ομάδα PLA.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η παρούσα μελέτη αποτελεί την πρώτη στην οποία προσδιορίζεται η πρωτεΐνη poggin στον ορό ασθενών με TM. Η αύξηση της poggin ήταν χαμηλότερη στην ομάδα που έλαβε DMB συγκριτικά με PLA. Μόνο στην ομάδα της DMB οι αλλαγές στα επίπεδα της poggin συσχετίστηκαν με τη BMD στον καρπό. Δεδομένου ότι η μέθοδός μας ανιχνεύει την ελεύθερη, κυκλοφορούσα και βιοδραστική poggin, υψηλότερα επίπεδα poggin αντικατοπτρίζουν μεγαλύτερο βαθμό αναστολής των BMPs, το οποίο οδήγησε σε μικρότερου βαθμού σχηματισμό οστού στην ομάδα PLA. Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι η DMB πιθανώς ρυθμίζει τη poggin και οδηγεί σε αυξημένη BMD σε ασθενείς με TM και οστεοπόρωση μέσω ενός νέου μηχανισμού δράσης.

69 ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ: ΕΚΤΟΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΟΥ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΚΑΙ ΜΗ HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ

A. Κουράκλη¹, M. Διαμαντίδης², M.E. Σκαφιδά³, Σ. Ντελίκου⁴, Δ. Παντελίδου⁵, Χ. Φραγκοδημήτρη⁶, E. Βλαχάκη⁷, Σ. Λαφιωνιάτης⁸, Φ. Πετροπούλου⁹, E. Ευτυχιάδης¹⁰, E. Καψάλη¹¹, A. Καλπάκα¹², Χ. Ζήσης¹³, Φ. Κουτσούκα¹⁴, A. Βασιλειάδη¹⁵, Π. Μαΐλλη¹⁶, A. Γούλα¹⁷, Π. Γιασάρη¹⁸, M. Κατσάτου¹⁹, I. Λαφιατής²⁰, A. Μπιτζιώνη²¹, E. Κληρονόμος²², Π. Καϊάφας²³, Δ. Κυριακοπούλου³, B. Λάζαρης¹, K. Μαραγκός⁴, Π. Φωτίου², Π. Χαλκιάς⁵, B. Σχίζα⁶, A. Καττάμης³, A. Συμεωνίδης¹

¹Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας και Αιμοσφαιρινοπαθειών, Τμήμα Αιματολογίας, Παθολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών, ²Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας και Δρεπανοκυτταρικής Νόσου, Αιματολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, ³Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Νοσοκομείο Παιδών «Αγία Σοφία», Α' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, ⁴Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας και Δρεπανοκυτταρικής Νόσου, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο, Αθήνα, ⁵Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Α' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, ⁶Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας Ενηλίκων, Νοσοκομείο Παιδών «Αγία Σοφία», Αθήνα, ⁷Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας και Δρεπανοκυτταρικής Νόσου Ενηλίκων, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, ⁸Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Γενικό Νοσοκομείο Βόλου, ⁹Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γεώργιος Γεννηματάς», Αθήνα, ¹⁰Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Γενικό Νοσοκομείο Καρδίτσας, ¹¹Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Αιματολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, ¹²Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Άγιος Παύλος», Θεσσαλονίκη, ¹³Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Γενικό Νοσοκομείο Τρικάλων, ¹⁴Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Γενικό Νοσοκομείο Άρτας, ¹⁵Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Γενικό Νοσοκομείο Χανίων, ¹⁶Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Γενικό Νοσοκομείο Ρόδου, ¹⁷Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Γενικό Νοσοκομείο Καβάλας, ¹⁸Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, ¹⁹Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Γενικό Νοσοκομείο Κέρκυρας, ²⁰Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας και Δρεπανοκυτταρικής Νόσου, Γενικό Νοσοκομείο Μυτιλήνης «Βοστάνειο», ²¹Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Γενικό Νοσοκομείο Σερρών, ²²Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου «Βενιζέλειο», ²³Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Γενικό Νοσοκομείο Αγρινίου

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΣΚΟΠΟΣ: Η επαρκής μεταγγισιοθεραπεία και η σωστή υποστηρικτική αγωγή, με κορμό την αποτελεσματική αποσιδήρωση, έχουν αυξήσει σημαντικά το προσδόκιμο επιβίωσης των πασχόντων από θαλασσαιμία, οι οποίοι πλέον φτάνουν στην ώριμη ενήλικη ζωή και μπορούν να εμφανίσουν διάφορα νεοπλασματικά νοσήματα. Επειδή δεν έχει διενεργηθεί συστηματική ανάλυση του επιπολασμού των νεοπλασμάτων στους ασθενείς αυτούς, αναλύσαμε αναδρομικά όλες τις περιπτώσεις

κακοήθων νεοπλασιών που διαγνώστηκαν σε μια μεγάλη ομάδα Ελλήνων θαλασσαιμικών ασθενών και αναζητήσαμε πιθανούς υποκείμενους προδιαθεσικούς παράγοντες.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Επί συνόλου 3780 ασθενών με αιμοσφαιρινοπάθειες (Ομάδα I: ομόζυγη β-θαλασσαιμία N=2084, Ομάδα II: ενδιάμεση β-θαλασσαιμία N=764, Ομάδα III: δρεπανοκυτταρική νόσος/μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία N=758, και Ομάδα IV: αιμοσφαιρινοπάθεια H N=174) που παρακολουθούνται σε 28 ειδικές νοσοκομειακές μονάδες της χώρας, το διάστημα μεταξύ 1985 και 2018, κατεγράφησαν 173 τεκμηριωμένες περιπτώσεις νεοπλασματικών νόσων (συνολικός επιπολασμός 4.58%). Διερευνήθηκε η σημασία των ακόλουθων δυνητικών προδιαθεσικών παραγόντων: οικογενειακό ιστορικό νεοπλασιών, επαγγελματική έκθεση σε γνωστά μεταλλαξιγόνα, προηγούμενη αυτοανοσία, προηγηθείσα σπληνεκτομή, κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ, HBV, HCV ή HIV λοίμωξη, υψηλό φορτίο σιδήρου, θεραπευτική αγωγή με υδροξυουρία, προηγούμενη ακτινοθεραπεία και συστηματική χρήση ανδρογόνων/οιστρογόνων ή αναβολικών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Οι πάσχοντες ήταν 87 άρρενες και 86 θήλειες με διάμεση ηλικία διάγνωσης της νεοπλασίας τα 45 έτη (εύρος 9-73 έτη). Υψηλότερος επιπολασμός παρατηρήθηκε στους ασθενείς των ομάδων I και II συγκριτικά με τις ομάδες III και IV (5.02% vs 2.87%, p<0.05). Ιστολογικά από τα 173 νεοπλασματικά νοσήματα, 147 ήταν συμπαγείς όγκοι (85%) και 26 αιματολογικές κακοήθειες (15%). Η συχνότερη νεοπλασία ήταν το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ), διαγνωσμένο σε 66 ασθενείς, ακολουθούμενο από το καρκίνωμα του θυρεοειδούς (17), το μη-Hodgkin λέμφωμα (13) και το καρκίνωμα του νεφρού (11). Διαπιστώθηκε ισχυρή θετική συσχέτιση, στατιστικά σημαντική, ανάμεσα στην παρουσία HCV λοίμωξης και το ΗΚΚ, αλλά ουδεμία συσχέτιση ανάμεσα στην παρουσία HCV λοίμωξης και την εμφάνιση καρκίνων θυρεοειδούς, νεφρού και λεμφωμάτων. Ενεργός HCV λοίμωξη υπήρχε σε 87 ασθενείς (50.3%) συγκρινόμενη με εκτιμώμενο επιπολασμό της τάξης του 25% ανάμεσα στο συνολικό θαλασσαιμικό πληθυσμό. Το ΗΚΚ διεγνώσθη συχνότερα στους άρρενες (Α/Θ αναλογία 2.0) της τέταρτης και πέμπτης δεκαετίας (διάμεση ηλικία 45 έτη) με μείζονα ή ενδιάμεση β-θαλασσαιμία (92% των περιπτώσεων) με μακροχρόνια, χωρίς ειδική θεραπεία HCV λοίμωξη (76%), ανεξάρτητα από το ηπατικό φορτίο σιδήρου, εκτιμώμενο με την MRI T2*. Πράγματι, δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στην εμφάνιση ΗΚΚ – όπως και οποιασδήποτε άλλης νεοπλασίας – σε σχέση με την ηπατική συγκέντρωση σιδήρου (LIC-liver iron concentration). Επιπρόσθετα, δεν αναγνωρίστηκε υπεροχή κάποιου είδους HCV γονότυπου, αλλά ενδιαφέρον εύρημα αποτελεί ότι όλα τα σχετιζόμενα νεοπλασμάτα με τον 1b HCV γονότυπο ήταν ΗΚΚ (7 περιπτώσεις). Τέλος, δεν παρατηρήθηκε κάποια αιτιολογική επιδημιολογική συσχέτιση, ανάμεσα στους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου που ελέγχθηκαν και την εκδήλωση οποιασδήποτε ιστολογικά συγκεκριμένης νεοπλασίας.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Στη μεγάλη ομάδα ασθενών με αιμοσφαιρινοπάθειες που μελετήθηκε - αντιπροσωπευτική όλης της Ελληνικής επικράτειας - παρατηρήθηκε αυξημένος επιπολασμός 4 τύπων νεοπλασιών. Εκτός από το ΗΚΚ, απρόσμενα αυξημένος επιπολασμός αναγνωρίστηκε για τους καρκίνους θυρεοειδούς και νεφρού, καθώς και για όλους τους τύπους μη Hodgkin λεμφωμάτων. Τα παραπάνω αποτελέσματα χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης, αφού αν εξαιρέσει κανείς το ΗΚΚ, για τις υπόλοιπες κακοήθειες προφανής ή διαφαινόμενος αιτιολογικός παράγων δεν είναι γνωστός.

70 **EX VIVO ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΤΗΣ Γ-ΣΦΑΙΡΙΝΗΣ ΣΕ ΑΝΘΡΩΠΙΝΑ CD34⁺ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕΣΩ ΕΝΟΣ ΥΒΡΙΔΙΚΟΥ ΑΔΕΝΟ-ΪΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ**

Α. Γεωργακοπούλου^{1,2}, Χ.Καψάλη^{1,2}, Α.Κούφαλη^{1,2}, Α.Καραγέργου^{1,2} Η. Wang³, Ζ. Izsvák⁴, Ε.Σιώτου¹, Α. Κουβάτση², Α. Αναγνωστόπουλος¹, Α. Lieber³, Ε. Γιαννάκη¹

¹Μονάδα Γονιδιακής και Κυτταρικής Θεραπείας, Αιματολογική Κλινική, Γ.Ν.Θ. «Γεώργιος Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη, ²Τμήμα Βιολογίας, Σχολή Θετικών Επιστημών, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, ³University of Washington, Seattle, USA, ⁴Max Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin, Germany

Παρά την αδιαμφισβήτητη κλινική πρόοδο της ex vivo γονιδιακής θεραπείας των αιμοσφαιρινοπαθειών, με τη χρήση αυτο-αδρανικοποιημένων λέντι-ϊικών φορέων (SIN-LVs), υπάρχουν ακόμη περιορισμοί

που χρήζουν βελτίωσης ή νέων προσεγγίσεων. Προτείνουμε εδώ, μια νέα μέθοδο *ex vivo* γονιδιακής μεταφοράς, για να ξεπεραστούν κάποιοι από αυτούς τους περιορισμούς, όπως οι χαμηλοί ιικοί τίτλοι εξαιτίας της περιορισμένης χωρητικότητας των SIN-LVs για ενσωμάτωση των διαγονιδίων και η ημι-τυχαία ενσωμάτωσή τους, κατά προτίμηση κοντά σε ενεργά γονίδια. Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήσαμε ένα υβριδικό σύστημα, εξαρτώμενων αδενοϊών (HDAd5/35++) που φέρουν το διαγονίδιο της γ-σφαιρίνης. Τα χαρακτηριστικά του ιικού συστήματος που καθιστούν πρωτοπόρα την προσέγγισή μας είναι α) η υψηλή συγγένεια των φορέων με τον ανθρώπινο υποδοχέα CD46, επιτρέποντας τη γενετική τροποποίηση των προγονικών και αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, β) η Sleeping Beauty 100X τρανσποζάση που είναι υπεύθυνη για την τυχαία ενσωμάτωση του διαγονιδίου. Για τη μελέτη μας χρησιμοποιήθηκαν CD34⁺ αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα από θαλασσαιμικούς ασθενείς (n=3), οι οποίοι συμμετείχαν σε προηγούμενες μελέτες κινητοποίησης. Μετά από διαμόλυνση των CD34⁺ κυττάρων (MOI 500, 18-24 ώρες) με το υβριδικό σύστημα αδενοϊκών φορέων γ-σφαιρίνης, γενετικά τροποποιημένα και μη κύτταρα, επιστρώθηκαν σε μεθυλοκυτταρίνη και σε καλλιέργειες διαφοροποίησης προς ερυθρά και μυελική σειρά για υπολογισμό της HbF έκφρασης και του αριθμού των ιικών αντιγράφων ανά κύτταρο (VCN). Τέλος, 1×10^6 κύτταρα μεταμοσχεύθηκαν σε NSG λήπτες μετά από μερική μυελοκαταστολή με Busulfan 100mg/kg.

Η έκφραση της γ-σφαιρίνης στις BFU-E αποικίες και στην ερυθροειδική καλλιέργεια, που προέκυψαν από γενετικά τροποποιημένα CD34⁺ θαλασσαιμικά κύτταρα, ήταν υψηλότερη έναντι των μη διαμολυσμένων κυττάρων (τα οποία εκφράζουν υψηλή background έκφραση προφανώς λόγω ενεργοποιημένης σύνθεσης εμβρυικής αιμοσφαιρίνης) (BFU-E%: $67 \pm 5,88\%$ έναντι $47,34 \pm 7,21\%$, $p=0,05$ και EC: $87,35\%$ έναντι $48,3\%$ $p=0,005$). Είναι αξιοσημείωτο πως η έκφραση ήταν ερυθροειδική καθώς κύτταρα μυελικών αποικιών (CFU-GM) ή κύτταρα από καλλιέργεια μυελικής διαφοροποίησης εξέφραζαν την HbF σε χαμηλά επίπεδα, ενώ ο VCN δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ BFU-Es και CFU-GM ($2,34 \pm 0,55$ vs $1,48 \pm 0,75$, αντίστοιχα, $p=0,38$).

Όλοι οι NSG λήπτες είχαν επιτυχή εμφύτευση των CD34⁺ κυττάρων και επαναπληθυσμοποίηση του μυελού των οστών, υποδηλώνοντας ότι η γενετική τροποποίηση με το συγκεκριμένο ιικό σύστημα δεν επηρεάζει την ικανότητα εμφύτευσης των CD34⁺ θαλασσαιμικών κυττάρων. Λόγω της αδυναμίας του NSG μοντέλου να υποστηρίξει την ανθρώπινη αιμοποίηση, τα ανθρώπινα CD45⁺ κύτταρα που απομονώθηκαν με ανοσομαγνητικό διαχωρισμό από τον χιμαιρικό μυελό των οστών, καλλιεργήθηκαν σε μεθυλοκυτταρίνη και σε μέσο διαφοροποίησης προς την ερυθροειδική σειρά. Η έκφραση της HbF σε BFU-Es που προήλθαν από τον μυελό των διαμολυσμένων ζώων ήταν υψηλότερη σε σχέση με την αντίστοιχη από τα μη διαμολυσμένα, όπως αντανακλάται στο % ποσοστό των ερυθροκυττάρων που εξέφραζαν την HbF ($43 \pm 11,23\%$ vs $11 \pm 0,65\%$, αντίστοιχα, $p=0,004$) και στη μέση ένταση φθορισμού της HbF έκφρασης ($236 \pm 35,4$ vs $145 \pm 3,67$, αντίστοιχα, $p=0,01$).

Συνοψίζοντας, παρουσιάζουμε μια νέα προσέγγιση αποτελεσματικής γονιδιακής τροποποίησης των HSCs, μέσω HDAd535++ φορέων που κωδικοποιούν τη γ-σφαιρίνη και οι οποίοι μπορούν να χρησιμεύσουν ως εναλλακτικό σύστημα γονιδιακής μεταφοράς για τη γονιδιακή θεραπεία αιμοσφαιρινοπαθειών, έναντι των παραδοσιακά χρησιμοποιούμενων SIN-LVs φορέων.

ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

ΟΞΕΙΕΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ & ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΆΛΛΑ ΜΥΕΛΟΪΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

71 ΣΦΑΙΡΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΠΗΞΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΦΙΛΑΔΕΛΦΕΙΑ ΑΡΝΗΤΙΚΑ ΜΥΕΛΟΪΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ. ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΣ ΜΕ ΚΛΙΝΙΚΑ, ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ, ΜΟΡΙΑΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ν. Γιαννακοπούλου¹, Μ. Πολίτου², Π. Διαμαντόπουλος¹, Δ. Κορακάκης², Μ. Ευσταθοπούλου², Θ. Κασσή², Ε. Κοντανδρεοπούλου¹, Κ. Ζώη³, Α. Γιαννόπουλος³, Μ. Δήμου⁴, Π. Παναγιωτίδης⁴, Ν.-Α. Βύνιου¹
¹Αιματολογικό Τμήμα, Α΄ Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Λαϊκό, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, ²Αιματολογικό Τμήμα-Σταθμός Αιμοδοσίας, Αρεταίειο Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα, ³Κέντρο Κλινικής Έρευνας-Εργαστήριο Αιματολογίας, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών, Ακαδημία Αθηνών, ⁴Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Οι ασθενείς με Φιλαδέλφεια χρωμόσωμα αρνητικά[Ph¹(-)] μυελοΪπερπλαστικά νεοπλάσματα(MYN) όπως η αληθής πολυκυτταραιμία(ΑΠ), η ιδιοπαθής θρομβοκυτταραιμία(ΙΘ) και η ιδιοπαθής μυελοΪνωση(IM) εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο αρτηριακών και φλεβικών θρομβώσεων. Σφαιρικές δοκιμασίες πήξης όπως η θρομβοελαστογραφία πιθανώς μπορούν να εκτιμήσουν τον κίνδυνο θρομβώσεως σε αυτούς τους ασθενείς. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι ο επιπλέον έλεγχος της αιμοστατικής εικόνας των ασθενών με Ph¹(-)MYN με σφαιρικές μεθόδους πήξεως και ο συσχετισμός της με κλινικά, αιματολογικά εργαστηριακά χαρακτηριστικά, JAK2, MPL, CALR DNA μεταλλάξεις, με ευρήματα μελέτης πολυμορφισμών της πολύ(ADP ριβόζης) πολυμεράσης(PARP1) και με την χορηγούμενη θεραπεία.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Η μελέτη περιελάμβανε ενήλικες ασθενείς με επιβεβαιωμένη διάγνωση Ph¹(-) MYN (ταξινόμηση WHO 2016). Καταγράφηκαν η παρουσία σπληνομεγαλίας, θρομβωτικά επεισόδια, θεραπεία σχετιζόμενη με Ph¹(-)MYN και αντιπηκτική αγωγή. Όλοι οι ασθενείς εκτιμήθηκαν με γενική αίματος, κλασικές δοκιμασίες πήξης(PT, INR, aPTT, ινωδογόνο και δ-διμερή), λειτουργικές δοκιμασίες αιμοπεταλίων που πραγματοποιήθηκαν με PFA-100(COL/EPI, COL/ADP) και θρομβοελαστογραφία ROTEM(EXTM), με την οποία καταγράφηκαν οι παράμετροι (CT/closure time), (CFT/clot formation time), (MCF/maximum clot firmness), (LI/Clot lysis) στα 30 και 60 λεπτά και η γωνία α. Οι μεταλλάξεις των JAK2, MPL, CALR προσδιορίστηκαν στο DNA περιφερικού αίματος. Η ανίχνευση του πολυμορφισμού νουκλεοτιδίου (SNP) rs1136410(V762A) του PARP1 γονιδίου έγινε με τη μέθοδο RFLP.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Εβδομήντα τέσσερις ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη(22 ΑΠ, 47 ΙΘ, 5 IM) με μέση ηλικία τα 63 έτη(25-87) και εξήντα οχτώ υγιή άτομα για την μελέτη της SNP/PARP1. Την στιγμή της συλλογής του δείγματος, 71(95,9%) ασθενείς βρίσκονταν υπό θεραπεία[υδροξουρία, 57(77,0%); αναγρελίδη, 19(25,7%); ruxolitinib, 9(12,2%); ιντερφερόνη άλφα, 2(2,7%); κάποιο αλκυλιούντα παράγοντα, 4(5,4%); οποιοδήποτε συνδυασμό των παραπάνω, 12(16,9%)]. Σαράντα επτά (63,5%) ασθενείς ελάμβαναν ασπιρίνη, 4(5,4%) κλοπιδογρέλη, 7(9,5%) συνδυασμό των δύο, 3(4,1%) ανταγωνιστή βιταμίνης Κ, και 2(2,7%) αναστολέα Χα. Δεκαεννιά(25,7%) ασθενείς ανέπτυξαν θρόμβωση μετά την διάγνωση[16(84,2%) αρτηριακή, 3(15,7%)φλεβική]. Από τους 69 ασθενείς οι οποίοι δεν ελάμβαναν αντιπηκτική αγωγή, 5(7,2%) είχαν παθολογικό CT, 4(5,7%) παθολογικό CFT, 3(4,3%) αυξημένη α γωνία, και 18(26%) αυξημένη τιμή MCF.

Οι γυναίκες είχαν βραχύτερο CFT, μεγαλύτερη γωνία α, και υψηλότερο MCF (p<0.05 για όλες τις παραμέτρους). Ασθενείς με ΙΘ είχαν υψηλότερο MCF σε σύγκριση με ΑΠ και IM. Ασθενείς με μεταλλάξεις JAK2,CALR,MPL είχαν υψηλότερα λευκά και βραχύτερο CFT(p<0.05). Ασθενείς που ελάμβαναν αναγρελίδη ή αλκυλιούντα παράγοντα, εμφάνισαν βραχύτερο CFT, μεγαλύτερη γωνία α, και υψηλότερα MCF σε σύγκριση με αυτούς υπό υδροξουρία.

Το COL-EPI ήταν φυσιολογικό στους 10/54 ασθενείς υπό ασπιρίνη και το COL-ADP ήταν φυσιολογικό στους 5/11 ασθενείς υπό κλοπιδογρέλη, υπονοώντας ότι η αντ αιμοπεταλιακή αγωγή μπορεί να είναι ανεπαρκής σε συγκεκριμένες περιπτώσεις. Δεν ανευρέθει στατιστικά σημαντικός συσχετισμός μεταξύ των

πολυμορφισμών της PARP1 οι οποίοι μελετήθηκαν και των προαναφερθέντων κλινικοεργαστηριακών παραμέτρων σε υγιείς και ασθενείς, σε αντίθεση με την πληροφορία η οποία αναφέρεται στη διεθνή αλληλογραφία.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Οι σφαιρικές δοκιμασίες όπως η θρομβοελαστογραφία, αναδεικνύονται από την μελέτη αυτή πιο χρήσιμες από τις συμβατικές εξετάσεις αιμόστασης στη μελέτη της υπερπηκτικότητας των ΜΥΝ, στην ανίχνευση ασθενών υψηλότερου κινδύνου για θρόμβωση και για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της χορηγούμενης θεραπευτικής αγωγής. Επίσης οι δοκιμασίες εκτίμησης της αιμοπεταλιακής λειτουργίας μπορούν να βοηθήσουν στην επιλογή του είδους και της δόσολογίας της χορηγούμενης αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας.

72 ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ (ΟΜΛ) ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΣ: ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ (2012-2018)

Γ. Αυγερινού¹, Ν. Τουρκαντώνη¹, Κ. Ρόκα¹, Μ. Φιλιππίδου¹, Χ. Τσίπου¹, Σ. Παπαδημητρίου², Π. Παναγιωτίδης³, Μ. Τζανουδάκη⁴, Α. Κατσιμπάρδη¹, Ε. Ρηγάτου¹, Α. Βλάχου¹, Ε. Ατματζίδου¹, Γ. Πατεράκης⁵, Α. Καττάμης¹

¹Πανεπιστημιακή Ογκολογική Αιματολογική Μονάδα (Π.Ο.Αι.Μ), Α' Παιδιατρική Κλινική, ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα, ²Αιματολογικό Εργαστήριο και ⁵Ανοσολογικό Τμήμα, Γ.Ν. «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα, ³Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Αθήνα, ⁴Ανοσολογικό εργαστήριο, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ: Στην παρούσα μελέτη παρουσιάζουμε τα χαρακτηριστικά και την έκβαση των ασθενών της Κλινικής μας με ΟΜΛ, που αντιμετωπίστηκαν στο διάστημα 9/2012-3/2018.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ: Αναλύονται 25 ασθενείς (13 αγόρια), 19 με de novo, 5 με MPAL και 2 με δευτερογενή ΟΜΛ (1 μετά από Όγκο Κεντρικού Νευρικού Συστήματος και 1 μετά από Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο). Η Διάμεση Ηλικία διάγνωσης ήταν 7.6 έτη (0.2-16.2). Οχτώ (8) ασθενείς θεραπεύθηκαν σύμφωνα με το πρωτόκολλο AML-BFM-2004 και 17 ασθενείς σύμφωνα με το AML-BFM-2012. Σημειώνεται ότι όλοι οι ασθενείς με MPAL θεραπεύτηκαν βάσει πρωτοκόλλων AML-BFM 2004(4 ασθενείς) και AML-BFM2012 (1 ασθενής).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων στη διάγνωση κυμαινόταν από 1.080- 523.200/ uL. Βάσει μορφολογίας και ανοσοφαινοτύπου οι ασθενείς ταξινομήθηκαν ως: M2(5),M3(3),M3v(2),M4(2),M5(7),M7(1) και MPAL(5). Δυσμενούς πρόγνωσης κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά ανευρέθηκαν σε 11/25 ασθενείς (44%) και ενδιαμέσου πρόγνωσης σε 5 ασθενείς (20%). Βάση των κριτηρίων του πρωτοκόλλου, 16 ασθενείς έλαβαν σχήμα υψηλού κινδύνου, 2 ενδιαμέσου και 7 ασθενείς σχήμα χαμηλού κινδύνου. Με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης τα 2.58 έτη (0.04-5.8), 15/25 (60%) ασθενείς με πρωτοπαθή ΟΜΛ βρίσκονται σε CR1 (11 εκτός και 4 υπό θεραπεία) και 1/25 σε CR2 μετά 2^η Αλλογενή Μεταμόσχευση Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων(MAAK). Σε MAAK οδηγήθηκαν 11/25 ασθενείς: 7 σε CR1, και 4 σε CR2. Κατέληξαν 9/25 ασθενείς με ΟΜΛ, 4/9 μετά υποτροπή (2 μετά MAAK λόγω ανθεκτικής νόσου και 2 λόγω τοξικότητας κατά τη διάρκεια MAAK), 3/9 κατέληξαν πρώιμα (1 λόγω λοίμωξης και 2 στη θεραπεία εφόδου λόγω τοξικότητας). Σε 2 ασθενείς (1 με t(9;11) και 1 με t(10;11) (p11.2;q23)) δεν επετεύχθη CR1 και κατέληξαν λόγω ανθεκτικής νόσου. Από τους ασθενείς υψηλού κινδύνου, 7/16 (4 MPAL) είναι σε ύφεση, ενώ οι χαμηλού και ενδιαμέσου βρίσκονται όλοι σε ύφεση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα αποτελέσματα συνολικής επιβίωσης των ασθενών μας με ΟΜΛ είναι ικανοποιητικά και συμβαδίζουν με τα διεθνή καταγεγραμμένα. Η εφαρμογή νέων μοριακών τεχνικών θα συμβάλει στην καλύτερη προγνωστική κατηγοριοποίηση της ΟΜΛ και στην ανάπτυξη στοχευμένης και εξατομικευμένης θεραπείας.

73 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΧΑΜΗΛΩΝ ΔΟΣΕΩΝ ΔΕΣΙΤΑΒΙΝΗΣ ΚΑΙ/Η ΜΠΟΡΤΕΖΟΜΙΜΠΗΣ ΣΤΗΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΚΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΣΕΙΡΑΣ KASUMI-1

Β. Μπάκου¹, Α. Σπάθης², Α. Βελέντζας³, Φ. Κοντσιώτη¹, Σ. Παπαγεωργίου¹, Ε. Μπαζάνη¹, Α. Μπούχλα¹, Γ. Παυλίδης¹, Ε. Γλέζου¹, Γ. Σταυρουλάκη¹, Π. Φούκας², Γ. Δημητριάδης¹, Β. Παππά¹

¹Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν», Αθήνα, ²Εργαστήριο Διαγνωστικής Κυτταρολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν», Αθήνα, ³Τομέας Βιολογίας Κυττάρου και Βιοφυσικής, Τμήμα Βιολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Πανεπιστημιόπολη, Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Ο σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση της πιθανής άρσης της ανθεκτικότητας στη δεσιταβίνη (Δ), μέσω του συνδυασμού της με παράγοντες επαγωγής οξειδωτικού στρες, όπως ο αναστολέας πρωτεασώματος μπορτεζομίμη (BZ).

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Η κυτταρική σειρά Kasumi-1 καλλιεργήθηκε παρουσία χαμηλών συγκεντρώσεων Δ (10, 50, 100, 200 και 400nM), με ή χωρίς 10nM BZ. Μέσω κυτταρομετρίας ροής μελετήθηκαν η απόπτωση και ο κυτταρικός κύκλος μετά από 24 ώρες επίδρασης (μέθοδος Annexin V/PI και χρώση με DAPI, αντίστοιχα) ενώ η έκφραση των επιφανειακών αντιγόνων CD193, CD11b, CD13, CD14, CD15, CD16 και CD117 μετά από 6 ημέρες επίδρασης. Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε μέσω One-way Anova (Bonferroni analysis).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Τα αποτελέσματά μας υποδεικνύουν σημαντικές μεταβολές στα κύτταρα μετά από το συνδυασμό Δ/BZ, σε σύγκριση τόσο με την ομάδα αναφοράς όσο και με τη μεμονωμένη επίδραση δεσιταβίνης. Η πρώιμη απόπτωση παρουσίασε σημαντική αύξηση σε σύγκριση με τα κύτταρα αναφοράς (15,15%) μετά από επίδραση όλων των συνδυασμών Δ/BZ που εξετάστηκαν αλλά μόνο μετά την επίδραση 100 και 400nM Δ [27,2% (p=0.037) και 28,25% (p=0.026), αντίστοιχα]. Οι συνδυασμοί 10, 50, 100, 200 και 400nM Δ/BZ, σε σχέση με την αντίστοιχη επίδραση δεσιταβίνης, αύξησαν σημαντικά την απόπτωση κατά 101,92% (p=0.009), 72%, (p=0.019), 100,9%, 113,12% και 96,63% (p<0.000) ενώ μείωσαν τα ζωντανά κύτταρα κατά 23,51% (p=0.006), 22,21% (p=0.011), 54,9%, 41% και 49,81% (p<0.000), αντίστοιχα. Η μελέτη του κυτταρικού κύκλου ανέδειξε πολύ μεγαλύτερη ευαισθησία των κυττάρων στο συνδυασμό Δ/BZ από ότι στη Δ, με αύξηση στη G1 φάση κατά 11,84% (p<0.000), 12,55% (p<0.000), 6,62% (p=0.021), 8,38 (p=0.006) για όλους τους συνδυασμούς (10, 50, 100, 200nM Δ/BZ), εκτός από το συνδυασμό 400nM Δ/BZ, μείωση στην S κατά 36,26%, 39,25%, 26%, 30,99% και 30,8% (p<0.000) και τέλος, αύξηση στις G2/M κατά 56,35%, 85,34%, 34,29% και 138,45% (p<0.000), για 10, 50, 100, 200 και 400nM Δ/BZ, αντίστοιχα. Τέλος, σε επίπεδο κυτταρικής διαφοροποίησης, διαπιστώθηκε ότι τόσο η μεμονωμένη επίδραση Δ όσο και ο συνδυασμός της με BZ προάγουν τη διαφοροποίηση των κυττάρων προς την μυελική σειρά. Κυρίως διαπιστώθηκε μείωση της έκφρασης του CD117, ενός δείκτη που χαρακτηρίζει τα άωρα κύτταρα της μυελικής σειράς (21,25%, 3,9%, 6,15%, 8,45%, 5%, p<0.000 και 21,75%, 25,55%, 3,15%, 25,05%, 19,7% p<0.000 έναντι 80,1% στα κύτταρα αναφοράς, σε προοδευτικά αυξανόμενες συγκεντρώσεις Δ και Δ/BZ, αντίστοιχα) και αύξηση της έκφρασης του δείκτη CD15 ο οποίος εκφράζεται στα ώριμα κύτταρα της μυελικής σειράς (79%, 82,3%, 74,9%, 76,9%, 79,1%, p<0.000 και 65,2%, 72,5%, 75,3%, 62%, 71,9%, p<0.000 έναντι 36,5% στα κύτταρα αναφοράς, για Δ και Δ/BZ, αντιστοίχως).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, η προσθήκη μπορτεζομίμη σε χαμηλές δόσεις δεσιταβίνης αποδεικνύεται αποτελεσματικότερη της δεσιταβίνης ως προς την επαγωγή απόπτωσης στα κύτταρα Kasumi-1, με τους συνδυασμούς των 100nM και 200nM Δ/BZ να εμφανίζονται ως οι πιο δραστικοί. Ομοίως, η συνεργική δράση Δ/BZ οδηγεί σε αποτελεσματικότερη διακοπή των G1 και G2 φάσεων του κυτταρικού κύκλου, εμποδίζοντας έτσι τα κύτταρα είτε να συνθέσουν DNA είτε να προχωρήσουν σε μίτωση. Αντιθέτως, ο συνδυασμός Δ/BZ φαίνεται λιγότερο αποτελεσματικός έναντι της δεσιταβίνης ως προς την επαγωγή της διαφοροποίησης των Kasumi-1 κυττάρων προς την κοκκιώδη και μονοκυτταρική σειρά.

74 ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΜΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ ΣΥΝΔΕΟΜΕΝΗ ΜΕ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΣ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (SM-AHN) 16 ΕΤΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ Τ-ΟΞΕΙΑΣ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ (Τ-ΟΛΛ): ΑΤΥΠΗ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΜΕ ΠΑΓΚΥΤΤΑΡΟΠΕΝΙΑ, ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΑ ΚΑΙ ΒΑΡΕΙΑ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ

Χ.Ε. Χατζηδημητρίου¹, Ε. Πλατά¹, Ι. Ασημακόπουλος¹, Μ. Αραπάκη¹, Θ. Γιάννικος¹, Φ. Τριανταφύλλου¹, Β. Παππή², Σ. Λαφωινιάτης², Μ.Κ. Αγγελοπούλου¹, Π. Κορκολοπούλου³, Κ. Κωνσταντόπουλος¹, Θ.Π. Βασιλακόπουλος¹

¹Αιματολογική Κλινική ΕΚΓΠΑ, Γενικό Λαϊκό Νοσοκομείο, ²Αιματολογικό Τμήμα, Αχιλλοπούλειο Νοσοκομείο Βόλου, ³Α' Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής ΕΚΓΠΑ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η αναφορά μιας εξαιρετικά σπάνιας περίπτωσης πολύ καθυστερημένης δευτεροπαθούς SM-AHN σε ασθενή με ιστορικό Τ-ΟΛΛ, που επιπλέον παρουσιάστηκε άτυπα με βαρεία αιμορραγική διάθεση.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Άρρη ασθενής 68 ετών με ιστορικό Τ-ΟΛΛ σε ύφεση από 16ετίας προσήλθε στα τακτικά ιατρεία προς διερεύνηση ασυμπτωματικής, προοδευτικά επιδεινούμενης θρομβοπενίας, μακροκυτταρικής αναιμίας, οριακής ουδετεροπενίας και ηωσινοφιλίας [Ht:28.7%,Hb:10g/dl,MCV:100fl,MCH:35pg,MCHC34.8g/dL,RBC:2.86M/μl,WBC:3.640/μl με τύπο (Π:1.800 /μl,Λ:530/μl,Μ:150/μl,Η:1200/μl,Β:100/μL),PLT:31.000/μl]. Υποβλήθηκε σε μυελόγραμμα και οστεομυελική βιοψία, μετά την οποία αναπτύχθηκε ταχέως επεκτεινόμενο αιμάτωμα συστοίχου μηρού και γλουτιαίας χώρας. Κατά την εργαστηριακή διερεύνηση διαπιστώθηκε παράταση PT/INR, που δεν υπήρχε μία εβδομάδα πριν, καθώς και παράταση aPTT, πολύ αυξημένα d-Dimers και βαρεία υποϊνωδογοναιμία [PT:17",APTT:39.5",INR:1.5,D-Dimers:27.7μg/ml(φ.τ.:<0.5),Ινωδογόνο:129mg/dl(φ.τ.:180-400 mg/dl)]. Δεν υπήρχαν άλλα αντικειμενικά ευρήματα, ενώ ο έλεγχος με αξονικές τομογραφίες ήταν αρνητικός.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Το επίχρισμα του αίματος και το μυελόγραμμα, το οποίο περιείχε περιορισμένο υλικό, δεν ήταν διαγνωστικά. Δεν ανεδείχθη κανένα από τα συνήθη αίτια δευτεροπαθούς ηωσινοφιλίας. Ο ανοσοφαινότυπος μυελού ανέδειξε την ήδη γνωστή από το μυελόγραμμα αύξηση των ηωσινοφίλων (19.1%) χωρίς αυξημένα CD34+ βλαστικά κύτταρα ή ενδείξεις υποτροπής της Τ-ΟΛΛ. Τα επίπεδα της τρυπτάσης ορού, που προσδιορίστηκαν στα πλαίσια διερεύνησης ηωσινοφιλίας, ήταν >200 ng/ml (φ.τ. <20). Η οστεομυελική βιοψία ανέδειξε ίνωση και εκσεσημασμένες αλλοιώσεις δυσαιμοποίησης αφορώσες και τις τρεις αιμοποιητικές σειρές, συμβατές με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο με ίνωση, καθώς επίσης και συνυπάρχουσα μαστοκυτταρική διήθηση με επιμέρους χαρακτηριστικά συμβατά με SM (ατρακτόμορφα και σε αθροίσεις, ckit+, τρυπτάση+, CD25+). Ο καρύοτυπος μυελού ανέδειξε μονοσωμία 7 (45,XY,-7 [5]/45,X,-Y[8]/46,XY[7]). Ο μοριακός έλεγχος του αίματος ανέδειξε τη μετάλλαξη *KIT* D816V. Βάσει των ανωτέρω τέθηκε η διάγνωση της SM-AHN, στην προκειμένη περίπτωση με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, όπως προκύπτει από το ιστορικό και ενισχύεται από τα καρυοτυπικά ευρήματα. Ο ασθενής έλαβε θεραπεία με ιντερφερόνη-α με ταχύτατη ομαλοποίηση των παραμέτρων της πήξεως, κάτι που δεν είχε επιτευχθεί με τη χορήγηση κορτικοειδών και πλάσματος.



Διάγραμμα 1. Τιμές ινωδογόνου και μεταβολή τους μετά από θεραπευτικούς χειρισμούς.

Η υποϊνδοωγωναιμία αποδόθηκε σε πρωτεολυτική διάσπαση του ινωδογόνου από την τρυπτάση, μια ιδιότυπη εκδήλωση της SM, που αξίζει να υπογραμμισθεί. Παρ' ότι ο ασθενής δεν ανέχθηκε την ιντερφερόνη επί μακρόν και αρνήθηκε να λάβει μιντοσταυρίνη, ο μηχανισμός πήξης του παρέμεινε φυσιολογικός επί 9 μήνες. Ανεξάρτητα και εν παραλλήλω έλαβε και αζακυτιδίνη με πλήρη αιματολογική, ανοσοφαινοτυπική και καρυοτυπική ύφεση του μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου. Μετά από 6 μήνες διέκοψε αφ' εαυτού με συνέπεια την επανεμφάνιση τόσο υποκλινικής υποϊνδοωγωναιμίας όσο και παγκυτταροπενίας περίπου 3 μήνες αργότερα. Ανταποκρίθηκε εκ νέου σε βραχεία χορήγηση ιντερφερόνης-α με ομαλοποίηση της πήξης, ενώ επίκειται η έναρξη μιντοσταυρίνης και η επαναχορήγηση αζακυτιδίνης έχει ήδη βελτιώσει τις αιματολογικές του παραμέτρους. Ο ασθενής αξιολογείται για το ενδεχόμενο αλλογενούς μεταμόσχευσης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η εκδήλωση της SM με προεξάρχον σύμπτωμα την αιμορραγική διάθεση αποτελεί αρκετά σπάνια επιπλοκή της νόσου. Η ανάπτυξη SM-AHN με συνιστώσα δευτεροπαθούς μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου 16 έτη μετά από θεραπεία T-ΟΛΛ αποτελεί μοναδική παρατήρηση στη βιβλιογραφία. Η θεραπεία της είναι συνδυαστική και συνίσταται στην αντιμετώπιση των δύο σκελών της νόσου ως ανεξάρτητων νοσολογικών οντοτήτων, στην παρούσα δε περίπτωση ήταν ιδιαίτερος αποτελεσματική.

75 ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΧΜΛ ΜΕ ΣΠΑΝΙΟ *bcr-abl* ΜΕΤΑΓΡΑΦΟ *e14a3*

Α. Στεφάνου¹, Σ. Παπαγεωργίου², Μ. Ρουμελιώτη¹, Ε. Στάικου-Δρακοπούλου¹, Ε. Φουρίκη¹, Α. Ρίζου¹, Ν. Δεδεμάδη¹, Α. Μπούχλα², Β. Παππά², Α. Διβανέ³, Α. Δαράκη³, Π. Παναγιωτίδης¹

¹Αιματολογικό Εργαστήριο, Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΕΚΠΑ, ΓΝ Λαϊκό, ²Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΠΓΝΑ «Αττικόν», ³"Life Code" Medical Diagnostic Laboratory

ΣΚΟΠΟΣ: Στη παρούσα μελέτη περιστατικού, περιγράφεται ασθενής με διάγνωση χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας που φέρει σπάνιο μετάγραφο *e14a3* (*b3a3*) του υβριδικού γονιδίου *bcr-abl*. Η διάγνωση του ασθενούς πραγματοποιήθηκε με καρυότυπο, NGS και FISH, ενώ ο μοριακός έλεγχος με RT-PCR ήταν αρνητικός.

ΑΣΘΕΝΗΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Άνδρας 51 ετών προσήλθε στις 3/4/2018, στο νοσοκομείο 2 με αδυναμία, καταβολή και κόπωση. Σε γενική αίματος που υπεβλήθη, διαπιστώθηκε Hb: 11.2g/dl, WBC: 42.430/μL [NEUT: 58%, LYMPH: 17%, MONO: 2%, EOS: 6%, BASEO: 8% MYELO: 5%, METAMYELO: 3%, PROMYELO: 1%], PLT: 1761000, LDH: 488U/L (φ.τ: 135- 225) και σταδιοποίηση: High, σύμφωνα με Sokal, Hasford και Eutos score. Η οστεομυελική βιοψία έδειξε μυελό με αυξημένη κυτταροβρίθεια της τάξης του 95% (βλάστες 5-6%). Πραγματοποιήθηκε καρυοτυπικός έλεγχος σε δείγμα μυελού των οστών και ακολούθησε RT-PCR για τα μετάγραφα *bcr-abl*: p210, p190, p230. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε ανάλυση αλληλουχίας δεύτερης γενιάς (Next Generation Sequencing – NGS) και φθορίζον *in situ* υβριδισμός (FISH) σε επίχρισμα μυελού.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στον καρυότυπο μυελού ανιχνεύθηκε κλωνική χρωμοσωμική αλλαγή 46,XY,t(9;22)(q34;q11). Στο εργαστήριο μας, έγινε εξέταση για την ανίχνευση *bcr-abl* μεταγράφων p210, p190 και p230 (<1% των περιπτώσεων ΧΜΛ) η οποία ήταν αρνητική.

Στο RNA δείγμα του ασθενούς πραγματοποιήθηκε NGS (kit Ion Torrent Oncomine Myeloid Research Assay, Thermo Fisher Scientific, στην πλατφόρμα Ion S5), καθώς με τη μεθοδολογία αυτή μπορούν να ανιχνευθούν όλα τα πιθανά *bcr-abl* μετάγραφα, τυπικά και άτυπα. Με την ανάλυση NGS επιβεβαιώθηκε ότι ο ασθενής φέρει το σπάνιο *bcr-abl* υβριδικό μετάγραφο *e14a3* (*b3a3*) το οποίο δεν ήταν δυνατό να ανιχνευθεί με τις RT-PCR που πραγματοποιήθηκαν.

Στη FISH ανάλυση σε πλακάκι μυελού της διάγνωσης του ασθενούς, ανιχνεύθηκε αντιμετάθεση υβριδικού γονιδίου *bcr-abl*, σε ποσοστό 100% των κυττάρων που αναλύθηκαν.

Ο ασθενής ετέθη, αρχικά, σε θεραπεία με υδροξουρία με αποτέλεσμα αιματολογική ανταπόκριση (WBC: 4360/μL PLT: 485000/μL). Από 15/5/2018, όπου διαπιστώθηκε το χρωμόσωμα Ph κυτταρογενετικά, άρχισε θεραπεία με Nilotinib 150mg 2x2 p.o. καθημερινά.

Η πορεία του ασθενούς παρακολουθείται με FISH και καρυότυπο, διότι η παρακολούθηση με συμβατικά πρωτόκολλα δεν μπορεί να εφαρμοστεί σε μια τέτοια σπάνια περίπτωση.

Γίνεται προσπάθεια για σχεδιασμό ειδικών, για το μετάγραφο, εκκινητών, ώστε να παρακολουθείται και μοριακά με ευαισθησία, τουλάχιστον, 10-4.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα περιστατικά των ασθενών με ΧΜΛ που φέρουν το συγκεκριμένο μετάγραφο (e14a3) και έχουν αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία, είναι 15. Ο συνολικός αριθμός των σπάνιων μεταγράφων bcr-abl, που έχουν αναφερθεί, είναι < 5% των περιπτώσεων ΧΜΛ. Στο εργαστήριό μας, έχουν καταγραφεί 2 ασθενείς με μετάγραφο e8a2, 1 ασθενής με μετάγραφο e8a2, καθώς και 4 ασθενείς που φέρουν μετάγραφο p230.

Η FISH αποτελεί την καθοριστική μέθοδο διάγνωσης ΧΜΛ, διότι θα είναι θετική ακόμα και σε περιπτώσεις με φυσιολογικό καρυότυπο (1-2%) ή σε περίπτωση σπάνιων εναλλακτικών μεταγράφων τα οποία δεν είναι ανιχνεύσιμα με τις προτυπωμένες μεθοδολογίες RT-PCR.

Σε περιπτώσεις άτυπων μεταγράφων στις οποίες δεν υπάρχει δυνατότητα ποσοτικής μέτρησης bcr-abl, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η FISH, αναλύοντας 1000 πυρήνες κυττάρων για την παρακολούθηση του ασθενούς για μείζονα μοριακή ανταπόκριση (MMR) ή ο σχεδιασμός ειδικών εκκινητών και η εκτέλεση RT-PCR στα δείγματα του ασθενούς υπό θεραπεία, με ευαισθησία τουλάχιστον 10-4.

76 ΔΙΗΘΗΤΙΚΗ ΖΥΓΟΜΥΚΩΣΗ ΣΕ ΑΝΟΣΟΚΑΤΕΣΤΑΛΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ: ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΕ ΜΙΑ ΟΜΑΔΑ 20 ΑΣΘΕΝΩΝ

A. Κουράκλη¹, Μ. Μελαχροινού², Ν. Μαστρονικολής³, Π. Ζήκος⁴, Ε. Κουρέα², Ε. Τζουβάρα¹, Μ. Τηνικού¹, Μ. Μαραγκός⁵, Α. Συμεωνίδης¹

¹Αιματολογικό Τμήμα και ⁵Τμήμα Λοιμώξεων ²Παθολογικής Κλινικής, Παθολογοανατομικό Εργαστήριο και ³ΩΡΛ Κλινική, Πανεπιστημίου Πατρών, ⁴Αιματολογικό Τμήμα Νοσοκομείου «Αγ. Ανδρέας», Πάτρα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΣΚΟΠΟΣ: Η συστηματική διηθητική ζυγομύκωση (ΣΔΖ) είναι σοβαρή, δυνητικά θανατηφόρος μυκητιακή λοίμωξη, που συχνότερα εμφανίζεται σαν ρινοεγκεφαλική ζυγομύκωση. Η θεραπεία με νεότερα αντιμυκητιακά φάρμακα συχνά δεν επαρκεί και χρειάζεται χειρουργική εξαίρεση νεκρωμένων ιστών για να αυξηθεί η πιθανότητα επιβίωσης/ίσης. Περιγράφονται 20 ασθενείς με αιματολογικά νοσήματα και ΣΔΖ και αναζητώνται προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση αυτής της καταστροφικής διηθητικής λοίμωξης.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Ανασκοπήθηκαν όλες οι διαγνωσθείσες περιπτώσεις ΣΔΖ, την 20-ετή περίοδο 1998-2018, αναλύθηκε το νοσολογικό υπόστρωμα, οι κλινικές εκδηλώσεις, τα εργαστηριακά ευρήματα και αναζητήθηκαν δυνητικοί προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση αυτής της λοίμωξης. Ακολούθως η πορεία και εξέλιξη των ασθενών συσχετίστηκε με την παρουσία αυτών των προδιαθεσικών παραγόντων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Οι ασθενείς ήταν 12 άνδρες και 8 γυναίκες διάμεσης ηλικίας 60 ετών (όρια 21-85 έτη). Δεκαεπτά ασθενείς παρουσίαζαν εικόνα ρινοεγκεφαλικής μούκορμύκωσης, ένας είχε πνευμονική προσβολή, ένας οστική-σπονδυλική και ένας διηθητική δερματική. Δεκαοκτώ ασθενείς είχαν υποκείμενη αιματολογική νόσο, νεοπλασματική οι 16 (ΟΛΛ=4, ένας μετά από αλλογενή μεταμόσχευση με βαθμού 1 οξύ GVHD, ΟΜΛ=2, MDS=4, Πολλαπλούν Μυέλωμα=4, μη-Hodgkin Λέμφωμα=2) και μη νεοπλασματική οι 2 (Κοινή Ποικίλη Ανοσοανεπάρκεια=1, μείζων β-θαλασσαιμία=1). Κατά την εμφάνιση της ζυγομύκωσης 12 ασθενείς ήταν σοβαρά ουδετεροπενικοί (<200/μl), 13 ήταν σοβαρά λεμφοπενικοί (<500/μl) και 13 ήταν διαβητικοί, από τους οποίους 4 ανεπαρκώς ρυθμισμένοι. Δεκατρείς ασθενείς είχαν προγενέστερα λάβει ανοσοκατασταλτική θεραπεία (μεθοτρεξάτη 5, λεναλιδομίδη 4, κυκλοσπορίνη 3, κυκλοφωσφαμίδη 2, ATG/Campath 2, φλουνταραμπίνη 1, άλλες 4), κανείς δεν ήταν HIV+ ή ελάμβανε παρεντερική διατροφή, 3 είχαν προηγούμενο αποικισμό με Candida, 14 ελάμβαναν αντιβιοτικά ευρέος φάσματος, και 9 ελάμβαναν αντιμυκητιακή προφύλαξη ή θεραπεία βάσει ενδείξεων με παράγωγα ιμιδαζόλης (7) ή εχινοκανδίνες (2). Στη διάγνωση 16/19 ασθενείς (84%) παρουσίαζαν υψηλό φορτίο σιδήρου, με κορεσμό τρανσφερρίνης >50% και/ή τιμή φερριτίνης >1000 ng/ml, τα οποία μπορούσαν να αποδοθούν σε συχνές μεταγγίσεις σε 11 ασθενείς. Η διάμεση τιμή φερριτίνης ήταν 2450 ng/ml (εύρος 346-8014 ng/ml) και ο διάμεσος κορεσμός τρανσφερρίνης 69.2% (εύρος 33-91%),

καθιστώντας το υψηλό φορτίο σιδήρου το κύριο γνώρισμα των ασθενών αυτών. Δύο ασθενείς έλαβαν δεοξυχολική αμφοτερικίνη-B και οι υπόλοιποι 18 λιποσωμική αμφοτερικίνη 5-10 mg/kg για διάμεσο διάστημα 15 ημερών (εύρος 5-57). Η εξέλιξη ήταν θανατηφόρος σε 15 περιπτώσεις και ίαση σε 5, αλλά ένας ασθενής υποτροπίασε 7 εβδομάδες αργότερα και τελικά απεβίωσε. Οι 4 διασωθέντες ασθενείς υπεβλήθησαν σε επανειλημμένες συνεδρίες χειρουργικής αφαίρεσης νεκρωτικού υλικού και 2 έλαβαν και θεραπεία αποσιδήρωσης. Οι ασθενείς αυτοί τελικά απεβίωσαν από αιτίες σχετιζόμενες με την υποκείμενη νόσο, χωρίς να εμφανιστεί υποτροπή της ζυγομύκωσης. Οι 5 επιβιώσαντες ασθενείς είχαν χαμηλότερα επίπεδα κορεσμού τρανσφερρίνης και φερριτίνης ορού, σε σύγκριση με τους ασθενείς που υπέκυψαν (59.1±20.1% έναντι 71.6±11.6% και 1800±864 έναντι 3369±2054 ng/ml αντίστοιχα), αν και αυτές οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές (p=0.186 και p=0.197 αντίστοιχα).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η υπερφόρτωση σιδήρου, είτε σαν αποτέλεσμα μεταγγίσεων είτε όχι, φαίνεται ότι συνιστά τον κύριο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΣΔΖ επί ασθενών με υποκείμενη αιματολογική νεοπλασία ή άλλη νόσο. Συνεπώς οι παράμετροι σιδήρου θα πρέπει να εκτιμώνται σε όλες τις περιπτώσεις ΣΔΖ και αν είναι δυνατόν το υψηλό φορτίο σιδήρου θα πρέπει να αντιστρέφεται με την κατάλληλη χηλική θεραπεία αποσιδήρωσης.

77 ΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ (2010-2017) – Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ

Μ. Μπάκα¹, Σ. Παπαχρηστίδου¹, Μ. Σερβιτζόγλου¹, Α. Πουρσιδίδη¹, Δ. Δογάνης¹, Κ. Καπετανίου¹, Μ. Νικήτα¹, Ε. Μάγκου¹, Ε. Λεμπέση², Ε. Κοσμίδη³

¹Ογκολογικό Τμήμα, ΓΝΠΑ «Π & Α Κυριακού», Αθήνα, ²Μικροβιολογικό Εργαστήριο, ΓΝΠΑ «Π & Α Κυριακού», Αθήνα, ³Ογκολογικό Κέντρο Παιδών & Εφήβων, Νοσοκομείο «Μητέρα», Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Παιδιά με οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μυκητιασικών λοιμώξεων (ΜΛ) διαφόρων τύπων.

ΣΚΟΠΟΣ: Ο σκοπός μας είναι να παρουσιάσουμε την επίπτωση, τον τύπο και την έκβαση των ΜΛ στους ασθενείς μας με ΟΜΛ.

ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΣ: Όλα τα παιδιά που διαγνώστηκαν με ΟΜΛ στο τμήμα μας μεταξύ 1/1/2010 και 31/12/2017 μελετήθηκαν αναδρομικά. Καταγράφηκαν τα παιδιά με επιβεβαιωμένη ΜΛ σε οποιοδήποτε όργανο.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Κατά την περίοδο αυτή, διαγνώστηκαν με ΟΜΛ συνολικά 33 ασθενείς. Επιβεβαιωμένη ΜΛ παρατηρήθηκε σε 7 από αυτούς (21,2%). Πέντε ασθενείς (71.4%) λάμβαναν χημειοθεραπεία μετά την αρχική διάγνωση και 2 (28.5%) μετά από υποτροπή. Η εστία λοίμωξης ήταν οι πνεύμονες στους 3 ασθενείς (42.8%), μυκηταιμία στους 2 (28.5%) – ένας ασθενής είχε μυκηταιμία με συνοδό συμμετοχή από τους πνεύμονες –, μαλακά μόρια στον 1 (14.2%) και ο ρινικός βλεννογόνο σε άλλον 1 (14.2%). Ο παθογόνος μικροοργανισμός ήταν *Aspergillus spp* (3 *fumigatus*, 1 *terreus*, 1 *niger*) σε 5 ασθενείς (71.4%), *Candida parapsilosis* σε 1 (14.2%) και *Alternaria alternata* σε άλλον ένα (14.2%). Η λιποσωμική αμφοτερικίνη Β ήταν η αρχική αντιμυκητιασική αγωγή σε όλους τους ασθενείς για 25 ημέρες / ασθενή κατά μέσο όρο (διακύμανση: 6-90 ημέρες) με 3-7mg/kg. Μετά την επιβεβαίωση της ευαισθησίας, η θεραπεία τροποποιήθηκε σε βορικοναζόλη σε 5 ασθενείς για μέσο όρο 77.8 ημέρες / ασθενή (διακύμανση: 48-136 ημέρες) και σε ποσακοναζόλη σε 2 ασθενείς για μέσο όρο 35.5 ημέρες / ασθενή (διακύμανση: 20-51 ημέρες). Από τους 7 ασθενείς που έλαβαν αντιμυκητιασική αγωγή, οι 5 θεραπεύτηκαν από την ΜΛ (71.4%). Τέσσερις εξ αυτών επιβίωσαν ενώ ένας θεραπεύτηκε από την ΜΛ αλλά υποτροπίασε και κατέληξε λόγω προόδου νόσου. Οι υπόλοιποι δύο ασθενείς (28.4%) κατέληξαν λόγω προόδου νόσου με σημεία ΜΛ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Περίπου ένα στα τέσσερα παιδιά με ΟΜΛ αναπτύσσουν επιβεβαιωμένη ΜΛ. Ο ασπέργιλλος ήταν το κύριο παθογόνο στους ασθενείς μας. Η κατάλληλη αντιμυκητιασική θεραπεία συνέβαλε σε επιτυχές αποτέλεσμα. Στους ασθενείς που κατέληξαν, η πρόοδος νόσου ήταν η κύρια αιτία θανάτου.

78 ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΣ-ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΝ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑ ΠΕΝΤΑΕΤΙΑ

N. Τουρκαντώνη, Χ. Τσίπου, Γ. Αυγερινού, Κ. Ρόκα, Κ. Κατσιμπάρδη, Μ. Φιλιππίδου, Α. Κατπάμης
Πανεπιστημιακή Ογκολογική-Αιματολογική Μονάδα, Α΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία»

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η χρόνια μυελογενής λευχαιμία (ΧΜΛ) είναι μια σπάνια μορφή λευχαιμίας στην παιδική ηλικία. Σημαντικές προόδους στην μοριακή στοχευμένη θεραπεία με την χρήση αναστολέων τυροσινικής κινάσης (TKIs) και η παρακολούθηση της ελάχιστης υπολειμματικής νόσου με τυποποιημένες μοριακές τεχνικές έχει μετατρέψει τη μεταμόσχευση μυελού των οστών ως κύρια θεραπευτική μέθοδο σε εξατομικευμένη θεραπεία. Η χορήγηση των νεότερων αναστολέων τυροσινικής κινάσης 2^{ης} και 3^{ης} γενιάς, παρουσιάζουν ικανοποιητικές κυτταρογενετικές και μοριακές ανταποκρίσεις σε περίπου 86% των ασθενών.

Σκοπός της μελέτης είναι η παρουσίαση της ανταπόκρισης στη θεραπεία με TKIs των ασθενών μας με ΧΜΛ.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Συμπεριλάβαμε παιδιά και εφήβους με ΧΜΛ (9-18 ετών, μέση ηλικία διάγνωσης 12,7 έτη / 3 κορίτσια, 1 αγόρι) τα οποία διαγνώστηκαν στη Μονάδα μας κατά τα έτη 2012-2018. Παρουσιάζουμε τη θεραπευτική αντιμετώπιση με TKIs 1^{ης} γραμμής, την παρακολούθηση των ασθενών και την αναβάθμιση της θεραπείας τους επί υποτροπών σε 2^{ης} και 3^{ης} γενιάς TKIs. Η μέθοδος παρακολούθησης της νόσου έγινε με ανεύρεση του γονιδίου BCR/ABL με ποσοτική PCR.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Όλοι οι ασθενείς (4) διεγνώστησαν με ΧΜΛ σε χρόνια φάση. Η έναρξη θεραπείας έγινε με χορήγηση Imatinib mesylate σε 3 από τους 4 ασθενείς, ενώ μια ασθενής έλαβε Nilotinib στη διάγνωση. 2/4 ασθενείς παρουσίασαν σε 30 και 18 μήνες αντίστοιχα από την έναρξη της θεραπείας, μη μοριακή ανταπόκριση και αναβαθμίστηκαν θεραπευτικά σε χορήγηση dasatinib. Και οι δύο ασθενείς ανταποκρίθηκαν εντός 3μήνου στη νέα θεραπεία 2^{ης} γενιάς.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Και οι 4 ασθενείς παραμένουν υπό θεραπεία 1^{ης} και 2^{ης} γενιάς σε μοριακή ύφεση, χωρίς εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών με άριστη ποιότητα ζωής.

79 Τ-ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΣΕ ΜΟΝΟΖΥΓΩΤΙΚΟ ΔΙΑΜΝΙΑΚΟ ΔΙΔΥΜΟ ΑΓΟΡΙ: ΣΤΟΧΑΣΤΙΚΟ VERSUS ΝΤΕΤΕΡΜΙΝΙΣΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ

I. Σιάφα¹, Χ. Τσαούση¹, Ε. Καψάλη², Γ. Βαρθολομάτος¹

¹Αιματολογικό Εργαστήριο - Μονάδα Μοριακής Βιολογίας, Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων, ²Αιματολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων

ΣΚΟΠΟΣ: Ανάδειξη ενδιαφέροντος περιστατικού ως μοντέλου λευχαιμικής νόσου σε μονοζυγωτικά διαμνιακά δίδυμα αδέρφια.

ΥΛΙΚΑ & ΜΕΘΟΔΟΣ: Στάλθηκε φιαλίδιο 2ml K2EDTA 3.6 mg BD Vacutainer για γενική αίματος, αναλύθηκε στην πρώτη ώρα από την αιμοληψία, σε αναλυτή Sysmex XE-5000.

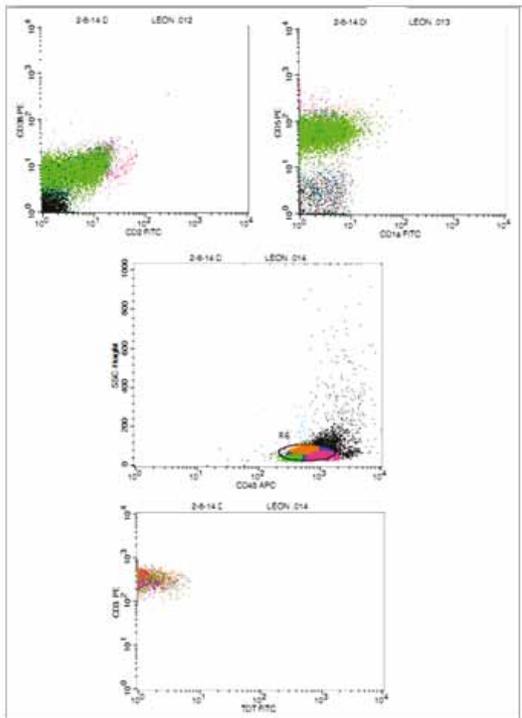
Έγινε μορφολογική εξέταση - πλακάκι επιχρίσματος περιφερικού αίματος με χρώση May-Grunwald-Giemsa.

Έγινε κυτταρομετρία ροής τριπλού φθορισμού και προσδιορισμός ανοσοφαινότυπου, κυτταρικού κύκλου και ανευπλοειδίας παθολογικών κυττάρων, καρυότυπου και μοριακή ανάλυση χρωμοσωμικών ανωμαλιών Ταυτοποίηση της μονοζυγωτίας με γενετικό τεστ.

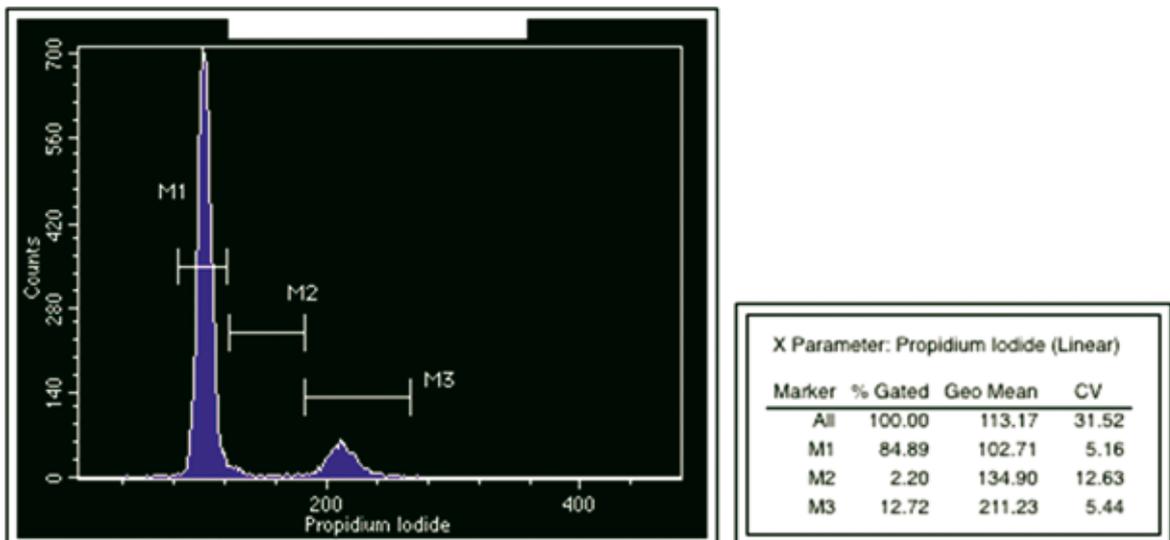
Καταγράφηκε λεπτομερώς το προσωπικό και οικογενειακό ιστορικό.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:

WBC	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC
164.11 x10 ³ /μl	4.46 x10 ⁶ /μl	12.1 g/dl	36.7%	82.3 fl	27.1 pg	33.0 g/dl
RDW-SD	RDW-CV	PLT	PDW	MPV	P-LCR	TKE
43.5 fl	14.9 %	159 x10 ³ /μl	9.7 fl	9.1 fl	17.4%	10 mm/h



- Η εικόνα είναι συμβατή ανοσοφαινοτυπικά με T- οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία σταδίου II (Pre-T-ALL, T-II).
- Η μελέτη των φάσεων του κυτταρικού κύκλου και της ανευπλοειδίας των παθολογικών κυττάρων με κυτταρομετρία ροής ανέδειξε ότι ο πληθυσμός είναι διπλοειδικός με ποσοστά φάσεων G0/G1 85%, S 2%, και G2/M 13%



- Καρυότυπος, και μοριακή ανάλυση χρωμοσωμικών ανωμαλιών(46XY, del(5) (q31) t(6:18) (p12; p11.2)[10]/46,XY[10])
 - Έλεγχος πιθανού κλώνου με αυτό του πάσχοντος αδελφού και για το υγιές αδελφό
- ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ:** Θεωρούμε στοχαστικά μεταβαλλόμενο το νόσημα μιας και η επιστήμη δεν δύναται μέχρι στιγμής να προβλέψει με ικανοποιητική ακρίβεια το αποτέλεσμα και την χρονική στιγμή που

θα εκδηλωθεί η ΟΛΛ. Αντίθετα από τα αιτιοκρατικά μοντέλα που θα προτεινανε μια καθορισμένη και προδιαγεγραμμένη πορεία (ντετερμινιστικό μοντέλο) από την γέννηση μέχρι και εκδήλωση της νόσου, η στοχαστική θεωρία, την οποία και θεωρούμε πιο πιθανή, μελετά πολλά ενδιάμεσα στάδια ανάμεσα στο πρώτο λευχαιμικό γεγονός και την εκδήλωση της νόσου και εμπειρεύει το ατελώς καθορισμένο και τον τυχαίο συνδυασμό τόσο παραγόντων όσο και χρονικής στιγμής. Αυτή η γνώμη μας ενισχύεται από την στατιστική παρατήρηση ότι όσο μεγαλύτερη η ηλικία του πρωτοδιαγνωσθέντος νοσούντος ατόμου τόσο μικρότερη η πιθανότητα νόσησης του δεύτερου διδύμου. Ο μικρός ασθενής μετά την πολύμηνη παραμονή για θεραπεία σε νοσηλευτικό ίδρυμα των Αθηνών είναι υγιής σήμερα όπως και το ομωζυγωτικό δίδυμο αδελφάκι. Αναδεικνύεται η ανάγκη για περαιτέρω μελέτες των παραγόντων και των μεταβλητών που οδηγούν στην λευχαιμογένεση.

ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΜΥΕΛΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ - ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

80 ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ ΚΑΙ ΤΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ ΤΟΥ HLA-G ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Ι. Στεργίου¹, Σ. Γιαννούλη², Α. Νέζος³, Η. Ζιντζαράς⁴, Α. Παπαγεωργίου¹, Κ. Καμπάς¹, Μ. Βουλγαρέλης¹
¹Κλινική και Εργαστήριο Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, ²Αιματολογική Μονάδα Β' Παθολογικής Κλινικής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, ³Πειραματική Φυσιολογία, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, ⁴Εργαστήριο Βιομαθηματικών, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η απορρύθμιση των ανοσολογικών μηχανισμών στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ) οδηγεί σε παθολογική αιμοποίηση και αυξημένη προδιάθεση για λευχαιμική εκτροπή. Το ανθρωπινό λευκοκυτταρικό αντιγόνο G (HLA-G) είναι ένα μη κλασσικό αντιγόνο MCH τάξης I, μη εκφραζόμενο στους φυσιολογικούς ιστούς, πλην των τροφοβλαστών σε πλακούντες πρώιμης κύησης. Από το αρχικό μετάγραφο του *HLA-G* προκύπτουν επτά εναλλακτικά mRNAs που κωδικοποιούν συνδεδεμένες στη μεμβράνη HLA-G1, -G2, -G3, -G4 και διαλυτές HLA-G5, -G6, -G7 ισομορφές. Το HLA-G έχει άμεση ανασταλτική επίδραση στα NK και κυτταροτοξικά Τ λεμφοκύτταρα, ενώ επάγει τα Foxp3-ρυθμιστικά Τ λεμφοκύτταρα. Επομένως, η δραστηριότητά του εμπλέκεται στην ανοσολογική ανοχή, με πιθανή συμμετοχή στις ανοσολογικές αποκρίσεις έναντι του όγκου.

ΣΤΟΧΟΣ: Για τη διερεύνηση της πιθανής εμπλοκής του HLA-G στην ανοσολογική απορρύθμιση, που συμμετέχει στην παθογένεια και την εξέλιξη των ΜΔΣ, μελετήσαμε την έκφραση του γονιδίου και της πρωτεΐνης του HLA-G στα CD34 κύτταρα ασθενών με πρωτοπαθές ΜΔΣ.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Το *HLA-G* mRNA προσδιορίστηκε με Real Time PCR σε CD34 κύτταρα μυελού των οστών (ΜΟ) από 35 ασθενείς με πρωτοπαθές, χωρίς θεραπεία ΜΔΣ, καθώς και από 17 ασθενείς με υψηλής κακοήθειας non-Hodgkin λέμφωμα χωρίς συμμετοχή του μυελού και από τροφοβλάστες πρώτου τριμήνου κύησης δύο δωτών, που χρησιμοποιήθηκαν ως αρνητικοί και θετικοί μάρτυρες αντίστοιχα. Η HLA-G πρωτεΐνη στα CD34 κύτταρα ποσοτικοποιήθηκε με Western blot σε 15 από τους συμμετέχοντες (10 ασθενείς με ΜΔΣ, 3 αρνητικοί και 2 θετικοί μάρτυρες) και τα επίπεδα της HLA-G πρωτεΐνης πλάσματος προσδιορίστηκαν με ELISA σε 22 ασθενείς με ΜΔΣ και σε 17 αρνητικούς μάρτυρες. Για τη συσχέτιση του τύπου των ΜΔΣ και της έκφρασης του *HLA-G* mRNA στα CD34 κύτταρα πραγματοποιήθηκε ανάλυση κανονιστικών μεταβλητών (CVA). Η μέθοδος Kaplan-Meier χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της πιθανότητας επιβίωσης και η δοκιμασία Log-rank για τη σύγκριση των καμπυλών επιβίωσης βάσει των επιπέδων του *HLA-G*. Η συνολική επιβίωση (OS) υπολογίστηκε με cox-regression.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Παρατηρήθηκε αυξημένη έκφραση mRNA και πρωτεΐνης HLA-G στα CD34 κύτταρα των ασθενών με ΜΔΣ σε σύγκριση με τους μάρτυρες ($p=0.04$, $p=0.0095$ αντίστοιχα), ενώ σημαντικά αυξημένα ήταν και τα επίπεδα HLA-G πλάσματος στους ασθενείς ($p=0.0008$). Ένα διακριτό πρότυπο έκφρασης των mRNA των διαφορετικών ισομορφών του *HLA-G* διαπιστώθηκε μεταξύ των ασθενών με ΜΔΣ και των μαρτύρων. Οι ισομορφές *HLA-G1/-G5* ήταν οι πιο συχνά εκφραζόμενες στα CD34 κύτταρα, αλλά και άλλες λιγότερο συνήθεις ισομορφές, οι *HLA-G2/-G4, -G3* και *-G6*, εκφράζονταν

επίσης. Η ανάλυση CVA ανέδειξε ότι οι μείζονες παράμετροι που παίζουν ρόλο στη διάκριση των τριών κυρίων υποτύπων ΜΔΣ (RCUD, RCMD, RAEB) δεν ήταν μόνο οι αναμενόμενες του WPSS και του ποσοστού των βλαστών, αλλά επίσης η έκφραση του mRNA του *HLA-G* στα CD34 κύτταρα αφού η έκφραση του χαρακτηρίζει τα υψηλού κινδύνου ΜΔΣ. Οι καμπύλες OS των ΜΔΣ με υπερέκφραση του mRNA του *HLA-G* διέφεραν σημαντικά κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς έκφραση ($p = 0.05$) αναδεικνύοντας την υπερέκφραση του *HLA-G* σαν προγνωστικό παράγοντα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Δεδομένων των ανασταλτικών ανοσολογικών ιδιοτήτων του *HLA-G*, η αυξημένη έκφρασή του στα CD34 κύτταρα των ΜΔΣ μπορεί να εμπλέκει μηχανισμούς αντίστασης ή διαφυγής από την ανοσολογική επιτήρηση συμβάλλοντας στην εξέλιξη και την πρόγνωση των ΜΔΣ.

81 Η ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ 1^{ΗΣ} ΓΡΑΜΜΗΣ ΣΕ ΥΠΕΡΗΛΙΚΕΣ (>60 ΕΤΩΝ) ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΥΠΟΠΛΑΣΙΑΣ ΜΥΕΛΟΥ ΑΛΛΑ ΘΑ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΘΕΙ ΑΠΟ ΤΟ ELTROMBORAG

Α. Συμεωνίδης, Έ. Σολωμού, Ε. Βερίγου, Π. Κατσαούνη, Β. Λάζαρης, Ά. Αλεξόπουλος, Ά. Σαραντόπουλος, Β. Λαμπροπούλου, Ε. Φραγκοπανάγου, Ε. Τζουβάρα, Μ. Τηνιακού, Α. Κουράκλη

Αιματολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Πατρών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΣΚΟΠΟΣ: Η ανοσοκαταστολή θεωρείται ως αρχική θεραπεία εκλογής για τους ασθενείς με απλαστική αναιμία ή άλλα ανοσολογικής αρχής σύνδρομα υποπλασίας του μυελού. Πρόσφατα το eltromborag εγκρίθηκε σαν θεραπεία δεύτερης γραμμής, μετά από αποτυχία της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Έγινε αναδρομική ανάλυση των αποτελεσμάτων της θεραπείας που εφαρμόστηκε στους ασθενείς με σύνδρομο υποπλασίας/απλασίας μυελού στη Δυτική Ελλάδα.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Μεταξύ 1.1.1988 και 30.6.2018, 32/116 ασθενείς με σύνδρομο υποπλασίας μυελού έλαβαν ανοσοκατασταλτική αγωγή με αντιλεμφοκυτταρικό/αντιθυμοκυτταρικό ορό και κυκλοσπορίνη (ATG/ALG Ομάδα Α), 21 έλαβαν συνδυασμό κυκλοσπορίνης-Α με κορτικοστεροειδή για τουλάχιστον 9 μήνες, εκτός αν εμφανιζόταν απαράδεκτη τοξικότητα (Ομάδα Β) και 6 έλαβαν eltromborag (Ομάδα C). Οι 59 αυτοί ασθενείς ήταν 26 άνδρες και 33 γυναίκες, διάμεσης ηλικίας 50 ετών. Κριτήρια για την επιλογή θεραπείας με ATG/ALG ή όχι ήταν η ηλικία, η κατάσταση ικανότητας, οι συννοσηρότητες και η επιθυμία του ασθενούς. Το Eltromborag χορηγήθηκε σαν αρχική θεραπεία σε υπερήλικες ή επιβαρυσμένους ασθενείς τα τελευταία 3 χρόνια.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση της ηλικίας στην επιπλοκές, τη νοσηρότητα και τη σχετιζόμενη με τη θεραπεία θνησιμότητα και στις δύο ομάδες ασθενών που έλαβαν ανοσοκαταστολή. Συγκρίναμε το αποτέλεσμα της θεραπείας στις 3 ομάδες (Α-Β-С), μεταξύ ασθενών ≤ 45 και >45 ετών, 6 και 12 μήνες μετά την έναρξη θεραπείας, και στην τελευταία τους επίσκεψη. Στους 6 μήνες από την έναρξη της θεραπείας πλήρη ύφεση (CR) είχαν πετύχει 13/20 νεότεροι (65%) και 3/12 μεγαλύτεροι ασθενείς (25%) από την Ομάδα Α, 2/4 νεότεροι (50%) και 4/17 μεγαλύτεροι ασθενείς (23.5%) από την Ομάδα Β, και 2/6 μεγαλύτεροι ασθενείς από την Ομάδα C. Πρώιμοι θάνατοι επισυνέβησαν σε 1/20 νεότερους και 5/12 μεγαλύτερους ασθενείς στην Ομάδα Α, σε 6/17 μεγαλύτερους ασθενείς στην Ομάδα Β και σε κανέναν ασθενή της Ομάδας C. Συνολικά επομένως CR στους 6 μήνες είχαν πετύχει 15/24 νεότεροι (62.5%) και 7/29 μεγαλύτεροι ασθενείς (24.1%) από όσους έλαβαν ανοσοκατασταλτική θεραπεία και 2/6 μεγαλύτεροι ασθενείς (33.3%), από όσους πήραν eltromborag. Η σχετιζόμενη με τη ανοσοκατασταλτική θεραπεία θνησιμότητα ήταν 4.2% (1/24) για τους νεαρότερους και 37.9% (11/29) για τους μεγαλύτερους ασθενείς, έναντι 0% για τους ασθενείς που έλαβαν eltromborag. Στους 12 μήνες τα ποσοστά CR για τους νεότερους και τους μεγαλύτερους ασθενείς, αντίστοιχα, ήταν 70% (14/20) και 25% (3/12) στην Ομάδα Α, 50% (2/4) και 23.5% (4/17) στην Ομάδα Β, και 33.3% (2/6) στους ασθενείς της Ομάδας C. Μετά από διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 39.4 μηνών (εύρος 2-363) 18 ασθενείς (56.3% συνολικά ήτοι 15~75% από τους ≤ 45 ετών και 3~25% από τους μεγαλύτερους) είναι εν ζωή από την Ομάδα Α, 5 ασθενείς (29.4% συνολικά, ήτοι 4 νεότεροι ή 100% και 1 μεγαλύτερος ή 5.9%) είναι εν ζωή από την Ομάδα Β, και 4 ασθενείς (66.7%) είναι εν ζωή από την Ομάδα C.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία με ATG/ALG και/ή κυκλοσπορίνη-A είναι απαράδεκτα τοξική για τους ασθενείς με σύνδρομο υποπλασίας του μυελού μεγαλύτερους των 45-50 ετών, και για αυτή την ηλικιακή ομάδα δεν θα πρέπει πλέον να θεωρούνται αρχική θεραπεία εκλογής, αλλά θα πρέπει να εφαρμόζονται μετά από αποτυχία του *eltrombopag*, το οποίο αποτελεί ασφαλή θεραπευτική επιλογή για όλες τις ηλικίες.

82 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΩΝ ΣΤΑ ΓΟΝΙΔΙΑ ΤΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ ΩΡΙΜΑΝΣΗΣ ΤΟΥ RNA ΜΕ ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΔΣ: ΜΙΑ ΠΙΛΟΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Φ. Πανίτσας¹, Ε. Μπουρονίκου¹, Κ. Ζώη², Α. Γιαννόπουλος², Γ. Βασιλόπουλος^{1,2}

¹Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Ιατρική Σχολή Θεσσαλίας, Λάρισα,

²Εργαστήριο Αιματολογίας, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών, ΙΙΒΕΑΑ, Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Οι μεταλλάξεις στα γονίδια που εμπλέκονται στο μηχανισμό της ωρίμανσης του RNA (σπλαιϊόσωμα, ΣΣ) αποτελούν τις συχνότερες γενετικές βλάβες στα ΜΔΣ. Επίσης, τα ΜΔΣ συχνά συνοδεύονται από μία εικόνα χρόνιας φλεγμονής. Ενδεικτικά, έχει παρατηρηθεί ότι ασθενείς με ΜΔΣ και τρισωμία 8 παρουσιάζουν εικόνα συνδρόμου Behcet και έκπτωση των CD8+ T-λεμφοκυττάρων. Στη μελέτη μας, υποθέσαμε ότι οι μεταλλάξεις στα γονίδια του ΣΣ μπορεί να οδηγήσουν σε παθολογικά mRNA και τελικά σε παθολογικά πεπτιδία με δυνητικό χαρακτήρα νέο-αντιγόνου. Για την τεκμηρίωση της υπόθεσης, διερευνήσαμε τη συσχέτιση δεικτών φλεγμονής σε ασθενείς θετικών και αρνητικούς για μεταλλάξεις στο ΣΣ.

ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ: Συνολικά μελετήθηκαν 16 ασθενείς με ΜΔΣ που είχαν πλήρες κυτταρογενετικό και μοριακό προφίλ. Η διάμεση ηλικία ήταν 73,5 (40-80) και 12 εκ των 16 ασθενών ήταν άρρενες. Ο καρυότυπος ήταν φυσιολογικός σε 10/16 ασθενείς. Κανείς εκ των ασθενών δεν είχε ένδειξη λοιμώδους ή αυτοάνοσης νόσου, ηπατίτιδας, HIV, κίρρωσης ή νεοπλασίας. Η μοριακή ανάλυση για την ανίχνευση μεταλλάξεων στα γονίδια του ΣΣ πραγματοποιήθηκε σε DNA από δείγματα αίματος ή μυελού ασθενών με ΜΔΣ με την με ανάλυση καμπύλης τήξης των προϊόντων PCR (High Resolution Melting Curve Analysis post PCR, HRMA PCR) και με ευαισθησία >2,5%. Ο ποσοτικός προσδιορισμός των γάμμα-σφαιρινών πραγματοποιήθηκε με ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων ορού και οι συγκεντρώσεις εκφράστηκαν σαν πολλαπλάσια της ανώτερης φυσιολογικής τιμής (xULN). Ως υπεργαμμασφαιριναιμία (ΥΓΣ) ορίστηκαν οι τιμές > 1.2xULN.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Εννέα (9) ασθενείς (56.2%) είχαν μεταλλάξεις στα γονίδια του ΣΣ (*SRSF2* n=7, *SF3B1* n=1 και *U2AF1* n=1). Επιπλέον, από τους 7 *SRSF2*(+) ασθενείς, οι 4 έφεραν μεταλλάξεις και στο *ASXL1*, άλλοι 2 ασθενείς στο *IDH1* και ένας ασθενής στο *SETBP1*. Η συχνότερη κυτταρογενετική ανωμαλία ήταν η τρισωμία 8 που παρατηρήθηκε σε 25% του συνόλου των ασθενών και σε 4 /7 (57%) *SRSF2*(+) ασθενείς. Συγκριτικά με τους ασθενείς οι οποίοι δεν έφεραν μεταλλάξεις στο ΣΣ [*ΣΣ*(-)], δεν παρατηρήθηκαν διαφορές σε ηλικία, ECOG score, συνοσηρότητες, πηνίες, WHO/IPSS κατηγορίες, αριθμό βλαστών, LDH, ίνωση, φερριτίνη και επίπεδα κρεατινίνης. Ωστόσο όλοι οι *ΣΣ*(+) ήταν άνδρες (9/9). Εκ του συνόλου των ασθενών, ΥΓΣ παρατηρήθηκε στο 50%: στατιστικά σημαντική ήταν στους *SRSF2*(+) ασθενείς (p=0.002), οριακά σημαντική σε ασθενείς με τρισωμία 8 (p=0.05) και σχεδόν σημαντική στο σύνολο των *ΣΣ*(+) ασθενών (Mann-Whitney p=0.08). Τέλος, με την ανάλυση K-median cluster έγινε εφικτός ο προσδιορισμός δύο ομάδων ασθενών [*ΣΣ*(+) και *ΣΣ*(-)] με σημαντικές διαφορές στην ΥΓΣ, τις μεταλλάξεις του γονιδίου *ASXL1*, την τρισωμία 8 και το φύλο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Σε αυτή την πιλοτική μελέτη, παρατηρήσαμε μία σχέση ανάμεσα σε μεταλλάξεις του ΣΣ με το άρρεν φύλο, την τρισωμία 8 και την πολυκλωνική ΥΓΣ, γεγονός που επιβεβαιώνει την υπόθεση μας για την παρουσία νέο-αντιγόνων σε μία υποκατηγορία των ΜΔΣ που μπορεί να έχει και θεραπευτικές προεκτάσεις. Η μελέτη μας απαιτεί επιβεβαίωση σε μεγάλη ομάδα ασθενών ενώ μένει ανεξήγητη η προτίμηση στο «ισχυρό» φύλο.

83 Η ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ RITUXIMAB, ΜΕΤΑ ΤΟΥΣ 4 ΕΒΔΟΜΑΔΙΑΙΟΥΣ ΚΥΚΛΟΥΣ ΕΦΟΔΟΥ, ΕΞΑΣΦΑΛΙΖΕΙ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ ΚΑΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟ EVANS

Θ. Χατζηλυγερούδη, Α. Πατρινός, Τ. Βερίγου, Π. Κατσαούνη, Β. Λάζαρης, Α. Σαραντόπουλος, Β. Λαμπροπούλου, Έ. Σολωμού, Ε. Φραγκοπανάγου, Ε. Τζουβάρα, Μ. Τηνιακού, Α. Κουράκλη, Α. Συμεωνίδης
Αιματολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Πατρών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΣΚΟΠΟΣ: Η χορήγηση 4 εβδομαδιαίων δόσεων Rituximab σε ασθενείς με ανθεκτική ή υποτροπιάζουσα ανοσολογικού τύπου θρομβοπενία (RR/ITP) συνοδεύεται από ανταπόκριση 50-70% διάρκειας διάρκειας 24-36 μηνών, σύμφωνα με διάφορες μελέτες. Περιγράφονται τα αποτελέσματα ενός προγράμματος αντιμετώπισης της RR/ITP με Rituximab και θεραπεία εδραίωσης/συντήρησης μετά την ύφεση.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Μεταξύ 1.1.2002 και 1.9.2016, 52 ασθενείς με RR/ITP (45) ή σύνδρομο Evans με προέχουσα θρομβοπενία (7) έλαβαν σαν θεραπεία δεύτερης γραμμής Rituximab. Οι ασθενείς ήταν 20 άνδρες και 32 γυναίκες διάρκειας ηλικίας 56 ετών (εύρος 14-87). Δεκατρείς ασθενείς (Ομάδα I) έλαβαν ≤6 συνεδρίες rituximab και 39 έλαβαν >6 συνεδρίες (Ομάδα II, διάμεσος αριθμός 11, εύρος 8-20 συνεδρίες) σαν θεραπεία εδραίωσης-συντήρησης μετά την ανταπόκριση. Ειδικότερα, 9 ασθενείς έλαβαν 4 επιπρόσθετες συνεδρίες (1 ανά μήνα), 16 έλαβαν 7-9 επιπρόσθετες συνεδρίες (ανά μήνα x 4 + ανά 3-μηνο x 4) και οι υπόλοιποι 13 έλαβαν 10-12 επιπρόσθετες συνεδρίες (ανά 2 εβδομάδες x 2-4 + ανά μήνα x 4 + ανά 3-μηνο x 4). Δεκατέσσερις ασθενείς έλαβαν δόση Rituximab ανά συνεδρία 375 mg/m², 29 έλαβαν 200 mg/m² ανά συνεδρία, ενώ οι υπόλοιποι 9 έλαβαν αρχικά 375 mg/m² για 2-4 συνεδρίες και ακολούθως 200 mg/m² για τις υπόλοιπες. Πενήντα ασθενείς έχουν πλήρη στοιχεία παρακολούθησης, τα οποία δεν είναι διαθέσιμα μόνον σε 2.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Ευνοϊκή ανταπόκριση παρουσίασαν 42 ασθενείς (80.7%) από τους οποίους 38 πλήρη (73.1%) και 4 μερική (7.6%), διάρκειας διάρκειας 61 μηνών (όρια 4-125 μήνες). Δεκατρείς από τους ανταποκριθέντες ασθενείς υποτροπίασαν (30.9%) μετά από διάμεσο διάστημα 32 μηνών (όρια 7-108 μήνες). Οκτώ από αυτούς, που υποτροπίασαν όψιμα (>36 μήνες), έλαβαν πάλι Rituximab, σε συνδυασμό με ώσεις δεξαμεθαζόνης, με αποτέλεσμα 6 να ανταποκριθούν εκ νέου πλήρως. Οι υπόλοιποι δύο που δεν ανταποκρίθηκαν και όσοι ενεφάνισαν υποτροπή νωρίτερα της 3-ετίας αντιμετωπίστηκαν με άλλες θεραπείες. Το διάστημα έως την υποτροπή ήταν σημαντικά βραχύτερο στους ασθενείς της ομάδας I (39 έναντι 64 μήνες p=0.019) και το βάθος της ανταπόκρισης ήταν μικρότερο στους ασθενείς της ίδιας ομάδας (πλήρης ανταπόκριση 5/13 ασθενείς ~38.5%, μερική 4/13~30.8%, συνολική 9/13~69.2%, έναντι πλήρους και συνολικής ανταπόκρισης 33/39~84.6% για τους ασθενείς της ομάδας II). Ο μέσος αριθμός αιμοπεταλίων μετά τη θεραπεία ήταν σημαντικά μικρότερος στους ασθενείς της ομάδας I (122±77, έναντι 223±121, p=0.005). Δεν παρατηρήθηκε καμιά διαφορά στις παραμέτρους ανταπόκρισης μεταξύ των ασθενών που έλαβαν δόση Rituximab 200 mg/m², και όσων πήραν μεγαλύτερη δόση. Η ανοχή της θεραπείας ήταν ικανοποιητική. Έξι ασθενείς παρουσίασαν αλλεργική αντίδραση στην πρώτη χορήγηση και δύο δεν δέχτηκαν να συνεχίσουν, ωστόσο η μία ασθενής πέτυχε πλήρη ανταπόκριση μόνο με τη μία χορήγηση Rituximab. Τέσσερις υπερήλικες ασθενείς παρουσίασαν επεισόδια λοίμωξεων που χρειάστηκαν νοσηλεία και ένας αναζωπύρωση HBV λοίμωξης γιατί δεν συμμορφώθηκε στην συσταθείσα προφυλακτική αγωγή με λαμβουδίνη.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η θεραπεία με Rituximab σε ασθενείς με RR/ITP ή σύνδρομο Evans εμφανίζει υψηλή αποτελεσματικότητα και αποδεκτή τοξικότητα. Η χορήγηση θεραπείας εδραίωσης/συντήρησης μετά την ύφεση επιμηκύνει το διάστημα ανταπόκρισης και την ανάγκη θεραπείας 3^{ης} γραμμής και φαίνεται οικονομικά αποδοτική. Η δόση των 200 mg/m² είναι εξ ίσου αποτελεσματική με τις μεγαλύτερες και θα πρέπει να υιοθετηθεί στην ένδειξη αυτή.

84 ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΜΥΕΛΙΚΩΝ ΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ (MYELOID DERIVED SUPPRESSOR CELLS) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ

N. Μπιζύμη, K. Ζαβιτσάνου, A. Δαμιανάκη, E. Κουταλά, B. Καλιαφεντάκη, M. Ξημέρη, M. Βελεγράκη, Π. Κανέλλου, X. Ποντίκογλου, E. Μαυρουδή, E. Παπαδάκη

Εργαστήριο Μελέτης Αιμοποίησης, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης και Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Ως χρόνια ιδιοπαθής ουδετεροπενία (Chronic Idiopathic Neutropenia, CIN) ορίζεται η παρατεταμένη, ανεξήγητη μείωση του αριθμού των ουδετερόφιλων στο αίμα. Στην παθογένεια της νόσου σημαντικό ρόλο έχει η παρουσία ολιγοκλωνικών/μονοκλωνικών T-λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών με μυελοκατασταλτικές ιδιότητες. Η αιτία της αυξημένης ενεργοποίησης των T-λεμφοκυττάρων στους CIN ασθενείς δεν είναι γνωστή. Τα μυελικά κατασταλτικά κύτταρα (Myeloid Derived Suppressor Cells, MDSCs) αποτελούν ετερογενή πληθυσμό ανώριμων μυελικών κυττάρων που δρουν ανοσορρυθμιστικά καταστέλλοντας κυρίως τα T-λεμφοκύτταρα. Διακρίνονται σε πολυμορφοπυρηνικά (polymorphonuclear, PMN)-MDSCs (HLA-DR^{low}-CD11b⁺CD33⁺CD14⁻CD15⁺) και μονοκυτταρικά (monocytic, M)-MDSCs (HLA-DR^{low}-CD11b⁺CD33⁺CD15⁻CD14⁺). Ο σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση του πιθανού ρόλου των MDSCs στην παθοφυσιολογία της CIN.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Μελετήσαμε 35 CIN ασθενείς και 24 υγιείς μάρτυρες, αναλόγου ηλικίας και φύλλου. Όλοι οι ασθενείς πληρούσαν αυστηρά τα δημοσιευμένα κριτήρια διάγνωσης της CIN. Οι υποπληθυσμοί των MDSCs (PMN-MDSCs και M-MDSCs) μελετήθηκαν με κυτταρομερία ροής, σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές, στο κλάσμα των μονοπύρηνων κυττάρων της μεσόφασης (μετά από φυγοκέντρηση σε φικόλη) στο αίμα (Peripheral Blood Mononuclear Cells, PBMCs) και στο μυελό (Bone Marrow Mononuclear Cells, BMMCs). Χρησιμοποιήσαμε το συνδυασμό των μονοκλωνικών αντισωμάτων CD33-PC7/CD15-PC5/DR-ECD/CD14-PE/CD11b-FITC και η ανάλυση έγινε με το πρόγραμμα Kaluza (Beckman Coulter).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Οι ασθενείς με CIN εμφανίζουν στατιστικά σημαντικά μειωμένο ποσοστό M-MDSCs στο κλάσμα των PBMCs (mean 0.66% ± 0.66%, median 0.45%) σε σχέση με τους μάρτυρες (mean 2.09% ± 2.45%, median 1.27%) (p=0.0228). Το ποσοστό των PMN-MDSCs, αν και χαμηλότερο στους ασθενείς, δεν διαφέρει σημαντικά από το αντίστοιχο των μαρτύρων. Ο αριθμός των M-MDSCs συσχετίζεται με τον αριθμό των κυκλοφορούντων ουδετεροφίλων (r=0.2976, p=0.0273) υποδεικνύοντας ότι οι ασθενείς με βαρύτερη ουδετεροπενία εμφανίζουν χαμηλότερο ποσοστό M-MDSCs. Σε τέσσερις (4) CIN ασθενείς μελετήθηκαν τα ποσοστά των MDSCs, παράλληλα, στο μυελό (BMMCs) και στο αίμα (PBMCs). Βρέθηκε ότι το ποσοστό των M-MDSCs είναι αυξημένο στο μυελό (mean 1.81% ± 2.23%, median 1.25%) σε σχέση με το αίμα (mean 0.41% ± 0.18%, median 0.47%) αν και όχι σε βαθμό στατιστικά σημαντικό, προφανώς λόγω του μικρού αριθμού των δειγμάτων. Ομοίως, τα PMN-MDSCs είναι αυξημένα στο μυελό (mean 10.74% ± 7.89%, median 10.40%) σε σχέση με το αίμα (mean 0.13% ± 0.12%, median 0.12%), αν και όχι σε βαθμό στατιστικά σημαντικό.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Οι ασθενείς με CIN εμφανίζουν χαμηλότερο ποσοστό κυκλοφορούντων MDSCs στο αίμα σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα και μια τάση συσσώρευσής τους στο μυελό των οστών. Το ποσοστό των κυκλοφορούντων MDSCs συσχετίζεται με τη βαρύτητα της ουδετεροπενίας. Με δεδομένο ότι τα MDSCs καταστέλλουν τα T-λεμφοκύτταρα, υποθέτουμε ότι το χαμηλό ποσοστό των MDSCs στους CIN ασθενείς συμβάλλει στην αυξημένη ενεργότητα των T-λεμφοκυττάρων των ασθενών. Το αυξημένο ποσοστό των MDSCs στο μυελό, σε σχέση με το αίμα, αποτελεί πιθανά μηχανισμό αντிரρόπησης στην αυξημένη μυελοκατασταλτική δράση των T-λεμφοκυττάρων των CIN ασθενών.

85 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟΥ ΤΗΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΕΞΟΥΘΕΝΩΣΗΣ ΤΩΝ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΔΗΜΟΣΙΟΝΟΜΙΚΗΣ ΛΙΤΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

B. Παυλίδης¹, B. Τσιρώνη²

¹Διοίκηση και οικονομική διαχείριση μονάδων παροχής υπηρεσιών υγείας, MBA, ² Χημικός, MSc.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η επαγγελματική εξουθένωση (Job Burnout) αναφέρεται σε μία κατάσταση εξάντλησης του ατόμου, ως απόρροια της παρατεταμένης έκθεσής του σε χρόνιο εργασιακό άγχος,

και χαρακτηρίζεται από ένα συνδυασμό υψηλής συναισθηματικής εξάντλησης, υψηλών επιπέδων αποπροσωποποίησης και αίσθησης χαμηλών επιτευγμάτων. Η παρούσα έρευνα έχει ως αντικειμενικό σκοπό να αξιολογήσει το βαθμό της επαγγελματικής εξουθένωσης των Ελλήνων αιματολόγων, τόσο στο δημόσιο όσο και στον ιδιωτικό τομέα, κατά τη περίοδο της Ελληνικής δημοσιονομικής λιτότητας λαμβάνοντας υπόψη δημογραφικά χαρακτηριστικά και στοιχεία που αφορούν τον τύπο εργασίας.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Ως εργαλείο της έρευνας χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο Maslach Burnout Inventory (MBI), το οποίο μοιράστηκε σε 197 αιματολόγους. Το τελικό δείγμα αποτέλεσαν 166 αιματολόγοι (ποσοστό ανταπόκρισης 84,2%). Υπολογίστηκε ο συντελεστής Cronbach's alpha για τον έλεγχο αξιοπιστίας και εσωτερικής συνοχής του ερωτηματολογίου, πραγματοποιήθηκαν διμεταβλητές συσχετίσεις μεταξύ των τριών προσδιοριστικών παραγόντων της επαγγελματικής εξουθένωσης αξιολογώντας το συντελεστή συσχέτισης Pearson's r και επιπλέον, για τις συγκρίσεις των βαθμολογιών, χρησιμοποιήθηκαν δοκιμασίες της επαγωγικής παραμετρικής στατιστικής t-test για ανεξάρτητα δείγματα και one-way ANOVA.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Το 13,3% των αιματολόγων εμφανίζει επαγγελματική εξουθένωση, το 50,6% υψηλή συναισθηματική εξάντληση, το 28,9% υψηλή αποπροσωποποίηση και το 34,3% χαμηλά προσωπικά επιτεύγματα. Δεν παρουσιάζεται στατιστικά σημαντική διαφορά των τριών υποπαραγόντων του φαινομένου ανάμεσα στο φύλο, στο επίπεδο εκπαίδευσης και στο τύπο εργασίας, ενώ αντιθέτως φαίνεται πως οι έγγαμοι παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικά λιγότερη συναισθηματική εξάντληση συγκριτικά με τους άγαμους και διαζευγμένους. Οι αιματολόγοι με μηνιαίο μικτό εισόδημα άνω των 2500 ευρώ αναφέρουν υψηλότερη μέση τιμή των προσωπικών τους επιτευγμάτων σε αντίθεση με αυτούς των οποίων το εισόδημα έχει μειωθεί τη τελευταία τριετία, οι οποίοι παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα συναισθηματικής εξάντλησης, αποπροσωποποίησης και λιγότερα προσωπικά επιτεύγματα. Επιπλέον, παρατηρείται ότι τα προσωπικά επιτεύγματα αυξάνουν όσο αυξάνει η ηλικία και τα έτη προϋπηρεσίας, ενώ αντιθέτως η αποπροσωποποίηση έχει αντιστρόφως ανάλογη σχέση με τα έτη προϋπηρεσίας. Τέλος, διαπιστώθηκε ότι δεν υπάρχει σχέση στατιστικής σημαντικότητας μεταξύ του φύλου, της ηλικίας, του επιπέδου εκπαίδευσης, του τύπου εργασίας, της οικογενειακής κατάστασης, των ετών προϋπηρεσίας, του μηνιαίου εισοδήματος και της μεταβολής του εισοδήματος την τελευταία τριετία με την πρόκληση ή μη του συνδρόμου της επαγγελματικής εξουθένωσης, συνολικά.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η παρούσα έρευνα τεκμηριώνει πως ο επιπολασμός της επαγγελματικής εξουθένωσης δεν είναι ιδιαίτερα υψηλός ανάμεσα στους Έλληνες αιματολόγους, οι οποίοι πιθανόν δεν αποτελούν μια ιδιαίτερα ευπαθή επαγγελματική ομάδα, παρόλα αυτά δεν μπορεί να κριθεί και ως αμελητέος. Παράλληλα, η μείωση του εισοδήματος των αιματολόγων κατά τη διάρκεια της οικονομικής κρίσης αποτελεί μια σημαντική προσδιοριστική μεταβλητή της συναισθηματικής εξάντλησης, της αποπροσωποποίησης και των αντιληπτών επιτευγμάτων, τα οποία ομοίως επηρεάζονται και από την προϋπηρεσία. Η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να εστιάσει στη διερεύνηση των διαφοροποιήσεων που υφίστανται μεταξύ αιματολόγων και άλλων επαγγελματικών ομάδων της υγείας αναφορικά με τα επίπεδα και τους παράγοντες της επαγγελματικής εξουθένωσης, λαμβάνοντας υπόψη περαιτέρω ζητήματα που σχετίζονται με την εργασιακή ζωή, όπως η απόδοση, η ικανοποίηση και η επαγγελματική λειτουργικότητα.

86 ΠΑΡΟΞΥΝΤΙΚΗ ΝΥΚΤΕΡΙΝΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΥΡΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Ε. Μπουρονίκου¹, Φ. Πανίτσας¹, Γ. Στεφανή¹, Θ. Τέστα¹, Γ. Ξανθοπουλίδης², Α. Γκουτζουβελίδης², Γ. Βασιλόπουλος¹

¹Πανεπιστημιακή Αιματολογική Κλινική, ΠΓΝΛ, Λάρισα, ²Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Γενικό Νοσοκομείο Ξάνθης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία (Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH) είναι μία μη κακοήθης, επίκτητη, κλωνική νόσος του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου που χαρακτηρίζεται από ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση του συμπληρώματος και οδηγεί σε ενδαγγειακή αιμόλυση και αναιμία. Είναι γνωστή η συσχέτιση της με την απλαστική αναιμία, αν και σπανιότερα, συνοδεύει και

άλλες παθήσεις, όπως τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ). Αναφέρουμε μία περίπτωση ασθενούς με ΜΔΣ, ο οποίος εμφάνισε PNH μετά από χορήγηση αζακυτιδίνης.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ: Άνδρας 68 ετών, με ιστορικό ανευρύσματος κοιλιακής αορτής με ενδοαυλικό μόσχευμα, παραπέμπεται στο αιματολογικό ιατρείο λόγω αναιμίας και ουδετεροπενίας. Τέθηκε η διάγνωση του ΜΔΣ με τριγραμμική δυσπλασία, χαμηλού κινδύνου κατά IPSS (score 0) και IPSS-R (score 1.8) Παρέμεινε χωρίς θεραπεία, υπό παρακολούθηση, επί 15 μήνες και ακολούθως, λόγω επιδείνωσης της αναιμίας και ανάγκης μεταγγίσεων (2 ΜΣΕ ανά μήνα), του χορηγήθηκε θεραπεία με ερυθροποιητίνη, στην οποία δεν ανταποκρίθηκε. Εμφάνισε εξέλιξη νόσου με αύξηση του ποσοστού των βλαστών, επιδείνωση της ουδετεροπενίας και θρομβοπενία. Σταδιοποίηση: intermediate 2 κατά IPSS (score 2) high κατά IPSS-R (score 5.5) Στον ασθενή χορηγήθηκε 5-azacytidine, 100mg/m² ημερησίως x 7 ημέρες, ανά μήνα. Μετά από 2 κύκλους θεραπείας, εμφάνισε αιφνίδια οξεία πτώση του αιματοκρίτη με αυξημένους δείκτες αιμόλυσης (LDH 1901U/l, έμμεση χολερυθρίνη 2mg/dl, άμεση και έμμεση Coombs αρνητική), αιμοσφαιρινουρία, διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας (κρεατινίνη 1.6mg/dl) και επιδείνωση της θρομβοπενίας. Στην κυτταρομετρία ροής, ανιχνεύθηκαν κλώνοι με έλλειψη της GPI στο περιφερικό αίμα, με απουσία CD59 στο 12.9% των ερυθρών αιμοσφαιρίων, απουσία FLAER και CD24 στο 94.8% των κοκκιοκυττάρων και απουσία FLAER και CD14 στο 91.2% των μονοκυττάρων. Τέθηκε η διάγνωση PNH. Σταδιακά, επήλθε αποκατάσταση της αιματολογικής του εικόνας στα προ του αιμολυτικού επεισοδίου επίπεδα και ομαλοποίηση της νεφρικής λειτουργίας.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ: Η PNH οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου PIG-A και συνοδό μείωση της παρουσίας των σχετιζόμενων με την GPI άγκυρα, ρυθμιστικών του συμπληρώματος πρωτεϊνών CD55 και CD59 στην κυτταρική μεμβράνη. Πολλές μελέτες έχουν αναδείξει κλώνους PNH στα ΜΔΣ (5-8% των ασθενών) που συνήθως βρίσκονται σε χαμηλά ποσοστά εκπροσώπησης στο αίμα (<15%) και χωρίς κλινική σημασία. Η συχνότητα στις διαφορετικές κατηγορίες ασθενών, καθώς και η προγνωστική σημασία, έχει αναφερθεί σε λίγες μόνο μελέτες, με αντιφατικά συμπεράσματα ενώ δεν έχει δειχθεί ότι σχετίζονται με την εξέλιξη σε ΟΜΛ. Στο περιστατικό που παρουσιάζουμε, υπάρχει σημαντικής κλινικής βαρύτητας ανάδυση του PNH κλώνου μετά από θεραπεία με υπομεθυλιωτικό παράγοντα, κάτι για το οποίο δεν υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία. Είναι προφανές πως τίθεται το ερώτημα των περαιτέρω θεραπευτικών χειρισμών που μάλλον θα προσαρμοστούν στον προεξάρχοντα φαινότυπο (δυσ-αιμοποίηση vs αιμόλυση).

ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ – ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

87 ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΟΥ STEM CELL FACTOR ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΥΠΟ ΤΗΝ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΔΙΑΚΡΙΤΩΝ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΜΙΚΡΟΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ

Γ. Γαβριηλίδης¹, Σ. Ντούφα², Ν. Παπακωνσταντίνου², Κ. Κώττα², Ε. Χαρτομασιδίου², Ν. Σταυρογιάννη³, Α. Αναγνωστόπουλος³, Ε. Παπαδάκη⁴, Α.Σ. Τσιφτσόγλου¹, Κ. Σταματόπουλος²

¹Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, ²Ινστιτούτο Εφαρμοσμένων Βιοεπιστημών, Εθνικό Κέντρο Έρευνας και Τεχνολογικής Ανάπτυξης, Θεσσαλονίκη, ³Αιματολογική Κλινική και ΜΜΜΟ, ΓΝ «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη, ⁴Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης

Σε πρόσφατη μελέτη μας δείξαμε ότι τα νεοπλασματικά λεμφοκύτταρα της Χρόνιας Λεμφοκυτταρικής Λευχαιμίας (ΧΛΛ) εκφράζουν τη μεμβρανική ισομορφή της προ-φλεγμονώδους κυτταροκίνης Stem Cell Factor (mSCF). Επιπλέον αναφέραμε εντονότερη έκφραση του mSCF (i) στα ΧΛΛ λεμφοκύτταρα σε σύγκριση με Β λεμφοκύτταρα υγιών δοτών και (ii) σε ΧΛΛ κλώνους με αμετάλλακτους (Α-ΧΛΛ) έναντι μεταλλαγμένων (Μ-ΧΛΛ) Β κυτταρικών υποδοχέων. Στην παρούσα εργασία εστιάσαμε στην επίδραση του μικροπεριβάλλοντος στην έκφραση και λειτουργία του mSCF στα λευχαιμικά λεμφοκύτταρα. Αρχικά καλλιέργησαμε κύτταρα ΧΛΛ (n=16) χωρίς κανένα ερέθισμα επί 24 ώρες και στη συνέχεια μετρήσαμε με κυτταρομετρία ροής το ποσοστό των ζωντανών κυττάρων που εξέφραζαν mSCF. Κατά την έναρξη

της καλλιέργειας παρατηρήσαμε αυξημένα ποσοστά mSCF⁺ κυττάρων σε Α-ΧΛΛ (n=6) έναντι Μ-ΧΛΛ περιπτώσεων (n=10) (FD=1.5, p=0.08) τα οποία δε μεταβάλλονταν σημαντικά με το χρόνο. Στη συνέχεια, ενεργοποιήσαμε λευχαιμικά κύτταρα μέσω του υποδοχέα TLR9 με CpG και παρατηρήσαμε στατιστικά σημαντική αύξηση των mSCF⁺ κυττάρων στην Α-ΧΛΛ (n=8, FD: 1.5, p<0.05) ενώ, αντίθετα, στη Μ-ΧΛΛ δε σημειώθηκαν σημαντικές μεταβολές (n=5, FD=1.2, p: μη σημαντική). Διερευνώντας εάν οι αυξομειώσεις του mSCF συνοδεύονται από έκκριση SCF από τα κύτταρα της ΧΛΛ, πραγματοποιήσαμε ELISA και παρατηρήσαμε αυξημένη έκκριση διαλυτού SCF μόνο από τα διεγερμένα κύτταρα της Α-ΧΛΛ (FD=30, n=4, p<0.05). Εστιάζοντας στην Α-ΧΛΛ (n=8) πραγματοποιήσαμε διέγερση μέσω του TLR9 και του CD40 επί 72 ώρες ώστε να επαγάγουμε πολλαπλασιασμό των λευχαιμικών κυττάρων. Παρατηρήσαμε παράλληλη αύξηση του ποσοστού των πολλαπλασιαζόμενων (Ki-67⁺) κυττάρων (FD=8, p<0.01) και των mSCF⁺ κυττάρων (FD=3.7, p<0.01): στην πλειονότητά τους (85%), τα Ki67⁺ κύτταρα συνέκφραζαν και mSCF.

Η συγκαλλιέργεια ΧΛΛ κυττάρων (n=11) με μεσεγχυματικά κύτταρα μυελικής προέλευσης, τα οποία ασκούν αντι-αποπτωτική δράση στα κύτταρα της ΧΛΛ, οδήγησε σε σημαντική μείωση των mSCF⁺ κυττάρων έπειτα από 24 ώρες (FD=2.2, p<0.001). Δεδομένου ότι το στρώμα ασκεί αντι-αποπτωτική δράση εν μέρει μέσω παροχής αντι-οξειδωτικών μορίων, μετρήσαμε τη μεταβολή της μιτοχονδριακής μάζας, ως δείκτη οξειδωτικού stress, καθώς και τα επίπεδα του SCF, ο οποίος επάγεται από οξειδωτικό stress, σε ΧΛΛ κύτταρα που συγκαλλιεργήθηκαν με μεσεγχυματικά κύτταρα επί 24 και 72 ώρες. Μετά τη συγκαλλιέργεια παρατηρήθηκε αυξημένη βιωσιμότητα των ΧΛΛ κυττάρων (24 ώρες: FD=1.6, n=9 και 72 ώρες: FD=1.9, n=6, p<0.05) που συνοδεύτηκε από στατιστικά σημαντική μείωση της μιτοχονδριακής μάζας και του SCF, με ισχυρή συσχέτιση της μιτοχονδριακής μάζας με τα επίπεδα του SCF (n=6, r=0.73, p<0.01). Για ακριβέστερη *in vitro* προσομοίωση του μυελικού μικροπεριβάλλοντος, στη συγκαλλιέργεια προσθέσαμε τους διεγέρτες CpG/CD40L και εντοπίσαμε αύξηση των mSCF⁺ κυττάρων μόνο μετά παρατεταμένη διέγερση (72 ωρών | n=6, FD=3.2, p<0.05).

Συμπερασματικά, ο SCF αναδεικνύεται ως σημαντικός ρυθμιστής στις αλληλεπιδράσεις των ΧΛΛ κυττάρων με το μικροπεριβάλλον, καθώς επάγεται σε συνθήκες που προάγουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, ενώ καταστέλλεται σε συνθήκες που προστατεύουν τα λευχαιμικά λεμφοκύτταρα από απόπτωση.

88 ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΑ, ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΕ 3 ΜΟΝΑΔΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ Β-ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΓΕΝΗ ΛΕΥΧΑΜΙΑ (Β-ΧΛΛ) ΚΑΙ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ BURKITT: ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΟ ΓΕΓΟΝΟΣ Ή ΜΕΤΑΤΡΟΠΗ;

Χ.Ε. Χατζηδημητρίου¹, Ι. Ασημακόπουλος¹, Μ. Ρουμελιώτη², Δ. Πουλουδή³, Α. Λιακέα³, Μ. Μπελιά¹, Μ. Ευσταθοπούλου¹, Θ. Γιάννικος¹, Φ. Τριανταφύλλου¹, Μ. Αραπάκη¹, Η. Κωνσταντίνου¹, Γ. Δρύλλης¹, Β. Κομνηνάκα¹, Μ.Π. Σιακαντάρη¹, Μ.Ν. Δημοπούλου¹, Π. Τσαφταρίδης¹, Μ.Κ. Αγγελούπουλου¹, Ε. Πλατά¹, Π. Παναγιωτίδης², Π. Κορκολοπούλου³, Κ. Κωνσταντόπουλος¹, Θ.Π. Βασιλακόπουλος¹

¹Αιματολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Γενικό Λαϊκό Νοσοκομείο, ²Ερευνητικό Αιματολογικό Εργαστήριο της Α' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής ΕΚΠΑ, ³Α' Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής ΕΚΠΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ / ΣΚΟΠΟΣ: Το σύνδρομο Richter αναφέρεται στη μετατροπή της Β-ΧΛΛ σε διάχυτο λέμφωμα από Β- μεγάλα κύτταρα (DLBCL) ή σε λέμφωμα Hodgkin (HL). Μία μόνο περίπτωση μετατροπής σε "small non-cleaved cell lymphoma" φέρον μετάθεση t(8;22) αλλά CD10-αρνητικό έχει περιγραφεί το 1991 (Litz et al, Leukemia, 1991;5:972-8). Αναφέρουμε 3 μοναδικές περιπτώσεις Β-ΧΛΛ με «Richter μετατροπή» σε λέμφωμα Burkitt και προσπαθούμε να διερευνήσουμε την κλινική τους σχέση.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Περίπτωση 1: Ασθενής 65 ετών με Β-ΧΛΛ από 12ετίας τελούσε υπό παρακαλούθησιν όταν ανέπτυξε προοδευτικά επιδεινούμενη λεμφοκυττάτωση και ογκώδη λεμφαδενοπάθεια πυέλου. Έλαβε διαδοχικά rituximab-chlorambucilx3, FCRx1, R-CHOPx3 και ibrutinib λόγω αποτυχίας θεραπείας/προόδου νόσου. Η βιοψία πυελικής μάζας ανέδειξε τυπικό λέμφωμα Burkitt. Η νόσος δεν ανταποκρίθηκε στη χημειοθεραπεία με GMALL και DHAP, ενώ ελέγχθηκε παροδικά με περιοχική ακτινοθεραπεία.

Περίπτωση 2: Ασθενής 76 ετών με Β-ΧΛΛ σε “watch and wait” από 8ετίας παρουσιάσθηκε με ταχέως αναπτυσσόμενη δεξιά μασχαλιαία λεμφαδενοπάθεια. Η βιοψία λεμφαδένος ανέδειξε τυπικό λέμφωμα Burkitt. Ο ασθενής δε σταδιοποιήθηκε πλήρως λόγω ραγδαίας επιδείνωσης της κλινικής του εικόνας και θανάτου.

Περίπτωση 3: Ασθενής 81 ετών εμφανίσθηκε με οξεία ραχιαλγία, λευκοκυττάρωση-λεμφοκυττάρωση, επιδεινούμενη σοβαρή θρομβοπενία, ταχέως αυξανόμενη LDH και φερριτίνη ορού, χωρίς λεμφαδενοπάθεια ή οργανομεγαλία. Η μορφολογική και ανοσοφαινοτυπική μελέτη του αίματος ήταν διαγνωστικές Β-ΧΛΛ με ένα μικρό πληθυσμό (1%) συμβατό με επιθετικό Β-λέμφωμα. Η μορφολογική και ανοσοφαινοτυπική μελέτη του μυελού των οστών ανέδειξε δύο διακριτούς πληθυσμούς: έναν συμβατό με Β-ΧΛΛ και έναν με λέμφωμα Burkitt. Ο ασθενής ευρίσκεται σε πλήρη ύφεση υπό R-CHOP.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Περίπτωση 1: Η μορφολογική εξέταση της πτυελικής μάζας ήταν τυπική λεμφώματος Burkitt με τα εξής ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά: CD20+, CD79a+, CD10+, bcl6+, c-myc+(80%), ki-67 100%. Αναδιατάξεις του MYC αναδείχθηκαν με FISH. Η μοριακή ανάλυση των κλώνων της Β-ΧΛΛ (μυελός) και του λεμφώματος Burkitt (λεμφαδένος) ανέδειξε δύο διακριτούς κλώνους με χρήση διαφορετικών VH γονιδίων.

Περίπτωση 2: Η βιοψία λεμφαδένος ανέδειξε τυπικό λέμφωμα Burkitt CD20+, CD79a+, CD10+, bcl6+, ki67>95%, CD5-, CD23-, bcl2-. Αναδιατάξεις του MYC αναδείχθηκαν με FISH. Σε ταυτόχρονη βιοψία μυελού αναδείχθηκε 10-12% οζώδης διήθηση από Β-ΧΛΛ. Η γενετική ανάλυση ευρίσκεται υπό εξέλιξη.

Περίπτωση 3: Το μυελόγραμμα ήταν τυπικό λεμφώματος Burkitt με προεξάρχοντα πληθυσμό μεσαίου μεγέθους ώρων κυττάρων με βασεόφιλο πρωτόπλασμα και κενοτόπια. Ο ανοσοφαινότυπος ανέδειξε δύο παθολογικούς πληθυσμούς με έκφραση λ ελαφρών αλύσεων: 1) 50% τυπικά λεμφοκύτταρα Β-ΧΛΛ: CD5+, CD23+, CD43+, CD200+, CD20+(weak), CD79a+(weak); 2) 45% λεμφοκύτταρα συμβατά με λέμφωμα Burkitt: CD10+, CD38+, λ+ (moderately), CD20+, CD79a+. Η ανάλυση FISH του μυελού ανέδειξε αναδιατάξεις του MYC αλλά όχι του BCL2 γονιδίου, ενώ ο καρυότυπος μυελού ήταν: 47,XY,+7,t(8;14)(q24;q32)[18]/47,idem,+1,der(1;15)(q10;q10)[2]. Η οστεομυελική βιοψία ανέδειξε διήθηση από μικρού και μεσαίου μεγέθους Β-κύτταρα με έκφραση CD5+, CD23+, bcl2+, CD10+, αλλά παρέμεινε ασαφές αν τα Β- κύτταρα της υψηλής κακοηθείας συνιστώσας ή τα κύτταρα της Β-ΧΛΛ εξέφραζαν bcl2. Επομένως, η διάγνωση ήταν λέμφωμα Burkitt ή Burkitt-like υψηλής κακοηθείας Β-λέμφωμα μη καθορισμένο (HG-BCL-NOS) με MYC αλλά όχι BCL2 αναδιατάξεις. Η γενετική ανάλυση υποδεικνύει δύο διαφορετικούς κλώνους, αλλά τα τελικά αποτελέσματα εκκρεμούν.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Καταδεικνύουμε σαφώς και για πρώτη φορά ότι, εκτός από DLBCL και HL, η Β-ΧΛΛ μπορεί να επιπλακεί και με άλλες μορφές επιθετικού λεμφώματος, όπως το λέμφωμα Burkitt. Τουλάχιστον σε κάποιες περιπτώσεις οι δύο κλώνοι φαίνεται να είναι διαφορετικοί, όπως άλλωστε συμβαίνει σε ικανό ποσοστό ασθενών με σύνδρομο Richter.

89 ΔΟΣΗ IBRUTINIB ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΛΛ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ. Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ

Β. Παρδάλης¹, Μ. Δήμου¹, Θ. Ηλιάκης¹, Δ. Μαλτέζας¹, Α. Μπιτσάνη¹, Θ. Βασιλακόπουλος², Μ. Αγγελολοπούλου², Π. Παπαϊωάννου¹, Α. Κουδούνα¹, Σ. Καλύβα¹, Μ.-Χ. Κυρτσώνη¹, Π. Παναγιωτίδης¹

¹Αιματολογικό Τμήμα Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής, ΓΝΑ Λαϊκό, ²Αιματολογική Κλινική, ΓΝΑ Λαϊκό

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Είναι γνωστό πως το ibrutinib σχετίζεται με πιθανή πτώση του αριθμού των αιμοπεταλίων μετά την έναρξη χορήγησής του καθώς και με διαταραχές στην προσκόλληση και στη συγκόλληση τους, που συνδέονται με αιμορραγική διάθεση. Επομένως, με δεδομένο πως ένα μέρος ασθενών με ΧΛΛ όταν αρχίζει θεραπεία με ibrutinib εμφανίζει θρομβοπενία (PLT<100.000/μL), ανακύπτει το ερώτημα αν η έναρξη θεραπείας με μειωμένη δόση ibrutinib είναι ασφαλέστερη της συνιστώμενης δοσολογίας.

ΣΚΟΠΟΣ: Η ανάλυση των δεδομένων των ασθενών με ΧΛΛ και θρομβοπενία που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ibrutinib στο κέντρο μας και η συχνότητα εμφάνισης αιμορραγικών επιπλοκών.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ-ΜΕΘΟΔΟΙ: Στη χρονική περίοδο μεταξύ 8/2014 και 6/2018, 13 ασθενείς με διάμεση ηλικία τα 71 έτη που έπασχαν από ΧΛΛ και θρομβοπενία ξεκίνησαν αγωγή με ibrutinib. Από αυτούς οι 10

(77%) ξεκίνησαν με τη συνιστώμενη δόση των 420mg/d, ενώ 3 (23%) ξεκίνησαν με μειωμένη δόση 140mg/d λόγω θρομβοπενίας και προσωπικής επιλογής του θεράποντα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από τους 10 ασθενείς που ξεκίνησαν με δόση 420mg, τρεις (30%) εμφάνισαν αιμορραγικό σύμβαμα (2 εκχυμώσεις, 1 ουλορραγία). Η δόση μειώθηκε και στους 3. Ένας εξ αυτών εμφάνισε περαιτέρω πτώση αιμοπεταλίων, ώστε να χρειαστεί νέα μείωση δόσης, την οποία λαμβάνει ως σήμερα (Πίνακας 1). Επιπλέον, στην παραπάνω ομάδα, τρεις ασθενείς παρουσίασαν πτώση αριθμού αιμοπεταλίων χωρίς αιμορραγικά συμπτώματα. Σε 2 από αυτούς η θεραπεία συνεχίστηκε κανονικά, ωστόσο, σε 1 απαιτήθηκε μόνιμη διακοπή του φαρμάκου λόγω θρομβοπενίας grade 4 (PLTs<25.000/μL). Από τους 3 ασθενείς που ξεκίνησαν με μειωμένη δόση, οι 2 (67%) εμφάνισαν αιμορραγικό σύμβαμα (εκχυμώσεις) και σε 1 χρειάστηκε μόνιμη διακοπή του φαρμάκου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Από τη μελέτη καταγραφής στο τμήμα μας των θρομβοπενικών ασθενών με ΧΛΛ που ξεκίνησαν αγωγή με Ibrutinib υποδεικνύεται ότι η έναρξη αγωγής με μειωμένη δόση, δεν οδηγεί σε μείωση των αιμορραγικών επιπλοκών που συνδέονται με το φάρμακο. Παρά την παροδική εμφάνιση θρομβοπενίας σε ορισμένους ασθενείς, η έναρξη αγωγής με την ενδεικνυόμενη δόση προτιμάται, ώστε να υπάρξει το βέλτιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα για τους ασθενείς.

Πίνακας 1.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ	ΦΥΛΟ	ΗΛΙΚΙΑ	PLTs X10 ⁹ /μL ΣΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ	ΑΡΧΙΚΗ ΔΟΣΗ (mg)	ΑΙΜΟΡ. ΣΥΜΒΑΜΑ (είδος)	ΜΕΙΩΣΗ ΔΟΣΗΣ	ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΠΤΩΣΗ PLTs	ΔΙΑΚΟΠΗ ΛΟΓΩ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑΣ	ΤΕΛΙΚΗ ΔΟΣΗ (mg)
1	A	69	44	420	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	N/A
2	A	58	88	420	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	420
3	A	72	31	420	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	140
4	Θ	87	65	420	ΝΑΙ (ουλορραγία)	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	420
5	Θ	83	92	420	ΝΑΙ (εκχυμώσεις)	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	280
6	A	71	20	140	ΝΑΙ (ουλορραγία και εκχυμώσεις)	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	140
7	A	74	98	420	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	420
8	Θ	76	76	420	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	420
9	Θ	83	67	420	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	420
10	A	65	96	420	ΝΑΙ (εκχυμώσεις)	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	140
11	Θ	71	38	420	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	280
12	Θ	65	78	140	ΝΑΙ (εκχυμώσεις)	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	N/A
13	A	60	52	140	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	140

90 ΑΝΕΥΡΕΣΗ ΜΗ ΚΛΩΝΙΚΩΝ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΙΚΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΚΛΑΣΙΚΗ ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ (ΧΛΛ): ΝΕΑ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΚΛΗΣΗ;

A. Αθανασιάδου¹, Μ. Γκαϊτατζή¹, Γ. Παπαιωάννου¹, Μ. Ισκάς¹, Α. Ξωχέλλη², Ο. Αστερίου¹, Ζ. Λαζάρου¹, Ν. Σταυρογιάννη¹, Α. Χατζηδημητρίου², Α. Αναγνωστόπουλος¹

¹Αιματολογική Κλινική και ΜΜΜΟ Νοσοκομείο Γ. Παπανικολάου, Θεσσαλονίκη, ²Εθνικό Κέντρο Έρευνας και Τεχνολογικής Ανάπτυξης, Θεσσαλονίκη

Οι χρωμοσωματικές ανωμαλίες σε ασθενείς με ΧΛΛ καθορίζουν την πρόγνωση της νόσου. Η σημασία της ανεύρεσης μη κλωνικών χρωμοσωματικών ανωμαλιών, single cell abnormalities (sc abs), δεν έχει διευκρινιστεί ενώ δεν είναι γνωστή η συχνότητα και το είδος αυτών των ανωμαλιών. Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθεί η παρουσία και η σημασία των sc abs σε ασθενείς με ΧΛΛ. Μελετήθηκαν 725 δείγματα με κλασική κυτταρογενετική μελέτη. Κάθε δείγμα υποβλήθηκε σε δύο διαφορετικές καλλιέργειες: 1. προσθήκη CpG-oligonucleotide DSP30 και IL2 (CpG/IL2) 2. ΡΗΑ και IL2. Διενεργήθηκαν 1450 καλλιέργειες. Τα 284/725 (39%) δείγματα έφεραν sc abs. Μια sc ab βρέθηκε σε 141 δείγματα, δύο σε 70, πάνω από δυο σε 73 (10%). Σε 219/284 δείγματα sc abs βρεθήκαν στις καλλιέργειες με ΡΗΑ/IL2 και σε 113/284 καλλιέργειες με CpG/IL2 (p<0.0001). Αναγνωρίστηκαν >2 sc abs σε 46 καλλιέργειες με ΡΗΑ/IL2 και σε 12 με CpG/IL2. Συνολικά ανιχνεύθηκαν 616 sc abs, 224 (36.3%) σε δείγματα με παθολογικό καρυότυπο και 392 (63.6%) σε δείγματα με φυσιολογικό καρυότυπο (p<0.00001). Οι 167/616

sc abs είχαν complex καρυότυπο. Οι 326/616 (52.9%) καρυότυποι είχαν μόνο δομικές ανωμαλίες, οι 125 (20.3%) μόνο αριθμητικές και οι 165 δομικές και αριθμητικές ανωμαλίες: όλα τα χρωμοσώματα συμμετείχαν στις sc ab. Οι 50 sc abs ήταν αποτέλεσμα εξέλιξης του παθολογικού κλώνου. Επειδή αναφέρεται ότι η καλλιέργεια με PHA/IL2 συσχετίζεται με εμφάνιση sc abs, μελετήσαμε αναλυτικά τα 73 δείγματα με >2 sc abs. Η κατανομή του αριθμού των sc ab ήταν ως εξής: 3 βρέθηκαν σε 34 δείγματα, 4 σε 10, 5 σε 11, 6 σε 9, 7 σε 3, 8 σε 1, 9 σε 3 και 12 σε 2. Τα 48/73 δείγματα είχαν φυσιολογικό καρυότυπο και τα 17/48 είχαν sc abs \geq 5. Τα 25/73 είχαν παθολογικό καρυότυπο και τα 12/25 είχαν sc abs \geq 5 ($p=0.29$). Σε 66/73 δείγματα, βρεθήκαν sc abs στις καλλιέργειες με PHA/IL2 και σε 43/73 στις καλλιέργειες με CrG/IL2. Μόνο 7 δείγματα έφεραν sc στις CrG/ IL2 καλλιέργειες, ενώ 30 έφεραν sc abs μόνο στις καλλιέργειες με PHA/ IL2. Στα 59/73 δείγματα υπήρχαν κλινικά στοιχεία. Ο χρόνος από τη διάγνωση μέχρι την κυτταρογενετική μελέτη ήταν 0-174 μήνες (median 44). Τα 31 δείγματα ανήκαν σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία, οι 13 παρουσίασαν εξέλιξη της νόσου και έλαβαν θεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος από την ανίχνευση των sc abs έως την εξέλιξη ήταν 1,7 μήνες (0-71). Έξι από τους 13 ασθενείς απεβίωσαν. Συμπερασματικά, sc abs ανιχνεύονται συχνά σε ασθενείς με ΧΛΛ ανεξάρτητα από τη λήψη της θεραπείας και πιθανόν υποδηλώνουν γενωμική ετερογένεια και αστάθεια των νεοπλασματικών κυττάρων της νόσου. Οι χρωμοσωματικές ανωμαλίες κατανέμονται σε όλα τα χρωμοσώματα και πιο συχνές είναι οι δομικές ανωμαλίες. Ο συνδυασμός δύο τύπων καλλιέργειών συμβάλει στην ολοκληρωμένη γενετική μελέτη της ΧΛΛ με την αποκάλυψη των sc abs που φαίνεται να ανιχνεύονται συχνότερα στις καλλιέργειες με PHA/IL2. Η σημασία των sc abs πρέπει να μελετηθεί σε μεγαλύτερες ομάδες ασθενών ώστε να είναι δυνατή η εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

91 ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΣΕΙΡΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΙΚΗ CRISPR ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΩΝ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ *NFKBIE* ΣΤΗΝ ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Γ. Τσιόλας, Σ. Μιχαηλίδου, Κ. Πασέντσης, Α. Αργυρίου, Κ. Σταματόπουλος, Α.Μ. Μακρής
Ινστιτούτο Εφαρμοσμένων Βιοεπιστημών, ΕΚΕΤΑ, Θεσσαλονίκη

Πρόσφατες μελέτες σε ασθενείς με Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (ΧΛΛ) αποκάλυψαν μεταλλάξεις στο γονίδιο *NFKBIE* που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη IκΒε. Η συγκεκριμένη πρωτεΐνη ανήκει στην οικογένεια IκΒ και αναστέλλει το μονοπάτι NF-κΒ, διακόπτοντας τη μετανάστευση των πρωτεϊνών NF-κΒ2 και p65 στον πυρήνα των κυττάρων. Μεταλλάξεις στο ίδιο γονίδιο έχουν ανιχνευθεί και σε άλλες αιματολογικές κακοήθειες π.χ. λέμφωμα Hodgkin, διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β λεμφοκύτταρα και πρωτοπαθές λέμφωμα του μεσοθωρακίου και συσχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση. Οι έρευνες στη ΧΛΛ αναφέρουν ως συχνότερες τροποποιήσεις τις διαγραφές 4 νουκλεοτιδίων με επακόλουθη αλλαγή του αναγνωστικού πλαισίου. Για την περαιτέρω διερεύνηση της λειτουργίας του γονιδίου αλλά και του ρόλου των μεταλλάξεων, χρησιμοποιήσαμε τη μεθοδολογία CRISPR/Cas9 με σκοπό την τροποποίηση της κωδικής περιοχής του γονιδίου *NFKBIE* στις ΧΛΛ κυτταρικές σειρές MEC1 και PCL12. Χρησιμοποιήθηκαν δύο sgRNAs τα οποία στοχεύουν περιοχές του πρώτου εξωνίου του γονιδίου. Το πρώτο στοχεύει στο μέσο του εξωνίου με σκοπό τη δημιουργία μεταλλάξεων με αλλαγή του αναγνωστικού πλαισίου και δημιουργία πρώιμων κωδικονίων τερματισμού ενώ το δεύτερο στην περιοχή όπου εντοπίζονται οι μεταλλάξεις στους ασθενείς, με σκοπό την απομίμηση του αντίστοιχου γονοτύπου. Ακολούθησε επιλογή των μετασχηματισμένων κυττάρων και απομόνωση κλωνικών υποπληθυσμών. Για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της τεχνολογίας CRISPR/Cas9, πραγματοποιήθηκε απομόνωση γενωμικού DNA, PCR ενίσχυση της περιοχής ενδιαφέροντος, προετοιμασία βιβλιοθηκών και αλληλούχησή τους στο σύστημα MiSeq (Illumina). Παράλληλα, πραγματοποιήθηκε προετοιμασία βιβλιοθηκών από ολικό RNA που απομονώθηκε από τους επιλεγμένους πληθυσμούς για τη μελέτη της έκφρασης στις κυτταρικές σειρές – μοντέλα που προετοιμάστηκαν. Ακολούθησε επαλήθευση των νέων κυτταρικών σειρών – μοντέλων με αλληλούχηση των γονιδίων άγριου τύπου πριν την τροποποίηση, κυτταρομετρία ροής και έλεγχος μεταλλάξεων με την μεθοδολογία της High Resolution Melting (HRM). Η επαλήθευση διενεργήθηκε για τον αποκλεισμό πιθανών επιμολύνσεων μεταξύ των κυτταρικών σειρών και ανεύρεση προϋπαρχουσών μεταλλάξεων στο *NFKBIE*. Συνολικά δημιουργήθηκαν τρεις μεικτοί πληθυσμοί, οι οποίοι φέρουν 48.0% τροποποιημένες αλληλουχίες στην περιοχή του sgRNA1 MEC1, 98.1% για το sgRNA2 στην κυτταρική σειρά MEC1 και 99.8% στην κυτταρική σειρά PCL12 ενώ δεν μπόρεσε

να εγκαθιδρυθεί πληθυσμός για την κυτταρική σειρά PCL12 με το sgRNA1. Οι τροποποιήσεις που εντοπίζονται στην περιοχή του sgRNA1 είναι στο μεγαλύτερο ποσοστό διαγραφές με μεταβολή του μεταφραστικού πλαισίου. Στις περιπτώσεις του sgRNA2, εντοπίζεται κυρίως η εισαγωγή μιας βάσης αδενίνης (A) σε ποσοστό επί του συνόλου των τροποποιήσεων 22.6% και 95.0% για την κυτταρική σειρά MEC1 και PCL12 αντίστοιχα, αλλαγή που συναντάται συχνά και σε ασθενείς με μεταλλάξεις στο συγκεκριμένο γονίδιο. Αξιοσημείωτη είναι η εμφάνιση της ίδιας μετάλλαξης, που δεν είναι συνήθης στην CRISPR, και στις δύο κυτταρικές σειρές που χρησιμοποιήθηκαν ως μοντέλα, εύρημα που ενισχύει την ιδέα του κέρδους λειτουργίας (gain of function) που μπορεί να προσδίδει η συγκεκριμένη τροποποίηση. Τα μεταγραφώματα από τις κυτταρικές σειρές και τα πατρικά κύτταρα έχουν αναγνωστεί σε τρεις ανεξάρτητες επαναλήψεις. Η μελέτη της επίπτωσης των τροποποιήσεων στο γονίδιο *NFKBIE* συνεχίζεται με την βιοπληροφορική ανάλυση των αποτελεσμάτων RNA-seq. Η προσέγγιση CRISPR προσφέρει το ιδιαίτερο πλεονέκτημα ότι εξαλείφει την ετερογένεια που παρατηρείται σε κυτταρικές σειρές, καθώς οι μεταλλάξεις του *NFKBIE* είναι σε ισογενές υπόβαθρο και οι αλλαγές συσχετίζονται άμεσα με την τροποποίηση του γονιδίου.

92 ΕΠΙΠΕΔΟ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ Β-ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΓΕΝΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ (Β-ΧΛΛ) ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΡΩΤΗ ΠΕΡΙΟΔΟ WATCH&WAIT

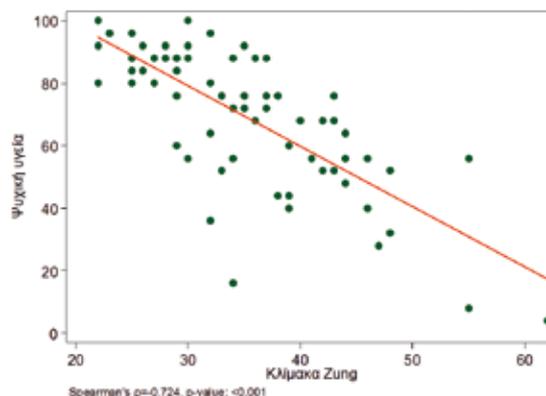
A. Γεωργίου², Γ. Γκαϊνάρου¹, Α. Μπιλάλης³, Μ Αραπάκη¹, Α. Παπαδόπουλος², Π. Τσαφταρίδης¹, Κ. Κωνσταντόπουλος¹, Μ. Αγγελουπούλου^{1*}, Θ. Βασιλακόπουλος^{1*}

**Ισότιμη συμμετοχή, ¹Πανεπιστημιακή Αιματολογική Κλινική, ΓΝΑ «Λαϊκό», ²Τμήμα Διοίκησης Μονάδων Υγείας, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο, ³Αιματολογικό Ιατρείο, Αθήνα*

ΣΚΟΠΟΣ: Η περιγραφή και καταγραφή της Σχετιζόμενης με την Υγεία Ποιότητας Ζωής (ΣΥΠΖ) ασθενών με Β-ΧΛΛ, οι οποίοι δε λαμβάνουν κυτταροτοξική θεραπεία, κατά την περίοδο αναμονής και παρακολούθησης της νόσου (watch and wait) και η συσχέτιση των αποτελεσμάτων με δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα και το επίπεδο κατάθλιψης. Ο όρος ΣΥΠΖ περιλαμβάνει την υποκειμενική εκτίμηση της σωματικής και ψυχικής λειτουργικής κατάστασης του ατόμου, την επίδραση της κατάστασης της υγείας του στην λειτουργικότητά του και τον πιθανό περιορισμό της λειτουργικότητας.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ-ΜΕΘΟΔΟΙ: Για την παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν ερωτηματολόγια αξιολόγησης της ΣΥΠΖ για το γενικό πληθυσμό (Επισκόπηση Υγείας SF-36), δηλαδή τυποποιημένα ερωτηματολόγια που πληρούν όλα τα κριτήρια αξιοπιστίας και εγκυρότητας, έχουν προσαρμοστεί γλωσσικά και πολιτισμικά και έχουν σταθμισθεί συνολικά στο γενικό πληθυσμό της χώρας. Το βασικό πλεονέκτημα του SF-36 ως εργαλείου μέτρησης της ΠΖ είναι η ταυτόχρονη μέτρηση του επιπέδου της σωματικής, πνευματικής και ψυχικής υγείας με βάση την συγκεντρωθείσα βαθμολογία. Επίσης χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα αυτοαξιολόγησης της κατάθλιψης κατά Zung (Zung Depression Rating Scale-ZDRS), η βαθμολογία της οποίας αποτυπώνει το επίπεδο κατάθλιψης. Η επιλογή των ασθενών ήταν τυχαία και τα ερωτηματολόγια διανεμήθηκαν και συμπληρώθηκαν στα πλαίσια των τακτικών επισκέψεων των ασθενών στα Εξωτερικά Ιατρεία της Πανεπιστημιακής Αιματολογικής Κλινικής του ΓΝΑ «Λαϊκό». Επρόκειτο για ασθενείς με Β-ΧΛΛ, οι οποίοι δεν ελάμβαναν και ουδέποτε είχαν λάβει κυτταροτοξική θεραπεία, αλλά ευρίσκονταν στην πρώτη περίοδο watch&wait. Για κάθε ασθενή αντλήθηκαν δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά στοιχεία από τον ιατρικό τους φάκελο μετά από συγκατάθεσή τους.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συμμετείχαν 66 ασθενείς διάμεσης ηλικίας 70 ετών (54.5% άνδρες). Το διάμεσο χρονικό διάστημα από τη διάγνωση της Β-ΧΛΛ ήταν 4 έτη. Το 84.8% των ασθενών ήταν σταδίου Binet A. Ποσοστό 63.7% των ασθενών είχε διογκωμένους λεμφαδένες, 18.2% είχε σπληνομεγαλία και 12% κληρονομικό ιστορικό Β-ΧΛΛ. Η διάμεσες τιμές και



το διατεταρτημοριακό εύρος (IQR) του απολύτου αριθμού λεμφοκυττάρων, της αιμοσφαιρίνης και των αιμοπεταλίων ήταν 18805k/μl (7140,48435), 13.3g/dl (12.4,14.4), 185k/μl (143,221) αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα της αυτοαξιολόγησης της κατάθλιψης ανέδειξαν παρουσία κατάθλιψης στο 4,5% των ασθενών. Η εκτίμηση του επιπέδου των επιμέρους διαστάσεων της ΣΥΠΖ ανέδειξε ήπια μείωση σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Η μεγαλύτερη ηλικία, οι γυναίκες, οι χαμηλές τιμές αιμοσφαιρίνης και αλβουμίνης σχετίζονται με χαμηλότερα επίπεδα στις κλίμακες της Ζωτικότητας (Spearman's $\rho=-0,323$, p-value:0,009, p-value:0,013, $\rho=0,382$, p-value:0,002, $\rho=0,298$, p-value:0,018 και $\rho=0,309$, p-value:0,014 αντίστοιχα) και της Ψυχικής Υγείας (Spearman's $\rho=-0,270$, p-value:0,030, p-value:0,021, $\rho=0,325$, p-value:0,009, και $\rho=0,309$, p-value:0,014). Με τις ίδιες κλίμακες φάνηκε έντονη συσχέτιση με την κατάθλιψη (Ζωτικότητα: $\rho=-0,650$, p-value:<0,001 και ΨΥ: $\rho=-0,724$, p-value:<0,001). Τα έτη που μεσολαβούν από τη διάγνωση και ο αριθμός λεμφοκυττάρων δε διαφοροποιούν το επίπεδο ΠΖ. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Διαπιστώνεται ότι η ΣΥΠΖ των ασθενών με Β-ΧΛΛ, οι οποίοι ευρίσκονται σε watch&wait χωρίς να έχουν ποτέ λάβει κυτταροτοξική θεραπεία, δε διαφέρει ιδιαίτερα από τον γενικό πληθυσμό. Εργαστηριακές, κλινικές και δημογραφικές παράμετροι επηρεάζουν επιμέρους κλίμακες-διαστάσεις της ΠΖ, κυρίως της Ζωτικότητας και της Ψυχικής Υγείας, οι οποίες σχετίζονται έντονα με την κατάθλιψη. Σε μια εποχή που το μέγιστο ποσοστό των ασθενών με Β-ΧΛΛ διαγιγνώσκονται τυχαία σε πρώιμο στάδιο και παρακολουθούνται για πιθανή εξέλιξη της νόσου για μεγάλο διάστημα χωρίς να λαμβάνουν θεραπεία, η διασφάλιση καλού επιπέδου Ποιότητας Ζωής αποκτά ιδιαίτερη σημασία.

93 ΤΕΤΡΑΕΤΗ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ IBRUTINIB ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΛΛ

Μ. Δήμου¹, Θ. Ηλιάκης¹, Δ. Μαλιέζας¹, Α. Μπιτσάνη¹, Β. Παρδάλης¹, Θ. Βασιλακόπουλος², Μ. Αγγελολοπούλου², Π. Παπαϊωάννου¹, Α. Κουδούνα¹, Σ. Καλύβα¹, Μ-Χ. Κυρτσώνη¹, Π. Παναγιωτίδης¹

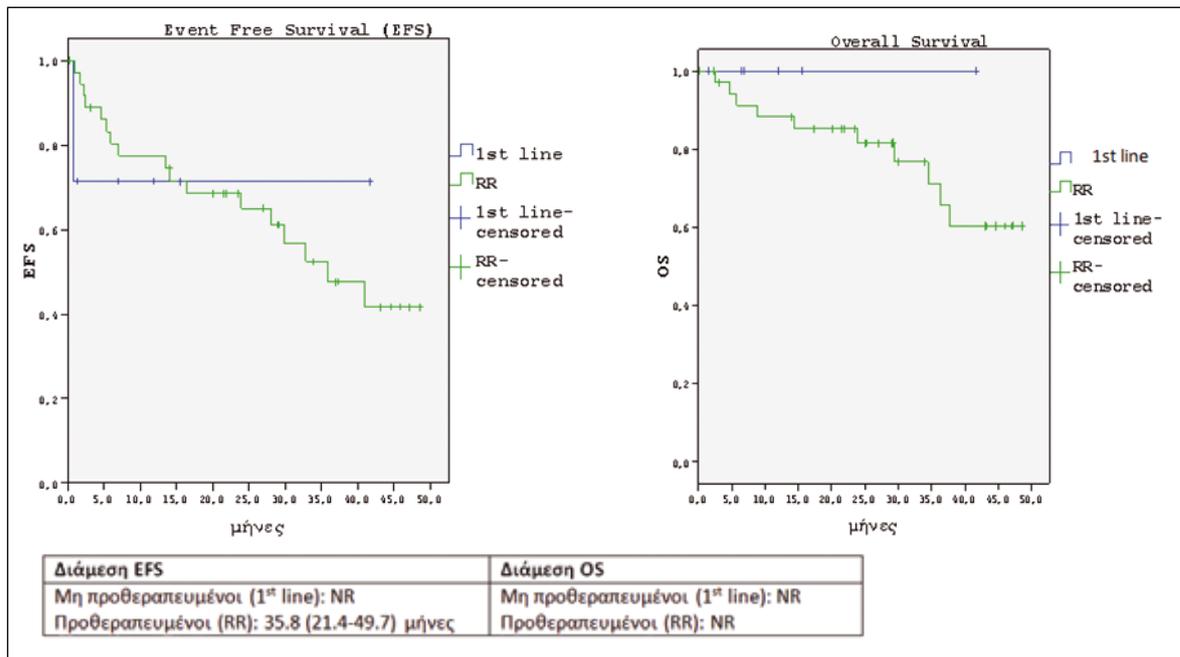
¹Αιματολογικό Τμήμα Α' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής, ΓΝΑ Λαϊκό, ²Αιματολογική Κλινική, ΓΝΑ Λαϊκό

Το Ibrutinib, ένας εκλεκτικός αναστολέας της κινάσης του Bruton, έχει δείξει εντυπωσιακή αποτελεσματικότητα και καλό προφίλ ασφάλειας ως θεραπεία 1^{ης} ή μετέπειτα γραμμής σε ασθενείς με ΧΛΛ. Εν τούτοις τα ανωτέρω δεδομένα προέρχονται κατά κύριο λόγο από κλινικές μελέτες (O'Brien S, et al. ASH 2016, Barr P, et al. Blood 2016 128:234, Montillo M, et al. Hematol Oncol, 7/2017)

ΣΚΟΠΟΣ: Η ανάλυση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του ibrutinib στην θεραπεία της ΧΛΛ στην καθημερινή κλινική πρακτική.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Σαράντα τέσσερις ασθενείς με ΧΛΛ έλαβαν θεραπεία με Ibrutinib στο κέντρο μας την χρονική περίοδο 8/2014-8/2018. Τα κλινικοεργαστηριακά των ασθενών αυτών πριν την έναρξη της θεραπείας παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από τους 44 ασθενείς με ΧΛΛ που έλαβαν ibrutinib στο κέντρο μας την 4ετία 8/2014-8/2018, 25(56.8%) ασθενείς συνεχίζουν να λαμβάνουν το φάρμακο, ενώ 19(43.2%) διέκοψαν τη θεραπεία για τους λόγους που παρουσιάζονται στον πίνακα 2. Ο διάμεσος χρόνος υπό θεραπεία ήταν 21.6 μήνες(0.2-48.5). Η επιβίωση χωρίς σύμβαμα(Event Free Survival-EFS: υποτροπή, διακοπή λόγω Ανεπιθύμητης Ενέργειας-ΑΕ, θάνατος) και η ολική επιβίωση (Overall Survival-OS) των ασθενών παρουσιάζονται στην εικόνα 1.



Από τους 44 ασθενείς, 38 εκτιμήθηκαν 6 μήνες μετά την έναρξη του ibrutinib βάσει των iwCLL 2008 κριτηρίων: 35 από αυτούς ανταποκρίθηκαν (92%-μόνο μερικές υφέσεις), 3 ασθενείς εμφάνισαν πρόοδο νόσου. Οι υπόλοιποι 6 δεν εκτιμήθηκαν, είτε λόγω πρώιμης διακοπής από ανεπιθύμητη ενέργεια, είτε διότι ξεκίνησαν πρόσφατα.

Δεκαπέντε ασθενείς(34.1%) εμφάνισαν ΑΕ βαθμού 3/4 που σχετίστηκαν με το φάρμακο(πίνακας 3). Σε 5(11.4%) μόνο απαιτήθηκε μόνιμη διακοπή του φαρμάκου. Οι υπόλοιποι ασθενείς συνέχισαν με τις δοσολογικές τροποποιήσεις βάσει SmPC.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα δεδομένα από τη χρήση του Ibrutinib σε ασθενείς με ΧΛΛ, στην καθημερινή κλινική πρακτική του κέντρου μας, επιβεβαιώνουν την εξαιρετική αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, ενώ τόσο τα ποσοστά των υποτροπών της ΧΛΛ όσο και της μετατροπής Richter κυμαίνονται στα επίπεδα που παρατηρήθηκαν στις εγκριτικές μελέτες. Τέλος, διακοπή του Ibrutinib λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών έγινε στο κέντρο μας σε 15.9% των περιπτώσεων, ποσοστό που δεν διαφοροποιείται από ανάλογα εγκριτικών κλινικών μελετών του φαρμάκου(12-21%).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά ασθενών πριν την έναρξη του Ibrutinib

Φύλο	28 άνδρες, 16 γυναίκες
Ηλικία(έτη)	67 (42-87)
Προηγούμενες Θεραπείες	5(11.4%) μη προθεραπευμένοι 39(88.6%) προθεραπευμένοι διάμεσος αριθμός γραμμών: 4(2-8)
Ανθεκτικότητα σε Φλουνταραμπίνη	7(15.9%)
IgVH status(N=15)	Mutated: 3(20%) Unmutated: 12(80%)
Del 17p/TP53 mut(N=43)	9(21%)
Σύνθετος καρυότυπος(N=11)	2(18%) (>5 χρωμοσωμικές βλάβες)

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Αίτια διακοπής του Ibrutinib σε N=19 ασθενείς

ΑΕ	7(15.9 %): 2 μη προθεραπευμένοι, 5 προθεραπευμένοι 2 απεβίωσαν από άλλη αιτία (πνιγμός στη θάλασσα, ανακοπή) 1 λόγω υποτροπιαζουσών λοιμώξεων του αναπνευστικού 1 λόγω grade 4 στοματικών ελκών 1 λόγω λοίμωξης από PJP και κοιλιακής μαρμαρυγής 1 λόγω εμμένουσας grade 3 τρανσαμινασαιμίας 1 λόγω εμμένουσας θρομβοπενίας grade 4
Υποτροπή της ΧΛΛ	5(11.4%)
Μετατροπή Richter	7(15.9%): 6 DLBCL-like Richter, 1 λέμφωμα Burkitt

Πίνακας 3. ΑΕ(αιματολογικές και μη) βαθμού 3/4, N=15(34.1%)	
Εκχυμώσεις	N=5(11.1%)
Διάρροιες	N=2(4.4%)
Λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού	N=2(4.4%)
Κολπική Μαρμαρυγή	N=2(4.4%)
Πλευριτική συλλογή	N=2(4.4%)
Αρτηριακή Υπέρταση	N=1(2.2%)
Στοματικά έλκη	N=1(2.2%)
Διαβητική κετοξέωση	N=1 (2.2%)
Τρανσαμινασαιμία	N=1(2.2%)
Θρομβοπενία	N=1(2.2%)

94 ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΜΗ-HODGKIN ΟΣΤΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ: ΜΙΑ ΕΙΔΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΟΝΤΟΤΗΤΑ ΜΕ ΕΠΙΘΕΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ – ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ 31 ΑΣΘΕΝΩΝ ΑΠΟ ΤΗ ΔΥΤΙΚΗ ΕΛΛΑΔΑ

A. Πατρινός¹, M. Μελαχροινού², Π. Πατιού¹, Π. Ζήκος³, Θ. Χατζηλυγερούδη, Π. Κατσαούνη¹, Ε. Βερίγου¹, Β. Λάζαρης¹, Α. Σαραντόπουλος¹, Β. Λαμπροπούλου³, Ε. Κουρέα², Β. Ζολώτα², Ε. Τζουβάρη¹, Ε. Φραγκοπανάγου, Μ. Τηνιακού¹, Α. Κουράκλη¹, Α. Συμεωνίδης¹

¹Αιματολογικό Τμήμα Παθολογικής κλινικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα, ²Τμήμα Παθολογικής Ανατομίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα, ³Αιματολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας», Πάτρα

ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Το πρωτοπαθές μη-Hodgkin λέμφωμα οστού (PB-NHL) είναι σπάνιο και αποτελεί περίπου το 3% του συνόλου των μη-Hodgkin λεμφωμάτων. Περιγράφονται όλοι οι ασθενείς με PB-NHL, που διαγνώστηκαν στη Δυτική Ελλάδα μεταξύ 1.1.1990 και 30.6.2018, προκειμένου να αναλυθούν τα κλινικά, ιστολογικά και προγνωστικά χαρακτηριστικά αυτού του λεμφώματος.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Μεταξύ συνολικά 1225 ασθενών με διάφορους τύπους NHL, που διαγνώστηκαν εντός της προαναφερόμενης περιόδου, 31 (2.5%) είχαν PB-NHL. Από αυτούς οι 20 ήταν άρρενες και οι 11 θήλειες ($\beta/\eta = 1.81$) με μέση ηλικία διάγνωσης 63 έτη (εύρος 20-85). Σε 21 (67.7%) η νόσος παρουσιάστηκε μόνο με τοπικά συμπτώματα, σε 3 (9.7%) μόνο με συστηματικά συμπτώματα, και στους υπόλοιπους 7 (22.6%), με τοπικά και συστηματικά συμπτώματα ταυτόχρονα. Τα προσβεβλημένα οστά ήταν θωρακικοί σπόνδυλοι (6 περιπτώσεις), λαγόνια και ιερό (5), οσφυϊκοί σπόνδυλοι (4), βραχιόνιο (4), κνήμη (3), μηριαίο (2), κλείδα (2), πλευρές (2), κρανίο, κάτω γνάθος και αστράγαλος (από 1). Θεραπεία έλαβαν 26 ασθενείς αλλά σε δύο ηλικιωμένους χορηγήθηκε μόνο ακτινοθεραπεία. Σε 24 ασθενείς εφαρμόστηκε θεραπευτικό σχήμα βασισμένο σε ανθρακυκλίνη και στους 13 ακολούθησε συμπληρωματικά τοπική ακτινοθεραπεία. Για 5 ασθενείς δεν υπήρχαν πληροφορίες θεραπείας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Ο κύριος ιστολογικός τύπος ήταν διάχυτο από μεγάλα Β-κύτταρα μη περαιτέρω ταυτοποίησιμο (DLBCL-NOS: 19), και ακολουθούσαν ανοσοβλαστικό (4), Ki-1+ αναπλαστικό (2), μικρολεμφοκυτταρικό (2), λέμφωμα μανδύα (2), διάχυτο από μικρά κύτταρα με εντομή, κεντροκυτταρικό (1) και πολύμορφο ανοσοκύττωμα (1). Β-κυτταρικός φαινότυπος διαπιστώθηκε σε 30 περιπτώσεις και μη-B/μη-T- σε 1. Τα λεμφοειδή κύτταρα χαρακτηρίστηκαν CD20+ (27/27 περιπτώσεις), CD45RO+ (25/26), CD79a+ (19/20), CD23+ (7/17), CD10+ σε χαμηλή αναλογία και/ή ένταση (9/24), CD30+ (5/30), LMP1- (18/18), κυκλίνηD1- (16/18), bcl-6+ (11/14), και bcl-2+ (12/17). Μεταξύ 24 ασθενών που διερευνήθηκαν ένας ήταν HBsAg(+), ένας anti-HCV(+) και ένας HIV(+). Το στάδιο νόσου κατά τη διάγνωση ήταν πρώιμο (I-II) σε 12 ασθενείς και προχωρημένο (III-IV) σε 19 (61.3%), ενώ Β συμπτώματα εκδηλώθηκαν σε 10 (32.2%). Επτά ασθενείς (22.6%) είχαν μια επιπλέον προσβεβλημένη εξωλεμφαδενική εστία (μυελός των οστών σε 6) και 5 (16.1%) είχαν >1 τέτοια εστία. Το σπινθηρογράφημα οστών με ⁹⁹Tc ήταν θετικό και στις 15 περιπτώσεις και το PET/CT και στις 5 που διενεργήθηκαν. Αναιμία είχαν 11 ασθενείς (35.5%), λευκοκυττάρωση-ουδετεροφιλία 5 και θρομβοκυττάρωση 5. Αυξημένη LDH ορού βρέθηκε σε 20/30 ασθενείς (66.7%), CRP σε 19/30 (63.3%), β2-μικροσφαιρίνη σε 5/21 (23.8%) και αλκαλική φωσφατάση σε 12/29 (41.4%). Μεταξύ 22 αξιολογήσιμων ασθενών, πλήρη ύφεση (CR) πέτυχαν 12 (54.5%) και μερική (PR) 6 (27.3%) με μέσο διάστημα ελεύθερο νόσου (DFS) 59.3 μήνες. Ύστερα από διάμεση παρακολούθηση 42.2 μηνών, 11 ασθενείς είναι εν ζωή, από τους οποίους 10 είναι ελεύθεροι νόσου και ένας συνεχίζει αγωγή. Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 43.5 μήνες, και

για όσους ανταποκρίθηκαν 61.5 μήνες. Η συμπληρωματική ακτινοθεραπεία δεν έδειξε να προσδίδει όφελος επιβίωσης σε όσους εφαρμόστηκε (διάμεση επιβίωση 46.5 έναντι 57.5 μήνες, p:n.s.).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Το PB-NHL είναι ένας επιθετικός υπότυπος λεμφώματος, που ταξινομείται κυρίως ως DLBCL-NOS και τα ποσοστά ανταπόκρισης είναι παρόμοια με άλλα λεμφαδενικά και εξωλεμφαδενικά επιθετικά λεμφώματα. Η ακτινοθεραπεία δεν φαίνεται να προσθέτει επιπλέον όφελος στην επιβίωση και θα πρέπει να προτείνεται μόνο για τοπική παρηγορητική θεραπεία.

95 ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΜΕΛΕΤΗ 51 ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ ΑΠΟ Τ-ΜΕΓΑΛΑ ΚΟΚΚΙΩΔΗ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ (T-LGL). ΜΠΟΡΟΥΜΕ ΝΑ ΠΕΡΙΟΡΙΣΟΥΜΕ Η ΝΑ ΑΠΑΛΕΙΨΟΥΜΕ ΤΗΝ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΟΡΟΥ «ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ»;

Ξ. Γιακουμή¹, Ε. Κουλιέρης¹, Χ. Καλπαδάκη², Σ. Σαχανάς¹, Μ. Μοσχογιάννη¹, Π. Τσιρκινίδης¹, Ε. Κυρίτση³, Μ. Αγγελοπούλου³, Θ.Π. Βασιλακόπουλος³, Φ. Κοντοπίδου⁴, Π. Κορκολοπούλου⁵, Δ. Ροντογιάννη⁶, Ε.Α. Παπαδάκη², Π. Παναγιωτίδης⁷, Γ.Α. Πάγκαλης¹

¹Αιματολογική Κλινική, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών - Ψυχικού, Αθήνα, ²Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο, Κρήτη, ³Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο «Λαϊκό», Αθήνα, ⁴Β' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο», Αθήνα, ⁵Α' Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γουδί, Αθήνα, ⁶Παθολογοανατομικό Εργαστήριο Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός», Αθήνα, ⁷Α' Προπαιδευτική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο «Λαϊκό», Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η T-LGL λευχαιμία συνιστά μία κλωνική λεμφοϋπερπλαστική εξεργασία που ενδέχεται να προκαλέσει αναιμία, λεμφοκυττάρωση, ουδετεροπενία και θρομβοπενία καθώς και υποτροπιάζουσες σοβαρές λοιμώξεις, ενώ χαρακτηρίζεται από την παρουσία στο αίμα κλωνικού πληθυσμού CD3+/CD8+/CD57+, συνήθως >0.5x10⁹/L. Η ενσωμάτωση ευαίσθητων τεχνικών στην καθημερινή κλινική πρακτική επέτρεψε την διάγνωση των νοσημάτων της T-λεμφικής σειράς σε ασθενείς με ετερογενή κλινική συμπεριφορά, των οποίων η βέλτιστη διαχείριση δεν έχει πλήρως καθοριστεί.

ΣΚΟΠΟΣ: Η καταγραφή μίας σειράς ασθενών που φέρουν την διάγνωση T-LGL λευχαιμίας σύμφωνα με τα διεθνή κριτήρια και η πιθανή απάλειψη της χρήσης του όρου «λευχαιμία» τουλάχιστον σε μερικούς ασθενείς που πληρούν τα εν λόγω κριτήρια.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Αναλύθηκαν ασθενείς με παθολογικό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων και παρουσία μεγάλων κοκκιωδών λεμφοκυττάρων στο επίχρισμα του αίματος. Η μελέτη περιελάμβανε κλινικό, βιοχημικό και ανοσολογικό έλεγχο καθώς και ανοσοφαινότυπο αίματος, ανίχνευση TCR κλωνικότητας (PCR) και οστεομυελική βιοψία. Ακολούθως τέθηκαν σε παρακολούθηση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συμπεριελήφθησαν 51 ασθενείς (30 γυναίκες) εκ των οποίων 30 παρουσίαζαν αναστροφή τύπου, 13 ουδετεροπενία (0.4-1.5 x10⁹/l, διάμεση 1.2) και 8 λεμφοκυττάρωση (4.0-10.2 x10⁹/l, διάμεση 5.6). 2 ανέφεραν αυτοάνοσο νόσημα (1 ρευματοειδή αρθρίτιδα και 1 συστηματικό ερυθηματώδη λύκο) - κανένας δεν ανέφερε σοβαρές/υποτροπιάζουσες λοιμώξεις. Η διάμεση ηλικία των ασθενών είναι 55 έτη (15-80) και η διάμεση παρακολούθηση από την διάγνωση 34 μήνες (6-178). Το 20% των ασθενών έχουν παρακολούθηση για >5 έτη και το 10% για >10 έτη. Οι περισσότεροι ασθενείς ανέφεραν την παρουσία παθολογικού αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων για περισσότερα από 3 έτη προ της προσέλευσής τους (εύρος 0-21 έτη).

Όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν αυξημένο αριθμό T-LGL στο επίχρισμα αίματος. Ο ανοσοφαινότυπος αίματος απεκάλυψε παρουσία T-LGL πληθυσμού (CD8+/CD57+) με διάμεσο αριθμό 0.545 x10⁹/L (0.02-4.9). 44 εξ'αυτών παρουσίασαν TCR (+), ενώ 31 ασθενείς υπεβλήθησαν σε μυελόγραμμα και οστεομυελική βιοψία. Οι 21/31 παρουσίαζαν διήθηση μυελού σε ποσοστό 12-25%, ενώ οι 10/31 είχαν αντιδραστικές αλλοιώσεις στο μυελό των οστών. Όλοι οι ασθενείς με απόλυτο αριθμό T-LGL >1.0 10⁹/l (8/51) παρουσίαζαν διήθηση μυελού οστών, ενώ διήθηση μυελού παρουσίαζαν επίσης 6 ασθενείς με T-LGL <0.5 10⁹/l. Δυο ασθενείς χρειάστηκε να λάβουν ερυθροποιητίνη λόγω βαρείας αναιμίας που αποκαταστάθηκε μετά την έναρξη της αγωγής και παραμένουν σταθεροί μετά από 37 και 45 μήνες παρακολούθησης αντιστοίχως. Όλοι οι ασθενείς παραμένουν ελεύθεροι εξέλιξης νόσου χωρίς ανάγκη θεραπευτικής παρέμβασης και χωρίς ανάπτυξη "επίσημης" λευχαιμικής εικόνας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Οι ασθενείς με τεκμηριωμένη T-LGL λευχαιμία παρουσιάζουν ευρύ φάσμα κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων και ως επί το πλείστον ευμενή πρόγνωση. Η παρουσία σοβαρών κλινικοεργαστηριακών ευρημάτων ή/και η εξέλιξη της νόσου θα πρέπει να είναι απαραίτητη για την χρήση του όρου «λευχαιμία» στους ασθενείς αυτούς και εν τη απουσία τους, συνιστάται να επιλέγεται ο όρος «T-LGL μονοκλωνική λεμφοκυττάρωση», προκειμένου να αποφεύγεται η κλινικοεργαστηριακή και ψυχολογική επιβάρυνση των ασθενών.

Πίνακας. Χαρακτηριστικά ασθενών με T-LGL λεμφοκυττάρωση

Αριθμός ασθενών	51
Άνδρες/Γυναίκες	21/30
Διάμεση ηλικία (έτη)	55 (15-80)
Προεξάρχον κλινικό σημείο:	
- Αναστροφή τύπου	50 (59%)
- Ουδετεροπενία	13 (25%)
- Λεμφοκυττάρωση	8 (16%)
- Αναιμία	2 (4%)
- Αυτοάνοση νόσος	2 (4%)
Διάμεσος αριθμός T-LGL	0,545 x10 ⁹ /l
TCR (+)	44/51
Διήθηση μυελού οστών	21/31 (68%)
Διάμεσος αριθμός T-LGL σε ασθενείς με διήθηση μυελού	0,72 x10 ⁹ /l (0,02-4,95)
Διάμεση παρακολούθηση	34 μήνες (6-178)

96 ΟΙ ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ ΣΕ ΝΕΟΔΙΑΓΙΓΝΩΣΚΟΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN (HL) ΑΠΟΤΕΛΟΥΝ ΣΥΧΝΟ ΑΛΛΑ ΑΝΕΠΑΡΚΩΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΜΕΝΟ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ

Θ.Π. Βασιλακόπουλος^{*1}, Χ. Χατζηδημητρίου^{*1}, Π. Κώτση², Θ. Γιάννικος¹, Φ. Τριανταφύλλου¹, Η. Κωνσταντίνου¹, Ι. Ασημακόπουλος¹, Μ. Δήμου³, Μ.Ν. Δημοπούλου¹, Μ.Π. Σιακαντάρη¹, Μ.Χ. Κυρτσώνη³, Ε. Βαριάμη⁵, Ν.Α. Βύνιου⁵, Β. Κομνηνάκα¹, Μ. Αραπάκη¹, Α. Λιάσκακας¹, Μ. Ευσταθοπούλου¹, Γ. Δρύλλης¹, Α. Ζάννου¹, Θ. Ηλιάκης³, Δ. Μαλτέζας³, Β. Παρδάλης³, Ε. Πλατά¹, Π. Τσαφταρίδης¹, Π. Παναγιωτίδης³, Μ. Πολίτου⁴, Μ.Κ. Αγγελοπούλου¹, Κ. Κωνσταντόπουλος¹

^{*}Ισότιμη συμμετοχή, ¹Αιματολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών ΕΚΠΑ, ²Τμήμα Αιμοδοσίας, ΓΝΑ «Λαϊκόν», Αθήνα, ³Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκόν», Αθήνα, ⁴Τμήμα Αιμοδοσίας ΕΚΠΑ, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ: Ένα από τα τυπικότερα χαρακτηριστικά του HL είναι η αύξηση του ινωδογόνου, που τοποθετείται στο γενικότερο πλαίσιο της φλεγμονώδους αντίδρασης με αύξηση των συνήθων δεικτών φλεγμονής. Αντίθετα, στη βιβλιογραφία δε γίνεται μνεία των άλλων συνήθων παραμέτρων του αιμορραγικού ελέγχου [χρόνος προθρομβίνης (PT), INR και χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστικής (aPTT)], που, ως εκ τούτου, θεωρείται ότι γενικά δεν αποκλίνουν του φυσιολογικού. Σκοπός της παρούσης μελέτης είναι η ανάλυση των συνήθων παραμέτρων του αιμορραγικού ελέγχου σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν HL σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες αλλά και σε σχέση με τα κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Οι παράμετροι του συνήθους αιμορραγικού ελέγχου (PT, INR, aPTT, ινωδογόνο και D-Dimers) καταγράφηκαν σε 38 ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν HL και συγκρίθηκαν με αυτές 225 υγιών μαρτύρων, ενηλίκων αιμοδοτών, που αδρά είχαν, κατά τεκμήριο, παρόμοια ηλικία και φύλο. Οι παράμετροι αυτές μελετήθηκαν σε σχέση με τα δημογραφικά στοιχεία (διάμεση ηλικία 39.5 έτη, 63% άρρενες), τον ιστολογικό τύπο (οζώδης σκλήρυνση 56%, μεικτή κυτταροβρίθεια 25%, οζώδης λεμφοεπικρατών 11%), την έκταση της νόσου (προχωρημένα στάδια IIB/III/IV:47%), τον IPS (≥3:34%), τα Β-συμπτώματα (33%) και διάφορα εργαστηριακά ευρήματα συσχετιζόμενα με τη φλεγμονώδη δραστηριότητα (αιμοσφαιρίνη, αριθμός λευκών, λεμφοκυττάρων, μονοκυττάρων και αιμοπεταλίων, TKE/CRP, λευκωματίνη, α₂ και γ-σφαιρίνες, φερριτίνη/απποσφαιρίνες). Χρησιμοποιήθηκαν κατά περίπτωση οι δοκιμασίες t-test, chi-square και συντελεστής συσχέτισης Spearman's rho.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Μόνο 2/38 ασθενείς είχαν προσβολή ήπατος, παρ'ότι 31/38 είχαν μελετηθεί και με ΡΕΤ/CT και κανείς δεν είχε ενεργό ιογενή ηπατίτιδα ή ουσιωδώς διαταραγμένες τρανσαμινάσες. Οι ασθενείς με ΗL είχαν αυξημένες μέσες τιμές όλων των παραμέτρων σε σχέση με τους μάρτυρες: INR 1.15 (0.96-1.48) έναντι 0.99 ($p<0.001$), aPTT 36.9 (30.8-54.7) έναντι 34.1 ($p=0.002$) και ινωδογόνο 553 έναντι 306 ($p<0.001$). Το INR ήταν αυξημένο (>1.2) σε 9/38 ασθενείς (24%), το aPTT (>40 sec) σε 8/36 (22%), το ινωδογόνο (>400 mg/dL) σε 29/36 (81%) και τα D-Dimers (>0.5) σε 16/31 (52%). Γενικά, οι αυξήσεις αφορούσαν τους ασθενείς με οζώδη σκλήρυνση και μεικτή κυτταροβρίθεια. Οι αυξήσεις των INR, aPTT και ινωδογόνου ήταν πλέον εκσεσημασμένες σε ασθενείς προχωρημένων σταδίων ή με Β-συμπτώματα (και λιγότερο επί υψηλού IPS) (67%, 55% και 100% αυξημένο INR, aPTT και ινωδογόνο αντίστοιχα επί συμπτωματικών, έναντι 4%, 9% και 68% επί ασυμπτωματικών ασθενών). Αντιθέτως, τα D-Dimers δεν συσχετιζόνταν σημαντικά με την έκταση της νόσου αλλά μόνο με τον IPS ($p=0.01$). Η αύξηση του INR συσχετίστηκε ισχυρά με την ελαττούμενη αιμοσφαιρίνη και λευκωματίνη και με αυξανόμενες ΤΚΕ/CRP, α_2 και γ -σφαιρίνες, φερριτίνη και απτοσφαιρίνες (Spearman's rho 0.53-0.64, $p\leq 0.001$) καθώς και τη λευκοκυττάρωση. Παρόμοιες αλλά ακόμη ισχυρότερες ήταν οι εν λόγω συσχετίσεις για το ινωδογόνο (Spearman's rho 0.45-0.85, $p<0.001$) και παρόμοιες αλλά ασθενέστερες για το aPTT (Spearman's rho 0.31-0.59). Αντιθέτως τα D-Dimers παρουσίαζαν μόνο μέτρια αρνητική συσχέτιση με την αιμοσφαιρίνη και λευκωματίνη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η παράταση του PT (αύξηση INR) και aPTT στο ΗL και μάλιστα σε αυτή τη συχνότητα καθώς και οι συσχετίσεις με τη φλεγμονώδη δραστηριότητα δεν αναφέρονται ως παγιωμένη γνώση στα έγκριτα διεθνή συγγράμματα. Οι παρατηρήσεις αυτές έχουν προφανή κλινική σημασία καθώς αποτρέπουν τις απόπειρες διερεύνησης των εργαστηριακών αυτών ευρημάτων σε ασθενείς με ενεργό ΗL. Η διερεύνηση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού ευρίσκεται υπό μελέτη.

ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ

97 ΔΕΥΤΕΡΕΣ ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ ΕΠΙ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ: ΠΟΣΕΣ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΑ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ;

Π. Κατσαούνη, Ε. Βερίγου, Π. Πατιού, Κ. Ζαφειροπούλου, Γ. Χριστοπούλου, Ε. Καλυβιώτη, Β. Ζαφειροπούλου, Β. Λάζαρης, Α. Αλεξόπουλος, Α. Σαραντόπουλος, Β. Λαμπροπούλου, Ε. Τζουβάρα, Ε. Φραγκοπανάγου, Α. Κουράκλη, Μ. Τηνιακού, Α. Συμεωνίδης

Αιματολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Πατρών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΣΚΟΠΟΣ: Έχει σαφώς αναγνωριστεί αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης δεύτερων νεοπλασιών στους ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα (ΠΜ) και για την ερμηνεία τους έχουν ενοχοποιηθεί παράγοντες που σχετίζονται με το υπόστρωμα του ασθενούς, την ίδια τη νόσο και την θεραπεία της. Με δεδομένη την παράταση της διάμεσης επιβίωσης των ασθενών με μυέλωμα, σαν αποτέλεσμα της εφαρμογής νεότερων θεραπειών, διερευνήσαμε τη διαχρονική εξέλιξη της συχνότητας δεύτερων νεοπλασιών στον πληθυσμό των ασθενών με πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες της περιοχής μας.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Έγινε αναδρομική αξιολόγηση των ιατρικών πληροφοριών 981 ασθενών με πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες (ΠΔ) ήτοι ΠΜ N=707, μακροσφαιριναιμία Waldenstrom N=71, Πρωτοπαθής Αμυλοείδωση N=59, Μονήρες πλασμοκύττωμα N=42, MGUS N=92, Οξεία πλασματοκυτταρική λευχαιμία N=8, σύνδρο. ΡΟΕΜS N=2, που διαγνώστηκαν και παρακολουθήθηκαν μεταξύ 1.1.1984 - 31.8.2018 και κατεγράφησαν όλες οι ιστολογικά επιβεβαιωμένες δεύτερες νεοπλασίες (ΔΝ). Οι ΔΝ διακρίθηκαν σε προϋπάρχουσες/συνυπάρχουσες κατά την αρχική διάγνωση, νεοδιαγνωσθείσες μαζί με τις ΠΔ (έως +6 μήνες από τη διάγνωση) και δευτερογενείς (>6 μήνες από τη διάγνωση της ΠΔ). Ακολούθως έγινε προσπάθεια αναγνώρισης παραγόντων κινδύνου για τις 3 παραπάνω κατηγορίες ΔΝ. Το δερματικό βασικοκυτταρικό επιθηλίωμα δεν προσμετρήθηκε σαν ΔΝ.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συνολικά διαγνώστηκαν 98 ΔΝ (10%) σε 92 ασθενείς (9.4%, 64 άνδρες, 28 γυναίκες, διάμεση ηλικία στη ΔΝ 74 έτη). Έξ ασθενείς εκδήλωσαν από 2 επιπρόσθετες ΔΝ. Ταυτόχρονη διάγνωση μυελικής νεοπλασίας και ΠΔ βρέθηκε σε 17 ασθενείς (MDS χαμηλού κινδύνου N=10, MDS/

AML N=2, MDS/MPN N=5) ενώ σε 2 προϋπήρχε bcr/abl+ και bcr/abl- ΧΜΛ. Συμπαγής νεοπλασία προϋπήρχε/συνυπήρχε ή εκδηλώθηκε <6 μήνες από τη χορήγηση θεραπείας σε 23 ασθενείς (Ca παχέος εντέρου=7, πνεύμονος=3, νεφρού=3, προστάτου=3, NHL στομάχου=2, Ca μαστού, παγκρέατος, στομάχου, ήπατος και Hodgkin λέμφωμα από 1). Δευτερογενής νεοπλασία (N=55) διαγνώστηκε σε 51 ασθενείς και ήταν αιματολογική (N=20, ήτοι MDS χαμηλού κινδύνου=8, MDS υψηλού κινδύνου N=4, ΟΜΛ N=7, Ν.Η.Λέμφωμα=1) και συμπαγής (N=35, ήτοι Ca παχέος εντέρου=9, πνεύμονος=7, μαστού=3, παγκρέατος=3, προστάτου=3, στομάχου=2, οισοφάγου=2 και λάρυγγος, ουροθηλίου, θυρεοειδούς, πέους, ακανθοκυτταρικό δέρματος και μεταστατικό άγνωστης πρωτοπαθούς εστίας από 1). Ακολούθως συγκρίθηκε η συχνότητα εμφάνισης ΔΝ προ και μετά της εισαγωγής των νεότερων θεραπειών (1.1.2004). Προ της 1.1.2004 διαγνώστηκαν 40 ΔΝ επί 38 ασθενών μεταξύ 437 ασθενών με ΠΔ (8.7%) με διάμεση επιβίωση 35 μήνες (μέση ετήσια επίπτωση στον πληθυσμό μας 13.7 νέες περιπτώσεις), ενώ μετά την 1.1.2004 διαγνώστηκαν 58 ΔΝ επί 54 ασθενών επί συνόλου 544 ασθενών με ΠΔ (9.9%, p: n.s.), με διάμεση επιβίωση 53 μήνες (μέση ετήσια επίπτωση 13.1 νέες περιπτώσεις). Οι αληθείς δευτερογενείς ΔΝ (συμπαγείς/αιματολογικές νεοπλασίες, αντίστοιχα) ήταν συνολικά 26 (14/12, λόγος 1.17, μέση ετήσια επίπτωση 8.9 νέες περιπτώσεις) για την πρωιμότερη περίοδο, έναντι συνολικά 30 (22/8 λόγος 2.75, μέση ετήσια επίπτωση 6.8 νέες περιπτώσεις), για την πλέον πρόσφατη (p<0.01). Από πλευράς έκθεσης σε φαρμακευτικούς παράγοντες με δυνητικά ογκογενετική επίδραση, διαπιστώθηκε προγενέστερη έκθεση σε ακτινοθεραπεία (18), μελφαλάνη (35), ανθρακυκλίνες (17), κυκλοφωσφαμίδη (9), ετοποσίδη (6), θαλιδομίδη (14) και λεναλιδομίδη (10). Ο ρόλος άλλων παραγόντων κινδύνου ευρίσκεται υπό διερεύνηση.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Οι ΔΝ είναι συχνές στους ασθενείς με ΠΜ αλλά οι πραγματικά δευτερογενείς, σχετιζόμενες με τη θεραπεία της νόσου είναι λιγότερο συχνές και δεν φαίνεται να αυξάνονται με την εφαρμογή των νεότερων, στοχευουσών θεραπειών.

98 ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ TGF-BETA1 (TRANSFORMING GROWTH FACTOR-BETA1) ΣΤΟΝ ΟΡΟ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΜΑΚΡΟΣΦΑΙΡΙΝΑΙΜΙΑ WALDENSTROM'S (WM)

Π. Παπαϊωάννου¹, Α-Ι. Γκικόα¹, Θ. Τρύφου², Α. Κουδούνα¹, Ι. Γραφάκος¹, Δ. Μαλτέζας², Α. Μπιτσάνη¹, Μ. Δήμου¹, Θ. Ηλιάκης¹, Β. Παρδάλης¹, Ε. Καστρίτης³, Μ. Γαβριατοπούλου³, Ε. Τέρπος³, Μ.-Α. Δημόπουλος³, Π. Ρεπούσης², Π. Παναγιωτίδης¹, Μ-Χ. Κυρτσώνη¹

¹Αιματολογικό τμήμα Α Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής Γ.Ν. Λαϊκό, Αθήνα, ²Αντικαρκινικό Νοσοκομείο «Μεταξά», Πειραιάς, ³Θεραπευτική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αλεξάνδρα, Αθήνα

Ο TGF-beta1 είναι μια πλειοτροπική κυτοκίνη που εμπλέκεται στην φυσιολογική αιματοποίηση ως αρνητικός ρυθμιστής του πολλαπλασιασμού των Β-λεμφοκυττάρων και της παραγωγής ανοσοσφαιρινών. Παίζει ρόλο στην παθογένεια πολλών αιματολογικών κακοηθειών. Ο ρόλος του όμως δεν έχει διερευνηθεί πλήρως στη WM.

Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η ενημέρωση και επέκταση των προηγούμενων αποτελεσμάτων της ομάδας μας σχετικά με τις συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων TGF-beta1 ορού και των χαρακτηριστικών της νόσου, του χρόνου έως την πρώτη θεραπεία (TFT) και της συνολικής επιβίωσης (OS).

Μελετήσαμε 77 ασθενείς με WM, από τη διάγνωση μέχρι την τελευταία παρακολούθηση ή το θάνατο. Οι φάκελοί τους ανασκοπήθηκαν μετά από τη συναίνεση των ασθενών και συλλέχθηκαν κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά και λεπτομέρειες θεραπείας. Οι οροί των ασθενών, κατά τη διάγνωση οι οποίοι διατηρήθηκαν κατεψυγμένοι, αναλύθηκαν αναδρομικά. Οι μετρήσεις ορού TGF-beta1 έγιναν με ELISA σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε από το λογισμικό SPSS, v 22.0.

Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 70 έτη, το 67% ήταν άρρενες και το 95% ήταν συμπτωματικοί ή έγιναν συμπτωματικοί κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Κατά τη στιγμή της διάγνωσης, 27% των ασθενών εμφάνιζαν σοβαρή αναιμία (Hb <10g/L), 12% λεμφοκυττάρωση, 17% θρομβοπενία, 41% αυξημένη β2-μικροσφαιρίνη (b2M>3,5mg/L), ενώ τα διάμεσα επίπεδα IgM ήταν 2000mg / dl και η διάμεση διήθηση του μυελού των οστών ήταν 45%. Το 17% των ασθενών παρουσίασε λεμφαδενοπάθεια και 12% σπληνομεγαλία. Η μέση επιβίωση ολόκληρης της σειράς ήταν 106 μήνες και ο μέσος χρόνος

παρακολούθησης ήταν 143 μήνες. Πρέπει να σημειωθεί ότι όλοι οι ασθενείς κατά τη διάρκεια της πορείας τους έλαβαν νέους παράγοντες (80% rituximab, 30% DRC, 30% BDR, 18% ibrutinib). Τα μέσα επίπεδα TGF-beta1 στον ορό ήταν 34420 pg / ml (εύρος 1665-615000) σε ασθενείς με WM και 32902 pg / ml σε 20 υγιή άτομα (εύρος 1941-58123). Οι ασθενείς με επίπεδα TGF-beta1 πάνω από τη διάμεση τιμή είχαν μεγαλύτερο TFT από τους άλλους ($p = 0,017$) και σημαντικά βελτιωμένο OS ($p = 0,002$). Μεταξύ των κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων στη διάγνωση, τα επίπεδα TGF-beta1 ορού συσχετίστηκαν μόνο αντίστροφα με τον αριθμό των αιμοπεταλίων ($p = 0,01$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ, αν και τα επίπεδα TGF-beta1 στον ορό δεν συσχετίστηκαν με κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα στη διάγνωση, ήταν εξαιρετικά προγνωστικά για την έκβαση και οι ασθενείς με αυξημένο TGF-beta1 στον ορό είχαν μεγαλύτερο TFT και OS από τους άλλους. Η θεραπεία με νέους παράγοντες δεν επέφερε αλλαγή στην προγνωστική αξία των επιπέδων TGF-beta1 στον ορό ασθενών με WM.

99 Η ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ ΑΠΟΚΑΛΥΠΤΕΙ ΟΤΙ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΕΙΝΑΙ ΣΥΧΝΑ ΚΑΙ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΙΣΧΥΡΑ ΚΑΙ ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΑ ΜΕ ΧΕΙΡΟΤΕΡΗ ΕΚΒΑΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Γ. Τρακαδά, Ε. Καστρίτης, Μ. Γαβριατοπούλου, Δ. Φωτίου, Ι. Διαλούπη, Μ. Ρούσσου, Μ. Μήγκου, Ν. Κανέλλιας, Δ. Ζιώγας, Ε. Ελευθεράκης-Παπαϊακώβου, Ι. Ντάνας-Σταθόπουλος, Λ. Βελέντζα, Α. Καλλιάνος, Ε. Τέρπος, Μ.-Α. Δημόπουλος

Θεραπευτική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η προϋπάρχουσα πνευμονική νόσος μπορεί να επηρεάσει τις θεραπευτικές επιλογές, την τοξικότητα και πιθανώς την επιβίωση των ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα (ΠΜ). Ωστόσο, τα δεδομένα σχετικά με την προγνωστική αξία των δοκιμασιών πνευμονικής λειτουργίας (PFTs) στην έκβαση των ασθενών με μυέλωμα, κατά την αρχική διάγνωση του μυελώματος, είναι περιορισμένα.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: η μελέτη περιέβαλε την προοπτική καταγραφή των PFTs σε 121 διαδοχικούς, νεοδιαγνωσμένους ασθενείς με ΠΜ, πριν από την έναρξη θεραπείας. Κατά την αρχική αξιολόγηση έγινε λεπτομερής καταγραφή του ιστορικού σχετιζόμενου με πνευμονικά νοσήματα, κάπνισμα, επαγγελματική έκθεση, λοιμώξεις.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η αξιολόγηση της συνολικής πνευμονικής λειτουργίας με PFTs έδειξε ότι 54 ασθενείς (45%) είχαν παθολογικό (είτε αποφρακτικό ή περιοριστικό) πρότυπο πνευμονικής δυσλειτουργίας, ακόμη και μεταξύ ασθενών που δεν ανέφεραν ιστορικό πνευμονικής νόσου. Η συνολική διάμεση επιβίωση ήταν σημαντικά χειρότερη σε ασθενείς με αποφρακτικό πνευμονικό πρότυπο (33 μήνες) έναντι εκείνων με περιοριστικό πρότυπο (52.5 μήνες) ή φυσιολογική πνευμονική λειτουργία (>5 έτη, 3ετής επιβίωση:76%) ($p=0.013$). Το παθολογικό πρότυπο αναπνοής συσχετίστηκε ισχυρά με κίνδυνο πρώιμου θανάτου, ιδιαίτερα το αποφρακτικό (σχετικός κίνδυνος (HR):8, $p<0.001$) και λιγότερο το περιοριστικό (HR:2.2, $p=0.068$) έναντι του φυσιολογικού προτύπου αναπνοής.

Κατόπιν, εξετάσαμε σε μονοπαραγοντική ανάλυση τους ειδικούς δείκτες πνευμονικής λειτουργίας που εκτιμώνται κατά την συνολική εκτίμηση της πνευμονικής λειτουργίας και από αυτούς η FVC(lt) ($p=0.012$), η FVC(%)($p=0.006$), η FEV1(lt)($p=0.018$), η FEV1(%)($p=0.013$), η (PEF)(lt/min)($p=0.008$), η PEF(%)($p=0.005$), η διορθωμένη για την αιμοσφαιρίνη ικανότητα διάχυσης μονοξειδίου του άνθρακα (DLCO)($p=0.012$), οι μέγιστες εκπνευστικές [(Pe)(kPa)($p=0.032$) και Pe(%)($p=0.024$)] και εισπνευστικές πιέσεις [Pi(kPa)($p=0.023$) και Pi(%)($p=0.027$)] σχετίστηκαν με φτωχότερη επιβίωση ενώ η χαμηλή PEF ($p<0.001$), FVC ($p=0.001$), FEV1 ($p=0.001$) και DLCO ($p=0.005$) σχετίστηκαν ισχυρά και με αυξημένο κίνδυνο πρώιμης θνητότητας. Εντοπίσαμε ότι η PEF<65% του προβλεπόμενου (διάμεση επιβίωση 33 έναντι >60 μήνες, HR:2.8, $p=0.001$) και DLCO <65% (διάμεση επιβίωση 33 έναντι >60 μήνες, HR: 2.54, $p=0.005$) συσχετίστηκαν ισχυρότερα και ανεξάρτητα με φτωχότερη επιβίωση. Εντούτοις, υπήρξε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των δύο δεικτών ($p<0.001$): το 21% των ασθενών είχε παθολογικές και τις δύο παραμέτρους, 19% είχε μόνο PEF<65%, 6% είχε μόνο DLCO <65% και 53% κανένα από τα δύο. Άλλοι τυπικοί παράγοντες, που συσχετίστηκαν με την επιβίωση των αρρώστων που εξετάστηκαν, περιέλαβαν το στάδιο ISS($p=0.008$), και την παρουσία κυτταρογενετικών βλαβών υψηλού κινδύνου ($p=0.004$) και συνακόλουθα και το στάδιο R-ISS($p=0.002$).

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση το στάδιο R-ISS-3 και η παρουσία ενός εκ των PEF<65% ή DLCO<65%, ήταν οι ισχυρότεροι προγνωστικοί παράγοντες. Έτσι, διακρίναμε 3 ομάδες με σημαντικά διαφορετική επιβίωση: η 3ετής επιβίωση ήταν 85% και 59% για τους ασθενείς με κανένα ή ένα από τους παράγοντες κινδύνου και 18% (μέση επιβίωση 7 μήνες) εάν είχαν και τους δύο ($p<0.001$). Είναι σημαντικό ότι αυτός ο προγνωστικός διαχωρισμός ήταν ανεξάρτητος από την ηλικία των ασθενών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η παρουσία πνευμονικής δυσλειτουργίας είναι συχνή ακόμα και σε ασθενείς με ΠΜ χωρίς σαφές ιστορικό πνευμονικής νόσου. Η PEF και η DLCO θα μπορούσαν να είναι χρήσιμα εργαλεία στην αρχική αξιολόγηση των ασθενών με ΠΜ. Απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση για να αξιολογηθεί εάν θα πρέπει να συμπεριληφθεί ο αναπνευστικός έλεγχος στην αρχική αξιολόγηση των ασθενών με μυέλωμα, παρά την απουσία συμπτωμάτων και ιστορικού από το αναπνευστικό.

100 ΜΕΤΑΤΡΕΠΤΙΚΟΣ ΑΥΞΗΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΒΗΤΑ-1 (TGF-β1): ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΟ ΜΥΕΛΩΜΑ (ΠΜ) ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΜΕ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΝΟΣΟΥ

A-I. Γκιόκα, Π. Παπαϊωάννου, Δ. Μαλτέζας, Α. Κουδούνα, Ι. Γραφάκος, Α. Μπιτσάνη, Μ. Δήμου, Θ. Ηλιάκης, Β. Παρδάλης, Π. Παναγιωτίδης, Μ-Χ. Κυρτσώνη

Αιματολογικό Τμήμα Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό»

Ο παράγοντας TGF-β1 είναι μια κυτταροκίνη, μέλος μιας υπερικογένειας πρωτεϊνών με πλειοτροπική δραστηριότητα. Παράγεται από πολλά κύτταρα συμπεριλαμβανομένων των ώριμων Β λεμφοκυττάρων και συμμετέχει κυρίως σε διαδικασίες επούλωσης τραυματιών, οστικής ανακατασκευής καθώς και ανοσολογικές όπως η ανοσοκαταστολή. Πολλές νεοπλασίες έχουν συσχετιστεί με τον παράγοντα TGF-β1. Ωστόσο, στο μυέλωμα, ο ρόλος του έχει διερευνηθεί ελάχιστα, αν και έχει βρεθεί ότι συμμετέχει στη ρύθμιση της οστεοκλαστογένεσης και της ανοσοπάρεσης.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η διερεύνηση των πιθανών συσχετίσεων του παράγοντα TGF-β1 με χαρακτηριστικά του ΠΜ.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Ανασκοπήθηκαν οι φάκελοι 108 ασθενών με ΠΜ από τους οποίους οι 91 ήταν συμπτωματικοί και έλαβαν θεραπεία, και καταγράφηκαν: το στάδιο της νόσου κατά ISS και κατά Durie&Salmon (DS), η αιμοσφαιρίνη (HB), η κρεατινίνη (Cr), το ασβέστιο (Ca), τα αιμοπετάλια (PLT), η β2-μικροσφαιρίνη (B₂M), η αλβουμίνη (alb), το ποσοστό διήθησης του μυελού και ο λόγος των ελαφρών αλύσεων (FLCR). Ο TGFβ-1 προσδιορίστηκε αναδρομικά σε κατεψυγμένους ορούς των ασθενών αυτών κατά τη διάγνωση, μετά από σύμφωνη συγκατάθεση τους, και σε 20 φυσιολογικούς μάρτυρες, με τη μέθοδο ELISA. Συγκρίναμε επιπλέον τα επίπεδα TGF-β1 με εκείνα του διαλυτού syndecan-1 ορού, που είχαν προσδιοριστεί σε προηγούμενη μελέτη μας (τα αυξημένα επίπεδα διαλυτού syndecan-1 αποτελούν δυσμενή προγνωστικό παράγοντα στο ΠΜ). Σχεδιάστηκαν οι καμπύλες επιβίωσης κατά Kaplan-Meier και υπολογίστηκε ο συντελεστής συσχέτισης Kendall τ, με το στατιστικό πρόγραμμα SPSSv.24.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: 53,7% των ασθενών ήταν άρρενες, η διάμεση ηλικία τους ήταν 66 έτη (ευρος: 31-89 έτη). Η παραπρωτεΐνη ήταν IgG στο 67%, IgA στο 25%, ελαφρών αλύσεων στο 7% και IgD στο 1%. Σταδίο 1 κατά ISS ήταν 30%, 2 το 31% και 3 το 39% ενώ κατά DS, I και II το 26% και III το 48%. Η διάμεση επιβίωση των 91 συμπτωματικών ασθενών ήταν 48 μήνες (1-178). Τα διάμεσα επίπεδα TGF-β1 ορού ήταν 37956pg/ml και κυμάνθηκαν από 25800 έως 95945 pg/ml στους ασυμπτωματικούς και από 125 έως 99000 pg/ml στους συμπτωματικούς ασθενείς. Στους 20 φυσιολογικούς μάρτυρες η διάμεση τιμή (ΔΤ) του TGF-β1 ήταν 32902pg/ml (1941-58123). Τα επίπεδα TGF-β1 < ΔΤ σχετίστηκαν με δυσμενείς παράγοντες όπως το στάδιο κατά DS ($\tau=0,314, p<0,000$), τη αυξημένη B₂M ($\tau=0,191, p=0,01$), το ποσοστό διήθησης του μυελού ($\tau=0,308, p=0,01$), το $Ca \geq 11 \text{ mg/dl}$ ($\tau=0,218, p=0,027$), τα επίπεδα FLCR > ΔΤ ($\tau=-0,262, p=0,02$) και τα επίπεδα syndecan > ΔΤ (0,502, $p<0,000$).

Σημαντικότερα, τα επίπεδα TGF-β1 < ΔΤ στους συμπτωματικούς ασθενείς σχετίστηκαν με δυσμενέστερη συνολική επιβίωση σε σχέση με τους υπόλοιπους ($p=0,041$). Σε όλους τους ασθενείς συμπεριλαμβανομένων και των ασυμπτωματικών (108 ασθενείς), τα χαμηλά επίπεδα TGF-β1 σχετίστηκαν επιπλέον με μικρότερο χρόνο έως την έναρξη θεραπείας ($p<0,0001$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα χαμηλά επίπεδα TGF-β1 ορού αποτελούν δυσμενή προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης στο ΠΜ. Πιθανολογείται ότι αυξημένη παραγωγή TGF-β1 παρατηρείται αντιδραστικά σε προσπάθεια του οργανισμού να καταστείλει την έκκριση παραπρωτεΐνης και η αδυναμία εκτέλεσης αυτού του αυτό-ρυθμιστικού μηχανισμού υποδηλώνει χειρότερο βιολογικό υπόστρωμα και επιθετικότερη νόσο.

101 ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΤΟΥ CD1d ΣΤΑ ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΟ-ΔΙΑΓΝΩΣΘΕΝ ΠΟΛΛΑΠΛΟ ΜΥΕΛΩΜΑ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΚΛΙΝΙΚΟΥΣ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Ε. Ζούλια, Ε. Λαμπριανίδου, Χ. Κορδελα, Γ. Βραχιώλας, Μ. Παππουτσέλης, Ζ. Μπεζυριανίδου, Ε. Νάκου, Ι. Κοτσιανίδης, Ε. Σπανουδάκης

Αιματολογική Κλινική Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη

Το CD1d είναι ένα κλάσης-I μη-πολυμορφικό αντιγονοπαρουσιαστικό μόριο που παρουσιάζει γλυκολιπίδια αντί για πεπτιδία σε μια κατηγορία σπάνιων αλλά ισχυρών ρυθμιστικών T-λεμφοκυττάρων με αδιαφοροποίητο TCR-υποδοχέα τα γνωστά ως invariant NKT cells. Τα πλασματοκύτταρα στο πολλαπλό μυέλωμα εκφράζουν σε υψηλά επίπεδα CD1d στην επιφάνειά τους, έκφραση που χάνεται σε προχωρημένες μορφές της νόσου όπως κυτταρικές γραμμές και πρωτογενή δείγματα πλασματοκυττάρων στην ανθεκτική υποτροπή της νόσου. Η σύνδεση του CD1d με μονοκλωνικά αντισώματα οδηγεί το μυελωματικό κύτταρο σε αποπτωτικό θάνατο μέσω της οδού των κασπασών. Επομένως η υποέκφραση του CD1d σε προχωρημένες μορφές της νόσου είναι μια οδός διαφυγής του μυελωματικού κυττάρου από τον κυτταρικό θάνατο που μπορεί να προκαλέσει η σύνδεση του CD1d με αντισώματα ή και τον TCR υποδοχέα των iNKT cells.

Στην παρούσα μελέτη ελέγξαμε με κυτταρομετρία ροής την έκφραση του CD1d σε πλασματοκύτταρα από τον μυελό των οστών 44 νέο-διαγνωσμένων ασθενών με συμπτωματικό πολλαπλό μυέλωμα και τα συσχέτισαμε με τις κλινικές εκδηλώσεις του πολλαπλού μυελώματος, αλλά και με τους γνωστούς προγνωστικούς δείκτες της νόσου με σκοπό να βρούμε συσχετίσεις και κλινικές διαφορές σε ασθενείς με διαφορετική έκφραση του CD1d στη διάγνωση της νόσου.

Σε μελέτη συσχέτισης (Pearson correlation) το MFI του CD1d σχετίζεται ανάστροφα με τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης ($r=-0,426$ $p=0,024$) και επομένως οι ασθενείς με υψηλότερη έκφραση CD1d έχουν βαρύτερη αναιμία. Η αναιμία δεν οφείλεται σε έλλειψη αιματινικών παραγόντων (φερριτίνη, B12) ούτε σε νεφρική βλάβη αλλά ούτε και σε υψηλότερο ποσοστό διήθησης του μυελού των οστών από πλασματοκύτταρα. Ο μόνος δείκτης που σχετίζεται με τα επίπεδα του CD1d είναι η CRP ($p=+0,387$, $p=0,05$) γεγονός που μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η βαρύτερη αναιμία σε ασθενείς με υψηλή έκφραση του CD1d οφείλεται σε αύξηση της φλεγμονής (αναιμία χρόνιας νόσου). Η υψηλή παρουσία του CD1d σε παλιότερες μελέτες σχετίζεται με διέγερση των iNKT cells και στροφή τους σε μια παθολογική ανοσολογική απόκριση με ελάττωση της ιντερφερόνης-γ και αύξηση των επιπέδων RANKL.

Δεν υπάρχει συσχέτιση MFI του CD1d με την νεφρική ανεπάρκεια και τα επίπεδα ασβεστίου των σκελετικών συμβάντων, της γαλακτικής δευδρογενάσης (LDH) της β2 μικροσφαιρίνης και του τύπου της παθολογικής ανοσοσφαιρίνης ($p=0,410$) αλλά ούτε και του σταδίου της νόσου κατά ISS ($p=0,235$). Από τους 44 ασθενείς οι 13 είχαν πλήρη έλλειψη του CD1d στην επιφάνεια των πλασματοκυττάρων στην διάγνωση. Συγκρίνοντας τους ασθενείς με μηδενική έκφραση CD1d με τους υπόλοιπους ασθενείς η μόνη παράμετρος που διαφέρουν συμπεριλαμβανομένου και την κυτταρογενετικής ανωμαλίας κακής πρόγνωσης Del 17p (2/13 έναντι 5/31) είναι η παρουσία εξωμυελικών πλασμοκυτομάτων 5/13 (38,5%) στους ασθενείς με μηδενική έκφραση του CD1d έναντι 4/31 (13%) στους ασθενείς που εκφράζουν το CD1d στην επιφάνεια των πλασματοκυττάρων τους. Το εύρημα αυτό είναι συμβατό με προηγούμενη εργασία μας που έδειξε πλήρη απουσία έκφρασης του CD1d σε κυτταρικές γραμμές πολλαπλού μυελώματος και αναδεικνύει την τάση των ασθενών με έλλειψη του CD1d να εμφανίζουν εξωμυελική νόσο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ η υψηλή έκφραση του CD1d σε ασθενείς με νέο-διαγνωσθέν ΠΜ σχετίζεται με βαρύτερη αναιμία συνέπεια αύξησης των δεικτών φλεγμονής ενώ η πλήρης απουσία του σχετίζεται με συχνότερη παρουσία εξωμυελικής νόσου.

102 VCD: ΕΦΙΚΤΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΤΡΙΠΛΕΤΑ ΣΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ (ΠΜ)

Κ. Λιάπης¹, Φ. Πανίτσας², Σ. Χατζηλεοντιάδου³, Σ. Παπαδάκης⁴, Ι. Λιάπης⁴, Ε. Χατζηχαρίση³, Ν. Γιαννακούλας², Ε. Ξυλούρη⁴, Μ. Ψυλλάκη⁴, Γ. Τζιράκης⁵, Α. Κολοβού⁵, Γ. Γκορτζολίδης¹, Χ. Παπαδάκη¹, Σ. Δελήμπασση⁶, Θ. Μαρινάκης¹, Γ. Βασιλόπουλος², Μ. Παπαϊωάννου³, Ε. Παπαδάκη⁴

¹Αιματολογική Κλινική, ΓΝΑ Γ.Γεννηματάς, Αθήνα, ²Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, ³Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη, ⁴Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Ηράκλειο, Κρήτη, ⁵Αιματολογική Κλινική, ΓΝΝ Χανίων, Χανιά, ⁶Αιματολογική Κλινική-Λεμφωμάτων, ΓΝΑ Ευαγγελισμός, Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ: Ο συνδυασμός VCD (bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone) είναι καλά μελετημένη θεραπεία 1^{ης} γραμμής σε νεότερους ασθενείς με ΠΜ υποψήφιους για μεθεταραπεία (ORR=83%, VGPR/CR=56%). Στους ηλικιωμένους, το VCD δεν έχει εγκριθεί από τον EMA στην 1^η γραμμή, αν και στις πρόσφατες οδηγίες ESMO αναγνωρίζεται ότι εφαρμόζεται σε κάποια κέντρα. Ωστόσο, υπάρχει πλήρης έλλειψη κλινικών μελετών-βιβλιογραφικών δεδομένων για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του VCD στην 1^η γραμμή σε ηλικιωμένους ασθενείς. Η εμπειρία δείχνει ότι πολλοί αιματολόγοι επιλέγουν διπλό συνδυασμό (VD) στους ηλικιωμένους λόγω του φόβου κακής ανοχής ή τοξικότητας εξαιτίας της μεγάλης ηλικίας ή/και των συννοσηροτήτων. Ωστόσο, είναι γνωστό ότι η επίτευξη VGPR/CR—συχνότερη με τριπλούς vs διπλούς συνδυασμούς—συνδυάζεται με μεγαλύτερη διάρκεια 1^{ης} ύφεσης, βελτίωση του διαστήματος επιβίωσης δίχως νόσο (PFS) και της ποιότητας ζωής, που είναι σημαντική για τους ηλικιωμένους. Στην αναδρομική αυτή μελέτη μελετήσαμε το συνδυασμό VCD σε νεοδιογνωσμένους ηλικιωμένους ασθενείς με ΠΜ.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΙ: Συμπεριλήφθησαν 55 ασθενείς ≥70 ετών (33 άνδρες, 22 γυναίκες) που έλαβαν 1^{ης} γραμμής VCD μεταξύ 2011-2018. Η διάμεση ηλικία ήταν 77 έτη (εύρος, 70-92). 16 ασθενείς ήταν ≥80 ετών (29%). Η φυσική κατάσταση (ECOG) ήταν 0-2 σε 45/55 (80%) και 3-4 σε 11/55 (20%). Ο δείκτης συννοσηρότητας Charlson (CCI) ήταν 0-1 σε 23/51 (45%) και ≥2 σε 28/51 (55%). 56% ασθενών είχαν στάδιο ISS=3 και 34% είχαν υψηλή LDH. Νεφρική ανεπάρκεια υπήρχε σε 30%. FISH ανάλυση έγινε σε 15/55 (27%). Η διάμεση παρακολούθηση ήταν 20,7 μήνες (IQR, 11-45,3).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Ο διάμεσος αριθμός κύκλων VCD στους ασθενείς με παρακολούθηση ≥12 μήνες χωρίς υποτροπή ήταν 8 (IQR, 7-12). Οι ασθενείς έλαβαν κυρίως VCD με εβδομαδιαίο bortezomib (49/55). Δισ-εβδομαδιαίο VCD έλαβαν 26 ασθενείς κυρίως στην έναρξη της θεραπείας (πρώτοι 1-2 κύκλοι). 18 ασθενείς έλαβαν ≥8 κύκλους VCD (32,7%). Θεραπεία συντήρησης χορηγήθηκε σε 10. Η ανταπόκριση στο VCD ήταν ORR 81%. Αναλυτικά ο βαθμός ανταπόκρισης ήταν: CR=20% (11/55), VGPR=29% (16/55), PR=32% (18/55) και MR/SD/PD=19% (10/55). Με το VCD υπήρχε ταχεία ανταπόκριση της νόσου (διάμεσος χρόνος επίτευξης τουλάχιστον PR: 2 κύκλοι, εύρος 1-6). Η διάμεση επιβίωση ήταν 49,3 μήνες (διετής OS=85%, 95%CI=66,5%-93,7%), διάμεσο PFS 22,6 μήνες (διετής PFS=46%, 95%CI=27.7%-62.5%) και ο διάμεσος χρόνος μέχρι τη θεραπεία επόμενης γραμμής (TTNT) 28,2 μήνες. Δεν υπήρχαν διαφορές στο PFS μεταξύ ασθενών ≤75 vs >75 ετών (P=0.85). Η μονοπαραγοντική ανάλυση δεν έδειξε διαφορές στο PFS σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου ISS (1-2 vs 3, P=0.9) και CCI (0-1 vs ≥2, P=0.17), που δείχνει ότι το VCD έχει καλά αποτελέσματα σε ασθενείς με δυσμενή χαρακτηριστικά και σοβαρές συννοσηρότητες. Το VCD ήταν καλά ανεκτό και μόνο 1 ασθενής διέκοψε λόγω δυσανεξίας. Μείωση δόσολογίας bortezomib χρειάστηκε σε 14 περιπτώσεις (25,5%). Κλινικά σημαντική νευροπάθεια ≥2 παρατηρήθηκε σε 9/55 (16%), ενώ δεν παρατηρήθηκε σοβαρή ουδετεροπενία/θρομβοπενία. Υποτροπή συνέβη στο 42,6%—το συχνότερο σχήμα 2^{ης} γραμμής ήταν lenalidomide-dexamethasone (ORR=45,5%).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα αποτελέσματα μας δείχνουν ότι το VCD είναι μια ασφαλής τριπλέτα 1^{ης} γραμμής στους ηλικιωμένους με ΠΜ. Συνδυάζει υψηλή αποτελεσματικότητα (ORR=81%, CR/VGPR=49%), μεγάλη διάρκεια ύφεσης (TTNT=28,2 μήνες) και καλή ανοχή και μπορεί να χορηγηθεί για >8 κύκλους για καλύτερο έλεγχο νόσου. Μπορεί να μην χορηγηθεί ενδοφλέβια (non-IV regimen), που είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τους ηλικιωμένους.

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

103 ΤΟ ΚΟΣΤΟΣ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΩΝ ΙΟΓΕΝΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΤΗΝ ΑΛΛΟΓΕΝΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ, ΕΝ ΟΨΕΙ ΤΗΣ Τ-ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Φ. Ζερβού¹, Α. Παπαδοπούλου¹, Ζ. Μπούσιου¹, Α. Λαζαρίδου¹, Μ. Αλβανού¹, Ι. Μπάτσης¹, Β. Κωνσταντίνου¹, Μ. Ισκάς¹, Μ. Γκανίδου², Ι. Σακελλάρη¹, Α. Αναγνωστόπουλος¹, Ε. Γιαννάκη¹

¹Μονάδα Γονιδιακής και Κυτταρικής Θεραπείας, Αιματολογική Κλινική, Μονάδα Μεταμόσχευσης Αιμοποιητικών Κυττάρων, Γενικό Νοσοκομείο «Γεώργιος Παπανικολάου», ²Αιμοδοσία, Γενικό Νοσοκομείο «Γεώργιος Παπανικολάου»

Οι ιογενείς λοιμώξεις αποτελούν σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας της αλλογενούς μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων (άλλο-ΜΑΚ) αυξάνοντας σημαντικά όχι μόνο το ανθρώπινο αλλά και το οικονομικό κόστος. Η αντι-ιική φαρμακοθεραπεία είναι συχνά αναποτελεσματική ή/και συνοδεύεται από τοξικότητα. Εν όψει της Τ-κυτταρικής ανοσοθεραπείας των ιογενών λοιμώξεων, υπολογίσαμε το πραγματικό κόστος της συμβατικής φαρμακοθεραπείας των CMV, EBV και BKV λοιμώξεων μετά άλλο-ΜΑΚ, αθροίζοντας το κόστος i) των αντι-ιικών φαρμάκων, ii) της θεραπείας (εκτός των μεταγίσεων) της πρωτογενούς τοξικότητας (π.χ αποτυχία/καθυστερήση εμφύτευσης μοσχεύματος, κυτταροπενίες, νεφρική/ηπατική δυσλειτουργία) και δευτερογενούς τοξικότητας (π.χ βακτηριακή λοίμωξη επί λευκοπενίας) από την αντι-ιική φαρμακοθεραπεία, iii) της θεραπείας των επιπλοκών της λοίμωξης (εκτός των μεταγίσεων), iv) των μεταγίσεων λόγω τοξικότητας από τη θεραπεία ή επιπλοκών της λοίμωξης, v) της εσωτερικής ή εξωτερικής νοσηλείας. Υπογραμμίζεται πως το αίμα (και τα προϊόντα του) ως φυσικό αγαθό διατίθεται δωρεάν στη χώρα μας, αν και η συλλογή, επεξεργασία, αποθήκευση, ο εργαστηριακός έλεγχος και η μετάγχιση (συμπεριλαμβανομένου του κόστους αντιμετώπισης των επιπλοκών μετάγχισης) κοστίζουν σημαντικά. Για τον υπολογισμό του μη αποζημιούμενου κόστους των μεταγίσεων βασιστήκαμε σε μελέτη της NY Αιμοδοσίας του Τζάνειου Νοσοκομείου και σε επίσημα στοιχεία του γαλλικού Υπουργείου Υγείας. Αξιολογήθηκαν 38 από 51 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε άλλο-ΜΑΚ (10/2015-11/2016) με διάστημα παρακολούθησης τουλάχιστον 6 μηνών, από δότες συμβατούς συγγενείς (17/51), συμβατούς μη συγγενείς (20/51), μη συμβατούς εθελοντές (8/51), απλοταυτόσημους (5/51) και μη συμβατούς συγγενείς (1/51), ως προς το κόστος θεραπείας αναζωπυρώσεων/λοιμώξεων από CMV ή/και EBV ή/και BKV. Παρατηρήθηκαν 38 CMV λοιμώξεις/αναζωπυρώσεις σε 20 ασθενείς, 46 EBV λοιμώξεις/αναζωπυρώσεις σε 33 ασθενείς και 28 BKV λοιμώξεις/αναζωπυρώσεις σε 17 ασθενείς, με μέσο αριθμό αναζωπυρώσεων/νόσου από τους τρεις ιούς, 1.72 ± 1.55 /ασθενή (1-7/ασθενή). Αξιοσημείωτα, 22/35 ασθενείς εμφάνισαν αναζωπυρώσεις από περισσότερους από έναν ιούς, απαιτώντας επανειλημμένες θεραπείες με αντι-ιικά σκευάσματα ή/και Rituximab. Το κόστος των αντι-ιικών σκευασμάτων για όλες τις αναζωπυρώσεις/λοιμώξεις από CMV, EBV και BKV ήταν 78.656€, 58.504€ και 11.331€ αντίστοιχα (3.146€, 2.089€ και 1.416€/ασθενή, αντίστοιχα). Η αντιμετώπιση της πρωτογενούς και δευτερογενούς τοξικότητας της αντι-ιικής φαρμακοθεραπείας και των επιπλοκών της λοίμωξης κόστισε 70.358€ (4.309€/ασθενή) όταν δεν απαιτούνταν μεταγίσεις και 676.107€ (28.171€/ασθενή) όταν χρειάστηκαν μεταγίσεις. Ειδικότερα, το κόστος των μεταγίσεων σε BKV αιμορραγική κυστίτιδα ανήλθε σε 22.751€/ασθενή. Απαιτήθηκαν παρατεταμένες (Δμ 38ημ, εύρος 6-150ημ) ή/και επανειλημμένες νοσηλείες (1-5) και συνολικά, 616 ημέρες εσωτερικής νοσηλείας και 159 ημέρες βραχείας εξωτερικής νοσηλείας, οι οποίες βάσει του Κλειστού Ενοποιημένου Νοσηλίου (KEN) αύξησαν το κόστος της μεταμεταμοσχευτικής φροντίδας κατά 81.640 και 8.000€ αντίστοιχα (2.634€ και 500€/ασθενή, αντίστοιχα). **Συνολικά**, σε διάστημα 18 μηνών, μόνο η θεραπεία CMV, EBV και BKV λοιμώξεων επιβάρυνε τη μεταμεταμοσχευτική φροντίδα κατά 956.283€ (27.322€/ασθενή), αν και το πραγματικό κόστος είναι μεγαλύτερο καθώς η χρέωση βάσει KEN είναι αδιαμφισβήτητα υποεκτιμημένη. Ένα τέτοιο οικονομικό φορτίο, εάν συνυπολογιστούν όλα τα μεταμοσχευτικά κέντρα αιμοποιητικών κυττάρων και συμπαγών οργάνων μιας χώρας, είναι βαρύ, για τις εθνικές οικονομίες. Λαμβάνοντας υπόψη την υποβέλτιστη αποτελεσματικότητα, την τοξικότητα, την ανάπτυξη ανθεκτικότητας, τις υποτροπές και τις επανειλημμένες νοσηλείες με τη φαρμακευτική

αντι-ιική θεραπεία, εκτιμούμε ότι η εφάπαξ χορήγηση T-λεμφοκυττάρων με ειδικότητα κατά πολλαπλών ιών που εκπύσσονται in vivo και προστατεύουν μακροχρόνια χωρίς σημαντική τοξικότητα, θα πετύχει ευνοϊκότερη σχέση κόστους-απόδοσης ως προς τη συμβατική φαρμακοθεραπεία.

104 Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΟΥ BRENTUXIMAB VEDOTIN ΣΤΗΝ ΕΚΒΑΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΗΜΕΙΟΑΝΘΕΚΤΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΥΤΟΛΟΓΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

I. Σακελλάρη¹, Z. Μπούσιου¹, E. Γαβριηλάκη¹, A. Χατζηιωαννίδης¹, A. Λαζαρίδου¹, I. Μπάτσης¹, Δ. Μαλλουρή¹, M. Ισκάς¹, N. Σταυρογιάννη¹, A. Μαρβάκη¹, A. Συρίγου¹, Δ. Σωτηρόπουλος¹, M. Πηλαβάκη², I. Καραφουλίδου², A. Αναγνωστόπουλος¹

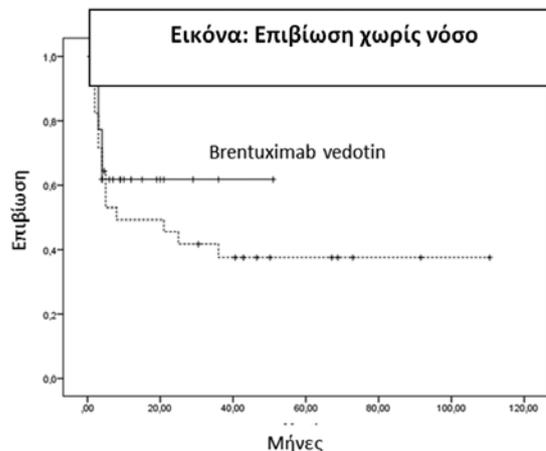
¹Αιματολογική Κλινική, Μονάδα Μεταμόσχευσης, Νοσοκομείο Παπανικολάου, Θεσσαλονίκη, ²Ακτινολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο Παπανικολάου, Θεσσαλονίκη, ³Παθολογοανατομικό Τμήμα, Νοσοκομείο Παπανικολάου, Θεσσαλονίκη

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Το αντι-CD30 μονοκλωνικό αντίσωμα brentuximab vedotin (BV) έχει ενταχθεί στη θεραπευτική στρατηγική του χημειοανθεκτικού λεμφώματος Hodgkin. Ωστόσο, η συμβολή του πριν ή και μετά την αυτόλογη μεταμόσχευση στην επίτευξη μακρόχρονης επιβίωσης χωρίς νόσο παραμένει υπό διερεύνηση. Σκοπός είναι η μελέτη έκβασης ασθενών που έλαβαν BV και η σύγκριση της με ομάδα ελέγχου.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Καταγράψαμε τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με χημειοανθεκτικό λέμφωμα Hodgkin που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση αυτόλογων αιμοποιητικών κυττάρων την περίοδο 2011-2017.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συνολικά 54 ασθενείς (33 άνδρες:21 γυναίκες, διάμεσης ηλικία 37 ετών, από 19-65 έτη) έλαβαν BV:24 πριν, 30 μετά και 7 πριν και μετά την αυτόλογη μεταμόσχευση. Από τους ασθενείς που έλαβαν προμεταμοσχευτικά, η πλειοψηφία (92%) έπασχε από πρωτοπαθώς ανθεκτική νόσο ή πρώιμη υποτροπή. Η χορήγηση μετά τη μεταμόσχευση έγινε λόγω υποτροπής ή ανθεκτικότητας σε 27 ασθενείς και 12 (40%) υποβλήθηκαν σε αλλογενή μεταμόσχευση. Μεταξύ αυτών που υποβλήθηκαν σε αλλογενή μεταμόσχευση, 6 έλαβαν επιπλέον χημειοθεραπεία και 2 nivolumab επιτυγχάνοντας πλήρη μεταβολική ύφεση. Στους υπόλοιπους 15 από τους 27 ασθενείς, έγινε αλλαγή της θεραπευτικής επιλογής λόγω ανθεκτικότητας στο BV. Δύο ασθενείς απεβίωσαν λόγω επιπλοκών από τη χορηγούμενη χημειοθεραπεία, ενώ 13 λαμβάνουν πλέον θεραπεία με nivolumab. Ως θεραπεία συντήρησης χορηγήθηκε BV σε 10 ασθενείς, 6 εκ των οποίων είχαν λάβει και προμεταμοσχευτικά. Από τους ασθενείς που έλαβαν συντήρηση, 2 υποτροπίασαν και έλαβαν χημειοθεραπεία και nivolumabanτίστοιχα.

Στη συνέχεια αναλύσαμε τους ασθενείς που έλαβαν BV πριν τη μεταμόσχευση ή μετά ως θεραπεία συντήρησης. Πρόκειται για 27 χημειοανθεκτικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αυτόλογη μεταμόσχευση με νόσο σε υποτροπή (n=2), μερική ύφεση (n=22) και πλήρη ύφεση (n=2). Οι ασθενείς έλαβαν 5 διάμεσους κύκλους BV, ενώ μετά τη μεταμόσχευση 56% είχε πλήρη μεταβολική απάντηση. Με διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 1 έτους, 20 ασθενείς βρίσκονται σε πλήρη μεταβολική απάντηση, ενώ μόνο 2 απεβίωσαν λόγω ανθεκτικής νόσου. Οι ασθενείς αυτοί συγκρίθηκαν με 29 χημειοανθεκτικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αυτόλογη μεταμόσχευση πριν την εποχή BV με νόσο σε υποτροπή (n=6) και μερική ύφεση (n=23). Χωρίς σημαντική διαφορά στα κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών (ηλικία, φύλο, προπαρασκευαστικό σχήμα), η 3-ετής επιβίωση χωρίς νόσου ήταν 61,7% στους ασθενείς που έλαβαν BV έναντι 37,5% στην ομάδα ελέγχου (p=0,244, Εικόνα). Επιπλέον, η ομάδα των ασθενών που έλαβαν BV δεν έχει ακόμη φτάσει στη διάμεση επιβίωση χωρίς νόσο, ενώ η ομάδα ελέγχου εμφάνισε διάμεση επιβίωση χωρίς νόσο στους 8 μήνες μετά τη μεταμόσχευση.



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η θεραπεία με BV πριν ή μετά την αυτόλογη μεταμόσχευση προσφέρει ευεργετικά αποτελέσματα στην έκβαση των ασθενών με χημειοανθεκτικό λέμφωμα Hodgkin και τη δυνατότητα της αλλογενούς μεταμόσχευσης σε επιλεγμένους ασθενείς. Ο ρόλος του στην κλινική πρακτική σε σύγκριση με τους νεότερους βιολογικούς παράγοντες, όπως nivolumab, μένει να διερευνηθεί περαιτέρω.

105 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΑΠΟΙΚΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΩΝ ΑΠΟ ΠΟΛΥΑΝΘΕΚΤΙΚΑ ΠΑΘΟΓΟΝΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΟΝΑΔΑΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ ΜΥΕΛΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Δ. Αγγελινάς, Μ. Λίγκα, Ν. Σπυρίδης, Χ. Κοροβίλα, Φ. Παληγογιάννη, Μ. Μαραγκός, Α. Σπυριδωνίδη
Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

ΣΚΟΠΟΣ: Οι βακτηριακές λοιμώξεις από πολυανθεκτικά παθογόνα αποτελούν σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας ασθενών που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Σκοπός είναι η καταγραφή βακτηριαμιών από πολυανθεκτικά μικρόβια στην πρώτη νοσηλευτική περίοδο της μεταμόσχευσης και η συσχέτιση τους με τον εκάστοτε αποικισμό του ασθενούς.
ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Η ανάλυση περιλαμβάνει 24 διαδοχικούς ασθενείς (14 άνδρες, 10 γυναίκες), διάμεσης ηλικίας 45 ετών (εύρος 24-72) που υπεβλήθησαν σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (21 αλλογενείς, 3 αυτόλογες) κατά το διάστημα 1/1/2018-15/8/2018. Όλοι οι ασθενείς ελέγχθηκαν για αποικισμό από πολυανθεκτικά μικρόβια *Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase* (KPC+) και *Vancomycin Resistant Enterococcus* (VRE+) με ορθικό επίχρισμα καθώς και καλλιέργεια ούρων κατά την εισαγωγή τους στη μονάδα και πριν την έναρξη του προπαρασκευαστικού σχήματος. Όλοι έλαβαν προφυλακτικά σιπροφλοξασίνη. Αναλύθηκαν οι βακτηριαμίες της πρώτης νοσηλείας στην Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών που περιλαμβάνει περίπου τις πρώτες 30 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Δώδεκα από τους 24 (50%) ασθενείς βρέθηκαν αποικισμένοι κατά την είσοδο στη μονάδα με πολυανθεκτικό μικρόβιο (Πίνακας). Συνολικά παρουσιάστηκαν 19 διαφορετικές βακτηριαμίες σε 13 ασθενείς. Από τους 9 μη αποικισμένους ασθενείς κανένας δεν εμφάνισε επεισόδιο πολυανθεκτικής KPC ή VRE βακτηριαμίας. Από τους 6 KPC+ ασθενείς όλοι (100%) εμφάνισαν βακτηριαμία, εκ των οποίων 3 (50%) τουλάχιστον KPC βακτηριαμία, ενώ 3 εμφάνισαν βακτηριαμία από άλλο μικρόβιο πλην KPC (*Pseudomonas Aeruginosa-MBL, Staph. Epidermidis*). Από τους 9 VRE+ ασθενείς, 4 εμφάνισαν βακτηριαμία, ενώ κανένας (0%) δεν εμφάνισε VRE βακτηριαμία. Δεν παρατηρήθηκε θνησιμότητα οφειλόμενη στη βακτηριαμία.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Παρατηρείται υψηλή συχνότητα αποικισμού από πολυανθεκτικά KPC και VRE σε πολυθεραπευμένους ασθενείς που παραπέμπονται για μεταμόσχευση. Μη αποικισθέντες ασθενείς δεν εμφάνισαν KPC ή VRE βακτηριαμία κάτι που αντικατοπτρίζει τα υψηλά προφυλακτικά μέτρα σε μια μονάδα μεταμόσχευσης. Αποικισμός με KPC συσχετίζεται με αξιοσημείωτη (50%) πιθανότητα βακτηριαμίας από το ίδιο πολυανθεκτικό παθογόνο. Τα αποτελέσματα μας καταδεικνύουν τη σημασία του ελέγχου ούρων και επιχρίσματος ορθού για αποικισμό με KPC σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε μεταμόσχευση καθότι αυτή μπορεί να χρησιμοποιηθεί για στοχευμένη αντιβιοτική αγωγή επί εμφάνισης εμπύρετου ουδετεροπενίας.

Φορεία	Ασθενείς	Ασθενείς με Βακτηριαμία* (Αρ. επεισοδίων)	Ασθενείς με KPC βακτηριαμία	Ασθενείς με VRE βακτηριαμία
KPC-/VRE-	12 (50%)	6(8)	0	0
KPC +	3(12,5%)	3(5)	2	0
VRE +	6(25%)	1(1)	0	0
KPC+/VRE+	3(12,5%)	3(5)	1	0
Σύνολο	24	13 (19)	3	0

*KPC (3), VRE (0), *Pseudomonas Aeruginosa* sp. (1), *Corynebacterium species* (2) *Staphylococcus Epidermidis* (11), *Staphylococcus Hominis* (1), *Streptococcus Sanguis* (1)

106 ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΝΚ ΓΟΝΙΔΙΩΝ NKG2D, NKp46 ΚΑΙ ΠΕΡΦΟΡΙΝΗΣ ΣΕ ΟΜΦΑΛΙΟΠΛΑΚΟΥΝΤΙΚΑ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΑ

Z. Κατανά^{1,2}, Α. Ξαγοράρη¹, Δ. Παπαιωάννου¹, Ε. Βατμανίδου¹, Α. Αναγνωστόπουλος¹, Κ. Χλίχλια², Δ. Σωτηρόπουλος¹

¹Δημόσια Τράπεζα Ομφαλιοπλακουντικού Αίματος, Αιματολογική Κλινική «Στοργή», Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Γεώργιος Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη, ²Τμήμα Μοριακής Βιολογίας & Γενετικής, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη

ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Τα φυσικά φονικά κύτταρα (NKs) είναι λεμφοκύτταρα του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος που αναγνωρίζουν και λύουν κύτταρα που έχουν μολυνθεί από ιούς ή καρκινικά κύτταρα (Michael A. Caligiuri). Έχει βρεθεί ότι τα NKs παίζουν σημαντικό ρόλο στις μεταμοσχεύσεις ενισχύοντας το φαινόμενο της δράσης του μοσχεύματος κατά της λευχαιμίας (GVL) χωρίς να προκαλούν νόσο του μοσχεύματος κατά του ξενιστή (GVHD) (Rohtesh S.Mehta et al). Το ομφαλιοπλακουντικό αίμα (UCB) αποτελεί μια εναλλακτική πηγή αιμοποιητικών κυττάρων για μεταμόσχευση σε αιματολογικούς ασθενείς (Anushruti Sarvaria et al). Δεδομένου ότι τα NK κύτταρα παίζουν προστατευτικό ρόλο ώστε να μην υπάρξει υποτροπή τους πρώτους μήνες μετά την HSCT και το γεγονός ότι το UCB μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μόσχευμα, διερευνήθηκε η ύπαρξη CD56⁺ NK κυττάρων σε ομφαλιοπλακουντικό αίμα και ελέγχθηκε η έκφραση των γονιδίων των υποδοχέων NKG2D και NKp46 των NK κυττάρων καθώς και της περφορίνης. Ταυτόχρονα, μελετήθηκε η ύπαρξη μικροσωματίων και συγκρίθηκαν τα επίπεδα έκφρασης των γονιδίων σε δείγματα περιφερικού αίματος και σε εγχύσεις λεμφοκυττάρων δότη (DLI)

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Μονοπύρηνια κύτταρα απομονώθηκαν από δείγματα UCB χρησιμοποιώντας φικόλη (n=17). Η ανίχνευση της παρουσίας NK κυττάρων έγινε με κυτταρομετρία ροής χρησιμοποιώντας CD45-APC, CD3-PE και CD56-PerCP αντισώματα, ενώ η ανίχνευση της παρουσίας μικροσωματίων με την βοήθεια των αντισωμάτων αννεξίνη-FITC και CD56-PE. Από τα μονοπύρηνια κύτταρα απομονώθηκε RNA με την βοήθεια φαινολικού διαλύματος, ενώ RNA από τα δείγματα DLI και περιφερικού αίματος (n=5) απομονώθηκε με την βοήθεια του QIAamp RNA Blood Mini Kit (Qiagen). Για τη σύνθεση συμπληρωματικού DNA χρησιμοποιήθηκε το ένζυμο ανάστροφη μεταγραφάση και πραγματοποιήθηκε αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης χρησιμοποιώντας εκκινητές ειδικούς για τα γονίδια που μελετήθηκαν. Τα προϊόντα της αντίδρασης ανιχνεύθηκαν με ηλεκτοφόρηση σε πηκτή αгарόζης και ακολούθησε ποσοτικοποίηση των αποτελεσμάτων με το πρόγραμμα VisionWorks (Life Science Software –UVP).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Τα NK κύτταρα ανιχνεύθηκαν σε χαμηλά ποσοστά σε δείγματα UCB με βάση τα αποτελέσματα της κυτταρομετρίας ροής. Ο αριθμός των NK κυμάνθηκε από 0,4-3,4 % ενώ δεν παρατηρήθηκε παρουσία μικροσωματίων. Προσδιορίστηκε η έκφραση του γονιδίου NKG2D σε όλα τα δείγματα που μελετήθηκαν και παρατηρήθηκε διαφορική έκφραση. Το γονίδιο NKp46 ανιχνεύθηκε σε λίγα ομφαλιοπλακουντικά δείγματα, ενώ το γονίδιο για την περφορίνη σε όλα τα ομφαλιοπλακουντικά μοσχεύματα που μελετήθηκαν σε παρόμοια επίπεδα έκφρασης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ: Τα χαμηλά επίπεδα παρουσίας NK κυττάρων στα δείγματα UCB, καθώς και η απουσία NK-ειδικών μικροσωματίων, τα οποία συνήθως παράγονται σε καταστάσεις στρες, πιθανόν συνδέονται με ανοσοκαταστολή που επιτυγχάνεται έναντι των αντιγόνων της μητέρας ώστε να μην ξεκινήσει ανοσολογική απόκριση εναντίον της (Steven T. Cox et al). Η σταθερή έκφραση του γονιδίου NKG2D συνδέεται με την επιβίωση αλλά και τις δράσεις που παρουσιάζουν τα NK κύτταρα. Η έκφραση του γονιδίου του υποδοχέα NKp46, ο οποίος συνδέεται με χαμηλή κυτταροτοξικότητα των NK κυττάρων, περιορίζεται σε λίγα ομφαλιοπλακουντικά μοσχεύματα που προέκυψαν από φυσιολογικούς τοκετούς. Ωστόσο, η έκφραση της περφορίνης αποδεικνύει την ύπαρξη μηχανισμών κυτταροτοξικότητας στα UCB.

107 ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΗ ΚΥΣΤΙΤΙΔΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΤΟΝ ΙΟ ΒΚ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΛΛΟΓΕΝΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΡΧΕΓΟΝΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ

Κ. Καίσαρη, Α. Παΐσιου, Χ. Οικονομοπούλου, Ε. Ιωαννίδου, Α. Κομποπούλου, Ι. Περιστέρη, Γ. Βεσσαλάς, Ε. Γουσέτης, Β. Κίτρα

Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία», Ογκολογική Μονάδα Παιδών «Ελπίδα – Μαριάννα Β.Βαρδινογιάννη»

ΣΚΟΠΟΣ: Η αιμορραγική κυστίτιδα που οφείλεται στον ρολγωμα ιό ΒΚ αποτελεί μία σημαντική επιπλοκή μετά τη μεταμόσχευση μυελού των οστών. Τα στοιχεία για την κλινική της επιδημιολογία σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι λιγοστά. Στη μελέτη μας εξετάσαμε αναδρομικά την επίπτωση και τη βαρύτητα της ΒΚ-σχετιζόμενης αιμορραγικής κυστίτιδας σε παιδιά, καθώς και τους παράγοντες κινδύνου που οδηγούν στην εκδήλωση της.

ΥΛΙΚΑ-ΜΕΘΟΔΟΙ: Από τον Ιανουάριο του 2008 μέχρι τον Ιούνιο του 2018 πραγματοποιήθηκαν στο κέντρο μας 376 αλλογενείς μεταμοσχεύσεις, 237 σε ασθενείς με κακοήγη αιματολογικά νοσήματα και 139 σε ασθενείς με καλοήγη. Η πλειονότητα των ασθενών έλαβε μυελοαφανιστικά σχήματα προετοιμασίας. Κριτήρια για τη διάγνωση της αιμορραγικής κυστίτιδας στους ανωτέρω ασθενείς ήταν η ανίχνευση του ιού ΒΚ με PCR στα ούρα ή και στο αίμα, σε συνδυασμό με την εμφάνιση δυσουρικών ενοχλημάτων και αιματουρίας που δεν μπορούσαν να αποδοθούν σε κάποια άλλη αιτία. Βαριά θεωρήθηκε η κυστίτιδα στην περίπτωση ύπαρξης ενός από τους εξής παράγοντες: κυστίτιδα με σχηματισμό πηγμάτων και ανάγκη πλύσεων της ουροδόχου, αποφρακτική ουροπάθεια με συνοδό αύξηση κρεατινίνης, ανάγκη ουρολογικής παρέμβασης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Μελετήθηκαν 376 ασθενείς με διάμεση ηλικία τα 7,2 έτη (0,5-20). ΒΚ-αιμορραγική κυστίτιδα εμφάνισαν 37 παιδιά (10%, 95% CI, 7,2-13,3) διάμεσης ηλικίας 12,9 ετών (5,1-18,5). Ο διάμεσος χρόνος εκδήλωσης της κυστίτιδας ήταν η 27^η ημέρα μετά τη μεταμόσχευση (Ημέρα +5 – Ημέρα +52). Σε 17 παιδιά η κυστίτιδα θεωρήθηκε βαριά. Η διάμεση διάρκεια των συμπτωμάτων ήταν 27 ημέρες (8-200). Ο διάμεσος χρόνος νοσηλείας των παιδιών με βαριά κυστίτιδα ήταν 70 ημέρες (29-242), ενώ εκείνων που δεν έκαναν 45 (25-184). Σε 25 από τα 37 παιδιά ελέγχθηκε η ύπαρξη του ιού και στο αίμα. Σε 11 το αποτέλεσμα ήταν θετικό και περίπου τα μισά από αυτά (6) εκδήλωσαν βαριά κυστίτιδα. Οι παράγοντες κινδύνου που εξετάστηκαν ήταν η ηλικία, η λήψη αντιλεμφοκυτταρικού ορού στο σχήμα προετοιμασίας, το είδος του νοσήματος, η πηγή του μοσχεύματος, το είδος του δότη και η εκδήλωση οξείας νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστή (αGvHD). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για την εμφάνιση κυστίτιδας ήταν η ηλικία > 6 ετών (HR: 8,46, 95%CI, 2,86-25, p<0,001), η κακοήθης νόσος (HR: 2,26, 95% CI, 0,97-5,27, p=0,05) και η εκδήλωση αGvHD (HR: 4,04, 95% CI, 2,01-8,1, p<0,001). Η ολική επιβίωση των παιδιών με αιμορραγική κυστίτιδα ήταν 46,3% vs 69,3% εκείνων που δεν έκαναν. Ωστόσο, στην πολυπαραγοντική ανάλυση για την επιβίωση η εκδήλωση ΒΚ κυστίτιδας δεν φάνηκε να αποτελεί στατιστικά σημαντικό παράγοντα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης μας η μεταμόσχευση μυελού σε παιδιά >6 ετών με κακοήθης νόσημα, καθώς και η εκδήλωση αGvHD αυξάνουν τον κίνδυνο ΒΚ αιμορραγικής κυστίτιδας. Ο καθορισμός των παραγόντων κινδύνου που οδηγούν σε αυτή τη σοβαρή επιπλοκή θα βοηθήσει στην καλύτερη αντιμετώπιση των ασθενών. Αυτό μπορεί να γίνει μέσα από προοπτικές μελέτες, με σκοπό την κατανόηση της παθοφυσιολογίας της ΒΚ κυστίτιδας, καθώς και τον καθορισμό του βέλτιστου τρόπου αντιμετώπισης.

108 ΕΠΙΤΥΧΗΣ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ ΤΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΑΝ ΣΕ ΑΛΛΟΓΕΝΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΜΕ ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΘΕΤΙΚΩΝ ΑΝΤΙ-HLA ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΤΑ ΤΟΥ ΔΟΤΗ

Μ. Λίγκα¹, Ν. Σπυριδής¹, Μ. Παπασωτηρίου², Α. Βιττωράκη³, Ε. Τριανταφύλλου¹, Δ. Αγγελινάς¹, Χ. Κοροβίλα¹, Α. Σιόρεντα³, Α. Ινιωτάκη³, Μ. Μαραγκός¹, Α. Σπυριδωνίδης¹

¹Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών και Κέντρο Αίματος, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, ²Νεφρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, ³Εθνικό Κέντρο Ιστοσυμβατότητας, Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Γ. Γεννηματάς

ΣΚΟΠΟΣ: Η πρωτοπαθής αποτυχία εμφύτευσης (primary graft failure, PGF) παραμένει μια πολύ σημαντική επιπλοκή μετά την αλλογενή μεταμόσχευση, που συνδέεται με αυξημένη θνητότητα. Η επίπτωση της PGF ποικίλει ανάλογα με το είδος του δότη, το είδος του μοσχεύματος και την μέθοδο εξάλειψης των T-λεμφοκυττάρων. Η PGF παρουσιάζει μεγάλη επίπτωση και έχει συσχετιστεί παθοφυσιολογικά με την παρουσία στο λήπτη ειδικών αντισωμάτων κατά του ασύμβατου HLA σε περίπτωση απλοταυτόσημου ή mismatched εθελοντή δότη (donor specific anti-HLA antibodies, DSA). Από το 2013 διενεργούμε τακτικά έλεγχο αντισωμάτων DSA κατά τον προ-μεταμοσχευτικό έλεγχο σε ασθενείς που δεν διαθέτουν 10/10 συμβατό δότη με σκοπό την επιλογή του δότη ή την εφαρμογή θεραπείας απευαισθητοποίησης. Παρουσιάζουμε 3 ασθενείς που έλαβαν προμεταμοσχευτικά θεραπεία απευαισθητοποίησης λόγω υψηλών τίτλων DSA.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ. Ο έλεγχος HLA αντισωμάτων γίνεται με την μεθοδολογία Luminex Single Antigen Bead I & II. Ο έλεγχος DSA θεωρήθηκε θετικός όταν ανιχνεύονται anti-HLA κατευθυνόμενα έναντι των αντιγόνων HLA του επιλεγμένου δότη με MFI>1000. Η θεραπεία απευαισθητοποίησης περιλαμβάνει τον συνδυασμό Rituximab και πλασμαφαίρεσεων. Έγινε έλεγχος του τίτλου DSA πριν την έναρξη απευαισθητοποίησης και κατά την ημέρα της μεταμόσχευσης (d0).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Τρεις ασθενείς με θετικά DSA έλαβαν θεραπεία απευαισθητοποίησης με χορήγηση Rituximab 375 mg/mq iv (την ημέρα -28, -25, -17, αντίστοιχα) και 5 συνεδρίες πλασμαφαίρεσης (από την ημέρα -13 έως την ημέρα -7) με αλβουμίνη Η θεραπεία απευαισθητοποίησης έγινε πολύ καλά ανεκτή από όλους τους ασθενείς. Στον Πίνακα 1 αναγράφονται τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών και τα MFI των DSA πριν και μετά την θεραπεία απευαισθητοποίησης. Επιτεύχθηκε σταθερή εγκατάσταση των λευκών και των αιμοπεταλίων και στους 3 ασθενείς μέσα στα αναμενόμενα χρονικά πλαίσια.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η θεραπεία απευαισθητοποίησης με Rituximab και πλασμαφαίρεσεις σε ασθενείς με DSA είναι εύκολα εφαρμόσιμη, καλά ανεκτή και μειώνει τον τίτλο των DSA. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία απευαισθητοποίησης εμφάνισαν φυσιολογική και σταθερή εμφύτευση.

Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία των ασθενών και τα MFI των DSA πριν και μετά την θεραπεία απευαισθητοποίησης.

N	Patient*	Donor Graft	Conditioning GvHD proph.	DSA	Pre-MFI	Post-MFI	WBC d	PLT d	FU d	Status
1	F, 60 AML CR1	7/8 VUD PBSC	BuFluTT Campath/CyA	B*49	1.825	39	16	11	268	Dead (REL)
2	F, 61 ALL CR2	4/8 Haplo BM	FluMelBu PTCY/CyA/ MMF	DQB1*DQ5	1.474	187	15	19	312	Alive in CR
3	M, 67 AML CR2	7/8 VUD PBSC	FluMel, Campath/CyA/ MMF	A*02:01	3.900	2.043	10	10	130	Alive in CR

*Sex, Age (y), Disease, Stage at transplant. VUD: volunteer unrelated donor, PBSC: peripheral blood stem cells, BM: Bone marrow, Bu: Busilphex, Flu: Fludarabine, TT: thiotepa, Mel: melphalan. PTCY: post-transplant cyclophosphamide, CyA: cyclosporine, MMF: mycophenolate-mofetil. DSA: donor specific anti-HLA, MFI: mean fluorescent intensity of DSA before and after de-sensitization. WBC/PLT: leukocyte/platelet engraftment in days, FU: follow up in days.

109 Ο ΔΕΙΚΤΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΝΟΣΟΥ ΑΠΟΤΕΛΕΙ ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΟ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΛΕΜΦΟΥΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΛΛΟΓΕΝΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

Ι. Σακελλάρη¹, Ζ. Μπούσιου¹, Α. Λαζαρίδου¹, Ε. Γαβριηλάκη¹, Ι. Μπάτσης¹, Δ. Μαλλουρή¹, Μ. Ισκάς¹, Α. Παπαλεξανδρή¹, Ν. Σταυρογιάννη¹, Β. Κωνσταντίνου¹, Μ. Πηλαβάκη², Σ. Παπαεμμανουήλ³, Α. Αναγνωστόπουλος¹

¹Αιματολογική Κλινική-ΜΜΜΟ, Γ.Ν.Θ. Γ. Παπανικολάου, ²Ακτινολογικό Εργαστήριο, Γ.Ν.Θ. Γ. Παπανικολάου, ³Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Γ.Ν.Θ. Γ. Παπανικολάου, Θεσσαλονίκη

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η αλλογενής μεταμόσχευση (allo-HCT) με χρήση σχημάτων προετοιμασίας ελαττωμένης έντασης (RIC) σε ασθενείς με ανθεκτικά λεμφοϋπερπλαστικά νεοπλασμάτα προσφέρει πιθανότητα ίασης χωρίς σημαντική τοξικότητα. Η εμφάνιση θεραπευτικών επιλογών με στοχευμένη δράση δημιουργεί την ανάγκη καθορισμού της θέσης τους στη θεραπευτική στρατηγική των λεμφοϋπερπλαστικών νοσημάτων. Σκοπός είναι η μελέτη των κλινικών χαρακτηριστικών και της πορείας νόσου ασθενών με λεμφοϋπερπλαστικά νεοπλασμάτα μετά RIC allo-HCT.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Μελετήσαμε τους ασθενείς με λεμφοϋπερπλαστικά νεοπλασμάτα που υποβλήθηκαν σε RICallo-HCT στο κέντρο μας μεταξύ 2001-2018. Επί CLL και NHL χορηγήθηκε προπαρασκευαστικό σχήμα Fludarabine (150mg/m²)-Cyclophosphamide (2gr/m²) επί Hodgkin λεμφώματος Thiotepa (10mg/kg)-Fludarabine(120 mg/m²)-Cyclophosphamide (60mg/kg). Έλαβαν GVHD προφύλαξη κυκλοσπορίνη ή tacrolimus και mycophenolate mofetil ή χαμηλές δόσεις μεθοτρεξάτης, και χαμηλή δόση αντιθυμοκυτταρικής σφαιρίνης επί μη συγγενούς δότη.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συνολικά, 50 ασθενείς (Α:35, Γ:15) με Δμ ηλικία 36 έτη(15-64) υποβλήθηκαν σε RICallo-HCT για λέμφωμα Hodgkin (n=24), NHL (n=21, λέμφωμα από κύτταρα μανδύα n=12, οζώδες λέμφωμα n=3, επιθετικά B-NHL n=4, T-NHL n=2) και CLL (n=5). Κατά τη διάγνωση, 48% είχε στάδιο IV και 34% διήθηση μυελού, ενώ 66% είχαν υποβληθεί σε αυτόλογη μεταμόσχευση. Η πλειονότητα των ασθενών είχε λάβει πολλές γραμμές θεραπείας, με διάμεση τιμή 4 γραμμές θεραπείας (1-11), ενώ 42% εξ αυτών είχαν λάβει πάνω από 4 γραμμές. Κατά τη μεταμόσχευση, 14 είχαν πλήρη ύφεση της νόσου, 9 μερική ύφεση και 27 ανθεκτική νόσο. Σύμφωνα με το δείκτη βαρύτητας νόσου (Disease- RiskIndex/ DRI), οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε χαμηλού (n=11, 23,4%), ενδιάμεσου (n=12, 25,5%), υψηλού (n=20, 42,6%) και πολύ υψηλού (n=4 8,5%) κινδύνου. Όλοι έλαβαν RICσχήμα προετοιμασίας από συγγενή συμβατό (n=27), συμβατό (n=15) ή μερικώς συμβατό μη συγγενή (n=15) δότη. Κύρια πηγή μοσχεύματος ήταν τα περιφερικά αιμοποιητικά κύτταρα (96%), με διάμεσο αριθμό CD34+ κυττάρων 6,37 x10⁶/kg (1,33-14,5). Επιτεύχθηκε εμφύτευση του μοσχεύματος με διάμεσο χρόνο εμφύτευσης ουδετερόφιλων 10 ημέρες (7-23) και αιμοπεταλίων 12 ημέρες (7-28). Δύο ασθενείς απεβίωσαν λόγω επιπλοκών νόσου πριν την εμφύτευση.

Οξεία GVHD εμφάνισαν 18 ασθενείς (36,7%) (gradeIII-IV, n=5), κορτικοευσίσθητη 11. Η ετήσια αθροιστική επίπτωση (CI) της χρόνιαςGVHD ήταν 78,2%, ενώ 13 ασθενείς έλαβαν επιπλέον ανοσοκατασταλτική θεραπεία (1-5 γραμμές). Δέκα ασθενείς παρουσίασαν αναζωπύρωση του Κυτταρομεγαλοϊού (CMV) που αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με αντιική αγωγή, ενώ ένας απεβίωσε λόγω εγκεφαλίτιδας από ιό απλού έρπητα-7(HSV7). Με διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 3 ετών (1-16), η 10-ετής ολική επιβίωση είναι 33.5%, η DFS 32.6% και η CI της non-relapse mortality 23.4%. Από την πολυπαραγοντική ανάλυση, δυσμενής προγνωστικός παράγοντας της OS αναδείχθηκε η υψηλού/πολύ υψηλού κινδύνου νόσος (HR 9.69, CI1.55-60.55, p=0.015) ανεξάρτητα από τη νόσο, τις γραμμές θεραπείας, το φύλο και τη διήθηση του μυελού στη διάγνωση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η RIC αλλογενής μεταμόσχευση σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με λεμφοϋπερπλαστικά νεοπλασμάτα προσφέρει ικανοποιητικά ποσοστά 10-ετούς μακροχρόνιας επιβίωσης με αποδεκτή τοξικότητα, παρά τα υψηλά ποσοστά GVHD. Ο δείκτης βαρύτητας νόσου αναδεικνύεται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου που σχετίζεται άμεσα με τη φάση νόσου στη μεταμόσχευση. Επομένως, δημιουργείται η ανάγκη ελάττωσης του φορτίου της νόσου προμεταμοσχευτικά με τη χρήση στοχευμένων θεραπειών. Περαιτέρω μελέτες είναι απαραίτητες για να καθορίσουν το ρόλο τους με σκοπό τα βέλτιστα οφέλη από την αλλογενή μεταμόσχευση.

110 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΚΟΣΤΟΥΣ ΤΗΣ ΑΥΤΟΛΟΓΗΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ ΑΡΧΕΓΟΝΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

Ο. Σίσκου¹, Π. Τσιριγώτης², Ι. Μπάτσης³, Θ. Βασιλακόπουλος², Ε. Τέρπος², Ο. Κωνσταντακοπούλου¹, Π. Γαλάνης¹, Η. Καραγκούνη¹, Α. Μεγαλακάκη⁴, Α. Πουλή⁵, Ε. Κόσσυβα⁶, Δ. Καϊτελίδου¹

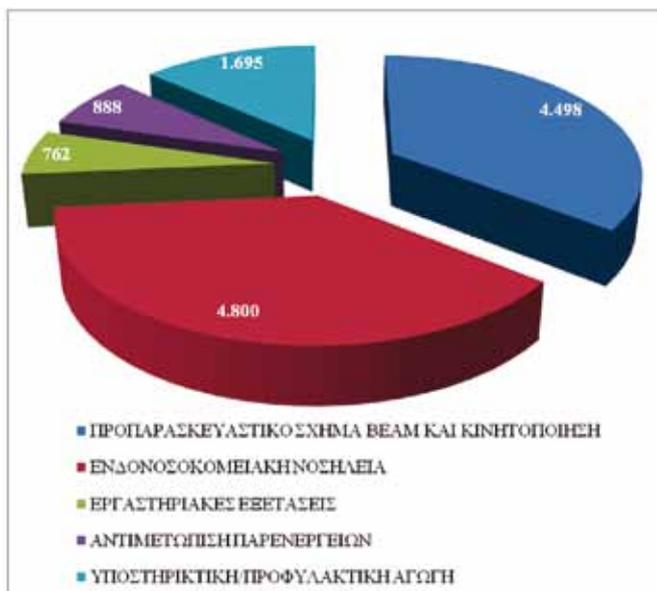
¹Εργαστήριο Οργάνωσης και Αξιολόγησης Υπηρεσιών Υγείας-Τμήμα Νοσηλευτικής. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ²Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ³Γενικό Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη, ⁴Αντικαρκινικό Νοσοκομείο «Μεταξά», Πειραιάς, ⁵Αντικαρκινικό Νοσοκομείο «Άγιος Σάββας», Αθήνα, ⁶TAKEDA Hellas, Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Ο σκοπός της μελέτης είναι διττός και συνίσταται: α) στην εκτίμηση του μέσου κόστους νοσοκομειακής περίθαλψης ασθενών που υποβάλλονται σε Αυτόλογη Μεταμόσχευση Αρχεγόνων Αιμοποιητικών Κυττάρων (ΑΜΑΑΚ) για την αντιμετώπιση του λεμφώματος Hodgkin και β) στην αξιολόγηση του βαθμού στον οποίο οι προκαθορισμένες βάσει Κλειστών Ενοποιημένων Νοσηλίων (ΚΕΝ) τιμές αποζημίωσης αντανακλούν το πραγματικό κόστος διεξαγωγής ΑΜΑΑΚ ώστε να διατυπωθούν τεκμηριωμένες προτάσεις για τον εξορθολογισμό της αποζημίωσης των νοσοκομείων που διενεργούν ΑΜΑΑΚ.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Για την αποτύπωση του θεραπευτικού αλγορίθμου, τον προσδιορισμό της συχνότητας εκδήλωσης παρενεργειών και για την εκτίμηση του όγκου των πόρων που απαιτούνται (εξετάσεις, φάρμακα, ενδονοσοκομειακή νοσηλεία, παράγωγα αίματος κλπ) κατά τη διεξαγωγή ΑΜΑΑΚ διεξήχθη expert panel με έξι ειδικούς αιματολόγους προερχόμενους από τριτοβάθμια δημόσια νοσοκομεία και από την ακαδημαϊκή κοινότητα. Για την κοστολόγηση της φαρμακευτικής αγωγής (προπαρασκευαστικό σχήμα, προφυλακτική/υποστηρικτική αγωγή) λήφθηκαν υπόψη οι νοσοκομειακές τιμές με βάση το Δελτίο Τιμών Φαρμάκων Μαΐου 2018, ενώ για τον προσδιορισμό του κόστους αντιμετώπισης των παρενεργειών (σταδίων 3,4) λήφθηκαν υπόψη οι τιμές αποζημίωσης βάσει ΚΕΝ (ΦΕΚ 946/27.03.2012). Η κοστολόγηση των εργαστηριακών εξετάσεων βασίστηκε στην ασφαλιστική τιμή αποζημίωσης της κάθε εξέτασης από τον ΕΟΠΥΥ. Για τη δαπάνη της ενδονοσοκομειακής νοσηλείας λήφθηκε υπόψη το ημερήσιο νοσήλιο βάσει της Κοινής Υπουργικής Απόφασης Αριθμ. Υ4α/οικ. 85649, θεωρώντας ότι οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς νοσηλεύονται σε ειδικούς μονόκλινους θαλάμους, λόγω του αυξημένου κινδύνου προσβολής από λοιμώξεις. Η ανάλυση διεξήχθη από την *οπτική γωνία της Κοινωνικής Ασφάλισης* και αφορά το έτος 2018.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Το μέσο κόστος διενέργειας μιας ΑΜΑΑΚ υπολογίστηκε σύμφωνα με συντηρητικές εκτιμήσεις σε **€12.643** (χωρίς το κόστος της αφαίρεσης των αρχεγόνων αιμοποιητικών κυττάρων και της κρυοκτάψυξης τους) το οποίο είναι υπερτετραπλάσιο σε σχέση με την τιμή αποζημίωσης βάσει του σχετικού ΚΕΝ Ε08Χ *αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών χωρίς καταστροφικές (συστηματικές) συνυπάρχουσες παθήσεις-επιπλοκές (ήτοι €3.054) και κατά 50% πιο υψηλό* σε σχέση με το ΚΕΝ Ε08Μ *αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών με καταστροφικές (συστηματικές) συνυπάρχουσες παθήσεις-επιπλοκές (ήτοι €8.384)*. Οι κύριοι διαμορφωτές του κόστους της ΑΜΑΑΚ είναι η *ενδονοσοκομειακή νοσηλεία (38%)*, η χορήγηση του προπαρασκευαστικού σχήματος *BEAM* καθώς και η χορήγηση των *αυξητικών παραγόντων κινητοποίησης των αρχεγόνων αιμοποιητικών κυττάρων (36%)* (Εικόνα 1).

Όσον αφορά την κατανάλωση των πόρων που σχετίζονται με τη διενέργεια ΑΜΜΟ, από τη μελέτη προέκυψαν τα εξής ενδεικτικά ευρήματα: i) ενδονοσοκομειακή νοσηλεία τουλάχιστον 24 ημερών/ασθενή, ii) χορήγηση παραγώνων αίματος/αιμοπεταλίων (4 μεταγγίσεις/ασθενή), iii) χορήγηση αντιβίωσης σε περισσότερους από το 90% των ασθενών, iv) χορήγηση αυξητικών παραγόντων των λευκών (ως υποστηρικτική αγωγή), αντιμυκητιασικής αγωγής και αντιεμετικών φαρμάκων σε περισσότερους από το 80% των ασθενών. Τέλος, ως συνηθέστερες επιπλοκές καταγράφηκαν οι λοιμώξεις (~70%), η καρδιοτοξικότητα (8,5%) και η νεφροτοξικότητα (6%).



Εικόνα 1. Ανάλυση του κόστους διενέργειας ΑΜΑΑΚ σε ασθενείς με λέμφωμα Hodgkin το 2018 σε ευρώ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Αναδεικνύεται η ανάγκη αναθεώρησης των τιμών αποζημίωσης των ΚΕΝ που αφορούν σε διενέργεια ΑΜΑΑΚ ώστε αυτές να προσεγγίζουν το πραγματικό κόστος, διασφαλίζοντας έτσι την απρόσκοπτη λειτουργία των μεταμοσχευτικών κέντρων τα οποία προσφέρουν θεραπείες διάσωσης σε ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο.

Χρηματοδότηση: TAKEDA Hellas

111 ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗΣ JAK-2 ΔΙΑΜΕΣΟΥ ΑΛΛΟΓΕΝΟΥΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ ΑΡΧΕΓΟΝΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΙ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΘΡΟΜΒΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗΣ (ΙΘ)

Α. Μαρβάκη, Ζ. Μπούσιου, Ι. Μπάτσης, Α. Τουλουμενίδου, Α. Αναγνωστόπουλος, Ι. Σακελλάρη
Αιματολογική Κλινική και ΜΜΜΟ, Γ.Ν. Γ. Παπανικολάου, Θεσσαλονίκη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Οι δευτεροπαθείς κακοήθειες αποτελούν μακροχρόνιες επιπλοκές της αλλογενούς μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (Αλλο-ΜΑΚ), με σπάνια επιπλοκή τη μεταβίβαση αιματολογικής κακοήθειας. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται μεταβίβαση BCR-ABL και εκδήλωση Χρόνιας Μυελογενούς Λευχαιμίας (ΧΜΛ) σε ασθενή μετά από Αλλο-ΜΑΚ για αντιμετώπιση δρεπανοκυτταρικής νόσου.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ: Το 2010 40χρονη γυναίκα διαγνώσθηκε με Μυελοβλαστική Κρίση ΧΜΛ. Ο καρυότυπος ανέδειξε την παρουσία χρωμοσώματος Φιλαδέλφεια και επιπρόσθετου i17 (ισοχρωμόσωμα 17), εύρημα εξελικτικής φάσης νόσου. Η ασθενής έλαβε θεραπεία εφόδου 3+7 σε συνδυασμό με Imatinib (200-800 mg/d) από τον 10ο έως 12ο/2010 με άνοδο του μοριακού φορτίου του BCR-ABL (με προσαρμογή της δόσης του Imatinib λόγω διαταραχών ηπατικής βιοχημείας), χωρίς την ανεύρεση μεταλλάξεων. Στη συνέχεια, η ασθενής έλαβε Nilotinib (800mg/d) με επίτευξη μείζονας μοριακής ανταπόκρισης (MMR). Τον 5ο του 2011 και σε φάση νόσου MMR, η ασθενής υποβλήθηκε σε Allo-PBSCT από συγγενή συμβατό δότη με σχήμα προετοιμασίας BuCy (Busilvex i.v 12.8mg/kg, Cyclophosphamide i.v 120mg/kg). Ο δότης ήταν άρρεν, αδελφός ηλικίας 43 ετών, με ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης υπό αγωγή. Κατά τον προμεταμοσχευτικό έλεγχο, είχε φυσιολογική γενική αίματος, ενώ πραγματοποιήθηκε και μυελόγραμμα (εξέταση ρουτίνας στο κέντρο μας τη χρονική εκείνη περίοδο) με καλή κυτταροβρίθεια και φυσιολογικές παραμέτρους. Η ασθενής έλαβε προφύλαξη για τη νόσο του μοσχεύματος κατά ξενιστή (GVHD) με MTX και κυκλοσπορίνη. Δεν εκδήλωσε οξεία ή χρόνια GVHD, έλαβε όμως κυκλοσπορίνη σε υψηλά επίπεδα λόγω βιοψιών δέρματος, παρειάς και σιελογόνων αδένων ενδεικτικών για cGVHD. Έξι μήνες από την Αλλο-ΜΑΚ, λόγω ανόδου του μοριακού φορτίου

του BCR-ABL, ξεκίνησε σταδιακή μείωση της ανοσοκαταστολής με οριστική διακοπή της 1 χρόνο μετά τη μεταμόσχευση. Στο μεταξύ η ασθενής παρέμενε σε MMR, με πλήρη χίμαιρα του δότη (STR 100%) και σε άριστη γενική κατάσταση έως τον 7ο του 2017. Από τον 5ο/2017 εμφάνισε σταδιακή άνοδο των αιμοπεταλίων (PLT > 400.000). Στις 11/07/2017 εισήχθη στην κλινική λόγω θρόμβωσης μείζονος σαφηνούς φλέβας, λαμβάνοντας αρχικά Fondaparinux 7.5 mg/d x 20d και στη συνέχεια Rivaroxaban 20mg/d. Λόγω θρομβοκυττάρωσης (560.000) πραγματοποιήθηκε έλεγχος με STR (100%), BCR-ABL (αρνητικό) και JAK-2 (θετικό) και σε συνδυασμό με τα ευρήματα της οστεομυελικής βιοψίας τέθηκε η διάγνωση ΙΘ και προστέθηκε στην αγωγή της ασθενούς Υδροξουρία. Ο έλεγχος για JAK-2 στο προμεταμοσχευτικό δείγμα του δότη αλλά και σε όλα τα μετα-μεταμοσχευτικά δείγματα της ασθενούς μετά την εμφύτευση του μοσχεύματος (+14 ημέρα) απέβη θετικός. Ο δότης κλήθηκε για έλεγχο και διαπιστώθηκε θρομβοκυττάρωση, συμπτώματα κνησμού και ερυθρομελαλγίας, διαγνώστηκε με ΙΘ και έκτοτε λαμβάνει Υδροξουρία σε συνδυασμό με Ασπιρίνη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ: Η μεταφορά της σωματικής μετάλλαξης JAK-2 διαμέσου Allo-PBSCT από ασυμπτωματικό δότη με φυσιολογική γενική αίματος, οδήγησε σε εμφάνιση ΙΘ με εκδήλωση θρόμβωσης στο λήπτη 6 χρόνια μετά τη μεταμόσχευση. Η αναζήτηση μεταλλαγμένων γονιδίων με μοριακές μεθόδους σε μοσχεύματα "υγιών" δωτών δε μπορεί να αποτελέσει εξέταση ρουτίνας λόγω υψηλού κόστους, ενώ η διενέργεια μυελογράμματος με έλεγχο καρυοτύπου αποτελεί άβολη εξέταση και δε διασφαλίζει "υγιή" μοσχεύματα. Ωστόσο, όσο σπάνιο κι αν είναι το εν λόγω περιστατικό, για μία πιο ολοκληρωμένη παρακολούθηση των ληπτών, σημαντικό είναι και το follow up των δωτών τους.

112 ΥΠΟΤΡΟΠΗ Β ΧΡΟΝΙΑΣ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ ΜΕΤΑ ΑΛΛΟΓΕΝΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ. ΕΠΙΤΕΥΞΗ ΤΑΧΕΙΑΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗ VENETOCLAX

Δ. Οικονομοπούλου, Χ. Γιατρά, Ι. Τσώνης, Ζ. Αραπίδου, Ζ. Μέλλιος, Γ. Τούντα, Τ. Τζένου, Μ. Μπουζάνη, Σ. Γιάντες, Ι. Μπαλαδάκης, Δ. Καρακάσης, Ν. Χαρχαλάκης

Αιματολογική και Λεμφωμάτων Κλινική, ΜΜΜΟ, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»

Η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (αλλο-ΜΑΚ) είναι η μοναδική θεραπεία, που προσφέρει πιθανότητα ίασης σε ασθενείς με πολυθεραπευθείσα ή ανθεκτική Β Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (Β-ΧΛΛ). Παρά ταύτα, ο μακροπρόθεσμος έλεγχος της νόσου είναι συχνά προβληματικός, ενώ ο ρόλος και η ασφάλεια των νεότερων φαρμάκων δεν έχει μελετηθεί στο πλαίσιο της αλλο-ΜΑΚ. Παρουσιάζεται η πρώτη περίπτωση ασθενούς, στον οποίο χορηγήθηκε θεραπεία διάσωσης με τον αναστολέα του BCL-2 Venetoclax, για υποτροπή Β-ΧΛΛ μετά από αλλο-ΜΑΚ.

Πρόκειται για ασθενή 55 ετών, που διαγνώστηκε με Β-ΧΛΛ σταδίου Β κατά Binet το 2006. Έλαβε διαδοχικά 3 γραμμές συνδυασμένης ανοσοχημειοθεραπείας με βάση τη φλουνταραμπίνη. Λόγω εξέλιξης νόσου, έλαβε θεραπεία και με Ofatumomab, χωρίς ανταπόκριση. Ο έλεγχος για έλλειψη 17p (FISH) και για μεταλλάξεις στο γονίδιο p53 ήταν αρνητικός. Ακολούθως έλαβε θεραπεία με αναστολέα του Β κυτταρικού υποδοχέα Ibrutinib, για ένα έτος. Λόγω όμως εξέλιξης νοσήματος, ο ασθενής παραπέμφθηκε στη Μονάδα μας, ώστε να υποβληθεί σε αλλο-ΜΑΚ από τον ιστοσυμβατό αδελφό του τον Ιούνιο του 2016, με σχήμα προετοιμασίας μειωμένης έντασης (Φλουνταραμπίνη, Μεμφαλάνη, αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη). Εγκατάσταση μοσχεύματος επετεύχθη την ημέρα +14. Ο ασθενής παρουσίασε αρχικά μερική ανταπόκριση της νόσου, με ύφεση της λεμφαδενοπάθειας και μικτό χιμαιρισμό δότη. Στη συνέχεια, εμφάνισε εξέλιξη νόσου με λεμφοκυττάρωση και επιδείνωση της λεμφαδενοπάθειας, η οποία ανταποκρίθηκε πλήρως στη διακοπή της ανοσοκαταστολής, την ημέρα +110. Παρέμεινε χωρίς ενδείξεις υποτροπής και με πλήρη χιμαιρισμό δότη για τους επόμενους 16 μήνες. Είκοσι μήνες μετά τη μεταμόσχευση, εμφάνισε υποτροπή με λεμφοκυττάρωση, γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια και μείωση του χιμαιρισμού δότη. Για το λόγο αυτό υποβλήθηκε σε δύο εγχύσεις λεμφοκυττάρων δότη με δόσεις 1×10^7 και 5×10^7 CD3+/kg, με πρόοδο όμως νόσου (επιδείνωση λεμφοκυττάρωσης, αναιμίας, θρομβοπενίας και λεμφαδενοπάθειας). Τότε διαπιστώθηκε μετάλλαξη στο γονίδιο p53. Ετέθη σε αγωγή με Venetoclax σε κλιμακούμενη δόση από 20mg έως 400mg ημερησίως εντός πέντε εβδομάδων. Η θεραπεία έγινε καλά ανεκτή, χωρίς παρενέργειες και χωρίς σύνδρομο λύσης όγκου. Ένα μήνα μετά, ο ασθενής εμφάνισε πλήρη κλινική και αιματολογική ανταπόκριση και πλήρη χιμαιρισμό δότη, την

οποία διατηρεί μέχρι σήμερα. Η ελάχιστη υπολειμματική νόσος με κυτταρομετρία ροής ήταν 5,7% και 0,9% στο μυελό και στο αίμα αντίστοιχα.

Η υποτροπή της Β-ΧΛΛ μετά από Ibrutinib έχει πολύ δυσμενή πρόγνωση. Οι κύριες θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν νεότερους παράγοντες (αναστολείς του BCR) ή θεραπείες κυτταρικής αρχής (CAR-T Cells, αλλο-ΜΑΚ). Η αλλο-ΜΑΚ προσφέρει ισχυρή αντιλευχαιμική δράση, ωστόσο η πιθανότητα υποτροπής σε ένα χρόνο σε πολυθεραπευμένους και ανθεκτικούς στο Ibrutinib ασθενείς, είναι έως και 60%. Οι αναστολείς της BCL-2 (Venetoclax), ως μονοθεραπεία, επιτυγχάνουν συνολική ανταπόκριση περίπου στο 80% των ασθενών με ανθεκτική/υποτροπιάζουσα Β-ΧΛΛ, συμπεριλαμβανομένων και αυτών με del17p/TP53. Η περίπτωση αυτή αποτελεί την πρώτη αναφορά στη διεθνή βιβλιογραφία πλήρους αιματολογικής και κλινικής ανταπόκρισης ασθενούς με υποτροπιάσασα Β-ΧΛΛ μετά αλλο-ΜΑΚ. Η ταχεία ανταπόκριση θέτει το ερώτημα για πιθανή ενεργοποίηση ανοσολογικού μηχανισμού και ευόδωση της δράσης του μοσχεύματος έναντι της κακοήθειας.

113 ΠΡΟΘΕΣΕΙΣ ΚΑΘΗΓΗΤΩΝ ΔΕΥΤΕΡΟΒΑΘΜΙΑΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΚΑΛΑΜΑΤΑΣ ΑΝΑΦΟΡΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΩΡΕΑ ΜΥΕΛΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Έ. Χρονοπούλου, Ι. Αδαμόπουλος

Υπηρεσία Αιμοδοσίας, Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας Γ.Ν. Καλαμάτας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η μεταμόσχευση μυελού των οστών έχει αναγνωρισθεί διεθνώς ως μια ιατρική πράξη εξέχουσας σημασίας. Παρά τις προσπάθειες ενημέρωσης και προσέλευσης νέων εθελοντών, δυνητικών δωτών μυελού των οστών δεν έχει ακόμη επιτευχθεί η πλήρης κάλυψη των αναγκών των ασθενών σε μοσχεύματα.

ΣΚΟΠΟΣ: σκοπός της παρούσας έρευνας ήταν:

- να διερευνήσει τις στάσεις και τις προθέσεις των καθηγητών δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης στην Καλαμάτα αναφορικά με τη δωρεά μυελού των οστών,
- να εντοπίσει παράγοντες που εμπλέκονται στη διαμόρφωσή τους,
- να αναδείξει πιθανές πρωτοβουλίες τους για την ενημέρωση και ευαισθητοποίηση των μαθητών τους στη δωρεά μυελού των οστών.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ: Η έρευνα διενεργήθηκε κατά το ακαδημαϊκό έτος 2016-2017 σε δείγμα 178 καθηγητών στους οποίους χορηγήθηκε ερωτηματολόγιο που εκτιμούσε τις γνώσεις και τις στάσεις τους προς τη δωρεά μυελού των οστών

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Οι καθηγητές παρουσίασαν θετικές πεποιθήσεις ως προς τη δωρεά μυελού των οστών αλλά μέτρια θετική στάση ως προς την ενημέρωση των μαθητών τους. Εμφάνισαν υψηλό έλλειμμα γνώσεων ως προς το θέμα ενώ ελάχιστοι ήταν εγγεγραμμένοι στο Εθνικό Μητρώο Εθελοντών Μυελού των Οστών. Οι στάσεις προς την εγγραφή στο Εθνικό Μητρώο βρέθηκαν να συσχετίζονται στατιστικά σημαντικά και θετικά με τις γνώσεις επί της διαδικασίας δωρεάς Μ.Ο., τις απόψεις που διατηρεί ο κοινωνικός περίγυρος του ατόμου, τις αλτρουιστικές τους πεποιθήσεις και το επίπεδο ικανοποίησής τους από τη ζωή.

Αντιθέτως, οι προσωπικές αντιλήψεις επικινδυνότητας της διαδικασίας, βρέθηκαν να συσχετίζονται στατιστικά σημαντικά με την αρνητική στάση προς τη δωρεά Μ.Ο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Από την έρευνα προκύπτει ότι πρέπει να ενταθούν οι προσπάθειες ενημέρωσης του κοινού στο θέμα της δωρεάς μυελού των οστών. Προτείνεται να εξετασθεί η συνεργασία των Υπουργείων Υγείας και Παιδείας για την κατάρτιση ειδικού προγράμματος ευαισθητοποίησης των μαθητών στα σχολεία, των αυριανών δηλαδή εθελοντών δωτών.

ΙΑΤΡΙΚΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΩΝ

114 ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΚΑΙ ΒΙΟΧΗΜΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΑΚΤΙΚΩΝ ΑΙΜΟΔΟΤΩΝ ΜΕ ΕΤΕΡΟΖΥΓΗ Β-ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Β. Τζούνακας¹, Π. Δρόσος², Α. Αναστασιάδη¹, Σ. Βαλσάμη³, Μ. Πολίτου³, Κ. Σταμούλης⁴, Ι. Πατσασιδέρη¹, Α. Κριεμπάρδης², Μ. Αντωνέλου¹

¹Τομέας Βιολογίας Κυττάρου και Βιοφυσικής, Τμήμα Βιολογίας, ΕΚΠΑ, ²Τομέας Ιατρικών Εργαστηρίων, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, ³Υπηρεσία Αιμοδοσίας-Αιματολογικό Εργαστήριο, Αρεταίειο Νοσοκομείο, ΕΚΠΑ, ⁴Εθνικό Κέντρο Αιμοδοσίας

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η παρατηρούμενη φυσιολογική ετερογένεια στα αιματολογικά χαρακτηριστικά των τακτικών αιμοδοτών, που μπορεί να συνδέεται με γενετικούς παράγοντες ή τον τρόπο ζωής τους, ενδέχεται να επηρεάζει το πρότυπο της αποθηκευτικής βλάβης των ερυθροκυττάρων. Οι αιμοδότες με ετερόζυγη β-Μεσογειακή αναιμία (βΜΑ) αποτελούν μία ομάδα ιδιαίτερου ενδιαφέροντος τόσο λόγω της αναμενόμενης υψηλής συχνότητας εμφάνισης στη χώρα μας όσο και της ξεχωριστής φυσιολογίας των ερυθροκυττάρων τους, η οποία προδιαθέτει για αποτελεσματικότερη διαχείριση του στρες της αποθήκευσης. Στην τυπική διαδικασία της αιμοδοσίας δεν καταγράφονται πληροφορίες για το γενετικό υπόβαθρο του αιμοδότη (G6PD, βΜΑ). Στην παρούσα εργασία έγινε αυτή η καταγραφή και ακολούθησε συγκριτικός έλεγχος αιματολογικών και βιοχημικών παραμέτρων σε δείγματα ετερόζυγων αιμοδοτών και μαρτύρων *in vivo*, δηλαδή πριν την επεξεργασία και αποθήκευση του αίματος για μετάγγιση.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Ελέγχθηκαν 204 υγιείς αιμοδότες ηλικίας 18-28 ετών, και των δύο φύλων, οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια της αιμοδοσίας. Βιοχημικές παράμετροι του πλάσματος (χοληστερόλη, ουρικό οξύ, ηλεκτρολύτες, ελεύθερη Hb, αντιοξειδωτικό δυναμικό κλπ), αλλά και των ερυθροκυττάρων (γενικοί δείκτες, οσμωτική ευθραυστότητα κλπ) μετρήθηκαν στο σύνολο των δειγμάτων. Ακολούθησε κατασκευή βιολογικών δικτύων και στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων για τις δύο ομάδες αιμοδοτών (+/- βΜΑ) με χρήση των προγραμμάτων Cytoscape και SPSS, αντίστοιχα (επίπεδο στατιστικής σημασίας $p < 0,05$).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Ποσοστό 9% του συνόλου των αιμοδοτών ήταν ετερόζυγοι φορείς βΜΑ (βάση αιματολογικού ελέγχου και ηλεκτροφόρησης Hb). Δεν παρατηρήθηκαν αποκλίσεις στον τρόπο ζωής (κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ, σωματική άσκηση κλπ) ανάμεσα στις δύο ομάδες δοτών, αλλά μόνο (και ανεξαρτήτως φύλου) η αναμενόμενη μείωση στους δείκτες Hct, MCV και MCH (κατά 10-30%, $p < 0,05$) στους ετεροζυγώτες βΜΑ. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσίασε η τάση για υψηλότερη ολική αντιοξειδωτική ικανότητα πλάσματος σε συνδυασμό με χαμηλότερη πρωτεϊνική καρβονυλίωση (κατά 15-30%, $p = 0,052$) και τα στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα αιμόλυσης (κατά 41%, $p = 0,001$) και οσμωτικής ευθραυστότητας ερυθροκυττάρων (κατά 13%, $p = 0,022$) στους ετερόζυγους δότες σε σχέση με τους μάρτυρες. Στα βιολογικά δίκτυα (στα οποία αποτυπώθηκαν ως διασυνδέσεις οι >320 στατιστικώς σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των μετρήσιμων παραμέτρων) δε σημειώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο κατηγοριών αιμοδοτών ως προς το πλήθος των συνδέσεων και τις ομαδοποιήσεις. Παρόλα αυτά, παρατηρήθηκαν διαφοροποιήσεις αναμεταξύ τους στο πλήθος ή το είδος των συνδέσεων ή στην τοπολογία τους στο δίκτυο για παραμέτρους όπως η συστάδα των λιπιδίων (τριγλυκερίδια, LDL κλπ), το μονοξειδίο του αζώτου, η κλαστερίνη, οι καρβονυλιωμένες πρωτεΐνες του πλάσματος και η οσμωτική ευθραυστότητα των ερυθροκυττάρων, η οποία σχετίζεται με τη συγκέντρωση των ηλεκτρολυτών επιλεκτικά στους αιμοδότες με ετερόζυγη βΜΑ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Οι ετερόζυγοι φορείς βΜΑ που πληρούν τα κριτήρια αιμοδοσίας αποτελούν μη αμελητέο ποσοστό επί του συνόλου των εθελοντών. Εμφανίζουν αρκετές ομοιότητες με το γενικό πληθυσμό πλην όμως, διαφέρουν σε λεπτά χαρακτηριστικά της ερυθροκυτταρικής φυσιολογίας, συμπεριλαμβανομένης της ανθεκτικότητας στην αιμόλυση. Η διαφορική δικτύωση αιμολυτικών και οξειδοαναγωγικών παραμέτρων ενδέχεται να είναι σημαντική όσον αφορά στην ακόλουθη αποθήκευση του προς μετάγγιση αίματος.

Η παρούσα μελέτη αποτελεί μέρος του έργου #2032 "Αποθηκευτική ικανότητα και μεταγγισιακή επάρκεια ερυθροκυττάρων από ετερόζυγους φορείς β-μεσογειακής αναιμίας", το οποίο χρηματοδοτήθηκε από τη ΓΓΕΤ και το ΕΛΙΔΕΚ στα πλαίσια της 1^{ης} προκήρυξης ερευνητικών έργων ΕΛΙΔΕΚ για την ενίσχυση μεταδιδακτόρων ερευνητών προς τον συγγραφέα.

115 Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΔΡΑΝΟΠΟΙΗΣΗΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΑΦΑΙΡΕΣΗΣ ΜΕ ΡΙΒΟΦΛΑΒΙΝΗ ΣΕ ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΑ ΜΟΡΙΑ

Δ. Μοσχανδρέου¹, Ε. Γρουζή^{1,2}, Μ.Μ. Πίρουλα-Γόδου², Α. Ηρακλέους³, Α. Πουλιάκης⁴, Σ. Ντουένας³, Σ. Βαλσάμη^{2,3}, Σ. Κοκόρη^{3,5}, Α. Ράικου¹, Ε. Γάκη¹, Μ. Πολίτου^{2,3}

¹Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας, Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας», Αθήνα, ²Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Θρόμβωση-Αιμορραγία-Ιατρική των Μεταγγίσεων», Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, Αθήνα, ³Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας - Αιματολογικό Εργαστήριο, «Αρεταίειον» Νοσοκομείο, Αθήνα, ⁴Β' Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής ΕΚΠΑ, Π.Γ.Ν. «Αττικόν», Αθήνα, ⁵Αιματολογικό Εργαστήριο και Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας, Π.Γ.Ν. «Αττικόν», Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ: Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εκτιμηθεί η επίδραση του συστήματος αδρανοποίησης παθογόνων με ριβοφλαβίνη (MIRASOL) σε μονάδες συμπυκνωμένων αιμοπεταλίων αφαίρεσης (ΜΣΑΑ) που έχουν συλλεχθεί με συσκευή αφαίρεσης TRIMA (Version 6.0, TERUMOΒCT) σε πλάσμα (ΜΣΑΑ-Π) και σε προσθετικό διάλυμα T-PAS+ (ΜΣΑΑ-T), στο πλαίσιο του ελέγχου ποιότητας των παραγώγων μελετώντας παραμέτρους όπως CD62P, RANTES, και CD40L που συσσωρεύονται κατά τη διάρκεια της συντήρησης. Το CD62P αποτελεί δείκτη ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, ενώ το RANTES συνδέεται με την εμφάνιση αλλεργικών αντιδράσεων. Επιπλέον το CD40L (για το οποίο ελλείπουν ανάλογες μελέτες) εμπλέκεται σε διαδικασίες θρόμβωσης και φλεγμονής ενώ υπάρχουν ενδείξεις που το συνδέουν και με την εμφάνιση TRALI.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Τα ΣΑΑ συλλέχθηκαν από τακτικούς εθελοντές αιμοπεταλιοδότες και συντηρήθηκαν σύμφωνα με τις ενδεικνυόμενες συνθήκες για 5 ημέρες. Μελετήθηκαν 15 ΜΣΑΑ-Π και 14 ΜΣΑΑ-T. Ο έλεγχος των παραμέτρων έγινε σε δείγματα τα οποία ελήφθησαν από τους ασκούς δύο ώρες μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας αιμαφαίρεσης και πριν την επεξεργασία με MIRASOL μετά παραμονή τους στους 22ο C χωρίς ανακίνηση (Δ0), μετά την επεξεργασία με MIRASOL (Δ1) και αμέσως πριν τη μετάγγιση του ασκού (Δ2). Η μέτρηση των CD62P, RANTES, και CD40L έγινε με μέθοδο ELISA (R&D, Minneapolis, USA). Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα SPSS20.0 και το επίπεδο σημαντικότητας τέθηκε σε $p < 0,05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η $MT \pm SD$ του όγκου των ασκών (ml), της συγκέντρωσης των αιμοπεταλίων ανά ασκό ($\times 10^6/ml$) και του MPV (fl) επί του συνόλου των μονάδων πριν και μετά την επεξεργασία με MIRASOL ήταν $330,65 \pm 29,81$ vs $366,34 \pm 30,13$ ml, $1291,15 \pm 248,86$ vs $1132,31 \pm 166,235$, και $7,01 \pm 0,71$ vs $7,146 \pm 0,70$, αντίστοιχα. Ο ολικός αριθμός αιμοπεταλίων ανά ασκό μετά την επεξεργασία με MIRASOL ήταν $3,83 \times 10^{11} \pm 5,4 \times 10^{10}$. Το PH όλων των μονάδων μειώνεται κατά τη διάρκεια των ημερών της συντήρησης, αλλά παραμένει εντός των ορίων που ορίζονται από τις οδηγίες του Συμβουλίου της Ευρώπης έως και την απελευθέρωση του προϊόντος (PH >6,4). Όλες οι μονάδες είχαν θετική δοκιμασία περιδίνησης καθ' όλη τη διάρκεια της συντήρησης που ήταν $4,5 \pm 1,1$ ημέρες. Οι μετρήσεις των παραπάνω παραμέτρων αξιολογήθηκαν από 12 ΜΣΑΑ-Π και 11 ΜΣΑΑ-T που μεταγγίσθηκαν την 5^η ημέρα τα αποτελέσματα των οποίων φαίνονται στον πίνακα. Οι διαφορές των τιμών δεν ήταν στατιστικά σημαντικές τόσο μεταξύ των ζευγών ΜΣΑΑ-Π και ΜΣΑΑ-T καθ' όλη την διάρκεια των ημερών συντήρησης (ANOVA), όσο και των παραμέτρων στα τρία χρονικά σημεία (Kruskal-Wallis), με $p > 0,05$ σε όλες τις περιπτώσεις. Τέλος επισημαίνεται ότι από την μετάγγιση των παραγώγων αυτών δεν εμφανίσθηκε ανεπιθύμητη αντίδραση.

Παράμετρος	Δ0	Δ1	Δ2
	MT±SD	MT±SD	MT±SD
CD62P (ng/ml)			
ΜΣΑΑ-Π	169,8±59,3	151,0±41,9	159,0±32,0
ΜΣΑΑ-T	171,8±46,7	171,3±50,6	167,36±18,7
RANTES (ng/ml)			
ΜΣΑΑ-Π	34,2±3,5	31,5±6,1	34,2±2,0
ΜΣΑΑ-T	35,1±7,2	35,17±4,9	33,82±7,5
CD40L (ng/ml)			
ΜΣΑΑ-Π	16,4±8,2	14,1±4,2	16,3±3,6
ΜΣΑΑ-T	17,31±7,2	17,76±7,1	18,99±5,4

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Παρότι σημαντικό περιορισμό της μελέτης αποτελεί το γεγονός ότι δεν υπάρχει ομάδα ελέγχου ΜΣΑΑ χωρίς επεξεργασία με MIRASOL, η ανάλυση των δεδομένων υποδεικνύει ότι η επεξεργασία με MIRASOL και ο χρόνος αποθήκευσης των αιμοπεταλίων αφαίρεσης που έχουν συλλεχθεί τόσο σε πλάσμα όσο και σε T-PAS+ δεν επηρεάζουν τα επίπεδα των CD40L, RANTES και CD62P που συνδέονται με την εμφάνιση ανεπιθύμητων αντιδράσεων στους λήπτες.

116 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΠΡΩΤΕΟΣΤΑΣΗ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΕ ΜΟΝΑΔΕΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ ΑΠΟ ΑΙΜΟΔΟΤΕΣ ΜΕ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ ΕΝΖΥΜΟΥ G6PD

Β. Τζούνακας¹, Α. Αναστασιάδη¹, Δ. Καραδήμας¹, Χ. Γεωργατζάκου¹, Τ. Κρέσπα¹, Λ. Φουντουλάκη-Παπαρίζου², Κ. Hansen³, Ι. Παπασιδέρη¹, Α. Κριεμπάρδης⁴, Α. D'Alessandro³, Μ. Αντωνέλου¹

¹Τομέας Βιολογίας Κυττάρου και Βιοφυσικής, Τμήμα Βιολογίας, ΕΚΠΑ, ²Υπηρεσία Αιμοδοσίας, Γενικό Κρατικό Νοσοκομείο Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων», ³Τμήμα Βιοχημείας και Μοριακής Γενετικής, Πανεπιστήμιο του Κολοράντο, Ιατρική Σχολή, Κολοράντο, ΗΠΑ, ⁴Τομέας Ιατρικών Εργαστηρίων, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD) συνιστά την πιο κοινή ενζυμοπάθεια παγκοσμίως με ποσοστό εμφάνισης 4,9%. Απουσία αιμολυτικών επεισοδίων, οι υποψήφιοι αιμοδοτές με G6PD⁻ δεν αποκλείονται από την αιμοδοσία. Η μετάγγιση ωστόσο G6PD⁻ ερυθροκυττάρων ενδέχεται να σχετίζεται με αιμολυτικές διαταραχές σε νεογνά και να είναι πιο συχνή σε ορισμένες κατηγορίες μεταγγισιο-εξαρτώμενων ενήλικων ασθενών. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι αυτά τα ερυθροκύτταρα έχουν ικανοποιητική αποθηκευτική ικανότητα όσον αφορά στις αιμολυτικές και οξειδοαναγωγικές παραμέτρους αλλά τροποποιήσεις των μεταβολικών ροών. Ωστόσο, δεν έχει μελετηθεί ακόμα σε βάθος η πρωτεϊνική σύσταση και ομοιοστάση των εν λόγω ερυθροκυττάρων. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η ανάλυση του ερυθροκυτταρικού πρωτεόματος και η εκτίμηση της πρωτεοστατικής ικανότητας G6PD⁻ ερυθροκυττάρων κατά την αποθήκευσή τους σε μονάδες μετάγγισης.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Για το σκοπό αυτό αναλύθηκαν δώδεκα λευκαφαιρεμένες μονάδες ερυθροκυττάρων σε CPD/SAGM προερχόμενες από υγιείς (Hb>13,5 g/dL), μη καπνιστές άρρενες αιμοδοτές (έξι G6PD⁻ και έξι G6PD⁺) κατά την αποθήκευσή τους στους 4°C. Δείγματα ερυθροκυτταρικών μεμβρανών (ημέρες αποθήκευσης 2, 21, 42) καθώς και μικρο-, νανο-κυστίδιων που απομονώθηκαν από το υπερκείμενο την τελευταία ημέρα της αποθήκευσης αναλύθηκαν με μεθόδους πρωτεομικής (φαματοσκοπία μάζας) και ανοσοαποτυπώματος Western (για επιλεγμένες πρωτεΐνες). Επιπλέον, ελέγχθηκε η δραστικότητα του πρωτεασώματος στο κυτοσόλιο και τη μεμβράνη των ερυθροκυττάρων αλλά και στο υπερκείμενο κάθε μονάδας. Για τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα SPSS με κατώφλι σημαντικότητας $p < 0,05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Το πρωτέομα των ερυθροκυττάρων εμφάνισε παραπλήσιες ποσοτικές διακυμάνσεις κατά την αποθήκευση στις δύο ομάδες αιμοδοτών. Εντούτοις, στα G6PD⁻ ερυθροκύτταρα παρατηρήθηκε αυξημένη μεμβρανική πρόσδεση δεικτών στρες, όπως υπεροξειδοξίνης και υπομονάδων του πρωτεασώματος ($p < 0,05$). Επιπρόσθετα, τα εξωκυττάρια κυστίδια που απομονώθηκαν από τα υπερκείμενα των G6PD⁻ μονάδων την 42^η ημέρα της αποθήκευσης εμφάνισαν σημαντικά ($p < 0,05$) υψηλότερα επίπεδα υπεροξειδοξίνης, Hsp70, συστατικών του συμπληρώματος (C4, C3b) και πρωτεασωμικών υπομονάδων. Τα σημαντικότερα αποτελέσματα της πρωτεομικής επιβεβαιώθηκαν *a posteriori* με ανάλυση ανοσοαποτυπώματος Western. Εστιάζοντας στις διαδικασίες πρωτεόστασης, η πρόσδεση υπομονάδων του πρωτεασώματος στη μεμβράνη εμφάνισε το ίδιο χρονοεξαρτώμενο πρότυπο κατά την αποθήκευση στις δύο ομάδες αιμοδοτών, με μέγιστη σύνδεση κατά το μέσο της αποθηκευτικής περιόδου. Ακόλουθη λειτουργική ανάλυση πρωτεασώματος στην ερυθροκυτταρική μεμβράνη αποκάλυψε το ίδιο χρονοεξαρτώμενο πρότυπο δραστικότητας χυμοθρυψίνης, με τα G6PD⁻ ερυθροκύτταρα να εμφανίζουν αυξημένη δραστικότητα στο μέσο της αποθηκευτικής περιόδου σε σχέση με τα G6PD⁺ ερυθροκύτταρα ($p < 0,05$). Η δραστικότητα του πρωτεασώματος στο κυτοσόλιο φθίνει σημαντικά κατά την αποθήκευση ($p = 0,00001$ ημέρα 2 vs. 42) αλλά αυτή του υπερκειμένου των μονάδων αυξάνεται και στις δύο ομάδες αιμοδοτών ($p = 0,031$, ημέρα 7 vs. ημέρα 42).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα αποθηκευμένα ερυθροκύτταρα αιμοδοτών με ανεπάρκεια G6PD έχουν παρόμοια πρωτεϊνική σύσταση με εκείνα αιμοδοτών φυσιολογικής ενζυμικής δραστηριότητας. Παρόλα αυτά, η αυξημένη δέσμευση συστατικών του πρωτεασώματος στη μεμβράνη και η διαφορετική σύσταση των εξωκυττάρων κυστιδίων στις G6PD⁻ μονάδες υποδεικνύουν διαφορετικά επίπεδα ή διαφορεική ρύθμιση του πρωτεομικού στρες κατά την αποθήκευση. Επιπλέον, η χρονοεξαρτώμενη δραστηριότητα του πρωτεασώματος στη μεμβράνη σε πλήρη αναλογία με το χρονισμό της ποσοτικής δέσμευσης των αντίστοιχων πρωτεϊνών σε αυτή, υποδεικνύει για πρώτη φορά ένα νέο μηχανισμό απόκρισης των ερυθροκυττάρων στο στρες της αποθήκευσης, ο οποίος περιλαμβάνει ρυθμιζόμενες τοπικά και χρονικά διαδικασίες πρωτεόστασης.

117 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΦΥΛΟΥ ΤΩΝ ΔΟΤΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ, ΣΤΗΝ ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΙΚΡΟΧΙΜΑΙΡΙΣΜΟΥ ΣΕ ΜΕΤΑΓΓΙΖΟΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ Β-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ

Σ. Ματσάγγος^{1,3}, Ν. Γεωργαρά², Α. Κουράκλη³, Β. Πεσλή³, Β. Λάζαρης³, Ε. Βερίγου³, Ε. Φραγκοπανάγου³, Α. Μούγιου², Α. Συμεωνίδης³

¹Ν.Υ. Αιμοδοσίας, ΓΝΠ Τζάνειο, ²Κέντρο Αιμοδοσίας, ΠΓΝ Ρίου Πατρών, ³Αιματολογικό Τμήμα, ΠΓΝ Ρίου Πατρών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Σε προηγούμενη μελέτη μας δείξαμε ότι οι μεταγγιζόμενοι θαλασσαιμικοί ασθενείς εγκαθιστούν βραχείας και μακράς διάρκειας μικροχιμαιρισμό από γενετικό υλικό των δοτών και ότι το φαινόμενο είναι εντονότερο σε θήλεις, μεγαλύτερης ηλικίας, συχνότερα μεταγγιζόμενους σπληνεκτομημένους και εντονότερα υπερσιδηρωμένους ασθενείς. [Διερεύνηση της εγκατάστασης μικροχιμαιρισμού και παραγόντων που την ευνοούν, σε πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς με β-θαλασσαιμία.

ΣΚΟΠΟΣ: Η διερεύνηση της πιθανής επίδρασης του χρόνου αποθήκευσης των μονάδων αίματος, και του φύλου των δοτών, από όπου προέρχονται οι μονάδες που μεταγγίζονται στους β-θαλασσαιμικούς ασθενείς, στην εγκατάσταση του φαινομένου του μικροχιμαιρισμού.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Συνολικά ελέγχθηκαν 2414 μεταγγισθείσες μονάδες, ως προς τον χρόνο αποθήκευσης και το φύλο του δότη, οι οποίες χορηγήθηκαν σε 25 θαλασσαιμικούς ασθενείς. Οι 1241 μονάδες μεταγγίστηκαν σε μέσο χρονικό διάστημα 49,1 μηνών σε 11 πάσχοντες, που δεν εμφάνισαν μικροχιμαιρισμό. Οι υπόλοιπες 1173 μονάδες, μεταγγίστηκαν σε μέσο χρονικό διάστημα 39 μηνών σε 14 πάσχοντες που εμφάνισαν μικροχιμαιρισμό.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στην ομάδα που δεν εμφάνισε μικροχιμαιρισμό, μεταγγίστηκαν 937 μονάδες (75,5%) που προέρχονταν από άνδρες δότες ενώ οι 304 (24,5%) προέρχονταν από γυναίκες. Ο μέσος χρόνος αποθήκευσης των παραπάνω μονάδων ήταν 4,54 ημέρες. Το 5,8% ήταν μονάδες με 1 ημέρα χρόνο αποθήκευσης, 29,9% ήταν μονάδες που αποθηκεύτηκαν για 2 ημέρες μετά τη λήψη τους, 17,7% ήταν μονάδες 3 ημερών, 15,6% 4 ημερών και 8,5% μονάδες 5 ημερών αποθήκευσης. Το υπόλοιπο 20,8% ήταν μονάδες 6-16 ημερών και 1,64%, 17-33 ημερών αποθήκευσης. Στην ομάδα που εμφάνισε μικροχιμαιρισμό, οι 874 μονάδες (74,5%) προέρχονταν από άνδρες δότες ενώ οι 299 (25,5%) από γυναίκες (p: n.s.). Ο μέσος χρόνος αποθήκευσης ήταν 4,24 ημέρες (p: n.s.) και συγκεκριμένα 6,1% ήταν μονάδες 1 ημέρας αποθήκευσης, 26,9% ήταν 2 ημερών, 18,9% 3 ημερών, 15% 4 ημερών και 10,2% 5 ημερών αποθήκευσης. Το υπόλοιπο 20,7% ήταν μονάδες 6-14 ημερών και το 2,3%, 15-32 ημερών αποθήκευσης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Με βάση τα παραπάνω ευρήματα δεν προέκυψαν σημαντικές διαφορές στο χρόνο αποθήκευσης των μεταγγισμένων μονάδων, ούτε στο φύλο των αιμοδοτών, μεταξύ των θαλασσαιμικών ασθενών που εμφάνισαν και αυτών που δεν εμφάνισαν μικροχιμαιρισμό. Συνεπώς ο χρόνος αποθήκευσης του αίματος και το φύλο των αιμοδοτών, δεν φαίνεται να επηρεάζουν την εγκατάσταση μικροχιμαιρισμού στους λήπτες θαλασσαιμικούς ασθενείς.

118 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ (ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΙΜΟΔΟΤΗ, ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΛΕΥΚΑΦΑΙΡΕΜΕΝΩΝ ΣΥΜΠΥΚΝΩΜΕΝΩΝ ΕΡΥΘΡΩΝ)

Φ. Βάκος, Μ. Κοκκίνου, Χ. Παναγιωτοπούλου, Χ. Κυριακόπουλος, Π. Στεφανίτση, Α. Αργυρού, Α. Γάφου
 ΝΥ Αιμοδοσίας Γ.Ο.Ν.Κ «Οι Άγιοι Ανάργυροι»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ Ο Στατιστικός Έλεγχος Διαδικασίας (ΣΕΔ-SPC) αποτελεί εργαλείο ποιότητας για την παρακολούθηση δεδομένων που συλλέγονται σε ορισμένη χρονική περίοδο με τυποποιημένο τρόπο. Ο ΣΕΔ με την έγκαιρη ανίχνευση αλλαγών στις παραμέτρους/δείκτες ποιότητας του Συστήματος Διαχείρισης Ποιότητας επιτρέπει τη λήψη αποφάσεων σε ορθολογική και επιστημονική βάση. Επίσης στοχεύει στη διαρκή βελτίωση της ποιότητας και στην απόδειξη της συμμόρφωσης στις προδιαγραφές/συστάσεις. Ο ΣΕΔ είναι υποχρεωτικός (οδηγία 2004/33/ΕΚ, CoE/2008) και μπορεί να εφαρμοστεί σε όλες τις δραστηριότητες των ΝΥΑ (διοικητικές, γραμματειακές, επιστημονικές, τεχνικές).

ΣΚΟΠΟΣ Διερεύνηση της διακύμανσης και της ικανότητας (variability /capability) των Διαδικασιών - Επιλογή Αιμοδότη και Παρασκευή Λευκαφαιρεμένων ΣΕΜ.

ΜΕΘΟΔΟΙ Αναλύθηκαν και αξιολογήθηκαν τα δεδομένα σε δυο περιόδους:

1) Απορρίψεις για τη διαδικασία **Επιλογή Αιμοδότη**,

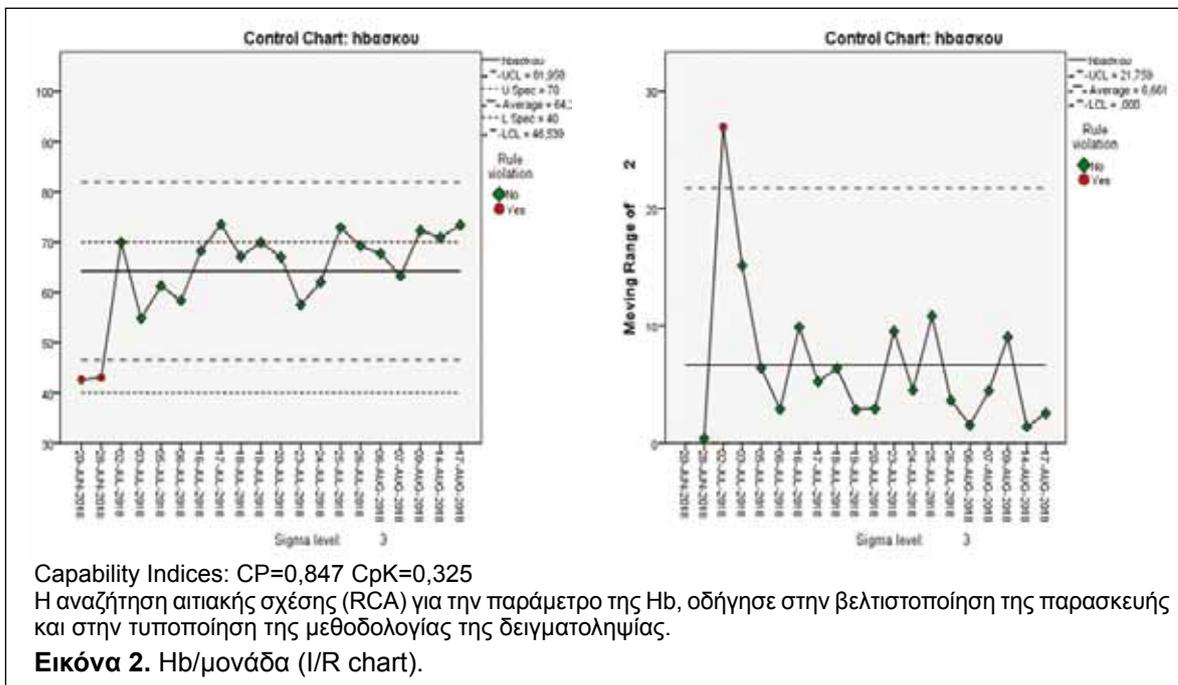
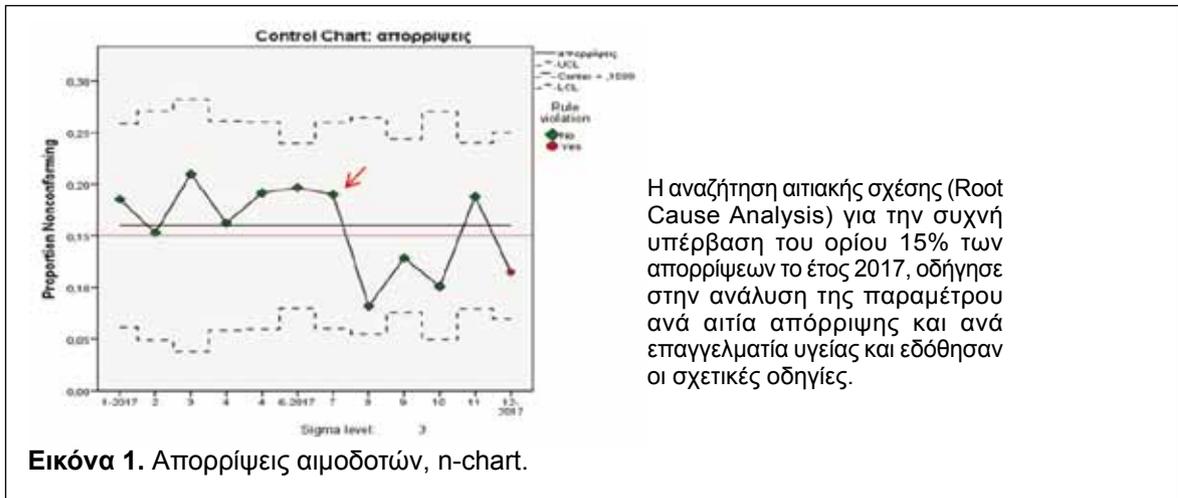
2) Τιμή Hb /μονάδα για τη διαδικασία **Παρασκευή Λευκαφαιρεμένων - ΣΕΜ**.

Τα στοιχεία αναλύθηκαν στην πρώτη περίοδο σύμφωνα με τις συστάσεις EDQM 14th, και στη δεύτερη με την κατάλληλη μέθοδο δειγματοληψίας (κρισιμότητα παραμέτρου- criticality & δείκτης ικανότητας διαδικασίας- capability index, Crk) Pereira 2016, Beckmann 2009

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων κατέδειξε τη δυνατότητα σημαντικής βελτίωσης των συγκεκριμένων διαδικασιών όσον αφορά τις αντίστοιχες παραμέτρους.

1.ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ 2.Δείκτης ποιότητας	Μεθοδολογία δειγματοληψίας	Μέθοδος στατιστικής ανάλυσης	1.Όριο μη συμμόρφωσης 2.Αποτέλεσμα
1.Επιλογή αιμοδότη 2.Απορρίψεις	Παρακολούθηση μηνιαίων απορρίψεων (conformance monitoring)		Έτος 2016 1.>15% 2.Μέσος όρος 15,02%
	(conformance monitoring)	Διάγραμμα ελέγχου για ποιοτική μεταβλητή (p -chart)	Έτος 2017 1.>15% 2.Μέσος όρος 15,87% (t-test NS)
1.Παρασκευή Λ- ΣΕΜ 2.Hb>40 g/μονάδα*	1% μηνιαίως (>4 μονάδες (simple random)		1.>10% ** 2.Παρατηρηθείσα μη συμμόρφωση 4% Διάμεση τιμή 56,1 (37,9-73,4)
	1 μονάδα ανά ημέρα*	Διάγραμμα μέσω των τιμών /εύρους για ποσοτική μεταβλητή (Individual/ Moving Range chart) 2.Σημαντικότητα: Μέτρια	1.>10% ** 2. Παρατηρηθείσα μη συμμόρφωση 0% Διάμεση τιμή 67,25 (62,98 – 67,25) ** Προκαταρκτικά αποτελέσματα 20 μονάδων Crk =0,325 Προβλεπόμενη μη συμμόρφωση 10-25%

*Haemoglobin:Minimum 40 g per unit, frequency of control as determined by SPC
 **A minimum of 90 % of units tested should meet the required value
 EDQM 19th,p.305



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ Είναι υποχρεωτική η απόδειξη της συμμόρφωσης με τις απαιτήσεις που αφορούν την ποιότητα των προϊόντων αίματος και η διενέργεια ανάλυσης τάσης που επιτρέπει την ανίχνευση μη συμμόρφωσης σε αυτές (Εθνική Νομοθεσία, Συμβούλιο της Ευρώπης). Ο στόχος είναι η μετακίνηση από την εφαρμογή διορθωτικών ενεργειών αναδρομικά, στην έγκαιρη εφαρμογή προληπτικών μέτρων για την βελτιστοποίηση της ποιότητας.

Η εφαρμογή του εργαλείου ΣΕΔ κατέδειξε ευκαιρίες για βελτίωση, και συνέβαλε στην ελάττωση της διακύμανσης, ελαχιστοποιώντας τη σπατάλη πόρων. Οι εφαρμοσθείσες μέθοδοι στατιστικής ανάλυσης θα μελετηθούν και θα προσαρμοσθούν περαιτέρω στις συνθήκες της ΝΥΑ.

119 ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΑΙΜΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (PATIENTS' BLOOD MANAGEMENT, PBM): ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΙ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ

A. Αργυρού, Σ. Νικολοπούλου, Μ. Τσέργα, Μ. Γεωργοπούλου, Χ. Παναγιωτοπούλου, Α. Χαραλάμπους, Α. Γάφου

ΝΥ Αιμοδοσίας, Γ.Ο.Ν.Κ. «Οι Άγιοι Ανάργυροι», Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η Ελλάδα συμπεριλαμβάνεται στις χώρες με τα υψηλότερα παγκοσμίως ποσοστά συλλογής αίματος, αλλά ταυτόχρονα και στους μεγαλύτερους καταναλωτές του (WHO 2016). Κρίνεται σκόπιμη η προσπάθεια διατήρησης των υψηλών επιπέδων στη συλλογή αίματος αλλά και διασφάλισης της λελογισμένης χρήσης του. Στα πλαίσια αυτά κάθε νοσοκομείο οφείλει να εφαρμόζει μέτρα διαχείρισης αιμοθεραπείας (PBM), που διαμορφώνονται από τις σχετικές εθνικές οδηγίες και τις υπάρχουσες τοπικές συνθήκες. Η αποδοτικότητα των μέτρων κρίνεται με τη χρήση δεικτών (key performance indicators, KPI's).

ΣΚΟΠΟΣ: Παρουσίαση των μεθόδων/τεχνικών PBM που εφαρμόζονται στο Νοσοκομείο μας.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ: Στο Νοσοκομείο μας η PBM γίνεται με συνεργασία μεταξύ των κλινικών ιατρών, των ιατρών της Νοσοκομειακής Υπηρεσίας Αιμοδοσίας (ΝΥΑ), της Νοσοκομειακής Επιτροπής Ιατρικής των Μεταγγίσεων (ΝΕΙΜ), και του Γραφείου Ποιότητας. Οι χρησιμοποιούμενες μέθοδοι/τεχνικές PBM είναι:

A. ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

A1. Μαθήματα ομαδικά (αμφιθέατρο- κλινικές) και ατομικά

A2. Ενημέρωση για κατευθυντήριες οδηγίες μετάγγισης (Ελλ. Αιματολογική Εταιρεία)

A3. Διανομή εκπαιδευτικού υλικού (εύχρηστοι πίνακες με πληροφορίες για ενδείξεις/πρακτικούς κανόνες/αντιμετώπιση παρενεργειών μετάγγισης).

B. ΠΟΛΙΤΙΚΕΣ

B1. Έκδοση πρωτοκόλλων και αλγορίθμων αντιμετώπισης αναιμίας και αιμορραγίας σε ειδικές κατηγορίες ασθενών (πολυμεταγγιζόμενοι, ασθενείς με ανάγκη έκτακτης αναστροφής ή γέφυρας αντιπηκτική αγωγής, ασθενείς που αιμορραγούν μαζικά ή αρνούνται μετάγγιση).

B2. Παροχή εναλλακτικών πρακτικών μετάγγισης, με εκτίμηση- αντιμετώπιση των αναγκών μετάγγισης σε ασθενείς με προγραμματισμένο χειρουργείο (αποκατάσταση αιματινικών παραγόντων, ρύθμιση αντιπηκτικής αγωγής), χορήγηση αιμοστατικών παραγόντων αντί παραγώγων αίματος.

B3. Κατάρτιση πλάνου μεταγγισιοθεραπείας ασθενών με ειδικά ανοσοαιματολογικά προβλήματα (π.χ. σπάνιος φαινότυπος, λήψη Daratumumab)

B4. Έλεγχος εργαστηριακών εξετάσεων των ασθενών για τους οποίους ζητείται μετάγγιση και ΑΜΕΣΗ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ με τον αιτούντα ιατρό εάν η μετάγγιση δύναται να αποφευχθεί.

B5. Υποχρεωτική κωδικοποιημένη έγγραφη δικαιολόγηση της μετάγγισης από τον ιατρό (κλινική πληροφορία) εάν εκ του εργαστηριακού ελέγχου δεν προκύπτει σαφής ένδειξη μετάγγισης

Γ. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

Γ1. Έλεγχος των στατιστικών των μεταγγίσεων ανά Κλινική, παρακολούθηση των τάσεων.

Οι δείκτες παρακολούθησης της αποδοτικότητας των προαναφερθεισών μεθόδων/τεχνικών, είναι:

Συχνότητα μαθημάτων, Ποσοστό συμμετεχόντων

Λόγοι: Μεταγγίσεις/Εισαγωγές ασθενών, Αιτούμενες/Μεταγγιζόμενες μονάδες, Μεταγγιζόμενες μονάδες/Επεισόδιο μετάγγισης

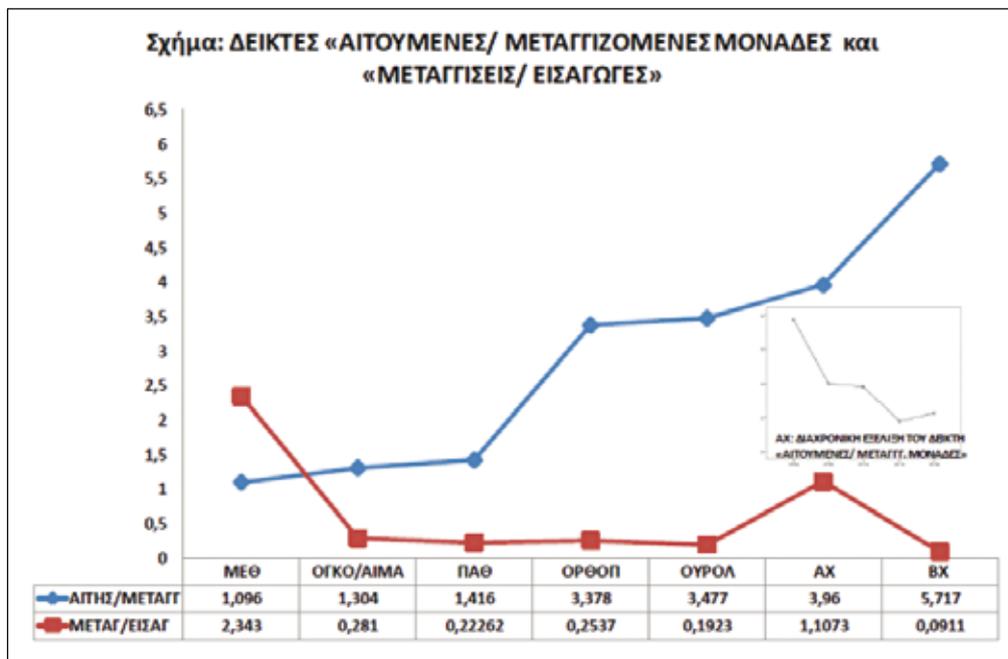
Ποσοστό καταγραφής κωδικών μετάγγισης

Αριθμός συνεδριάσεων ΝΕΙΜ

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στο Νοσοκομείο μας διοργανώνονται μαθήματα μεταγγισιοθεραπείας στο αμφιθέατρο δύο φορές ετησίως, ενώ θεσμοθετήθηκε η προσωπική ενημέρωση κάθε νέο- προσλαμβανόμενου ειδικευόμενου ιατρού για θέματα αιμοδοσίας, χωρίς ωστόσο σημαντική συμμετοχή από τους εκπαιδευόμενους. Ατομικές συζητήσεις με γιατρούς/νοσηλευτές γίνονται οποτεδήποτε κριθεί σκόπιμο. Σε κάθε επεισόδιο μετάγγισης χορηγείται κατά κανόνα μία μονάδα ερυθροκυττάρων. Οι λόγοι: «Μεταγγίσεις/Εισαγωγές» και «Αιτούμενες/Μεταγγιζόμενες μονάδες» φαίνονται στο σχήμα.

Καταγεγραμμένους κωδικούς μετάγγισης είχαν το 28%-9%-15% των μεταγγισμένων ερυθρών-αιμοπεταλίων- πλάσματος αντίστοιχα (στοιχεία 2017).

Ανασκοπήσεις για παρακολούθηση των τακτικών μεταγγίσης γίνονται κάθε μήνα και κοινοποιούνται σε όλους τους ενδιαφερόμενους (κλινικές, επιστημονικά και διοικητικά όργανα νοσοκομείου), ενώ προβλέπονται τουλάχιστο δύο συναντήσεις ετησίως για το σχολιασμό των αποτελεσμάτων τους και την πρόταση μεθόδων βελτίωσης. Η ΝΕΙΜ συνεδριάζει κάθε τρίμηνο.



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Οι μέθοδοι/τεχνικές εφαρμογής προγραμμάτων PBM ποικίλουν και υπαγορεύονται από την εθνική νομοθεσία και τις τοπικές συνθήκες κάθε νοσοκομείου. Οι περισσότερες δεν απαιτούν ιδιαίτερο οικονομικό κόστος και υπό την έννοια αυτή δεν είναι δύσκολο να εφαρμοστούν. Απαιτούν όμως επιμονή, ζήλο, ενεργή και διαρκή παρουσία των αρμόδιων οργάνων (ΝΕΙΜ, Τμήμα Ποιότητας) καλή συνεργασία, δεκτικότητα στην αλλαγή και εμπιστοσύνη μεταξύ όλων όσων εμπλέκονται στη μεταγγιση.

120 ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΗΣ ΑΛΛΟΑΝΟΣΟΠΟΙΗΣΗΣ ΕΝΑΝΤΙ ΤΩΝ ΑΝΤΙΓΟΝΩΝ ΤΩΝ ΕΡΥΘΡΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ ΣΕ ΕΛΛΗΝΕΣ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΠΟ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ ΓΙΑ ΠΕΡΙΟΔΟ 30 ΕΤΩΝ: ΤΙ ΕΧΕΙ ΑΛΛΑΞΕΙ;

Μ. Διαμαντίδης¹, Ε. Γραμμουσιάνου¹, Ε. Μόκα², Ε. Διαμαντή², Μ. Βασιλούδη², Σ. Συμεωνίδου², Μ. Παπαχατζή³, Ε. Αλεξίου¹, Α. Μανάφας¹, Δ. Τσιπολίτη¹, Α. Καραγιάννη¹, Χ. Μανάρα¹, Α. Μεγακλή¹, Π. Φωτίου¹, Μ. Χατζητάκη²

*Οι δύο πρώτοι συγγραφείς συνεισέφεραν ισότιμα στη μελέτη, ¹Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Αιματολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα, ²Τμήμα Αιμοδοσίας, Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα, ³Μικροβιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Να προσδιοριστούν η συχνότητα της αλλοαντισοποίησης και η κατανομή των αλλοαντισωμάτων έναντι ερυθροκυτταρικών αντιγόνων σε πάσχοντες με αιμοσφαιρινοπάθειες και να διαπιστωθεί αν υπάρχει βελτίωση στις πρακτικές μεταγγίσης συμπτωκωμένων ερυθρών στο κέντρο μας σε βάθος χρόνου.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: 203 (91 άνδρες, 112 γυναίκες) πάσχοντες από αιμοσφαιρινοπάθειες (103 με β-ομόζυγο θαλασσαιμία, 56 με δρεπανοκυτταρική νόσο/μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία, 34 με ενδιάμεση θαλασσαιμία, 10 με α-θαλασσαιμία/λοιπές αιμοσφαιρινοπάθειες) με μέση ηλικία 41 έτη (9-77) μελετήθηκαν αναδρομικά (αρχές δεκαετίας 1980 – 2017). Οι πάσχοντες με ομόζυγο β-θαλασσαιμία μεταγγίζονταν τακτικά, ενώ οι υπόλοιποι σπανιότερα (κρίσεις, γέννες, έκτακτα περιστατικά). Ο προσδιορισμός των

αλλοαντισωμάτων έγινε με την έμμεσο Coombs, με βάση την τεχνική στηλών αιμοσυγκόλλησης. Σε θετικό screening, η ανίχνευση αλλοαντισωμάτων διενεργήθηκε από πάνελ ερυθρών 11 δοτών. Κατά την 30ετία, σταδιακά, εφαρμόστηκαν η λευκαφαίρεση, καθώς και προοδευτικά αυστηρότερα πρωτόκολλα ανίχνευσης ενδεχόμενων Rh και Kell αντισωμάτων. Παράλληλα, εφαρμόστηκαν σταδιακά πρωτόκολλα για τα αντιγόνα ερυθρών πέραν των Kell και Rh, με χρήση του κατά το δυνατόν εκτεταμένου φαινότυπου, στοχεύοντας στην εντόπιση αλλοαντισωμάτων και στην καλύτερη δυνατή μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών με αποτροπή αιμολυτικών επεισοδίων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: 176 πάσχοντες είναι ζώντες, ενώ 26 έχουν καταλήξει μέχρι σήμερα. Την περίοδο 1980 – 1997, ο επιπολασμός των αλλοαντισωμάτων ήταν 13,3% (39 αλλοαντισώματα σε 27 πάσχοντες). Κατανομή: β-ομόζυγος θαλασσαιμία (11 πάσχοντες, 5 anti-K, 3 anti-C, 3 anti-D, 2 anti-E, 1 anti-e, 1 anti-c, 1 anti-Fy^a, 1 anti-Kr^a), δρεπανοκυτταρική νόσος/μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία (11 πάσχοντες, 6 anti-E, 5 anti-K, 2 anti-C, 1 anti-c, 1 anti-e), ενδιάμεση θαλασσαιμία (5 πάσχοντες, 4 anti-K, 2 anti-E, 1 anti-C). Μεταξύ 1998-2002, η επίπτωση νέων αλλοαντισωμάτων ήταν 10,34%, ενώ η αντίστοιχη επίπτωση για την περίοδο 2003-2007 μειώθηκε στο 9,35% και την περίοδο 2008-2017 μειώθηκε περαιτέρω στο 5,9% [17 νέα αλλοαντισώματα σε 12 πάσχοντες (4 με β-ομόζυγο θαλασσαιμία, 8 με λοιπές αιμοσφαιρινοπάθειες)], (3 anti-Kr^a, 3 anti-Lu^a, 2 anti-Fy^b, 2 anti-S, 1 anti-P, 1 anti-Jk^b, 1 anti-N, 1 anti-Le^a, 1 anti-Cw, 2 anti-E). Την περίοδο 2008-2017, η ελάχιστη αλλοανοσοποίηση anti-E αποδόθηκε σε γυναικολογικά συμβάντα (αποβολές) ή επιπλέον μεταγγίσεις σε άλλα κέντρα με λιγότερο αυστηρά πρωτόκολλα. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο ορολογικός τίτλος των αλλοαντισωμάτων καθίσταται λόγω πτώσης μη ανιχνεύσιμος σε βάθος χρόνου, με τάση για υποτροπή.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η συχνότητα εμφάνισης νέων αλλοαντισωμάτων στην ομάδα μελέτης έχει μειωθεί τα τελευταία 30 χρόνια. Η κατανομή αντισωμάτων Rh και Kell στο συνολικό αριθμό των αλλοαντισωμάτων ελαττώθηκε σημαντικά, ενώ πλέον παρατηρείται υπεροχή αλλοαντισωμάτων πλην των Rh και Kell (anti-Lu^a, anti-S, anti-Fy^b) με μικρότερη κλινική σημασία. Το τελευταίο αποδίδεται στη σταδιακή εφαρμογή αυστηρότερων πρωτοκόλλων ανίχνευσης αλλοαντισωμάτων έναντι και των λοιπών αντιγόνων ερυθρών πέραν των Kell και Rh, με χρήση του κατά το δυνατόν εκτεταμένου φαινότυπου, σε συνδυασμό με τη γνώση του πλήρους αντιγονικού προφίλ των πασχόντων και τη δημιουργία στρατολόγησης/καταγραφής δοτών για τα σπάνια αντιγόνα (αρχείο). Για τον προμεταγγισιακό έλεγχο, η στρατηγική μας περιλαμβάνει λήψη νέου δείγματος μία εβδομάδα πριν από τη μετάγγιση για τους πάσχοντες με γνωστά αλλοαντισώματα. Ο μοριακός προσδιορισμός του πλήρους αντιγονικού προφίλ των πασχόντων που μεταγγίζονται συχνά είναι απαραίτητος, ενώ το πλήρες αντιγονικό προφίλ είναι εύκολο να προσδιοριστεί με συμβατικές τεχνικές για πάσχοντες που μεταγγίζονται σπανίως.

121 ΨΕΥΔΩΣ ΘΕΤΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗΣ ΣΤΟΝ ΟΡΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Α. Αγγελίδης, Δ. Σαλαγιάννη, Γ. Μπαρδάκης, Ε. Τζίνη, Μ. Σκέρτσου, Ι. Δενδρινού, Ν. Βγόντζα
Ν.Υ. Αιμοδοσίας «Κωνσταντοπούλειο» Γ.Ν.Ν.Ιωνίας

ΣΚΟΠΟΣ: Παρουσίαση σχετικά σπάνιας περίπτωσης ασυμφωνίας ευρημάτων μεταξύ ορού και πλάσματος ασθενούς όσον αφορά την ανίχνευση- ταυτοποίηση αλλοαντισώματος και τον έλεγχο συμβατότητας στα πλαίσια προεγχειρητικού ελέγχου.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΙ: Ασθενής 57 ετών εισήχθη στην Γυναικολογική-Μαιευτική Κλινική του Νοσοκομείου μας για αφαίρεση μορφώματος ωοθήκης. Από το ατομικό ιστορικό η ασθενής έπασχε από ελκώδη κολίτιδα για την οποία ελάμβανε φαρμακευτική αγωγή.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Ευρήματα προεγχειρητικού ελέγχου: Η έμμεση Coombs για ανίχνευση αλλοαντισώματος στον ορό της ασθενούς ήταν θετική τόσο με τη μέθοδο αιμοσυγκόλλησης μέσω στηλών γέλης (Diamed, ID-cards, manual τεχνική) όσο και με τη μέθοδο αιμοσυγκόλλησης μέσω μικροστηλών με φίλτρο αδρανή μικροσφαιρίδια (Column Agglutination Technology, C.A.T.) (Ortho, αναλυτής Vision). Η άμεση Coombs της ασθενούς ήταν αρνητική. Ο έλεγχος συμβατότητας του ορού της ασθενούς με τα ερυθρά της (Autocontrol) ήταν θετικός. Ο περαιτέρω έλεγχος για ταυτοποίηση αλλοαντισώματος με την χρήση 11 ερυθροκυττάρων ελέγχου μη επεξεργασμένων και επεξεργασμένων με ένζυμο (Panel) στον ορό

της ασθενούς έδωσε αδιευκρίνιστες θετικότητες χωρίς αντιερυθροκυτταρικές ειδικότητες και με τις δυο προαναφερθείσες μεθόδους. Στον έλεγχο διασταύρωσης του ορού της ασθενούς με τα ερυθρά μονάδων ταυτόσημων ως προς ABO, Rhesus, Kell με την μέθοδο της έμμεσης Coombs δεν προέκυψαν συμβατές μονάδες. Ο ίδιος έλεγχος που πραγματοποιήθηκε με το πλάσμα της ασθενούς ήταν αρνητικός και με τις δυο προαναφερθείσες μεθόδους τόσο για την ανίχνευση αλλοαντισώματος (έμμεση Coombs) όσο και για την διενέργεια συμβατότητας με τις ίδιες μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Όπως έχει περιγραφεί και στο παρελθόν (In vitro IgG sensitization of red cells associated with ulcerative colitis and serine proteases. Transfusion, 1993, Vol. 33;S9, 22s.) τα ευρήματα αποδόθηκαν σε αντισώματα έναντι σερινών πρωτεασών που αναπτύσσουν, σε μεγάλο ποσοστό, ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Αυτά τα IgG αντισώματα στρέφονται έναντι κοινών επιτόπων των σερινών πρωτεασών που εμφανίζονται με την διαδικασία της πήξης, δημιουργώντας σύμπλοκα που επικάθονται στην επιφάνεια των ερυθρών, χωρίς ωστόσο να έχουν αντιερυθροκυτταρική ειδικότητα. Παρότι η χρήση του ορού για την διασταύρωση μονάδων και την ανίχνευση αλλοαντισωμάτων θεωρείται ο χρυσός κανόνας φαίνεται ότι η χρήση του πλάσματος που θεωρείται ισάξια μπορεί πολλές φορές να βοηθήσει στην εξοικονόμηση χρόνου και αντιδραστηρίων σε περιπτώσεις ψευδώς θετικών αντιδράσεων όπως η προαναφερθείσα.

122 ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΟΞΕΙΑΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Ε ΣΕ ΠΟΛΥΜΕΤΑΓΓΙΖΟΜΕΝΟ ΑΣΘΕΝΗ ΜΑΣ

Ε. Κουφόνιωργα, Σ. Τσαγκιά, Μ. Ιωαννίδου, Α. Βεργάκη, Θ. Καραουλάνη, Α. Μάρκου, Γ. Τάκης, Ε. Θεολόγου, Ε. Δεσύλλα, Π. Σιουρούνης

Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας, Π.Γ.Ν. Νίκαιας, Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ: Η καταγραφή όλων των διαχειριστικών ενεργειών στην προσπάθεια διερεύνησης και τελικά αντιμετώπισης ενός εξαιρετικά σπάνιου, για τα επιδημιολογικά δεδομένα της χώρας μας, περιστατικού με στόχο την αποκόμιση εμπειρίας για ανάλογες περιπτώσεις.

ΥΛΙΚΟ/ΜΕΘΟΔΟΣ: α) Γνωστοποίηση περιστατικού: Έγινε τηλεφωνική ενημέρωση του τμήματος από τον Διευθυντή της Παθολογικής Κλινικής (ο οποίος είναι και ο πρόεδρος της επιτροπής ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων του νοσοκομείου), για νοσηλευθέντα ασθενή με οξεία ηπατίτιδα Ε, ο οποίος είναι συγχρόνως πολυμεταγγιζόμενος, λόγω ομόζυγης Μεσογειακής αναιμίας. Η διάγνωση έγινε σε ιδιωτικό εργαστήριο, τα αποτελέσματα είχαν ανακοινωθεί προφορικά και αναμενόταν η έγγραφη αποστολή τους. β) Άμεσες ενέργειες: Άμεση τηλεφωνική ενημέρωση του ΚΕΕΛΠΝΟ και ειδικότερα του ΣΚΑΕ (με άμεση ανταπόκριση του τελευταίου και ανάληψη των πρωτοβουλιών για την διερεύνηση). Άμεση τηλεφωνική ενημέρωση του ΕΚΕΑ και των θεραπόντων ιατρών του ασθενούς. Άμεση καταγραφή των μονάδων αίματος που μεταγγίστηκαν στον ασθενή το τελευταίο 3μηνο (ανευρέθηκαν 4 σε εμάς και 2 σε άλλο νοσοκομείο) με παράλληλη δέσμευση των παραγώγων (πλάσματος) που προέρχονταν από αυτές. Ενημέρωση επιτροπής ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων και διοίκησης. γ) Αναζήτηση εργαστηρίου-αντιδραστηρίων για εργαστηριακό έλεγχο. Διαπιστώθηκε αδυναμία διενέργειας του ελέγχου σε εργαστήριο του δημόσιου τομέα, εκτός από την αιμοδοσία του Νοσοκομείου Ιωαννίνων όπου και διεκπεραιώθηκαν όλοι οι αναγκαίοι εργαστηριακοί έλεγχοι. Για τις ανάγκες της διερεύνησης χρησιμοποιήθηκαν τα φυλαχθέντα δείγματα αίματος των αντίστοιχων αιμοδοτών που φυλάσσονταν στο ΕΚΕΑ.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από τον έλεγχο διαπιστώθηκε θετικότητα για τον ιό της ηπατίτιδας Ε σε μία από τις έξι μονάδες αίματος που έλαβε ο ασθενής. Αμέσως εκλήθη ο αντίστοιχος αιμοδότης, ελέγχθηκε και βρέθηκε επίσης θετικός. Για την τεκμηρίωση της διάγνωσης και την απόδειξη αιματογενούς μετάδοσης μεταξύ αιμοδότη-ασθενούς εστάλησαν δείγματα αμφοτέρων για HEV-RNA με PCR, γονότυπο ιού και αλληλουχίες HEV (στο ιολογικό εργαστήριο αναφοράς του πανεπιστημίου Κοπεγχάγης). Ο έλεγχος HEV-RNA με PCR ήταν θετικός και στον ασθενή και στον αιμοδότη. Η φυλογενετική ανάλυση έδειξε ότι οι αλληλουχίες και των δύο δειγμάτων ανήκουν στον γονότυπο 3 του HEV. Η σύγκριση των αλληλουχιών των δειγμάτων έδειξε ότι ήταν ταυτόσημες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Το αναφερθέν αποτελεί πρώτο στην χώρα μας καταγεγραμμένο περιστατικό μετάδοσης ηπατίτιδας Ε μέσω μετάγγισης αίματος. Η σπανιότητά του αποτέλεσε για μας δοκιμασία σε ότι αφορά την ετοιμότητά μας να διαχειριζόμαστε ανάλογα συμβάματα. Στην προσπάθειά μας αυτή,

πολύτιμοι και καθοριστικοί αρωγοί στάθηκαν τόσο τα θεσμοθετημένα προς αυτό το σκοπό όργανα (ΕΚΕΑ και ΣΚΑΕ) όσο και η αιμοδοσία του νοσοκομείου Ιωαννίνων που διεκπεραίωσε τάχιστα τον έλεγχο σε όλα τα δείγματα που αποστείλαμε. Το περιστατικό αυτό έθεσε τον προβληματισμό για την ανάγκη να συμπεριληφθεί ο έλεγχος του αίματος και για HEV ως μέτρο πρόληψης της μετάδοσης του ιού, ενώ παράλληλα ανέδειξε και νέα θέματα ασφάλειας των μεταγγίσεων ειδικά σε ομάδες πολυμεταγγιζόμενων ασθενών όπως οι θαλασσαιμικοί.

123 ΠΑΡΟΔΙΚΟΣ ΚΑΙ ΜΟΝΙΜΟΣ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΑΙΜΟΔΟΤΩΝ

Φ. Ρουσσίνου¹, Θ. Κουτσούρη¹, Θ. Κασσή¹, Η. Κωνσταντίνου², Δ. Κορακάκης¹, Σ. Ντουένας¹, Β. Βάσιος¹, Γ. Σαλαβέρης¹, Δ. Λαχανά¹, Β. Κασιδόκωστα¹, Α. Βασιλακοπούλου¹, Α. Σίσκος¹, Β. Φλώρου¹, Ν. Πάστρα¹, Κ. Τζερεμέ¹, Γ. Μουστάκας¹, Θ. Πιτταράς¹, Σ. Βαλσάμη¹, Μ. Πολίτου¹

¹Υπηρεσία Αιμοδοσίας- Αιματολογικό Εργαστήριο Π.Ν. «Αρεταίειο», ²Αιματολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γ.Ν.Α. «Λαϊκόν»

ΣΚΟΠΟΣ: Η εξασφάλιση της ασφάλειας του αίματος αρχίζει με την επιλογή του αιμοδότη. Τα κριτήρια επιλογής του αιμοδότη καθορίζονται από το ερωτηματολόγιο, στο οποίο αναφέρονται με λεπτομέρεια όλα εκείνα τα στοιχεία που προσδιορίζουν την καταλληλότητα του αιμοδότη (π.χ ηλικία, βάρος, αιμοσφαιρίνη, ιστορικό) και προσδιορίζουν με σαφήνεια τα κριτήρια προσωρινού και μόνιμου αποκλεισμού, με σκοπό την υγεία των ίδιων και των ασθενών (Bihl, Florian et al. 2018., Niederhauser, C. 2011). Σκοπός της εργασίας είναι η αναφορά στις αιτίες που οδηγούν τον αιμοδότη σε μόνιμο ή παροδικό αποκλεισμό από την αιμοδοσία ώστε να βελτιωθούν τα κριτήρια απόρριψης των αιμοδοτών σε μια περίοδο που οι ανάγκες για αίμα είναι αυξημένες.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Η έρευνα έγινε στο Νοσοκομείο μας την περίοδο 2016-2017. Από τα ηλεκτρονικά αρχεία έγινε καταγραφή των απορριφθέντων δότην, ονοματεπώνυμο, φύλο, ηλικία, καταγωγή, αιτία απόρριψης και πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση των αιτιών αποκλεισμού τους από την αιμοδοσία.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Προσήλθαν 3545 αιμοδότες από τους οποίους οι 699 κρίθηκαν ως ακατάλληλοι (19.7%). Από τους απορριφθέντες είχαμε 554 παροδικούς αποκλεισμούς (79.2%) (Πίνακας 1) και 134 μόνιμους αποκλεισμούς (20%) (Πίνακας 2). Τα άτομα τα οποία προσήλθαν τελικά για αιμοδοσία ύστερα από παροδικό αποκλεισμό ήταν 2 (0,36%)

Πίνακας 1. Αίτια παροδικού αποκλεισμού N και (ποσοστό %).

Αίτια παροδικού αποκλεισμού	Ποσοστό %	Αριθμός Ατόμων N=554
Χαμηλά επίπεδα της αιμοσφαιρίνης	16,9	94
Καρδιολογικά προβλήματα	15	84
Λήψεις φαρμάκων	8,6	48
Άυπνοι	4,1	23
Αλλεργία	2,1	12
Ταξίδι στο εξωτερικό	2,3	13
Χειρουργεία εντός έτους	5,4	30
Έμμηνος ρύση	1,8	10
Χαμηλό σωματικό βάρος	0,7	4
Διάφοροι λόγοι	1,8	10

Πίνακας 2. Αίτια μόνιμου αποκλεισμού N και (ποσοστό %).

Αίτια μόνιμου αποκλεισμού	Ποσοστό %	Αριθμός Ατόμων N=134
HCV	7,4	10
HTLV	5,2	7
HIV	5,9	8
HBsAg	3,7	5
VDRL	2,9	6
Μ.Βρετανία	3,7	5
Αντικαταθλιπτικά	4,4	6
Αυτοάνοσα νοσήματα	8,9	12
Επανελημμένες λιποθυμικές κρίσεις	8,2	11

Συμπεράσματα: Τα αίτια απόρριψης των αιμοδοτών ήταν στην πλειοψηφία τους παροδικά. Ωστόσο αξιολογείται το γεγονός της μη προσέλευσης των αιμοδοτών μετά από παροδικό αποκλεισμό, όπως λόγω αϋπνίας, δηλαδή τα πολύ χαμηλά επίπεδα επανένταξης μετά από παροδικό αποκλεισμό. Ο αιμοδότης αποτελεί προς το παρόν τη μοναδική πηγή αίματος. Είναι αναγκαία λοιπόν η δημιουργία μιας υγιούς βάσης σταθερών εθελοντών αιμοδοτών και η εύρεση σταθερών κριτηρίων για επανένταξη των αιμοδοτών μετά από προσωρινή απόρριψή τους ώστε να εξασφαλιστεί η επάρκεια σε αίμα και παράγωγα. Στους αιμοδότες με χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης είναι δυνατόν να δοθούν κατάλληλες διατροφικές συμβουλές ή λήψη συμπληρωμάτων και βιταμινών, ανάλογα με την φύση της αναιμίας, ύστερα από διερεύνησή της. Παρόμοια προτροπή των αιμοδοτών με καρδιολογικά προβλήματα για επανεκτίμηση από τον θεράποντα ιατρό με στόχο την ρύθμιση της φαρμακευτικής αγωγής και την επαναξιολόγηση τους ως προς την καταλληλότητα για αιμοδοσία. Επίσης για την αϋπνία, την έμμηνο ρύση, το χαμηλό σωματικό βάρος, την αλλεργία κλπ να ενθαρρύνουμε τον αιμοδότη να έρθει να αιμοδοτήσει όταν παύσουν να ισχύουν αυτοί οι λόγοι αποκλεισμού. Η ίδια προτροπή συνιστάται και για τη λήψη φαρμάκων (π.χ ασπιρίνη, αντιβίωση) που η αιτία λήψης τους δεν εμπίπτει στα κριτήρια μόνιμου αποκλεισμού. Σημαντική λοιπόν είναι η επανένταξη των αιμοδοτών παροδικού αποκλεισμού στη διαδικασία της αιμοδοσίας, ύστερα από σωστή ενημέρωση και ενθάρρυνση.

124 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΜΗ ΑΝΑΜΕΝΟΜΕΝΩΝ ΑΝΤΙΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΜΕ ΤΙΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΙΚΡΟΣΩΛΗΝΑΡΙΩΝ ΓΕΛΗΣ & ΣΤΗΛΩΝ ΜΙΚΡΟΣΦΑΙΡΙΔΙΩΝ ΣΕ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΤΕΤΡΑΕΤΙΑ 2014 -2017 ΣΕ ΤΡΙΤΟΒΑΘΜΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΤΤΙΚΗΣ

Π. Θεοδωρίδης, Ν. Φραγκούλης, Μ. Ξεπαπαδάκη, Κ. Τιλίδου, Σ. Αγγελοπούλου, Ε. Αναγνώστου, Α. Γιαννακοπούλου, Κ. Γιαννοπούλου, Τ. Διομή, Π. Ρουμेलιώτη, Ι. Πανάγου

Τμήμα Αιμοδοσίας, Π.Γ.Ν.Α «ΚΑΤ»

ΣΚΟΠΟΣ: Σκοπός της μελέτης η καταγραφή ανίχνευσης και ταυτοποίησης των κλινικά σημαντικών αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων κατά τον προμεταγγισιακό έλεγχο χειρουργικών ασθενών στο Ανοσοαιματολογικό εργαστήριο της Αιμοδοσίας του Νοσοκομείου μας.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΙ: Από την 1/1/2014 έως 31/12/2017 ελέγχθηκαν 48.689 δείγματα ορού ασθενών με τις τεχνικές μικροσωληναρίων γέλης και στηλών μικροσφαιριδίων. Θετικά ανευρέθηκαν 752 δείγματα (ποσοστό 1.5%). Ακολούθησε ταυτοποίηση των αντισωμάτων με 11 κύτταρα ερυθροκυττάρων γνωστής αντιγονικής σύνθεσης (Panel) με την τεχνική LISS και ενζύμου καθώς και με άμεση Coombs (DAT).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Σε 48.689 ασθενείς που εξετάστηκαν στους 752 (ποσοστό 1.5%) ανευρέθηκε αντιερυθροκυτταρικό αντίσωμα ή περισσότερα του ενός αντισώματα. Ο συνολικός αριθμός των ταυτοποιηθέντων αντισωμάτων ήταν 445 και η κατανομή τους έχει ως εξής:

Abs	anti-D	anti-C	anti-c	anti-E	anti-e	anti-Cw	anti-Kell-K	anti-Kpa	anti-Jka	anti-Jkb	anti-Fya	anti-Fyb	anti-M	anti-S	anti-P	anti-Lea	anti-Leb	anti-Lua	Σύνολο
Σύνολο	59	25	33	55	5	10	137	13	18	3	13	3	21	13	1	20	15	1	445

Από τους 752 ασθενείς οι 82 ασθενείς είχαν μη ταυτοποιήσιμο αντίσωμα, οι 223 είχαν αμφίβολο θετικό Screening (από -/+ έως 1+) με αρνητικό panel και 2 ασθενείς είχαν αυτοαντίσωμα. Ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών είχαν DAT θετική, εκ των οποίων μερικοί ελάμβαναν αγωγή με human albumin, άλλοι ελάμβαναν χρόνια φαρμακευτική αγωγή ή είχαν ιστορικό κακοήθειας ή αυτοάνοσο νόσημα.

ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ	ΣΥΝΟΛΙΚΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ
ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΜΕΝΑ	445
ΜΗ ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΜΕΝΑ	82
ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ	2
ΨΕΥΔΩΣ ΘΕΤΙΚΑ /ΆΛΛΟ	223
ΣΥΝΟΛΟ	752

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η ανίχνευση των αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο ιδιαίτερα των κλινικά σημαντικών αντισωμάτων είναι απαραίτητη για την ασφαλή μετάγγιση των χειρουργικών ασθενών.

- Το μεγαλύτερο ποσοστό (44,04%) των ανιχνευθέντων αντισωμάτων είναι έναντι στα αντιγόνα του συστήματος Rhesus και έναντι στα αντιγόνα του συστήματος Kell, ενώ τα αντισώματα έναντι στα αντιγόνα των άλλων συστημάτων είναι σαφώς σπανιότερα.
- Το μεγαλύτερο σχετικά ποσοστό αντισωμάτων (34,16%) παρατηρείται σε ασθενείς που ανήκουν στην ομάδα A.
- Η συντριπτική πλειοψηφία των αντισωμάτων παρατηρείται στις ηλικίες άνω των 66 ετών.
- Η πλειοψηφία των μη ταυτοποιηθέντων αντισωμάτων οφείλεται κυρίως σε παθολογικές καταστάσεις με άμεση Coombs θετική, λόγω λήψεως φαρμάκων και ιστορικού κακοήθειας ή αυτοάνοσου νοσήματος.

125 ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΓΝΩΣΤΗΣ ΥΠΟΟΜΑΔΑΣ «Α ΑΣΘΕΝΕΣ» ΣΕ ΑΙΜΟΔΟΤΗ

Γ. Παπαδόπουλος¹, Β. Σόχαλη², Θ. Κουτσούρη³, Α. Μιχαηλίδου², Σ. Γεωργούση², Μ. Χατζηκύρκου⁴, Α. Μαρτασίδου², Ε. Χασαποπούλου⁴

¹Κ.Υ. Γιαννιτών, ²Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γιαννιτών, ³Ν.Υ. Αιμοδοσίας Αρεταίειου Νοσοκομείου, ⁴Κέντρο Αίματος Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ

ΣΚΟΠΟΣ: Θελήσαμε να παρουσιάσουμε ενδιαφέρουσα περίπτωση αιμοδότη που είχε προσφέρει αίμα 11 φορές στη Ν.Υ.Αιμοδοσίας του Νοσοκομείου μας σε διάστημα 17 ετών. Μόνο την τελευταία φορά έγινε επιπλέον της ερυθροκυτταρικής δοκιμασίας και ανάστροφη τυποποίηση, που έδωσε αποτέλεσμα συμβατό με ομάδα Α, ενώ ο αιμοδότης έως τότε εθεωρείτο ομάδας Ο, βάσει της ερυθροκυτταρικής δοκιμασίας. Οι μονάδες ερυθρών από προηγούμενες αιμοδοσίες είχαν χορηγηθεί σε ασθενείς ομάδας αίματος «Ο», κατόπιν δοκιμασίας συμβατότητας (ήσαν απόλυτα συμβατές με ευαίσθητες τεχνικές).

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Το υλικό μας αποτέλεσαν τα συνοδά δείγματα περιφερικού αίματος του αιμοδότη. Από το σωληνάριο με EDTA έγινε «η ερυθροκυτταρική δοκιμασία» για προσδιορισμό αντιγόνων στα ερυθρά αιμοσφαίρια, τόσο επί πλακός, όσο και με στήλες γυάλινων μικροσφαιριδίων σε κάρτες ORTHO στον αναλυτή «ΑΥΤΟΝΥΕ» του Τμήματός μας. Στον ίδιο αναλυτή έγινε και «ανάστροφη τυποποίηση ομάδας» με το πλάσμα του αιμοδότη, ενώ έγινε επαλήθευση και με πλυμένα ερυθρά. Λόγω αναντιστοιχίας των αποτελεσμάτων, οι δυο δοκιμασίες επαναλήφθηκαν στο Εθνικό Κέντρο Αιμοδοσίας (Ε.ΚΕ.Α), όπως επίσης και στο Κέντρο Αίματος Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ. Παράλληλα, πραγματοποιήσαμε περαιτέρω έλεγχο του αιμοδότη με Γενική Αίματος, ΤΚΕ, ποσοτικό προσδιορισμό ανοσοσφαιρινών ορού, ανίχνευση τυχόν rouleaux ερυθρών σε επίχρισμα περιφερικού αίματος και πήραμε ένα δεύτερο προσεκτικότερο ιστορικό. Τέλος, με την υποψία Α ασθενούς (weak A) ζητήσαμε μοριακή τυποποίηση στο σύστημα ABO, στη Ν.Υ.Αιμοδοσίας του Νοσοκομείου «Αρεταίειον», από απομονωμένο γενωμικό DNA ολικού περιφερικού αίματος με τη μέθοδο SSP-PCR-kit (RBC-Ready Gene, inno-train).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η «ευθεία τυποποίηση» (ερυθροκυτταρική δοκιμασία) έδινε εικόνα ατόμου «Ο»: εντελώς αρνητικό αποτέλεσμα με αντιδραστήριο αντι-Α και αντι-Β, τόσο στις κάρτες με μικροσωληνάριο γυάλινων μικροσφαιριδίων, όσο και επί πλακός (δεν παρατηρήθηκαν μακρο- ή μικρο-σκοπικές συγκολλήσεις με αντιδραστήρια αντι-Α, αντι-Β και αντι-AB). Η «ανάστροφη τυποποίηση» από πλάσμα του αιμοδότη τόσο στο Τμήμα μας, όσο και στα προαναφερθέντα Τμήματα έδειξε εικόνα ατόμου «Α»: καμία συγκόλληση με ερυθρά Α, ενώ με ερυθρά Β ένταση συγκόλλησης 4+. Στο δεύτερο ιστορικό που μας έδωσε ο αιμοδότης, δεν αναφέρθηκε γενικό ή ειδικό πρόβλημα υγείας που θα μπορούσε να οδηγήσει σε εξασθένηση του αντιγόνου Α ούτε λήψη φαρμάκου τις μέρες πριν αιμοδοτήσει. Στο επίχρισμα περιφερικού αίματος δεν ανιχνεύθηκαν rouleaux ερυθρών, ενώ τα αποτελέσματα της Γενικής Αίματος, ΤΚΕ και προσδιορισμού ανοσοσφαιρινών ορού έδειξαν φυσιολογικά ευρήματα. Δοκιμασία συμβατότητας των ερυθρών του αιμοδότη με ορό πιθανών ληπτών ομάδας αίματος «Ο» έδειχνε απόλυτη συμβατότητα. Η μοριακή τυποποίηση στη Ν.Υ. Αιμοδοσίας του Νοσοκομείου «Αρεταίειον» αποκάλυψε **γονότυπο Ο¹Α- Υποομάδα Α**. Δεν τυποποιήθηκε γνωστή υποομάδα Α από αυτές που ελέχθησαν (A202, A203, A205, A301, A302, Ax01, Ax04, Ax10, Aw04, Aw05, Aw06, Aw07, Aw08,

Aw11, Aw13, Ae101, Ae102). Ο αιμοδότης ενημερώθηκε ότι είναι ομάδας «Α ασθενές» άγνωστης υποκατηγορίας (και όχι Ο), και εφοδιάστηκε με ενημερωτικό σημείωμα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η περίπτωση αυτή επιβεβαιώνει την αναγκαιότητα της ανίχνευσης, όχι μόνο αντιγόνων των ερυθρών, αλλά και των αντισωμάτων έναντι ερυθροκυτταρικών αντιγόνων στο πλάσμα/ορό (ανάστροφη τυποποίηση), καθώς μπορεί να αποκαλύψει μεταξύ άλλων, τέτοιες σπάνιες ασθενείς ομάδες αίματος.

Χρειάζεται εξέταση των συγγενών για να αποκαλυφθεί αν πρόκειται για κληρονομική ή de novo μετάλλαξη.

126 ΠΟΙΟΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ ΜΟΝΑΔΩΝ ΣΥΜΠΥΚΝΩΜΕΝΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗΣ ΧΡΗΣΗΣ

Κ. Αλεξόπουλος, Π. Τσέλιου, Θ. Γκολφινόπουλου, Ε. Κοτρώτσου, Ι. Νικολοπούλου, Ε. Θεοδωρή Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γενικού Νοσοκομείου Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας»

ΣΚΟΠΟΣ: Η υπηρεσία αιμοδοσίας παράγει και χρησιμοποιεί μονάδες συμπυκνωμένων αιμοπεταλίων, οι οποίες προέρχονται από μονάδες ολικού αίματος. Ο μέγιστος χρόνος συντήρησής τους είναι 5 ημέρες σύμφωνα με τις Εθνικές και Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες του Συμβουλίου της Ευρώπης. Η συντήρηση επιτυγχάνεται με την χρήση ειδικών για τα αιμοπετάλια ασκών, που επιτρέπουν την ανταλλαγή οξυγόνου του εναιωρήματος των αιμοπεταλίων με το εξωτερικό περιβάλλον διατηρώντας το pH του εναιωρήματος σε ικανά προς μεταγγιση επίπεδα. Για τον λόγο αυτό και στα πλαίσια του μηνιαίου ποιοτικού ελέγχου των αιμοπεταλίων (P.R.P) ελέγχθηκαν οι κάτωθι ποιοτικοί παράμετροι συντήρησης μονάδων συμπυκνωμένων αιμοπεταλίων σε κατάλληλους ασκούς: αριθμός αιμοπεταλίων, όγκος προϊόντος, pH, σάκχαρο, LDH και περιδίνηση των αιμοπεταλίων.

ΥΛΙΚΑ –ΜΕΘΟΔΟΙ: Οι μετρήσεις έγιναν σε 10 ασκούς συντήρησης συμπυκνωμένων αιμοπεταλίων κατόπιν λήψης $450 \pm 10\%$ ml ολικού αίματος τυχαίων δοτών (Lmb Technologie-GmbH από τριπλούς ασκούς αιμοληψίας άνω/άνω εξόδου, CPD/SAG-M). Οι προς έλεγχο μονάδες αιμοπεταλίων κρατήθηκαν μετά τον διαχωρισμό δύο (2) ώρες σε ηρεμία και κατόπιν εισήχθησαν σε αναδευτήρα - επωαστήρα συντήρησης αιμοπεταλίων (HELMER PC1200). Οι δειγματοληψίες-μετρήσεις έγιναν στις ημέρες 2, 4 και 5 της συντήρησης των μονάδων. Η πρώτη μέτρηση ξεκίνησε την ημέρα 2 μετά την αιμοληψία έτσι ώστε τα κύτταρα να έχουν πλήρως ομογενοποιηθεί στο εναιώρημα. Οι δειγματοληψίες έγιναν μέσω κώνου διάτρησης και λήψης πολλαπλών δειγμάτων χωρίς τη χρήση βελόνης (CAIR LGL). Ο αριθμός αιμοπεταλίων μετρήθηκε στον αιματολογικό αναλυτή CELL-DYN Ruby (ABBOTT). Οι ζυγίσεις έγιναν στο ζυγό ALPHA ELECTRONICS (AT-1002) ακριβείας $\pm 1g$. Οι μετρήσεις του pH έγιναν σε θερμοκρασία δωματίου, αφού προηγήθηκε βαθμονόμηση με το pH/ORP Meter της HANNA Instruments (HI 2211) ακριβείας $\pm 0,01$. Οι βιοχημικές ιδιότητες των αιμοπεταλίων όσον αφορά το σάκχαρο του εναιωρήματος και την γαλακτική αφυδρογονάση (LDH) μετρήθηκαν στον βιοχημικό αναλυτή DIMENSION (SIEMENS).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Οι μέσες αριθμητικές τιμές των μετρούμενων παραμέτρων είναι:

	Αριθμός Αιμοπεταλίων/μL	pH (>6.4)	Σάκχαρο (mg/dl)	LDH (IU/l)
Ημέρα 2	756×10^3	7.34	370	150
Ημέρα 4	745×10^3	7.19	346	334
Ημέρα 5	740×10^3	7.16	327	353

Οι μέσες αριθμητικές τιμές του καθαρού όγκου των αρχικών εναιωρημάτων είναι: 65 ml ± 3 ml.

Το ποιοτικά μετρούμενο στοιχείο της περιδίνησης (Swirling) παρέμεινε θετικό (+) καθ' όλη τη διάρκεια.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η διατήρηση του pH πάνω από 7 καθ' όλη την διάρκεια της συντήρησης, καθώς και τα επίπεδα ανάλωσης του σακχάρου σε συνδυασμό με τα επίπεδα παραγωγής LDH μας επιτρέπουν να συμπεράνουμε ότι τα συγκεκριμένα συστήματα σε συνδυασμό με τις άριστες συνθήκες συντήρησης των συμπυκνωμένων αιμοπεταλίων, διατηρούν τα ανωτέρω σε απόλυτα ικανοποιητική για την μεταγγιση τους ποιότητα. Σε επόμενο στάδιο ο έλεγχος αυτός θα επεκταθεί και σε ασκούς άλλων οίκων κατασκευής που χρησιμοποιούνται στην ΝΥΑ του Νοσοκομείου μας, ενώ επίσης θα μελετηθεί και η σταθερότητα του pH πέραν των 5 ημερών που είναι ο ανώτερος ενδεδειγμένος χρόνος συντήρησής των αιμοπεταλίων.

127 ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΨΕΩΝ ΤΩΝ ΚΙΝΗΤΡΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΓΝΩΣΕΩΝ ΤΩΝ ΑΙΜΟΔΟΤΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΜΗ ΑΙΜΟΔΟΤΩΝ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΙΜΟΔΟΣΙΑ

Β. Ασλανίδου¹, Π. Γαλάνης²

Νοσοκομειακή Μονάδα Γιαννιτσών, Γενικό Νοσοκομείο Πέλλας, ²Τμήμα Νοσηλευτικής, Εργαστήριο Οργάνωσης και Αξιολόγησης Υπηρεσιών Υγείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η διερεύνηση των απόψεων, των κινήτρων και των γνώσεων των αιμοδοτών και των μη αιμοδοτών σχετικά με την αιμοδοσία.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Πραγματοποιήθηκε μια συγχρονική μελέτη με δειγματοληψία ευκολίας μεταξύ Σεπτεμβρίου 2016 και Δεκεμβρίου 2016. Το δείγμα της μελέτης ήταν οι αιμοδότες που προσήλθαν για να αιμοδοτήσουν στις Νοσοκομειακές Υπηρεσίες Αιμοδοσίας και οι μη αιμοδότες που προσήλθαν για επίσκεψη στα ιδιωτικά ιατρεία γενικών ιατρών. Το δείγμα της μελέτης ήταν 625 αιμοδότες και 755 μη αιμοδότες δηλαδή συνολικά 1.380 άτομα. Η συλλογή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη χορήγηση δύο διαφορετικών, ανώνυμων και αυτοσυμπληρούμενων ερωτηματολογίων, ένα για τους αιμοδότες και ένα για τους μη αιμοδότες. Πραγματοποιήθηκε μονομεταβλητή, διμεταβλητή και πολυμεταβλητή ανάλυση με τη χρήση του στατιστικού πακέτου IBM SPSS 21. Το αμφίπλευρο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ήταν 0,05.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Μεταξύ των 625 αιμοδοτών, οι 418 (66,9%) ήταν άνδρες και οι 207 (33,1%) ήταν γυναίκες, ενώ μεταξύ των 755 μη αιμοδοτών, οι 209 (27,7%) ήταν άνδρες και οι 546 (72,3%) ήταν γυναίκες. Η μέση ηλικία των αιμοδοτών ήταν 38,01 έτη και των μη αιμοδοτών ήταν 42,26 έτη. Η μείωση της ηλικίας, η ελληνική εθνικότητα, το χριστιανικό θρήσκευμα, η ανάγκη για αίμα στο οικογενειακό/φιλικό περιβάλλον και η αιμοδοσία σχετίζονταν με θετικότερες απόψεις για την αιμοδοσία. Οι γυναίκες, το αυξημένο μορφωτικό επίπεδο, οι έγγαμοι, τα άτομα που είχαν λάβει αίμα, η ανάγκη για αίμα στο οικογενειακό/φιλικό περιβάλλον και η αιμοδοσία σχετίζονταν με περισσότερες γνώσεις για την αιμοδοσία. Οι γυναίκες, η μείωση της ηλικίας, το αυξημένο μορφωτικό επίπεδο, η διαμονή σε αστική περιοχή, το χριστιανικό θρήσκευμα και η ανάγκη για αίμα στο οικογενειακό/φιλικό περιβάλλον σχετίζονταν με αυξημένα κίνητρα για την αιμοδοσία. Οι άνδρες, το μειωμένο μορφωτικό επίπεδο, η ελληνική εθνικότητα, οι μη εργαζόμενοι και τα άτομα που δεν είχαν λάβει αίμα σχετίζονταν με αυξημένα κίνητρα για τη μη αιμοδοσία. Οι άνδρες, το αυξημένο μορφωτικό επίπεδο, η διαμονή σε αστική περιοχή, οι μη εργαζόμενοι, οι θετικότερες απόψεις για την αιμοδοσία και οι αυξημένες γνώσεις σχετίζονταν με αυξημένη πιθανότητα αιμοδοσίας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η εθελοντική αιμοδοσία δεν έχει αναπτυχθεί όσο θα έπρεπε στις μέρες μας διότι δεν έχει γίνει αντιληπτή σε βάθος ο αξίας της. Πολλοί άνθρωποι δε γνωρίζουν τις αιμοδοτικές ανάγκες της χώρας μας και έχουν τη νοοτροπία να προσφέρουν μόνο όταν είναι μεγάλη ανάγκη και όχι εθελοντικά. Η ανεπάρκεια του ελληνικού συστήματος αιμοδοσίας σχετικά με τη μεταστροφή, τη διατήρηση και την προσέλκυση των αιμοδοτών αποδεικνύεται από την επιτακτική επίκληση αιμοδότησης των συγγενών και φίλων του ασθενούς. Πρέπει να ευαισθητοποιηθεί όσο το δυνατόν μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού, έτσι ώστε να προωθηθεί η εθελοντική αιμοδοσία και να επιτευχθεί ο στόχος της επάρκειας σε αίμα. Έχουν γίνει αρκετά βήματα προς τον εθελοντισμό αλλά απαιτούνται συστηματικές προσπάθειες για ένα πλήρες σύστημα αιμοδοσίας με επίκεντρο τον άνθρωπο και με μέτρο την ποιότητα.

128 ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΛΗΨΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ ΤΕΤΡΑΠΛΟΥ ΑΣΚΟΥ ΜΕ ΕΝΣΩΜΑΤΩΜΕΝΟ ΦΙΛΤΡΟ ΣΥΜΠΥΚΝΩΜΕΝΩΝ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ (LF RC- 802) ΑΝΩ /ΑΝΩ ΕΞΟΔΟΥ, ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΛΕΥΚΑΦΑΙΡΕΜΕΝΩΝ ΕΡΥΘΡΩΝ 42 ΗΜΕΡΩΝ, F.F.P. ΚΑΙ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ 5 ΗΜΕΡΩΝ

Β. Κακολύρη, Ε. Κρασιά, Α. Μηλάκοβα, Χ. Στεργιοπούλου, Α. Μερσίνη, Μ. Πουλημενά, Α. Μεγάλου
Αιμοδοσία Γενικού νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός»

ΣΚΟΠΟΣ: Η ανάλυση των δυνατοτήτων 30 προαναφερομένων συστημάτων λήψης αίματος καθημερινής εφαρμογής, μετά από συλλογή ισαριθμών μονάδων από τυχαίους αιμοδότες στην αιμοδοσία του νοσοκομείου μας, μετά την λευκαφαίρεση των συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων.

ΥΛΙΚΑ- ΜΕΘΟΔΟΙ: 30 τετραπλά συστήματα λευκαφαίρεσης πριν τη συντήρηση του οίκου **Lmb technologie GmbH-Γερμανίας**).

Λήψη ολικού αίματος 450 ml, +/- 3%, από τυχαίους αιμοδοτές άνδρες και γυναίκες σε ζυγούς – αναδευτήρες (**SARSTEDT**).

Οι αιματολογικοί παράμετροι μετρήθηκαν στον αιματολογικό αναλυτή Seac ECHO

Τα υπολειπόμενα λευκά μετρήθηκαν με τον αναλυτή μέτρησης υπολειπομένων λευκοκυττάρων, **ADAM NanoEntek (KOREA) CE (IVD)**.

Η λευκαφαίρεση επιτελέστηκε στο χώρο διαχωρισμού παραγώγων της αιμοδοσίας μας σε ελεγχόμενη θερμοκρασία 21 +/- 1 βαθμών κατόπιν περιόδου σε ηρεμία 3 ωρών κατ'ελάχιστον.

Ο διαχωρισμός των παραγώγων επιτελέστηκε με τη χρήση φυγόκεντρων **BECKMAN J6-MI** με παραμέτρους P.R.P φυγοκέντρησης: (1780 rpm, 12 min, acceleration 4 deceleration 3) και στους 20 +/- 2 βαθμούς.

Η απώλεια των συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων καθώς και όλες οι ζυγίσεις καταγράφηκαν μέσω ηλεκτρονικού ζυγού. Η απώλεια ερυθροκυττάρων δια του φίλτρου έγινε μέσω ζύγισης του σώματος φίλτρου μάρτυρα πριν και μετά από την λευκαφαίρεση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Σε κανένα από τα συστήματα λευκαφαίρεσης δεν εμφανίστηκε εμπλοκή.

Ο μέσος αριθμητικός της λογαριθμικής λευκαφαίρεσης ανά μονάδα είναι: **1,65 X 10 E 5**

Εύρος τιμών: **(5,83X 10 E 4 - 2,13X10E 5)**.

Ο μέσος αριθμητικός του ποσοστού HCT % είναι: **56,2%**.

Εύρος τιμών: **(53,3%-59,8 %)**.

Ο μέσος αριθμητικός της Hgb g/dl είναι: **18,5 g/dl**.

Εύρος τιμών: **(16,2 g/dl -20,2 g/dl)**.

Ο μέσος αριθμητικός των αιμοπεταλίων στα λευκαφαιρεμένα συμπυκνωμένα ερυθροκύτταρα είναι: **4 K/UI**.

Εύρος τιμών **(0 K/uL- 8 K/UI)**.

Ο μέσος αριθμητικός του ποσοστού απώλειας αιμοσφαιρίνης δια του φίλτρου (%)

Είναι: **(3,9 %)**.

Εύρος τιμών **(3,8%- 4,2%)**.

Ο μέσος αριθμητικός της απώλειας όγκου συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων είναι: **(22,3 ml)**.

Ο μέσος αριθμητικός της ανάκτησης αιμοσφαιρίνης ανά μονάδα είναι: **(57%)**.

Ο μέσος αριθμητικός του χρόνου λευκαφαίρεσης είναι: **(28 min)**.

Ο μέσος αριθμητικός του καθαρού όγκου των λευκαφαιρεμένων και αιμοπεταλιοαφαιρεμένων ερυθροκυττάρων είναι: **(354,2 gr)**.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Όλα τα δείγματα που εξετάστηκαν στα πλαίσια του τακτικού ποιοτικού ελέγχου των παραμέτρων των παραγώγων αίματος της αιμοδοσίας μας σε συστήματα λήψης αίματος καθημερινής εφαρμογής, παρουσιάζουν επίπεδο λευκαφαίρεσης σαφώς ανώτερο από το ελάχιστο ζητούμενο επίπεδο αναφοράς των κατευθυντήριων οδηγιών του συμβουλίου της Ευρώπης.

Ο χρόνος λευκαφαίρεσης και η άριστη ανάκτηση των παραγώγων μας επιτρέπει να συμπεράνουμε ότι, το σύστημα λευκαφαίρεσης συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων δια της χρήσης του φίλτρου (LF-RC 802) καλύπτει πλήρως όλες τις απαραίτητες παραμέτρους που χρειάζονται έτσι ώστε να επιτευχθεί υψηλότερο επίπεδο ποιότητας όσον αφορά τα παράγωγα του αίματος της υπηρεσίας αιμοδοσίας-μετάγγισης μας.

129 ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΑΙΤΙΩΝ ΑΧΡΗΣΤΕΥΣΗΣ/ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗΣ ΣΕ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΤΗΝ ΔΙΕΤΙΑ 2016 – 2017 ΣΕ ΤΡΙΤΟΒΑΘΜΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΤΤΙΚΗΣ

Π. Θεοδωρίδης, Σ. Κομητοπούλου, Μ. Ξεπαπαδάκη, Θ. Ασπρογέρακα, Κ. Αποστόλου, Α. Κονιτοπούλου, Κ. Κοντοπούλου, Μ. Παπαχρήστου, Α. Κουκή, Β. Πάνου, Α. Πλιάκα, Ε. Ρεφενέ, Ι. Πανάγου
Τμήμα Αιμοδοσίας, Π.Γ.Ν.Α «ΚΑΤ»

ΣΚΟΠΟΣ: Σκοπός της μελέτης η καταγραφή του αριθμού καθώς και της αιτιολογίας αχρήστευσης/ καταστροφής συμπυκνωμένων ερυθρών και παραγώγων, με απώτερο σκοπό την ασφαλή μετάγγιση και την ορθολογική διαχείριση του αίματος στην Αιμοδοσία του Νοσοκομείου μας.

ΥΛΙΚΑ – ΜΕΘΟΔΟΙ: Από την 1/1/2016 έως 31/12/2017 στην Αιμοδοσία του Νοσοκομείου μας συλλέχθηκαν και εισήχθησαν από άλλες αιμοδοσίες της χώρας 19.221 (9.991 το 2016 και 9.230 το 2017) συμπυκνωμένων ερυθρών. Επίσης έγινε παραγωγή 17.648 ασκών φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος FFP (9.040 το 2016 και 8.608 το 2017) και παραγωγή 2.586 ασκών αιμοπεταλίων ανάκτησης από ολικό αίμα (1.374 το 2016 και 1.212 το 2017).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Την διετία 2016 - 2017 σε 19.221 μονάδες αίματος που συλλέχθηκαν και εισήχθησαν από άλλα κέντρα Αιμοδοσίας στην Αιμοδοσία μας, καταστράφηκαν/αχρηστεύτηκαν 966 μονάδες ΣΕ. Κύρια αίτια αχρήστευσης τους ήταν ο θετικός ή ο αδιευκρίνιστος ιολογικός, μοριακός έλεγχος για λοιμώδη νοσήματα και η υπέρβαση του ορίου χρήσεως. Σε μικρότερο ποσοστό αχρηστεύτηκαν/καταστράφηκαν μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών, λόγω ανεπαρκούς ποσότητας κατά την αιμοληψία, καταστροφή κατά την παραγωγή, κακού χειρισμού ασκού από την κλινική, άμεσης Coombs θετική, κλπ.

Αντίστοιχα σε 17.648 φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος FFP αχρηστεύτηκαν/ καταστράφηκαν 9.526 πλάσματα με κύρια αίτια την αχρήστευση λόγω ιατρικής απόρριψης από γυναίκες αιμοδότριες (5.914), λιπαιμικού πλάσματος (1.600) και ανεπαρκούς ποσότητας λόγω παρασκευής αιμοπεταλίων (1.071). Σε μικρότερο ποσοστό ο θετικός ή ο αδιευκρίνιστος ιολογικός, μοριακός έλεγχος για λοιμώδη νοσήματα, ο κακός χειρισμός από την κλινική, ικτερικά πλάσματα κ.ά.

Σε 2.586 αιμοπετάλια που παράχθηκαν από ολικό αίμα, αχρηστεύτηκαν 1285 με κύρια αίτια αχρήστευσης την υπέρβαση ορίου χρήσεως τους (λόγω των επειγόντων περιστατικών –τραύμα, οι ανάγκες των ασθενών σε PLT δεν είναι προβλέψιμες),

η πρόσμιξη ερυθρών κατά την παρασκευή καθώς και ο θετικός ή ο αδιευκρίνιστος ιολογικός, μοριακός έλεγχος για λοιμώδη νοσήματα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Στόχος της μελέτης μας είναι:

1. Η ασφαλής μετάγγιση με υψηλής ποιότητας αίματος και παραγώγων.
2. Η μείωση του αριθμού αχρήστευσης/καταστροφής μονάδων αίματος και παραγώγων μελετώντας τα αίτια σε μεγαλύτερο αριθμό μονάδων αίματος περισσότερων Αιμοδοσιών.

Καθοριστικό ρόλο θα παίξει η συνεχής εκπαίδευση του προσωπικού και η συνεργασία μεταξύ όλων των Αιμοδοσιών της χώρας.

130 ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΑΝΤΙΓΟΝΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΚΑΙ ΑΛΛΑ ΚΑΚΟΗΘΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΑΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑ ΣΤΙΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΔΙΑΣΤΑΥΡΩΣΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ. Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΟΥ ΚΕΝΤΡΟΥ

Χ. Χατζηαγγελίδου¹, Σ. Κωνσταντινίδου¹, Μ. Παπαϊωάννου¹, Ι. Ζαμπέν¹, Α. Πουρσανίδου¹, Μ. Καραλιόλιου¹, Δ. Καρακιοζογλου¹, Μ. Βαϊσιδίου¹, Δ. Παπαϊωάννου¹, Μ. Πάππου¹, Ε. Αρναούτη¹, Α. Λαζαρίδου¹
¹ΝΥ Αιμοδοσίας, ΑΝΘ Θεαγένειο

ΣΚΟΠΟΣ: Φαινόμενα ασυμβατότητας παρατηρούνται συχνά κατά τις δοκιμασίες διασταύρωσης και μπορούν να δημιουργήσουν σοβαρά προβλήματα στην ανεύρεση συμβατού αίματος. Στις περισσότερες περιπτώσεις, είναι χρήσιμη η καταγραφή των ερυθροκυτταρικών αντιγόνων των ασθενών και η μετάγγιση αίματος σύμφωνα με αυτά. Σκοπός της μελέτης ήταν η καταγραφή των ερυθροκυτταρικών αντιγόνων ασθενών με αιματολογικές και άλλες κακοήθειες, οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στο νοσοκομείο μας το τελευταίο έτος και παρουσίασαν προβλήματα ασυμβατότητας στις δοκιμασίες διασταύρωσης αίματος.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Μελετήθηκαν 33 ασθενείς εκ των οποίων 23 έπασχαν από συμπαγείς όγκους και 10 από αιματολογικές κακοήθειες. Όλοι παρουσίαζαν ασυμβατότητα στις δοκιμασίες διασταύρωσης με κάρτες γέλης BIO-RAD (DiaMed) και υπεβλήθησαν σε έλεγχο ερυθροκυτταρικών αντιγόνων' 24 ελέγχθηκαν με κάρτες γέλης BIO-RAD (DiaMed) στη ΝΥ Αιμοδοσία του ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ και 9 με μοριακές μεθόδους στο ΕΚΕΑ.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Είκοσι ασθενείς μεταγγίσθηκαν με συνολικά 168 μονάδες αίματος. Δώδεκα εξ' αυτών έπασχαν από συμπαγείς όγκους και έλαβαν 1 έως 19 μονάδες και 8 από αιματολογικές κακοήθειες και μεταγγίσθηκαν με 1 έως 34 μονάδες αίματος. Απομονώθηκαν τα παρακάτω κλινικά σημαντικά αντιγόνα:

σ. Rhesus	σ. Kell	σ. MNS	σ. Kidd
C ^w 14(13,5%)	Kp ^a 15(14,4%) Kp ^b 2(1,9%) k 1(0,1%)	M 8(7,7%) N 3(2,9%) S 9(8,7%) s 3(2,9%)	Jk ^a 8(7,7%) Jk ^b 8(7,7%)
σ. Lewis	σ. Duffy	σ. Lutheran	
Le ^a 8(7,7%) Le ^b 3(2,9%)	Fy ^a 6(5,7%) Fy ^b 2(1,9%)	Lu ^a 14(13,5%)	

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, τα συχνότερα αντιγόνα ήταν τα Kp^a του σ. Kell, C^w του σ. Rhesus, Lu^a του σ. Lutheran, S και M του σ. MNS, Jk^a και Jk^b του σ. Kidd και Le^a του σ. Lewis. Ακολούθησαν τα Kp^b και k του σ. Kell, N και s του σ. MNS, Fy^a και Fy^b του σ. Duffy και Le^b του σ. Lewis. Η εμφάνιση φαινομένων ασυμβατότητας σε ογκολογικούς ασθενείς είναι συχνή λόγω των πολλαπλών μεταγγίσεων στις οποίες υποβάλλονται. Ο έλεγχος των ερυθροκυτταρικών αντιγόνων των ασθενών με προβλήματα ασυμβατότητας αποτελεί συνήθη πρακτική της Αιμοδοσίας μας και δίνει λύση με τη μεταγγιση επιλεγμένων μονάδων αίματος σύμφωνα με το προφίλ των κλινικά σημαντικών ερυθροκυτταρικών αντιγόνων των ασθενών.

131 ΑΙΤΙΑ ΑΠΟΡΡΙΨΗΣ ΕΘΕΛΟΝΤΩΝ ΑΙΜΟΔΟΤΩΝ ΓΙΑ ΤΑ ΕΤΗ 2016 – 2017

Η. Σταμούλης, Ν. Σιώμου, Κ. Γιαννακοπούλου, Σ. Γεωργακίλα, Α. Καρύπη, Π. Καραπαυλίδου, Ι. Πασσαλίδου

Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Γ.Ν. Καστοριάς

Η δυναμική κάθε Υπηρεσίας Αιμοδοσίας εκφράζεται με τον αριθμό των συλλεγόμενων μονάδων αίματος. **ΣΚΟΠΟΣ:** Σκοπός της εργασίας είναι η καταγραφή και ταξινόμηση των αιτιών απόρριψης των αιμοδοτών που προσήλθαν σε χρονικό διάστημα 2 ετών (2016 – 2017).

ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΣ: Το υλικό αποτέλεσαν συνολικά 6169 αιμοδότες που προσήλθαν και σε εξορμήσεις συλλόγων προκειμένου να αιμοδοτήσουν είτε εθελοντικά είτε για συγγενικά τους πρόσωπα.

Η εξέταση των αιμοδοτών γίνεται από το γιατρό της αιμοδοσίας και περιλαμβάνει λήψη ιστορικού (συμπλήρωση ερωτηματολογίου και συνέντευξη), μέτρηση αρτηριακής πίεσης και προσδιορισμό αιμοσφαιρίνης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Κατά τη διάρκεια των 2 ετών προσήλθαν συνολικά 6169 αιμοδότες ηλικίας 18 – 65 ετών. Από αυτούς 1342 ήταν γυναίκες (ποσοστό 21,8%) και 4827 άνδρες (ποσοστό 78,2%). Απορρίφθηκαν 234 γυναίκες (ποσοστό 17,5%) και 403 άνδρες (ποσοστό 8,3%).

ΑΙΤΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΚΑΤΑ ΦΥΛΟ ΚΑΙ ΣΕΙΡΑ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ**ΑΝΔΡΕΣ**

ΑΙΤΙΟ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	ΑΡΙΘΜΟΣ	ΠΟΣΟΣΤΟ
ΥΠΕΡΤΑΣΗ	85	21,9%
ΦΑΡΜΑΚΑ (θεραπευτική αγωγή, περιστασιακή χρήση)	79	19,6%
ΓΡΙΠΠΩΔΗΣ ΣΥΝΔΡΟΜΗ	40	9,9%
ΔΙΑΦΟΡΑ	26	6,5%
ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ	24	5,9%
ΚΟΠΩΣΗ – ΕΛΛΕΙΨΗ ΥΠΝΟΥ	21	5,2%
ΑΥΞΗΣΗ ΣΦΥΞΕΩΝ - ΑΓΧΟΣ	20	4,9%
ΧΑΜΗΛΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ	18	4,5%
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ	18	4,5%
ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΛΚΟΟΛ	16	4,0%
ΙΩΣΗ	13	3,2%
ΑΛΛΕΡΓΙΑ	11	2,7%
ΧΑΜΗΛΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ ΣΦΥΞΕΩΝ	9	2,2%
ΠΕΡΙΟΧΕΣ ΕΠΗΡΕΑΖΟΜΕΝΕΣ ΑΠΟ ΕΛΟΝΟΣΙΑ	7	1,7%
ΤΑΤΟΥΑΖ – ΤΡΥΠΗΜΑ ΑΥΤΙΩΝ	7	1,7%
ΥΠΟΤΑΣΗ	7	1,7%

ΓΥΝΑΙΚΕΣ

ΑΙΤΙΟ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	ΑΡΙΘΜΟΣ	ΠΟΣΟΣΤΟ
ΧΑΜΗΛΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ	71	30,4%
ΦΑΡΜΑΚΑ (θεραπευτική αγωγή, περιστασιακή χρήση)	36	15,4%
ΓΡΙΠΠΩΔΗΣ ΣΥΝΔΡΟΜΗ	24	10,2%
ΔΙΑΦΟΡΑ	16	6,8%
ΥΠΕΡΤΑΣΗ	15	6,4%
ΑΥΞΗΣΗ ΣΦΥΞΕΩΝ - ΑΓΧΟΣ	15	6,4%
ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ	11	4,8%
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ	10	4,7%
ΙΩΣΗ	9	3,8%
ΤΑΤΟΥΑΖ – ΤΡΥΠΗΜΑ ΑΥΤΙΩΝ	7	3,0%
ΥΠΟΤΑΣΗ	6	2,6%
ΑΛΛΕΡΓΙΑ	4	1,7%
ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΛΚΟΟΛ	4	1,7%
ΛΗΨΗ ΒΙΤΑΜΙΝΩΝ (θεραπευτική αγωγή)	2	0,8%
ΠΕΡΙΟΧΕΣ ΕΠΗΡΕΑΖΟΜΕΝΕΣ ΑΠΟ ΕΛΟΝΟΣΙΑ	2	0,8%
ΧΑΜΗΛΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ ΣΦΥΞΕΩΝ	1	0,4%
ΚΟΠΩΣΗ – ΕΛΛΕΙΨΗ ΥΠΝΟΥ	1	0,4%

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Σύμφωνα με την παρούσα εργασία, στις γυναίκες πρώτη σε συχνότητα αιτία αποκλεισμού αποτελεί η χαμηλή αιμοσφαιρίνη, ακολουθούν η λήψη φαρμάκων και η γριππώδης συνδρομή. Στους άνδρες πρώτη αιτία απόρριψης είναι η υπέρταση και έπονται η λήψη φαρμάκων και η γριππώδης συνδρομή.

Ο αριθμός των απορριφθέντων αιμοδοτών μπορεί να ελαττωθεί σημαντικά με τη συνεχή και σωστή ενημέρωση εκ μέρους των Υπηρεσιών Αιμοδοσίας και των αιμοδοτικών συλλόγων κι έτσι να εξασφαλισθεί η συλλογή περισσότερων και ασφαλών μονάδων αίματος.

ΘΡΟΜΒΩΣΗ – ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

132 ΕΠΙΤΥΧΗΣ ΕΚΒΑΣΗ ΚΥΗΣΗΣ ΜΕ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΜΕ ΠΡΟΕΜΦΥΤΕΥΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΗΡΑ1a b/b ΕΜΒΡΥΟΥ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΜΕ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΒΑΡΕΙΑΣ ΠΡΩΙΜΗΣ ΝΕΟΓΝΙΚΗΣ ΑΛΛΟΑΝΟΣΗΣ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑΣ-1^η ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΑ ΑΝΑΦΟΡΑ

Ε. Λευκού¹, Κ. Παπανικολάου², Α. Βαρούδη¹, Β. Γώγου¹, Α. Κολιοσιδου¹, Κ. Σφακιανούδης²

¹Περιγέσεις, Ινστιτούτο Αιματολογίας κύησης, Θεσσαλονίκη, ²Γενεσις, Κέντρο υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η νεογνική αλλοάνοση θρομβοπενία (ΝΑΙΤ) αποτελεί σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στο έμβρυο και το νεογνό, με επίπτωση 1/ 2000 κυήσεις παγκοσμίως. Αποτελεί σημαντικό αίτιο ενδομητρίων θανάτων ή/και θρομβοπενίας στο νεογνό. Όταν η έκδηλωση της νόσου είναι πρώιμη με εμφάνιση αιμορραγικών εκδηλώσεων (ιδιαίτερα ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας) στο έμβρυο, η αντιμετώπιση (χορήγηση γ-σφαιρίνης στη μητέρα, με ή χωρίς προσθήκη κορτιζόνης ή/και ενδομήτρια μετάγγιση ΗΡΑ1a b/b αιμοπεταλίων στο έμβρυο) είναι δυσχερής και συχνά αναποτελεσματική.

ΣΚΟΠΟΣ: Περιγράφουμε την πρώτη Πανελληνίως περίπτωση κύησης με εξωσωματική γονιμοποίηση και προεμφυτευτικό έλεγχο επιλογής ΗΡΑ1a b/b εμβρύου, σε γυναίκα με ιστορικό 3 ανεπιτυχών κυήσεων εκ των οποίων η μία τουλάχιστον οφείλετο σε ΝΑΙΤ.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Μετά τη διάγνωση του νοσήματος (γυναίκα έφερε γονότυπο ΗΡΑ1a b/b και θετικά αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα, ο ενδομήτριος θάνατος προήλθε απο ενδοεγκεφαλική αιμορραγία του εμβρύου στην 22η εβδομάδα κύησης), ελέγχθηκε ο σύζυγος, ο οποίος βρέθηκε να φέρει τον γονότυπο ΗΡΑ1a a/b. Στη συνέχεια συζητήθηκε η επιλογή και αποφασίστηκε από το ζευγάρι η διενέργεια εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF) με σκοπό την επιλογή εμβρύου αρνητικού για το αιμοπεταλιακό αντιγόνο ΗΡΑ1a (ΗΡΑ1a b/b). Η IVF ήταν επιτυχής και η κύηση μέχρι την 26^η εβδομάδα ανεπίπλεκτη ενώ από την 28^η και μετά εμφανίστηκαν συστάσεις και ανεπάρκεια τραχήλου. Η γυναίκα νοσηλεύτηκε με τοκόλυση και γέννησε στην 32η εβδομάδα κύησης με καισαρική τομή. Το νεογνό νοσηλεύτηκε για 20 ημέρες στην Μονάδα νεογνών λόγω προωρότητας και τώρα είναι 20 μηνών χωρίς σοβαρά προβλήματα υγείας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Στις περιπτώσεις διαγνωσμένης σοβαρής πρώιμης νεογνικής αλλοάνοσης θρομβοπενίας που εκδηλώνεται με ενδομήτρια ενδοεγκεφαλική ή άλλη σοβαρή αιμορραγία, και όταν ο πατέρας είναι ετερόζυγος για το αντιγόνο ΗΡΑ1a, υπάρχει η εναλλακτική πρόταση της εμβρυομεταφοράς με προεμφυτευτικό έλεγχο επιλογής ΗΡΑ1a b/b εμβρύου.

133 ΤΙΜΕΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΡFA-100 ΣΕ ΤΕΛΕΙΟΜΗΝΑ ΚΑΙ ΠΡΩΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ

Σ. Βαλσάμη¹, Μ. Κόλλια², Μ. Μπούτσικου², Ε. Ισαακίδου², Β. Μούγιου², Θ. Μπούτσικου², Ν. Ιακωβίδου², Μ. Πολίτου¹

¹Αιματολογικό Εργαστήριο, Υπηρεσία Αιμοδοσίας, ΕΚΠΑ, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα, ²Νεογνολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ: Ο έλεγχος με ΡFA-100 (Platelet Function Assay) αξιολογεί την πρωτογενή αιμόσταση και την λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων. Στα νεογνά αποτελεί χρήσιμο εργαλείο εκτίμησης του αιμοστατικού τους μηχανισμού. Ωστόσο η χρήση του σε αυτή την ηλικιακή ομάδα είναι ακόμη περιορισμένη με αποτέλεσμα να μην υπάρχουν διαθέσιμες τιμές αναφοράς. Σκοπός της μελέτης ήταν ο καθορισμός τιμών αναφοράς ΡFA-100 σε τελειόμηνα και πρόωρα νεογνά.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Μελετήθηκε αίμα ομφαλίου από τελειόμηνα (>37 εβδομάδα) και πρόωρα (<37 εβδομάδα) νεογνά. Μετρήθηκε με (ΡFA-100) Siemens, Marburg, Γερμανία)ο χρόνος σύγκλεισης με αγωνιστές κολλαγόνο-επινεφρίνη (COL / EPI) και κολλαγόνο-ADP (COL / ADP). Παράλληλα κατεγράφησαν τα δημογραφικά στοιχεία των νεογνών και μετρήθηκαν: αιματοκρίτης, αιμοπετάλια και μέσος όγκος αιμοπεταλίων (MPV). Η στατιστική επεξεργασία έγινε με IBM SPSS Statistics v23, με επίπεδο σημαντικότητας P <0.05.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Μελετήθηκαν 102 νεογνά (88 τελειόμηνα νεογνά και 13 πρόωρα). Οι κλινικοεργαστηριακές παράμετροι των νεογνών αποτυπώνονται στον πίνακα 1, όπου σημειώνεται ότι οι τιμές αιματοκρίτη και αιμοπεταλίων δεν διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των δύο πληθυσμών. Κανένα από τα νεογνά που συμμετείχαν στην μελέτη δεν παρουσίασε κλινικά αιμορραγική διάθεση.

Πίνακας 1.

	Τελειόμηνα (N=88)	Πρόωρα (N=13)	P value
Βάρος Γέννησης	3404±365	2555±303	<.001
Εκατ. Θέση	54.3±22.5	40.3±25.4	0.040
Hct %	45.0±3.8	44.2±4.5	0.447
PLT /MI	261460±70768	253615±58798	0.733
MPV fl	9.8(2.3)	9.7(1.6)	0.890
Γένος			1.0
Άρρεν	39(86.7)	6(13.3)	
Θήλυ	49(87.5)	7(12.5)	
Γέννηση			0.123
Φυσ. Τόκετος	36(94.7)	2(5.3)	
Καισ. Τομή	52(82.5)	11(17.5)	
Arpar1 (8-10)	88(87.1)	13(12.9)	-
Arpar5 (8-10)	88(87.1)	13(12.9)	-
Ομάδα Αίματος			
O	29(82.9)	6(17.1)	0.365
A/B/AB	59(89.4)	7(10.6)	

Οι χρόνοι σύγκλισης στην δοκιμασία PFA-100 ως διάμεσες τιμές με εύρος αναφοράς (2.5^η -97.5^η εκ. θέση) για τα τελειόμηνα νεογνά ήταν COL/EPI: 111.0(60.6-242.2), COL/ADP: 72.0(51.0-104.8) και για τα πρόωρα νεογνά COL/EPI: 154(56.0-172.0), COL/ADP: 80.0(57.0-83.5). Οι χρόνοι σύγκλισης COL/EPI μεταξύ τελειόμηνων και πρόωρων νεογνών διέφεραν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό p=0.018 πίνακας 2.

Πίνακας 2.

	COLEPI [median(2.5-97.5 percentile)]	COLADP [median (2.5-97.5 percentile)]
Τελειόμηνα (N=87)	111.0(60.6-242.2)	72.0(51.0-104.8)
Πρόωρα (N=13)	154(56.0-172.0)	80.0(57.0-83.5)
P value	0.018	0.270

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Το COL/EPI στα πρόωρα νεογνά ήταν σημαντικά παρατεταμένο σε σχέση με τα τελειόμηνα ενώ μία τέτοια σχέση δεν αναδείχθηκε για το COL/ADP. Η μειωμένη λειτουργία των αιμοπεταλίων στα πρόωρα νεογνά φαίνεται να σχετίζεται με ελλείψεις και διαταραχές που επηρεάζουν συγκεκριμένα μεταβολικά μονοπάτια της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων.

Η εκτίμηση της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων με PFA-100 φαίνεται να έχει θέση στην εκτίμηση της αιμόστασης στα νεογνά. Αν και μελέτες με αγγεγομετρία και κυτταρομετρία ροής έχουν δείξει ότι τα αιμοπετάλια των νεογνών και ιδιαίτερα των προώρων είναι υποαντιδραστικά, οι τιμές του PFA100 σε δείγμα ομφάλιου λώρου δε φαίνεται να διαφέρουν από αυτές των ενηλίκων. Πιθανά αυτό σχετίζεται με το γεγονός ότι τα νεογνά έχουν υψηλότερη συγκέντρωση των επιπέδων VWF και μεγαλύτερο ποσοστό των μεγάλων VWF πολυμερών, υψηλότερο Ht και MCV.

134 ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΦΛΕΒΩΔΩΝ ΚΟΛΠΩΝ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΕΛΛΕΙΨΗ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΙΝΗΣ

Β. Δανηλάτου¹, Γ. Σεβαστάκη¹, Α. Πυροβολάκη¹, Ε. Γιαννακουδάκης², Ι. Ματαλλιωτάκης³, Α. Λειβαδιωτάκη¹, Ε. Κιμιωνή¹, Γ. Γεροτζιάφας⁴, Α. Σφυριδάκη¹

¹Κέντρο Αίματος, Βενιζέλειο Νοσοκομείο Ηρακλείου Κρήτης, ²Νευρολογική Κλινική, Βενιζέλειο Νοσοκομείο Ηρακλείου Κρήτης, ³Μαιευτική Κλινική, Βενιζέλειο Νοσοκομείο Ηρακλείου Κρήτης, ⁴Cancer Biology and Therapeutics, Center de Recherche Saint-Antoine, Institut National de la Santé et de la Recherche Medicale (INSERM) U938 and Université Pierre and Marie Curie (UPMC), Sorbonne Universities, Paris, France

Παρουσιάζεται επιτυχής έκβαση κύησης σε δευτεροτόκο (16η εβδομάδα κύησης) γυναίκα ηλικίας 36 ετών που παρουσίασε εκτεταμένη θρόμβωση φλεβωδών κοιλίων εγκεφάλου (CSVТ) λόγω έλλειψης αντιθρομβίνης, άγνωστη μέχρι τότε.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η έλλειψη ΑТ είναι σπάνια υψηλού θρομβωτικού κινδύνου διαταραχή με επίπτωση 0,02-0,20% στο γενικό πληθυσμό. Στην κύηση σχετίζεται με αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο. Η CSVТ είναι εξαιρετικά σπάνια με αναφερόμενη ετήσια επίπτωση 13,2-15,7/10⁶. Αναφέρονται ελάχιστα περιστατικά στη βιβλιογραφία με CSVТ κατά την κύηση σε ασθενείς με έλλειψη ΑТ.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ:

Η ασθενής προσήλθε με κεφαλαλγία, ναυτία, εμέτους και σύγχυση. Νευρολογικά παρουσίαζε αυχενική δυσκαμψία, ασαφопоίηση οπτικών θηλών, υπαισθησία δεξιά, σύγχυση και ήπια αφασία. Η MRI/CT αγγειογραφία ανέδειξε εκτεταμένη υπαραχνοειδή αιμορραγία, αιμορραγία ινιακά αριστερά με συνοδό ισχαιμία δεξιού κροταφικού, αριστερού μετωπιαίου λοβού και θρόμβωση άνω οβελιαίου, σιγμοειδούς, εγκάρσιου κόλπου και σφαγιτιδας φλέβας δεξιά. Ο έλεγχος θρομβοφιλίας ανέδειξε μόνο ήπια έλλειψη της ΑТ (44,4% οξεία φάση και 56,7% επανέλεγχος). Στο κληρονομικό ιστορικό αναφέρονται συγγενείς 2ου βαθμού με φλεβικές θρομβώσεις.

Χορηγήθηκε σε υπερθεραπευτικές δόσεις enoxaparine υποδορίως με στενή παρακολούθηση της anti-Xa και θεαματική βελτίωση των συμπτωμάτων τις επόμενες ημέρες. Έγινε προγραμματισμένη καισαρική τομή στις 37+2 εβδομάδες κύησης. Στην περί τον τοκετό περίοδο χορηγήθηκε θεραπεία υποκατάστασης με συμπύκνωμα ανασυνδυασμένης ΑТ (Kybernin-P). Η αντιπηκτική αγωγή διακόπηκε 24 ώρες πριν τον τοκετό και ξεκίνησε σε μικρότερες δόσεις 24 ώρες μετά, όμως το 5^ο 24ωρο χρειάστηκε ξανά διακοπή για 2 24ωρα λόγω εκτεταμένου αιματώματος στην τομή. Η χορήγηση αντιθρομβίνης συνεχίστηκε καθημερινά για 6 ημέρες μετά τον τοκετό και ακολούθως 1-2 φορές εβδομαδιαίως για τον πρώτο μήνα. Μετά τις 40 ημέρες και εφόσον είχε συμπληρώσει 6 μήνες αντιπηκτική αγωγή με ενοξαπαρίνη, η ασθενής ετέθη σε δια βίου αγωγή με ριβαροξαμπάνη 20 mg p.o.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ: Ο ποσοτικός προσδιορισμός της λειτουργικότητας της ΑТ έγινε με το αντιδραστήριο Berichrom ATIII στον αναλυτή Siemens BCS. Η μέτρηση anti-Xa έγινε με τη χρωμογόνο μέθοδο Liquid-Anti-Xa της Stago.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ: Η αντιμετώπιση έλλειψης ΑТ στην κύηση είναι δύσκολη καθώς δεν υπάρχουν μεγάλες προοπτικές μελέτες και βασίζεται κυρίως σε συστάσεις ειδικών. Η εμφάνιση CSVТ στην κύηση στους ασθενείς αυτούς είναι εξαιρετικά σπάνια. Η διάγνωση ευτυχώς ετέθη γρήγορα και η αντιπηκτική αγωγή ξεκίνησε άμεσα. Λόγω της έλλειψης ΑТ χρειάστηκαν πολύ μεγάλες δόσεις κατά τη διάρκεια της κύησης σε σχέση με το σωματικό της βάρος. Η θεραπεία υποκατάστασης με ΑТ συστήνεται στον τοκετό και τη λοχεία καθώς ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος είναι εξαιρετικά μεγάλος έως και 3 μήνες μετά. Κατά τη διάρκεια θεραπείας υποκατάστασης χρειάζεται προσεκτική μείωση της δοσολογίας της ενοξαπαρίνης. Το περιστατικό αυτό αντιμετωπίστηκε διεπιστημονικά με συνεργασία αιματολόγων, μαιευτήρων, νευρολόγων και αναισθησιολόγων. Η ασθενής και το μωρό της είναι υγιείς 6 μήνες μετά τον τοκετό.

135 ΤΡΟΠΟΣ ΤΟΚΕΤΟΥ ΝΕΟΓΝΩΝ ΜΕ ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΑ: ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ/ΦΟΡΕΙΑ ΜΗΤΕΡΑΣ-ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΑΣ ΚΑΙ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΕΞΩΚΡΑΝΙΑΣ/ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ

Α. Μιχαλοπούλου, Α. Δεττοράκη, Α. Κομιτοπούλου, Π. Ξαφάκη, Ε. Περγάντου, Ε. Πλατοκούκη
Μονάδα Αιμορραγικών Διαθέσεων και Κέντρο Αιμορροφιλίας για Παιδιά/Εφήβους, Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία», Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Εγκεφαλική αιμορραγία (ΕΑ) σε νεογνά αποτελεί τη σοβαρότερη κλινική εκδήλωση με ενδεχόμενες σημαντικές νευρολογικές επιπλοκές και παρατηρείται συχνότερα σε νεογνά με αιμορροφιλία (2-4%) σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (0,04%). Παρά ταύτα, η επιλογή του ασφαλέστερου τρόπου τοκετού σε περιπτώσεις με γνωστό ιστορικό ή φορεία αιμορροφιλίας παραμένει αμφιλεγόμενη.

ΣΚΟΠΟΣ: Σύσχληση του τρόπου τοκετού (φυσιολογικός τοκετός-ΦΤ ή καισαρική τομή-ΚΤ) νεογνών με αιμορροφιλία με το οικογενειακό ιστορικό/φορεία της μητέρας, τη βαρύτητα της διαταραχής και τη σειρά γέννησης και προσδιορισμός επιπτώσεως έξω-/ενδοκράνιας αιμορραγίας.

ΥΛΙΚΟ/ΜΕΘΟΔΟΣ: Αναδρομική μελέτη που περιέλαβε όλους τους ασθενείς με βαρεία, μέσης βαρύτητας, ήπια αιμορροφιλία Α ή Β (FVIII/IX <1, 1-5, ≥5-25 u/dl, αντιστοίχως, φ.τ: 50-150 u/dl) που γεννήθηκαν μεταξύ 1/1/2000 έως 31/12/2017. Τα δεδομένα περιγράφονται με τις απόλυτες και ποσοστιαίες κατανομές τους και οι συσχετίσεις των κατανομών ελέγχονται με το Fisher exact test. Το επίπεδο σημαντικότητας τέθηκε στο 0,05.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από 134 νεογνά, 74 (55.2%) γεννήθηκαν με ΦΤ και 60 (44.8%) με ΚΤ. Αιμορροφιλία Α είχαν 115 νεογνά (85.8%) και αιμορροφιλία Β 19 (14.2%). Βαρεία, μέσης βαρύτητας ή ήπια αιμορροφιλία είχε 56.7%, 15.7%, 27,6% των παιδιών αντιστοίχως. Σε 54.5% των νεογνών επρόκειτο για γεννήσεις από πρωτοτόκες μητέρες. Γνωστό οικογενειακό ιστορικό/φορεία αιμορροφιλίας κατά τη γέννηση αναφερόταν σε 27.6% των περιπτώσεων. Στο σύνολο των ασθενών, παιδιά με βαρεία ή μέσης βαρύτητας αιμορροφιλία γεννήθηκαν συχνότερα με ΦΤ σε σχέση με παιδιά με ήπια αιμορροφιλία (63% έναντι 35%, $p < 0.01$). Επιπλέον, με ΚΤ γεννήθηκε 67.6% των νεογνών με γνωστό οικογενειακό ιστορικό/φορεία της μητέρας, σε σχέση με 36.1% των νεογνών όπου το ιστορικό κατά τη γέννηση δεν ήταν γνωστό ($p < 0.01$). Αξίζει να σημειωθεί ότι μόνο σε 17.5% των νεογνών με βαρεία/μέσης βαρύτητας αιμορροφιλία αναφερόταν θετικό οικογενειακό ιστορικό/φορεία της μητέρας κατά τη γέννηση, σε αντίθεση με 54.1% των νεογνών με ήπια αιμορροφιλία ($p < 0.01$). Η γνώση φορείας επηρέασε σημαντικά την απόφαση για ΚΤ μόνο στην περίπτωση μη πρωτότοκων μητέρων, όπου το ποσοστό ΚΤ ήταν 88.2% σε αντίθεση με την περίπτωση μη γνώσης φορείας όπου έγινε ΚΤ στο 25% ($p < 0.01$). Στο σύνολο των παιδιών, 4 (3%) εμφάνισαν κεφαλαιμάτωμα, ένα εκ των οποίων, με βαρεία αιμορροφιλία Β, και ΕΑ (0,8%). Όλα γεννήθηκαν με ΦΤ (2 με υποβοηθούμενο ΦΤ) από πρωτοτόκες μητέρες. ΕΑ εμφάνισε το ένα από τα δυο παιδιά που γεννήθηκαν με υποβοηθούμενο ΦΤ (εμβρυουλκία). Γνωστή ήταν η φορεία αιμορροφιλίας Α μόνο σε μία περίπτωση παιδιού με κεφαλαιμάτωμα, το οποίο γεννήθηκε με αυτόματο κολπικό τοκετό.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Στη χώρα μας, επιλογή καισαρικής τομής φαίνεται να είναι ο επικρατέστερος τρόπος τοκετού νεογνού με πιθανή αιμορροφιλία, εφόσον η μητέρα, ιδίως η μη πρωτοτόκος, γνωρίζει ότι είναι φορέας ήπιας διαταραχής. Το κατ' αρχήν παράδοξο, να μην έχει επιλεγεί αυτός ο τρόπος τοκετού ως ασφαλέστερος για νεογνά με βαρεία αιμορροφιλία, θα μπορούσε να αποδοθεί σε μη γνώση της φορείας πρωτοτόκου μητέρας, λόγω de novo μετάλλαξης στο γονίδιο του παράγοντα VIII, δεδομένου ότι σε ήδη γνωστές φορείς γίνεται προγεννητικός έλεγχος για αιμορροφιλία στο έμβρυο. Νεογνά, όμως, με βαρεία αιμορροφιλία που γεννιούνται με φυσιολογικό τοκετό, ιδίως με βοήθεια εμβρυουλκού, διατρέχουν σημαντικό κίνδυνο για κεφαλαιμάτωμα ή εγκεφαλική αιμορραγία.

136 ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ 25-OH-D3 ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΘΕΤΙΚΑ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

A. Βαρούδη, B. Γώγου, B. Βαίτση, N. Καραμπατσάκης, E. Κασάπογλου, A. Δούκα, E. Λευκού
Περιγένεσις, Ινστιτούτο Αιματολογίας κήσης, Θεσσαλονίκη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (ΑΦΣ) αποτελεί αποδεδειγμένα αίτιο καθ' ἑξιν αποβολών και ἔχει συσχετιστεί με ανεξήγητη υπογονιμότητα και αποτυχία σε υποβοηθούμενες προσπάθειες. Τα τελευταία χρόνια ο ρόλος της βιταμίνης D3 στα αυτοάνοσα νοσήματα ἔχει αναγνωριστεί ὅσον αφορά στην παθογένεια και στην εκδήλωση της αυτοάνοσης νόσου.

ΣΚΟΠΟΣ: Η μελέτη των επιπέδων της βιταμίνης D3 σε γυναίκες με θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα και επίσημη ή μερική διάγνωση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Πραγματοποιήθηκε προοπτική μελέτη σε ανεξάρτητο ιατρείο Αιματολογίας κήσης στην Ελλάδα. Αξιολογήθηκαν γυναίκες με επίσημη διάγνωση αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου (ΑΦΣ), που πληρούσαν δηλαδή τα κριτήρια του Σύνδρου, και με μερική διάγνωση ΑΦΣ, (γυναίκες με 1 ή 2 αποβολές, ανεξήγητη υπογονιμότητα ή αποτυχία σε επαναλαμβανόμενες εμβρυομεταφορές και θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα τουλάχιστον σε 2 μετρήσεις σε μέτριους προς υψηλούς τίτλους). Εξετάστηκε η σχέση των επιπέδων της βιταμίνης D3 και της εμφάνισης κλινικών εκδηλώσεων του συνδρόμου. Επισημαίνεται ὅτι για την περιγραφή των εμπειρικών δεδομένων ἔγινε χρήση συχνοτήτων και ποσοστών, ενώ η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ των συνεχών μεταβλητών ἔγινε με τον συντελεστή r του Pearson. Οι μετρήσεις της βιταμίνης D3 πραγματοποιήθηκαν σε ὅλη τη διάρκεια του ἔτους.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συμμετείχαν 392 γυναίκες, ηλικίας 22-42 ετών, εκ των οποίων οι 187 (47,7%) ἔχουν επίσημη διάγνωση ΑΦΣ και οι 205 (52,3%) ἔχουν μερική διάγνωση. Η μέση τιμή της D3 βρέθηκε 19,4±9,2 ng/ml. Το ποσοστό εμφάνισης ανεπάρκειας της βιταμίνης ἦταν συνολικά 88,5% (347/392 γυναίκες). Πιο συγκεκριμένα, το 36% αυτών ἔχει ἥπια ανεπάρκεια (20.1-30.0 ng/ml), το 47% μέτρια ανεπάρκεια (10.1-20.0 ng/ml) και το 17% παρουσίαζε σοβαρή ανεπάρκεια (<10 ng/ml). Στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε ὅσον αφορά τα επίπεδα βιταμίνης D3 και τις κλινικές οντότητες υπό εξέταση ($\chi^2=13,842$, p-value=0,031). Επιπρόσθετα, τα μέσα επίπεδα της βιταμίνης ἦταν 19,7±9,6 σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές, 18,5±8,7 σε εκείνες με υπογονιμότητα και 21,6±9,7 στις γυναίκες με αποτυχία σε επαναλαμβανόμενες εμβρυομεταφορές. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική σοβαρή ανεπάρκεια της βιταμίνης (<10 ng/ml) στις γυναίκες με ανεξήγητη υπογονιμότητα. (p-value=0,045).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Από τα αποτελέσματά μας φαίνεται ὅτι η σοβαρή ανεπάρκεια της βιταμίνης D3 μπορεί να σχετίζεται με την εμφάνιση ανεξήγητης υπογονιμότητας σε γυναίκες με επίσημη ή μερική διάγνωση αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου.

137 Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΤΗΣ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΜΕΝΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ C ΜΕ ΤΗ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ ΤΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ V (FV LEIDEN): Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ ΣΕ ΤΡΙΤΟΒΑΘΜΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

Π. Τσιάτσιου¹, Κ. Κουίρουξής¹, Ν. Μπαρδάκης¹, Μ. Αρχοντή¹, Δ. Παπαδοπούλου¹, Φ. Γκιρτοβίτης⁴, Α. Νικολαΐδου¹, Δ. Λαζαρίδου¹, Μ. Παπαϊωάννου³, Θ. Λιαλιάρης², Λ. Σκούρα¹

¹Μικροβιολογικό Εργαστήριο, Αιματολογικό Τμήμα, Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ, ²Εργαστήριο Γενετικής του Τμήματος Ιατρικής, ΔΠΘ, ³Α΄ Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ, ⁴Κέντρο Αιμοδοσίας, Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ

ΣΚΟΠΟΣ της μελέτης είναι να διερευνηθεί, εάν η παρουσία αντίστασης στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C με προεπιλεγμένο ὄριο (cut off) < 2, αποτελεί ισχυρό δείκτη, ο οποίος θα οδηγήσει τον κλινικό ιατρό σε επιβεβαιωτικό διαγνωστικό γενετικό ἔλεγχο της μετάλλαξης Factor V Leiden (FV Leiden). Επιπλέον στόχος της μελέτης είναι να διαπιστωθεί, εάν υπάρχει συσχέτιση της τιμής του APCR ratio με το είδος της μετάλλαξης.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Κατά τα ἔτη 2014-2017, διενεργήθηκε σε 601 άτομα γενετικός ἔλεγχος της μετάλλαξης FV Leiden. Σε 414 από αυτά, 191 ἄνδρες (46,1%) και 223 γυναίκες (53,9%), με μέσο ὄρο ηλικίας τα 47 ἔτη, εφαρμόστηκε η αλγοριθμική προσέγγιση (αρχικός ἔλεγχος για αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C και στη συνέχεια γενετικός ἔλεγχος της μετάλλαξης FV Leiden).

Έγινε αναδρομική καταγραφή των δημογραφικών στοιχείων των ασθενών, των κλινικών και των εργαστηριακών δεδομένων τους (APCR ratio και μετάλλαξη FV Leiden). Για την αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APCR ratio) χρησιμοποιήθηκε η τροποποιημένη μέθοδος. Η μοριακή ανάλυση της μετάλλαξης FV Leiden (G1691A) έγινε με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (Real Time PCR). Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με SPSS 23.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Όλοι οι ασθενείς, είτε με ομόζυγη, είτε με ετερόζυγη μετάλλαξη FV Leiden εμφάνισαν APCR ratio < 2. Με προεπιλεγμένο όριο APCR ratio < 2, η ευαισθησία ήταν 100% και η ειδικότητα 97% για την ανεύρεση της μετάλλαξης FV Leiden. Όσον αφορά τους ετεροζυγώτες, ο μέσος όρος του APCR ratio ήταν 1.71 με τυπική απόκλιση 0.18, ενώ για τους ομοζυγώτες ο μέσος όρος του APCR ratio ήταν 1.26 με τυπική απόκλιση 0.015. Ο μεγαλύτερος αριθμός ατόμων με ετεροζυγωτία (57 άτομα, 91.93%) εμφάνισε APCR ratio μεταξύ 1.5 – 1.99, εκ των οποίων 11 άτομα (2.70%) είχαν APCR ratio μεταξύ 1.90 – 2.00. Όλα τα άτομα με ομόζυγη μετάλλαξη FV Leiden παρουσίασαν APCR ratio μεταξύ 1 – 1.49. Οι ομοζυγώτες παρουσίασαν χαμηλότερο APCR ratio σε σχέση με τους ετεροζυγώτες. Υπήρξαν 14 άτομα με APCR ratio < 2, τα οποία δεν εμφάνισαν τη μετάλλαξη FV Leiden.

Πίνακας 1. APCR ratio - FV Leiden

		APCR ratio					Total
		1,00-1,49	1,50-1,99	2,00-2,49	2,50-2,99	3,00-3,50	
FV Leiden	Απουσία μετάλλαξης (wild type)	2	12	95	228	10	347
	Ετερόζυγη μετάλλαξη	5	57	0	0	0	62
	Ομόζυγη μετάλλαξη	5	0	0	0	0	5
Σύνολο		12	69	95	228	10	414

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα ευρήματά μας αναδεικνύουν τη σημασία του APCR ratio με προεπιλεγμένο όριο < 2, ως ισχυρό δείκτη, ο οποίος θα οδηγήσει τον κλινικό ιατρό σε επιβεβαιωτικό διαγνωστικό γενετικό έλεγχο της μετάλλαξης FV Leiden. Επιπλέον, ισχυροποιείται η ένδειξη, ότι όσο μικρότερο είναι το APCR ratio, τόσο αυξάνεται η πιθανότητα της ομόζυγης μετάλλαξης. Τα ευρήματά μας υποστηρίζουν την αλγοριθμική προσέγγιση, που αναδεικνύεται ιδιαίτερα σημαντική στην εποχή της δημοσιονομικής κρίσης.

138 ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΒΕΜΗΠΑΡΙΝΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΡΙΒΑΡΟΞΑΒΑΝΗΣ ΜΕ ΤΗ ΜΕΘΟΔΟ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΟΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΑΝ ΣΕ ΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΓΟΝΑΤΟΣ

Ε. Μερκούρη¹, Σ. Λέλης¹, Ε. Πόππης¹, Π. Παπαγγελόπουλος², Α. Τραυλού¹

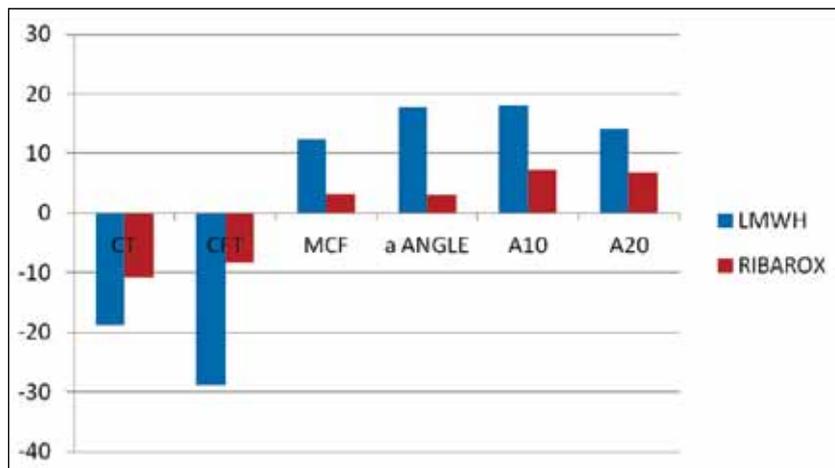
¹Ιατρικό Κέντρο Αθηνών-Κλινική Ψυχικού, Εργαστήριο Θρόμβωσης – Αιμορραγικών διαθέσεων και Ρύθμισης Αντιπηκτικής Αγωγής, ²Α' Ορθοπαιδική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «Αττικών»

ΣΚΟΠΟΣ: Σκοπός της εργασίας είναι η συγκριτική μελέτη της αντιπηκτικής δράσης δύο αντιπηκτικών φαρμάκων 1) της βεμηπαρίνης (μιας ΗΧΜΒ χορηγούμενης υποδορίως) και 2) της ριβαροξαβάνης (ενός νέου χορηγούμενου από το στόμα αντιπηκτικού φαρμάκου), σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αρθροπλαστική γόνατος και έλαβαν την αγωγή αυτή προφυλακτικά.

ΥΛΙΚΑ & ΜΕΘΟΔΟΙ: Μελετήθηκαν 20 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αρθροπλαστική γόνατος και χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Η πρώτη ομάδα Α έλαβε προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή με Βεμηπαρίνη ενώ η δεύτερη ομάδα Β έλαβε ριβαροξαβάνη. Η έναρξη της αγωγής έγινε 12 ώρες μετά το πέρας της επέμβασης και στις δύο ομάδες. Διενεργήθηκε ένας πρώτος θρομβοελαστογραφικός έλεγχος προεγχειρητικά και ένας δεύτερος 2 ημέρες μετά την επέμβαση και 4 ώρες μετά τη λήψη του αντιπηκτικού. Οι μεταβολές των παραμέτρων CT, CFT, MCF και α γωνία της θρομβοελαστογραφίας ανά ασθενή εκφράστηκαν σαν ποσοστιαία μεταβολή του επιπέδου βάσης και συγκρίθηκαν οι δύο ομάδες.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από την επεξεργασία των αποτελεσμάτων φαίνεται ότι οι ασθενείς και των δύο ομάδων παρουσιάζουν μια αύξηση του δυναμικού της πήξης 2 ημέρες μετά την επέμβαση παρά

την προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή. Η ομάδα των ασθενών της Ριβαροξαβάνης φαίνεται να έχει μεγαλύτερη προστασία από τη θρόμβωση, ενώ αντίθετα οι ασθενείς με Βεμηπαρίνη φαίνεται να προστατεύονται καλύτερα από ενδεχόμενες αιμορραγικές επιπλοκές (πίνακας).



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Με δεδομένο ότι κανείς από τους ασθενείς δεν αιμορράγησε ούτε παρουσίασε θρομβωτικό επεισόδιο μπορούμε να ισχυριστούμε ότι και τα δύο φάρμακα παρέχουν την απαραίτητη ασφάλεια στους ασθενείς με αρθροπλαστική χρειάζεται όμως επέκταση της μελέτης με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών. Μπορούμε όμως να χρησιμοποιήσουμε τα αποτελέσματα της μελέτης όταν έχουμε να επιλέξουμε τη βέλτιστη αγωγή σε ειδικές ομάδες ασθενών όπως σε ασθενείς με ιστορικό θρομβώσεων όπου η αγωγή με Ριβαροξαβάνη έχει καλύτερη αντιπηκτική δράση ή σε ασθενείς με ιστορικό αιμορραγικών επιπλοκών όπου η βεμηπαρίνη προσφέρει μεγαλύτερη ασφάλεια.

139 ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΟΙ ΓΟΝΟΤΥΠΟΙ ΚΑΙ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ

Σ. Κυριακάκη¹, Α. Πυροβολάκη², Β. Δανηλάτου², Ε. Κληρονόμος¹, Σ. Μαραγκάκη¹, Ε. Φραγκιαδάκη¹, Δ. Ζάγγα¹, Μ. Μολουδάκη¹, Α. Λειβαδιωτάκη², Α. Σφυριδάκη²

¹Μονάδα Μεσογειακής Αναίμιας, Βενιζέλειο Νοσοκομείο Ηρακλείου Κρήτης, ²Κέντρο Αίματος, Βενιζέλειο Νοσοκομείο Ηρακλείου Κρήτης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η παρουσία των θρομβοφιλικών πολυμορφισμών FV1691A (Leiden) και Prothrombin (PTG20210A) προδιαθέτει γενετικά σε αυξημένο κίνδυνο θρομβώσεων και συμπεριλαμβάνεται στα αίτια των κληρονομικών θρομβοφιλικών καταστάσεων. Βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν διαταραχή της αιμόστασης σε πάσχοντες από θαλασσαιμία και αυξημένο ποσοστό θρομβώσεων, τόσο φλεβικών, όσο και αρτηριακών στους ασθενείς αυτούς.

ΣΚΟΠΟΣ: Στην παρούσα μελέτη αξιολογήθηκε η συχνότητα παρουσίας των ανωτέρω μεταλλάξεων σε μία μελέτη κοορτής μεταγγισιοεξαρτώμενων ασθενών με θαλασσαιμία, συγκριτικά με μία ομάδα υγιών μαρτύρων σε νησιωτικό πληθυσμό του Νοτιο-Ελλαδικού χώρου. Επίσης προσδιορίστηκε αναδρομικά η συχνότητα εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων στους θαλασσαιμικούς ασθενείς.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Μελετήθηκαν 57 ασθενείς με θαλασσαιμία, οι 49 είχαν μείζονα θαλασσαιμία και οι 8 ενδιάμεση θαλασσαιμία (26 άνδρες, 31 γυναίκες, διάμεσης ηλικίας 41 ετών) και 103 υγιείς μάρτυρες αντίστοιχου φύλου και ηλικίας. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών ήταν 37,5 έτη (1-53). Οι ασθενείς με μείζονα θαλασσαιμία και 5 από τους ασθενείς με ενδιάμεση θαλασσαιμία υποβάλλονταν σε πρόγραμμα τακτικών μεταγγίσεων με διάμεσες ανάγκες ετησίως 49 ΜΣΕ (18-69 ΜΣΕ) ενώ 3 από τους 8 ασθενείς με ενδιάμεση θαλασσαιμία μεταγγίζονταν περιστασιακά.

Η αναζήτηση των μεταλλάξεων FV1691A (Leiden) και Prothrombin (PTG20210A) έγινε με PCR και υβριδισμό του προϊόντος, σε ταινίες που περιείχαν ειδικά αλληλία ολιγονουκλεοτιδίων. Μελετήθηκαν δείγματα αίματος που είχαν φυλαχθεί στους -80°C. Επιπλέον, η συχνότητα των θρομβοεμβολικών

επεισοδίων προσδιορίστηκε αναδρομικά σύμφωνα με τα στοιχεία που καταγράφονταν στους ιατρικούς φακέλους των ασθενών. Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε με τη δοκιμασία χ^2 .

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στους πάσχοντες από θαλασσαιμία έναντι των αντίστοιχων μαρτύρων η συχνότητα ύπαρξης της μετάλλαξης FV Leiden ήταν 10,5% (6/57) vs. 9.7% (10/103) (OR=1,09, CI= 0,39-3,18, $p=0,4$) και της PTG20210A 10,5% (6/57) vs. 3.9% (4/103) (OR=2,9, 95% CI= 0,79-10,79, $p=0,135$). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίπτωση των συχνότερων θρομβοφιλικών μεταλλάξεων στους θαλασσαιμικούς ασθενείς σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Η συχνότητα των θρομβοεμβολικών επεισοδίων ήταν 8,8% (5/57) εκ των οποίων οι 3 ήταν ετεροζυγώτες FVLeiden. Τα θρομβοεμβολικά επεισόδια αφορούσαν πνευμονική εμβολή και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο σε ένα ασθενή, πριαπισμό σε δύο ασθενείς, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου σε ένα ασθενή και επεισόδια επιπολής θρομβοφλεβίτιδος σε ένα ασθενή.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Η συχνότητα εμφάνισης των θρομβοφιλικών γονοτύπων δε διαφέρει μεταξύ των θαλασσαιμικών ασθενών και υγιών μαρτύρων στο πληθυσμό που μελετήθηκε. Η συχνότητα των θρομβοφιλικών επεισοδίων στην κοορτή των θαλασσαιμικών ασθενών μας δε διαφέρει με βάση τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα. Περιορισμός της μελέτης αποτελεί ο μικρός αριθμός περιστατικών και η αναδρομική μελέτη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

140 ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΑΠΟΒΟΛΕΣ ΚΥΗΜΑΤΟΣ Η ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΗΠΑΡΙΝΗΣ ΧΑΜΗΛΟΥ ΜΟΡΙΑΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΚΑΙ Η ΤΙΤΛΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΔΟΣΗΣ ΤΗΣ ΜΕ Anti-Χα ΑΠΟΤΕΛΟΥΝ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΠΙΤΥΧΟΥΣ ΕΚΒΑΣΗΣ ΤΗΣ ΕΠΟΜΕΝΗΣ ΚΥΗΣΗΣ: ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ 175 ΚΥΗΣΕΩΝ ΣΕ 143 ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΑΠΟΒΟΛΕΣ ΚΥΗΜΑΤΟΣ

Μ. Στάμου, Σ. Ιντζες, Ε. Λαμπριανίδου, Ε. Νάκου, Α. Κωνσταντινίδου, Ζ. Καρτάσης, Ζ. Μπεζυριανίδου, Μ. Παπουτσέλης, Γ. Βραχιώλας, Ι. Μπαζντιάρα, Ι. Κοτσιανίδης, Ε. Σπανουδάκης

Αιματολογική Κλινική, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη

Σε αυτή την αναδρομική μελέτη εξετάσαμε το αποτέλεσμα της κύησης σε σχέση με θρομβοφιλικούς παράγοντες και τη χρήση αντιθρομβωτικών παραγόντων σε 143 γυναίκες σε 175 κυήσεις.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Οι μεταλλάξεις του παράγοντα FV-Leiden (FVL), προθρομβίνης G20210A (PTG) και MTHFR (C677T, A1206C) ελέγχθηκαν με την μέθοδο του πολλαπλού υβριδισμού. Τα επίπεδα αντιθρομβίνης-III, πρωτεΐνης C, ελεύθερης πρωτεΐνης S, APCR, FVIII, FXII, PT, aPTT, ινωδογόνου, ομοκυστεΐνης και La-test στο πλάσμα μετρήθηκαν με φωτομετρία (ACL Top-500) και τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (APLA) (αντισώματα έναντι καρδιολιπίνης ACA IgG/IgM και έναντι β 2GPI IgG/IgM) στον ορό μετρήθηκαν με ELISA. Η χρήση αντιθρομβωτικών παραγόντων (ΗΧΜΒ, ασπιρίνη, φυλλικό οξύ) και ο τρόπος χορήγησής τους ελήφθησαν υπόψη. Τα καταληκτικά σημεία της μελέτης ήταν η γέννηση παιδιού και η ύπαρξη μαιευτικών επιπλοκών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από τις 143 γυναίκες που εξετάστηκαν, το 23,4% ήταν αρνητικό για όλους τους θρομβοφιλικούς παράγοντες και η επίπτωση της θρομβοφιλίας ήταν η αναμενόμενη σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες (μετάλλαξη FVL 11,6%, μετάλλαξη PTG 9,6%, σημαντική μετάλλαξη MTHFR (ομοζυγώτια ή διπλή ετεροζυγώτια) 33,3%, ανεπάρκεια AT-III 3,3%, ανεπάρκεια πρωτεΐνης C1,6%, ανεπάρκεια ελεύθερης πρωτεΐνης S 8,8%, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο APS 8,7%).

Στη συνέχεια το δείγμα χωρίστηκε σε δύο ομάδες: οι γυναίκες που ελέγχθηκαν μετά από 1 επιπλοκή ($n = 47$) και οι γυναίκες με σοβαρότερο κλινικό σύνδρομο, ≥ 2 επιπλοκές ($n = 96$). Η δεύτερη ομάδα εμφάνισε συχνότερα την μετάλλαξη FV-Leiden (12,5% έναντι 8,3%, $p = 0,04$) και ανεπάρκειες των φυσικών αντιπηκτικών (AT-III, Free Prot-S, 10,9% έναντι 0%, $p = 0,01$), ενώ στην πρώτη ομάδα παρατηρήθηκε συχνότερα La-test(+) (12,5% έναντι 4,5%, $p = 0,03$) και APLA (12% έναντι 6,6%, $p = 0,03$).

Στην μονοπαραμετρική ανάλυση κανένας από τους γνωστούς κληρονομικούς θρομβοφιλικούς παράγοντες αλλά ούτε και τα επίπεδα στο πλάσμα κανενός παράγοντα της πήξης δεν ήταν σημαντικά για την έκβαση της κύησης. Οι μόνοι παράγοντες που επηρεάζουν αρνητικά την έκβαση της κύησης, είναι η ηλικία > 35 ετών ($p = 0,01$ και $p = 0,025$ αντίστοιχα) και ο υψηλός ΔΜΣ ($p = 0,049$). Συνολικά, το 81,7%, ($n = 143$) των κυήσεων χρησιμοποίησαν ΗΧΜΒ και το 18,3%, ($n = 32$) δεν έλαβαν

αντιθρομβωτικούς παράγοντες. Η ταυτόχρονη χορήγηση ASA πραγματοποιήθηκε σε 78 κήσεις και φυλλικού οξέος σε 143 κήσεις. Το ποσοστό των ζώντων γεννήσεων ήταν 87,4% στις γυναίκες που έλαβαν αντιθρομβωτικούς παράγοντες και 87,5% σε αυτές που δεν έλαβαν. Ο μόνος παράγοντας που σχετίζεται ισχυρά με τη γέννηση ζωντανού εμβρύου είναι η διάρκεια ΗΧΜΒ (odds ratio (OR) =3,567, 95% CI (1,845, 6,894) and sig = 0,000) και η τιτλοποίηση της δόσης με anti-Xa (odds ratio (OR)=5,138, 95% CI (1,717, 15,376) and sig = 0,003). Το χρονικό διάστημα χορήγησης της ΗΧΜΒ που σχετίζεται με την επιτυχή έκβαση της κύησης είναι διάστημα > 5,5 μηνών. Επίσης, οι γυναίκες που δεν έλαβαν ΗΧΜΒ υπέστησαν μαιευτικές επιπλοκές σε υψηλότερο ποσοστό (18,75% έναντι 11,2%) και υψηλότερα ποσοστά πρόωρου τοκετού (14,3% έναντι 8,8%).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η χρήση ΗΧΜΒ με βάση το κλινικό ιστορικό σχετίζεται με καλύτερο ποσοστό γεννήσεων και λιγότερων μαιευτικών επιπλοκών ή προωρότητας. Η τιτλοποίηση της δόσης ΗΧΜΒ με τη χρήση anti-Xa και η μακρά διάρκεια της θεραπείας είναι οι σημαντικότεροι παράγοντες για την καλή έκβαση της κύησης.

ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

141 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΕΞΑΡΤΩΜΕΝΗ ΑΠΟ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ. ΜΙΑ ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Φ. Κλωνιζάκης¹, Χ. Αποστόλου¹, Ι. Χριστοδούλου¹, Δ. Ανδριόπουλος¹, Κ. Καφαντάρη¹, Α. Κοσιάφη¹, Δ. Παντελίδου², Σ. Κόκκοτα², Μ. Διαμαντίδης³, Α. Κουράκλη⁴, R. Klaassen⁵, Ε. Βλαχάκη¹

¹Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας Ενηλίκων-Β' Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ, Γ.Ν. Θεσσαλονίκης Ιπποκράτειο, ²Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Γ.Ν. Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ, ³Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Γ.Ν. Λάρισας, ⁴Μονάδα θαλασσαιμίας και αιμοσφαιρινοπαθειών, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πάτρας, ⁵Children's Hospital of Eastern Ontario, University of Ottawa

ΣΚΟΠΟΣ: Η εξαρτώμενη από την υγεία ποιότητα ζωής, αποτελεί ένα επίκαιρο αντικείμενο μελέτης, με στόχο την ολιστική προσέγγιση και αντιμετώπιση των ασθενών. Στην παρούσα μελέτη, αξιολογείται η επίδραση του νοσήματος στην ποιότητα ζωής των ασθενών με Θαλασσαιμία στην Ελλάδα, χρησιμοποιώντας για πρώτη φορά το εξειδικευμένο ερωτηματολόγιο TranQol.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Πρόκειται για μία πολυκεντρική μελέτη, όπου στρατολογήθηκαν 288 διαδοχικά επιλεγμένοι ενήλικες ασθενείς με εξαρτώμενη από μεταγγίσεις Θαλασσαιμία, υπό παρακολούθηση σε τέσσερις μονάδες Μεσογειακής Αναιμίας στην Ελλάδα. Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε υποομάδες ανάλογα με δημογραφικά (ηλικία, φύλο, οικογενειακή και επαγγελματική κατάσταση) και κλινικά (φερριτίνη, MRI T₂* ήπατος και καρδιάς, είδος χηλικού παράγοντα, συνοσηρότητα) χαρακτηριστικά. Για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής επιλέχθηκαν δύο αξιόπιστα ερωτηματολόγια. Το γενικό ερωτηματολόγιο SF-36 χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση με το γενικό υγιή πληθυσμό, όπου στο παρελθόν έχει μετρηθεί η γενική σωματική (78±32%) και ψυχική (68±21%) κατάσταση. Το εξειδικευμένο ερωτηματολόγιο TranQol, αξιολογεί την επίδραση της Θαλασσαιμίας στη σωματική, ψυχική, σεξουαλική, οικογενειακή και επαγγελματική κατάσταση των ασθενών και χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των παραπάνω υποομάδων ασθενών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συνολικά, στα ερωτηματολόγια απάντησαν 260 ασθενείς, με μέσο όρο ηλικίας 38.3±8.4 έτη και αναλογία ανδρών/γυναικών 42%/58%. Στους ασθενείς οι τιμές του ερωτηματολογίου SF-36 ήταν 47±15% στο τομέα της σωματικής κατάστασης και 44±17% στον τομέα της ψυχικής κατάστασης. Η μέση τιμή του ερωτηματολογίου TranQol στο σύνολο των ασθενών ήταν 71±14%. Παρατηρήθηκε σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ ηλικίας και τιμής TranQol (r=-0.2, p<0.01) και η σημαντικότερη ελάττωση προσδιορίστηκε στους ασθενείς ηλικίας 39-48 ετών σε σχέση με τους νεώτερους ασθενείς ηλικίας 29-38 ετών (Μέση διαφορά TranQol=7%, 95%C.I.:0.5-14%). Οι ασθενείς με επαγγελματική αποκατάσταση είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές στο TranQol σε σχέση με τους ανέργους (Μέση διαφορά TranQol=6%, 95%C.I.:2.6-10%). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στο TranQol μεταξύ ανδρών/γυναικών, μεταξύ παντρεμένων/μη παντρεμένων ή μεταξύ ασθενών με

παιδιά ή χωρίς. Στις υποομάδες ασθενών ανάλογα με τα κλινικά χαρακτηριστικά, υπήρξε σημαντικά μειωμένη τιμή του TranQol στους ασθενείς με συνοσηρότητα (Μέση Διαφορά TranQol=5%, 95%C.I.:0.7-8.5%). Οι ασθενείς με οστεοπόρωση είχαν σημαντικά χαμηλότερη ποιότητα ζωής (Μέση διαφορά TranQol=4%, 95%C.I.:0.1-7.6%). Από τη σύγκριση των υπόλοιπων υποομάδων ασθενών, ανάλογα με τα επίπεδα φερριτίνης, τις τιμές MRI T₂* ήπατος και καρδιάς και το είδος του χηλικού παράγοντα, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στις τιμές του TranQol.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό, η ποιότητα ζωής των ασθενών με Θαλασσαιμία είναι χειρότερη. Η ευαισθησία του εξειδικευμένου ερωτηματολογίου TranQol αποκάλυψε συγκεκριμένες υποομάδες ασθενών με χειρότερη ποιότητα ζωής, ώστε πλέον να αναγνωρίζονται έγκαιρα και να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους. Η απουσία διαφοράς στις τιμές του TranQol στους ασθενείς με αγωγή αποσιδήρωσης από το στόματος, υποδηλώνει ότι, ενώ η θεραπεία από το στόμα προσφέρει καλύτερη ικανοποίηση στον ασθενή, δεν συμβάλει στη συνολική βελτίωση της ποιότητας ζωής του. Ωστόσο, στην εποχή των αναμενόμενων νέων θεραπειών στο χώρο της Θαλασσαιμίας, κάθε καινούργιο φάρμακο θα πρέπει να αξιολογείται τόσο κλινικά, όσο και ως προς την ικανότητά του για βελτίωση της ποιότητας ζωής.

142 ΜΕΤΑΝΑΣΤΕΥΤΙΚΕΣ ΡΟΕΣ ΚΑΙ ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΑ-ΑΝΑΙΜΙΑ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ. ΕΓΚΥΕΣ “ΠΟΛΛΩΝ ΤΑΧΥΤΗΤΩΝ”

Δ. Αδαμίδου, Ε. Σκαθαρούδη, Ο. Καρακασίδου, Θ. Σαρμουρλή, Θ. Παπαδοπούλου, Μ. Μάινου, Σ. Θεοδωρίδου

Μονάδα Πρόληψης Αιμοσφαιρινοπαθειών Γ.Ν.Θ. «Ιπποκράτειο»

ΣΚΟΠΟΣ της μελέτης: Η σιδηροπενική αναιμία στην κύηση απαντάται πολύ συχνότερα στις αναπτυσσόμενες χώρες σε σχέση με τις δυτικές κοινωνίες όπου λόγω καλύτερης διατροφής η επίπτωση είναι σαφώς μικρότερη. Αθροίζει δε νοσηρότητα τόσο στο έμβρυο όσο και στην κυοφορούσα. Η Ελλάδα αποτελεί πύλη εισόδου μεταναστών και από το 2015 αυξάνεται δραματικά ο αριθμός των μεταναστών και προσφύγων στη χώρα μας λόγω των ευρύτερων γεωπολιτικών αλλαγών. Στοιχέυσουμε να καταγράψουμε την επίπτωση της σιδηροπενίας και αναιμίας σε πληθυσμό αλλοδαπών εγκύων την τελευταία τετραετία και να αναζητήσουμε συσχετίσεις με δημογραφικούς και βιολογικούς παράγοντες.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΙ: Μελετήσαμε αναδρομικά την επίπτωση της σιδηροπενίας (φερριτίνη<20 ng/ml) και αναιμίας (Hb<11 και <10,5 gr/dl στο 1ο και 2ο/3ο τρίμηνο αντίστοιχα) 538 αλλοδαπών γυναικών σε κύηση με διάμεση ηλικία 28(13-44)έτη κατά την πρώτη επίσκεψη τους στο κέντρο μας σε διάστημα 3,5(2015-2018) ετών. Καταγράφηκαν η χώρα προέλευσης, η εβδομάδα κύησης καθώς και το μαιευτικό ιστορικό και άλλες συνοσηρότητες. Η εργαστηριακή προσέγγιση περιελάμβανε αιματολογικό έλεγχο με γενική αίματος, ωσμωτική αντίσταση ερυθρών, μορφολογική εκτίμηση περιφερικού αίματος, βιοχημική μελέτη αιμοσφαιρίνης και τεστ δρεπάνωσης καθώς και εκτίμηση επιπέδων σιδήρου με φερριτίνη ορού.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η διάμεση τιμή αιμοσφαιρίνης και φερριτίνης βρέθηκε 11,6(7,3-15,5)gr/dl και 33,28(2-305)ng/ml αντίστοιχα. Περίπου οι μισές γυναίκες(268) προσήλθαν κατά τον 2ο τρίμηνο ενώ 136 και 126 κατά το 1ο και 3ο τρίμηνο αντίστοιχα. Η πλειονότητα ήταν Βαλκανικής προέλευσης (39%, Αλβανία-Βουλγαρία-Σερβία-Σκόπια) και ακολουθούσαν σε ποσοστό 27% γυναίκες από χώρες της πρώην Σοβιετικής Ένωσης-Ευρασίας. Από τη Μέση Ανατολή (Συρία, Αφγανιστάν, Ιράκ, Παλαιστίνη, Κουβέιτ, Ιράκ) προέρχονταν 67 έγκυες, 32 από την Αφρική (Γκάνα, Νιγηρία, Αιθιοπία, Σενεγάλη, Σουδάν, Κονγκό), 14 από την Κεντρική Ευρώπη και 7 από την Ασία (Ινδία, Φιλιππίνες, Ταϊλάνδη, Κίνα). Το 10% της ομάδας μελέτης ήταν Ρομά. Συνολικά σιδηροπενία εμφάνιζε το 43% και αναιμία διαγνώσθηκε σε 82 έγκυες (15%). Σε 49 (9%) διαπιστώθηκε φορεία κληρονομικής αιμοσφαιρινοπάθειας. Βρήκαμε ότι τόσο η μέση τιμή αιμοσφαιρίνης όσο και η παρουσία σιδηροπενίας και/ή αναιμίας σχετιζονταν ισχυρά τόσο με την χώρα προέλευσης (p 0,001 και 0,031/0,002) όσο και με το τρίμηνο της κύησης (<0,000) και την παρουσία αιμοσφαιρινοπάθειας (p 0,005 και 0,008/0,000) αντίστοιχα. Συγκεκριμένα την χαμηλότερη μέση τιμή αιμοσφαιρίνης εμφάνιζαν οι Αφρικανές και ακολουθούσαν αυτές από την Μέση Ανατολή, Ασία, Βαλκάνια, Ευρασία και την υψηλότερη γυναίκες από την Κεντρική Ευρώπη (10,9/11,1/11,4/11,7/11,8/12,2 αντίστοιχα). Οι χαμηλότερες μέσες τιμές φερριτίνης διαπιστώθηκαν στις

έγκυες από την Μέση Ανατολή και ακολουθούσαν αυτές από την Ασία, τα Βαλκάνια, την Ευρασία και την Κεντρική Ευρώπη (20,7/24,7/32,5/38,5/45,9 ng/dl αντίστοιχα). Πολύ ενδιαφέρον ότι οι Αφρικανές εμφάνιζαν τα υψηλότερα επίπεδα (47,2 ng/dl). Το 65% των εγκύων από τη Μέση Ανατολή εμφάνιζε σιδηροπενία και μόλις 21% από την Κεντρική Ευρώπη. Τα πρωτεία στην επίπτωση της αναιμίας κρατούν οι Αφρικανές (37%) και της Μέσης Ανατολής (27%) ενώ οι κέντρο-Ευρωπαίες έχουν το μικρότερο ποσοστό (7%).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα αυξημένα ποσοστά αναιμίας και σιδηροπενίας στην κύηση αλλοδαπών κυρίως της Μέσης Ανατολής, αναμενόμενων εν πολλοίς λαμβανομένων υπόψη των δύσκολων συνθηκών διαβίωσης, ρίχνουν τους προβολείς στην ανάγκη επαγρύπνησης δομών ιατρικών και ανθρωπιστικών-κοινωνικών προκειμένου έγκαιρα και αποτελεσματικά να ωφεληθεί τόσο η έγκυος όσο και το έμβρυο.

143 ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΕΡΥΘΡΩΝ ΣΕ ΜΕΤΑΓΓΙΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ Β-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ

Ε. Γαβριηλάκη¹, Ι. Χριστοδούλου², Ε-Ε. Κοράβου¹, Α. Παλέτα¹, Μ. Κούτρα¹, Π. Ζέρβα¹, Τ. Τουλου-μενίδου¹, Α. Παπαλεξανδρή¹, Χ. Αποστόλου², Φ. Κλωνιζάκης², Α. Αναγνωστόπουλος¹, Ε. Βλαχάκη²

¹Αιματολογική Κλινική-Μονάδα Μεταμόσχευσης, Νοσοκομείο Γ. Παπανικολάου, Θεσσαλονίκη, ²Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας Ενηλίκων, Β Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η εισαγωγή της ασφαλούς μεταγγισιοθεραπείας και υποστηρικτικών μεθόδων στην καθημερινή κλινική πράξη έχει βελτιώσει σημαντικά την επιβίωση ασθενών με μεταγγισιοεξαρτώμενη β-θαλασσαιμία. Ωστόσο, ο ρόλος της μεταγγισιο-θεραπείας στην παθοφυσιολογία των επιπλοκών στους ασθενείς αυτούς παραμένει υπό διερεύνηση. Αν και οι μεταγγίσεις επηρεάζουν πιθανά το φαύλο κύκλο θρόμβωσης και ενεργοποίησης του συμπληρώματος, ελάχιστα δεδομένα υπάρχουν για την ενεργοποίηση του συμπληρώματος στη β-θαλασσαιμία. Σκοπός της μελέτης είναι να διερευνηθεί η ενεργοποίηση του συμπληρώματος στη β-θαλασσαιμία, η πιθανή συσχέτισή της με κλινικά χαρακτηριστικά και η μεταβολή της μετά τη μετάγγιση ερυθρών.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Στρατολογήθηκαν διαδοχικοί ασθενείς με μετταγγισιοεξαρτώμενη β-θαλασσαιμία την περίοδο Νοεμβρίου-Δεκεμβρίου 2017. Καταγράφηκαν το ιστορικό των ασθενών και τα κλινικο-εργαστηριακά ευρήματα. Ορός συλλέχθηκε ακριβώς πριν τη μετάγγιση και μία ώρα μετά την ολοκλήρωση της μετάγγισης με 2 μονάδες συμβατών ερυθρών και φυλάχθηκε στους -80 °C. Ακολούθως, μετρήθηκαν επίπεδα διαλυτού C5b-9 (AMSbio, Abingdon; United Kingdom), ως δείκτη ενεργοποίησης του συμπληρώματος. Οροί από 10 υγιείς εθελοντές αντίστοιχης ηλικίας και φύλου μετρήθηκαν ως ομάδα ελέγχου.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Μελετήθηκαν 45 ασθενείς, τα χαρακτηριστικά των οποίων φαίνονται στον Πίνακα. Τα επίπεδα C5b-9 των ασθενών πριν τη μετάγγιση (διάμεση τιμή±ενδοτεταρτημοριακό εύρος:68,2±62.1 ng/ml) ήταν όμοια με των υγιών εθελοντών (81,2±86.7 ng/ml, p=0,219). Ωστόσο, αυξήθηκαν σημαντικά μετά τη μετάγγιση σε 21 από 45 ασθενείς, που διέφεραν σημαντικά σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς αύξηση των επιπέδων ως προς τα αυξημένα επίπεδα C5b-9 πριν τη μετάγγιση (p=0,030), την αυξημένη ηπατική συγκέντρωση σιδήρου (p=0,014) και το αυξημένο ποσοστό ασθενών με ενδιάμεση θαλασσαιμία (p=0,043). Στο σύνολο του πληθυσμού τα επίπεδα C5b-9 μετά τη μετάγγιση βρέθηκαν αυξημένα (85,6±72.5 ng/ml, p=0,012) συγκριτικά με τα επίπεδα πριν τη μετάγγιση. Σημαντικά αυξημένα επίπεδα C5b-9 μετά τη μετάγγιση παρουσίασαν ασθενείς με ενδιάμεση θαλασσαιμία (p=0,041) και σπληνεκτομηθέντες ασθενείς (p=0,034). Τα επίπεδα C5b-9 μετά τη μετάγγιση δε συσχετίστηκαν με τις υπόλοιπες παραμέτρους που μελετήθηκαν, όπως η αιμοσιδήρωση, ο όγκος μεταγγιζόμενων ερυθρών, η αλλοανοσοποίηση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η παρούσα μελέτη αναδεικνύει *in vitro* ενεργοποίηση του συμπληρώματος με τη χρήση ενός αξιόπιστου δείκτη μετά τη μετάγγιση σε μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς με β-θαλασσαιμία. Αυξημένη ενεργοποίηση βρέθηκε σε ασθενείς με ενδιάμεση θαλασσαιμία και σπληνεκτομηθέντες ασθενείς που κλασικά θεωρούνται αυξημένου θρομβωτικού κινδύνου. Επομένως, ο φαύλος κύκλος

ενεργοποίησης του συμπληρώματος και θρόμβωσης και ο ρόλος των μεταγγίσεων χρήζει περαιτέρω διερεύνησης στους ασθενείς αυτούς.

Πίνακας. Χαρακτηριστικά ασθενών.

Χαρακτηριστικά	Ασθενείς (N = 45)
Ηλικία (έτη)	45,5±25,6
Άρρεν φύλο	21 (46,6%)
Ετήσιος όγκος ερυθρών/βάρος (ml/kg)	155,6±48,7
Αιμοπετάλια (10 ⁹ /L)	435,5±211,5
Φερριτίνη (ng/mL)	1099,1±663,2
Αγωγή με deferasirox	17 (37,8%)
Συνδυασμένη αγωγή αποσιδήρωσης (%)	19 (42,2%)
Ηπατική συγκέντρωση σιδήρου (mg/g)	5,55±5,51
Ηπατική T2* (ms)	14,7±10,6
Καρδιακή T2* (ms)	31,4±6,1
Σπληνεκτομή (%)	28 (52,8%)
Αλλοαντισώματα (%)	5 (9,4%)

144 ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ

Β. Μπάρτζη¹, Δ. Μαλιτζάς², Μ. Τοπούζης³, Π. Γιαννάκος³, Ε. Ευτυχιάδης¹

¹Μ.Μ.Α, Γ.Ν.Καρδίτσας, ² Ειδικό Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Πειραιά Μεταξά, ³Παθολογική Κλινική, Γ.Ν. Καρδίτσας

Η σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση των θαλασσαιμικών (συχνές μεταγγίσεις, συστηματική αποσιδήρωση) βελτίωσε σημαντικά την πρόγνωση και την επιβίωσή τους και καθώς αυξάνονται οι θαλασσαιμικοί που ενηλικιώνονται, περισσότερες γυναίκες με θαλασσαιμία, θα ξεκινήσουν μια κύηση.

ΣΚΟΠΟΣ: Η καταγραφή των δημογραφικών στοιχείων, της πορείας καθώς και της έκβασης της κύησης.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Μελετήθηκαν 18 ασθενείς που παρακολουθούνται στο κέντρο μας. Καταγράψαμε την πορεία, την έκβαση της κύησης, του τοκετού και τις μεταγγίσεις που χρειάστηκαν. Όλα τα δεδομένα αναλύθηκαν με το SPSS λογισμικό.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από τους 18 ασθενείς που μελετήθηκαν, 4 ήταν με β-μεσογειακή αναιμία, 2 με ενδιάμεση, 8 με β/Σ θαλασσαιμία, 3 με α-μεσογειακή και 1 με δρεπανοκυτταρική αναιμία. Ο μέσος όρος ηλικίας των γυναικών ήταν τα 43 έτη (εύρος:32-53 έτη). Το 61,1% ζουν στην πρωτεύουσα του νομού, ενώ το 38,9% σε χωριά του. Στο εκπαιδευτικό τους επίπεδο, οι αναλφάβητες αποτελούν το 11,1%, εκπαίδευσης δημοτικού 16,7%, 38,9% έχουν βασική εκπαίδευση, ενώ από 16,9% οι γυναίκες ανώτερης και ανώτατης εκπαίδευσης. Η μέση τιμή κυήσεων ήταν 3,50 (εύρος: 1-23) και των τοκετών ήταν 1,72 (εύρος 1-5). Στις 14 γυναίκες η κύηση ήταν αυτόματη (77,8%) και στις υπόλοιπες 4 (22,2%) υποβοηθούμενη. Οι περισσότερες είχαν περισσότερες από 1 κυήσεις, ενώ μία γυναίκα με ενδιάμεση θαλασσαιμία είχε εμπειρία 23 κυήσεων με 19 διακοπές, 1 παλινδρομη κύηση και 3 τοκετούς. Αυτόματες αποβολές παρατηρήθηκαν σε 5 γυναίκες. Οι 6 (33,3%) γέννησαν με φυσιολογικό τοκετό και το 66,6% με καισαρική τομή. Το σύνολο των γυναικών υποβλήθηκε σε τεστ Παπανικολάου, ενώ καμία δεν έπασχε από κάποιο νόσημα της μήτρας ή τραχήλου και ο έλεγχος για τον HPV απέβη αρνητικός. Υποβλήθηκαν σε προγεννητικό έλεγχο οι 14 γυναίκες. Σε διερεύνηση λοιμωδών νοσημάτων (HIV, HCV, HBV) υποβλήθηκε το 72,2%. 14/18 γυναίκες είχαν τακτικό έλεγχο αιμοσιδήρωσης. Σε αμνιοκέντηση υποβλήθηκε το 22,2%. Συστηματική καρδιολογική παρακολούθηση είχαν μόνο οι 6 γυναίκες (33,3%), παρακολούθηση σακχαρώδους διαβήτη 88,9%, θυρεοειδικής λειτουργίας 83,3%, ηπατικής λειτουργίας 55,6% και γυναικολογική – μαιευτική παρακολούθηση το 100% των γυναικών. Διατήρηση της αιμοσφαιρίνης σε επίπεδα 10-10,5 g/dl κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης επιτεύχθηκε στις 14 ασθενείς. Σε μεταγγίσεις συμπυκνωμένων ερυθρών ανάλογα με τις ενδείξεις υποβλήθηκε το 27,8%. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης το 27,8% δεν έχρηζε μεταγγίσεων, ενώ στο 66,7% παρατηρήθηκε αύξηση των μονάδων μετάγγισης. Διεκόπη η αγωγή αποσιδήρωσης και στις 8 από τις 18 ασθενείς που ελάμβαναν και πριν (44,4%). Επιτυχής ήταν η έκβαση της κύησης και στις 18 γυναίκες. Όσον αφορά στις επιπλοκές, το 72,2% δεν εμφάνισε καμία επιπλοκή. Στις επιπλοκές αναφέρονται 2 ασθενείς με προεκλαμψία, 1 με

διαβήτη και 1 με αιμορραγία. Πρόωρος τοκετός παρατηρήθηκε στο 44,4% των ασθενών. Η μέση τιμή του βάρους των νεογνών ήταν 2.720 gr (εύρος: 1500-4500). Στη μονάδα νεογνών νοσηλεύθηκαν 5 νεογνά κυρίως λόγω προωρότητας, χαμηλού βάρους και 1 με λοίμωξη αναπνευστικού.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Σήμερα, με τη βελτίωση της μαιευτικής και αιματολογικής φροντίδας της εγκύου, η κύηση είναι εφικτή και μπορεί να εξελιχθεί ομαλά και με ασφάλεια, για τη θαλασσαιμική μητέρα και το νεογνό.

145 ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ ΟΦΕΙΛΟΜΕΝΗ ΣΤΗΝ Hb SAN DIEGO Ή β109 (G11) Val>Met Ή GTG>ATG

Δ. Χριστούλας¹, Β. Ντούνα², Ε. Φυλακτού³, Κ. Αναργύρου¹, Μ. Γωνιανάκη¹, Ε. Πρεμέτης⁴, Κ. Μάτσης⁵, J. Traeger-Συνοδινού³, Ι. Παπασωτηρίου⁵

¹Αιματολογική Κλινική, 251 Γ.Ν. Αεροπορίας Αθηνών, Αθήνα, ²Αιματολογικό Εργαστήριο, Γ.Ν.Π. Αθηνών «Παναγιώτη και Αγγαίρας Κυριακού», Αθήνα, ³Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα, ⁴Αιματολογικό Εργαστήριο, Γ.Ν.Π. Αθηνών «Η Αγία Σοφία», Αθήνα, ⁵Βιοχημικό Τμήμα, Γ.Ν.Π. Αθηνών «Η Αγία Σοφία», Αθήνα

Η Hb San Diego βρέθηκε σε έναν ελληνα σμηνίτη ιατρό 24 ετών στα πλαίσια διερεύνησης ερυθροκυττάρωσης (Hct 0.56v/v). Από τις αιματολογικές μετρήσεις προέκυψαν: Hb 187g/L, Hct 0.56v/v, RBC 6.69x10⁹/L, MCV 83.3fL, MCH 28.0pg, MCHC 336g/L, RDW 13.7%, RET 47x10⁹/L, και ερυθροποιητίνη 22.0 U/L (x5 αυξημένη σε σχέση με την αναμενόμενη). Στην ανάλυση των αιμοσφαιρινών με ce-HPLC βρέθηκαν κατά σειρά έκλυσης: HbF 0.3%, HbA 97.2%, και HbA₂ 2.4%, ενώ δεν διαχωρίστηκε παθολογική αιμοσφαιρίνη. Η κλινική εξέταση του ασθενούς, καρδιολογική και αναπνευστική ήταν ελεύθερη παθολογικών ευρημάτων. Ο ασθενής δεν έφερε την μετάλλαξη της JAK2 V617F. Η ανάλυση της αλληλουχίας των βάσεων του DNA των β-γονιδίων του ασθενούς αποκάλυψε τη σημειακή μετάλλαξη GTG>ATG στο κωδικόνιο 109, που οδηγεί στην αλλαγή Val>Met (Hb San Diego). Από τη μελέτη των λειτουργικών ιδιοτήτων του αιμόλυματος του ασθενούς, προέκυψε σταθερότητα στην θερμότητα και την ισοπρωτανόλη καθώς και έλλειψη σχηματισμού εγκλειστων και σωματίων Heinz, μετά την προσθήκη οξειδωτικών παραγόντων. Η καμπύλη ισορροπίας Hb-O₂ του ολικού αίματος εμφάνισε σημαντική αύξηση της χημικής συγγένειας Hb-O₂ (P₅₀ 16.5mmHg) και ελάττωση της συνεργατικότητας των υποομάδων της αιμοσφαιρίνης (συντελεστής Hill n₅₀ 2.2), ενώ ο λόγος Hb/2,3-DPG βρέθηκε 1:1 και η επίδραση πρωτονίων Bohr φυσιολογική. Λόγω της αυξημένης χημικής συγγένειας Hb-O₂ το μεταφερόμενο στους ιστούς οξυγόνο υπολογίσθηκε σε μόλις 2.2vol% σε μεικτή φλεβική πίεση 25.6 mmHg. Η αλλαγή β109 (G11)Val>Met στην επαφή α1β1 αλύσεων του μορίου της Hb, ευνοεί την υψηλής χημικής συγγένειας R-στερεοδιάταξη του μορίου της αιμοσφαιρίνης. Γεγονός που οφείλεται μάλλον στη μεγαλύτερη πλευρική αλυσίδα της μεθειονίνης έναντι της βαλίνης, στην εξασθένιση των δεσμών υδρογόνου και τη δημιουργία νέων, που διαστρέφουν τοπικά τις β-αλυσίδες της αιμοσφαιρίνης. Ευνοείται έτσι περισσότερο η μετάπτωση από την T-deoxy στην R-oxy στερεοδιάταξη, χωρίς όμως να αλλοιώνεται η σταθερότητα του μορίου. Η μετάλλαξη που δημιουργεί την Hb San Diego έχει περιγραφεί σε μεμονωμένα περιστατικά διάφορων εθνικών ομάδων, γεγονός που μάλλον οφείλεται στην αλληλουχία των νουκλεοτιδίων μεταξύ κωδικονίου 108 και 109. Εκεί βρίσκεται μια αλληλουχία CpG που είναι η πιο συχνή αιτία μεταλλάξεων στο ανθρώπινο γονιδίωμα. Μεταλλάξεις σε CpG προκαλούνται όταν μεθυλιωμένο «C» υποστεί απαμίνωση και γίνεται «T», όπως συμβαίνει στην Hb San Diego. Τα αυξημένα επίπεδα της ερυθροποιητίνης και η ελάττωση της P₅₀ οδηγούν τη διάγνωση. Η συνηθισμένη αντιμετώπιση των ασθενών με δευτεροπαθή ερυθροκυττάρωση από παθολογική αιμοσφαιρίνη είναι οι θεραπευτικές αφαιμάξεις. Οι αφαιμάξεις ωστόσο επιδεινώνουν την «λειτουργική αναιμία» των ασθενών και έτσι επιβαρύνουν την καρδιακή τους λειτουργία. Πιθανόν στο μέλλον η μερική αφαιμαξομετάγγιση, ή/και χορήγηση υποκαταστατών αίματος που μειώνουν την συγγένεια Hb-O₂ να αποτελέσουν αποτελεσματικότερες θεραπείες.

146 ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ ΟΦΕΙΛΟΜΕΝΗ ΣΤΗΝ Hb OLYMPIA Ή Β 20 (B2) Val>Met

Π. Τσαφταρίδης¹, Β. Ντούνα², Ε. Φυλακτού³, Μ. Ευσταθοπούλου¹, J. Traeger-Συνοδινού³, Ι. Παπασωτηρίου⁴

¹Αιματολογική Κλινική, Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «Λαϊκό», Αθήνα, ²Αιματολογικό Εργαστήριο, Γ.Ν.Π. Αθηνών «Παναγιώτη και Αγλαΐας Κυριακού», Αθήνα, ³Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής Ε.Κ.Π.Α., Αθήνα, ⁴Βιοχημικό Τμήμα, Γ.Ν.Π. Αθηνών «Η Αγία Σοφία», Αθήνα

Η Hb Olympria βρέθηκε σε μία γυναίκα 66 ετών και στον γιό της 30 ετών, στα πλαίσια διερεύνησης ερυθροκυττάρωσης. Από τις αιματολογικές μετρήσεις προέκυψαν: Για την μητέρα Hb 178 g/L, Hct 0.50v/v, RBC 5.13x10⁹/L, MCV 97.9 fL, MCH 34.7 pg, MCHC 355g/L, RDW 12.4%, RET 2%, και ερυθροποιητίνη 16.0 U/L. Για τον γιό Hb 206 g/L, Hct 0.56v/v, RBC 6.34x10⁹/L, MCV 89.1 fL, MCH 32.5 pg, MCHC 365g/L, RDW 12.4%, RET 2.5%, και ερυθροποιητίνη 36.0 U/L. Στην ανάλυση των αιμοσφαιρινών με ce-HPLC οι δεν διαχωρίστηκε παθολογική αιμοσφαιρίνη. Η κλινική εξέταση και των δύο καθώς και η καρδιολογική και αναπνευστική τους εκτίμηση ήταν ελεύθερη παθολογικών ευρημάτων. Οι ασθενείς δεν έφεραν την μετάλλαξη της JAK2 V617F. Η ανάλυση της αλληλουχίας των βάσεων του DNA των β-γονιδίων των ασθενών αποκάλυψε τη σημειακή μετάλλαξη στο κωδικόνιο 61, που οδηγεί στην αλλαγή G>A [Hb Olympria (HBB:c.61G>A)] ή β 20 (B2) Val>Met. Η καμπύλη ισορροπίας Hb-O₂ του ολικού αίματος εμφάνισε σημαντική αύξηση της χημικής συγγένειας Hb-O₂ (P₅₀ 20.0mmHg) και στους δύο ασθενείς και ελάττωση της συνεργατικότητας των υποομάδων του μορίου της Hb (συντελεστής Hill n₅₀ 2.4), ενώ ο λόγος Hb/2,3-DPG βρέθηκε 1:1 και η επίδραση πρωτονίων Bohr κατά 20% αυξημένη. Η αλλαγή στην θέση 20 των β αλυσίδων της Val>Met επιφέρει μεταβολές στην δομή της αιμοσφαιρίνης γύρω από την περιοχή της σύνδεσης με το οξυγόνο, μεταβάλλοντας έτσι την χημική του συγγένεια με αυτό. Είναι πιθανό ότι η υδρόφοβος πλευρική αλυσίδα της μεθειονίνης στην θέση 20 προβάλλει εντός του μορίου ή ο όγκος αυτής της πλευρικής αλυσίδας, που περιέχει θείο, μπορεί να παραμορφώνει συνολικά την διαμόρφωση της β έλικος της αιμοσφαιρινικής αλυσίδας και να επηρεάζει έτσι άλλες θέσεις που εμπλέκονται στην αλληλεπίδραση των υποομάδων του μορίου της Hb και να ευνοεί την υψηλής χημικής συγγένειας R-στερεοδιάταξη του μορίου της αιμοσφαιρίνης. Η Hb Olympria παρότι σπάνια έχει αναφερθεί βιβλιογραφικά σε διάφορες οικογένειες από την Γαλλία, Τυνησία, Αλγερία (Hemoglobin, 29:91–106, 2005), ενώ από την Ελλάδα έχει περιγραφεί ασθενής με την «ψευδομοζύγο» κατάσταση του συνδυασμού Hb Olympria με (β⁰-thal), HBB:c.118C>T and α⁰-thal (–MED)(Hemoglobin, 34:383–388, 2010).

147 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΕΥΡΟΥΣ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ ΕΡΥΘΡΩΝ (RDW) ΜΕ ΤΗ ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΜΕΝΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ (HbA1c)

Γ. Τσακίρογλου¹, Ε. Βαγδατλή², Ε. Λυμπεράκη¹, Κ. Τσιώνη², Θ. Λιαλιάρη¹, Β. Κωνσταντινίδου¹

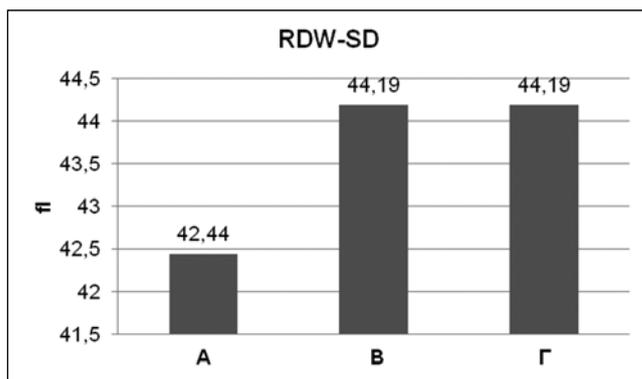
¹Ιατρικά Εργαστήρια ΑΤΕΙ Θεσσαλονίκης, ²Εργαστήριο Βιοπαθολογίας, Ιπποκράτειο ΓΝ Θεσσαλονίκης
Η υπεργλυκαιμία, εκτός από τη γλυκοζυλίωση της αιμοσφαιρίνης, έχει πολλαπλές δράσεις στα ερυθροκύτταρα (RBC), όπως ελάττωση της παραμορφωσιμότητας και του χρόνου ζωής τους, γεγονότα που επηρεάζουν το μέγεθος των RBC. Το εύρος κατανομής ερυθρών (RDW) αποτελεί δείκτη της ετερογένειας του ερυθροκυτταρικού όγκου.

ΣΚΟΠΟΣ της παρούσας μελέτης ήταν να βρεθεί η σχέση μεταξύ του RDW και της HbA1c σε ένα τυχαίο πληθυσμό ασθενών.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ: Στην παρούσα αναδρομική μελέτη περιελήφθησαν 1376 τυχαία άτομα, στα οποία τους τελευταίους 8 μήνες είχε μετρηθεί την ίδια ημέρα η HbA1c και η γενική αίματος. Εξαιρέθηκαν τα δείγματα στα οποία ο αναλυτής είχε δώσει ως μήνυμα «σωροί αιμοπεταλίων». Τα άτομα χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες, σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2011; 34(Suppl 1): S62–S69): Ομάδα Α με φυσιολογική ομοίωση γλυκόζης (HbA1c< 5,7%: 385 άτομα), ομάδα Β με προδιαβήτη (HbA1c: 5,7–6,4%: 417 άτομα) και ομάδα Γ με διαβήτη (HbA1c≥6.5%: 574 άτομα). Με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS22 έγινε συσχέτιση, στο σύνολο των δειγμάτων, του RDW-SD με την

HbA1c με το Pearson Correlation test, έγινε το τεστ κανονικότητας των τριών ομάδων, προσδιορίστηκαν οι διάμεσοι αυτών και ακολούθησε σύγκρισή τους με το Mann-Whitney τεστ. Ως στατιστικά σημαντική συσχέτιση θεωρήθηκε αυτή με $p < 0,05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στο σύνολο των δειγμάτων, το RDW-SD δεν βρέθηκε να σχετίζεται με την HbA1c ($r = 0,012$, $p = 0,668$) ενώ κατά τη σύγκριση των RDW-SD των τριών ομάδων βρέθηκε στατιστικά σημαντικά αυξημένο στη Β και Γ ομάδα σε σχέση με την Α ($p < 0,001$), ενώ δεν βρέθηκε καμία διαφορά μεταξύ τους (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Τιμές HbA1c στις τρεις ομάδες

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: 1. Δεδομένου ότι το RDW βρέθηκε στα ίδια, υψηλότερα των υγιών ατόμων, επίπεδα στον προδιαβήτη και στο διαβήτη, ίσως σημαίνει ότι η βλάβη στα ερυθροκύτταρα συμβαίνει πολύ νωρίς κατά την αύξηση της γλυκόζης και 2. Το RDW, που είναι μια απλή και ανέξοδη παράμετρος, μπορεί να θεωρηθεί ως ένας δυναμικός, απλός βιοδείκτης για την εκτίμηση κινδύνου για την ανάπτυξη προδιαβήτη.

148 ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΕΞΩΜΥΕΛΙΚΗ ΑΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΣΕ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΠΟ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ: ΕΝΑ ΟΧΙ ΙΔΙΑΙΤΕΡΑ ΑΣΥΝΗΘΙΣΤΟ ΚΛΙΝΙΚΟ ΕΥΡΗΜΑ

Μ. Διαμαντίδης¹, Α. Κουράκλη², Ε. Βλαχάκη³, Δ. Παντελίδου⁴, Π. Κατσαούνη², Ε. Αλεξίου⁵, Β. Καρανίκα¹, Φ. Γκιρτοβίτης⁶, Π. Φωτίου¹, Κ. Πιστεύου-Γομπάκη⁷, Ε. Γρουζή⁸, Α. Συμεωνίδης²

*Οι τέσσερις πρώτοι συγγραφείς συνεισέφεραν ισότιμα στη μελέτη, ¹Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας και Δρεπανοκυτταρικής Νόσου, Αιματολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα, ²Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας και Αιμοσφαιρινοπαθειών, Τμήμα Αιματολογίας, Παθολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών, Πάτρα, ³Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας και Δρεπανοκυτταρικής Νόσου Ενηλίκων, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, ⁴Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Α' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, ⁵Τμήμα Ακτινολογίας, Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα, ⁶Τμήμα Αιμοδοσίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη, ⁷Κλινική Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, ⁸Τμήμα Αιμοδοσίας, Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών «Άγιος Σάββας», Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΣΚΟΠΟΣ: Ο επιπολασμός των Ογκόμορφων Εξωμυελικών Αιμοποιητικών Εστιών (ΟΕΑΕ) σε πάσχοντες από ενδιάμεση θαλασσαιμία (ΕΘ) αγγίζει το 20%, ως αποτέλεσμα του ερυθροποιητικού stress, λόγω των μη συστηματικών μεταγγίσεων, σε αντίθεση με τους τακτικά μεταγγιζόμενους ασθενείς, όπου το ποσοστό είναι πολύ χαμηλότερο, 1-5% περίπου. Η στρατηγική απεξάρτησης από μεταγγίσεις στην ΕΘ αυξάνει την επίπτωση ΟΕΑΕ, που εμφανίζονται με ογκόμορφες εξωμυελικές επεκτάσεις μη αποδοτικού ερυθροποιητικού ιστού. Διερευνήσαμε την πιθανότητα εντόπισης ΟΕΑΕ σε ανατομικές περιοχές του νευρικού ιστού, και τις συνακόλουθες νευρολογικές εκδηλώσεις και λειτουργικές συνέπειες.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Αναλύονται τα κλινικά χαρακτηριστικά 7 περιπτώσεων ΟΕΑΕ που αναπτύχθηκαν σε ισάριθμους άρρενες πάσχοντες από ΕΘ, διάμεσης ηλικίας 32 ετών (εύρος 18-40 έτη)

από 4 διαφορετικά κέντρα, και περιγράφονται οι νευρολογικές εκδηλώσεις και οι λειτουργικές συνέπειες επί του νευρικού ιστού, καθώς και η επιχειρηθείσα θεραπευτική αντιμετώπιση. Διαθέσιμοι γονότυποι υπήρχαν σε 4 ασθενείς και ήταν: IVSI-110 G>A/IVSI-6 T>C, β39/IVSI-110, cd39/Ter6 C-G+1480 και IVSI-6/cd39. Ιστολογική επιβεβαίωση έκτοπου αιμοποιητικού ιστού ήταν διαθέσιμη σε έναν ασθενή.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Οι ΟΕΑΕ εντοπίζονταν σε όλους τους πάσχοντες στη θωρακική μοίρα της σπονδυλικής στήλης (ΘΜΣΣ) και σε 6/7 επιπλέον και στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (ΟΜΣΣ). Σε 4 ασθενείς η μαγνητική τομογραφία ανέδειξε πρόσθετη επέκταση των μαζών μέσα στον σπονδυλικό σωλήνα, γεγονός που προκάλεσε σοβαρή συμπίεση νωτιαίων ριζών ή νεύρων και οδήγησε σε παραπάρεση, παραπληγία, και υπαισθησία των αντίστοιχων νευροτομίων. Δύο ασθενείς παρουσίασαν σύνδρομο ιππουρίδος με ακράτεια ούρων και κοπράνων. Σοβαρή και ταχεία επιδείνωση της ικανότητας για βάδιση μέχρι πλήρη παραπληγία εντός μιας εβδομάδας παρατηρήθηκε σε 3 ασθενείς. Ηπιότερες κλινικές εκδηλώσεις, όπως δυσκολία στο ανέβασμα σκάλας, και ποικίλες αισθητικές διαταραχές αναφέρθηκαν από 4 ασθενείς. Πέντε πάσχοντες είχαν προγενέστερα υποβληθεί σε σπληνεκτομή, ένας λόγω σπλαγγχνικής λείσμανίας και 4 ως θεραπευτική προσέγγιση για την ΕΘ εκείνη την περίοδο. Έξι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με ακτινοθεραπεία προσβεβλημένων περιοχών (εύρος δόσης 300-2000 cGy) με αποτέλεσμα ταχεία συρρίκνωση των μαζών και άμεση κλινική βελτίωση. Εφαρμόστηκαν ακόμη χορήγηση υδροξουρίας (5/7 ασθενείς), κορτικοστεροειδών (5/7) και πρόγραμμα τακτικών μεταγγίσεων (7/7) με στόχο αύξηση της αιμοσφαιρίνης >11gr/dl. Ωστόσο, όλοι οι ασθενείς υποτροπίασαν και χρειάστηκαν επιπρόσθετη ακτινοθεραπεία, εντατικοποίηση μεταγγίσεων και υδροξουρία. Οι 6 από αυτούς είναι ζώντες και ένας κατέληξε από γαστρεντερολογικό νεόπλασμα επιθηλιακού τύπου από τα χολαγγεία ή το πάγκρεας (δεν κατέστη δυνατός ο περαιτέρω ιστολογικός προσδιορισμός), 21 έτη μετά την πρώτη και 7 μετά την τελευταία ακτινοθεραπεία. Μόνιμη νευρολογική βλάβη δεν παρέμεινε σε κανέναν ασθενή.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Συμπίεση του νευρικού ιστού λόγω ΟΕΑΕ δεν αποτελεί ιδιαίτερα ασυνήθιστο κλινικό εύρημα σε ασθενείς με ΕΘ. Οι κλινικές εκδηλώσεις ενδέχεται να είναι σοβαρές και απειλητικές για μη αναστρέψιμη βλάβη των συμπιεζόμενων δομών εάν δεν εφαρμοστούν άμεσα θεραπευτικοί χειρισμοί αποσυμπίεσης. Θεραπευτικές επιλογές αποτελούν η ακτινοθεραπεία, η εφαρμογή προγράμματος τακτικών μεταγγίσεων ερυθροκυττάρων και η χορήγηση υδροξουρίας ή/και κορτικοστεροειδών. Στην παρουσιαζόμενη σειρά ασθενών και οι 7 ήταν άρρενες, εύρημα δηλωτικό πιθανής σχέσης του άρρενος φύλου με την εντόπιση/επέκταση των ΟΕΑΕ στο νωτιαίο σωλήνα, κάτι που αξίζει να διερευνηθεί περισσότερο.

149 **ΑΝΑΙΜΙΑ ΟΦΕΙΛΟΜΕΝΗ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ Hb NORTH MANCHESTER Ή b51 (D2) Pro>His**

B. Ντούνα¹, Ε. Φυλακτού², Ν. Φιλντίση¹, Ε. Πρεμέτης³, Φ. Κολοβού⁴, J. Traeger-Συνοδινού², Ι. Παπασωτηρίου⁵

¹Αιματολογικό Εργαστήριο, Γ.Ν.Π. Αθηνών «Παναγιώτη και Αγλαΐας Κυριακού», Αθήνα, ²Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα, ³Αιματολογικό Εργαστήριο, Γ.Ν.Π. Αθηνών «Η Αγία Σοφία», Αθήνα, ⁴Β' Παιδιατρική Κλινική, Γ.Ν.Π. Αθηνών «Παναγιώτη και Αγλαΐας Κυριακού», Αθήνα, ⁵Βιοχημικό Τμήμα, Γ.Ν.Π. Αθηνών «Η Αγία Σοφία», Αθήνα

Η Hb North Manchester αποτέλεσε τυχαίο εύρημα σε ένα παιδί 3.5 ετών στα πλαίσια διερεύνησης αναιμίας (Hct 0.20v/v). Το παιδί Αφρικανικής καταγωγής προσήλθε στα εξωτερικά ιατρεία του Νοσοκομείου για εμπύρετο και εμέτους χωρίς διάρροιες. Η κλινική εξέταση του παιδιού, καθώς και η καρδιολογική και η αναπνευστική εκτίμηση ήταν ελεύθερες παθολογικών ευρημάτων. Από τις αιματολογικές και βιοχημικές μετρήσεις προέκυψαν: Hb 65g/L, Hct 0.20v/v, RBC 3.25x10⁹/L, MCV 63.1fL, MCH 20.0pg, MCHC 317g/L, RDW 17.8%, ΔΕΚ 1%, Ferritin 13μg/L, LDH 303U/L και CRP 1mg/L. Στην ανάλυση των αιμοσφαιρινών με ce-HPLC βρέθηκαν κατά σειρά έκλουσης: Η Hb F 0.6% και άγνωστο κλάσμα (Hb X) στην θέση της Hb A₂ με τιμή 34.8%. Δεν βρέθηκαν έγκλειστα αιμοσφαιρινικών κλασμάτων, ενώ η δοκιμασία σχηματισμού σωματίων Heinz ήταν αρνητική. Από το αναλογικά υψηλό σχετικά ποσοστό της Hb X έγινε ανάλυση αλληλουχίας των βάσεων του DNA των β-γονιδίων του ασθενούς η οποία αποκάλυψε τη σημειακή μετάλλαξη στο κωδικόνιο 51 CCT>CAT που οδηγεί στην αλλαγή β51

(D2) Pro>His (HBB:c.155C>A) ή Hb North Manchester. Η αλλαγή αυτή, παρότι εξωτερική στο μόριο εντοπίζεται στις επαφές των $\alpha_1\beta_1$ αλύσεων της αιμοσφαιρίνης. Τοπογραφικά η $\beta 51$ Pro συνδέεται μετά αμινοξέα $\beta 33$ Val και $\beta 56$ Gly της β_1 αλύσου, καθώς και με τα αμινοξέα $\alpha 119$ Pro και $\alpha 120$ Ala της $\alpha 1$ αλύσου της αιμοσφαιρίνης. Η αλλαγή λοιπόν της Pro με His στις επαφές των $\alpha_1\beta_1$ αλύσεων της αιμοσφαιρίνης έχει σαν αποτέλεσμα την σχετική αστάθεια του μορίου και πιθανόν να εξηγήει την αναιμία του ασθενούς κατά την λοίμωξη. Η Hb North Manchester, (Ann Clin Biochem 1998; 35: 321-323), βρέθηκε στο παρελθόν και χαρακτηρίστηκε με LC/MS/MS λόγου της συνέκλουσής της με την Hb A_{1c} στην ce-HPLC. Χωρίς όμως να αναφέρονται αιματολογικά και κλινικά στοιχεία του ασθενούς. Μέχρι σήμερα έχουν αναφερθεί άλλες δύο αλλαγές της $\beta 51$ Pro: Pro>Arg ή Hb Willamette και Pro>Ser μαζί με $\beta 52$ Asp>Asn (χαρακτηριστική αλλαγή της Hb Osu Christiansborg) ή Hb Grenoble, οποίες χαρακτηρίζονται από μέτρια αστάθεια του μορίου της αιμοσφαιρίνης (<http://globin.cse.psu.edu/hbvar/>). Η αναιμία του παιδιού έχει τα χαρακτηριστικά της μη αποδοτικής ερυθροποίησης (εξαιρετικά χαμηλά ΔΕΚ), αλλά χρειάζεται περαιτέρω αιματολογικός, βιοχημικός και λειτουργικός έλεγχος στη επανεξέταση του ασθενούς, έτσι ώστε να υπάρχει σαφέστερη εικόνα αν η Hb North Manchester είναι θερμικά ή/και χημικά ασταθής.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ – ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ

150 ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΑΠΟ ΔΙΠΛΑ ΑΡΝΗΤΙΚΑ Τ-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ (DOUBLE NEGATIVE T-CELLS, DNT) ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΟΥΣ: ΜΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΚΛΗΣΗ

Ι. Λιάπης¹, Κ. Λιάπης^{1,2}, Β. Καλιαφεντάκη¹, Σ. Παπαδάκης¹, Κ. Λιοπουράκης¹, Κ. Παυλάκη¹, Η. Σταγάκης¹, Μ. Ψυλλάκη¹, Α. Δαμιανάκη¹, R. Morilla², Η. Δράκος³, Σ. Μαστροδήμου¹, Ε. Κουταλά¹, Ε. Παπαδάκη¹

¹Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Ηράκλειο, Κρήτη, ²Specialist Integrated Haematology Malignancies Diagnostic Service (SIHMDS), The Royal Marsden Hospital, Λονδίνο, ³Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Ηράκλειο, Κρήτη

ΣΚΟΠΟΣ: Στο αίμα, κυκλοφορεί φυσιολογικά μικρός πληθυσμός DNT (CD3⁺, CD4⁻, CD8⁻). Στα παιδιά/εφήβους, η παρουσία λεμφοκυττάρωσης με υπεροχή DNT είναι χαρακτηριστική του αυτοάνοσου λεμφοϋπερπλαστικού συνδρόμου. Στους ενήλικους, μικρή αύξηση DNT παρατηρείται σε αυτοάνοσα νοσήματα ή λοιμώξεις, ενώ η λεμφοκυττάρωση (λεμφοκύτταρα>5000/μl) από DNT είναι σπάνια και αποτελεί διαγνωστικό πρόβλημα γι τον αιματολόγο. Παρουσιάζουμε 5 περιπτώσεις που αναδεικνύουν το φάσμα των κλινικών διαγνώσεων που προκύπτουν από την ανεύρεση DNT λεμφοκυττάρωσης και τον κεντρικό ρόλο της μορφολογίας στην τελική διάγνωση.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ & ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: **Περίπτωση 1η:** Άνδρας 84 ετών προσήλθε με λεμφοκυττάρωση (WBC=8900/μl, λεμφοκύτταρα=6100/μl, ουδετερόφιλα=1500/μl) από 2ετίας. Το επίχρισμα έδειξε 70% ώριμα λεμφοκύτταρα με γκρίζο κυτταρόπλασμα τα μισά εκ των οποίων είχαν αζουρόφιλα κοκκία. Ο ανοσοφαινότυπος έδειξε 42.6% DNT με TCRαβ⁻, TCRγδ⁺, CD57⁺, CD5⁺. Η OMB δεν ήταν διαγνωστική ενώ η PCR αποκάλυψε κλωνικές αναδιατάξεις TCRG. Η κλινική εικόνα και η μορφολογία ήταν συμβατές με τη διάγνωση ήπιας Τγδ-LGL λευχαιμίας. **Περίπτωση 2η:** Γυναίκα 59 ετών, με ιστορικό ρευματοειδούς αρθρίτιδος και αγγειίτιδας υπό αζαθειοπρίνη, εμφάνισε λευκοκυττάρωση (WBC=14500/μl, λεμφοκύτταρα=12100/μl, ουδετερόφιλα=870/μl), αναιμία (Hb=10g/dl) και θρομβοπενία (PLT=15000/μl). Ο έλεγχος έδειξε ενδοκοιλιακούς λεμφαδένες (2cm) χωρίς ηπατοσπληνομεγαλία. Στο επίχρισμα υπήρχαν 92% λεμφοκύτταρα μεσαίου μεγέθους με λεπτά αζουρόφιλα κοκκία και κάποια μεγάλα κύτταρα με πυρηνίδιο τύπου ανοσοβλάστη (immunoblast-like). Ανοσοφαινοτυπικά βρέθηκαν 88% DNT με TCRαβ⁻, TCRγδ⁺, CD56⁺, CD57⁺, CD7^{weak+} χωρίς άωρους δείκτες. Η PCR έδειξε κλωνικές αναδιατάξεις TCRG. Η διάγνωση ήταν επιθετική Τγδ-LGL λευχαιμία με immunoblast-like κύτταρα. **Περίπτωση 3η:** Άνδρας 82 ετών παραπέμφθηκε για οξεία λευχαιμία. Παρουσίαζε λευκοκυττάρωση 150000/μl, Hb=15.1g/dl, PLT=146000/μl, ηπατοσπληνομεγαλία χωρίς λεμφαδενοπάθεια και απώλεια βάρους από 4μήνου. Παρατηρήθηκαν μεσαίου και μεγάλου μεγέθους άτυπα λεμφοκύτταρα με

ανώμαλο κυτταρόπλασμα χωρίς κοκκία και ανώμαλο ή αναδιπλωμένο πυρήνα, κάποια με πυρηνίδιο, που ήταν DNT και TCRαβ, TCRγδ⁺, CD2⁺, CD5⁺, CD7⁺, CD25⁺, CD16⁺, CD56⁺, CD57⁺, Tdt, CD34⁺, CD30⁺, TIA1⁺. Διαγνώσαμε Tγδ-HSPL, καθώς η κλινική εικόνα/μορφολογία απομάκρυνε την T-ALL και το λευχαιμικό PTCL. **Περίπτωση 4η:** Γυναίκα 47 ετών προσήλθε με λευκοκυττάρωση (WBC=61800/μl, λεμφοκύτταρα=52370/μl), Hb=14.1g/dl, PLT=205000/μl και ηπατική διαταραχή (SGPT=51U/l, γGT=191U/l, AP=171U/l, LDH=671U/l), ένα έτος μετά από σπληνεκτομή λόγω εμπύρετης σπληνομεγαλίας (19cm) και πανκυτοπενίας (Hb=9.5g/dl, WBC=2210/μl, PLT=60000/μl). Η ιστολογική εξέταση του σπλήνα δεν ήταν διαγνωστική. Το επίχρισμα έδειξε 85% ανώμαλα λεμφοκύτταρα μεσαίου προς μεγάλου μεγέθους με συμπυκνωμένη χρωματίνη χωρίς πυρηνίδιο και άφθονο ωχροό πρωτόπλασμα. Λίγα κύτταρα είχαν πολύ λεπτά κοκκία 'σαν σκόνη'. Ανοσοφαινοτυπικά: 81% DNT με TCRαβ, TCRγδ⁺, CD5⁺, CD57⁺, CD25⁺, CD1α⁺, Tdt, CD34⁺, CD2⁺, CD16⁺, CD56⁺, CD94⁺, CD161⁺, TIA1⁺. Η PCR έδειξε κλωνικές αναδιατάξεις *TCRB/TCRG*. Η διάγνωση μας ήταν άτυπο T-ηπατοσπληνικό λέμφωμα (HSPL) ενώ η άτυπη T-LGL λευχαιμία κρίθηκε λιγότερο πιθανή με βάση τη μορφολογία. Η βιοψία ήπατος έδειξε HSPL. **Περίπτωση 5η:** Γυναίκα 34 ετών προσήλθε με κνησμό και ηωσινοφιλία (WBC=36000/μl, ηωσινόφιλα=23000/μl, λεμφοκύτταρα=6000/μl) χωρίς λεμφαδενοπάθεια ή οργανομεγαλία. Το επίχρισμα έδειξε αυξημένα ηωσινόφιλα και άτυπα λεμφοκύτταρα με άφθονο πρωτόπλασμα χωρίς κοκκία ή πυρηνίδιο, που ήταν 90% DNT και TCRαβ⁺, TCRγδ⁺, CD5⁺, CD7⁺. Δεν βρέθηκε λεμφική διήθηση στην OMB. Διαγνώσαμε υπερηωσινοφιλικό συνδρόμο (L-HES) από DNT.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Σε κάθε DNT λεμφοκυττάρωση πρέπει να γίνεται ανάλυση TCR (TCRαβ vs TCRγδ) και να αποκλεισθεί η T-ALL. Η κλωνική DNT λεμφοκυττάρωση συνήθως είναι Tγδ-LGL (ήπια ή επιθετική) ή Tγδ-HSPL. Σπανιότερα οφείλεται σε άτυπο HSPL, L-HES ή λευχαιμική έκφραση (spillover) άλλου Tγδ ή T-περιφερικού λεμφώματος. Η διάγνωση δεν μπορεί να στηριχθεί μόνο στον ανοσοφαινοτυπο γιατί, ακόμα και με εκτεταμένο panel, υπάρχει ανοσοφαινοτυπική επικάλυψη μεταξύ Tγδ-LGL/Tγδ-HSPL. Η κυτταρομορφολογία και η κλινική εικόνα παίζουν καθοριστικό ρόλο στη διάγνωση για την οποία απαιτείται στενή συνεργασία αιματολόγου-κυτταρομέτρη.

151 ΜΕΘΟΔΟΣ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΧΜΜΛ ΣΕ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ ΑΙΜΑ ΜΕ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΤΡΙΑ ΡΟΗΣ. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΜΙΑΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Ε. Γιαννάκη¹, Β. Παλάσκα², Α. Ρούππου¹, Μ. Δίτσα¹, Α. Κρουσόβαλης¹, Ι. Δημοπούλου¹, Ε. Ντικούλη¹, Ε. Ντούσια¹, Π. Δομούζη¹, Β. Γκριτζέλη¹, Ε. Κατωδρότου², Δ. Μαρκάλα¹

¹Αιματολογικό εργαστήριο, ²Αιματολογική Κλινική Αντικαρκινικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Θεαγένειο», Θεσσαλονίκη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ- ΣΚΟΠΟΣ: Η Χρόνια Μυελομονοκυτταρική Λευχαιμία (ΧΜΜΛ) ανήκει στην ομάδα των Μυελοδυσπλαστικών (ΜΔΣ) / Μυελοϋπερπλαστικών συνδρόμων (ΜΥΣ). Η διάγνωση της στηρίζεται στην αύξηση του απόλυτου αριθμού των μονοπυρήνων στο περιφερικό αίμα $>1 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ για χρονικό διάστημα >3 μήνες, απουσία κριτηρίων των ΜΥΣ, απουσία μοριακών και κυτταρογενετικών διαταραχών σχετιζόμενων με ηωσινοφιλία, βλάστες στο περιφερικό και μυελό $<20\%$ και δυσπλασίες σε >1 σειρά. Έχει περιγραφεί (Blood, 125, 2015. Selimoglu-Buet D. et al) ότι ασθενείς με ΧΜΜΛ παρουσιάζουν χαρακτηριστική αύξηση του υποπληθυσμού των μονοπυρήνων που είναι CD14⁺/CD16⁻ (MO1, $>94,0\%$, ευαισθησία 94,1%, ειδικότητα 91,9%), ή οποία υποχωρεί μετά από θεραπεία με υπομεθυλιωτικούς παράγοντες. Σκοπός της μελέτης είναι η εφαρμογή του πρωτοκόλλου της Γαλλικής Ομάδας Μελέτης των Μυελοδυσπλαστικών Συνδρόμων σε διαγνωσμένη περίπτωση ΧΜΜΛ και έλεγχος της ειδικότητας αυτού σε περιστατικά μονοκυτταρώσεων άλλης αιτιολογίας.

ΥΛΙΚΑ – ΜΕΘΟΔΟΙ: Αναπτύχθηκε πρωτόκολλο κυτταρομετρίας ροής έξι χρωμάτων: CD2 FITC / CD24 PE / CD56 PC5 / CD14 PC7 / CD16 APC / CD45 APC CY7, οίκου Biolegend. Η ανάλυση έγινε σε κυτταρόμετρο PARTEC- Sysmex Cube8, Roby, με το πρόγραμμα FCS Express 4. Ελέγχθηκαν τα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος σε έναν ασθενή με διαγνωσμένη ΧΜΜΛ υπό παρακολούθηση προ, κατά τη διάρκεια και μετά το πέρας της αγωγής με υπομεθυλιωτικό παράγοντα (αζακυτιδίνη) και άλλων 6 αντιδραστικών μονοκυτταρώσεων λόγω λοίμωξης, αυτοάνοσου νοσήματος, χημειοθεραπείας και φυσιολογικών αιμοδοτών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Επιβεβαιώθηκε η υψηλή ευαισθησία της μεθόδου στην ομάδα των αιμοδοτών και μονοκυτταρώσεων άλλης αιτιολογίας. Συγκεκριμένα η κατανομή των υποπληθυσμών ήταν: MO1 (CD14+ CD16-) στο 100% των δειγμάτων <94% (71,33-91,9% MT: 84.84), MO2 (CD14+ CD16+) (4.08-11.59% MT: 7.25) και MO3 (CD14-CD16+) (1.76-17.03% MT: 7.41). Στην ΧΜΜΛ πριν από την έναρξη της θεραπείας και στην υποτροπή το ποσοστό των MO1 ήταν σταθερά μεγαλύτερο του 94%, ενώ επανήλθε στα φυσιολογικά επίπεδα (<94%) μετά από την θεραπεία με αζακυτιδίνη, κατά την οποία ανταποκρίθηκε (μονοπύρνα περιφερικού αίματος 100/μl). Υπήρχε καλή συσχέτιση του αριθμού των μονοπυρήνων της γενικής αίματος με το ποσοστό του MO1 πληθυσμού με ΚΡ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα αποτελέσματά μας αν και αφορούσαν μόνον μία περίπτωση ΧΜΜΛ, δείχνουν ότι το πρωτόκολλο της Γαλλικής Ομάδας Μελέτης των Μυελοδυσπλαστικών Συνδρόμων μπορεί να εντοπίσει τον αυξημένο MO1 πληθυσμό σε ΧΜΜΛ κατά την έναρξη και την υποτροπή της νόσου, ο οποίος αποκαθίσταται μετά από την ανταπόκριση στη θεραπεία με υπομεθυλιωτικό παράγοντα. Επίσης μπορεί να διαχωρίσει την ΧΜΜΛ από μονοκυτταρώσεις άλλης αιτιολογίας. Η μέθοδος είναι εύκολη και γρήγορη και η χρησιμότητά της στη διάγνωση και παρακολούθηση των ΧΜΜΛ θα μπορούσε να αξιολογηθεί μετά την εφαρμογή της σε οργανωμένη πολυκεντρική μελέτη.

152 ΕΜΜΕΝΟΥΣΑ ΠΟΛΥΚΛΩΝΙΚΗ Β ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΔΥΟ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ

Ε. Γιαννάκη¹, Α. Ρούππου¹, Μ. Δίτσα¹, Α. Κρουσόβαλης¹, Β. Τσερσελή¹, Δ. Ξένου¹, Λ. Δημόπουλος¹, Α. Παπαδοπούλου², Β. Καρυτίδου¹, Α. Μπλίκης¹, Π. Μαραγκοζίδου¹, Π. Κωνσταντινίδου², Ε. Βέρρου², Δ. Μαρκάλα¹

¹Αιματολογικό εργαστήριο, ²Αιματολογική Κλινική Αντικαρκινικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Θεαγένειο», Θεσσαλονίκη

ΣΚΟΠΟΣ- ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Οι εμμένουσες λεμφοκυτταρώσεις είναι συνήθως κακοήθεις λεμφοκυτταρικές διαταραχές, με περισσότερες από αυτές να είναι ανωμαλίες μονοκλωνικών Β λεμφοκυττάρων. Στη μειοψηφία των ασθενών η εμμένουσα λεμφοκυττάρωση δεν παρουσιάζει ενδείξεις κλωνικής διαταραχής, είναι συνήθως αντιδραστικές Τ και ελάχιστες είναι Β. Περιγράφουμε την διερεύνηση δύο περιπτώσεων πολυκλωνικής εμμένουσας Β λεμφοκυττάρωσης (Persistent polyclonal B cell Lymphocytosis PPBL) με κυτταρομετρία ροής.

Δύο ασθενείς (άνδρας 57 και γυναίκα 52 ετών) παραπέμφθηκαν στο εργαστήριο για διερεύνηση λεμφοκυττάρωσης με κυτταρομετρία ροής. Τα λευκά ήταν 11,26 x 10³/μl με λεμφοκύτταρα 4,22 x 10³/μl και 13,24 x 10³/μl με λεμφοκύτταρα 6,24 x 10³/μl, αντίστοιχα. Η λεμφοκυττάρωση ήταν παρούσα για χρόνια, χωρίς αναιμία ή θρομβοπενία. Ήταν και οι δύο καπνιστές περί τα 20 τσιγάρα ημερησίως και δεν ανέφεραν πρόσφατη ιογενή λοίμωξη.

ΜΕΘΟΔΟΙ / ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος τα λεμφοκύτταρα στην πλειονότητά τους ήταν ώριμα, μικρά και περί το 30% μεσαίου προς μεγάλου μεγέθους, διπύρνα και μερικά τριπύρνα με άφθονο κυτταρόπλασμα. Οι ανοσοσφαιρίνες ορού IgG και IgM ήταν φυσιολογικές. Η ανοσοφαινοτυπική ανάλυση έδειξε φυσιολογικό αριθμό Τ και ΝΚ λεμφοκυττάρων και πολυκλωνική αύξηση μνημονικών Β λεμφοκυττάρων (CD19+, CD20+, CD38+, CD10-, CD23-, CD5-, CD27+, CD22+, πολυκλωνικά στις ελαφρές αλυσίδες ανοσοσφαιρινών επιφάνειας κάππα και λάμδα. Η επανάληψη της εξέτασης στον άνδρα μετά από ένα χρόνο έδειξε περαιτέρω αύξηση των WBC και των πολυκλωνικών Β λεμφοκυττάρων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η PPBL είναι μια σπάνια ανωμαλία που χαρακτηρίζεται από χρόνια λεμφοκυττάρωση που οφείλεται στην αύξηση των μνημονικών πολυκλωνικών Β λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα, ανίχνευση διπύρνων λεμφοκυττάρων, πολυκλωνική αύξηση ανοσοσφαιρινών συνήθως IgM και κυτταρογενετικές ανωμαλίες στο χρωμόσωμα 3 [υπεράριθμο ισοχρωμόσωμα +i(3)(q10)] και χρωμοσωμική αστάθεια (chromosomal instability). Τα Β λεμφοκύτταρα ανοσοφαινοτυπικά μοιάζουν με κυκλοφορούντα Β λεμφοκύτταρα της οριακής ζώνης (marginal zone like B cells CD27+, IgD+, IgM+). Η πλειοψηφία των ασθενών είναι μεσήλικες, καπνιστές, HLA DR7+. Η ανοσοφαινοτυπική ανάλυση με κυτταρομετρία ροής είναι απαραίτητη για την επιβεβαίωση της πολυκλωνικότητας των αυξημένων Β λεμφοκυττάρων και την διαφοροδιάγνωση από μονοκλωνικές Β λεμφοκυτταρώσεις

(MBL) ή Β λεμφώματα. Μελέτες αναφέρουν αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης νεοπλασιών (λεμφώματα, συμπαγείς όγκους, μονοκλωνική γαμμοπάθεια αδιευκρίνιστης σημασίας), γι' αυτό η παρακολούθηση των ασθενών αυτών είναι απαραίτητη.

153 ΔΙΗΘΗΤΙΚΗ ΜΥΚΗΤΙΑΣΗ ΑΠΟ *LICHTHEIMIA CORYMBIFERA* ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΟΜΛ t(8;21) c-kit+

Μ. Γωνιανάκη¹, Π. Κοσμάς¹, Δ. Χριστούλας¹, Π. Πετρίκος², Κ. Σιαφάκας³, Ν. Χαλεπλίδης⁴, Ι. Μελετιάδης⁵, Κ. Αναργύρου¹

¹Αιματολογική Κλινική, 251 Γ.Ν. Αεροπορίας, Αθήνα, ²Β' Παθολογική κλινική, 251 Γ.Ν. Αεροπορίας, Αθήνα, ³Θωρακοχειρουργική κλινική, 251 Γ.Ν. Αεροπορίας, Αθήνα, ⁴Παθολογοανατομικό εργαστήριο, 251 Γ.Ν. Αεροπορίας, Αθήνα, ⁵Εργαστήριο Κλινικής Μικροβιολογίας, Π.Γ.Ν. Αττικόν, Αθήνα

Η μουκορμύκωση είναι ταχέως εξελισσόμενη νόσος με υψηλή θνησιμότητα που συναντάται κυρίως σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Τα τελευταία έτη διαπιστώνεται αυξανόμενη επίπτωση μουκορμύκωσης σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες που λαμβάνουν χημειοθεραπεία. Παρουσιάζουμε την περίπτωση ενός ασθενούς με διηθητική μυκητίαση από *Lichtheimia corymbifera*.

Ασθενής 68 ετών με διάγνωση ΟΜΛ t(8;21) c-kit+ έλαβε θεραπεία εφόδου με 2 κύκλους κυταραβίνης – ιδارουβικίνης (5+2), με επίτευξη αιματολογικής ύφεσης. Μετά τον 1^ο κύκλο σταθεροποίησης με ενδιάμεσες δόσεις κυταραβίνης και ενώ ελάμβανε προφύλαξη με σιπροφλοξασίνη – μикаφουγκίνη εμφάνισε ουδετεροπενικό πυρετό, χωρίς αξιόλογα ευρήματα από την αντικειμενική εξέταση. Ο ασθενής τέθηκε σε εμπειρική αγωγή με πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη και αμικασίνη. Τέσσερις ημέρες αργότερα ο ασθενής εμφάνισε υποξυγοναιμία και περιγεγραμμένη οζώδη αλλοίωση στη βάση του αριστερού πνεύμονα στην ακτινογραφία θώρακα. Παρά την αναβάθμιση της αγωγής σε μεροπενέμη, τεικοπλανίνη και βορικοναζόλη και την έξοδο από την ουδετεροπενία, τα πυρετικά κύματα συνεχίστηκαν. Διενεργήθηκε αξονική τομογραφία θώρακος στην οποία απεικονίστηκαν δυο οζόμορφα διηθήματα διαμέτρου 16mm και 15 mm αντίστοιχα στον αριστερό κάτω λοβό. Ακολούθησε βρογχοσκόπηση και από την καλλιέργεια του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος απομονώθηκαν *Staphylococcus haemolyticus*, *Enterococcus durans*, *Candida* spp και *Lichtheimia corymbifera*. Οι ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις έναντι της *L. corymbifera* προσδιορίστηκαν με την πρότυπη μέθοδο EUCAST και βρέθηκαν <=0.125 mg/l για την αμφοτερικίνη Β, 0.25 mg/l για ιτρακοναζόλη και ποσακοναζόλη, και >8 mg/l για τα λοιπά αντιμυκητιακά. Λόγω επιδεινούμενης ακτινολογικής εικόνας χορηγήθηκε αμφοτερικίνη Β. Ο ασθενής εξήλθε 2 εβδομάδες αργότερα απύρετος συνεχίζοντας την αγωγή του με από του στόματος ποσακοναζόλη. Επανεισήχθη 10 ημέρες αργότερα λόγω εμπύρετου και επιδεινούμενου απεικονιστικού ελέγχου με παρουσία μυκωτικού ανευρύσματος σε κλάδο της πνευμονικής αρτηρίας και υπόπυκνης εστίας στον άνω πόλο του δεξιού νεφρού. Οι καλλιέργειες του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος που ελήφθησαν με νέο βρογχοσκοπικό έλεγχο ανέδειξαν ξανά το ζυγομύκητα *Lichtheimia corymbifera*. Επαναχορηγήθηκε αμφοτερικίνη Β και αποφασίστηκε διενέργεια λοβεκτομής (Εικ. 1 και 2). Στην ιστολογική εξέταση του παρασκευάσματος τυποποιήθηκε ο παθογόνος μύκητας (Εικ. 3). Ο ασθενής είχε ομαλή μετεχειρητική πορεία, συνέχισε την αγωγή με αμφοτερικίνη Β, και εξήλθε 2 μήνες αργότερα απύρετος σε καλή γενική κατάσταση. Ο απεικονιστικός επανέλεγχος ανέδειξε σχεδόν πλήρη εξάλειψη και της νεφρικής βλάβης. Ο ασθενής παραμένει σε ύφεση 1 έτος μετά τη τελευταία θεραπεία εδραίωσης.

Ο μύκητας *Lichtheimia corymbifera* είναι το μοναδικό είδος του γένους που προκαλεί νόσο. Αντιπροσωπεύει περίπου το 5% των μουκορμυκώσεων, αλλά ο αληθής επιπολασμός είναι άγνωστος διότι η διάγνωση των διηθητικών μυκητιάσεων είναι συχνά εμπειρική. Η νόσος είναι συχνή σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Σε ασθενείς με λευχαιμία, το ποσοστό θνησιμότητας είναι 1%. Επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου είναι η μεταμόσχευση αρχηγόνων αιμοποιητικών κυττάρων, το GVHD αλλά και η προφυλακτική θεραπεία με βορικοναζόλη λόγω επιλογής ανθεκτικών στελεχών. Η θεραπεία περιλαμβάνει συνδυασμό χειρουργικού καθαρισμού και αντιμυκητιασικής θεραπείας με αμφοτερικίνη Β και ποζακοναζόλη. Ο μύκητας *Lichtheimia corymbifera* είναι ιδιαίτερα ανθεκτικός στις υπόλοιπες αζόλες και τις εχινοκανδίνες. Σε κάθε περίπτωση, απαιτείται υψηλή κλινική υποψία και αναζήτηση βλαβών με απεικονιστικούς ελέγχους και ιστολογική επιβεβαίωση της μυκητίασης, καθώς η έγκαιρη έναρξη θεραπείας συνδέεται με καλύτερη έκβαση των λοιμώξεων αυτών.



Εικόνα 1.



Εικόνα 2.



Εικόνα 3.

154 Ο ΔΕΙΚΤΗΣ IPF ΤΗΣ ΓΕΝΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΤΗ ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑΣ ΑΠΟ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΤΟΥ ΜΥΕΛΟΥ ΚΑΙ ΑΝΟΣΗΣ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑΣ

Κ. Κουϊρουξής¹, Σ. Χατζηλεοντιάδου², Α. Ράπη², Α. Κολυνού¹, Ν. Μπαρδάκης¹, Μ. Ποντίκα¹, Μ. Κυριακοπούλου¹, Λ. Τοππστή¹, Φ. Νέτσικα¹, Π. Τσιάτσιου¹, Δ. Λαζαρίδου¹, Λ. Σκούρα¹, Α. Νικολαΐδου¹

¹Αιματολογικό τμήμα, Μικροβιολογικό Εργαστήριο Π.Γ.Ν.ΑΧΕΠΑ, ²Αιματολογικό τμήμα, Α΄ Παθολογική Κλινική Π.Γ.Ν.ΑΧΕΠΑ

ΣΚΟΠΟΣ: Σκοπός της μελέτης ήταν να εκτιμηθεί η συμβολή του εργαστηριακού δείκτη Immature Platelet Fraction (IPF) στο διαχωρισμό νόσων που χαρακτηρίζονται από θρομβοπενία όπως η ανεπάρκεια του μυελού των οστών (BMF) και η άνοση θρομβοπενία (ITP).

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Αναλύθηκαν δύο ομάδες ασθενών του Αιματολογικού τμήματος της Α΄ Παθολογικής Κλινικής και ομάδα υγιών μαρτύρων από τα τακτικά εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου. Η πρώτη ομάδα περιελάμβανε 62 ασθενείς (32 άνδρες και 30 γυναίκες) με οξεία μυελογενή λευχαιμία, ηλικίας 19 – 85 ετών. Η δεύτερη ομάδα αφορούσε 34 ασθενείς που έπασχαν από άνοση θρομβοπενία, 11 άνδρες και 23 γυναίκες, ηλικίας 8 – 83 ετών ενώ η ομάδα ελέγχου περιελάμβανε 70 υγιείς μάρτυρες, 40 άνδρες και 30 γυναίκες, ηλικίας 14 – 86 ετών. Και στις τρεις ομάδες μελετήθηκε η γενική αίματος ως προς τις παραμέτρους: Ολικός αριθμός λευκών (WBC), τύπος λευκών, η αιμοσφαιρίνη (Hb), ο αιματοκρίτης (Ht), αριθμός αιμοπεταλίων (PLT), δικτυοερυθροκύτταρα (ΔΕΚ) και ο δείκτης IPF. Τα δείγματα αναλύθηκαν στον αιματολογικό αναλυτή SYSMEX XE 5000 του Αιματολογικού Εργαστηρίου του Νοσοκομείου και τα δεδομένα καταγράφηκαν στο πρόγραμμα Microsoft Excel 2007. Ακολούθως έγινε στατιστική ανάλυση με μη παραμετρική μέθοδο Kruskal Wallis.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Ο μέσος όρος του IPF στην πρώτη ομάδα με ανεπάρκεια μυελού ήταν 7,25. Στη δεύτερη ομάδα με άνοση θρομβοπενία 12,55 και στην ομάδα των υγιών μαρτύρων 3,1. Οι φυσιολογικές τιμές του IPF είναι 1,1 – 6,1. Στη στατιστική ανάλυση διαπιστώθηκε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά του IPF ανάμεσα στις τρεις ομάδες των ασθενών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η παράμετρος IPF είναι αυξημένη στους ασθενείς με ITP, λιγότερο αυξημένη στην ομάδα των ασθενών με θρομβοπενία λόγω ανεπάρκειας του μυελού και σε φυσιολογικά επίπεδα στην ομάδα των υγιών μαρτύρων ενώ διαπιστώνεται στατιστικά σημαντική συσχέτιση με μη παραμετρική μέθοδο. Ο δείκτης IPF που προσδιορίζεται από τη γενική αίματος στους νεότερους αιματολογικούς αναλυτές ενδέχεται να αποτελέσει έναν επιπλέον δείκτη στη διάκριση της θρομβοπενίας μεταξύ BMF και ITP.

ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

155 ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ CYP1A1 ΚΑΙ CXCL12 ΣΤΗΝ ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΠΑΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΕΦΗΒΩΝ

Ε. Καμπουράκη, Μ. Λούρου, Ε.Δ. Αμπαζόγλου, Ε. Στειακάκη

Κλινική Αιματολογίας-Ογκολογίας Παιδών & Εργαστήριο Βιολογίας Αιματολογικών νόσων και Καρκίνου στα παιδιά, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου

Η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία αποτελεί την πιο συχνή μορφή λευχαιμίας της παιδικής ηλικίας και το ένα τρίτο όλων των παιδιατρικών νεοπλασιών. Παρά τα υψηλά ποσοστά ίασης, ποσοστό 15-20% των ασθενών υποτροπιάζει, με έκβαση όχι ιδιαίτερα ευνοϊκή. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι γενετικοί παράγοντες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη λευχαιμογένεση και στην ανταπόκριση στη θεραπεία. Πρόσφατες μελέτες συσχετίζουν πολυμορφισμούς γονιδίων που συμμετέχουν στη φλεγμονή και στην καρκινογένεση, όπως το κυτόχρωμα P450 και οι κυτταροκίνες, οι οποίες επάγουν την κινητικότητα των ενδοθηλιακών και των νεοπλασματικών κυττάρων. Ειδικότερα, η κυτταροκίνη CXCL12 συνδέεται στον υποδοχέα 4 (CXCR4) και διαδραματίζει ρόλο στην ανάπτυξη και διεισδυτικότητα των νεοπλασιών. Ο πολυμορφισμός rs1801157 αυτού του γονιδίου έχει μελετηθεί στην παθογένεια της νόσου. Σχετικά με το κυτόχρωμα P450, το γονίδιο CYP1A1 ανήκει στην οικογένεια 1, υπο-οικογένεια 1A1. Η πρωτεΐνη CYP1A1 είναι ένζυμο που συμμετέχει στην πρώτη φάση της οδού κυτταρικής αποτοξικοποίησης. Το γονίδιο αυτό έχει δύο σημαντικούς πολυμορφισμούς, CYP1A1*2A (rs4646903), CYP1A1*2C (rs1048943), οι οποίοι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για λευχαιμία.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η μελέτη των πολυμορφισμών rs1801157 CXCL12 και rs1048943 CYP1A1*2C σε παιδιά και εφήβους με Β σειράς ΟΛΛ.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 84 παιδιά και έφηβοι με ΟΛΛ Β σειράς και 125 υγιείς μάρτυρες ως ομάδα ελέγχου (20 παιδιά και 105 ενήλικες αιμοδότες). DNA απομονώθηκε από περιφερικό αίμα και αναλύθηκε με PCR για την παρουσία των συγκεκριμένων πολυμορφισμών. Ακολούθησε πέψη των προϊόντων της PCR με τα περιοριστικά ένζυμα MsPI για το CXCL12 και BsrDI για το CYP1A1. Τα προϊόντα της πέψης ηλεκτροφορήθηκαν σε γέλη αγαρόζης και στην συνέχεια έγινε στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιώντας το Fisher's exact test.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Όπως παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα, διαπιστώθηκε στατιστικά πολύ σημαντική θετική συσχέτιση του AG γονότυπου και της ΟΛΛ για τον πολυμορφισμό CYP1A1 ($p=0.0001$), ενώ δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τον πολυμορφισμό CXCL12 μεταξύ των ασθενών και της ομάδας ελέγχου.

Γονότυπος CYP1A1	Ασθενείς (n=84)	Ομάδα ελέγχου (n=125)	OR	CI 95%	P value
AA	51 (60.71%)	105 (84%)	REF		
GG	0 (0%)	1 (0.8%)	0.6828	0.02732 to 17.07	1
AG	33 (39.28%)	19 (15.2%)	3.576	1.855 to 6.893	0.0001
Γονότυπος CXCL12	Ασθενείς (n=83)	Ομάδα ελέγχου (n=119)	OR	CI 95%	P value
AA	9 (10.84%)	16 (13.44%)	REF		
GG	24 (28.91%)	48 (40.33%)	0.8889	0.3429 to 2.304	0.8109
AG	50 (60.24%)	55 (46.21%)	1.616	0.6556 to 3.984	0.3731

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Το ετερόζυγο αλληλίο του CYP1A1 προσδιορίστηκε σημαντικά αυξημένο στην ΟΛΛ, ενώ δε διαπιστώθηκε διαφορά όσον αφορά τους πολυμορφισμούς του CXCL12. Περαιτέρω μελέτες σε ακόμα μεγαλύτερους πληθυσμούς ασθενών θα αποσαφηνίσουν το ρόλο των ανωτέρω πολυμορφισμών στην ΟΛΛ παιδιών και εφήβων.

156 ΠΟΣΕΣ ΗΜΕΡΕΣ ΕΚΘΕΣΗΣ ΣΕ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ VIII ΑΠΑΙΤΟΥΝΤΑΙ ΩΣΤΕ ΝΑ ΕΛΑΧΙΣΤΟΠΟΙΕΙΤΑΙ Ο ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΝΑΣΤΟΛΕΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΒΑΡΕΙΑ ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΑ Α;

Α. Κομποπούλου, Ε. Περγάντου, Π. Ξαφάκη, Α. Μιχαλοπούλου, Α. Δεττοράκη, Ε. Πλατοκούκη
Μονάδα Αιμορραγικών Διαθέσεων και Κέντρο Αιμορροφιλίας για Παιδιά/Εφήβους, Νοσοκομείο Παιδών «Αγία Σοφία», Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Ανάπτυξη αναστολέα σε ασθενείς με βαρεία Αιμορροφιλία Α (sHemA), είναι συχνή ανεπιθύμητη εκδήλωση μετά από χορήγηση προϊόντων παράγοντα VIII (FVIII). Τουλάχιστον 1/3 των συγκεκριμένων ασθενών εμφανίζουν αναστολέα τις πρώτες 50 ημέρες έκθεσης (exposure days-EDs) σε FVIII. Προκειμένου να μελετηθεί η νέο-αντιγονικότητα των προϊόντων και να καθορισθούν σύγχρονες θεραπευτικές στρατηγικές, οι ασθενείς με sHemA, κατηγοριοποιούνται σε μη έχοντες προηγουμένως λάβει θεραπεία (previously untreated patients-PUPs) και σε έχοντες λάβει (previously treated patients-PTPs). Οι τελευταίοι ορίζονται ως ασθενείς που έχουν ήδη εκτεθεί σε εγχύσεις παράγοντα VIII πάνω από 150 ημέρες (>150 EDs). Ο συγκεκριμένος αριθμός EDs είχε καθιερωθεί στο παρελθόν (αρχές δεκαετίας '80) όταν η πλειονότητα των ασθενών ελάμβανε θεραπεία κατ' επίκληση (on demand) και, επίσης, δεν διενεργείτο συχνά εργαστηριακός έλεγχος για ανίχνευση αναστολέων. Πρόσφατες μελέτες αναδεικνύουν ότι 50% των PUPs με sHemA που εμφανίζουν αναστολέα, τον αναπτύσσουν μέχρι την 14-15^η ED. Εντούτοις, ο ακριβής αριθμός EDs σε FVIII προκειμένου άτομο με sHemA να θεωρείται ότι μεταπίπτει από PUP σε PTP δεν έχει ακόμη επαρκώς καθορισθεί

ΣΚΟΠΟΣ: Προσδιορισμός του αριθμού των EDs που απαιτούνται ώστε ασθενείς με sHemA να θεωρούνται πλέον PTPs και όχι PUPs

ΑΣΘΕΝΕΙΣ/ΜΕΘΟΔΟΙ: Όλοι οι ασθενείς με sHemA (FVIII<1 u/dl, φ.τ. 50-100 iu/dl), γεννηθέντες από 1/1/2000 έως 31/7/2018, οι οποίοι είχαν εκτεθεί τουλάχιστον σε μία έγχυση παράγοντα VIII (1 ED) μελετήθηκαν προοπτικά μέχρις αναπτύξεως αναστολέα ή μέχρι την τελευταία ED βάσει του πιο πρόσφατου follow up. Ο αριθμός των EDs σε ασθενείς με αναστολέα, ορίστηκε ως η τελευταία ED προ της πρώτης ανίχνευσης αναστολέα (>0.6 Bethesda Units-BU). Ως έχοντες αναστολέα ορίστηκαν όσοι είχαν τουλάχιστον δύο θετικές μετρήσεις σε διάστημα ενός μηνός.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Εξήντα δύο από 66 (94 %) PUPs με sHemA, βρέθηκε να έχουν συμπληρώσει 75 EDs, 25/62 είχαν μέχρι 500 EDs και 33 μέχρι 1000 EDs. Στο σύνολο, 22 παιδιά ανέπτυξαν αναστολέα (33.3%). Όλοι οι αναστολείς αναπτύχθηκαν μέχρι την 50^η ED. Συγκεκριμένα, 4 αναστολείς, 12, 4, 1 και 1 εμφανίστηκαν μεταξύ 1-10, 11-20, 21-30, 31-40 και 41-50 ED, αντιστοίχως). Έκτοτε, μόνο δύο από τα 22 παιδιά (9 %), ευρισκόμενα σε προφύλαξη, επανεμφάνισαν αναστολέα έναντι του FVIII, 23 και 15 μήνες μετά από τη διακοπή επιτυχούς θεραπείας ανοσοανοχής (ITI), την οποία είχαν λάβει για διάστημα 35 και 13 μηνών, αντιστοίχως.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Στη μελέτη μας, όλοι οι αναστολείς αναπτύχθηκαν τις πρώτες 50 ημέρες έκθεσης σε παράγοντα VIII. Συνεπώς, ασθενείς με sHemA θα μπορούσαν να οριστούν ως PTPs πολύ ενωρίτερα από 150 EDs, εφόσον τα ευρήματα επιβεβαιωθούν από πολυκεντρική μελέτη που θα έχει συμπεριλάβει μεγαλύτερο αριθμό ασθενών. Αναθεώρηση του συγκεκριμένου ορισμού θα έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του αριθμού των ασθενών με sHemA που θα έχουν τη δυνατότητα να ωφεληθούν από τις νεότερες θεραπείες, οι οποίες προ το παρόν δεν έχουν ένδειξη για PUPs.

157 ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΚΑΙ MLL ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΑΝΑΔΙΑΤΑΞΗ

Μ. Σερβιτζόγλου¹, Ε. Μάγκου¹, Α. Πουρτσιδής¹, Δ. Δογάνης¹, Κ. Καπετάνιου¹, Μ. Νικήτα¹, Σ. Παπαχρηστίδου¹, Β. Ντούνα², Α. Διβανέ³, Μ. Μπάκα¹

¹Ογκολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο Παιδών «Π. & Α. Κυριακού», Αθήνα, ²Αιματολογικό Εργαστήριο, Νοσοκομείο Παιδών «Π. & Α. Κυριακού», Αθήνα, ³Διαγνωστικό Εργαστήριο "Life Code", Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ: Οι αναδιατάξεις του MLL γονιδίου (11q23) περιγράφονται αρκετά συχνά στην Οξεία Μυελογενή Λευχαιμία (ΟΜΛ) στην παιδική ηλικία και, κατά κανόνα, συνδυάζονται με δυσμενή πρόγνωση. Σκοπός μας ήταν η μελέτη των κλινικών χαρακτηριστικών των παιδιών με ΟΜΛ και MLL αναδιάταξη στη διάγνωση, της ανταπόκρισής τους στη θεραπεία και της συνολικής τους επιβίωσης.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Τα στοιχεία συλλέχθηκαν αναδρομικά από τους φακέλους των 71 ασθενών με ΟΜΛ που αντιμετωπίστηκαν στο Τμήμα μας από το 1996 έως και το 2015. Όλα τα παιδιά θεραπεύτηκαν σύμφωνα με πρωτόκολλα ΒFM.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Δεκατέσσερα παιδιά (6 αγόρια και 8 κορίτσια) είχαν MLL αναδιάταξη στη διάγνωση. Από αυτά, σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά FAB, 1 παιδί είχε M0, 1 M1, 1 M2, 5 M4, 5 M5 και 1 M7. Τέσσερα παιδιά ήταν βρέφη κάτω των 12 μηνών στη διάγνωση ενώ τα υπόλοιπα 10 ήταν μεγαλύτερα του έτους. Στην κυτταρογενετική ανάλυση, 2 ασθενείς είχαν t(1;11)(q21;q23), 1 t(5;11)(q31;q23), 2 είχαν t(6;11)(q27;q23), 3 t(9;11)(q21;q23), 1 t(10;11)(q11.2;q23), 1 t(11;19)(q23;q13) ενώ σε 4 παιδιά η MLL αναδιάταξη ανιχνεύτηκε με FISH αλλά όχι στον καρυότυπο. Τα 3 παιδιά είχαν δευτερογενή ΟΜΛ. Ο διάμεσος αριθμός λευκών των παιδιών αυτών στη διάγνωση ήταν 14950/ml (1600-350.000/ml). Στο τέλος της εφόδου, τα 7 παιδιά είχαν μυελό M1, τα 3 είχαν M2, 3 είχαν M3 ενώ 1 παιδί απεβίωσε πριν την ολοκλήρωση της εφόδου. Τα 7 παιδιά πέτυχαν ύφεση μετά το πρώτο σχήμα, 4 μετά από 2 σχήματα, 1 μετά από 3, 1 δεν πέτυχε ποτέ ύφεση και απεβίωσε μετά από 4 κύκλους χημειοθεραπείας ενώ 1 απεβίωσε κατά την έφοδο. Και τα 3 παιδιά με t(9;11)(q21;q23) και τα 2 με t(6;11)(q27;q23) κατέληξαν. Η συνολική επιβίωση ήταν 50% (7/14) και συγκεκριμένα ήταν 54,5% για τα παιδιά με πρωτοπαθή και 33,3% για αυτά με δευτερογενή ΟΜΛ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η MLL αναδιάταξη είναι συχνή (19,7%) στα παιδιά με ΟΜΛ. Οι ασθενείς με αναδιατάξεις όπως οι t(6;11)(q27;q23) και t(9;11)(q21;q23) έχουν πτωχή πρόγνωση. Επίσης, οι ασθενείς με δευτερογενή ΟΜΛ και MLL αναδιάταξη έχουν πολύ χαμηλότερα ποσοστά συνολικής επιβίωσης σε σχέση με αυτούς με πρωτοπαθή ΟΜΛ.

158 ΑΝΑΠΛΑΣΤΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΣ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΤΜΗΜΑΤΟΣ

Μ. Μπάκα¹, Μ. Νικήτα¹, Α. Πουρτσιδης¹, Μ. Σερβιτζόγλου¹, Δ. Δογάνης¹, Κ. Καπετάνιου¹, Σ. Παπαχρηστίδου¹, Ε. Μάγκου¹, Α. Στράντζια², Ν. Γιαμαρέλου², Ε. Κοσμιδη³

¹Ογκολογικό Τμήμα, ΓΝΠΑ «Π. & Α. Κυριακού», Αθήνα, ²Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, ΓΝΠΑ «Π. & Α. Κυριακού», Αθήνα, ³Ογκολογικό Κέντρο Παιδιών και Εφήβων, Παιδων «ΜΗΤΕΡΑ», Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Το αναπλαστικό λέμφωμα εκ μεγάλων κύτταρων (ALCL) αποτελεί το 10-15% των non Hodgkin λεμφωμάτων (NHL). Σκοπός της μελέτης είναι η καταγραφή των παιδιών με ALCL που νοσηλεύτηκαν στο Ογκολογικό Τμήμα του νοσοκομείου μας από το 1993 έως σήμερα.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Μελετήσαμε αναδρομικά τα χαρακτηριστικά και την έκβαση 19 παιδιών με ALCL από το σύνολο των παιδιών με NHL που νοσηλεύτηκαν στο τμήμα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: 10 κορίτσια και 9 αγόρια ηλικίας 3-14 ετών (διάμεση ηλικία 9) διεγνώσθησαν με ALCL. 3 εξ' αυτών, ηλικίας 9,3, 9,8 και 5,25 ετών είχαν δερματικό ALCL CD⁺30 T τύπου (1/3 ALK⁺). Αντιμετωπίστηκαν με χειρουργική εξαίρεση της μάζας και παραμένουν σε ύφεση 13,3, 13,9 και 12,3 έτη. Από τα υπόλοιπα 16/19 παιδιά, τα 15 είχαν ALCL CD⁺30 T τύπου (7/13 ALK⁺) και το ένα Β Τύπου. Όσον αφορά την κλινική εικόνα τα 7/16 παιδιά είχαν γενικά συμπτώματα, τα 5/16 ανώδυνη περιφερική λεμφαδενοπάθεια, τα 3/16 επώδυνη λεμφαδενοπάθεια με σύστοιχη διήθηση δέρματος και τα 4/16 διεύρυνση μεσοθωρακίου. 3/16 παιδιά χαρακτηρίστηκαν ως χαμηλού κινδύνου και 13/16 ως υψηλού κινδύνου λόγω συμμετοχής του πνεύμονα (8 παιδιά), του δέρματος (5), του μεσοθωρακίου (4), των οστών (2), του μυελού των οστών (2) και του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (1). Όλα αντιμετωπίστηκαν σύμφωνα με τα τρέχοντα πρωτόκολλα. Όσον αφορά την έκβαση, 2 κορίτσια κατέληξαν, το ένα στην έφοδο λόγω λοίμωξης από ψευδομονάδα Maltophilia και το άλλο από πνευμονοπάθεια λόγω τοξικότητας από μπλεομυκίνη μετά το τέλος της χημειοθεραπείας ενώ ήταν σε ύφεση. Επίσης 3/16 παιδιά υποτροπίασαν (2 αγόρια και 1 κορίτσι) 4χρόνια, 8 μήνες και 1 χρόνο από το τέλος της θεραπείας. Τα δύο έλαβαν χημειοθεραπεία 2^{ης} γραμμής και το άλλο υπεβλήθηκε σε αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών και παραμένουν σε 2^η ύφεση 20 μήνες, 19 χρόνια και 9 χρόνια αντίστοιχα. Τέλος 11/16 παιδιά παραμένουν σε 1^η ύφεση 2,25, 2,6, 10,3, 10,5, 13,5, 14, 17,5, 18,25, 20,8, 23,5 και 23,6 έτη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Το ALCL του δέρματος είναι σπάνιο και έχει άριστη πρόγνωση (EFS 100%). Το ALCL είναι πιο συχνό σε παιδιά ηλικίας >9 ετών, σπάνια διηθεί το μυελό των οστών και το Κ. και έχει πολύ καλή πρόγνωση (EFS 68,75%- OFS 87,5%).

159 ΑΤΥΠΑ ΜΗ HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ. Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ

Σ. Παπαχρηστίδου¹, Μ. Σερβιτζόγλου¹, Δ. Δογάνης¹, Κ. Καπετανίου¹, Μ. Νικήτα¹, Ε. Μάγκου¹, Γ. Πανταλός², Α. Μιχαήλ³, Α. Πουρτσιδής¹, Μ. Μπάκα¹

¹Ογκολογικό Τμήμα «Π. & Α. Κυριακού», Αθήνα, ²Β' Χειρουργική Κλινική, ΓΝΠΑ «Π. & Α. Κυριακού», Αθήνα, ³Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, ΓΝΠΑ «Π. & Α. Κυριακού», Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Τα μη - Hodgkin λεμφώματα (NHL) αποτελούν το 7% των κακοηθειών στα παιδιά και εφήβους στον ανεπτυγμένο κόσμο. Είναι υψηλού βαθμού κακοήθειας. Ανοσοφαινοτυπικά κατατάσσονται σε ώριμα-B, Λεμφοβλαστικά, Αναπλαστικά και Διάχυτα εκ μεγάλων κυττάρων. Σε αυτές τις μορφές υπάρχουν ορισμένα άτυπα NHL είτε λόγω ιστολογίας είτε λόγω κλινικής εμφάνισης.

ΣΚΟΠΟΣ της μελέτης είναι να παρουσιάσουμε NHL με σπάνιες και άτυπες κλινικές εκδηλώσεις και ιστολογικές διαγνώσεις στα παιδιά.

ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΣ: Μελετήσαμε τα αρχεία των ασθενών μας από 1/1/2010 μέχρι σήμερα και παρουσιάζουμε 7 ασθενείς με σπάνια εκδήλωση ή ιστολογικό υπότυπο NHL. Ο ασθενής 1 ήταν ένα αγόρι 9 ετών με όγκο στον δεξί όρχι. Μετά την εξαίρεση του η ιστολογική ανέδειξε οζώδες λέμφωμα. Ο ασθενής 2 ήταν ένα αγόρι 10 ετών, με οστικές βλάβες και μακρά θεραπεία ως οστεομυελίτιδα. Η βιοψία ανέδειξε Διάχυτο B-λέμφωμα εκ μεγάλων κυττάρων (DLBCL). Ο ασθενής 3 ήταν ένα 13χρονο αγόρι με μάζα μεσοθωρακίου και περικαρδιακή συλλογή. Διενεργήθηκε περικαρδιοκέντηση και 2 βιοψίες ώστε να τεθεί η διάγνωση του πρωτοπαθούς B- λεμφώματος μεσοθωρακίου (PMBCL). Ο ασθενής 4 ήταν ένα 10χρονο αγόρι με μάζα περί την 4^η κοιλία, η οποία εξαιρέθηκε πλήρως χειρουργικά. Η ιστολογική ανέδειξε πρωτοπαθές λέμφωμα ΚΝΣ (PCNSL). Η ασθενής 5 ήταν ένα 14χρονο κορίτσι με αποφρακτικό ίκτερο. Η αξονική ανέδειξε παθολογικό ιστό που περιέβαλε τον κοινό χοληδόχο πόρο. Μετά από 3 προσπάθειες λήψης βιοψίας δια βελόνης, ετέθη η διάγνωση του DLBCL. Ο ασθενής 6 είναι ένα αγόρι 14 ετών με πολλαπλές μετάχρονες δερματικές οζώδεις αλλοιώσεις. Η ιστολογική ανέδειξε πρωτοπαθές δερματικό λέμφωμα οριακής ζώνης (PCMZL). Ο ασθενής 7 είναι ένα αγόρι 11 ετών με ιστορικό αποχρωματισμένων πλακών στο δέρμα από 8ετίας. Η βιοψία ανέδειξε σπογγοειδή μυκητίαση. Ο έλεγχος σταδιοποίησης δεν ανέδειξε μεταστατική νόσο σε κανέναν ασθενή.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Όλοι – πλην δύο – οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία σύμφωνα με το πρωτόκολλο FAB – LMB 2002. Πλήρης ύφεση μετά την αρχική χημειοθεραπεία παρατηρήθηκε σε τέσσερις από τους ασθενείς μας. Μόνο ένας εξ αυτών – ο ασθενής με το PMLBC – κατέληξε λόγω προόδου νόσου μετά από πολλαπλά σχήματα χημειοθεραπείας και αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών. Ο ασθενής 6 έλαβε θεραπεία με rituximab αλλά εμφάνισε εκ νέου μια μονήρη βλάβη, που αντιμετωπίστηκε χειρουργικά. Ο τελευταίος ασθενής λαμβάνει επί του παρόντος φωτοθεραπεία.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Η εκδήλωση και ο ιστολογικός υπότυπος διαφέρει μεταξύ των ασθενών. Ακόμα και σε χαρακτηριστικές θέσεις, σπάνιοι ιστολογικοί υπότυποι μπορούν να ταυτοποιηθούν. Η καταγραφή και η κοινή προσέγγιση σε Εθνικό και Ευρωπαϊκό επίπεδο θα βοηθήσει στην βέλτιστη αντιμετώπιση αυτών των σπάνιων μορφών.

160 ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΟΞΕΙΑΣ ΜΥΕΛΟΓΕΝΟΥΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

Μ. Νικήτα¹, Μ. Σερβιτζόγλου¹, Α. Πουρτσιδής¹, Δ. Δογάνης¹, Κ. Καπετανίου¹, Σ. Παπαχρηστίδου¹, Ε. Μάγκου¹, Θ. Αναστασίου², Ε. Κοσμίδη³, Μ. Μπάκα¹

¹Ογκολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο Παιδών «Π. & Α. Κυριακού», Αθήνα, ²Αιματολογικό Εργαστήριο, Νοσοκομείο Παιδών «Π. & Α. Κυριακού», Αθήνα, ³Ογκολογική Κλινική, Ιδιωτικό Θεραπευτήριο «Μητέρα»

ΣΚΟΠΟΣ: Αν και η συντριπτική πλειοψηφία των παιδιών με Οξεία Μυελογενή Λευχαιμία (ΟΜΛ) επιτυγχάνει ύφεση, εν τούτοις 30 - 40% αυτών υποτροπιάζει, μειώνοντας το συνολικό ποσοστό επιβίωσης κάτω του 70%. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι ο προσδιορισμός των χαρακτηριστικών και της έκβασης των παιδιών με ΟΜΛ που υποτροπίασαν στο Τμήμα μας.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ: Η συλλογή των στοιχείων έγινε με αναδρομική μελέτη των ιστορικών των παιδιών με ΟΜΛ που νοσηλεύτηκαν στο Τμήμα μας από 01/01/1996 έως 31/12/2015.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στην προαναφερόμενη περίοδο αντιμετώπισθηκαν με τα εκάστοτε BFM πρωτόκολλα 74 παιδιά. Υποτροπίασαν 24/74 παιδιά (32,5%) (10 αγόρια, 14 κορίτσια, μέση ηλικία: 5 10/12 έτη) σε χρόνο 3 – 50 μήνες από τη διάγνωση. Σύμφωνα με την FAB ταξινόμηση, 3 παιδιά είχαν M0, 2 M1, 3 M2, 1 M3, 5 M4, 5 M5 και 5 M7. Όσον αφορά τα χαρακτηριστικά των παιδιών στη διάγνωση, οι διάμεσες τιμές για WBC, Hb και PLT ήταν 27300 /mm³, 8,3 g/dl και 36500/mm³ αντίστοιχα. Έξι παιδιά παρουσίαζαν αρχικά διήθηση στο ΚΝΣ και 1 στους όρχεις. Όσον αφορά τα αρχικά κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά, 6 παιδιά είχαν φυσιολογικό καρυότυπο το 1 με MLL αναδιάταξη, 3 επίσης MLL αναδιάταξη με σύμπλοκο καρυότυπο, 1 διαμετάθεση t(8;21), 1 del5, 2 δακτυλιοειδές χρωμόσωμα 6 και 1 τρισωμία 13. Μετά την αρχική έφεση, 19 παιδιά μπήκαν σε ύφεση ενώ 5 χρειάστηκαν περισσότερα σχήματα. Από το σύνολο των παιδιών, τα 4 χαρακτηρίστηκαν αρχικά χαμηλού και τα 20 υψηλού κινδύνου.

Τα 21 παιδιά υποτροπίασαν στο μυελό, τα 4 σε συνδυασμό και με ΚΝΣ και 3 έκαναν μεμονωμένη υποτροπή ΚΝΣ. Τα 7/24 παιδιά (29%) υποτροπίασαν μετά από αλλογενή μεταμόσχευση (MMO) σε 1^η ύφεση και 17 υποτροπίασαν υπό ή μετά το τέλος της συμβατικής θεραπείας (5-29 και 3-50 μήνες από την διάγνωση, αντίστοιχα).

Μόνο 5 παιδιά (21%) ζούν σε συνεχιζόμενη ύφεση για 23, 45, 57, 145 και 163 μήνες, τα 2 πρώτα σε CR2 μετά από MMO, το 3^ο και το 4^ο σε CR2 μετά από μεμονωμένη υποτροπή ΚΝΣ χωρίς MMO και το 5^ο σε CR3 μετά από αρχική υποτροπή μυελού, MMO, και 2^η συνδυασμένη υποτροπή μυελού και ΚΝΣ και 2^η MMO. Το 1^ο και το 5^ο παιδί είχαν αρχικά χαρακτηριστεί χαμηλού κινδύνου.

Τα άλλα 19 παιδιά κατέληξαν σε 3 έως 53 μήνες από την διάγνωση. Από τα 7/19 που υποτροπίασαν μετά MMO σε 1^η ύφεση, κανένα δεν πέτυχε 2^η ύφεση και όλα κατέληξαν με πρόοδο νόσου, με ή χωρίς λοίμωξη. Από τα υπόλοιπα 12/19 που δεν είχαν υποβληθεί σε MMO σε 1^η ύφεση, 7 πέτυχαν CR2 και υπεβλήθησαν σε MMO, αλλά τα 6/7 κατέληξαν από υποτροπή/πρόοδο νόσου και το 7^ο από επιπλοκές.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η πρόγνωση των παιδιών με OMA που υποτροπιάζουν στο μυελό είναι δυσμενής, ενώ η πρόγνωση αυτών με μεμονωμένη υποτροπή ΚΝΣ είναι καλύτερη. Η επιβίωση ακόμα και μετά από MMO σε δεύτερη ύφεση είναι χαμηλή, καθιστώντας επιτακτική την ανάγκη για νέες θεραπευτικές παρεμβάσεις.

161 ΤΑ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ (MDS) ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ: ΕΜΠΕΙΡΙΑ 3 ΕΤΩΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΣΥΝΕΡΓΑΤΙΚΗ ΟΜΑΔΑ, ΩΣ ΜΕΛΟΣ ΤΗΣ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ EWOG-MDS

Λ. Πετρίκος¹, Κ. Στεφανάκη², Ι. Περιστέρη³, Κ. Τσίτσικας¹, Κ. Μανωλά⁴, Ν. Τουρκαντώνη⁵, Μ. Κούρτη⁶, Χ. Τσίπου⁵, Ε. Δανά⁷, Ε. Ιωαννίδου³, Κ. Αντωνιάδη¹, Ε. Μαρκάκη⁸, Α. Τραγιαννίδης⁹, Μ. Οικονόμου¹⁰, Χ. Κελαϊδή¹, Α. Καττάμης⁵, Δ. Κολιούσκας⁶, Ε. Χατζηπαντελής⁹, Ε. Κοσμίδη⁷, Ε. Στειακάκη⁸, Β. Κίτρα³, Σ. Πολυχρονοπούλου¹

Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας - Ογκολογίας, Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία», Αθήνα, ¹Παθολογοανατομικό Τμήμα, Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία», Αθήνα, ²Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία», Αθήνα, ³Εργαστήριο Υγειοφυσικής, Ραδιοβιολογίας & Κυτταρογενετικής, ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος», Αθήνα, ⁴Πανεπιστημιακή Αιματολογική Ογκολογική Μονάδα Α' Παιδιατρικής Κλινικής ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία», Αθήνα, ⁵Παιδοογκολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Θ. Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη, ⁶Ογκολογική Κλινική Παιδών και Εφήβων, Νοσοκομείο Παιδών «Μητέρα», Αθήνα, ⁷Κλινική Αιματολογίας-Ογκολογίας Παιδών Πανεπιστημίου Κρήτης, ΠαΓΝΗ, Ηράκλειο, ⁸Παιδοογκολογικό Τμήμα Β' Παιδιατρικής Κλινικής Α.Π.Θ., Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη, ⁹Αιματολογικό Τμήμα Α' Παιδιατρικής Κλινικής Α.Π.Θ., Γ.Ν.Θ. Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΣΚΟΠΟΣ: Τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (MDS) στα παιδιά αποτελούν ετερογενή ομάδα κλωνικών αιματολογικών διαταραχών με σαφείς διαφορές από τα MDS των ενηλίκων. Συχνά σχετίζονται με κληρονομούμενα συνδρόμα μυελικής ανεπάρκειας ή γενετικές/φαινοτυπικές διαταραχές-σύνδρομα προδιάθεσης για MDS. Λόγω της σπανιότητας των MDS και για την καλύτερη κατανόηση και θεραπευτική αντιμετώπιση, απαιτείται η συμμετοχή μας σε πανελλήνιες και πανευρωπαϊκές ομάδες μελέτης. Παρουσιάζεται η εμπειρία 3 ετών καταγραφής, μελέτης και αντιμετώπισης ασθενών με MDS στα πλαίσια της πανελληνιας συνεργατικής ομάδας MDS – επίσημου μέλους της αντίστοιχης ευρωπαϊκής ομάδας EWOG-MDS.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ: Μελετήθηκαν και αντιμετωπίστηκαν, 15 ασθενείς με MDS από 6 παιδιατρικά αιματολογικά/ογκολογικά τμήματα και 1 μονάδα μεταμόσχευσης μυελού των οστών. Οι ασθενείς διαγνώστηκαν και καταγράφηκαν στην EWOG-MDS μελέτη (περίοδος: 10/2015-8/2018). Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε εκτεταμένο διαγνωστικό (κλινικοεργαστηριακό, μορφολογικό, παθολογοανατομικό, κυτταρογενετικό και μοριακό) έλεγχο.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Οι 15 ασθενείς (διάμεση ηλικία 7 έτη, 8/15 αγόρια), κατατάχθηκαν σύμφωνα με διεθνή κριτήρια σε: α) 11/15 MDS του τύπου της ανθεκτική κυτταροπενίας της παιδικής ηλικίας (MDS-RCC), ο 1/11 με δευτεροπαθές MDS-RCC και β) 4/15 MDS με περίσσεια βλαστών (MDS-EB). Στη διάγνωση: μέση τιμή WBC 4895/μl (διάμεση τιμή 3550/μl), μέση τιμή Hb 9,34 gr/dl (διάμεση τιμή Hb 9,2gr/dl) και μέση τιμή PLTs 58733/μL (διάμεση τιμή PLTs 57000/μL). Στο μυελόγραμμα διάγνωσης δυσπλασία μιας/δύο/τριών αιμοποιητικών σειρών παρουσίαζαν αντίστοιχα 2/4/9 ασθενείς. Μέση τιμή βλαστών στο μυελόγραμμα 3,9% (εύρος 0-19%), και στο αίμα 1,5% (εύρος 0-10%). Σαφή δυσμορφικά στοιχεία παρουσίαζαν 4 ασθενείς. Κυτταρογενετικός έλεγχος: μονοσωμία-7 σε 3/15 ασθενείς (20%, όλοι MDS-RCC) και τρισωμία-8 σε 2/15. Μεταλλάξεις-GATA2 ανευρέθηκαν σε έναν ασθενή. Τελευταία διερευνάται ο προγνωστικός ρόλος των μεταλλάξεων στα γονίδια SAMD9/SAMD9L στους ασθενείς με MDS και μονοσωμία 7· για τον λόγο αυτό οι τρεις ασθενείς με μονοσωμία-7 ελέγχθηκαν για μεταλλάξεις στα γονίδια SAMD9/SAMD9L και ήταν όλοι θετικοί για μεταλλάξεις. 7/15 ασθενείς παραμένουν σε τακτική παρακολούθηση (1/7 με μονοσωμία-7) και 8/15 οδηγήθηκαν σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (MAAK) λόγω MDS-EB (4 ασθενείς), μονοσωμίας-7 (2 ασθενείς με MDS-RCC) ή αύξησης των αναγκών μεταγγίσεων (2 ασθενείς με MDS-RCC). Ο μέσος χρόνος μεταμόσχευσης από τη διάγνωση ήταν 5,6 μήνες. Όλοι οι ασθενείς είναι εν ζωή. Από τους 8 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση 6 είναι σε ύφεση, 1 βρίσκεται σε διαδικασία MAAK και 1 παρουσίασε υποτροπή 4-μήνες μετά MAAK (με 16% βλάστες στον μυελό των οστών, νέες κυτταρογενετικές ανωμαλίες και στη συνέχεια εκτροπή σε OML οπότε έλαβε θεραπεία διάσωσης συμπεριλαμβανομένου αντι-CD33 μονοκλωνικό αντίσωμα και οδηγήθηκε σε 2^η MAAK).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα MDS στα παιδιά είναι σπάνια, με δυσκολίες διάγνωσης και αντιμετώπισης ενώ τα κλινικοεργαστηριακά και μοριακά χαρακτηριστικά διαφέρουν σε σχέση με αυτά των ενηλίκων. Η συμμετοχή σε πανελλήνιες συνεργατικές και επιστημονικά εδραιωμένες πανευρωπαϊκές ομάδες (EWOG-MDS/JMML) κρίνεται αναγκαία προκειμένου: α) να κατανοηθεί σε βάθος η παθοφυσιολογία, β) να αποσαφηνισθεί βάσει μοριακών, γενετικών και κλινικών κριτηρίων ποιοι ασθενείς ευνοούνται της MAAK και ποιοι όχι, και γ) να διερευνηθεί η βέλτιστη μεταμοσχευτική προσέγγιση.

162 ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ: ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΤΜΗΜΑΤΟΣ

Κ. Καπετάνιου¹, Μ. Σερβιτζόγλου¹, Α. Πουρτσιδης¹, Δ. Δογάνης¹, Μ. Νικήτα¹, Σ. Παπαχρηστίδου¹, Ε. Μάγκου¹, Α. Μιχαήλ-Στράντζια², Ν. Γιαμαρέλου², Μ. Μπάκα¹

¹Ογκολογικό Τμήμα Νοσοκομείου Παιδών «Π. & Α. Κυριακού», Αθήνα, ²Παθολογοανατομικό τμήμα Νοσοκομείου Παιδών «Π. & Α. Κυριακού», Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ: Σκοπός είναι να μελετήσουμε αναδρομικά τα κλινικά χαρακτηριστικά, τη θεραπευτική αντιμετώπιση και την τελική έκβαση παιδιών με πρωτοπαθή δερματικά λεμφώματα (ΠΔΛ) που αντιμετωπίστηκαν στο Τμήμα μας. Τα ΠΔΛ ανήκουν στην ευρύτερη κατηγορία των μη Hodgkin λεμφωμάτων (NHL). Ανοσοφαινοτυπικά, συνήθως είναι ώριμα Τ-λεμφώματα ή ώριμα Β-λεμφώματα και είναι σπάνια στα παιδιά.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ: Μελετήσαμε αναδρομικά τα ιστορικά των ασθενών με ΠΔΛ που νοσηλεύθηκαν στο Τμήμα μας κατά το χρονικό διάστημα 1987-2018.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Διαπιστώσαμε ότι τη χρονική αυτή περίοδο νοσηλεύθηκαν και αντιμετωπίστηκαν στο Τμήμα μας 6 παιδιά (4 αγόρια). Η μέση ηλικία διάγνωσης ήταν 9^{3/12} έτη (5^{6/12}-15^{8/12} έτη). Οι 4 εκ των ασθενών κλινικά παρουσιάστηκαν με μονήρη ελκωτική βλάβη που επέμενε και δεν επουλωνόταν, ενώ 2 παρουσίασαν πολλαπλές βλάβες. Η αρχική εντόπιση ήταν σε 1 ασθενή στην πρόσθια επιφάνεια του θώρακος με συνοδό λεμφαδενοπάθεια, σε 2 ασθενείς στο τριχωτό της κεφαλής και σε 1 ασθενή στο κάτω τριτημόριο του αριστερού μηρού. Ένας ασθενής παρουσίαζε πολλαπλές βλατιδώδεις βλάβες στο

πρόσωπο και στο δέρμα του δελτοειδούς μυός, ενώ τέλος ένας ασθενής πολλαπλές υπομελανωτικές κηλιδώδεις βλάβες σε όλο το σώμα σταδιακά αυξανόμενες σε αριθμό και έκταση. Ιστολογικά, τα τέσσερα παιδιά είχαν Αναπλαστικό Λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα (ALCL) CD+30 T τύπου, εκ των οποίων τα 3 παιδιά ήταν ALK(-). Ένας ασθενής είχε Β-λέμφωμα οριακής ζώνης, ενώ ένας είχε υπομελανωτική μορφή σπογγοειδούς μυκητίασης. Ο ασθενής με τη συνοδό λεμφαδενοπάθεια αντιμετωπίστηκε με συστηματική χημειοθεραπεία για Τ-λεμφώματα και είναι σε συνεχιζόμενη ύφεση για 30 χρόνια. Από τους υπόλοιπους 5, οι 3 αντιμετωπίστηκαν με χειρουργική εξαίρεση της ελκωτικής βλάβης και παραμένουν σε ύφεση 14,2 έτη, 12,2 έτη και 13,5 έτη αντίστοιχα. Ένας ασθενής αρχικά αντιμετωπίστηκε με χειρουργική εξαίρεση της βλατιδώδους βλάβης, λόγω όμως, παρουσίας και άλλων βλαβών και παρά τη χειρουργική εξαίρεση και δεύτερης βλάβης, αντιμετωπίστηκε με χορήγηση Rituximab - anti CD20. Ο ασθενής δύο μήνες μετά το τέλος του Rituximab παρουσίασε και νέα δερματική μονήρη βλάβη η οποία αφαιρέθηκε. Βρίσκεται υπό παρακολούθηση. Στον ασθενή με σπογγοειδή μυκητίαση προτάθηκε συνδυασμός φωτοθεραπείας με ψωραλένιο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα δερματικά λεμφώματα παρά το ότι είναι σπάνια στα παιδιά αποτελούν πρόκληση για τους θεράποντες. Στα ALCL του δέρματος, η πρόγνωση είναι άριστη με χειρουργική εξαίρεση μόνο, ενώ για τα δερματικά Β-λεμφώματα οριακής ζώνης και για τη σπογγοειδή μυκητίαση ορισμένες φορές απαιτούνται επιπρόσθετες θεραπευτικές παρεμβάσεις.

163 ΙΣΤΙΟΚΥΤΤΩΣΗ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ: ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Μ. Σερβιτζόγλου¹, Α. Πουρσιδης¹, Κ. Καπετάνιου¹, Μ. Νικήτα¹, Σ. Παπαχρηστίδου¹, Ε. Μάγκου¹, Δ. Δογάνης¹, Α. Μιχαήλ², Χ. Ζαμπακίδης³, Ε. Κοσμιδή⁴, Μ. Μπάκα¹

¹Ογκολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο Παιδών «Π. & Α. Κυριακού», Αθήνα, ²Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Νοσοκομείο Παιδών «Π. & Α. Κυριακού», Αθήνα, ³Α' Ορθοπαιδική Κλινική, Νοσοκομείο Παιδών «Π. & Α. Κυριακού», Αθήνα, ⁴Ογκολογική Κλινική, Ιδιωτικό Θεραπευτήριο «Μητέρα»

ΣΚΟΠΟΣ: Η ιστοκύττωση από κύτταρα Langerhans (LCH) αντιπροσωπεύει μια κλωνική διαταραχή με ευρύ κλινικό φάσμα. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η ανάλυση των κλινικών χαρακτηριστικών και της πρόγνωσης των παιδιών με LCH που νοσηλεύτηκαν στο Τμήμα μας σε μία περίοδο 8 ετών και αντιμετωπίστηκαν με τα πρωτόκολλα LCH III και LCH IV.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ: Τα δεδομένα συλλέχθηκαν αναδρομικά από τους φακέλους των 23 παιδιών που νοσηλεύτηκαν στο Τμήμα μας κατά το χρονικό διάστημα 2010 – 2017. Περιγράφονται τα κλινικά χαρακτηριστικά, τα εργαστηριακά ευρήματα, η θεραπευτική αντιμετώπιση και η τελική έκβαση των παιδιών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Μελετήθηκαν 23 παιδιά, 15 αγόρια και 8 κορίτσια, με διάμεση ηλικία διάγνωσης 6,2 έτη (0,9 – 13,9). Η νόσος αφορούσε ένα σύστημα (SS-LCH) και συγκεκριμένα οστά, σε 19 περιπτώσεις, εκ των οποίων 8 με μονήρη και 11 με πολλαπλές εστίες. Τα 4/23 παιδιά είχαν πολυσυστηματική νόσο (MS-LCH), 2 οστά / δέρμα, 1 οστά / πνεύμονες και 1 ιδιαίτερα επιθετική νόσο με διηθήσεις σε οστά / δέρμα / μυελό των οστών / ήπαρ / σπλήνα / λεμφαδένες / πνεύμονες. Τα παιδιά με MS-LCH ήταν μικρότερης ηλικίας σε σύγκριση με τα SS-LCH. Η πιο συνήθης εντόπιση ήταν στα οστά, 11 στο κρανίο, 4 στο μηριαίο, 3 στα λαγόνια και 2 σε σπονδύλους. Το συχνότερο σύμπτωμα ήταν ο πόνος (15 παιδιά), ενώ λιγότερο συχνά ήταν οφθαλμικές διαταραχές, εμπύρετο και σημηγατοροϊκή δερματίτιδα. Κεντρικό άπιοιο διαβήτη εμφάνισαν 3 παιδιά. Στη διάγνωση, οι διάμεσες τιμές Hb, λευκών αιμοσφαιρίων, αιμοπεταλίων, αλβουμίνης και ειδικού βάρους ούρων ήταν 12,3 gr/dl (6,9 – 14,1), 8600 / ml (510 – 9100), 347500/ml (156000 – 630000), 4,4 mgr/dl (2,6 -5) 1020 (1003 – 1030) αντίστοιχα. Χημειοθεραπεία έλαβαν 15 παιδιά, 8 σύμφωνα με το LCH III και 7 σύμφωνα με το LCH IV πρωτόκολλο. Οκτώ παιδιά δεν έλαβαν καμία θεραπεία λόγω μονήρους οστικής εντόπισης. Υποτροπή ή/και επανενεργοποίηση της νόσου παρουσίασαν 4 παιδιά, τα 3 εντός θεραπείας. Όλα τα παιδιά είναι εν ζωή, 4 συνεχίζουν θεραπεία.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Γενικά, η LCH έχει πολύ καλή πρόγνωση και είναι ιάσιμος νόσος με συστηματική ή τοπική θεραπεία αλλά 20% των ασθενών έχουν ανθεκτική νόσο ή υποτροπιάζουν. Η βέλτιστη θεραπεία αυτών των περιπτώσεων ακόμη είναι υπό διερεύνηση.

164 ΠΡΟΒΟΛΗ ΟΞΕΙΑΣ ΜΥΕΛΟΓΕΝΟΥΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ ΜΕ ΕΞΩΜΥΕΛΙΚΗ ΕΝΤΟΠΙΣΗ

Μ. Σερβιτζόγλου¹, Κ. Καπετάνιου¹, Α. Πουρτσιδης¹, Δ. Δογάνης¹, Μ. Νικήτα¹, Σ. Παπαχρηστίδου¹, Ε. Μάγκου¹, Β. Ντούνα², Μ. Μπάκα¹

¹Ογκολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο Παιδων «Π. & Α. Κυριακού», Αθήνα, ²Αιματολογικό Εργαστήριο, Νοσοκομείο Παιδων «Π. & Α. Κυριακού», Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ: Τα μυελοειδή σαρκώματα ή χλωρώματα είναι εξωμυελικές εντοπίσεις, με παραμηνιγική συνήθως εντόπιση, σε ασθενείς με Οξεία Μυελογενή Λευχαιμία (ΟΜΛ). Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανάλυση των χαρακτηριστικών και της έκβασης των παιδιών με ΟΜΛ που προβάλλουν με χλώρωμα στη διάγνωση και διήθηση μυελού χαμηλότερη από 25%.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Μελετήσαμε αναδρομικά τους φακέλους 71 παιδιών με ΟΜΛ που αντιμετωπίστηκαν στο Τμήμα μας από το 1996 έως και το 2015 και θεραπεύτηκαν σύμφωνα με πρωτόκολλα BFM.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Τέσσερα παιδιά (1 αγόρι και 3 κορίτσια) διαγνώστηκαν με χλώρωμα με διήθηση μυελού <25%. Η διάμεση ηλικία διάγνωσης ήταν τα 3,9 έτη. Σε όλα τα παιδιά το χλώρωμα είχε παραμηνιγική εντόπιση. Στο 1^ο παιδί εντοπιζόταν στη βάση του κρανίου και το προέχον σύμπτωμα ήταν το ραιβόκρανο. Στο 2^ο παιδί εντοπιζόταν στους παραρρίνιους κόλπους και προσήλθε με διόγκωση της περιοχής του δεξιού ζυγωματικού. Στο 3^ο παιδί εντοπιζόταν στο μέσο ους και στις μαστοειδείς και το κύριο σύμπτωμά του ήταν η ωτόρροια. Το 4^ο παιδί είχε χλώρωμα στην ίριδα με συνοδό διήθηση στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και παρουσιάσθηκε με υπόπυο και πυρετό. Στην κυτταρογενετική ανάλυση, 1 παιδί είχε υπερδιπλοειδισμό με 48XX (+3) (+6), 1 εμφάνιζε del7, και 2 παιδιά δεν παρουσίαζαν καμία κυτταρογενετική ανωμαλία.

Από τη γενική αίματος στη διάγνωση δεν υπήρχαν ιδιαίτερα παθολογικά ευρήματα. Όλα τα παιδιά αντιμετωπίστηκαν με πρωτόκολλο BFM. Τα 3 εξ'αυτών εκτός από την προφυλακτική ακτινοβολία του ΚΝΣ έλαβαν επιπλέον ακτινοβολία στην περιοχή του χλωρώματος. Το ένα παιδί που δεν έλαβε αρχικά ακτινοβολία, υποτροπίασε 20 μήνες μετά το τέλος της αρχικής θεραπείας στο ΚΝΣ και παρουσίασε κλινικά εικόνα ιριδοκυκλίτιδας και σχεδόν πλήρη τύφλωση άμφω (οπτική οξύτητα <1/20). Μετά από ακτινοβολία και χημειοθεραπεία με κατεύθυνση στο ΚΝΣ, παραμένει σε συνεχιζόμενη 2^η ύφεση για 10 χρόνια. Τα 3 παιδιά είναι σε συνεχιζόμενη 1^η ύφεση μετά από συμβατική μόνο θεραπεία για 4, 5 και 10 χρόνια αντίστοιχα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Ποσοστό περίπου 5% των παιδιών με ΟΜΛ μπορούν να προβάλλουν με σχεδόν αποκλειστική εξωμυελική νόσο (χλώρωμα) και χαμηλή διήθηση μυελού. Η εξωμυελική ΟΜΛ χρειάζεται να τίθεται στη διαφοροδιάγνωση σε παιδιά με παραμηνιγική νόσο, κλασικά στον οφθαλμό ή το ΚΝΣ, και ανάλογη συμπτωματολογία. Η πρόγνωσή τους, μετά αντιμετώπιση με συμβατική θεραπεία για ΟΜΛ, είναι εξαιρετική. Η τοπική ακτινοβολία φαίνεται να είναι απαραίτητη για την επίτευξη μακροχρόνιας ύφεσης και ίασης.

165 ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΤΟΥ ΕΝΖΥΜΟΥ G-6-PD ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΤΟΥ ΝΟΜΟΥ ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ ΤΗΝ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑ ΠΕΝΤΑΕΤΙΑ

Μ. Μαίση¹, Ε. Ηλιάκη¹, Γ. Τσιούλος², Γ. Γουρνιαζάκη¹, Ε. Μαίση, Α. Κοζύρη¹, Ε. Καλοκύρη¹

¹Αιματολογικό Εργαστήριο «Βενιζελείου» Νοσοκομείου Ηρακλείου, ²Ακτινολογικό Εργαστήριο «Βενιζελείου» Νοσοκομείου Ηρακλείου

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η έλλειψη του ενζύμου G-6-PD είναι μία συγγενής, φυλοσύνδετη διαταραχή των ερυθρών που προκαλεί νεογνική υπερχολερυθριναιμία και χρόνια αιμολυτική αναιμία. Πρόκειται για την πιο συχνή ενζυμική ανεπάρκεια η οποία προσβάλλει 400 εκατ. άτομα παγκοσμίως με συχνότερη εμφάνιση στη Μεσόγειο, την Αφρική και την Ασία. Αν και τα περισσότερα άτομα είναι ασυμπτωματικά, η έκθεση σε οξειδωτικούς παράγοντες όπως ναφθαλίνη, φάρμακα, τροφές και λοιμώξεις μπορεί να προκαλέσει αιμολυτική κρίση. Η Κρήτη, σύμφωνα με στοιχεία από μελέτες, θεωρείται μια από τις περιοχές με υψηλή συχνότητα ανεπάρκειας του ενζύμου.

ΣΚΟΠΟΣ: Η καταγραφή ανεπάρκειας του ενζύμου G-6-PD και ο ποσοτικός προσδιορισμός του σε παιδιά ηλικίας έως 16 ετών που ελέγχθησαν στο νοσοκομείο μας την πενταετία 2013 έως 2017.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ: Μετρήθηκε η δραστηριότητα του ενζύμου G-6-PD με ποσοτικό έλεγχο σε 179 παιδιά εκ των οποίων 100 αγόρια και 79 κορίτσια. Ελήφθησαν δείγματα ολικού αίματος με αντιπηκτικό EDTA τα οποία ελέγχθηκαν με αντιδραστήρια της εταιρίας DIALAB. Η μέθοδος βασίζεται στην οξειδωση του γλυκοζο-6-φωσφορικού(G-6P) σε 6-φωσφογλυκονικό οξύ και την αναγωγή του αδενινονουκλεοτιδίου NADP σε NADPH₂ παρουσία του ενζύμου G-6-PD σύμφωνα με την αντίδραση $G-6P+NADP \rightarrow 6-PG+NADPH_2$. Ο βαθμός σχηματισμού του NADPH₂ είναι ανάλογος της δραστηριότητας του ενζύμου και μετρείται φασματοφωτομετρικά με τιμές αναφοράς για επάρκεια 6,6-17,2 U/gHb, μερική έλλειψη 2,5-6,5 U/gHb και ολική έλλειψη <2,5 U/gHb.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από τα 179 παιδιά που εξετάστηκαν, 165 παιδιά (92,17%) βρέθηκαν με φυσιολογική δραστηριότητα του ενζύμου, 4 παιδιά (2,23%) με μερική έλλειψη ενζύμου και 10 παιδιά (5,58%) με ολική έλλειψη ενζύμου. Συνολικά ανεπάρκεια διαπιστώθηκε σε 14 παιδιά (7,82%) εκ των οποίων 9 αγόρια (64,28%) και 5 κορίτσια (35,72%).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Κατά τη διάρκεια της τελευταίας πενταετίας, το ποσοστό ανεπάρκειας του ενζύμου G-6-PD στον παιδικό πληθυσμό που ελέγχθηκε στο νοσοκομείο μας ήταν 7,82%, ελαφρώς μεγαλύτερο από αυτό έρευνας του 2000 όπου στην Κρήτη το ποσοστό ανεπάρκειας του ενζύμου ήταν 5,38%. Επίσης επιβεβαιώθηκε η αυξημένη συχνότητα έλλειψης στα αγόρια (64,28%) σε σχέση με τα κορίτσια (35,72%) λόγω της φυλοσύνδετης κληρονομικότητας. Η υψηλή συχνότητα έλλειψης του ενζύμου στην περιοχή μας καθιστά απαραίτητο τον έλεγχο στη νεογνική ηλικία.

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΠΡΟΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ

166 ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΟΞΕΙΑΣ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ

Μ. Μπάκα-Καγιά¹, Σ. Παπαχρηστίδου¹, Δ. Δογάνης¹, Α. Πουρτσιδής¹, Μ. Σερβιτζόγλου¹, Κ. Καπετάνιου¹, Μ. Νικήτα¹, Ε. Μάγκου¹, Ε. Βασιλάτου-Κοσμίδη²

¹Ογκολογικό Τμήμα ΓΝΠΑ «Π. & Α. Κυριακού», Αθήνα, ²Ογκολογικό Κέντρο Παιδιών και Εφήβων, Παίδων ΜΗΤΕΡΑ, Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η υπερασβεστιαίμια παρατηρείται σπάνια στη διάγνωση οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (ΟΛΛ) και απαιτούνται επιπρόσθετα μέτρα για την αντιμετώπιση της.

ΣΚΟΠΟΣ: Η μελέτη της επίπτωσης της υπερασβεστιαίμιας στη διάγνωση παιδιών με ΟΛΛ, τα χαρακτηριστικά τους, η αντιμετώπιση και η τελική έκβαση τους.

Υλικό: Ανασκοπήθηκαν ιστορικά 483 παιδιών που διαγνώστηκαν με ΟΛΛ στο τμήμα την περίοδο 1992-2016. Τρία παιδιά εμφάνισαν υπερασβεστιαίμια στη διάγνωση (0,62%).

ΜΕΘΟΔΟΣ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Πρόκειται για δύο αγόρια και ένα κορίτσι ηλικίας 12, 12 και 3 ετών αντίστοιχα. Δύο εξ αυτών διαγνώστηκαν με ΟΛΛ Β-προέλευσης ενώ το τρίτο παιδί διαγνώστηκε με ΟΛΛ Τ-προέλευσης. Δυο παιδιά ήταν συμπτωματικά, με εμφάνιση χλωρότητας βάδισης και πολλαπλών οστικών αλλοιώσεων. Ένα εξ αυτών εμφάνισε επίσης εμέτους. Το τρίτο παιδί παρέμεινε ασυμπτωματικό. Η μέγιστη τιμή ασβεστίου κυμάνθηκε από 14-14,7mg/dl. Δύο παιδιά εμφάνισαν χαμηλή παραθορμόνη ορού. Όλα τα παιδιά έλαβαν θεραπεία με πρωτόκολλο με βάση το BFM, τα δύο στην ομάδα ενδιαμέσου κινδύνου και το ένα σε ομάδα υψηλού κινδύνου. Η υπερασβεστιαίμια αντιμετωπίστηκε με ενυδάτωση με φυσιολογικό ορό και χορήγηση φουροσεμίδης σε όλα τα παιδιά, ενώ στο ένα παιδί κρίθηκε απαραίτητη η χορήγηση ζολενδρονικού οξέως. Παρατηρήθηκε βελτίωση της υπερασβεστιαίμιας των τριών παιδιών εντός 2 ημερών. Το πρώτο παιδί υποτροπίασε υπό θεραπεία 16 μήνες μετά, χωρίς υπερασβεστιαίμια στην υποτροπή και κατέληξε λόγω προόδου νόσου. Το δεύτερο παιδί ολοκλήρωσε τη θεραπεία και παραμένει σε ύφεση. Το τρίτο παιδί έλαβε θεραπεία και μεταμόσχευση μυελού των οστών και βρίσκεται σε ύφεση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η έγκαιρη παρέμβαση στα παιδιά με υπερασβεστιαίμια στη διάγνωση της ΟΛΛ οδήγησε σε πλήρη αποκατάσταση της. Δεν φαίνεται να συνδέεται με την τελική πρόγνωση τους.

167 ΕΠΙΤΥΧΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΟΞΕΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΥΨΗΛΗΣ ΔΟΣΗΣ ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΤΥΧΗΣ ΕΠΑΝΑΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΕ ΕΦΗΒΗ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ (ΟΛΛ)

Α. Γιαννακοπούλου¹, Χ. Δημοσθένους¹, Η. Τάσση¹, Α. Κωνσταντίνου¹, Χ. Λαλαγιάννη¹, Α. Συρίγου¹, Κ. Τασιοπούλου², Ρ. Σαλούμ¹, Α. Αναγνωστόπουλος¹, Μ. Παπαθανασίου¹

¹Αιματολογική Κλινική-ΜΜΜΟ, Γ.Ν. «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη, ²Νεφρολογική Κλινική, Γ.Ν. «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

Η μεθοτρεξάτη (MTX) αποτελεί ένα από τα βασικά φάρμακα για την αντιμετώπιση της ΟΛΛ στα εντατικοποιημένα θεραπευτικά πρωτόκολλα των παιδιών και εφήβων. Η χορήγησή της σε υψηλές δόσεις (>500mg/m²) είναι γενικά ασφαλής, με σπάνιες τις σοβαρές παρενέργειες επικίνδυνες για τη ζωή των ασθενών. Οι παρενέργειες αφορούν νεφροτοξικότητα, ηπατοτοξικότητα, ουδετεροπενία, διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος, βλεννογονίτιδα και σπάνια νευροτοξικότητα. Η οξεία νεφρική βλάβη (ΟΝΑ) αποτελεί επείγουσα κατάσταση που οδηγεί σε βραδεία κάθαρση και παρατεταμένη παραμονή του φαρμάκου στον ασθενή. Ως προδιαθεσικοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, η ηλικία, η συγχρήγηση άλλων φαρμάκων, ο BMI και διάφοροι πολυμορφισμοί νουκλεοτιδίων. Η ασφαλής χορήγηση του φαρμάκου προϋποθέτει προετοιμασία του ασθενούς (εντατική ενυδάτωση, αλκαλοποίηση των ούρων και χορήγηση φολινικού οξέος). Η ΟΝΑ που δεν αποκαθίσταται με τους παραπάνω χειρισμούς καθιστά την κατάσταση επείγουσα και την ανάγκη αντιμετώπισης επιτακτική. Αναφέρουμε την περίπτωση γυναίκας ασθενούς 18 ετών που διαγνώστηκε με Β-ALL με iAMP21 (κατά WHO) και BCR-abl(-), τον 9^ο του 2017. Η ασθενής έπασχε από παθολογική παχυσαρκία με BSA:2,5m², ιστορικό μεταβολικού συνδρόμου, υποθυρεοειδισμού και πνευμονικής εμβολής σε ηλικία 16 ετών λαμβάνοντας αντισυλληπτικά δισκία για σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Υποβλήθηκε

σε θεραπεία σύμφωνα με το πρωτόκολλο BFM-95 παρουσιάζοντας ως επιπλοκές παγκρεατίτιδα από σοβαρή υπερλιπιδαιμία και ηπατοτοξικότητα, κατά τη χορήγηση της ασπαραγινάσης, που οδήγησαν σε οριστική διακοπή του φαρμάκου. Η νεφρική λειτουργία της ασθενούς ήταν φυσιολογική και δεν είχε επηρεαστεί στο παρελθόν από τη θεραπεία. Έλαβε για πρώτη φορά MTX σε δόση 5g/m², (συνολικά 10g σύμφωνα με την ιδανική επιφάνεια σώματος), σε 24ωρη χορήγηση στα πλαίσια του πρωτοκόλλου εδραίωσης του BFM, μετά την απαιτούμενη προετοιμασία. Τα επίπεδα MTX μετά το τέλος της 24ωρης έγχυσης ήταν 225,8 μmol/L με GFR > 90. Η ασθενής έγινε ολιγουρική το 2^ο εικοσιτετράωρο. Η CT κοιλίας αποκάλυψε οίδημα νεφρών και περινεφρικού χώρου. Σε μετρήσεις των επιπέδων MTX στις 36, 42 και 48 ώρες οι τιμές ήταν 158, 215, και 203 μmol/L αντίστοιχα. Η διάσωση με Leucovorin κλιμακώθηκε σύμφωνα με τις υποδείξεις του πρωτοκόλλου με χορήγηση 200mg/3h. Δεν υπήρξε διαθέσιμη καρβοξυτεπτιδάση στον απαιτούμενο χρόνο. Παρά την εντατικοποίηση της διάσωσης η ασθενής παρέμεινε ολιγοανουρική με τιμή κρεατινίνης 7.65 mg/dl κατά το 4^ο εικοσιτετράωρο παρουσιάζοντας συνοδές επιπλοκές από το γαστρεντερικό σύστημα (έμετοι, διάρροιες, παραλυτικός ειλεός) ολοσωματικό εξάνθημα, φλυκταίνωση πελμάτων, διαβρώσεις βλεννογόνων, λευκοπενία και ήπια θρομβοπενία. Υποβλήθηκε σε συνεδρίες αιμοκάθαρσης επί 4 ημέρες και βαθμιαία βελτιώθηκε η νεφρική της λειτουργία, η οποία αποκαταστάθηκε σε φυσιολογικές τιμές 14 μέρες μετά την έγχυση της MTX. Στη συνέχεια, και στα πλαίσια συνδυασμένης χημειοθεραπείας (blocks), η ασθενής έλαβε κλιμακούμενη δόση MTX 0.5gr/m², 1.5gr/m², και 2.5gr/m².

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ οι υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης μπορούν να χορηγηθούν με ασφάλεια στους περισσότερους ασθενείς με ΟΛΛ και φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ορισμένοι όμως είναι ευάλωτοι σε παρενέργειες. Είναι πολύ σημαντική η επαγρύπνηση για έγκαιρη αναγνώριση των κλινικών και εργαστηριακών τοξικοτήτων χωρίς ωστόσο να αποκλείεται η επαναχορήγηση του φαρμάκου.

168 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΗ ΣΤΑ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

Σ. Τσελεγκίδου, Μ. Ανδρέου

Αιματολογική Κλινική Γ.Ν. Παπανικολάου

ΣΚΟΠΟΣ: Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση του ρόλου του νοσηλευτή στα Πρωτοπαθή Δερματικά Λεμφώματα, τόσο ως μέρος μιας πολυεπιστημονικής ομάδας, όσο και ως αυτόνομου επιστήμονα υγείας στο κομμάτι της διάγνωσης, της θεραπείας, των επιπλοκών και της στήριξης των ασθενών σε όλη τη διάρκεια της νόσου.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Για να διευκρινιστεί η συμβολή του νοσηλευτή στα Πρωτοπαθή Δερματικά Λεμφώματα αναζητήθηκαν μελέτες και ανασκοπήσεις στην ιατρική ηλεκτρονική βάση δεδομένων pubmed, αλλά και μέσω του google scholar γενικότερα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Αρχικά γίνεται μια σύντομη αναφορά στην ταξινόμηση της νόσου και στα συμπτώματά της, με σκοπό να γίνει κατανοητή η πολυπλοκότητα στην αντιμετώπιση των Δερματικών Λεμφωμάτων. Κατόπιν, αναδεικνύεται ο ρόλος που θα μπορούσε να έχει ο νοσηλευτής ως μέλος της θεραπευτικής ομάδας, τονίζοντας την ιδιότητα του nurse navigator, όπως αυτή συναντάται στη διεθνή βιβλιογραφία. Ακολουθεί μια αναφορά στις τοπικές και συστηματικές θεραπείες, δίνοντας έμφαση στις γνώσεις που θα έπρεπε να έχει ένας νοσηλευτής για να τις εφαρμόσει. Τέλος εντοπίζονται και κατηγοριοποιούνται τα δυνητικά προβλήματα στη νοσηλεία αυτών των ασθενών, τίθενται οι αντίστοιχοι στόχοι και προτείνονται οι νοσηλευτικές παρεμβάσεις και λύσεις.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα Πρωτοπαθή Δερματικά Λεμφώματα είναι μια ομάδα νοσημάτων με ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων που οδηγούν σε ανάλογες δυσκολίες κατά την αντιμετώπισή τους. Σημαντική είναι η συνδρομή του νοσηλευτή τόσο στον αρχικό εντοπισμό της νόσου, όσο και στην εξέλιξη και στη θεραπεία της. Ακόμη περισσότερο ο νοσηλευτής μπορεί να συμβάλει στην επίλυση πολλών προβλημάτων που αφορούν στην κατανόηση των συμπτωμάτων και της πορείας και να αποτελέσει στήριγμα για τον ασθενή και τους φροντιστές του. Παράλληλα αναδεικνύεται ως ένας χρήσιμος καθοδηγητής μέσα σε ένα πολύπλοκο σύστημα υγείας.

169 ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΤΡΙΧΩΤΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ ΣΕ ΝΕΑΡΗ ΓΥΝΑΙΚΑ

Χ. Γεωργίου, Ε. Παπαπέτρου, Ο. Τσομπίκου, Χ. Τσαούση

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Αιματολογικό Εργαστήριο

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων (HCL) θεωρείται ένας υπότυπος της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας. Αποτελεί το 2% όλων των λευχαιμιών. Τη χαρακτηρίζουν οι τριχοειδείς προεκβολές των Β λεμφοκυττάρων στο περιφερικό επίχρισμα. Το 80% των περιπτώσεων αυτής εμφανίζεται σε άνδρες ηλικίας 49-55 ετών. Αναλογία αντρών γυναικών 5:1 Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σε παιδιά.

ΣΚΟΠΟΣ: Η παρουσίαση περιστατικού HCL σε νεαρή γυναίκα.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ: Γυναίκα 34 ετών, προσέρχεται στο νοσοκομείο λόγω παρατεταμένου εμπύρετου και αδυναμίας. Προ 15νθημέρου η ασθενής είχε εξεταστεί σε νοσοκομείου του εξωτερικού όπου της χορηγήθηκε αντιβίωση και της συνέστησαν ανάπαυση. Από την κλινική εξέταση η ασθενής εμφάνιζε κοιλιακό μετεωρισμό, λεμφαδενοπάθεια και σπληνομεγαλία. Εστάλη εργαστηριακός έλεγχος που περιλάμβανε, γενική αίματος (Sysmex XE-500, Roche) και βιοχημικό έλεγχο (BECKMAN Coulter Au5800 Leiva). Λόγω των ευρημάτων ακολούθησε επίχρισμα περιφερικού αίματος και ανοσοφαινότυπος (κυτταρομετρία ροής, BD FACS-CALIBUR).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από τα αποτελέσματα προέκυψαν:

Γενική αίματος: WBC:6.940x10³/μl (NEUT: 0,49x10³/μl, LYM:5,97x10³/μl, MON:0,4 x10³/μl, HGB:13g/dl, HCT:39,0%, PLT:90x10³/μl. Περιφερικό επίχρισμα: Τα λεμφοκύτταρα εμφάνιζαν μορφολογικά χαρακτηριστικά τριχωτών κυττάρων.

Βιοχημικός έλεγχος: CHOL:123mg/dl, AST:54 IU/L, ALT:89 IU/L, γ-GT:42 IU/L.

Ανοσοφαινότυπος: Στην ηλεκτρονική περιφραξη (GATE) των λεμφοκυττάρων, βρέθηκε αυξημένος αριθμός των Β-λεμφοκυττάρων 50%. Τα κύτταρα αυτά δε συνεκφράζουν το δείκτη CD5 και μερικώς το CD23. Εκφράζουν τους δείκτες CD79b+, FMC-7+, CD103+, CD25+, CD11c+, HLA-DR+,κ+. Εικόνα συμβατή ανοσοφαινοτυπικά με HCL.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Από το σύνολο των εξετάσεων διαγνώσθηκε HCL σε γυναίκα 34 ετών.

Η HCL αποτελεί μια σπάνια μορφή λευχαιμίας (2% επί όλων) και το συγκεκριμένο περιστατικό είναι ενδιαφέρον λόγω του φύλλου και της ηλικίας της ασθενούς.

170 Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΡΙΤΟΥΞΙΜΑΜΒΗΣ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ (ΧΛΛ) ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΚΤΙΚΗ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΦΑΣΕΩΣ IV CALLYPSO (NCT01609023)

Ι. Κοτσιανίδης¹, Ι. Αποστολίδης², Α. Συμεωνίδης³, Ν. Σταυρογιάννη⁴, Π. Ζήκος⁵, Ν. Γιαννακούλας⁶, Ε. Παπαδάκη⁷, Χ. Ποζιόπουλος⁸, Σ. Τσάλαβος⁹, Σ. Τζίμα⁹, Μ. Δήμου¹⁰

¹Αιματολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη, ²Αιματολογική και Λεμφωμάτων Κλινική ΓΠΝ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα, ³Αιματολογικό Τμήμα, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Πατρών, Ρίο, ⁴Αιματολογική Κλινική & Μ.Μ.Μ.Ο, Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπανικολάου», Εξοχή, ⁵Αιματολογική Κλινική, Γ.Ν.Πατρών «Άγιος Ανδρέας», Πάτρα, ⁶Αιματολογική Κλινική, ΠΓΝ Λάρισας, Λάρισα, ⁷Αιματολογική Κλινική, Πα.Γ.Ν.Η., Ηράκλειο, ⁸Αιματολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Μετροπόλιταν», Αθήνα, ⁹Τμήμα Ιατρικών Υποθέσεων, Roche (Hellas) Α.Ε., Αθήνα, ¹⁰Α Προπαιδευτική Κλινική, ΕΚΠΑ, ΓΝ «Λαϊκόν», Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η χρήση της ριτουξιμάμπης στην πρώτη γραμμή βελτίωσε τη συνολική επιβίωση στην ΧΛΛ, διατηρώντας παράλληλα καλό προφίλ ασφάλειας. Σκοπός της παρούσας προοπτικής, πολυκεντρικής, φάσης 4 μελέτης παρατήρησης είναι η αξιολόγηση της ασφάλειας της ενδοφλέβιας ριτουξιμάμπης σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε ασθενείς με ΧΛΛ στην καθημερινή κλινική πρακτική στην Ελλάδα.

ΜΕΘΟΔΟΣ: Τα κριτήρια ένταξης των ασθενών ήταν, 1) υπογραφή του έντυπου συγκατάθεσης, 2) ηλικία >18έτη, 3) απόφαση του θεράπων ιατρού της χορήγησης ριτουξιμάμπης + χημειοθεραπεία. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία σύμφωνα με την καθημερινή κλινική πρακτική και την παρούσα ένδειξη της ριτουξιμάμπης. Η διάρκεια παρακολούθησης ήταν 24 μήνες από την έναρξη της θεραπείας.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η ασφάλεια (καταγραφή ΑΕ/ΣΑΕ) και δευτερεύον η αποτελεσματικότητα (ανταπόκριση, PFS). Η στατιστική σημαντικότητα υπολογίστηκε με το z score διπλής ουράς.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από τον Απρίλη 2012 έως και τον Δεκέμβρη 2013, 71 ασθενείς εντάχθηκαν στη μελέτη· 4 ασθενείς αποκλείστηκαν λόγω παραβίασης του πρωτοκόλλου, ενώ 1 ασθενής δεν έλαβε καθόλου θεραπεία. Συνολικά 66 ασθενείς αναλύθηκαν για ασφάλεια και αποτελεσματικότητα. Η διάμεση ηλικία ήταν 71 έτη ενώ το 67% των ασθενών ήταν άνδρες. Σχεδόν οι μισοί ασθενείς (50,5%) ήταν σταδίου III-IV κατά Rai και σταδίου C κατά Binet (51,5%). Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες βάσει της δοσολογίας της ριτουξιμάμπης: 375mg/m² για 6 κύκλους (RitDS A) (n=29) και 375mg/m² κύκλος 1 ακολουθούμενο από 500mg/m² κύκλοι 2-6 (RitDS B) (n=32). Περίπου οι μισοί ασθενείς και των δύο ομάδων έλαβαν FCR, ενώ περισσότεροι ασθενείς της ομάδας B έλαβαν R-Χλωραμβουκίλη (R-C1b) συγκριτικά με την ομάδα A. Οι ασθενείς των δύο ομάδων δε διέφεραν στην ηλικία, PS και στάδιο της νόσου, ενώ η ομάδα B απαρτιζόταν από περισσότερους άρρηνες (p=0,02) και αμετάλλακτους ασθενείς (p=0,01) συγκριτικά με την ομάδα A.

Στο σύνολο των ασθενών οι συχνότερες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (ΣΑΕ) ήταν ουδετεροπενία (15,1%) και λοιμώξεις του αναπνευστικού (9,1) ενώ οι συχνότερη βαθμού 3-4 ΑΕ ήταν ουδετεροπενία (36,3%). Λιγότεροι ασθενείς που έλαβαν το RitDS B εμφάνισαν ΣΑΕ (62,5%) έναντι του RitDS A (93,1%, p=0,005), και οριακά χαμηλότερη ουδετεροπενία (6,3% έναντι 20,7%, p=0,09). Οι βαθμού 3-4 ΑΕ δε διέφεραν μεταξύ των 2 ομάδων (p=0,12).

Καταγράφηκαν 5 θάνατοι από: πρόοδο νόσου (2), νεόπλασμα του πνεύμονα (1), καρδιακό επεισόδιο (1), άγνωστη αιτιολογία (1). Η συνολική απόκριση στη θεραπεία ήταν 83,3%. Όσον αφορά την δοσολογία της ριτουξιμάμπης δε διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο σχήματα ως προς τις συνολικές αποκρίσεις (p=0,28) αλλά και την πλήρη απόκριση (p=0,38). Στο σύνολο των ασθενών, 92% ήταν ελεύθεροι προόδου νόσου στους 12 μήνες, ενώ το διάμεσο PFS δεν επιτεύχθηκε μετά από διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 22 μηνών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Το προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της ριτουξιμάμπης στους ασθενείς της μελέτης μας ήταν παρόμοιο με αυτό που έχει καταγραφεί σε άλλες μελέτες, με την ουδετεροπενία να αποτελεί τη συχνότερη ΑΕ. Η δόση των 375-500mg/m² φαίνεται πως είναι εξίσου ασφαλής σε σχέση με των 375 mg/m² σε όλα τα θεραπευτικά σχήματα, ωστόσο, μελλοντικές μελέτες σε μεγαλύτερο και λιγότερο ετερογενή πληθυσμό απαιτούνται για να δώσουν οριστική απάντηση.

171 ΥΠΟΔΟΡΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ RITUXIMAB ΣΕ Β-CELL NON HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ. ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΥ ΚΕΝΤΡΟΥ

Δ. Τσοκάνας¹, Χ. Παπή¹, Β. Μπάλα¹, Ε. Μιχάλη¹, Ε. Κρητικού-Γρίβα², Θ. Μαρινάκης¹, Α. Γαλανόπουλος¹

¹Αιματολογική Κλινική, ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς», ²Αιματολογικό Εργαστήριο, ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Πρόσφατα, υπάρχει η δυνατότητα εναλλακτικής υποδόριας χορήγησης του anti- CD20 μονοκλωνικού αντισώματος Mabthera (R-SC) εκτός της ενδοφλέβιας χορήγησης (R-IV). Το R-SC έχει πρόσφατα λάβει ένδειξη χορήγησης σε ασθενείς με οζώδες λέμφωμα (FL) και διάχυτο από μεγάλα κύτταρα λέμφωμα (DLBCL), δεδομένου ότι πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι δύο τρόποι χορήγησης είναι εφάμιλλοι όσον αφορά την φαρμακοκινητική, αποτελεσματικότητα και ασφάλεια.

ΣΚΟΠΟΣ: η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας χορήγησης σε ασθενείς με λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα της Κλινικής μας.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Από Ιανουάριο 2017 μέχρι Ιούνιο 2018 μελετήθηκαν 30 ασθενείς (16 άνδρες, 14 γυναίκες) με διάμεση ηλικία 69 έτη (εύρος 27-84) με διαγνώσεις DLBCL (13 ασθενείς), FL (4), Mucosa-associated lymphoid tissue, MALT (4), Mantle-cell lymphoma, MCL (2), marginal zone lymphoma, MZL (4), Splenic MZL, SMZL (2), Waldenstrom lymphoma (1) με IPI 1: 6 ασθενείς (20%), 2: 15 (50%) και 3: 9 ασθενείς (30%). Όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν τον 1^ο κύκλο πάντοτε με R-IV μετά την κατάλληλη προετοιμασία (κορτικοειδή, αντισταμινικό, παρακεταμόλη). Η θεραπεία με R-SC, χορηγούμενη στη κοιλιακή χώρα ΥΔ, σε διάστημα 10 λεπτών, άρχιζε στον 2^ο κύκλο θεραπείας και προηγείτο η αναφερθείσα θεραπεία προετοιμασίας. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν R-SC 1400 mg, είτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία

ή σαν μονοθεραπεία συντήρησης. Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (IRRs) καταγράφονταν 15 λεπτά (πρώιμες) και 24 ώρες μετά την χορήγηση (όψιμες) όσον αφορά την σοβαρότητα, χρόνος έναρξης, ανάγκη νοσηλείας καθώς και η ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Εικοσιτέσσερις ασθενείς έλαβαν R-SC σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (17 CHOP, 5 Bendamustine, 2 GEMOX) και 7 έλαβαν R-SC μονοθεραπεία σαν θεραπεία συντήρησης. Πρώιμες IRRs, βαθμού 1-2 (10%) παρατήρηθηκαν στο σημείο χορήγησης, όπως επώδυνο ερύθημα, τοπικό άλγος χωρίς ερύθημα χωρίς ανάγκη περαιτέρω θεραπείας, ενώ κανείς ασθενής δεν εμφάνισε όψιμες αντιδράσεις. Ο χρόνος παραμονής των ασθενών στη Κλινική Ημέρας με R-SC ήταν στατιστικά μικρότερος σε σύγκριση με την R-IV χορήγηση (60h vs 150h, $p < 0.001$). Κατά την διάρκεια της επανεκτίμησης, αξιολογήσιμοι ήσαν 24 ασθενείς. Ένας ασθενής απέθανε με πρόοδο νόσου. Στην ομάδα R-SC 17/24 ασθενείς ήσαν σε πλήρη ύφεση (CR: 71%) και 8/24 σε μερική ύφεση (PR: 33%).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα προκαταρκτικά δεδομένα της παρούσης μελέτης πιστοποιούν ότι η R-SC χορήγηση είναι ασφαλής και εξ ίσου αποτελεσματική με την R-IV χορήγηση σε ασθενείς με λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα. Αξιοσημείωτο πλεονέκτημα είναι η εξοικονόμηση χρόνου και λειτουργικού χώρου για το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό της Βραχείας Νοσηλείας των Αιματολογικών Κλινικών καθώς και η βελτίωση της ποιότητας της ζωής των ασθενών.

172 ΓΕΝΙΚΕΥΜΕΝΗ ΛΕΜΦΑΓΓΕΙΩΜΑΤΩΣΗ: ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΜΙΑΣ ΣΠΑΝΙΑΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ ΠΟΥ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΤΗΚΕ ΕΠΙΤΥΧΩΣ ΜΕ ΤΟΝ ΑΝΤΙΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΟ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ BEVACIZUMAB

Σ. Σαχανάς¹, Ξ. Γιακουμή¹, Ε. Ξυλούρη², Μ. Μοσχογιάννη¹, Π. Τσιρκινίδης¹, Ε. Κουλιέρης¹, Χ. Ζαρούλη¹, Μ. Τζαρδής³, Α. Κουτσόπουλος³, Ι. Αναστασάκης⁴, Γ.Α. Πάγκαλης¹

¹Αιματολογική Κλινική, Ιατρικό Αθηνών - Ψυχικού, Αθήνα, ²Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο, Κρήτη, ³Παθολογοανατομικό Εργαστήριο Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο, Κρήτη, ⁴Ακτινολογικό Τμήμα, Ιατρικό Αθηνών - Ψυχικού, Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η λεμφαγγειώματωση αποτελεί σπάνια κλινική οντότητα που οφείλεται σε παθολογικό πολλαπλασιασμό των λεμφαγγείων. Συχνότερα εκδηλώνεται στην παιδική ηλικία και είναι εντοπισμένη, ενώ σπανιότερα μπορεί να εκδηλωθεί για πρώτη φορά στην ενήλικη ζωή και να αφορά περισσότερα του ενός όργανα. Μέχρι σήμερα ο βέλτιστος τρόπος θεραπείας είναι άγνωστος και περιλαμβάνει την χειρουργική αντιμετώπιση ή την χορήγηση ιντερφερόνης, η προπτανόλης και κορτικοειδών.

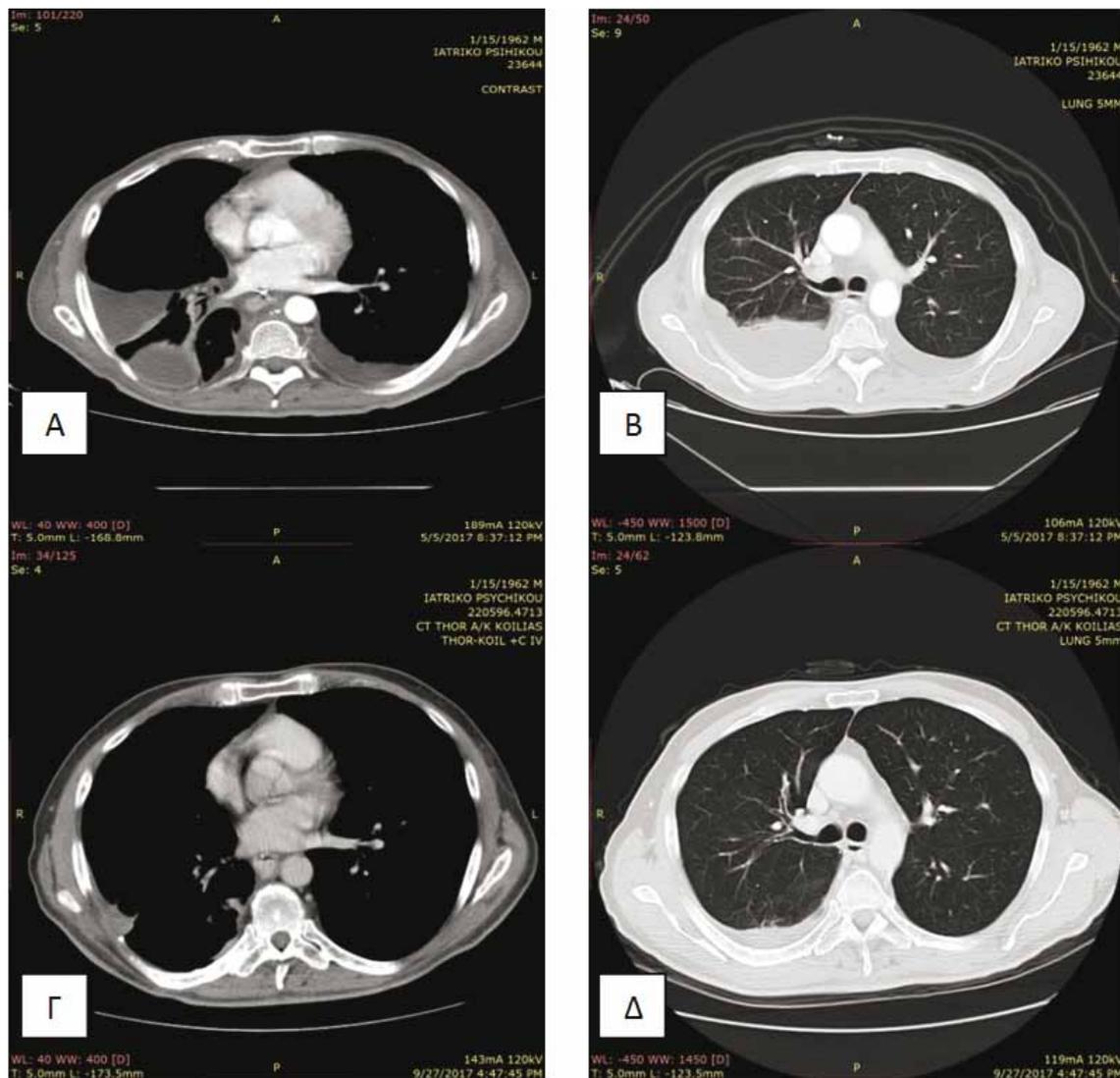
ΣΚΟΠΟΣ: Η παρουσίαση μιας σπάνιας περίπτωσης γενικευμένης λεμφαγγειώματωσης και η επιτυχής αντιμετώπισή της με τον αντιαγγειογενετικό παράγοντα bevacizumab.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ-ΜΕΘΟΔΟΙ: Πρόκειται για ασθενή 54 ετών ο οποίος προσήλθε στην Κλινική μας τον 10^ο/2016 για συμβουλευτική γνώμη διεγνωσθείσας γενικευμένης λεμφαγγειώματωσης σε περιφερειακό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο. Κατά την προσέλευσή του παρουσίαζε γενικευμένα οιδήματα με επίταση στα κάτω άκρα, ενώ στον εργαστηριακό έλεγχο προεξήρχε η υπαλβουμιναιμία (αλβουμίνη 2,1mg/dl). Η νόσος άρχεται από τον 2^ο/2016, όταν στα πλαίσια απεικονιστικού ελέγχου λόγω υποψίας ανευρυσματικής διάτασης αορτής, ανευρέθησαν ευμεγέθεις πολύχωροι κυστικοί σχηματισμοί. Η λαπαροσκοπική βιοψία ενδοκοιλιακής μάζας και λεμφαδένων δεν έθεσε αρχικώς διάγνωση, αλλά επιβεβαίωσε την κυστική υφή των βλαβών με χυλώδες περιεχόμενο. Ακολούθησε πλήρης εκτομή της ενδοθωρακικής κύστης στο οπίσθιο μεσοθωράκιο τον 5^ο/2016, η βιοψία της οποίας ήταν συμβατή με λεμφαγγειώματωση, ενώ παραλλήλως η μελέτη μυελού των οστών δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα. Ακολούθησε παραπομπή και νοσηλεία σε γαστρεντερολογική Κλινική της Αθήνας, από την οποία έλαβε ειδικό διαιτολόγιο. Μετά την πρώτη αξιολόγηση στην Κλινική μας και αφού ακολούθησε περίοδος παρακολούθησης, προσήλθε εκ νέου εκτάκτως τον 5^ο/2017 σε κακή γενική κατάσταση με οιδήματα ανά σάρκα, ενώ επιπλέον υπήρχε βαριά αναιμία (Ht: 24,4%, Hb: 8,2gr/dl), με μυελό των οστών ως επί αναιμίας χρονίας νόσου και υπαλβουμιναιμία (1,3gr/dl). Στον ασθενή αποφασίστηκε η χορήγηση του Bevacizumab IV(1mg/kg BΣ) / 21 ημέρες στοχεύοντας στον αγγειογενετικό παράγοντα VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), στηριζόμενοι στην πιθανή συμμετοχή του στην λεμφαγγειογένεση του ασθενούς μας, καθώς και την επιτυχή του χορήγηση σποραδικά σε παιδιατρικούς ασθενείς.

ΕΚΒΑΣΗ: Σταδιακή υποχώρηση των οίδημάτων και μετά την 4^η έγχυση του παράγοντα, πλήρης υποχώρηση των οίδημάτων. Απεικονιστική βελτίωση με μείωση του μεγέθους των κυστικών σχηματισμών στον θώρακα και την κοιλία (Εικόνες). Αποκατάσταση της αναιμίας (Ht: 40,9%, Hb: 12,7gr/dl) και σε πρόσφατο εργαστηριακό έλεγχο αποκατάσταση της υπαλβουμιναιμίας (4,33mg/dl). Κατά την διάρκεια της θεραπείας, χλωτότητα του (Δ) κάτω άκρου λόγω αποστηματικής συλλογής στο (Δ) λαγόνιο βόθρο, πιθανότερα ως αποτέλεσμα επιμόλυνσης παρακείμενου κυστικού σχηματισμού, που αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με χειρουργικό καθαρισμό. Η θεραπεία με τον παράγοντα συνεχίζεται.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:

- Η γενικευμένη λεμφαγγειώματωση αποτελεί σπάνια κλινική οντότητα, η διάγνωση της οποίας μπορεί να είναι δυσχερής.
- Η γενικευμένη μορφή, με συστηματικές εκδηλώσεις είναι δυνητικά απειλητική κλινική οντότητα που επιβάλλει συστηματική θεραπευτική αντιμετώπιση.
- Ο αντιαγγειογενετικός παράγοντας bevacizumab αποδεικνύεται εξαιρετικά αποτελεσματικός για τις περιπτώσεις αυτές.



Εικόνα. Πλευριτικές συλλογές άμφω προ της έναρξης θεραπείας (Α, Β). Σχεδόν πλήρης εξάλειψη των πλευριτικών συλλογών τέσσερις μήνες μετά την έναρξη θεραπείας (Γ, Δ).

173 ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΑΥΞΗΜΕΝΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΥ KI67 ΚΑΙ ΤΟΥ ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΟΥ ΔΕΙΚΤΗ CD31 ΣΤΗΝ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΜΗ ΗΟΔΚΓΙΝ ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Κ. Φαράκης¹, Κ. Παππάς², Π. Κανέλλου³, Γ. Παπαζογλου², Ρ. Βιζουκάκη⁴, Σ. Κυριακάκη⁵, Ε. Ρουσάκη⁶, Μ. Κοκονοζάκη⁷, Μ. Αλεξανδράκης⁸

¹Κλινική Γενικής Χειρουργικής, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, ²Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών «Βενιζέλειο – Πανάνειο» Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, ³Αιματολογική Κλινική «Βενιζέλειο – Πανάνειο» Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, ⁴Μικροβιολογικό Εργαστήριο, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ευαγγελισμός», ⁵Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας «Βενιζέλειο – Πανάνειο» Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου ⁶Αιματολογικό Ιατρείο Affidea Ιατρικό Κρήτης, ⁷Μικροβιολογικό Εργαστήριο, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, ⁸Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Είναι γνωστόν από πειραματικά και κλινικά δεδομένα ότι η εξέλιξη μιας κακοήθειας σχετίζεται με αυξημένη αγγειογένεση και υψηλό δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού, ενώ οι δύο αυτοί παράγοντες σχετίζονται με κακή πρόγνωση τόσο σε συμπαγής όγκους όσο και σε αιματολογικές κακοήθειες.

ΣΚΟΠΟΣ: Στην παρούσα μελέτη εκτιμήθηκε η σχέση μεταξύ του αγγειογενετικού δείκτη CD31 και του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού ki-67 σε μια σειρά από 45 ασθενείς με Non Hodgkin Lymphoma του γαστρεντερικού συστήματος.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: ο ως προς μελέτη πληθυσμός αποτελείται από 43 ασθενείς από τους οποίους οι 22 (51,2%) ανήκουν στα λεμφώματα χαμηλής κακοήθειας (MALT λεμφώματα) ενώ οι υπόλοιποι 21 ασθενείς (48,8%) ανήκουν στα υψηλής κακοήθειας λεμφαδενικά λεμφώματα. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην κατανομή κατά φύλο ($p=0,095$) και ηλικία ($p=0,973$). ki-67 (MIB) και CD31 μετρήθηκαν με τεχνικές ανοσοιστοχημείας σε δείγματα λεμφαδενικού ιστού.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: μεταξύ των δύο μελετούμενων ομάδων MIB και CD31 παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μεταβλητές MIB ($p<0.001$) και CD31 ($p<0.001$). Το 39,3% (11 ασθενείς) της ομάδας των ασθενών με λεμφώματα χαμηλής κακοήθειας δεν ζει ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στην ομάδα των ασθενών με λεμφώματα υψηλής κακοήθειας είναι 60,7% (17 ασθενείς, $p=0,033$). Υπάρχει μια στατιστικά σημαντική διαφορά $p<0.0001$ μεταξύ των μεταβλητών MIB και CD31 στη συσχέτιση αυτών των μεταβλητών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η υψηλή τιμή του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67 στη μελέτη του λεμφαδενικού ιστού ασθενών με Non Hodgkin Lymphoma παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και εξέλιξη της νόσου. Η συσχέτιση μεταξύ ki-67 και αγγειογενετικού δείκτη CD31 ενισχύει το ρόλο στην ανάπτυξη της νόσου.

174 ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ (ΧΛΛ): ΟΔΗΓΕΙ ΟΝΤΩΣ Ο ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ FLUDARABINE-CYCLOPHOSPHAMIDE- RITUXIMAB (FCR) ΣΕ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΟ ΕΛΕΓΧΟ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ; ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΚΤΟΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Σ. Σαχανάς¹, Γ.Α. Πάγκαλης¹, Η. Κωνσταντίνου², Ε. Κουλιέρης¹, Β. Τελώνης², Π. Τσιρκινίδης¹, Μ. Μοσχογιάννη¹, Ξ. Γιακουμή¹, Μ.Π. Σιακαντάρη², Π. Τσαφταρίδης², Χ. Καλπαδάκη³, Θ. Ηλιάκης², Μ. Μπεφάνης², Ι. Ασημακόπουλος², Α. Δημητρακοπούλου⁴, Μ. Αραπάκη², Θ. Γιάννικος², Φ. Τριανταφύλλου², Γ. Μπούτσικας², Μ. Δήμου², Π. Κορκολοπούλου⁵, Φ. Κοντοπίδου⁶, Μ. Ρουμελιώτη⁴, Δ. Ροντογιάννη⁷, Δ. Κούμπη⁸, Π. Παναγιωτίδης⁴, Θ.Π. Βασιλακόπουλος², Μ.Κ. Αγγελούπουλος²

¹Αιματολογική Κλινική, Ιατρικό Αθηνών - Ψυχικού, Αθήνα, ²Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο «Λαϊκό», Αθήνα, ³Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο, Κρήτη, ⁴Α' Προπαιδευτική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο «Λαϊκό», Αθήνα, ⁵Α' Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γουδί, Αθήνα, ⁶Β' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο», Αθήνα, ⁷Παθολογοανατομικό Εργαστήριο Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός», Αθήνα, ⁸Τμήμα Γενετικής, Εργαστήριο Κυτταρογενετικής Αιματολογικών Νεοπλασιών, Βιοϊατρική, Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Ο συνδυασμός FCR αποτελεί την θεραπεία εκλογής στην 1η γραμμή για τους ασθενείς με ΧΛΛ < 65 ετών. Σύμφωνα με τα δεδομένα κλινικών μελετών (CLL8, CLL10) αλλά και των ερευνητών που εισήγαγαν τον συνδυασμό FCR, ο έλεγχος της νόσου είναι μακροχρόνιος με την επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης νόσου (EEN) να ανέρχεται σε > 54 μήνες. Η βραχυχρόνια και μακροχρόνια τοξικότητα του σχήματος, αποτελούν επιπλέον σοβαρά προβλήματα στην καθημερινή κλινική πράξη. Επιπροσθέτως, η πρόσφατη έγκριση νέων παραγόντων και μονοκλωνικών αντισωμάτων στην 1η γραμμή θεραπείας, θέτει διλήμματα επιλογής στην καθημερινή κλινική πρακτική.

ΣΚΟΠΟΣ: Η μελέτη της αποτελεσματικότητας του συνδυασμού FCR εκτός κλινικών μελετών

ΑΣΘΕΝΕΙΣ-ΜΕΘΟΔΟΙ: Μελετήθηκαν αναδρομικά 43 ασθενείς με ΧΛΛ οι οποίοι έλαβαν τον συνδυασμό FCR από το 2010 ως σήμερα, με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 68.3 μηνών (9-275.4).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Εκ των 43 ασθενών, οι 34 έλαβαν FCR στην 1η γραμμή θεραπείας, ενώ 9 είχαν λάβει τουλάχιστον μια προηγούμενη γραμμή. Η διάμεση ηλικία κατά την χορήγηση του FCR ήταν 58 έτη (25-71), 30(70%) ήταν άνδρες και 31(72%) ήταν κλινικού σταδίου II και III κατά Rai. 2/40(5%) παρουσίαζαν 17p del, 4/31(13%) εμφάνιζαν 11qdel, ενώ 14/26 (54%) είχαν αμετάλλακτη βαριά αλυσίδα της ανοσοσφαιρίνης (IgVH). Τριανταεπτά ασθενείς (86%) έλαβαν 6 κύκλους, ενώ μείωση δόσης των κυτταροστατικών έγινε σε 17(40%). Ουδετεροπενία βαθμού 3-4 παρουσιάστηκε σε 19/34(56%). Παρατεταμένης διάρκειας ουδετεροπενία (>3 μηνών μετά το τέλος FCR) παρατηρήθηκε σε 5/36 ασθενείς (14%). Από τους 42 αξιολογήσιμους ασθενείς, 40 (95%) ανταποκρίθηκαν, 31, 2 και 7 με πλήρη, οζώδη πλήρη και μερική ύφεση, αντίστοιχα. Δεκαεπτά ασθενείς (40%) υποτροπίασαν, 37(86%) είναι ζώντες και 6 απεβίωσαν (5 εκ νόσου και 1 από δεύτερη αιματολογική κακοήθεια). Η διάμεση EEN για το σύνολο των ασθενών και για εκείνους που έλαβαν FCR στην 1η γραμμή ήταν 38.3 και 39 μήνες αντιστοίχως, με 5ετή EEN 41% και 48.4% αντιστοίχως. Η 5ετής και 10ετής συνολική επιβίωση (ΣΕ) ήταν 94.3% και 77.6% αντιστοίχως. Από την μονοπαραγοντική ανάλυση (Πίνακας), για την EEN η παρουσία 17p del και η αμετάλλακτη IgVH αναδείχθηκαν ως σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες, ενώ για την ΣΕ, ύπαρξη 17pdel, το χρονικό διάστημα έως την αναγκαιότητα 1ης θεραπείας ≤ 36 μηνών και οριακά η EEN ≤ 24 μηνών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η σειρά αυτή των ασθενών με ΧΛΛ που έλαβαν FCR με μακροχρόνια παρακολούθηση είναι αντιπροσωπευτική αναφορικά με τα χαρακτηριστικά τους. Ωστόσο, αντίθετα με την εμπειρία εντός κλινικών μελετών, προκύπτει ότι αν και η επίτευξη ανταπόκρισης είναι υψηλή, η EEN είναι βραχύτερη (3 έτη, περίπου) έναντι περίπου 6 ετών από τις αντίστοιχες κλινικές μελέτες. Επιπλέον, στο 40% των ασθενών υπήρξε η αναγκαιότητα μείωσης του δοσολογικού σχήματος. Τα δεδομένα αυτά αποκτούν ιδιαίτερη σημασία στην εποχή της δυνατότητας επιλογής νέων αντισωμάτων και ανασταλτών στην 1η γραμμή θεραπείας.

Πίνακας. Μονοπαραγοντική ανάλυση για ΕΕΕΝ και ΣΕ.

	5-ετής ΕΕΕΝ (%)	p	10-ετής ΣΕ (%)	p
del 17p		0.01		<0.0001
(-)	43		81	
(+)	0		50	
IgVH		0.01		
μεταλλαγμένη	71			
αμετάλλακτη	28			
Χρόνος έως την 1η θεραπεία				0.002
>36 μηνών			92	
≤36 μηνών			58	
ΕΕΕΝ				0.06
>24 μηνών			100	
≤24 μηνών			92	

ΕΕΕΝ: επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης νόσου, ΣΕ: συνολική επιβίωση

175 ΤΟ ΙΒΡΥΤΙΝΙΒ ΩΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΙΑΣΩΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΛΕΜΦΩΜΑ ΑΠΟ ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΟΥ ΜΑΝΔΥΑ (MCL) ΚΑΙ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΤΟΥ ΚΝΣ (CNS). ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΔΥΟ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Γ. Στεφανή¹, Θ. Τέστα¹, Φ. Πανίτσας¹, Μ. Παλασοπούλου¹, Ε. Μπουρονίκου¹, Γ. Βασιλόπουλος¹, Ν. Γιαννακούλας¹

¹Αιματολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η CNSi είναι εξαιρετικά σπάνια στη διάγνωση του MCL αλλά πιο συχνή στην υποτροπή (4-8%) με πολύ πτωχή πρόγνωση. Η θεραπεία περιλαμβάνει χημειοθεραπευτικά που διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (BBB) και εδραίωση με μεγαθεραπεία/αυτόλογη μεταμόσχευση για κατάλληλους ασθενείς. Ακτινοβολία και παρηγορητική φροντίδα αποτελούν επιλογές στην χημειοανθεκτική νόσο ή ασθενείς με συννοσηρότητες.

Πρόσφατα σε μεμονωμένα περιστατικά και μικρές κλινικές σειρές, το Ibrutinib έδειξε σημαντική δραστηριότητα ως μονοθεραπεία στο R/R MCL με CNSi (Bernard S et al, *Blood*. 2015; Mannina D et al, *Case Rep Hematol*. 2017; Vitagliano O et al, *Leuk Lymphoma*. 2017; Tucker DL et al, *BJH* 2017).

ΣΚΟΠΟΣ: Παρουσιάζουμε δύο περιπτώσεις MCL με CNSi που έλαβαν Ibrutinib.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ:

1^ο περιστατικό: Άνδρας 58 ετών διαγνώστηκε με υψηλού κινδύνου, σταδίου IV MCL το Νοέμβριο 2011. Επετεύχθη CR με R-CHOP (8 κύκλοι) και ακολούθησε συντήρηση με Rituximab. Τρία χρόνια μετά την αρχική διάγνωση, παρουσίασε πρόπτωση οφθαλμού με άλγος και περιοφθαλμικό οίδημα. Η MRI ανέδειξε ενδοφθάλμια μάζα που διηθούσε τους ορθούς μύες και επεκτεινόταν στους μετωπιαίους κόλπους. Περαιτέρω απεικόνιση ανέδειξε τραχηλική λεμφαδενοπάθεια. Ο έλεγχος του ENY απέβη αρνητικός. Χορηγήθηκε υψηλή δόση μεθοτρεξάτης και κυταραβίνης και επετεύχθη μερική ανταπόκριση. Επιπρόσθετη θεραπεία με Bendamustine-Rituximab (6 κύκλοι) οδήγησε σε περαιτέρω απεικονιστική βελτίωση.

Υποτροπίασε στην ίδια περιοχή το Σεπτέμβριο 2016. Η ολόσωμη απεικόνιση με PET/CT scan αποκάλυψε υπερμεταβολικές εστίες μέσα στο ΔΕ μετωπιαίο λοβό με υψηλή πρόσληψη συγκριτικά με το εγκεφαλικό παρέγχυμα (SUV 16.7). Ο έλεγχος του ENY απέβη αρνητικός. Η MRI επιβεβαίωσε την παρουσία ενδοπαρεγχυματικής συμπαγούς βλάβης. Χορηγήθηκε Ibrutinib 540 mg/d από Νοέμβριο 2016. Η απεικόνιση το Μάρτιο 2017 έδειξε σημαντική σμίκρυνση του ενδοκρανιακού όγκου και τον Ιούλιο 2017 επετεύχθη CR. Η τελευταία απεικόνιση με MRI τον Ιούλιο του 2018 ανέδειξε συνεχιζόμενη CR υπό Ibrutinib.

2^ο περιστατικό: Άνδρας 58 ετών διαγνώστηκε με σταδίου IV, MIPI high MCL Νοέμβριο 2013. Πέτυχε καλή PR μετά από 6 κύκλους R-CHOP. Δεν ήταν επιλέξιμος για εδραίωση με HDT/αυτόλογη μεταμόσχευση. Υποτροπίασε έξι μήνες αργότερα με συμμετοχή του δακτυλίου του Waldayer (επιβεβαιωμένη με βιοψία) και λεπτομηνιγγική CNSi. Θεραπεύτηκε με τρεις κύκλους HyperCVAD/MA και ενδορραχιαία

χημειοθεραπεία μέχρι επίτευξης CR. Τον Ιούνιο 2015 εμφανίστηκε συστηματική υποτροπή με CNSi (λεπτομηνιγγική και παρεγχυματική νόσο). Έλαβε διάσωση με R-DHAP με ανταποκρινόμενη συστηματική νόσο αλλά μόνο μερική ανταπόκριση στο ΚΝΣ. Υπήρξε πρόοδος ΚΝΣ νόσου τον Οκτώβριο 2015 και χορηγήθηκε Ibrutinib 560 mg/d. Υπήρξε άμεση ανταπόκριση, με απεικονιστικά επιβεβαιωμένη CR 10 μήνες αργότερα. Η συστηματική νόσος παρέμεινε σε ύφεση, όμως εμφάνισε υποτροπή μόνο στο ΚΝΣ το Μάρτιο 2017 (λεπτομηνιγγική και παρεγχυματική). Η νόσος ανταποκρίθηκε (PR) σε διάσωση R-BAD (Bendamustine, Cytarabine, Dexamethasone, Rituximab), με επιπρόσθετη ενδορραχιαία χημειοθεραπεία (4 κύκλοι). Υπήρξε πρόοδος νόσου στο ΚΝΣ (παρεγχυματική μόνο) το Φεβρουάριο 2018. Έλαβε Rituximab- Ifosfamide-Etoposide χωρίς ανταπόκριση και απεβίωσε 4 μήνες αργότερα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Το Ibrutinib φάνηκε να διαπερνά ταχέως τον BBB και έχουν αναφερθεί ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε περιπτώσεις με MCL CNSi. Η εμπειρία μας όπως περιγράφηκε ήταν θετική. Η διάσωση ασθενών με MCL, που παρουσιάζουν πρόοδο νόσου υπό Ibrutinib είναι δύσκολη και η έκβαση δυσμενής.

176 ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΟΥ IBRUTINIB ΣΕ ΕΠΙΘΕΤΙΚΑ ΑΝΘΕΚΤΙΚΑ/ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝΤΑ Β ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ. ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ

A. Μπαντή, Β. Παπαδόπουλος, Ε. Παπαδάκης, Σ. Εφραιμίδου, Μ. Καλιού, Α. Κιουμή

Αιματολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η αντιμετώπιση ασθενών με ανθεκτικό ή/και υποτροπιάζον επιθετικό Β-λέμφωμα αποτελούν κλινική πρόκληση. Η χρήση νεώτερων στοχευμένων θεραπειών παρουσιάζει ποικίλη αποτελεσματικότητα. Ο BTK αναστολέας ibrutinib έχει χορηγηθεί είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες (ανοσοχημειοθεραπεία, IMiDs). Από τα υπάρχοντα δεδομένα, ασθενείς με DLBCL- ABC subtype φαίνεται να έχουν σημαντικά καλύτερα ποσοστά ολικής απάντησης έναντι αυτών με DLBCL- GCB.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ: Παρουσιάζεται η εμπειρία του Κέντρου μας στη χορήγηση του ibrutinib σε ασθενείς με επιθετικά Β λεμφώματα είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό, κατόπιν χορήγησης έγκρισης από τον ΕΟΦ. Πέντε ασθενείς με υποτροπιάζον και/ή ανθεκτικό ή με πρόοδο νόσου B-non Hodgkin λέμφωμα (3 DLBCL, 1 Richter, 1 Marginal με αμυλοειδωση) έλαβαν ibrutinib 560 mg άπαξ ημερησίως με διάμεση διάρκεια χορήγησης 3 μήνες (εύρος 1,5-14) (πίν. 1). Ο ασθενής με την αμυλοειδωση έλαβε παράλληλα και bortezomib και το ibrutinib χορηγήθηκε για 21 μέρες σε κύκλο 28 ημερών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στον πίνακα 1, παρουσιάζονται τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, τα κλινικά χαρακτηριστικά καθώς και η απάντηση στο Ibrutinib. Από τους 2 ασθενείς που συνεχίζουν να λαμβάνουν ibrutinib, ο ένας βρίσκεται σε πολύ καλή μερική ύφεση για 14 μήνες. Η θεραπεία είναι καλά ανεκτή, ενώ απαιτείται περιοδική υποστήριξη με αυξητικούς παράγοντες (GCSF, rEPO).

Πίνακας 1.

Ασθενείς	Ηλικία (έτη)	Τύπος λεμφώματος	Προηγούμενες θεραπείες	Διάρκεια χορήγησης ibrutinib (μήνες)	Απάντηση	Ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συνεχιζόμενη αγωγή
1. θήλυ	62	DLBCL (ABC)	5	14	PR	λευκοπενία	ναι
2. θήλυ	62	DLBCL (ABC)	4 (ASCT)	3	PD	λευκοπενία, διάρροιας, έμετοι	όχι/ θάνατος από λοίμωξη
3. άρρεν	68	DLBCL (GCB)	4 (A/Θ)	1,5	PD	λευκοπενία	όχι
4. άρρεν	65	DLBCL (RICHTER)	4 (A/Θ)	3	SD	αναιμία, θρομβοπενία, λευκοπενία, πνευμονίτιδα	όχι/πνευμονίτιδα
5. άρρεν	55	MARGINAL+ AMYLOIDOSIS	5	2	SD	λευκοπενία	ναι

Η αιματολογική τοξικότητα αφορούσε κυρίως σε ουδετεροπενία και αναιμία grade I/II. Ένας ασθενής εμφάνισε γαστρεντερικές επιπλοκές (διάρροιας / έμετοι) grade III κι ένας ασθενής βαριά πνευμονίτιδα που οδήγησε σε διακοπή του φαρμάκου. Τρεις ασθενείς συνολικά διέκοψαν τη θεραπεία: ένας λόγω

λοίμωξης που οδήγησε σε θάνατο, ένας λόγω ταχείας επιδείνωσης της οστικής νόσου κι ένας λόγω βαριάς πνευμονίτιδας.

Σημειώτεον ότι η 2^η ασθενής παρουσίασε ταχύτερη εξέλιξη της νόσου 7 μήνες μετά την ASCT. Λόγω αλληλεπιδράσεων με τη βορικοναζόλη που λάμβανε κατά την έναρξη της θεραπείας, η αρχική δόση του ibrutinib ήταν 140mg ημερησίως. Η ασθενής παρουσίασε ταχεία μείωση της ογκώδους τραχηλικής λεμφαδενοπάθειας σε ποσοστό 75% τις πρώτες 10 ημέρες. Στην πορεία επιβεβαιώθηκε αναζωπύρωση φυματίωσης και χρειάστηκε να λάβει τριπλή αντιφυματική αγωγή. Παρουσίασε έντονες γαστρεντερικές επιπλοκές με βαριά αφυδάτωση. Τρεις μήνες μετά την έναρξη του ibrutinib παρουσίασε εκ νέου αύξηση της τραχηλικής λεμφαδενοπάθειας και θανατηφόρα λοίμωξη του αναπνευστικού.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η χορήγηση του ibrutinib προσφέρει ικανοποιητική απάντηση σε ένα ποσοστό πολυχημειοθεραπευμένων ασθενών με ανθεκτικό/υποτροπιάζον επιθετικό Β-λέμφωμα. Η ύπαρξη ανεπιθύμητων ενεργειών δεν είναι αμελητέα ενώ οι αλληλεπιδράσεις με τα συγχορηγούμενα φάρμακα μπορεί να αυξήσουν την τοξικότητα ή να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του ibrutinib. Η μελέτη του ibrutinib σε μεγαλύτερο αριθμό των συγκεκριμένων ασθενών καθώς και η αναγνώριση ύπαρξης κλινικών, ανοσοϊστοχημικών και μοριακών παραμέτρων με προγνωστική αξία, μπορεί να εντοπίσει υποομάδες ασθενών οι οποίοι θα ωφεληθούν περισσότερο.

177 ΑΡΑΧΝΟΕΙΔΗΣ ΤΗΛΑΓΓΕΙΕΚΤΑΣΙΑ: ΕΝΑ ΜΗ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΜΕΝΟ ΚΛΙΝΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΥΠΕΡΓΛΟΙΟΤΗΤΑΣ

Κ. Λιάπης¹, Σ. Παπαδάκης¹, Ι. Λιάπης¹, Κ. Λιοπουράκης¹, Κ. Παυλάκη¹, Η. Σταγάκης¹, Μ. Ξημέρη¹, Χ. Καπαδάκη¹, Χ. Ποντίκογλου¹, Μ. Ψυλλάκη¹, Γ. Κατρινάκης¹, Ε. Ξυλούρη¹, Ε. Παπαδάκη¹

¹Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Ηράκλειο, Κρήτη

ΣΚΟΠΟΣ: Η ύπαρξη παραπρωτεΐνης μπορεί να αυξήσει τη γλοιότητα του αίματος. Το σύνδρομο υπεργλοιότητας (ΣΥΓ) μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία στους βλεννογόνους, νευρολογικές βλάβες και αμφιβληστροειδοπάθεια με αιμορραγίες, εξιδρώματα και συμφορημένες φλέβες βυθού. Οι αλλαγές στον αμφιβληστροειδή είναι ευρέως γνωστές ως ένδειξη ΣΥΓ. Ωστόσο, χαρακτηριστικές αλλαγές μπορεί να παρατηρηθούν και στα αγγεία του δέρματος των οποίων η σημασία ως κλινικό σημείο υπεργλοιότητας δεν έχει τεκμηριωθεί στη βιβλιογραφία. Στην κλινική πράξη, έχουμε παρατηρήσει τέτοιες αγγειακές βλάβες στο δέρμα της κεφαλής, του τραχήλου ή του θώρακα σε ασθενείς με ΣΥΓ και τη σημασία τους ως κλινικό σημείο ΣΥΓ παρουσιάζουμε με το παρακάτω περιστατικό.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ: Γυναίκα 54 ετών προσήλθε με αναιμία (αιμοσφαιρίνη 6,2 g/dl), αμφοτερόπλευρη διόγκωση των βλεφάρων και γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια με block αριστερών βουβωνικών λεμφαδένων 8,5 cm. Η ασθενής ανέφερε κόπωση, δύσπνοια προσπαθείας και μια νέα ερυθματώδη βλάβη στον αριστερό ώμο τους τελευταίους 4 μήνες. Δεν ανέφερε επίσταξη, νευρολογικά συμπτώματα ή διαταραχές όρασης. Η κλινική εξέταση αποκάλυψε μια αγγειακή βλάβη στο στήθος 3 cm στον αριστερό ώμο αποτελούμενη από πολυάριθμα μικρά ακτινοειδή αγγεία με αραχνοειδείς δυσμορφίες. Παρόλο που η βλάβη έμοιαζε πολύ με αραχνοειδή σπίλο, δεν υπήρχε κεντρικό αρτηριόλιο και η βλάβη δεν λεύκαζε με την πίεση του κεντρικού τμήματος (Εικ.1Α). Η εξέταση αποκάλυψε επίσης ένα πλήθος μικρών αραχνοειδών αγγείων και ευρυαγγειών στο στήθος σε τυχαία διάταξη (paper money skin) (Εικ.2Β). Δεν υπήρχε οίδημα προσώπου, διόγκωση σφαγιτιδίων, ηπατοσπληνομεγαλία ή στίγματα ηπατικής νόσου. Η ολική πρωτεΐνη ορού ήταν 11,2 g/dl και η λευκωματίνη 2,9 g/dl. Η νεφρική λειτουργία, τα ηπατικά ένζυμα και οι χρόνοι πήξης ήταν φυσιολογικά. Η ηλεκτροφόρηση ορού έδειξε την ύπαρξη IgM παραπρωτεΐνης 8,1 g/dl. Λόγω των δερματικών βλαβών και της υψηλής IgM σκεφθήκαμε το ΣΥΓ. Η γλοιότητα ορού βρέθηκε 7,4 (φυσιολογικά 1,4-1,8) και η βυθοσκόπηση έδειξε διατεταμένες, ελικοειδείς φλέβες και φλογοειδείς αιμορραγίες, επιβεβαιώνοντας την παρουσία ΣΥΓ. Η βιοψία του βουβωνικού block και άνω βλεφάρου ήταν συμβατές με λέμφωμα οριακής ζώνης. Η οστεομυελική βιοψία, η αναζήτηση MYD88L265P και οι κρυσταλλίνες ήταν αρνητικές. Η ασθενής υποβλήθηκε σε πλασμαφαίρεση (4 συνεδρίες σε 9 ημέρες). Η γλοιότητα μειώθηκε στο 2,5 και οι αγγειακές βλάβες εξαφανίστηκαν πλήρως (Εικ.1C και D). Ακολούθως, χορηγήθηκε χημειοθεραπεία bendamustine-rituximab με επίτευξη VGPR.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στο ΣΥΓ οι ρεολογικές συνέπειες είναι εντονότερες στα μετατριχοειδικά φλεβίδια όπου υπάρχει στάση και διαστολή. Στον βυθό, η υπεργλοιότητα οδηγεί σε διάταση των αμφιβληστροειδικών φλεβών. Τα ανώμαλα αραχνοειδή αγγεία της ασθενούς φαίνεται ότι είναι εκδήλωση αυτής της μετατριχοειδικής αγγειοδιαστολής στα δερματικά φλεβίδια. Η αραχνοειδής τηλαγγειεκτασία και το paper money skin θα μπορούσαν να εκληφθούν ως χρόνια ηπατική νόσος. Ωστόσο, η αγγειοδιαστολή της κίρρωσης αφορά τα προτριχοειδικά αρτηρίδια, εξηγώντας την απουσία κεντρικού αρτηριδίου από την αραχνοειδή βλάβη της ασθενούς. Αραχνοειδείς τηλαγγειεκτασίες έχουν περιγραφεί στο σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας (συνυπάρχουν οίδημα προσώπου, επίφλεβο και διόγκωση σφαγίτιδων).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Βιβλιογραφικά, οι μορφολογικές αλλοιώσεις των δερματικών αγγείων δεν έχουν περιγραφεί σαν σημείο ΣΥΓ. Αυτές οι ελάσσονες αγγειακές ανωμαλίες μπορεί να είναι συχνό εύρημα ΣΥΓ αν αναζητηθούν επιμελώς. Οι αιματολόγοι που αντιμετωπίζουν ασθενείς με μονοκλωνική γαμμαπάθεια θα πρέπει να γνωρίζουν ότι η παρουσία πρωτοεμφανιζόμενης αραχνοειδούς τηλαγγειεκτασίας μπορεί να συιστά κλινικό σημείο ΣΥΓ.

Εικόνα 1.



178 ΠΡΩΤΗ ΑΝΑΦΟΡΑ ΚΛΗΡΟΝΟΜΟΥΜΕΝΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗΣ ΑΠΟ ΑΠΟΛΙΠΟ-ΠΡΩΤΕΪΝΗ-CII ΠΟΥ ΦΕΡΕΙ ΤΗΝ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ K41T

Κ. Λιάπης¹, Γ. Παναγοπούλου², Ε. Χαριτάκη³, Γ. Κακιάπουλος⁴, Μ. Κωστοπούλου², Χ. Παπαδακη¹, Ε. Καραμπελιά², Ν. Αφεντακίς², Θ. Μαρινακίς¹, J.D. Gillmore⁵, Α. Παπαθωμά⁶, Μ-Α. Δημόπουλος⁶, Ε. Καστρίτης⁶

¹Αιματολογική Κλινική, ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα, ²Νεφρολογική Κλινική, ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα, ³Νεφρολογική Κλινική, ΓΝΝ Χανίων, Χανιά, ⁴Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα, ⁵National Amyloidosis Centre, Royal Free Hospital, London, ⁶Θεραπευτική Κλινική, ΓΝΑ «Αλεξάνδρα», Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ: Η πιο συχνή μορφή αμυλοείδωσης είναι η AL (από ελεύθερες ελαφρές αλυσίδες ανοσοσφαιρινών) όμως και άλλες πρωτεΐνες μπορεί να είναι η αιτία της αμυλοείδωσης, ακόμα και σε ηλικιωμένους ασθενείς με μονοκλωνική γαμμαπάθεια ή/και άτυπα πλασματοκύτταρα στον μυελό. Στην παρούσα περίπτωση υπογραμμίζεται η σημασία της τυποποίησης της πρόδρομης πρωτεΐνης που οδηγεί στο σχηματισμό αμυλοειδούς για τον εντοπισμό περιπτώσεων κληρονομικής αμυλοείδωσης ενώ αποτελεί το δεύτερο περιστατικό μοριακά τυποποιημένης αμυλοείδωσης από απολιποπρωτεΐνη-CII στην βιβλιογραφία.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ & ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Άνδρας 80 ετών, με ιστορικό υπέρτασης και χρόνιας νεφρικής νόσου από 15ετία (κρεατινίνη 2.5-3 mg/dl), προσήλθε λόγω απώλειας βάρους, επιδείνωσης νεφρικής λειτουργίας (κρεατινίνη 6,7 mg/dl, ουρία 218 mg/dl) και νεφρωσικού συνδρόμου (αλβουμίνη ούρων 4.04 g/24h). Από το υπερηχογράφημα διαπιστώθηκαν ευρήματα χρόνιας νεφρικής νόσου (πάχος φλοιού 6 mm και πολλαπλές κύστεις). Λόγω των υπερηχογραφικών ευρημάτων δεν ήταν δυνατή η διενέργεια νεφρικής βιοψίας. Η βιοψία υποδόριου λίπους - που έγινε για το ενδεχόμενο συστηματικής αμυλοείδωσης - ήταν θετική για παρουσία αμυλοειδούς. Η ηλεκτροφόρηση και ανοσοκαθήλωση πρωτεϊνών ορού και ούρων ήταν αρνητικές ενώ ο προσδιορισμός των ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων ορού έδειξε οριακή αύξηση του λόγου κ/λ (1.823, φτ:0.26-1.65). Η οστεομελική βιοψία αποκάλυψε εναποθέσεις αμυλοειδούς στα αγγεία του περιosteίου και αύξηση πλασματοκυττάρων του μυελού (8%) με άτυπα χαρακτηριστικά (πολυπύρρνα πλασματοκύτταρα, πυρηνική ατυπία, αθροίσεις πλασματοκυττάρων, CD56+). Τα ευρήματα έθεσαν την υποψία MGUS, ωστόσο, η ανοσοϊστοχημεία δεν τεκμηρίωσε μονοκλωνικότητα. Ο υπόλοιπος έλεγχος δεν έδειξε στοιχεία προσβολής άλλου οργάνου: η τροπονίνη ήταν αρνητική, το ηχοκαρδιογράφημα φυσιολογικό, η ηπατική βιολογία φυσιολογική και δεν υπήρχε νευροπάθεια. Δεν αναφέρθηκε οικογενειακό ιστορικό αμυλοείδωσης ή νεφρικής νόσου, ενώ ο ασθενής είχε δύο γιούς 41 και 44 ετών ασυμπτωματικούς. Η τυποποίηση του αμυλοειδούς με ανοσοϊστοχημική χρώση για SAA, τρανσθυρετίνη, κ και λ ελαφρές αλυσίδες ήταν αρνητική. Η νεφρική λειτουργία του ασθενούς δεν βελτιώθηκε και εντάχθηκε σε πρόγραμμα χρόνιας αιμοκάθαρσης. Λόγω της ανεπάρκειας στοιχείων που να τεκμηριώνουν την παρουσία μονοκλωνικής πρωτεΐνης, προχωρήσαμε σε πρωτομική ανάλυση των εναποθέσεων του αμυλοειδούς στο κοιλιακό λίπος με φασματομετρία μάζας (ΦΜ) στο National Amyloidosis Centre. Η ΦΜ αποκάλυψε την εναπόθεση απολιποπρωτεΐνης-CII (Apo-CII) και η αλληλουχοποίηση του γονιδίου APOC2 του ασθενούς έδειξε την παρουσία ετερόζυγης μετάλλαξης που οδηγεί σε αντικατάσταση της λυσίνης από θρεονίνη στην θέση 41 της αμινοξικής αλληλουχίας (p.K41T). Η ίδια μετάλλαξη ανιχνεύθηκε στον ένα γιο του ασθενούς. Η κληρονομική AApoCII αμυλοείδωση πρωτοπεριγράφηκε στη Mayo Clinic το 2017 σε ασθενή 61 ετών με νεφρική αμυλοείδωση που βρέθηκε ετερόζυγη για την μετάλλαξη APOC2E69V. Η ασθενής είχε IgGλ παραπρωτεΐνη στον ορό με αποτέλεσμα αρχικά να εκληφθεί ως AL αμυλοείδωση και να λάβει χημειοθεραπεία.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Ανακοινώνουμε τη δεύτερη, γενετικά τεκμηριωμένη, περίπτωση AApoCII αμυλοείδωσης και την πρώτη αναφορά της μετάλλαξης APOC2K41T στη βιβλιογραφία. Η AApoCII αμυλοείδωση έχει βραδεία εξέλιξη και εκδηλώνεται σε προχωρημένη ηλικία με προέχουσα νεφρική προσβολή, ενώ σε περίπτωση παρουσίας μονοκλωνικής πρωτεΐνης (συχνό εύρημα σε ηλικιωμένους) μπορεί να εκληφθεί εσφαλμένα σαν AL αμυλοείδωση και να χορηγηθεί χημειοθεραπεία. Ο αιματολόγος πρέπει υποψιάζεται και την κληρονομική αμυλοείδωση, ακόμα και σε άτομα μεγάλης ηλικίας, καθώς θα κληθεί συχνά να διερευνήσει αυτές τις περιπτώσεις. Θέλουμε να υπογραμμίσουμε τη καθοριστική σημασία της τυποποίησης του αμυλοειδούς με ΦΜ σε περιπτώσεις που υπάρχει αμφιβολία στη διάγνωση.

179 ΠΟΣΟΣΤΟ ΔΙΗΘΗΣΗΣ ΤΟΥ ΜΥΕΛΟΥ ΣΤΟ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ: ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΚΑΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΜΕ ΜΥΕΛΟΓΡΑΜΜΑ ΕΝΑΝΤΙ ΟΣΤΕΟΜΥΕΛΙΚΗΣ ΒΙΟΨΙΑΣ

Χ. Λαλαγιάννη, Μ. Ισκάς, Η. Τάσση, Μ. Παπαθανασίου, Α. Χατζηιωαννίδης, Ν. Κωνσταντίνου, Ζ. Μπούσιου, Ι. Ματζαράκης, Χ. Βαδικόλιου, Α. Αναγνωστόπουλος

Αιματολογική Κλινική-ΜΜΜΟ, Γ.Ν. «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

Το ποσοστό διήθησης του μυελού από πλασματοκύτταρα αποτελεί διαγνωστικό κριτήριο στο πολλαπλό μυέλωμα (ΠΜ), όμως η προγνωστική του αξία είναι ασαφής και πιθανά χωρίς σημασία στην εποχή των νεώτερων προγνωστικών παραγόντων και θεραπειών. Ωστόσο το ποσοστό πλασματοκυττάρων μυελού (ΠΛΚΜ) πριν και μετά την αυτόλογη μεταμόσχευση έχει αναγνωρισθεί σαν προγνωστικός παράγοντας για την πρόοδο νόσου και την επιβίωση. Επίσης τα τελευταία χρόνια, ποσοστό ΠΛΚΜ \geq 60% θεωρείται δείκτης για την κατάταξη του smoldering ΠΜ ως high risk και κριτήριο για την έναρξη θεραπείας.

Μελετήσαμε την προγνωστική αξία του ποσοστού ΠΛΚΜ κατά την διάγνωση σε 345 ασθενείς με ΠΜ, 154 γυναίκες και 191 άνδρες, διάμεσης ηλικίας 65 (29-88) ετών. Η παραπρωτεΐνη ήταν IgG σε 216 (62.6%), IgA σε 70 (20%), IgD σε 1 (0.3%), ελαφρών αλύσεων σε 35 (10%) και μη εκκρίνον ΠΜ σε 23 (7%). Εξήντα ένας ασθενείς (18%) παρουσίαζαν νεφρική ανεπάρκεια (creatinine \geq 2 mg/dl). Όλοι οι ασθενείς είχαν αποτέλεσμα από μυελόγραμμα, ενώ οι 228 (66%) και από οστεομυελική βιοψία (OMB). Υπήρχε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των ποσοστών ΠΛΚΜ με μυελόγραμμα ή OMB ($p=0.01$). Σε 28 περιπτώσεις το ποσοστό διήθησης υποτιμήθηκε με το μυελόγραμμα έναντι της βιοψίας, ενώ το αντίθετο συνέβη μόνο σε 4 περιπτώσεις. Η πιθανότητα συνολικής επιβίωσης (OS) στην 5ετία ήταν 55% και η διάμεση επιβίωση 65 μήνες (95%CI 56-73.7). Ασθενείς με διήθηση $< 50\%$ είχαν σημαντικά καλύτερη επιβίωση από εκείνους με ΠΛΚΜ $\geq 50\%$ (διάμεση OS 85 vs 48 μήνες αντίστοιχα, $p < 0.001$). Η προγνωστική αξία του ποσοστού ΠΛΚΜ ήταν περισσότερο εμφανής στους ασθενείς με την λιγότερο εκτεταμένη διήθηση μυελού: ασθενείς με ΠΛΚΜ $< 25\%$ είχαν πλεονέκτημα επιβίωσης έναντι αυτών με ποσοστά 25-70% και $> 70\%$ (διάμεση OS not reached vs 60 vs 53 μήνες αντίστοιχα, $p=0.004$). Σε πολυπαραγοντική ανάλυση, το ποσοστό ΠΛΚΜ στην διάγνωση δεν ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου (PFS) και την συνολική επιβίωση (OS). Η τελευταία επηρεάστηκε σημαντικά μόνο από την γαλακτική δεϋδρογενάση (LDH), την ηλικία, το στάδιο και την νεφρική ανεπάρκεια. Το ποσοστό ΠΛΚΜ συσχετίστηκε σημαντικά με τα επίπεδα αλβουμίνης, αιμοσφαιρίνης και LDH και το στάδιο της νόσου ($p < 0.001$ για όλα) και την νεφρική ανεπάρκεια ($p < 0.005$). Συμπερασματικά το ποσοστό ΠΛΚΜ, αν και δεν αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα στο ΠΜ, προσφέρει πληροφορία στην διάγνωση και την πρόγνωση.

180 ΜΥΕΛΙΚΗ ΑΠΛΑΣΙΑ ΚΑΙ ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ ΜΙΜΟΥΜΕΝΗ ΠΟΛΛΑΠΛΟ ΜΥΕΛΩΜΑ ΛΟΓΩ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΛΟΙΜΩΣΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ ΕΡΣΤΕΙΝ-BARR.ΑΝΑΦΟΡΑ ΔΥΟ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ

Λ. Μαρίνος¹, Α. Κολοβού², Γ. Κανέλλης¹, Γ. Στεφάνου³, Ε. Πούλιου¹, Α. Παπανικολάου¹

¹Αιμοπαθολογοανατομικό Εργαστήριο, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», ²Αιματολογική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Χανίων «Ο Άγιος Γεώργιος», ³Ιδιωτική Κλινική «Doctor'S Hospital»

ΣΚΟΠΟΣ: Ο ιός Epstein-Barr εμπλέκεται σε ένα ευρύ φάσμα νεοπλασματικών και μη εξεργασιών με ποικιλομορφία κλινικής συμπτωματολογίας και ιστολογικών ευρημάτων. Μία από τις σχετικά σπάνιες και ασυνήθιστες εκδηλώσεις του είναι η μυελική απλασία που εκδηλώνεται με παγκυτταροπενία, λόγω απώθησης-αντικατάστασης του αιμοποιητικού μυελού από μεγάλο αριθμό πλασματοκυττάρων, σε βαθμό ώστε σε ιστολογικό επίπεδο να δίδεται η εντύπωση πολλαπλού μυελώματος.

Με σκοπό την ανάδειξη, μέσα από τη παρουσίαση δύο περιπτώσεων, των επί μέρους χαρακτηριστικών της σπάνιας αυτής εκδήλωσης λανθάνουσας λοίμωξης από τον ιό, επιχειρείται η ευαισθητοποίηση για την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση της απειλητικής για τη ζωή του ασθενούς προκαλούμενης μυελικής απλασίας

ΥΛΙΚΟ- ΜΕΘΟΔΟΣ: Δύο ασθενείς, άντρας και γυναίκα, ηλικίας 61 και 71 ετών αντίστοιχα, οι οποίοι εμφάνισαν αιφνιδίως εμπύρετο και παγκυτταροπενία. Ο ένας ασθενής (άνδρας) εμφάνισε συμπτωματολογία πνευμονίας και εικόνα ενδεικτική φλεγμονής με αυξημένο ινωδογόνο, ενώ κατά τον ιολογικό έλεγχο ταυτοποιήθηκε IgG+ για CMV και EBV, ενώ ο έλεγχος για IgM ήταν αρνητικός και για τους δύο ιούς. Στον έτερο ασθενή ο ιολογικός έλεγχος ήταν αρνητικός. Ακολούθησαν οστεομυελικές βιοψίες (Ο.Β) με το κλινικό ερώτημα μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου, τα ευρήματα των οποίων παρουσιάζονται στη συνέχεια

Σε επίπεδο Ο.Β η διαγνωστική μεθοδολογία περιέλαβε μορφολογική εκτίμηση με χρώση αιματοξυλίνης και ηωσίνης, ανοσοιστοχημική μελέτη με ευρύ φάσμα δεικτών, καθώς και διερεύνηση με *in situ* υβριδισμό (ISH) για την ανίχνευση μικρών, RNA μεταγράφων του ιού Epstein-Barr

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Κοινό εύρημα και στις δύο Ο.Β των ασθενών ήταν η έκδηλη απώθηση του αιμοποιητικού μυελού, λόγω της παρουσίας εκτεταμένης (80% και 90% του συνόλου των κυτταρικών στοιχείων του μυελού αντίστοιχα) πλασματοκυτταρικής διήθησης με κατανομή διάχυτη, καθώς και με ευμεγέθεις αθροίσεις, σε βαθμό ώστε να δίδεται η εντύπωση πολλαπλού μυελώματος. Κατά τον ανοσοιστοχημικό έλεγχο, εν τούτοις, τα πλασματοκύτταρα ταυτοποιήθηκαν ως πολυκλωνικά, ενώ επιπρόσθετο, διαγνωστικής σημασίας εύρημα απετέλεσε η ανίχνευση με ISH του ιού Epstein-Barr. Μετά τη διάγνωση ο ένας ασθενής ανέκαμψε πλήρως με αγωγή κορτικοειδών, ενώ ο έτερος μόνον με υποστηρικτική αγωγή (αντιβίωση, μεταγγίσεις)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η αιφνίδια εμφάνιση παγκυτταροπενίας, λόγω μυελικής απλασίας συνοδευόμενης από έντονη πολυκλωνική πλασματοκυττάρωση συνδεδεμένη με τη παρουσία του ιού Epstein-Barr αποτελεί μια ιδιαίτερα σπάνια και απειλητική για τη ζωή, εκδήλωση λανθάνουσας λοίμωξης από τον ιό με λίγες, βιβλιογραφικά τεκμηριωμένες, περιπτώσεις. Σε κλινικό επίπεδο η νόσος προβάλλει συχνά με συμπτωματολογία που σχετίζεται με τη παγκυτταροπενία (ευκαιριακές λοιμώξεις, αιμορραγίες, αναιμία), ενώ σε ιστολογικό επίπεδο (Ο.Β) η εικόνα μιμείται εκείνη του πολλαπλού μυελώματος. Καθοριστικής σημασίας για τη διάγνωση αποτελεί η ανοσοιστοχημική διερεύνηση του μυελού, όπου ταυτοποιείται ο πολυκλωνικός χαρακτήρας των πλασματοκυττάρων, καθώς και η μελέτη με *in situ* υβριδισμό, που τεκμηριώνει τη παρουσία του ιού.

181 ΕΞΩΜΥΕΛΙΚΟ ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΩΜΑ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΕΩΣ: ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΟΣ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Β. Μπάρτζη¹, Α. Θεοδοσίου², Γ. Κουταλέλλης², Δ. Μαλτέζας³, Α. Μάρκου⁴, Μ. Ματθαίος⁴, Α. Γραβάνη⁵, Ε. Ευτυχιάδης¹

¹Αιματολογικό τμήμα Γ.Ν.Καρδίτσας, ²Ουρολογική κλινική Γ.Ν.Καρδίτσας, ³Ειδικό Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Πειραιά Μεταξά, ⁴Παθολογική Κλινική Γ.Ν.Καρδίτσας, ⁵Παθολογοανατομικό Εργαστήριο Γ.Ν.Καρδίτσας

Ως μονήρες εξωμυελικό πλασματοκύττωμα ορίζεται η εντοπισμένη μάζα από κλωνικά πλασματοκύτταρα σε ιστούς, χωρίς ένδειξη νόσου σε άλλη περιοχή του οργανισμού.

ΣΚΟΠΟΣ: Η παρουσίαση περιστατικού εξωμυελικού πλασματοκυττώματος ουροδόχου κύστεως που κλινικά παρουσιάστηκε ως μακροσκοπική αιματουρία, η σπανιότητα του οποίου το καθιστά άξιο αναφοράς.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Άντρας 82 ετών, ελληνικής καταγωγής, προσήλθε στα εξωτερικά ιατρεία της ουρολογικής κλινικής αιτώντας μακροσκοπική αιματουρία χωρίς συνοδά συμπτώματα. Από το ατομικό ιστορικό αναφέρθηκε υπερχοληστεριναιμία, αρτηριακή υπέρταση και τύφλωση λόγω ατυχήματος στην παιδική ηλικία, ενώ δεν αναφέρθηκε ιστορικό πολλαπλού μυελώματος.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Ο ασθενής υποβλήθηκε σε διερεύνηση της αιματουρίας αρχικά με υπερηχογράφημα ΝΟΚ που ανέδειξε μόρφωμα 4 περίπου εκατοστών στην ουροδόχο κύστη. Στη συνέχεια υποβλήθηκε σε αξονική τομογραφία άνω, κάτω κοιλίας και οπισθοπεριτοναϊκού χώρου όπου αναδείχθηκε διάχυτη πάχυνση του τοιχώματος της ουροδόχου κύστεως, με εικόνα μάζας διαμέτρου 4,8 εκ. που εξορμώταν από το πρόσθιο τοίχωμα αυτής με επέκτασή στο προκυστικό λίπος. Ως εκ τούτου υποβλήθηκε σε κυστεοσκόπηση και διουρηθρική εκτομή της προαναφερόμενης μάζας. Τα ευρήματα της ιστοπαθολογικής

εξέτασης ανέδειξαν νεοπλασματική μονοκλωνική εξεργασία πλασματοκυττάρων. Ο ανασοιστοχημικός έλεγχος απέβη θετικός στα αντισώματα: CD138, MUM και κ αλυσίδες και αρνητικός στα αντισώματα p63, p53, CD20 και λ αλυσίδες. Η νεφρική λειτουργία ήταν φυσιολογική, τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης και όλος ο εργαστηριακός έλεγχος ήταν εντός φυσιολογικών ορίων. Η ανοσοηλεκτροφόρηση λευκωμάτων δεν ανέδειξε παθολογικά κλάσματα και ο ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών όπως και ο λόγος κ/λ ήταν και αυτά σε φυσιολογικά επίπεδα. Εστάλη έλεγχος καρκινικών δεικτών και β2 μικροσφαιρίνης επίσης εντός φυσιολογικών ορίων. Ακτινολογικώς, ο σκελετικός έλεγχος με ακτινογραφίες κρανίου, θώρακος, σπονδυλικής στήλης, πυέλου και μακρών οστών ήταν αρνητικός για οστεολύσεις. Η αξονική τομογραφία θώρακος δεν ανέδειξε ιδιαίτερα παθολογικά ευρήματα με απουσία λεμφαδενοπάθειας. Η οστεομυελική βιοψία ανέδειξε κυτταροβριθή μυελό με αρνητικό ανοσοφαινότυπο και χωρίς κυτταρογενετικές βλάβες. Έτσι, μετά τη διενέργεια του απαραίτητου εργαστηριακού και κλινικού ελέγχου, αποκλείσθηκε η πιθανότητα συστηματικής νόσου. Στην παρούσα φάση, ο ασθενής με τη διάγνωση του μονήρους εξωμυελικού, εξωοστικού πλασματοκυττώματος υποβάλλεται σε ακτινοθεραπεία, την οποία και δέχεται έως τώρα ανεπίπλοκα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Μολονότι τα μονήρη εξωμυελικά πλασματοκυττώματα μπορούν να προκύψουν σε οποιοδήποτε όργανο, με συχνότερη εντόπιση στην ανώτερη αναπνευστική οδό, σπάνια εμπλέκουν την ουροδόχο κύστη. Λόγω της σπανιότητάς τους και του μικρού αριθμού περιστατικών δεν έχουν προσδιορισθεί προγνωστικοί παράγοντες, ούτε κατευθυντήριες οδηγίες αντιμετώπισής τους.

182 ΠΡΩΤΟ (ΓΙΑ ΤΗΝ ΧΩΡΑ ΜΑΣ) ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ ΟΞΕΙΑΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Ε ΑΠΟ ΑΙΜΑΤΟΓΕΝΗ (ΜΕΣΩ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ) ΜΟΛΥΝΣΗ

Σ. Τσαγκιά, Α. Βεργάκη, Θ. Καραουλάνη, Μ. Ιωαννίδου, Ε. Κουφόγιωργα, Θ. Κυριακόπουλος-Ρουμेलιώτης, Χ. Γκότση, Π. Σιουρούνης

Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας, Π.Γ.Ν. Νίκαιας, Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η διασπορά της ηπατίτιδας Ε στη χώρα μας βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα συγκριτικά με άλλες χώρες στις οποίες ο ιός αποτελεί σημαντική αιτία νόσησης από οξεία ηπατίτιδα και ως εκ τούτου αποτελεί σπάνιο παράγοντα κινδύνου για την ασφάλεια των μεταγγίσεων.

ΣΚΟΠΟΣ: Στα πλαίσια της επαγρύπνησής μας και για το θέμα της ηπατίτιδας τύπου Ε και στην προσπάθειά μας για επίτευξη ασφαλών μεταγγίσεων, περιγράφεται ένα εξαιρετικά σπάνιο περιστατικό μετάδοσης του ιού της ηπατίτιδας Ε σε ασθενή μας πολυμεταγγιζόμενο, λόγω ομόζυγης ΜΑ, μέσω μεταγγίσης μονάδος αίματος που ελήφθη από ασυμπτωματικό συστηματικό εθελοντή αιμοδότη μας.

ΥΛΙΚΟ/ΜΕΘΟΔΟΣ: α) Στοιχεία από τον ασθενή: Εμφάνισε ξαφνικά συμπτωματολογία οξείας ηπατίτιδας και νοσηλεύτηκε στη παθολογική κλινική όπου μετά από ενδελεχή διερεύνηση βρέθηκε να πάσχει από οξεία ηπατίτιδα τύπου Ε (η διάγνωση έγινε σε ιδιωτικό θεραπευτήριο καθώς δεν πραγματοποιείται ο έλεγχος σε δημόσιο νοσοκομείο). Ο ασθενής έχει νοσηλευτεί και στο παρελθόν για οξεία ηπατίτιδα τύπου C και παρακολουθείται λόγω χρόνιας ηπατίτιδας τύπου C. Εξήλθε από την κλινική μετά από 15 ημέρες με αποκατάσταση του ηπατικού ελέγχου και υποχώρηση των σχετικών συμπτωμάτων.

β) Στοιχεία από τον αιμοδότη: Πρόκειται για άνδρα ηλικίας 47 ετών, τακτικό εθελοντή αιμοδότη (μέσω αιμοδοτικού συλλόγου μας) με καταγεγραμμένες πέντε αιμοδοτήσεις τα τελευταία δύο χρόνια, ο οποίος στο ιστορικό του εμφανίζεται υγιής, ασυμπτωματικός χωρίς φαρμακευτική αγωγή και με ελεύθερο ιατρικό ιστορικό από την τελευταία του αιμοδότηση. Αναφέρει παρουσία λιπώδους διήθησης του ήπατος σε υπερηχογραφικό έλεγχο προ 4ετίας(είναι σχετικά παχύσαρκος) καθώς και συχνή κατανάλωση χοιρινού κρέατος.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Αμέσως μετά την γνωστοποίηση του περιστατικού από την παθολογική κλινική έγινε συστηματική διερεύνησή του με την συνδρομή του ΣΚΑΕ του ΕΚΕΑ και της Υπηρεσίας Αιμοδοσίας Ιωαννίνων κατά την οποία απεδείχθη αιματογενής μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας Ε από τον αναφερόμενο αιμοδότη στον πολυμεταγγιζόμενο ασθενή μας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Παρά τη σπανιότητα του αναφερόμενου περιστατικού οξείας ηπατίτιδας τύπου Ε από αιματογενή (μέσω μεταγγίσης) μετάδοση σε πολυμεταγγιζόμενο ασθενή μας, είναι χρήσιμη η δημοσίευσή, του ώστε να συμπεριλαμβάνονται στην διαγνωστική μας σκέψη σε ανάλογες πιθανότητες.

Μάλιστα, καθώς η ηπατίτιδα Ε διαδράμει συνήθως ασυμπτωματικά δεν αποκλείεται τέτοια περιστατικά να είναι συχνότερα και να λανθάνουν της διάγνωσης τους.

183 ΑΥΤΟΛΟΓΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΟΛΙΚΗ ΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΓΟΝΑΤΟΣ

Α. Γερασίμου¹, Ι. Σοφινός², Π. Ματσώτα³

¹Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Γ.Ν. Λιβαδειάς, ²Ορθοπαιδική Κλινική, Γ.Ν. Λιβαδειάς, ³Αναπληρώτρια καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Π.Γ.Ν. Αττικόν, Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η χρήση της διεγχειρητικής κυτταρικής διάσωσης και της αυτόλογης μετάγγισης αίματος αποτελούν σημαντικές μεθόδους διατήρησης του δραστικού ενδαγγειακού όγκου. Ο κύριος στόχος της αυτόλογης μετάγγισης είναι η μείωση της ανάγκης για αλλογενή μετάγγιση αίματος και των σχετιζόμενων επιπλοκών.

Επίσης, ένα περιεγχειρητικό πρόγραμμα διαχείρισης των ασθενών που περιλαμβάνει την προεγχειρητική τους βελτιστοποίηση και την σωστή περιεγχειρητική διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής είναι σημαντικό για την επιτυχή φροντίδα και έκβαση των ασθενών στην Ολική Αρθροπλαστική του Γόνατος (ΟΑΓ).

ΣΚΟΠΟΣ: Σκοπός αυτής της μελέτης είναι να δείξει τις βέλτιστες πρακτικές στη μετάγγιση αίματος και την επιτυχή περιεγχειρητική διαχείριση των ασθενών στην ΟΑΓ και να καταγράψει το κατά πόσο περιορίστηκαν οι αλλογενείς μεταγγίσεις στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αυτομετάγγιση.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Στην εργασία αυτή, εξετάστηκαν αναδρομικά τα πρωτογενή στοιχεία που συλλέχθηκαν από την ορθοπαιδική κλινική επαρχιακού νοσοκομείου, για τα έτη 2007-2016. Παράλληλα διεξήχθη και βιβλιογραφική ανασκόπηση της σχετικής ελληνικής και διεθνούς βιβλιογραφίας, διαδικτυακή έρευνα και αναζήτηση στοιχείων από βάσεις δεδομένων παγκοσμίων οργανισμών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Το δείγμα αποτελείται από 163 περιπτώσεις ασθενών που εισήλθαν για χειρουργείο το χρονικό διάστημα 2007-2016 (τακτικά και έκτακτα περιστατικά). Η πλειοψηφία είναι γυναίκες (74,8%) και οι άνδρες αποτελούν το υπόλοιπο 25,2%. Η πλειοψηφία ανήκει στην ηλικιακή ομάδα 71-80 ετών (σε ποσοστό 57,1%), ενώ σε ποσοστό 30,7% αντιστοιχούν όσοι είναι στην ηλικιακή ομάδα 61-70 ετών. Ακολουθούν σε μικρότερα ποσοστά όσοι είναι 50-60 ετών (ποσοστό 6,7%) και με 5,5% όσοι είναι 81-90 ετών. Στο 41,7% έγινε ΟΑΓ Αριστερού Σκέλους και στο 55,2% Δεξιού Σκέλους. Στο 0,6% έγινε επαναληπτική επέμβαση ΟΑΓ Αριστερού Σκέλους και στο 2,5% επαναληπτική επέμβαση ΟΑΓ Δεξιού Σκέλους.

Στο 51,9% των περιστατικών έγινε αυτομετάγγιση και στο 48,1% δεν έγινε αυτομετάγγιση (εκ των οποίων το 85,53% των περιπτώσεων δεν έλαβαν καθόλου μετάγγιση αλλογενούς αίματος). Σε εκείνους που έγινε αυτομετάγγιση, η πλειοψηφία είναι γυναίκες με ποσοστό 75,6%, ενώ οι άντρες αντιστοιχούν στο 24,4%. Σοβαρά συμβάματα κατά την αυτομετάγγιση των ασθενών δεν αναφέρθηκαν και δεν έχουν καταγραφεί. Επίσης, δεν έχουν καταγραφεί ή αναφερθεί άμεσες πιθανές αντιδράσεις από τις περιπτώσεις των αλλογενών μεταγγίσεων που αναφέρθηκαν.

Αλλογενής μετάγγιση έγινε σε 11 περιπτώσεις, από τις οποίες οι 6 αφορούν γυναίκες και οι 5 αφορούν άνδρες. Στις περιπτώσεις αυτές, υπήρχαν παράλληλα και άλλα νοσήματα που καταγράφηκαν στο αρχείο της κλινικής πριν την επέμβαση. Καταγράφηκαν 4 περιπτώσεις όπου χρειάστηκε κατά τη διάρκεια της επέμβασης να γίνει αλλογενής μετάγγιση, η οποία όμως δεν έγινε λόγω θρησκευτικών πεποιθήσεων των ασθενών (Μάρτυρες του Ιεχωβά). Σημειωτέον, στις 2 από αυτές τις περιπτώσεις προεγχειρητικά δόθηκε Ερυθροποιητίνη - Σιδηροθεραπεία για διόρθωση της προϋπάρχουσας αναιμίας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τόσο η παρούσα μελέτη όσο και η ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας έδειξαν: 1) ότι η κυτταρική διάσωση είναι ασφαλής και αποτελεσματική στη μείωση των απαιτήσεων για μετάγγιση αλλογενούς αίματος σε επεμβάσεις ολικής αντικατάστασης του γόνατος 2) μια εξατομικευμένη περιεγχειρητική στρατηγική που βασίζεται στην αναγνώριση συγκεκριμένων παραγόντων κινδύνου για τον ασθενή, τη βελτιστοποίηση της προεγχειρητικής αιμοσφαιρίνης, την εκτίμηση της αναμενόμενης απώλειας αίματος, την περιεγχειρητική διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής είναι χρήσιμη για την επίτευξη επιτυχημένης φροντίδας ασθενών που υποβάλλονται σε επεμβάσεις ολικής αρθροπλαστικής γόνατος.

184 ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΣΕ ΒΑΘΟΣ 6ΕΤΙΑΣ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΑΙΜΟΔΟΤΩΝ ΛΟΓΩ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ Ή ΚΑΙ ΦΕΡΡΙΤΙΝΗΣ ΚΑΙ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΦΥΛΟ

Γ. Παπαδόπουλος¹, Β. Σόχαλη², Α. Μιχαηλίδου², Μ. Τσολάκη², Σ. Γεωργούση², Μ. Πέσιου², Ε. Ακριτίδου², Α. Μαρτασίδου²

¹Κ.Υ. Γιαννισών, ²Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γιαννισών

ΣΚΟΠΟΣ: Ενδεικτική αναδρομική μελέτη 6ετίας του ποσοστού απόρριψης των αιμοδοτών, που προσέρχονται στο τμήμα μας, λόγω χαμηλής Αιμοσφαιρίνης και Φερριτίνης και πιθανές διαφοροποιήσεις με βάση το φύλο. Όρια αιμοδοσίας θεωρήσαμε τις τιμές Hb \geq 13.5gr/dl και Φερριτίνης \geq 20ng/ml για τους άνδρες και Hb \geq 12.5gr/dl και Φερριτίνης \geq 12ng/ml για τις γυναίκες. Τα όρια της αιμοσφαιρίνης τα ορίσαμε σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες της «Ελληνικής Εταιρείας Μεταγγισιοθεραπείας» (Απρίλιος 2018, Ζ Έκδοση). Σκόπιμο θα ήταν να γνωρίζαμε αν υπάρχουν ενδεικτικές τιμές φερριτίνης για τους αιμοδότες προκειμένου να έχουμε μια καλύτερη εικόνα της αιμοδοτικής τους ικανότητας.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Έγινε έλεγχος σε δείγματα ολικού αίματος για αιμοσφαιρίνη και ορού για φερριτίνη, 587 πιθανών αιμοδοτών, εκ των οποίων οι 503 ήταν άνδρες και οι 84 γυναίκες, στο χρονικό διάστημα από τον 11/2012 μέχρι τον 4/2018 στους αναλυτές Sysmex XN-1000 και Siemens ADVIA Centaur XPT αντίστοιχα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από τους 503 άνδρες οι 15 (2,98%) εμφάνισαν τιμές Hb $<$ 13.5 και οι 65 (12,92%) τιμές Φερριτίνης $<$ 20. Από τις γυναίκες οι 19 (22,62%) παρουσίασαν Hb $<$ 12.5 και 28 (33,33%) Φερριτίνης $<$ 12. Στο σύνολο των ατόμων τα ποσοστά αποκλεισμού αιμοδοσίας ήταν 5,97% λόγω Hb και 15,67% λόγω φερριτίνης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Αξιοσημείωτο είναι το συντριπτικά μεγαλύτερο ποσοστό αποκλεισμού αιμοδοσίας των γυναικών έναντι των ανδρών, τόσο λόγω αιμοσφαιρίνης, όσο και φερριτίνης. Συγκεκριμένα, 22,62% των γυναικών έναντι 2,98% των ανδρών αποκλείστηκε για χαμηλή αιμοσφαιρίνη και 33,33% των γυναικών έναντι 12,92% των ανδρών για χαμηλή φερριτίνη. Ωστόσο, το ποσοστό αποκλεισμού στο σύνολο των αιμοδοτών ανέρχεται σε 5,97% λόγω αιμοσφαιρίνης και 15,67% λόγω φερριτίνης. Παρόλο που η διαφορά στα ποσοστά μεταξύ ανδρών και γυναικών είναι σημαντική, ο μέσος όρος δεν επηρεάζεται δραματικά εξαιτίας της μειωμένης προσέλευσης των γυναικών για αιμοδοσία.

185 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΟΥ ΝΕΟΥ ΑΥΤΟΜΑΤΟΥ ΑΝΑΛΥΤΗ ΠΗΞΗΣ cobas t 711 ΣΕ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΜΕΓΑΛΗΣ ΔΥΝΑΜΙΚΟΤΗΤΑΣ

Α. Γιαννακάκη¹, Ε. Βασιλείου¹, Ι. Παπαευθυμίου², Ρ. Αντωνοπούλου², Β. Πολυμέρου¹, Τζ. Κρεμαστινού¹

¹Βιοιατρική Κεντρικό Εργαστήριο, ²Roche Diagnostics

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Ο νέος πλήρως αυτοματοποιημένος αναλυτής πήξης cobas t 711 της Roche εκτελεί in vitro μετρήσεις για την υποστήριξη της διάγνωσης των διαταραχών της πήξης και την παρακολούθηση της αντιπηκτικής θεραπείας.

ΣΚΟΠΟΣ: Η παρούσα μελέτη έγινε για την αξιολόγηση της λειτουργίας και της αξιοπιστίας του αναλυτή.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Ο νέος αναλυτής πήξης cobas t 711 της Roche εγκαταστάθηκε στο εργαστήριο μας για χρονική περίοδο 3 εβδομάδων. Μετά από την εκπαίδευση των χειριστών στη χρήση του, μετρήθηκαν δείγματα και στους δύο αναλυτές, cobas t 711 και BCS - XP της Siemens, για τις παραμέτρους: PT, APTT, Fibrinogen, D-dimers, anti-FactorXa (360, 253, 247, 87 και 103 δείγματα αντίστοιχα). Η συσχέτιση των αποτελεσμάτων έγινε με γραμμικά μοντέλα παλινδρόμησης. Ως "y" ορίστηκε ο αναλυτής cobas t 711 της Roche, ενώ ως "x" ο αναλυτής BCS-XP της Siemens. Παράλληλα συγκρίθηκαν τόσο οι μέσες και διάμεσες τιμές των παραμέτρων, όσο και οι κατανομές των τιμών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η συσχέτιση των μετρήσεων για τις παραπάνω παραμέτρους έδωσε τα εξής αποτελέσματα: PT(sec): $y = -6.86 + 1.50x$, ($r = 0.965$, $p < 0.001$), PT(INR): $y = -0.07 + 1.12x$, ($r = 0.972$, $p < 0.001$), PT(%): $y = -8.96 + 1.00x$, ($r = 0.939$, $p < 0.001$), APTT(sec): $y = -2.51 + 1.09x$, ($r = 0.967$, $p < 0.001$), Fibrinogen(mg/dL): $y = 21.81 + 0.97x$, ($r = 0.939$, $p < 0.001$), D-dimers(pg/mL): $y = 0.04 + 0.65x$, ($r = 0.888$,

$p < 0.001$), anti-Factor Xa ($\mu\text{g/mL}$): $y = -0.04 + 0.85x$, ($r = 0.991$, $p < 0.001$). Κατά την σύγκριση των αριθμητικών δεδομένων δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές ($p > 0.05$) με εξαίρεση την οριακά σημαντική διαφορά στις μετρήσεις των D-dimers ($p = 0.04$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Από τα αποτελέσματα της μελέτης φαίνεται ότι ο νέος αυτόματος αναλυτής πήξης cobas t 711 της Roche έχει χαρακτηριστικά που τον καθιστούν κατάλληλο για την διαχείριση αυξημένων ροών δειγμάτων με την απαιτούμενη ακρίβεια και αξιοπιστία. Η σύγκριση και συσχέτιση των αποτελεσμάτων έδειξε σημαντική συμφωνία με τον αναλυτή Siemens BCS-XP. Τα έτοιμα προς χρήση αντιδραστήρια σε format κασέτας, η αυτόματη ανασύσταση των αντιδραστηρίων επί του αναλυτή, ο αυτόματος εκπωματισμός και προσανατολισμός των σωληναρίων, η ύπαρξη μεγάλου ψυχόμενου χώρου και η δυνατότητα προγραμματισμού των ανασυστάσεων σύμφωνα με τις ανάγκες του εργαστηρίου είναι χαρακτηριστικά που διευκολύνουν την καθημερινή λειτουργία εργαστηρίων με μεγάλες ροές δειγμάτων.

186 Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗΣ LEIDEN ΤΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ V (FACTOR V LEIDEN) ΜΕ ΤΟ ΦΥΛΟ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ: ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΤΕΤΡΑΒΑΘΜΙΟΥ ΤΡΙΤΟΒΑΘΜΙΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ

Π. Τσιάτσιου¹, Κ. Κουϊρουζής¹, Μ. Ποντίκα¹, Α. Κασσομενάκη¹, Δ. Παπαδοπούλου¹, Φ. Γκιρτοβίτης⁴, Α. Νικολαΐδου¹, Δ. Λαζαρίδου¹, Μ. Παπαϊωάννου³, Θ. Λιαλιάρης², Λ. Σκούρα¹

¹Μικροβιολογικό Εργαστήριο, Αιματολογικό Τμήμα, Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ, ²Εργαστήριο Γενετικής του Τμήματος Ιατρικής, ΔΠΘ, ³Α΄ Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ, ⁴Κέντρο Αιμοδοσίας, Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ

ΣΚΟΠΟΣ της μελέτης ήταν να διερευνηθεί η σχέση του φύλου του ασθενούς με τη μετάλλαξη Factor V Leiden. Η μετάλλαξη FV Leiden χαρακτηρίζει μία από τις συχνότερες και ηπιότερες μορφές κληρονομικής θρομβοφιλίας, η οποία οφείλεται σε σημειακή μετάλλαξη στο γονίδιο του παράγοντα V της πήξης (G1691A).

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς των κλινικών, των τακτικών εξωτερικών ιατρείων και του ιατρείου αιμόστασης Τριτοβάθμιου Νοσοκομείου, στους οποίους διερευνήθηκε με γενετικό έλεγχο η μετάλλαξη FV Leiden κατά τα έτη 2014 - 2017. Στη διάρκεια της τετραετίας, μελετήθηκαν συνολικά 601 άτομα, από τα οποία 288 (47,92%) ήταν άνδρες και 313 γυναίκες (52,08%), με μέση ηλικία τα 47 έτη. Έγινε αναδρομική καταγραφή των δημογραφικών στοιχείων των ασθενών, των κλινικών χαρακτηριστικών και των εργαστηριακών δεδομένων τους. Η μοριακή ανάλυση της μετάλλαξης FV Leiden (G1691A) έγινε με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (Real Time PCR). Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με SPSS 23.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Ο επιπολασμός της μετάλλαξης σε συνάρτηση με το φύλο για τα τέσσερα χρόνια διαμορφώνεται ως εξής: στους άντρες η ετεροζυγωτία ανευρίσκεται σε 39 άτομα (13,54%) ενώ στις γυναίκες ανευρίσκεται σε 139 άτομα (44,41%). Η ομόζυγη μετάλλαξη ανευρίσκεται σε 5 άντρες (1,74%) και σε 6 γυναίκες (1,92%). Υπερτερούν οι γυναίκες τόσο στην ετερόζυγη όσο και στην ομόζυγη μετάλλαξη. Στην παρούσα εργασία τα αντίστοιχα συνολικά ποσοστά ετεροζυγωτίας και ομοζυγωτίας της μετάλλαξης FV Leiden, ανέρχονται σε ποσοστό 29,6% και 1,83%, αντίστοιχα. Από την ανάλυση των δεδομένων με chi-square test, προκύπτει ότι υπάρχει σχέση του φύλου με την εμφάνιση της μετάλλαξης FV Leiden.

Πίνακας 1. Φύλο - FV Leiden.

Φύλο - Επιπολασμός		Επιπολασμός			Total	
		ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ	ΕΤΕΡΟΖΥΓΟ	ΟΜΟΖΥΓΟ		
Φύλο	Άντρας	Count	244	39	5	288
		Expected Count	197,4	85,3	5,3	288,0
	Γυναίκα	Count	168	139	6	313
		Expected Count	214,6	92,7	5,7	313,0
Total		Count	412	178	11	601
		Expected Count	412,0	178,0	11,0	601,0

Πίνακας 2. Chi-square test.

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	69,370	2	,000
Likelihood Ratio	72,738	2	,000
Linear-by-Linear Association	56,462	1	,000
N of Valid Cases	601		

Τα αποτελέσματα της μελέτης συμφωνούν με τα βιβλιογραφικά δεδομένα, τα οποία συνδέουν άμεσα το αρχικό επεισόδιο της εν τω βάθει θρόμβωσης με περιστασιακούς παράγοντες, σε ποσοστό 81% στις γυναίκες και 29% στους άνδρες. Οι περιστασιακοί αυτοί παράγοντες στα άτομα με μετάλλαξη FV Leiden αυξάνουν την πιθανότητα για θρομβωτικό επεισόδιο. Η υπεροχή των γυναικών αποδόθηκε σε συνυπάρχουσες άλλες καταστάσεις όπως κύηση, λοχεία, λήψη αντισυλληπτικών, θεραπείες υποκατάστασης ορμονών (**hormone replacement therapy**, HRT).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Ο επιπολασμός της μετάλλαξης FV Leiden σχετίζεται άμεσα με το φύλο και κυρίως σε συνδυασμό με περιστασιακούς παράγοντες που αφορούν το φύλο. Η γνώση του επιπολασμού της μετάλλαξης FV Leiden, σε συνάρτηση με το φύλο σε έναν δεδομένο πληθυσμό, μπορεί να βοηθήσει στο σχεδιασμό αποτελεσματικών προληπτικών μέτρων. Τα μέτρα αυτά μπορεί να αφορούν τόσο στη πρωτογενή, όσο και στη δευτερογενή πρόληψη των θρομβοφιλικών παθήσεων. Ειδικότερα, της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής, που αποτελούν τις κυριότερες κλινικές εκδηλώσεις της μετάλλαξης FV Leiden.

187 Η ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΠΟ ΑΓΩΓΗ ΜΕ ΤΑ ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ

A. Κοτσιαύτη, E. Βλαχάκη, K. Δημητρακόπουλος, K. Καφαντάρη, Φ. Κλωνιζάκης, X. Αποστόλου, A. Τσάπας

Αιματολογικό Εργαστήριο Β Παθολογικής Κλινικής, ΑΠΘ, Γ. Ν. Ιπποκράτειο Θεσσαλονίκης

Η χρήση των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών [NOAs, (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban και Edoxaban)] καθίσταται όλο και ευρύτερη, με τα τελευταία να κερδίζουν συνεχώς έδαφος έναντι της Ασενοκουμαρόλης και της κλασικής ασπιρίνης στην πρόληψη της θρόμβωσης και του εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.

ΣΚΟΠΟΣ της μελέτης, η εκτίμηση των αιμορραγικών επεισοδίων σε ασθενείς που λάμβαναν ως προφύλαξη οποιοδήποτε NOAs και η σύγκριση της συχνότητας εμφάνισης των αιμορραγιών τους σε σχέση με ομάδα ασθενών που λάμβαναν Ασενοκουμαρόλη, βασιζόμενοι σε πραγματικά κλινικά δεδομένα.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ: Το δείγμα της μελέτης περιελάμβανε 40 ασθενείς ηλικίας άνω των 18 ετών που εισήχθησαν στην Παθολογική Κλινική για οποιονδήποτε λόγο, 30 ελάμβαναν NOAs και 10 Ασενοκουμαρόλη, το διάστημα από Μάρτιο-Σεπτέμβριο 2018. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με την παρουσία αιμορραγίας ή όχι. Επίσης, στη μελέτη συμπεριλήφθησαν 67 ασθενείς παρόμοιας ηλικίας και φύλου που νοσηλεύθηκαν το ίδιο διάστημα, 30 με αιμορραγία και 37 χωρίς αιμορραγία και δεν έχουν λάβει ποτέ αντιπηκτική ή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή αμφότεροι.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από τους 40 ασθενείς που λάμβαναν οποιοδήποτε από τα Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban ή Ασενοκουμαρόλη, οι 22 ήταν γυναίκες ενώ οι 18 άνδρες. Ο μέσος όρος ηλικίας κυμαίνεται στα 80 έτη και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης με βάση το MDRD στα 56,59 ml/min/1.73 m² (στάδιο 3A). Από τους 30 ασθενείς που έλαβαν NOAs, 14(46,6%) εξ αυτών παρουσίασαν αιμορραγική εκδήλωση. Σημειώθηκαν 7 περιπτώσεις αιμορραγίας πεπτικού, 4 ενδοκράνιας αιμορραγίας μία εκ των οποίων ήταν θανατηφόρα, 2 με πετέχιες και μία με αιμορραγία ορθού κοιλιακού μυός. Από τους 10 που ελάμβαναν Ασενοκουμαρόλη, 6 (60%) παρουσίασαν αιμορραγία, 4 με αιμορραγία πεπτικού, 1 με αιμόπτυση και 1 με αιματουρία. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα παρατηρήθηκε μια σημαντική υπεροχή στην εμφάνιση αιμορραγιών πεπτικού στις γυναίκες 45,45% έναντι του μόλις 5,55% στους άνδρες. Αντίθετα οι άνδρες παρουσίαζαν μια υπεροχή στη συχνότητα εμφάνισης ενδοκράνιων αιμορραγιών 16,66 % έναντι του 4,54% των γυναικών. Προκειμένου να συσχετίσουμε την εμφάνιση αιμορραγίας σε ασθενείς που

λαμβάνουν Dabigatran, Rivaroxaban και Apixaban σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό βασιζόμενοι σε πραγματικά κλινικά δεδομένα εφαρμόσαμε στατιστική ανάλυση με τη χρήση του προγράμματος SPSS. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της Λογιστικής Παλινδρόμησης (Logistic Regression), προκύπτει μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση της λήψης αντιπηκτικής αγωγής με την εμφάνιση αιμορραγίας $p=0.863$. Επιπρόσθετα η προσθήκη του ηλικιακού παράγοντα (ηλικία > 75 έτη) δεν φαίνεται να διαδραματίζει στατιστικά σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση αιμορραγίας με $OR=1.244$ και $P\text{-value } 0.636$. Επίσης δεν σημειώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση κανενός αντιπηκτικού με την εμφάνιση αιμορραγίας. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η χρήση των ΝΟΑς δεν παρουσιάζει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την εμφάνιση αιμορραγίας σε πραγματικό πληθυσμό νοσηλευόμενων ασθενών. Σημειώνεται η υπεροχή αιμορραγιών πεπτικού στις γυναίκες, ενώ οι ενδοκράνιες αιμορραγίες στους άνδρες. Ωστόσο το μικρό δείγμα ασθενών που μελετήθηκαν αφήνει περιθώρια περαιτέρω διερεύνησης για ορθότερη λήψη συμπερασμάτων σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών.

188 ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ HIT ΜΕΤΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ LMWH

Μ. Γκρέστας¹, Ε. Κρικιών¹, Ε. Τόλη², Χ. Γεωργίου¹, Ο. Τσομπίκου¹, Ε. Παπαπέτρου¹, Χ. Τσαούση¹

¹Αιματολογικό Εργαστήριο Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων, ²Καρδιολογική κλινική Γ.Ν.Χατζηκώστα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η Θρομβοπενία που επάγεται από την ηπαρίνη(HIT) είναι μία ανεπιθύμητη ανοσολογική αντίδραση. Κυρίως προκαλείται από την εμφάνιση IgG αντισωμάτων έναντι του συμπλόκου PF4-ηπαρίνης, που ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια 4-10 ημέρες μετά την έναρξη θεραπείας με ηπαρίνη. Η πτώση των αιμοπεταλίων είναι >50%. Δεν χαρακτηρίζεται από αιμορραγία, αντίθετα η πιο κοινή επιπλοκή είναι η φλεβοθρόμβωση. Η πιθανότητα HIT μετά από θεραπεία με κλασσική ηπαρίνη είναι <5% ενώ μετά από χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη(LMWH) είναι < 0,1%

ΥΛΙΚΟ- ΜΕΘΟΔΟΣ: Γυναίκα 82 ετών υποβλήθηκε σε χειρουργείο για κάταγμα δεξιού ισχίου. Κατά τη νοσηλεία χορηγήθηκε δαλτεπαρίνη 5000 UX1. Ο αιματοκρίτης και ο αριθμός αιμοπεταλίων (194.000) είχαν φυσιολογικές τιμές. Η αντιπηκτική αγωγή συνεχίστηκε κατοίκων με τινζαπαρίνη 4500UX1. Μετά την πάροδο 10 ημερών από την χειρουργική επέμβαση, εισήχθη στο νοσοκομείο με έντονη δύσπνοια, πνευμονία, και πυρετό. Απεικονιστικά διαγνώσθηκε μαζική πνευμονική εμβολή. Έγινε πλήρης εργαστηριακός έλεγχος, όπου διαπιστώθηκε χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων(48.000). Αμέσως τέθηκε υποψία για HIT και εστάλη εργαστηριακός έλεγχος για ανίχνευση IgG αντισωμάτων έναντι PF4-ηπαρίνης (ανοσοχρωματογραφία, STic EXPERT HIT, Stago).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Πραγματοποιήθηκε έλεγχος για HIT στο αιματολογικό εργαστήριο ο οποίος ήταν θετικός για ανίχνευση αντισωμάτων έναντι PF4-ηπαρίνης. Διεκόπη άμεσα ο ηπαρινισμός των φλεβικών καθετήρων και η χορήγηση φονταπαρινόξης. Η αντιπηκτική αγωγή συνεχίστηκε με ασενοκουμαρόλη. Παρατηρήθηκε σταδιακή βελτίωση του αριθμού αιμοπεταλίων μέχρι να φτάσουν σε φυσιολογικές τιμές(192.000) μετά την πάροδο 11 ημερών νοσηλείας.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η εμφάνιση HIT μετά χορήγηση LMWH είναι σπανιότατη, παρόλα αυτά δε θα πρέπει να παραλείπεται από τη διαφοροδιάγνωση των θρομβοπενιών.

189 ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΕΛΟΝΟΣΙΑΣ ΑΠΟ P. Vivax ΣΕ ΤΡΙΤΟΒΑΘΜΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

Ε. Αλαφάκη, Μ. Μπακάλη, Ο. Στριλιγκά, Κ. Γυφτοπούλου, Α. Καλημέρης, Ρ. Χατζηκυριάκου

Αιματολογικό Τμήμα Εργαστηριακού Τομέα ΓΝΑ Σισμανόγλειο

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η ελονοσία είναι εμπύρετη παρασιτική νόσος και οφείλεται στο πλασμώδιο της ελονοσίας το οποίο είναι πρωτόζωο. Τα συνηθέστερα είδη είναι το plasmodium vivax, το plasmodium Falciparum και το plasmodium malariae.

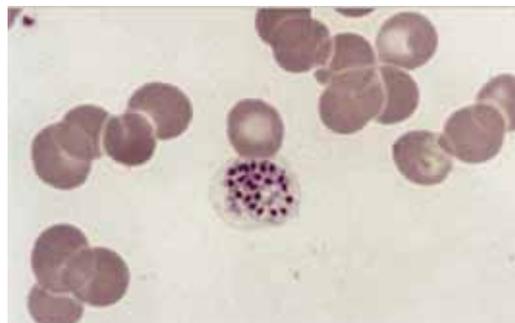
ΣΚΟΠΟΣ: Η παρουσίαση περιστατικού ελονοσίας.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Ασθενής ηλικίας 17 από το Πακιστάν προσήλθε στα Εξωτερικά Ιατρεία Νοσοκομείου λόγω παρατεταμένου εμπύρετου από μηνός και επιγαστραλγίας. Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκαν ήπια λευκοπενία (WBC:3.450/μl) με 29.5% πολυμορφοπύρηνια, 57% λεμφοκύτταρα,

11% μονοκύτταρα και 2,5% ηωσινόφιλα, ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία και ήπια θρομβοπενία (PLT 145000/μl). Έγινε μικροσκοπική εξέταση επιχρίσματος αίματος για τη διάγνωση ενός εμπύρετου περιστατικού με υποψία ελονοσίας. Σε σύγκριση με τη μέθοδο παχείας σταγόνας, η μέθοδος αυτή (επίχρισμα αίματος, buffy coat) θεωρείται περισσότερο αποδοτική και χρήσιμη.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:

Η μικροσκοπική εξέταση του επιχρίσματος του περιφερικού αίματος παρουσίαζε εικόνα χαρακτηριστική της λοίμωξης από ελονοσία με παρουσία πολλών τροφοζωιτών και σχιστών που χαρακτηρίζουν το *P. Vivax*. Για την ταυτοποίηση του στελέχους εστάλη δείγμα για PCR στην Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας και αναδείχθηκε *P. Vivax*. Κάθε επιβεβαιωμένο κρούσμα ελονοσίας πρέπει να δηλώνεται άμεσα στο ΚΕΕΛΠΝΟ, καθώς ο κίνδυνος επανεγκατάστασης ελονοσίας στην Ελλάδα είναι υπαρκτός.



Εικόνα 1. Ωριμο σχιστό plasmodium vivax.

190 Hb SHIMONOSEKI (Hb A2 54(E3) Gln>Arg (*HBA2:c.164A>G*)) ΣΤΗ ΒΟΡΕΙΑ ΕΛΛΑΔΑ. ΠΡΩΤΗ ΑΝΑΦΟΡΑ

Σ. Θεοδωρίδου¹, Ε. Ντελάκη², Ε. Σκαθαρούδη¹, Ο. Καρακασίδου¹, Θ. Σαρμουρλή¹, Π. Χαλκιά¹

¹Μονάδα Πρόληψης Αιμοσφαιρινοπαθειών Γ.Ν.Θ. «Ιπποκράτειο», ²Κέντρο Αναφοράς Πρόληψης Θαλασσαιμίας και Δρεπανοκυτταρικής Νόσου Νοσοκομείο «Λαϊκό» Αθηνών

Η αιμοσφαιρίνη Shimonoseki (Hb A2 54(E3) Gln>Arg (*HBA2:c.164A>G*)) περιγράφηκε για πρώτη φορά στην Ιαπωνία Δεν υπάρχουν κλινικές ή αιματολογικές ανωμαλίες που να συσχετίζονται με την παρουσία αυτής της παραλλαγμένης αιμοσφαιρίνης, ενώ τα σχετικά δημοσιευμένα δεδομένα είναι περιορισμένα. Παρουσιάζουμε την πρώτη περίπτωση ανίχνευσης της αιμοσφαιρίνης Shimonoseki σε τρία μέλη μιας οικογένειας από μια μικρή πόλη της Μακεδονίας, στη Βόρεια Ελλάδα.

Γυναίκα 35 ετών προσήλθε στη μονάδα μας μαζί με τον σύζυγό της για προγεννητικό έλεγχο.

Τα αιματολογικά δεδομένα ήταν τα εξής: επίπεδο αιμοσφαιρίνης (Hb) 13,2 g/dL, ερυθρά αιμοσφαίρια (RBC) $4,35 \times 10^{12}/L$, μέσος όγκος ερυθροκυττάρων (MCV) 90,4 fL, μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης (MCH) 30,3 pg. Μετά από ανάλυση των κλασμάτων της αιμοσφαιρίνης με τη μέθοδο της υγρής χρωματογραφίας υψηλής πίεσης (HPLC) το ποσοστό της αιμοσφαιρίνης A2 ήταν 2,7%, της αιμοσφαιρίνης F ήταν 1% και αιμοσφαιρίνη S 23%, με αρνητική δοκιμασία δρεπάνωσης και χωρίς την ύπαρξη εγκλείστων αιμοσφαιρίνης ενώ η φερριτίνη ήταν 55 ng/mL. Η μορφολογία του περιφερικού αίματος ήταν φυσιολογική. Στην κλασική ηλεκτροφόρηση, σε όξινο και αλκαλικό pH, οι ηλεκτροφορητικές ιδιότητες της αιμοσφαιρίνης Shimonoseki ήταν παρόμοιες με αυτές της αιμοσφαιρίνης D ενώ κατά τη τριχοειδική μέθοδο ηλεκτροφόρησης ανιχνεύθηκε παθολογικό κλάσμα αιμοσφαιρίνης στη ζώνη 5 ποσοστού 21%. Ο εργαστηριακός έλεγχος του συζύγου ήταν: επίπεδο αιμοσφαιρίνης (Hb) 15,4 g/dL, ερυθρά αιμοσφαίρια (RBC) $5,07 \times 10^{12}/L$, μέσος όγκος ερυθροκυττάρων (MCV) 92,5 fL, μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης (MCH) 30,4 pg. Ανάλυση των κλασμάτων της αιμοσφαιρίνης με τη μέθοδο της υγρής χρωματογραφίας υψηλής πίεσης (HPLC) έδειξε ποσοστό της αιμοσφαιρίνης A2 3,3%, της αιμοσφαιρίνης F 2%, με αρνητική δοκιμασία δρεπάνωσης και χωρίς την ύπαρξη εγκλείστων αιμοσφαιρίνης, και το επίπεδο της φερριτίνης 20 ng/mL. Η μορφολογία του περιφερικού αίματος ήταν φυσιολογική.

Μετά από μοριακή ανάλυση (direct sequencing) για μεταλλάξεις στα γονίδια των α και β αλυσίδων των αιμοσφαιρινών της γυναίκας ευρέθη ότι ήταν ετεροζυγώτης της αιμοσφαιρίνης Shimonoseki (Hb A2 54(E3) Gln>Arg (*HBA2:c.164A>G*)) και η ίδια μετάλλαξη βρέθηκε σε δύο μέλη της οικογένειάς της (μητέρα και αδελφή). Δεν πραγματοποιήθηκε μοριακή ανάλυση στον σύζυγο και απηλλάγησαν της ανάγκης προγεννητικής διάγνωσης. Η μοριακή ανάλυση θέτει τη διάγνωση σε παραλλαγμένες αιμοσφαιρίνες οι οποίες δεν έχουν κλινική σημασία και ο εργαστηριακός αιματολογικός έλεγχος είναι

φυσιολογικός. Η α θαλασσαιμία στη χώρα μας έχει υψηλή συχνότητα και αυτή είναι η πρώτη περιγραφή της αιμοσφαιρίνης Shimonoseki στην Ελλάδα.

191 Η ΑΞΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ IRF (ΚΛΑΣΜΑ ΑΩΡΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΔΕΚ) ΣΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΣΕ ΑΙΜΟΚΑΘΑΙΡΟΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Ε. Καράκου², Ε. Αλαφάκη¹, Μ. Μπακάλη¹, Ρ. Χατζηκυριάκου¹, Ν. Τράκας²

¹Αιματολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α Σισμανόγλειο-Αμαλία Φλέμιγκ, ²Βιοχημικό Τμήμα, Γ.Ν.Α Σισμανόγλειο-Αμαλία Φλέμιγκ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η χρόνια νεφρική νόσος αποτελεί σοβαρό παγκόσμιο κλινικό πρόβλημα. Ένα σημαντικό ζήτημα που ανακύπτει κατά τη διάρκεια της θεραπείας της νεφρικής ανεπάρκειας είναι η αναιμία. Ασθενείς, στο τελικό στάδιο της νεφρικής νόσου, που υποβάλλονται σε χρόνια αιμοκάθαρση, συχνά υποφέρουν από αναιμία με ανεπάρκεια σιδήρου, που αντιμετωπίζεται με ερυθροποιητικούς παράγοντες, συνήθως με χορήγηση ανασυνδυασμένης ανθρώπινης ερυθροποιητίνης (r-Hu EPO). Ο σκοπός της μελέτης ήταν, σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, η αξιολόγηση της χρησιμότητας του προσδιορισμού του δείκτη IRF (Immature Reticulocyte Fraction-Κλάσμα αωρότητας των δικτυοερυθροκυττάρων, ΔΕΚ: το σύνολο του αριθμού των νεαρών ΔΕΚ δια του συνόλου των ΔΕΚ) στην ανίχνευση αναιμίας και στην παρακολούθηση της απάντησης των ασθενών στη θεραπεία με EPO.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν συνολικά 25 αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς (20 άνδρες, 5 γυναίκες) μέσης ηλικίας 62.2 ± 13.7 ετών και 20 υγιή άτομα (άνδρες και γυναίκες, μέσης ηλικίας 62.9 ± 9.4 ετών). Προσδιορίστηκαν ο απόλυτος αριθμός δικτυοερυθροκυττάρων (ΔΕΚ) (ΦΤ: $25-75 \times 10^9/L$) και ο δείκτης IRF (ΦΤ: 25-50%) (Υδροδυναμική εστίαση - κυτταρομετρία ροής: αναλυτής Sysmex XE 2100 της Roche). Στον αναλυτή Cobas 6000 c501 της Roche πραγματοποιήθηκε ο προσδιορισμός στον ορό, του Σιδήρου (Fe) (ΦΤ: 50-165 $\mu g/dL$), της Σιδηροδεσμευτικής Ικανότητας (TIBC) (ΦΤ: 250-450 $\mu g/dL$) και της C-Αντιδρώσας Πρωτεΐνης (CRP) (ΦΤ: < 6 mg/L). Ο προσδιορισμός της φερριτίνης ορού έγινε με την μέθοδο της άμεσης χημειοφωταύγειας (ADVIA Centaur-Siemens).

Η Στατιστική Ανάλυση των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος SPSS v.19.0. Μετά τον έλεγχο κανονικότητας (Kolmogorov - Smirnov Test), εφαρμόστηκε το independent samples t-test. Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν ως Μέση τιμή \pm Τυπική Απόκλιση (Mean \pm Standard Deviation) και θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικά όταν $p < 0.05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στην ομάδα των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών, οι μέσες τιμές του δείκτη IRF, του Fe και της TIBC ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (IRF: 11.8 ± 7.6 vs 27.9 ± 7.2 %, $p < 0.001$ -Fe: 60.6 ± 35.6 vs 96.3 ± 24.3 $\mu g/dL$, $p < 0.001$ -TIBC: 231.6 ± 45.1 vs 297.3 ± 25.1 $\mu g/dL$, $p < 0.001$), ενώ οι μέσες τιμές της CRP και της φερριτίνης ήταν σημαντικά υψηλότερες (CRP: 33.8 ± 45.0 vs 1.6 ± 0.9 mg/L , $p < 0.005$ -φερριτίνη: 467.7 ± 371.3 vs 75.7 ± 48.6 $\mu g/L$, $p < 0.001$). Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στον απόλυτο αριθμό ΔΕΚ μεταξύ των δύο ομάδων (ΔΕΚ: 37.9 ± 18.3 vs $40.9 \pm 9.9 \times 10^9/L$, $p = 0.491$). Με τη χρήση γραμμικής παλινδρόμησης (Linear Regression) στην ομάδα των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών παρατηρήθηκε σημαντική θετική συσχέτιση του IRF με τον αριθμό ΔΕΚ ($R = 0.515$, $R^2 = 0.270$, $p = 0.008$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Το IRF θεωρείται μια σπουδαία και ευαίσθητη παράμετρος εκτίμησης της ερυθροποιητικής δραστηριότητας του μυελού και παρακολούθησης της απάντησης των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών στη θεραπεία με EPO, πιο οικονομική και πιο γρήγορη από άλλες περισσότερο πολύπλοκες και δαπανηρές εξετάσεις, όπως η μέτρηση διαλυτών υποδοχέων τρανσφερίνης ή τα επίπεδα EPO στον ορό.

192 ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΩΝ ΑΠΟΒΛΗΤΩΝ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΥ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ

Α. Εγγλεζοπούλου¹, Γ. Καντεράκης², Χρ. Κανακάρης³, Κ. Καρατοσίδη³, Δ. Σκαρλάτου³, Ρ. Χατζηκυριάκου³

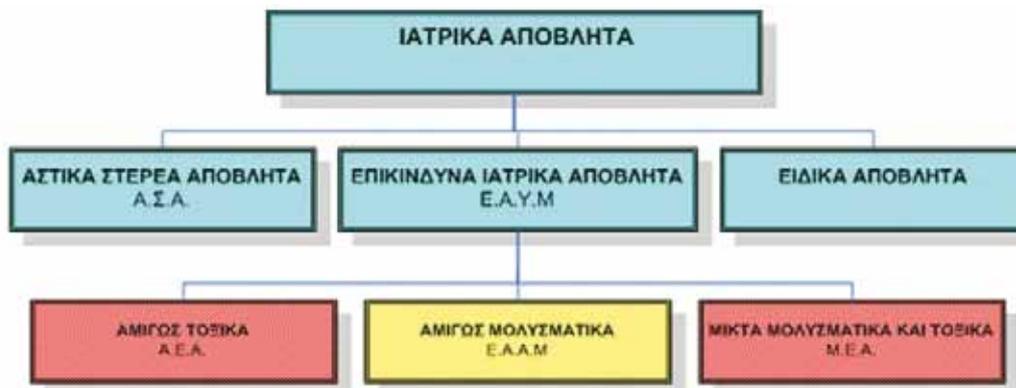
¹Αυτοτελές Τμήμα Ελέγχου Ποιότητας, ²Επόπτης Υγείας, ³Αιματολογικό Τμήμα Εργαστηριακού Τομέα ΓΝΑ «Σισμανόγλειο»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Τα Υγειονομικά απόβλητα ή Ιατρικά απόβλητα ή Απόβλητα Υγειονομικών Μονάδων αποτελούν για τα ελληνικά αλλά και τα διεθνή δεδομένα, αντικείμενο ιδιαίτερου υγειονομικού ενδιαφέροντος, επειδή η ελλιπής τήρηση των κανόνων υγιεινής είναι δυνατόν να δημιουργήσει κινδύνους για το περιβάλλον και τη δημόσια υγεία.

ΣΚΟΠΟΣ: Τα Απόβλητα των Υγειονομικών Μονάδων αφού διαχωριστούν σε ομάδες, ώστε να διευκολύνεται η συλλογή, μεταφορά και διάθεσή τους με τον κατάλληλο τρόπο έτσι ώστε σύμφωνα με την προβλεπόμενη νομοθεσία να γίνεται ειδική επεξεργασία, ειδικά μέτρα φύλαξης, μεταφοράς και ειδικοί τρόποι τελικής απόρριψης.

ΥΛΙΚΟ: Το Αιματολογικό Εργαστήριο με μηνιαίο Μ.Ο. εξετάσεων: 7.000 Γενικές Αίματος, 3.100 εξετάσεις Πήξης, 570 εξετάσεις ΤΚΕ και 1100 αντικειμενοφόρες πλάκες από μικροσκοπήσεις, παράγει περίπου 270 Κgr Μικτά Επικίνδυνα Απόβλητα [ΜΕΑ]/μήνα (περίπου 3.240Κgr/έτος) και 15Κgr Επικίνδυνα Απόβλητα Αμιγώς Μολυσματικά [ΕΑΑΜ]/μήνα (περίπου 180Κgr/έτος). Παράγει περίπου 53 κυτία ΜΕΑ/μήνα (περίπου 636κυτία/έτος) και 10 κυτία ΕΑΑΜ /μήνα (περίπου 120κυτία/έτος).

Τα ΜΕΑ οδηγούνται προς αποτέφρωση εντός κόκκινων κυτίων, ενώ τα ΕΑΑΜ οδηγούνται προς αποστείρωση εντός κίτρινων κυτίων. Τέλος παράγονται περίπου 553 λίτρα/μήνα υγρών αποβλήτων (περίπου 6.640 λίτρα /έτος) τα οποία ανάλογα με τις ιδιότητές τους, είτε εντός περιεκτών υγρών οδηγούνται προς αποτέφρωση σε κόκκινα κυτία, είτε μέσω ξεχωριστού αποχετευτικού συστήματος οδηγούνται σε δεξαμενή αδρανοποίησης για διεργασία αδρανοποίησης και τελική διάθεση στο κεντρικό αποχετευτικό σύστημα.



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Το Αιματολογικό Εργαστήριο ακολουθώντας πρακτικές ορθής εφαρμογής των αποβλήτων που παράγει στοχεύει στην προστασία της Δημόσιας Υγείας και του Περιβάλλοντος και στη μείωση του κόστους διαχείρισης με την ελαχιστοποίηση της παραγόμενης ποσότητας των αποβλήτων.

193 Ο ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΟΚΡΙΤΗΣ (PCT) ΩΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟ ΕΡΓΑΛΕΙΟ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΠΟΣΟΤΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

Ε. Αλαφάκη¹, Μ. Μπακάλη¹, Ε. Καράκου², Ν. Τράκας², Ρ. Χατζηκυριάκου¹

¹Αιματολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α Σισμανόγλειο-Αμαλία Φλέμιγκ, ²Βιοχημικό Τμήμα, Γ.Ν.Α Σισμανόγλειο-Αμαλία Φλέμιγκ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Οι νέοι αιμοπεταλιακοί δείκτες προσφέρουν καινούργιες κατευθύνσεις στην έρευνα και την κλινική πράξη. Ο Αιμοπεταλιοκρίτης (PCT) είναι αντίστοιχος του αιματοκρίτη των ερυθροκυττάρων δηλ. εκφράζει την εκατοστιαία αναλογία των αιμοπεταλίων ανά μονάδα όγκου αίματος και φαίνεται να αποτελεί έναν χρήσιμο δείκτη για την διερεύνηση αιμορραγικών διαταραχών.

Σκοπός της εργασίας είναι η ανάδειξη της σημασίας του PCT στην ανίχνευση ποσοτικών διαταραχών των αιμοπεταλίων.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Συλλέχθηκαν οι γενικές αίματος 42 ατόμων που προσήλθαν στα Τακτικά Εξωτερικά Ιατρεία για εργαστηριακό έλεγχο και προσδιορίστηκαν ο αριθμός Αιμοπεταλίων (PLT) (ΦΤ: 150-400 K/μl) και οι παράμετροι των αιμοπεταλίων: ο Μέσος Όγκος Αιμοπεταλίων (MPV) (ΦΤ: 6.0-9.0 fl), το Εύρος Κατανομής των Αιμοπεταλίων (PDW) (ΦΤ: 9.0-17.0 fl) και ο Αιμοπεταλιοκρίτης (PCT) (ΦΤ: 0.15%-0.35%) (αιματολογικός αναλυτής Sysmex XE 2100 της Roche -Υδροδυναμική εστίαση-κυτταρομετρία ροής). Διακρίθηκαν τρεις ομάδες: η ομάδα Α με θρομβοπενία, η ομάδα Β με φυσιολογικό αριθμό αιμοπεταλίων και η ομάδα Γ με θρομβοκυττάρωση.

Η Στατιστική Ανάλυση των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος SPSS v.19.0. Μετά τον έλεγχο κανονικότητας (Kolmogorov-Smirnov Test), εφαρμόστηκε το one way ANOVA (post hoc test) (διόρθωση Bonferroni). Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν ως Μέση τιμή ± Τυπική Απόκλιση (Mean±Standard Deviation) και θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικά όταν p-value < 0.05.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Μεταξύ των 42 ατόμων που μελετήθηκαν, 14 είχαν θρομβοπενία (ομάδα Α: PLT=89.07±31.10 K/μl), 17 είχαν φυσιολογικό αριθμό αιμοπεταλίων (ομάδα Β: PLT=267.18±55.70 K/μl) και 11 είχαν θρομβοκυττάρωση (ομάδα Γ: PLT=538.82±179.56 K/μl). Υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων ως προς την τιμή του Αιμοπεταλιοκρίτη PCT (Ομάδα Α: PCT=0.09±0.04% vs Ομάδα Β: PCT=0.28±0.06% vs Ομάδα Γ: PCT=0.53±0.17%, p<0.001).

Όσον αφορά τον μέσο όγκο αιμοπεταλίων MPV, υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ατόμων με θρομβοπενία και θρομβοκυττάρωση (p=0.006) (Ομάδα Α: MPV=11.24±1.33 fl vs Ομάδα Β: MPV=10.52±1.07 fl vs Ομάδα Γ: MPV=9.85±0.38 fl). Στην ομάδα των ατόμων με θρομβοκυττάρωση οι τιμές του Εύρους Κατανομής των Αιμοπεταλίων PDW ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες σε σχέση με την ομάδα με θρομβοπενία (p=0.011) (Ομάδα Α: PDW=14.31±3.64 fl vs Ομάδα Β: PDW=12.64±2.40 fl vs Ομάδα Γ: PDW=11.04±0.81 fl). Με τη χρήση γραμμικής παλινδρόμησης (Linear Regression) στο σύνολο των περιπτώσεων, παρατηρήθηκε σημαντική θετική συσχέτιση του PCT με τον αριθμό των αιμοπεταλίων PLT (R=0.991, R²=0.982, p<0.001), δηλ. είναι προφανές ότι καθώς μεταφερόμαστε από την ομάδα της θρομβοπενίας στην ομάδα της θρομβοκυττάρωσης παρατηρείται μια αύξηση στον αριθμό των αιμοπεταλίων με αντίστοιχη αύξηση στις τιμές του αιμοπεταλιοκρίτη (PCT). Αντίθετα οι τιμές των MPV και PDW μειώνονται καθώς αυξάνεται ο αριθμός των αιμοπεταλίων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Από τα παραπάνω αποτελέσματα προκύπτει ότι το εύρος τιμών του αιμοπεταλιοκρίτη μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο εργαλείο στην ανίχνευση ποσοτικών διαταραχών των αιμοπεταλίων, καθώς αποτελεί ένα μέτρο της συνολικής μάζας των αιμοπεταλίων.

194 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ ΤΡΙΧΟΕΙΔΙΚΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΕ ΧΡΟΝΙΟΥΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ: ΝΕΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Γ. Ουδατζής^{1,2}, Γ. Πατεράκης², Θ. Ξένου³, Π. Μαράκη¹, Τ. Παγκράτης³, Θ. Βασιλακόπουλος¹, Μ.Κ. Αγγελούλου¹, Κ. Κωνσταντόπουλος¹

¹Αιματολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, «Λαϊκό» Νοσοκομείο Αθηνών, ²Ανοσολογικό Εργαστήριο, Νοσοκομείο Αθηνών «Γ. Γεννηματάς», ³Αιματολογικό Εργαστήριο, «Λαϊκό» Νοσοκομείο Αθηνών

ΣΚΟΠΟΣ: Οι αιμοληψίες με φλεβοκέντηση μπορούν να δημιουργήσουν προβλήματα (δυσκολία στην εύρεση φλέβας, επαναλαμβανόμενες προσπάθειες που προκαλούν πόνο, φλεβίτιδα, αιμάτωμα, ανεπαρκής δειγματοληψία). Η λήψη τριχοειδικού αίματος από κατάλληλο σημείο μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική και λιγότερο επώδυνη για τον ασθενή λύση. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η συγκριτική αξιολόγηση όλων των παραμέτρων γενικής αίματος (WBC, RBC, HCT, Hb, MCV, MCH, MCHC) από δείγματα φλεβικής και τριχοειδικής προέλευσης χρόνιων αιματολογικών ασθενών. Επίσης, σκοπός μας είναι να εξετάσουμε εάν υπάρχουν σημαντικές διαφορές και κατά πόσο η χρήση του τριχοειδικού αίματος βοηθά στην εκτίμηση των αιματολογικών τιμών και δεικτών των αιματολογικών ασθενών.

Η μελέτη έχει ξεκινήσει από 2016. Τα πρώτα αποτελέσματα παρουσιάστηκαν στο αντίστοιχο συνέδριο της ΕΑΕ. Η σημερινή συνέχεια περιλαμβάνει επιπλέον μετρήσεις (2017-18). Στόχος μας είναι να εξετάσουμε την σταθερότητα των αποτελεσμάτων.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Στην μελέτη συμμετείχαν νοσηλευόμενοι χρόνιοι αιματολογικοί ασθενείς. Η διάγνωση τους αφορά λευχαιμίες, λεμφώματα, MDS, μυελώματα. Έγιναν κατά το διάστημα 2017-18, επιπλέον 284 μετρήσεις γενικής αίματος τριχοειδικής και φλεβικής προέλευσης στον αναλυτή BC-3000 Plus του οίκου MINDRAY. Παράλληλα έγιναν 270 μετρήσεις γενικής αίματος τριχοειδικής και φλεβικής προέλευσης στον αναλυτή SYSMEX XE-5000.

Για την λήψη τριχοειδικού αίματος χρησιμοποιήθηκαν ειδικά μαχαιρίδια Microtainer contact-activate lancet της εταιρείας BD, ενώ για την συλλογή του τριχοειδικού αίματος χρησιμοποιήθηκαν ειδικά σωληνάκια Microtainer tubes for capillary blood επίσης της εταιρείας BD. Στην στατιστική ανάλυση της γενικής αίματος, έγινε σύγκριση των τιμών μιας παραμέτρου με δύο διαφορετικές μεθόδους (μέθοδος BLAND-ALTMAN). Βασικά εργαλεία στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων είναι η μεροληψία (bias-μέσος όρος των διαφορών των τιμών), τα όρια συμφωνίας (limits of agreement) και η διασπορά των τιμών. Δύο διαφορετικές μέθοδοι για να παράγουν συστηματικά το ίδιο αποτέλεσμα θα πρέπει αφενός η τιμή bias να κυμένεται κοντά στο μηδέν και αφετέρου το 95% των τιμών να βρίσκεται εντός των ορίων συμφωνίας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Με την προσθήκη των νέων μετρήσεων (2017-18) και σε σύγκριση με τα αποτελέσματα των αρχικών μετρήσεων του έτους 2016, οι βασικές παράμετροι της γενικής αίματος παρουσιάζουν σταθερότητα (στατιστικά), οι οποίες αξιολογήθηκαν σύμφωνα με την τιμή bias, τα όρια συμφωνίας και την διασπορά.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η ανάλυση των μετρήσεων της περιόδου 2017-18, παρέχει την προοπτική συνέχισης της μελέτης με προσθήκη και ανάλυση επιπλέον δεδομένων, ώστε να μπορέσουμε να φτάσουμε σε ακόμα πιο ασφαλή και αξιόπιστα αποτελέσματα.

195 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ MPV ΚΑΙ PRO – BNP ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Κ. Κουίρουξής¹, Ν. Μπαρδάκης¹, Π. Καραλάζου², Α. Θυσιάδου², Κ. Μακέδου², Μ. Κυριακοπούλου², Ε. Κανδυλιώτου², Μ. Ποντίκα¹, Α. Κασσομενάκη¹, Α. Νικολαΐδου¹, Δ. Λαζαρίδου¹, Π. Τσιάτσου¹, Λ. Σκούρα¹, Γ. Κολιάκος²

¹Αιματολογικό τμήμα, Μικροβιολογικό Εργαστήριο Π.Γ.Ν. ΑΧΕΠΑ, ²Βιοχημικό Εργαστήριο Π.Γ.Ν. ΑΧΕΠΑ

ΣΚΟΠΟΣ: Σκοπός της μελέτης ήταν να εκτιμήσει τη συσχέτιση μεταξύ συγκέντρωσης PRO – BNP και του μέσου όγκου αιμοπεταλίων (Mean platelet Volume MPV) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Συμπεριλήφθηκαν 52 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και 38 χωρίς. Η πρώτη ομάδα περιελάμβανε ασθενείς από την καρδιολογική κλινική ηλικίας 68 – 77 ετών, 30 άνδρες και 22 γυναίκες. Η δεύτερη ομάδα περιελάμβανε ασθενείς χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια από τα επείγοντα του Νοσοκομείου ηλικίας 62 – 76 ετών, 26 άνδρες και 12 γυναίκες αντίστοιχα. Μελετήθηκαν οι συγκεντρώσεις του PRO – BNP και MPV στις δύο ομάδες. Οι συγκεντρώσεις του PRO – BNP αναλύθηκαν με τη μέθοδο της ηλεκτροχημειοφωταύγειας στον αναλυτή Modular E 170 του Βιοχημικού Εργαστηρίου ενώ του MPV από τις γενικές αίματος στον αναλυτή SYSMEX XE 5000 του Αιματολογικού εργαστηρίου. Η χρονική περίοδος της μελέτης ήταν από τον Ιανουάριο έως τον Ιούλιο του 2017.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η στατιστική ανάλυση των στοιχείων έλαβε χώρα με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS version 17. Στην πρώτη ομάδα των ασθενών ο μέσος όρος του PRO – BNP ήταν 3702 και του MPV 11,7 ενώ στη δεύτερη ομάδα οι μέσοι όροι ήταν 77 και 10,5 αντίστοιχα. Ο δείκτης $p < 0,001$ και στις δύο ομάδες όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα

Parameter	AHF group (n=52)	Control group (n=38)	p value
Age (years)	71,63±5,9	68,94±7,06	0,067*
Sex (Males/Females)	30/22	26/12	0,380 [§]
pro-BNP (pg/ml) (median, IQR)	3702 (4669)	77 (63)	<0,001*
PLT (X10 ⁹ /L) (median, IQR)	184,5 (66)	227 (89)	0,001*
MPV (fl) (median, IQR)	11,7 (1,1)	10,5 (0,7)	<0,001*

Pro-BNP: pro B-type natriuretic peptide; IQR: interquartile range; PLT: platelets; MPV: mean platelet volume; *t student test; [§]chi-square test; *Mann-Whitney U test, significance: $p < 0,05$.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα επίπεδα του MPV ήταν σημαντικά αυξημένα στην ομάδα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και οι συγκεντρώσεις του PRO – BNP είχαν θετική συσχέτιση με το MPV. Ο MPV που μπορεί να μετρηθεί στη γενική αίματος από τους νεότερους αιματολογικούς αναλυτές μπορεί να αποτελέσει έναν επικουρικό σημαντικό δείκτη για την παρακολούθηση και την πρόγνωση της πορείας της καρδιακής ανεπάρκειας.

196 Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΣΩΣΤΗΣ ΑΙΜΟΛΗΨΙΑΣ ΣΤΟΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟ ΤΗΣ ΤΚΕ

Κ. Γυφτοπούλου, Ο. Στριλιγκά, Α. Καλημέρης, Β. Κότσο, Μ. Μπακάλη, Ε. Αλαφάκη, Ρ. Χατζηκυριάκου
Αιματολογικό Τμήμα Εργαστηριακού Τομέα Γ.Ν.Α. «Σισμανόγλειο»

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η ΤΚΕ αποτελεί έναν μη ειδικό δείκτη φλεγμονής στον ανθρώπινο οργανισμό και αποτελεί σημαντικό διαφοροδιαγνωστικό κριτήριο για τον κλινικό ιατρό. Επηρεάζεται από πληθώρα φυσιολογικών και παθολογικών καταστάσεων, παραγόντων και παραμέτρων που μπορούν να την επηρεάσουν, καθώς και από την εργαστηριακή τεχνική (αιμοληψία, ποσότητα και χρόνος επεξεργασίας του δείγματος), όπου και απαιτείται συνεργασία κλινικών και εργαστηριακών ιατρών. Σκοπός της μελέτης είναι η ανάδειξη της σημασίας της σωστής αιμοληψίας στον υπολογισμό της ΤΚΕ.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Εξετάστηκαν αναδρομικά τα δείγματα ΤΚΕ από όλες τις κλινικές συνολικά καθώς και ξεχωριστά από την Α' και Β' Παθολογική Κλινική σε χρονικό διάστημα έξι μηνών από τον Ιανουάριο 2018 έως τον Ιούνιο του 2018 με την νέα αυτοματοποιημένη μέθοδο BD Sedi-40 (in vitro διαγνωστικό όργανο για τη μέτρηση της ΤΚΕ στο ολικό φλεβικό αίμα). Υπολογίστηκαν τα δείγματα που θεωρήθηκαν ακατάλληλα προς εξέταση λόγω προαναλυτικού λάθους (ο ορθός χειρισμός των συμβατών σωληναρίων κατά την αιμοληψία πρέπει να γίνεται σε συμμόρφωση με τις οδηγίες χρήσης του BD Seditainer). Η νέα αυτοματοποιημένη μέθοδος επιτρέπει τον υπολογισμό της ΤΚΕ σαφώς γρηγορότερα σε σχέση με την παλαιά μέθοδο, ενισχύει την βιοασφάλεια των εργαζομένων και η εφαρμογή της αποτελεί μια περιβαλλοντικά φιλική πρακτική, ωστόσο είναι πιο ευαίσθητη ως διαδικασία.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από 2792 συνολικά δείγματα από όλες τις κλινικές του Νοσοκομείου τα 245 (8,7%) ήταν ακατάλληλα προς εξέταση. Στην Β Παθολογική από τα 336 δείγματα, τα 42 ήταν ακατάλληλα (12,5%), ενώ στην Α Παθολογική από τα 301, τα 24 ήταν ακατάλληλα (8%).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Από τα παραπάνω αποτελέσματα προκύπτει ότι στην Β Παθολογική υπήρχε μεγαλύτερο ποσοστό ακατάλληλων δειγμάτων ΤΚΕ από ότι στην Α Παθολογική αλλά κι από όλες τις άλλες κλινικές του Νοσοκομείου συνολικά. Αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί από το γεγονός ότι στη Β Παθολογική νοσηλεύονται αρκετοί οροθετικοί ασθενείς που καθιστούν αρκετά δύσκολη την αιμοληψία τους ως διαδικασία. Λόγω της οροθετικότητας υπάρχει δυσκολία στην πλήρωση του σωληναρίου (λόγω μειωμένης πίεσης). Έτσι, η καλύτερη εκπαίδευση των αιμοληπτών στην αιμοληψία τέτοιων ασθενών (ώστε η συλλογή του αίματος μέσα στα ειδικά σωληνάρια BD Seditainer να γίνεται σύμφωνα με τις οδηγίες χρήσης), θα μπορούσε να οδηγήσει σε μικρότερο αριθμό και ποσοστό ακατάλληλων δειγμάτων σε βάθος χρόνου.

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΥΓΓΡΑΦΕΩΝ

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΥΓΓΡΑΦΕΩΝ

AVIV A.....	167	SALTA S	85
AVIVI I.....	167	SAMAL H.....	159
BERNARD E.....	151	SHANAFELT T.....	177
CAMPO E.....	185	SHAULOV A.....	167
CARBAS A.....	187	SONNLEITNER L.....	235
CHAPAPRIETA V	185	SURIU C.....	167
COHEN Y	167	SUTTON L-A	174
CORRADINI P	187	TRAEGER-ΣΥΝΟΔΙΝΟΥ J	316, 317, 319
D'ALESSANDRO A.....	287	VAXMAN J.....	167
DURAN-FERRER M.....	185	VICHA A.....	212
EKSMOND U.....	195	VIVANI S.....	187
GANZEL C.....	167	WANG H.....	159, 237
GATT M	167		
GEROTZIAFAS G.....	85	A	
GILLMORE J	349	ΑΓΑΘΑΓΓΕΛΙΔΗΣ Α.....	163, 174, 234
HANSEN K.....	287	ΑΓΓΕΛΙΔΗΣ Α.....	227, 293
HAWA G	235	ΑΓΓΕΛΙΝΑΣ Δ.....	206, 276, 279
HERZOG-TZARFATI K.....	167	ΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ Μ.....	193
IZSVAK Z.....	159, 237	ΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΥ Μ.....	45, 178, 179, 187, 190, 198, 204, 244, 258, 259, 262, 263, 266, 267, 344, 361
KAY N	177	ΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΥ Σ.....	296
KAZACHECKE A.....	195	ΑΓΟΡΙΤΣΑ Δ.....	229
KLAASSEN R.....	312	ΑΔΑΜΙΔΟΥ Δ.....	313
LAVI N	167	ΑΔΑΜΟΠΟΥΛΟΣ Ι.....	197, 198, 284
LI C.....	159	ΑΔΡΑΚΤΑΣ Θ	227, 231
LIEBER A.....	159, 237	ΑΘΑΝΑΣΙΑΔΟΥ Α.....	114, 260
MANSOURI L	166	ΑΘΑΝΑΣΟΠΟΥΛΟΣ Ε.....	215
MARTIN-SUBERO J.....	185	ΑΚΡΙΤΙΔΟΥ Ε	354
MIRI Z.....	167	ΑΛΑΦΑΚΗ Ε.....	357, 359, 360, 363
MISSBICHLER A.....	235	ΑΛΒΑΝΟΥ Μ	274
MORILLA R	320	ΑΛΕΞΑΝΔΡΑΚΗΣ Μ.....	343
MUSSETTI A.....	187	ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΠΟΥΛΟΥ Ζ	227
PAIVA B	155	ΑΛΕΞΙΟΥ Ε.....	292, 318
PAPAGEORGIOU L.....	85	ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ Α	252, 268, 298
PAPAYANNOPOULOU T.....	159	ΑΛΕΠΗ Χ.....	227
RAMSAY A.....	152, 177	ΑΜΠΑΖΟΓΛΟΥ Ε.....	325
RIZZUTO G.....	187		
ROSENQUIST R	166, 174		

ΑΜΠΑΤΖΙΔΟΥ Μ.....	99, 132, 214, 216, 217	ΒΑΪΤΣΗ Κ	193
ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΣ Α.....	152, 159, 163, 165, 166,167, 174, 177, 181, 184, 200, 205, 210, 237,257, 260, 274, 275, 277, 280, 282, 314, 337, 350	ΒΑΪΤΣΗ Φ	193
ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΥ Ε	296	ΒΑΚΑΛΟΠΟΥΛΟΥ Σ.....	151
ΑΝΑΡΓΥΡΟΥ Κ.....	316, 323	ΒΑΚΟΣ Φ.....	225, 289
ΑΝΑΣΤΑΣΑΚΗΣ Ι.....	341	ΒΑΣΑΜΗ Σ.....	227, 285, 286, 295, 304
ΑΝΑΣΤΑΣΙΑΔΗ Α.....	228, 285, 287	ΒΑΡΑΚΛΙΩΤΗ Α.....	223, 231
ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΥ Θ.....	328	ΒΑΡΔΗ Α.....	152, 177, 210
ΑΝΑΣΤΑΣΟΠΟΥΛΟΥ Ι.....	219	ΒΑΡΕΛΑ Α	188
ΑΝΔΡΕΑΔΟΥ Ι.....	188	ΒΑΡΘΟΛΟΜΑΤΟΣ Γ	248
ΑΝΔΡΕΟΥ Μ	338	ΒΑΡΙΑΜΗ Ε.....	179, 187, 197, 267
ΑΝΔΡΙΟΠΟΥΛΟΣ Δ	312	ΒΑΡΟΥΔΗ Α.....	304, 308
ΑΝΤΩΝΕΛΟΥ Μ	228, 285, 287	ΒΑΣΙΛΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Θ.....	45, 151, 178, 179, 187,190, 192, 197, 204, 244, 258, 259,262, 263, 266, 267, 281, 344, 361
ΑΝΤΩΝΙΑΔΗ Κ	216, 329	ΒΑΣΙΛΑΚΟΠΟΥΛΟΥ Α.....	295
ΑΝΤΩΝΟΠΟΥΛΟΥ Ρ.....	354	ΒΑΣΙΛΕΙΑΔΗ Α	236
ΑΞΑΡΛΗΣ Κ.....	194	ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ Ε	354
ΑΠΟΣΤΟΛΙΔΗΣ Ι.....	339	ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ Π.....	212
ΑΠΟΣΤΟΛΙΔΟΥ Ι.....	227	ΒΑΣΙΛΟΠΟΥΛΟΣ Γ.....	165, 193, 200, 201, 253,256, 273, 345
ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Κ.....	301	ΒΑΣΙΛΟΥΔΗ Μ	292
ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Χ.....	312, 314, 356	ΒΑΣΣΙΟΣ Β.....	295
ΑΡΑΠΑΚΗ Μ.....	179, 187, 244, 258, 262, 267, 344	ΒΑΣΣΟΥ Α	183
ΑΡΑΠΙΔΟΥ Ζ	208, 283	ΒΑΤΜΑΝΙΔΟΥ Ε	277
ΑΡΓΥΡΙΟΥ Α.....	261	ΒΓΟΝΤΖΑ Ν.....	227, 293
ΑΡΓΥΡΟΥ Α.....	225, 227, 289, 291	ΒΕΛΕΓΡΑΚΗ Μ	255
ΑΡΝΑΟΥΤΗ Ε.....	301	ΒΕΛΕΝΤΖΑ Λ.....	270
ΑΡΧΟΝΤΗ Μ	308	ΒΕΛΕΝΤΖΑΣ Α	175, 243
ΑΣΗΜΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Ι.....	178, 179, 187, 190, 244,258, 267, 344	ΒΕΡΒΕΣΟΥ Ε	183
ΑΣΛΑΝΙΔΟΥ Α	229	ΒΕΡΓΑΚΗ Α	228, 294, 352
ΑΣΛΑΝΙΔΟΥ Β.....	299	ΒΕΡΙΓΟΥ Ε	252, 254, 265, 268, 288
ΑΣΠΡΟΓΕΡΑΚΑ Θ.....	301	ΒΕΡΡΟΥ Ε.....	40, 167, 322
ΑΣΤΕΡΙΟΥ Ο	260	ΒΕΣΣΑΛΑΣ Γ	209, 278
ΑΤΜΑΤΖΙΔΟΥ Ε.....	242	ΒΙΔΑΛΗ Β	168
ΑΥΓΕΡΙΝΟΥ Γ.....	199, 212, 214, 242, 248	ΒΙΖΟΥΚΑΚΗ Ρ.....	343
ΑΦΕΝΤΑΚΗΣ Ν	349	ΒΙΤΣΑ Σ	222
Β		ΒΙΤΤΩΡΑΚΗ Α.....	279
ΒΑΓΔΑΛΤΗ Ε	317	ΒΛΑΧΑΚΗ Ε	236, 312, 314, 318, 356
ΒΑΔΙΚΟΛΙΟΥ Χ	167, 350	ΒΛΑΧΟΝΙΚΟΛΑ Ε.....	152, 163, 174, 177, 234
ΒΑΪΤΑΤΣΙΔΟΥ Μ.....	301	ΒΛΑΧΟΥ Α.....	242
ΒΑΪΤΣΗ Β	308	ΒΟΣΚΑΡΙΔΟΥ Ε	221, 235
		ΒΟΥΛΓΑΡΕΛΗΣ Μ.....	121, 168, 197, 251

ΒΟΥΛΓΑΡΙΔΟΥ Β.....	227	ΓΙΑΝΝΑΚΗ Ε.....	124, 159, 163, 210, 237, 274, 321, 322
ΒΡΑΧΙΟΛΙΑΣ Γ.....	151, 195, 272, 311	ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΥ Α.....	296, 337
ΒΥΝΙΟΥ Ν-Α.....	151, 165, 179, 192, 197, 200,	ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΥ Κ.....	302
.....	201, 204, 241, 267	ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΥ Ν.....	241
Γ		ΓΙΑΝΝΑΚΟΣ Π.....	315
ΓΑΒΑΛΑΚΗ Μ.....	219, 227, 231	ΓΙΑΝΝΑΚΟΥΔΑΚΗΣ Ε.....	306
ΓΑΒΡΙΑΤΟΠΟΥΛΟΥ Μ.....	155, 164, 167, 173, 176,	ΓΙΑΝΝΑΚΟΥΛΑΣ Ν.....	183, 273, 339, 345
.....	180, 182, 183, 186, 269, 270	ΓΙΑΝΝΙΚΟΣ Θ.....	179, 187, 244, 258, 267, 344
ΓΑΒΡΙΗΛΑΚΗ Ε.....	34, 210, 275, 280, 314	ΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΣ Α.....	241, 253
ΓΑΒΡΙΗΛΑΚΗ Μ.....	210	ΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΥ Β.....	227
ΓΑΒΡΙΗΛΙΔΗΣ Γ.....	257	ΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΥ Κ.....	296
ΓΑΚΗ Ε.....	286	ΓΙΑΝΝΟΥΛΗ Σ.....	168, 183, 186, 251
ΓΑΚΙΟΠΟΥΛΟΥ Χ.....	173, 186	ΓΙΑΣΑΡΗ Π.....	236
ΓΑΛΑΝΗΣ Π.....	281	ΓΙΑΤΡΑ Χ.....	208, 283
ΓΑΛΑΝΟΠΟΥΛΟΣ Α.....	151, 165, 192, 196, 197, 340	ΓΙΓΑΝΤΕΣ Σ.....	208, 283
ΓΑΛΙΓΑΛΙΔΟΥ Χ.....	37, 152, 163, 174, 177, 234	ΓΚΑΪΝΑΡΟΥ Γ.....	179, 187, 262
ΓΑΡΔΕΛΗ Δ.....	208	ΓΚΑΪΤΑΤΖΗ Μ.....	260
ΓΑΡΟΦΑΛΑΚΗ Μ.....	208	ΓΚΑΝΙΔΟΥ Μ.....	229, 274
ΓΑΡΥΠΙΔΟΥ Β.....	151	ΓΚΙΟΚΑ Α-Ι.....	167, 220, 269, 271
ΓΑΦΟΥ Α.....	225, 227, 289, 291	ΓΚΙΡΚΑΣ Κ.....	56, 208
ΓΕΜΕΝΕΤΖΗ Κ.....	152, 163, 174, 177, 234	ΓΚΙΡΤΟΒΙΤΗΣ Φ.....	82, 308, 318, 355
ΓΕΡΑΣΙΜΟΥ Α.....	353	ΓΚΟΛΦΙΝΟΠΟΥΛΟΥ Θ.....	298
ΓΕΡΟΤΖΙΑΦΑΣ Γ.....	306	ΓΚΟΝΤΟΠΟΥΛΟΣ Κ.....	224
ΓΕΡΟΥΚΗΣ Τ.....	210	ΓΚΟΡΤΖΟΛΙΔΗΣ Γ.....	273
ΓΕΡΟΥΣΗ Μ.....	166, 184	ΓΚΟΤΣΗ Σ.....	219
ΓΕΩΡΓΑΚΙΛΑ Σ.....	302	ΓΚΟΤΣΗ Χ.....	352
ΓΕΩΡΓΑΚΟΠΟΥΛΟΥ Α.....	159	ΓΚΟΥΤΖΟΥΒΕΛΙΔΗΣ Α.....	256
ΓΕΩΡΓΑΚΟΠΟΥΛΟΥ Α.....	237	ΓΚΡΕΣΤΑΣ Μ.....	357
ΓΕΩΡΓΑΡΑ Ν.....	288	ΓΚΡΙΤΖΕΛΗ Β.....	321
ΓΕΩΡΓΑΤΖΑΚΟΥ Χ.....	287	ΓΛΕΖΟΥ Ε.....	175, 191, 196, 203, 224, 243
ΓΕΩΡΓΙΑΔΟΥ Χ.....	224	ΓΟΥΓΩΠΟΥΛΟΥ Δ.....	204
ΓΕΩΡΓΙΟΠΟΥΛΟΣ Γ.....	164	ΓΟΥΛΑ Α.....	236
ΓΕΩΡΓΙΟΥ Α.....	262	ΓΟΥΛΙΕΛΜΟΣ Γ.....	194
ΓΕΩΡΓΙΟΥ Χ.....	195, 339	ΓΟΥΝΑΡΗ Μ.....	174
ΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΥ Μ.....	291	ΓΟΥΡΝΙΕΖΑΚΗ Γ.....	332
ΓΕΩΡΓΟΥΣΗ Σ.....	297, 354	ΓΟΥΣΕΤΗΣ Ε.....	209, 278
ΓΙΑΚΟΥΜΗ Ξ.....	178, 187, 190, 266, 341, 344	ΓΡΑΒΑΝΗ Α.....	351
ΓΙΑΛΕΡΑΚΗ Α.....	218, 224	ΓΡΑΜΜΟΥΣΤΙΑΝΟΥ Ε.....	292
ΓΙΑΛΛΟΥΡΟΣ Γ.....	218, 222	ΓΡΑΦΑΚΟΣ Ι.....	220, 269, 271
ΓΙΑΜΑΡΕΛΟΥ Ν.....	327, 330	ΓΡΑΦΑΚΟΣ Σ.....	209
ΓΙΑΝΝΑΚΑΚΗ Α.....	354	ΓΡΟΥΖΗ Ε.....	227, 229, 286, 318
		ΓΥΦΤΟΠΟΥΛΟΥ Κ.....	357, 363

ΓΩΓΟΣ Δ.....	165, 197
ΓΩΓΟΥ Β.....	304, 308
ΓΩΝΙΑΝΑΚΗ Μ.....	316, 323

Δ

ΔΑΒΟΣ Κ.....	188
ΔΑΛΕΚΟΥ Μ.....	197
ΔΑΜΙΑΝΑΚΗ Α.....	194, 255, 320
ΔΑΝΑ Ε.....	329
ΔΑΝΗΛΑΤΟΥ Β.....	306, 310
ΔΑΡΑΚΗ Α.....	245
ΔΑΤΣΕΡΗΣ Ι.....	179
ΔΕΔΕΜΑΔΗ Ν.....	198, 245
ΔΕΛΑΒΙΝΙΑ Χ.....	186
ΔΕΛΑΠΟΡΤΑ Δ.....	222
ΔΕΛΗΜΠΑΣΗ Σ.....	167, 183, 208, 273
ΔΕΝΔΡΙΝΟΣ Β.....	216
ΔΕΝΔΡΙΝΟΥ Ι.....	227, 293
ΔΕΣΥΛΛΑ Ε.....	294
ΔΕΤΤΟΡΑΚΗ Α.....	213, 307, 326
ΔΗΜΗΤΡΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Κ.....	356
ΔΗΜΗΤΡΑΚΟΠΟΥΛΟΥ Α.....	168, 178, 190, 344
ΔΗΜΗΤΡΙΑΔΗΣ Γ.....	175, 196, 203, 243
ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ Λ.....	322
ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ Μ-Α.....	155, 164, 167, 173, 176,80, 182, 183, 186, 188, 269, 270, 349
ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΥ Ι.....	321
ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΥ Μ.....	178, 179, 187, 190, 235, 258, 267
ΔΗΜΟΣΘΕΝΟΥΣ Χ.....	337
ΔΗΜΟΥ Μ.....	165, 179, 187, 197, 198, 200, 201,204, 220, 241, 259, 263, 267, 269, 271, 339, 344
ΔΙΑΛΟΥΠΗ Ι.....	164, 173, 180, 186, 270
ΔΙΑΜΑΝΤΗ Ε.....	292
ΔΙΑΜΑΝΤΙΔΗΣ Μ.....	236, 292, 312, 318
ΔΙΑΜΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ Π.....	151, 165, 192, 197, 241
ΔΙΒΑΝΕ Α.....	245, 326
ΔΙΟΜΗ Τ.....	296
ΔΙΤΣΑ Μ.....	321, 322
ΔΟΓΑΝΗΣ Δ.....	214, 247, 326, 327, 328, 330, 331,332, 337
ΔΟΜΟΥΖΗ Π.....	321
ΔΟΥΚΑ Α.....	308

ΔΡΑΚΟΣ Η.....	320
ΔΡΟΣΟΣ Π.....	285
ΔΡΥΛΛΗΣ Γ.....	179, 187, 258, 267

Ε

ΕΓΓΛΕΖΟΠΟΥΛΟΥ Α.....	360
ΕΛΕΥΘΕΡΑΚΗΣ-ΠΑΠΑΪΩΑΚΩΒΟΥ Ε.....	155, 164, 173,176, 180, 182, 186, 270
ΕΥΣΤΑΘΙΟΥ Κ.....	186
ΕΥΣΤΑΘΟΠΟΥΛΟΥ Μ.....	179, 187, 241, 258, 267, 317
ΕΥΤΥΧΙΑΔΗΣ Ε.....	236, 315, 351
ΕΥΦΡΑΙΜΙΔΟΥ Σ.....	229, 232
ΕΦΕΝΤΑΚΗΣ Π.....	188
ΕΦΡΑΙΜΙΔΟΥ Σ.....	346

Ζ

ΖΑΒΙΤΣΑΝΟΥ Κ.....	255
ΖΑΓΓΑ Δ.....	310
ΖΑΜΠΑΚΙΔΗΣ Χ.....	331
ΖΑΜΠΕΝ Ι.....	301
ΖΑΝΝΟΥ Α.....	179, 187, 267
ΖΑΡΟΥΛΗ Χ.....	341
ΖΑΦΕΙΡΟΠΟΥΛΟΥ Κ.....	196, 268
ΖΕΡΒΑ Π.....	314
ΖΕΡΒΟΥ Ε.....	227
ΖΕΡΒΟΥ Φ.....	274
ΖΗΚΟΣ Π.....	165, 167, 192, 197, 246, 265, 339
ΖΗΣΗΣ Χ.....	236
ΖΗΣΙΑΔΗΣ Χ.....	159
ΖΙΝΤΖΑΡΑΣ Η.....	251
ΖΙΩΓΑΣ Δ.....	164, 173, 176, 180, 182, 186, 270
ΖΙΩΓΑΣ Ν.....	164
ΖΟΛΩΤΑ Β.....	265
ΖΟΥΛΙΑ Ε.....	151, 195, 272
ΖΩΗ Κ.....	241, 253

Η

ΗΛΙΑΚΗ Ε.....	332
ΗΛΙΑΚΗΣ Τ.....	220
ΗΛΙΑΚΗΣ Θ.....	178, 179, 190, 198, 204, 259,263, 267, 269, 271, 344
ΗΛΙΟΔΡΟΜΙΤΗΣ Ε.....	188

ΗΡΑΚΛΕΟΥΣ Α.....	286	ΚΑΛΛΙΟΥ Μ.....	232
Θ		ΚΑΛΟΚΥΡΗ Ε.....	332
ΘΕΟΔΟΣΑΚΗ Μ.....	209	ΚΑΛΠΑΔΑΚΗ Χ.....	178, 190, 266, 344, 347
ΘΕΟΔΟΣΙΟΥ Α.....	351	ΚΑΛΠΑΚΑ Α.....	236
ΘΕΟΔΩΡΑΚΟΣ Ι.....	212	ΚΑΛΥΒΑ Σ.....	259, 263
ΘΕΟΔΩΡΗ Ε.....	298	ΚΑΛΥΒΙΩΤΗ Ε.....	268
ΘΕΟΔΩΡΙΔΗΣ Π.....	296, 301	ΚΑΛΦΑ Η.....	223
ΘΕΟΔΩΡΙΔΟΥ Σ.....	313, 358	ΚΑΜΙΤΑΚΗ Κ.....	225
ΘΕΟΛΟΓΟΥ Ε.....	294	ΚΑΜΟΥΖΑ Ε.....	191, 192, 197
ΘΥΣΙΑΔΟΥ Α.....	362	ΚΑΜΠΑΣ Κ.....	168, 251
Ι		ΚΑΜΠΟΥΡΑΚΗ Ε.....	325
ΙΑΚΩΒΙΔΟΥ Ν.....	304	ΚΑΝΑΚΗ Ζ.....	188
ΙΑΤΡΟΥ Α.....	234	ΚΑΝΑΡΑΚΗΣ Χ.....	360
ΙΝΙΩΤΑΚΗ Α.....	279	ΚΑΝΑΡΙΟΥ Μ.....	217
ΙΝΤΖΕΣ Σ.....	311	ΚΑΝΔΥΛΙΩΤΟΥ Ε.....	362
ΙΣΑΑΚΙΔΟΥ Ε.....	304	ΚΑΝΕΛΛΗΣ Γ.....	350
ΙΣΚΑΣ Μ.....	152, 183, 201, 205, 210, 260, 274, 275, 280, 350	ΚΑΝΕΛΛΙΑΣ Ν.....	155, 164, 173, 176, 180, 182, 186, 235, 270
ΙΩΑΝΝΙΔΟΥ Ε.....	209, 278, 329	ΚΑΝΕΛΛΟΠΟΥΛΟΣ Α.....	179, 187
ΙΩΑΝΝΙΔΟΥ Μ.....	294, 352	ΚΑΝΕΛΛΟΠΟΥΛΟΥ Γ.....	219
ΙΩΑΝΝΟΥ Ν.....	152	ΚΑΝΕΛΛΟΥ Π.....	25, 194, 200, 255, 343
Κ		ΚΑΝΤΕΡΑΚΗΣ Γ.....	360
ΚΑΒΑΛΑΡΗ Β.....	229	ΚΑΠΕΤΑΝΙΟΥ Κ.....	247, 326, 327, 328, 330, 331, 332, 337
ΚΑΒΑΝΤΖΑΣ Ν.....	220	ΚΑΡΑΒΑΛΑΚΗΣ Γ.....	71, 232
ΚΑΖΗΣ Δ.....	210	ΚΑΡΑΓΕΡΓΟΥ Α.....	237
ΚΑΪΑΦΑ Γ.....	183, 200	ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΗ Α.....	292
ΚΑΪΑΦΑΣ Π.....	236	ΚΑΡΑΓΚΟΥΝΗ Η.....	281
ΚΑΙΣΑΡΗ Κ.....	209, 278	ΚΑΡΑΓΚΟΥΝΗ Μ.....	224
ΚΑΪΤΕΛΙΔΟΥ Δ.....	281	ΚΑΡΑΔΗΜΑΣ Δ.....	287
ΚΑΚΑΒΑ Γ.....	227	ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ Δ.....	200, 208, 283
ΚΑΚΙΟΠΟΥΛΟΣ Γ.....	349	ΚΑΡΑΚΑΣΙΔΟΥ Ο.....	313, 358
ΚΑΚΟΛΥΡΗ Β.....	299	ΚΑΡΑΚΑΤΣΑΝΗΣ Σ.....	165
ΚΑΛΑΪΤΖΙΔΟΥ Β.....	232	ΚΑΡΑΚΙΟΖΟΓΛΟΥ Δ.....	301
ΚΑΛΑΝΤΖΗΣ Δ.....	218, 222	ΚΑΡΑΚΟΥ Ε.....	359, 360
ΚΑΛΗΜΕΡΗΣ Α.....	357, 363	ΚΑΡΑΛΑΖΟΥ Π.....	362
ΚΑΛΙΑΦΕΝΤΑΚΗ Β.....	255, 320	ΚΑΡΑΛΙΟΛΙΟΥ Μ.....	301
ΚΑΛΙΟΝΤΖΗ Δ.....	197	ΚΑΡΑΜΠΑΤΣΑΚΗΣ Ν.....	308
ΚΑΛΙΟΥ Μ.....	346	ΚΑΡΑΜΠΕΛΙΑ Ε.....	349
ΚΑΛΛΙΑΝΟΣ Α.....	270	ΚΑΡΑΝΙΚΑ Β.....	318
		ΚΑΡΑΟΥΛΑΝΗ Θ.....	294, 352
		ΚΑΡΑΠΑΥΛΙΔΟΥ Π.....	302
		ΚΑΡΑΤΟΣΙΔΗ Κ.....	360

ΚΑΡΑΦΟΥΛΙΔΟΥ Ι.....	275	ΚΟΖΥΡΗ Α.....	332
ΚΑΡΔΑΡΑΣ Ζ.....	228	ΚΟΪΚΑ Β.....	227
ΚΑΡΔΟΥΛΑΚΗ Α.....	222	ΚΟΚΚΙΝΟΥ Μ.....	289
ΚΑΡΙΑΝΑΚΗΣ Γ.....	197	ΚΟΚΚΟΤΑ Σ.....	312
ΚΑΡΟΥΣΗ Π.....	191	ΚΟΚΟΝΑΖΑΚΗ Μ.....	343
ΚΑΡΤΑΣΗΣ Ζ.....	186, 311	ΚΟΚΟΡΗ Σ.....	218, 220, 222, 286
ΚΑΡΥΠΗ Α.....	302	ΚΟΛΕΤΣΑ Τ.....	234
ΚΑΡΥΠΙΔΟΥ Β.....	322	ΚΟΛΙΑΚΟΣ Γ.....	362
ΚΑΡΧΙΛΑΚΗ Ε.....	212	ΚΟΛΙΟΤΣΙΔΟΥ Α.....	304
ΚΑΣΑΠΟΓΛΟΥ Ε.....	308	ΚΟΛΙΟΥΣΚΑΣ Δ.....	212, 329
ΚΑΣΙΔΟΚΩΣΤΑ Β.....	295	ΚΟΛΙΟΦΩΤΗΣ Κ.....	222, 227
ΚΑΣΙΩΤΗΣ Γ.....	195	ΚΟΛΛΙΑ Μ.....	304
ΚΑΣΣΗ Θ.....	221, 241, 295	ΚΟΛΛΙΑ Π.....	185
ΚΑΣΣΟΜΕΝΑΚΗ Α.....	355, 362	ΚΟΛΟΒΟΥ Α.....	273, 319, 350
ΚΑΣΤΡΙΤΗΣ Ε.....	155, 164, 167, 173, 176, 180, 182, 183, 186, 188, 269, 270, 349	ΚΟΛΥΝΟΥ Α.....	324
ΚΑΤΑΝΑ Ζ.....	277	ΚΟΜΗΤΟΠΟΥΛΟΥ Σ.....	301
ΚΑΤΖΗΛΑΚΗΣ Ν.....	141, 212, 215	ΚΟΜΙΤΟΠΟΥΛΟΥ Α.....	209, 278, 307, 326
ΚΑΤΟΠΗ Δ.....	229	ΚΟΜΝΗΝΑΚΑ Β.....	187, 221, 258, 267
ΚΑΤΡΙΝΑΚΗΣ Γ.....	347	ΚΟΝΙΤΟΠΟΥΛΟΥ Α.....	301
ΚΑΤΣΑΔΙΩΤΗΣ Γ.....	222	ΚΟΝΤΑΝΔΡΕΟΠΟΥΛΟΥ Ε.....	241
ΚΑΤΣΑΟΥΝΗ Π.....	252, 254, 265, 268, 318	ΚΟΝΤΕΚΑΚΗ Ε.....	227
ΚΑΤΣΑΡΟΥ Ο.....	219, 223, 231	ΚΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗΣ Σ.....	186
ΚΑΤΣΑΤΟΥ Μ.....	236	ΚΟΝΤΟΠΑΝΟΥ Α.....	231
ΚΑΤΣΙΛΑ Θ.....	168	ΚΟΝΤΟΠΙΔΟΥ Φ.....	178, 190, 197, 266, 344
ΚΑΤΣΙΜΠΑΡΔΗ Α.....	199, 242, 248	ΚΟΝΤΟΠΟΥΛΟΥ Κ.....	301
ΚΑΤΤΑΜΗΣ Α.....	199, 212, 214, 236, 242, 248, 329	ΚΟΝΤΟΣ Χ.....	191, 191, 197
ΚΑΤΩΓΙΑΝΝΗΣ Κ.....	218	ΚΟΝΤΣΙΩΤΗ Φ.....	175, 196, 203, 243
ΚΑΤΩΔΡΥΤΟΥ Ε.....	40, 167, 183, 321	ΚΟΡΑΒΟΥ Ε.....	152, 314
ΚΑΦΑΝΤΑΡΗ Κ.....	312, 356	ΚΟΡΑΚΑΚΗΣ Δ.....	221, 241, 295
ΚΑΨΑΛΗ Ε.....	200, 236, 248	ΚΟΡΔΕΛΛΑ Χ.....	151, 195, 272
ΚΑΨΑΛΗ Χ.....	159, 237	ΚΟΡΚΟΛΟΠΟΥΛΟΥ Π.....	178, 187, 190, 220, 244, 258, 266, 344
ΚΑΨΙΜΑΛΗ Β.....	231	ΚΟΡΟΒΙΛΑ Χ.....	206, 276, 279
ΚΕΛΑΪΔΗ Χ.....	214, 216, 217, 329	ΚΟΣΜΑΣ Π.....	323
ΚΕΛΑΪΔΗΣ Ε.....	223	ΚΟΣΜΙΔΗ Ε.....	247, 327, 328, 329, 331, 337
ΚΙΜΙΣΚΙΔΗΣ Β.....	210	ΚΟΣΣΥΒΑ Ε.....	281
ΚΙΜΙΩΝΗ Ε.....	306	ΚΟΤΡΩΤΣΟΥ Ε.....	298
ΚΙΟΥΜΗ Α.....	232, 346	ΚΟΤΣΙΑΝΙΔΗΣ Ι.....	151, 165, 184, 192, 195, 196, 197, 272, 311, 339
ΚΙΤΡΑ Β.....	209, 214, 217, 278, 329	ΚΟΤΣΙΑΦΤΗ Α.....	312, 356
ΚΛΗΡΟΝΟΜΟΣ Ε.....	236, 310	ΚΟΤΣΟ Β.....	363
ΚΛΙΝΑΚΗΣ Α.....	188	ΚΟΤΣΩΝΗΣ Κ.....	217
ΚΛΩΝΙΖΑΚΗΣ Φ.....	312, 314, 356		

ΚΟΤΤΑΡΙΔΗ Χ.....	224	220, 259, 263, 267, 269, 271
ΚΟΥΒΑΤΣΗ Α.....	181, 237	ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΟΥ Α.....	311
ΚΟΥΔΟΥΝΑ Α.....	220, 259, 263, 269, 271	ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΟΥ Β.....	317
ΚΟΥΪΡΟΥΞΗΣ Κ.....	308, 324, 355, 362	ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΟΥ Ε.....	218
ΚΟΥΚΗ Α.....	301	ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΟΥ Π.....	167, 322
ΚΟΥΚΟΥΛΙΑΣ Κ.....	163	ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΟΥ Σ.....	301
ΚΟΥΛΙΕΡΗΣ Ε.....	178, 190, 341, 344	ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ Α.....	337
ΚΟΥΜΠΗ Δ.....	178, 190, 344	ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ Β.....	210, 274, 280
ΚΟΥΡΑΚΛΗ Α.....	130, 165, 197, 198, 236, 246, 252,	ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ Β.....	274
.....	254, 265, 268, 288, 312, 318	ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ Η.....	63, 178, 179, 187, 190,
ΚΟΥΡΑΜΠΑ Α.....	219, 223	258, 267, 295, 344
ΚΟΥΡΕΑ Ε.....	246, 265	ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ Ν.....	350
ΚΟΥΡΤΗ Γ.....	201, 204	ΚΩΝΣΤΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ Κ.....	45, 179, 187, 244,
ΚΟΥΡΤΗ Μ.....	329	258, 262, 267, 361
ΚΟΥΤΑΛΑ Ε.....	255, 320	ΚΩΝΣΤΑΝΤΟΠΟΥΛΟΥ Ο.....	281
ΚΟΥΤΑΛΕΛΛΗΣ Κ.....	351	ΚΩΣΤΟΠΟΥΛΟΣ Ι.....	155, 180, 228
ΚΟΥΤΡΑ Μ.....	314	ΚΩΣΤΟΠΟΥΛΟΥ Μ.....	349
ΚΟΥΤΡΟΥΜΑΝΗ Μ.....	181	ΚΩΤΟΥΖΑ Μ.....	152
ΚΟΥΤΣΟΠΟΥΛΟΣ Α.....	341	ΚΩΤΣΗ Π.....	219, 223, 231, 267
ΚΟΥΤΣΟΥΚΑ Φ.....	236	ΚΩΤΣΟΠΟΥΛΟΥ Μ.....	197
ΚΟΥΤΣΟΥΡΗ Θ.....	295, 297	ΚΩΤΤΑ Κ.....	152, 181, 184, 257
ΚΟΥΦΑΛΗ Α.....	237		
ΚΟΥΦΟΓΙΩΡΓΑ Ε.....	294, 352	Λ	
ΚΡΑΝΙΑ Ε.....	299	ΛΑΖΑΡΗΣ Β.....	236, 252, 254, 265, 268, 288
ΚΡΕΜΑΣΤΙΝΟΥ Τ.....	354	ΛΑΖΑΡΙΔΟΥ Α.....	274, 275, 280, 301
ΚΡΕΜΑΣΤΙΩΤΗΣ Γ.....	188	ΛΑΖΑΡΙΔΟΥ Δ.....	308, 324, 355, 362
ΚΡΕΣΠΑ Τ.....	287	ΛΑΖΑΡΟΥ Ζ.....	260
ΚΡΗΤΙΚΟΥ-ΓΡΙΒΑ Ε.....	340	ΛΑΪΔΟΥ Σ.....	166, 181
ΚΡΙΕΜΠΑΡΔΗΣ Α.....	228, 285, 287	ΛΑΪΝΑ Α.....	164
ΚΡΙΚΩΝΗ Ε.....	357	ΛΑΛΑΓΙΑΝΝΗ Χ.....	128, 167, 337, 350
ΚΡΟΥΣΟΒΑΛΗΣ Α.....	321, 322	ΛΑΜΠΡΙΑΝΙΔΟΥ Ε.....	151, 195, 272, 311
ΚΥΠΡΑΙΟΥ Α.....	218, 222, 224	ΛΑΜΠΡΙΑΝΟΥ Χ.....	227
ΚΥΡΙΑΖΟΠΟΥΛΟΥ Λ.....	201	ΛΑΜΠΡΟΠΟΥΛΟΥ Β.....	252, 254, 265, 268
ΚΥΡΙΑΚΑΚΗ Σ.....	310, 343	ΛΑΦΙΑΤΗΣ Ι.....	236
ΚΥΡΙΑΚΑΚΗΣ Γ.....	165	ΛΑΦΙΩΝΙΑΤΗΣ Σ.....	236, 244
ΚΥΡΙΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Χ.....	289	ΛΑΧΑΝΑ Δ.....	295
ΚΥΡΙΑΚΟΠΟΥΛΟΣ-ΡΟΥΜΕΛΙΩΤΗΣ Θ.....	352	ΛΕΙΒΑΔΑ Α.....	227
ΚΥΡΙΑΚΟΠΟΥΛΟΥ Δ.....	236	ΛΕΙΒΑΔΙΩΤΑΚΗ Α.....	306, 310
ΚΥΡΙΑΚΟΠΟΥΛΟΥ Μ.....	324, 362	ΛΕΛΕΣ Σ.....	309
ΚΥΡΙΑΚΟΥ Η.....	218, 222, 224, 227	ΛΕΜΠΕΣΗ Ε.....	247
ΚΥΡΙΤΣΗ Ε.....	266	ΛΕΜΠΕΣΟΠΟΥΛΟΣ Κ.....	227
ΚΥΡΤΣΩΝΗ Μ-Χ.....	167, 179, 183, 187, 204,	ΛΕΜΠΟΥΣΗ Δ.....	227

ΛΕΥΚΟΥ Ε.....	304, 308	ΜΑΡΙΝΟΣ Λ.....	350
ΛΙΑΚΕΑ Α.....	258	ΜΑΡΚΑΚΗ Ε.....	215, 329
ΛΙΑΚΟΥ Χ-Η.....	182	ΜΑΡΚΑΛΑ Δ.....	110, 321, 322
ΛΙΑΛΙΑΡΗΣ Θ.....	308, 317, 355	ΜΑΡΚΟΠΟΥΛΟΣ Α.....	204
ΛΙΑΝΟΥ Δ.....	217	ΜΑΡΚΟΥ Α.....	294, 351
ΛΙΑΠΗΣ Ι.....	273, 320, 347	ΜΑΡΤΑΣΙΔΟΥ Α.....	297, 354
ΛΙΑΠΗΣ Κ.....	273, 320, 347, 349	ΜΑΡΤΙΜΙΑΝΑΚΗ Γ.....	215
ΛΙΑΣΚΑΣ Α.....	45, 179, 187, 267	ΜΑΡΤΙΝΗΣ Γ.....	227
ΛΙΓΚΑ Μ.....	49, 206, 276, 279	ΜΑΣΜΑΝΙΔΟΥ Μ.....	210
ΛΙΟΠΥΡΑΚΗΣ Κ.....	320, 347	ΜΑΣΤΡΟΔΗΜΟΥ Σ.....	194, 320
ΛΟΥΡΟΥ Μ.....	325	ΜΑΣΤΡΟΝΙΚΟΛΗΣ Ν.....	246
ΛΥΜΠΕΡΑΚΗ Ε.....	317	ΜΑΤΑΛΛΙΩΤΑΚΗΣ Ι.....	306
Μ		ΜΑΤΖΑΡΑΚΗΣ Ι.....	350
ΜΑΓΚΟΥ Ε.....	247, 326, 327, 328, 330, 331, 332, 337	ΜΑΤΘΑΙΟΣ Μ.....	351
ΜΑΖΑΡΑΚΗΣ Μ.....	213	ΜΑΤΣΑΓΓΟΣ Σ.....	288
ΜΑΪΛΛΗ Π.....	236	ΜΑΤΣΗΣ Κ.....	316
ΜΑΪΝΟΥ Μ.....	313	ΜΑΤΣΟΥΚΑ Χ.....	68, 204
ΜΑΪΣΗ Ε.....	332	ΜΑΤΣΩΤΑ Π.....	353
ΜΑΪΣΗ Μ.....	332	ΜΑΥΡΙΑΝΟΥ-ΚΟΥΤΣΟΥΚΟΥ Ν.....	182
ΜΑΚΕΔΟΥ Κ.....	362	ΜΑΥΡΙΔΟΥ Δ.....	218
ΜΑΚΡΗ Ε.....	224	ΜΑΥΡΟΥΔΗ Ε.....	194, 255
ΜΑΚΡΗΣ Α.....	166, 181, 261	ΜΕΓΑΚΛΗ Α.....	292
ΜΑΚΡΗΣ Ν.....	164	ΜΕΓΑΛΑΚΑΚΗ Α.....	165, 197, 281
ΜΑΛΕΚΑΣ Κ.....	227	ΜΕΓΑΛΟΥ Α.....	299
ΜΑΛΛΗΣ Π.....	207	ΜΕΛΑΧΡΟΙΝΟΥ Μ.....	246, 265
ΜΑΛΛΟΥΡΗ Δ.....	205, 210, 275, 280	ΜΕΛΕΤΗΣ Ι.....	179
ΜΑΛΤΕΖΑΣ Δ.....	167, 179, 259, 263, 267, 269,	ΜΕΛΕΤΙΑΔΗΣ Ι.....	323
	271, 315, 351	ΜΕΛΛΙΟΣ Ζ.....	208, 283
ΜΑΝΑΡΑ Χ.....	292	ΜΕΛΛΟΥ Σ.....	60
ΜΑΝΑΦΑΣ Α.....	292	ΜΕΡΚΟΥΡΗ Ε.....	309
ΜΑΝΤΑ Α.....	225	ΜΕΡΣΙΝΗ Α.....	299
ΜΑΝΩΛΑ Κ.....	329	ΜΕΤΑΛΛΙΔΗΣ Σ.....	234
ΜΑΡΑΓΚΑΚΗ Σ.....	310	ΜΗΓΚΟΥ Μ.....	155, 164, 173, 176, 180, 182, 186, 270
ΜΑΡΑΓΚΟΖΙΔΟΥ Π.....	322	ΜΗΛΑΚΟΒΑ Α.....	299
ΜΑΡΑΓΚΟΣ Κ.....	236, 246, 276, 279	ΜΙΧΑΗΛ Α.....	328, 331
ΜΑΡΑΓΚΟΣ Μ.....	206	ΜΙΧΑΗΛ Μ.....	167, 183
ΜΑΡΑΚΗ Π.....	361	ΜΙΧΑΗΛΙΔΟΥ Α.....	297, 354
ΜΑΡΑΤΟΥ Ε.....	203	ΜΙΧΑΗΛΙΔΟΥ Σ.....	261
ΜΑΡΒΑΚΗ Α.....	205, 275, 282	ΜΙΧΑΗΛ-ΣΤΡΑΝΤΖΙΑ Α.....	330
ΜΑΡΙΝΑΚΗ Σ.....	173	ΜΙΧΑΛΗ Ε.....	183, 340
ΜΑΡΙΝΑΚΗΣ Θ.....	103, 200, 201, 221, 273, 340, 349	ΜΙΧΑΛΟΠΟΥΛΟΣ Ε.....	207
		ΜΙΧΑΛΟΠΟΥΛΟΥ Α.....	213, 307, 326

ΜΙΧΑΣ Φ.....	186	ΜΠΟΥΤΣΙΚΟΥ Θ.....	304
ΜΙΧΕΛΗ Π.....	155	ΜΠΟΥΤΣΙΚΟΥ Μ.....	304
ΜΟΚΑ Ε.....	292	ΜΠΟΥΧΛΑ Α.....	175, 191, 192, 196, 203, 243, 245
ΜΟΛΟΥΔΑΚΗ Μ.....	310	ΜΩΥΣΙΑΔΗΣ Θ.....	181, 185
ΜΟΣΧΑΝΔΡΕΟΥ Δ.....	227, 286		
ΜΟΣΧΟΓΙΑΝΝΗ Μ.....	178, 190, 266, 341, 344	N	
ΜΟΥΓΙΟΥ Α.....	227, 288	ΝΑΚΟΥ Ε.....	272, 311
ΜΟΥΓΙΟΥ Β.....	304	ΝΕΑΡΧΑΚΟΣ Ν.....	224
ΜΟΥΡΑΤΗ Σ.....	174	ΝΕΖΟΣ Α.....	168, 251
ΜΟΥΣΤΑΚΑΣ Γ.....	295	ΝΕΤΣΙΚΑ Φ.....	324
ΜΠΑΓΚΡΑΤΟΥΝΙ Τ.....	173, 180, 182	ΝΙΚΗΤΑ Μ.....	247, 326, 327, 328, 330, 331, 332, 337
ΜΠΑΖΑΝΗ Ε.....	175, 191, 196, 203, 243	ΝΙΚΟΛΑΪΔΟΥ Α.....	308, 324, 355, 362
ΜΠΑΖΝΤΙΑΡΑ Ι.....	311	ΝΙΚΟΛΟΠΟΥΛΟΣ Γ.....	218, 222
ΜΠΑΚΑ Μ.....	212, 214, 227, 247, 326, 327, 328,	ΝΙΚΟΛΟΠΟΥΛΟΥ Ι.....	298
	330, 331, 332, 337	ΝΙΚΟΛΟΠΟΥΛΟΥ Σ.....	225, 291
ΜΠΑΚΑΛΗ Μ.....	357, 359, 360, 363	ΝΤΑΛΙΑΝΗΣ Α.....	173
ΜΠΑΚΑΛΟΥΔΗ Β.....	229	ΝΤΑΝΑΣΗΣ-ΣΤΑΘΟΠΟΥΛΟΣ Ι.....	88, 155, 176, 182,
ΜΠΑΚΟΥ Β.....	175, 196, 203, 243		183, 235, 270
ΜΠΑΛΑ Β.....	340	ΝΤΕΛΑΚΗ Ε.....	358
ΜΠΑΛΤΑΔΑΚΗΣ Ι.....	52, 208, 283	ΝΤΕΛΙΚΟΥ Σ.....	236
ΜΠΑΝΤΗ Α.....	346	ΝΤΙΚΟΥΛΗ Ε.....	321
ΜΠΑΡΔΑΚΗΣ Γ.....	293, 308, 324	ΝΤΙΝΟΠΟΥΛΟΥ Ε.....	82
ΜΠΑΡΔΑΚΗΣ Ν.....	362	ΝΤΙΝΟΥ Α.....	207
ΜΠΑΡΜΠΑΡΟΥΣΗ Δ.....	197	ΝΤΟΥΕΝΑΣ Σ.....	286, 295
ΜΠΑΡΤΖΗ Β.....	315, 351	ΝΤΟΥΝΑ Β.....	316, 317, 319, 326, 332
ΜΠΑΤΣΑΛΗ Α.....	194	ΝΤΟΥΡΑΝΑΜΗ Π.....	218, 224
ΜΠΑΤΣΗΣ Ι.....	205, 210, 274, 275, 280, 281, 282	ΝΤΟΥΣΙΑ Ε.....	321
ΜΠΕΖΥΡΓΙΑΝΝΙΔΟΥ Ζ.....	151, 195, 272, 311	ΝΤΟΥΦΑ Σ.....	166, 181, 184, 257
ΜΠΕΛΙΑ Μ.....	258		
ΜΠΕΦΑΝΗ Μ.....	178, 190, 344	Ξ	
ΜΠΙΖΥΜΗ Ν.....	255	ΞΑΓΟΡΑΡΗ Α.....	277
ΜΠΙΛΑΛΗΣ Α.....	262	ΞΑΝΘΟΠΟΥΛΙΔΗΣ Γ.....	256
ΜΠΙΤΖΙΩΝΗ Α.....	236	ΞΑΦΑΚΗ Π.....	307, 326
ΜΠΙΤΣΑΝΗ Α.....	220, 259, 263, 269, 271	ΞΕΝΟΥ Δ.....	322
ΜΠΛΙΚΗΣ Α.....	322	ΞΕΝΟΥ Θ.....	361
ΜΠΟΝΟΒΑΣ Σ.....	224	ΞΕΠΑΠΑΔΑΚΗ Μ.....	296, 301
ΜΠΟΥΖΑΝΗ Μ.....	208, 283	ΞΗΜΕΡΗ Μ.....	178, 190, 194, 201, 255, 347
ΜΠΟΥΛΑΡΗ Δ.....	207	ΞΥΛΟΥΡΗ Ε.....	273, 341, 347
ΜΠΟΥΡΟΝΙΚΟΥ Ε.....	253, 256, 345	ΞΩΧΕΛΛΗ Α.....	260
ΜΠΟΥΣΙΟΥ Ζ.....	205, 274, 275, 280, 282, 350		
ΜΠΟΥΤΣΗΣ Δ.....	204	Ο	
ΜΠΟΥΤΣΙΚΑΣ Γ.....	178, 179, 190, 344	ΟΙΚΟΝΟΜΙΔΗΣ Ι.....	218, 222

ΟΙΚΟΝΟΜΟΠΟΥΛΟΥ Δ.....	52, 208, 283
ΟΙΚΟΝΟΜΟΠΟΥΛΟΥ Χ.....	209, 278
ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ Μ.....	329
ΟΥΔΑΤΖΗΣ Γ.....	361

Π

ΠΑΓΚΑΛΗΣ Γ.....	178, 187, 190, 266, 341, 344
ΠΑΓΚΡΑΤΗ Τ.....	361
ΠΑΓΩΝΗ Μ.....	204, 208
ΠΑΪΣΙΟΥ Α.....	209, 278
ΠΑΛΑΣΚΑ Β.....	40, 167, 321
ΠΑΛΑΣΟΠΟΥΛΟΥ Μ.....	345
ΠΑΛΕΤΑ Α.....	314
ΠΑΛΗΟΓΙΑΝΝΗ Φ.....	276
ΠΑΛΛΑ Κ.....	201
ΠΑΝΑΓΙΩΤΙΔΗΣ Π.....	165, 178, 179, 187, 197, 198,199, 204, 220, 241, 242, 245, 258, 259, 263, 266,267, 269, 271, 344
ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΠΟΥΛΟΥ Χ.....	289, 291
ΠΑΝΑΓΟΠΟΥΛΟΥ Γ.....	349
ΠΑΝΑΓΟΥ Ι.....	296, 301
ΠΑΝΙΤΣΑΣ Φ.....	253, 256, 273, 345
ΠΑΝΟΥ Β.....	301
ΠΑΝΤΑΒΟΥ Α.....	218, 222
ΠΑΝΤΑΖΗ Χ.....	163
ΠΑΝΤΑΛΟΣ Γ.....	328
ΠΑΝΤΕΛΑΣ Σ.....	222
ΠΑΝΤΕΛΙΔΟΥ Δ.....	106, 236, 312, 318
ΠΑΝΤΟΥΛΟΥΦΟΣ Ν.....	234
ΠΑΠΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ Π.....	309
ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ Α.....	168, 251
ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ Σ.....	151, 165, 175, 191, 192, 196,197, 203, 243, 245
ΠΑΠΑΓΙΑΝΝΗ Π-Γ.....	124
ΠΑΠΑΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΣ Σ.....	210
ΠΑΠΑΔΑΚΗ Ε.....	25, 165, 178, 190, 194, 197, 255,257, 266, 273, 320, 339, 347
ΠΑΠΑΔΑΚΗ Χ.....	273, 349
ΠΑΠΑΔΑΚΗΣ Β.....	99, 212, 214, 216, 217
ΠΑΠΑΔΑΚΗΣ Ε.....	71, 346
ΠΑΠΑΔΑΚΗΣ Σ.....	194, 273, 320, 347
ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ Σ.....	199, 242

ΠΑΠΑΔΙΩΤΗ Α.....	218, 222, 224
ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ Α.....	262
ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ Β.....	232, 346
ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ Γ.....	297, 354
ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ Α.....	163, 274, 322
ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ Δ.....	308, 355
ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ Η.....	173
ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ Θ.....	313
ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ Μ.....	229
ΠΑΠΑΕΜΜΑΝΟΥΗΛ Ε.....	151
ΠΑΠΑΕΜΜΑΝΟΥΗΛ Σ.....	280
ΠΑΠΑΕΥΘΥΜΙΟΥ Ι.....	354
ΠΑΠΑΕΥΣΤΑΘΙΟΥ Α.....	235
ΠΑΠΑΖΟΓΛΟΥ Γ.....	343
ΠΑΠΑΖΟΓΛΟΥ Δ.....	152
ΠΑΠΑΘΑΝΑΣΙΟΥ Μ.....	337, 350
ΠΑΠΑΘΕΟΔΩΡΟΥ Α.....	235
ΠΑΠΑΘΩΜΑ Α.....	173, 349
ΠΑΠΑΪΩΑΝΝΟΥ Γ.....	260
ΠΑΠΑΪΩΑΝΝΟΥ Δ.....	277, 301
ΠΑΠΑΪΩΑΝΝΟΥ Μ.....	151, 165, 197, 234, 273,301, 308, 355
ΠΑΠΑΪΩΑΝΝΟΥ Π.....	220, 259, 263, 269, 271
ΠΑΠΑΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ Ν.....	166, 181, 185, 257
ΠΑΠΑΛΕΞΑΝΔΡΗ Α.....	96, 198, 205, 280, 314
ΠΑΠΑΜΑΡΓΑΡΙΤΗ Ι.....	232
ΠΑΠΑΝΑΓΝΟΥ Ε-Δ.....	164, 188
ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ Α.....	91, 350
ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ Κ.....	304
ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ Σ.....	181
ΠΑΠΑΝΩΤΑ Α.....	155, 164, 167, 176, 186
ΠΑΠΑΠΕΤΡΟΥ Ε.....	339, 357
ΠΑΠΑΡΓΥΡΗ Σ.....	216
ΠΑΠΑΣΙΔΕΡΗ Ι.....	228, 285, 287
ΠΑΠΑΣΩΤΗΡΙΟΥ Ι.....	316, 317, 319
ΠΑΠΑΣΩΤΗΡΙΟΥ Μ.....	279
ΠΑΠΑΧΑΤΖΗ Μ.....	292
ΠΑΠΑΧΡΗΣΤΙΔΟΥ Σ.....	247, 326, 327, 328, 330, 331,332, 337
ΠΑΠΑΧΡΗΣΤΟΥ Μ.....	301
ΠΑΠΑΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΥ Μ.....	224
ΠΑΠΑΧΡΟΝΗΣ Α.....	227, 231

ΠΑΠΕ Μ.....	229	ΠΟΖΙΟΠΟΥΛΟΣ Χ.....	204, 339
ΠΑΠΗ Χ.....	197, 340	ΠΟΛΙΤΟΥ Μ.....	63, 221, 227, 229, 241, 267, 285, 286,
ΠΑΠΟΥΤΣΕΛΗΣ Μ.....	151, 195, 197, 272, 311	295, 304
ΠΑΠΠΑ Β.....	151, 165, 175, 191, 192, 196, 197, 200,	ΠΟΛΥΜΕΡΟΥ Β.....	354
.....	203, 204, 243, 245	ΠΟΛΥΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΥ Σ.....	99, 132, 137, 212, 214,
ΠΑΠΠΑ Κ.....	343	216, 217, 329
ΠΑΠΠΑ Χ.....	227	ΠΟΝΤΙΚΑ Μ.....	324, 355, 362
ΠΑΠΠΗ Β.....	244	ΠΟΝΤΙΚΟΓΛΟΥ Χ.....	178, 190, 194, 197, 255, 347
ΠΑΠΠΟΥ Μ.....	301	ΠΟΠΠΗΣ Ε.....	309
ΠΑΡΔΑΛΗΣ Β.....	220, 259, 263, 267, 269, 271	ΠΟΥΛΑΚΙΔΑΣ Η.....	192, 197
ΠΑΣΕΝΤΣΗΣ Κ.....	152, 163, 177, 234, 261	ΠΟΥΛΗ Α.....	167, 183, 186, 197, 281
ΠΑΣΣΑΛΙΔΟΥ Ι.....	302	ΠΟΥΛΗΜΕΝΕΑ Μ.....	299
ΠΑΣΤΡΑ Ν.....	295	ΠΟΥΛΗΣ Α.....	222, 224
ΠΑΤΕΡΑΚΗΣ Γ.....	118, 199, 212, 214, 217, 242, 361	ΠΟΥΛΙΑΚΗΣ Α.....	221, 227, 286
ΠΑΤΙΟΥ Π.....	265, 268	ΠΟΥΛΙΟΥ Ε.....	350
ΠΑΤΡΙΝΟΣ Α.....	254, 265	ΠΟΥΛΟΥΔΗ Δ.....	258
ΠΑΤΡΙΝΟΣ Γ.....	168	ΠΟΥΡΣΑΝΙΔΟΥ Α.....	301
ΠΑΤΣΕΑΣ Δ.....	182	ΠΟΥΡΤΣΙΔΗΣ Α.....	247, 326, 327, 328, 330, 331, 332, 337
ΠΑΥΛΑΚΗ Κ.....	320, 347	ΠΡΑΣΣΟΠΟΥΛΟΣ Β.....	179
ΠΑΥΛΙΔΗΣ Β.....	255	ΠΡΕΜΕΤΗΣ Ε.....	316, 319
ΠΑΥΛΙΔΗΣ Γ.....	175, 191, 196, 203, 243	ΠΥΡΟΒΟΛΑΚΗ Α.....	306, 310
ΠΕΠΠΑ Μ.....	235	P	
ΠΕΡΓΑΝΤΟΥ Ε.....	213, 307, 326	ΡΑΪΚΟΥ Α.....	286
ΠΕΡΙΣΤΕΡΗ Α.....	232	ΡΑΠΗ Α.....	324
ΠΕΡΙΣΤΕΡΗ Ι.....	209, 278, 329	ΡΑΠΤΗ Ε.....	218
ΠΕΣΙΟΥ Μ.....	354	ΡΑΣΙΔΑΚΗΣ Γ.....	187
ΠΕΣΛΗ Β.....	288	ΡΕΠΑ Κ.....	221, 235
ΠΕΣΣΑΧ Η.....	179, 187	ΡΕΠΟΥΣΗΣ Π.....	183, 197, 204, 269
ΠΕΤΕΒΗ Κ.....	179, 187	ΡΕΦΕΝΕ Ε.....	301
ΠΕΤΡΑΚΟΥ Ε.....	209	ΡΗΓΑΤΟΥ Ε.....	242
ΠΕΤΡΙΚΟΣ Λ.....	137, 214, 216, 329	ΡΙΖΟΥ Α.....	198, 245
ΠΕΤΡΙΚΟΣ Π.....	323	ΡΙΤΗΣ Κ.....	168
ΠΕΤΡΟΠΟΥΛΟΥ Φ.....	236	ΡΟΚΑ Κ.....	199, 242, 248
ΠΗΛΑΒΑΚΗ Μ.....	275, 280	ΡΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ Δ.....	178, 190, 266, 344
ΠΙΡΟΥΛΑ-ΓΟΔΟΥ Μ.....	286	ΡΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ Φ.....	179
ΠΙΣΤΕΥΟΥ-ΓΟΜΠΑΚΗ Κ.....	318	ΡΟΥΜΕΛΙΩΤΗ Μ.....	178, 190, 198, 245, 258, 296, 344
ΠΙΤΤΑΡΑΣ Θ.....	295	ΡΟΥΠΤΣΙΟΥ Α.....	321, 322
ΠΛΑΤΑ Ε.....	187, 244, 258, 267	ΡΟΥΣΑΚΗ Ε.....	343
ΠΛΑΤΟΚΟΥΚΗ Ε.....	213, 307, 326	ΡΟΥΣΣΙΝΟΥ Φ.....	227, 295
ΠΛΙΑΚΑ Α.....	301	ΡΟΥΣΣΟΥ Μ.....	164, 173, 176, 180, 182, 186, 270
ΠΛΙΑΤΣΙΚΑ Β.....	227		
ΠΟΔΑΡΑΣ Α.....	225		

Σ

ΣΑΚΕΛΛΑΡΗ Ι.....	34, 205, 210, 274, 275, 280, 282
ΣΑΚΕΛΛΑΡΙΔΗ Φ.....	227
ΣΑΛΑΒΕΡΗΣ Γ.....	295
ΣΑΛΑΓΙΑΝΝΗ Δ.....	293
ΣΑΛΟΥΜ Ρ.....	337
ΣΑΝΔΑΛΤΖΟΠΟΥΛΟΣ Ρ.....	174
ΣΑΡΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ Α.....	252, 254, 265, 268
ΣΑΡΜΟΥΡΛΗ Θ.....	313, 358
ΣΑΣΛΗΣ Σ.....	213
ΣΑΧΑΝΑΣ Σ.....	178, 187, 190, 266, 341, 344
ΣΕΒΑΣΤΑΚΗ Γ.....	194, 306
ΣΕΒΔΑΛΗ Ε.....	232
ΣΕΡΒΙΤΖΟΓΛΟΥ Μ.....	247, 326, 327, 328, 330,331, 332, 337
ΣΗΜΑΝΤΑΡΑΚΗΣ Μ.....	193
ΣΙΑΚΑΝΤΑΡΗ Μ... 178, 179, 187, 190, 204, 258, 267, 344	
ΣΙΑΦΑ Ι.....	248
ΣΙΑΦΑΚΑΣ Κ.....	323
ΣΙΔΕΡΑΣ Π.....	168
ΣΙΜΙΡΗ Μ.....	212
ΣΙΟΡΕΝΤΑ Α.....	279
ΣΙΟΥΡΟΥΝΗΣ Π.....	227, 228, 229, 294, 352
ΣΙΣΚΟΣ Α.....	295
ΣΙΣΚΟΥ Ο.....	281
ΣΙΩΜΟΥ Ν.....	302
ΣΙΩΝΗ Α.....	197
ΣΙΩΤΟΥ Ε.....	237
ΣΚΑΘΑΡΟΥΔΗ Ε.....	313, 358
ΣΚΑΡΛΑΤΟΥ Δ.....	360
ΣΚΑΦΙΔΑ Μ.....	236
ΣΚΕΡΤΣΟΥ Μ.....	293
ΣΚΟΡΔΙΛΑΚΗ Α.....	227
ΣΚΟΡΙΛΑΣ Α.....	191
ΣΚΟΥΡΑ Λ.....	308, 324, 355, 362
ΣΟΛΩΜΟΥ Ε.....	30, 165, 197, 252, 254
ΣΟΥΣΟΥΓΙΑΝΝΗ Μ.....	224
ΣΟΦΙΑΝΟΣ Ι.....	353
ΣΟΧΑΛΗ Β.....	227, 297, 354
ΣΠΑΘΗΣ Α.....	196, 243
ΣΠΑΝΟΥΔΑΚΗΣ Ε.....	151, 183, 195, 272, 311
ΣΠΕΛΕΤΑΣ Μ.....	217, 232
ΣΠΥΡΙΔΗΣ Ν.....	49, 206, 276, 279
ΣΠΥΡΙΔΩΝΙΔΗΣ Α.....	49, 206, 276, 279
ΣΠΥΡΟΠΟΥΛΟΥ-ΒΛΑΧΟΥ Μ.....	155, 207
ΣΤΑΓΑΚΗΣ Η.....	320, 347
ΣΤΑΪΚΟΥ-ΔΡΑΚΟΠΟΥΛΟΥ Ε.....	198, 245
ΣΤΑΛΙΚΑ Ε.....	163, 194, 234
ΣΤΑΜΑΤΕΛΟΠΟΥΛΟΣ Κ.....	164
ΣΤΑΜΑΤΟΠΟΥΛΟΣ Κ.....	37, 152, 163, 166, 174,177, 181, 184, 185, 194, 234, 257, 261,275, 280, 339
ΣΤΑΜΟΥ Μ.....	311
ΣΤΑΜΟΥΛΗ Μ.....	56, 208
ΣΤΑΜΟΥΛΗΣ Κ.....	227, 229, 285, 302
ΣΤΑΥΡΟΓΙΑΝΝΗ Ν.....	152, 166, 181, 184, 257, 260,275, 280, 339
ΣΤΑΥΡΟΠΟΥΛΟΥ-ΓΚΙΟΚΑ Α.....	207
ΣΤΑΥΡΟΥΛΑΚΗ Γ.....	175, 196, 203, 224, 243
ΣΤΕΙΑΚΑΚΗ Ε.....	212, 215, 325, 329
ΣΤΕΡΓΙΟΠΟΥΛΟΥ Χ.....	299
ΣΤΕΡΓΙΟΥ Ι.....	121, 168, 251
ΣΤΕΦΑΝΑΚΗ Κ.....	329
ΣΤΕΦΑΝΗ Γ.....	256, 345
ΣΤΕΦΑΝΙΤΣΗ Π.....	289
ΣΤΕΦΑΝΟΥ Α.....	198, 245
ΣΤΕΦΑΝΟΥ Γ.....	350
ΣΤΡΑΝΤΖΙΑ Α.....	327
ΣΤΡΑΤΗΓΑΚΗ Μ.....	215
ΣΤΡΙΛΙΓΚΑ Ο.....	357, 363
ΣΥΜΕΩΝΙΔΗΣ Α.....	130, 165, 183, 192, 196, 197, 198,200, 201, 236, 246, 252, 254, 265,268, 288, 318, 339
ΣΥΜΕΩΝΙΔΟΥ Σ.....	292
ΣΥΝΟΛΑΚΗ Ε.....	168
ΣΥΡΙΓΟΥ Α.....	275, 337
ΣΦΑΚΙΑΝΟΥΔΗΣ Κ.....	304
ΣΦΟΥΓΚΑΤΑΚΗ Ε.....	209
ΣΦΥΡΙΔΑΚΗ Α.....	194, 306, 310
ΣΧΙΖΑ Β.....	236
ΣΩΤΗΡΟΠΟΥΛΟΣ Δ.....	108, 275, 277
Τ	
ΤΑΙΧΕΡΤ Μ.....	218
ΤΑΚΗΣ Γ.....	294

ΤΑΜΠΙΤΣΙΚΑ Μ.....	200	ΤΣΑΚΙΡΟΓΛΟΥ Γ	317
ΤΑΠΑΡΚΟΥ Α	212	ΤΣΑΛΑΒΟΣ Σ	339
ΤΑΣΙΟΠΟΥΛΟΥ Κ.....	337	ΤΣΑΝΤΕΣ Α	218, 220, 222, 224
ΤΑΣΣΗ Η.....	337, 350	ΤΣΑΟΥΣΗ Χ	248, 339, 357
ΤΑΤΟΥΛΗ Ι.....	186	ΤΣΑΠΑΣ Α	356
ΤΑΤΣΗ Β.....	231	ΤΣΑΤΑΛΑΣ Κ.....	106
ΤΕΛΩΝΗΣ Β.....	178, 179, 187, 190, 344	ΤΣΑΦΤΑΡΙΔΗΣ Π	178, 179, 187, 190, 204, 258,262, 267, 317, 344
ΤΕΡΠΟΣ Ε.....	88, 155, 164, 167, 173, 176, 180, 182,183, 186, 188, 235, 269, 270, 281	ΤΣΕΛΕΝΚΙΔΟΥ Σ	338
ΤΕΣΤΑ Θ.....	256, 345	ΤΣΕΛΙΟΥ Π.....	298
ΤΖΑΝΟΥΔΑΚΗ Μ.....	199, 209, 217, 242	ΤΣΕΡΓΑ Μ	291
ΤΖΑΡΔΗ Μ.....	341	ΤΣΕΡΤΣΕΛΗ Β.....	322
ΤΖΕΝΟΥ Τ	208, 283	ΤΣΙΑΤΣΙΟΥ Π.....	308, 324, 355, 362
ΤΖΕΡΕΜΕ Κ.....	295	ΤΣΙΝΤΗ Γ.....	232
ΤΖΙΜΑ Σ.....	339	ΤΣΙΟΛΑΣ Γ.....	166, 261
ΤΖΙΝΗ Ε.....	293	ΤΣΙΟΥΛΟΣ Γ.....	332
ΤΖΙΟΤΖΙΟΥ Ε.....	208	ΤΣΙΠΟΛΙΤΗ Δ.....	292
ΤΖΙΟΥΦΑΣ Α.....	168	ΤΣΙΠΟΥ Χ.....	199, 242, 248, 329
ΤΖΙΡΑΚΗΣ Γ	273	ΤΣΙΡΙΓΩΤΗΣ Π	56, 183, 204, 208, 281
ΤΖΟΥΒΑΡΑ Ε.....	246, 252, 254, 265, 268	ΤΣΙΡΚΙΝΙΔΗΣ Π.....	178, 190, 266, 341, 344
ΤΖΟΥΝΑΚΑΣ Β.....	228, 285, 287	ΤΣΙΡΩΝΗ Β	255
ΤΗΝΙΑΚΟΥ Μ	246, 252, 254, 265, 268	ΤΣΙΤΣΙΚΑΣ Κ	329
ΤΙΛΙΔΟΥ Κ	296	ΤΣΙΤΣΙΛΩΝΗ Ο.....	155, 180, 228
ΤΟΛΗ Ε	357	ΤΣΙΦΤΣΟΓΛΟΥ Α.....	257
ΤΟΠΑΚΑΣ Γ.....	212	ΤΣΙΩΝΗ Κ.....	317
ΤΟΠΟΥΖΗΣ Μ.....	315	ΤΣΟΚΑΝΑΣ Δ.....	197, 221, 340
ΤΟΠΤΣΗ Λ.....	324	ΤΣΟΛΑΚΗ Μ.....	354
ΤΟΥΛΟΥΜΕΝΙΔΟΥ Α.....	198, 282, 314	ΤΣΟΜΠΙΚΟΥ Ο.....	339, 357
ΤΟΥΝΤΑ Γ.....	283	ΤΣΟΥΜΑΝΗ Μ	188
ΤΟΥΡΚΑΝΤΩΝΗ Ν.....	199, 242, 248, 329	ΤΣΩΝΗΣ Ι.....	52, 208, 283
ΤΡΑΓΙΑΝΝΙΔΗΣ Α.....	329		
ΤΡΑΚΑΔΑ Γ	270	Φ	
ΤΡΑΚΑΣ Ν	359, 360	ΦΑΚΙΝΟΣ Γ	167
ΤΡΑΥΛΟΥ Α.....	221, 309	ΦΙΛΙΠΠΙΔΟΥ Μ.....	199, 242, 248
ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΥ Ε.....	206, 279	ΦΙΛΝΤΙΣΗ Ν	319
ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΥ Θ	167	ΦΛΩΡΙΝΗ Σ.....	201
ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΥ Φ	179, 187, 244, 258, 267, 344	ΦΛΩΡΟΥ Β.....	295
ΤΡΟΥΓΚΑΚΟΣ Ι.....	155, 164, 180, 188	ΦΟΥΚΑΣ Π.....	196, 243
ΤΡΥΦΟΥ Θ	220, 269	ΦΟΥΝΤΟΥΛΑΚΗ-ΠΑΠΑΡΙΖΟΥ Λ.....	287
ΤΣΑΓΙΟΠΟΥΛΟΥ Μ	185	ΦΟΥΡΙΚΗ Ε.....	198, 245
ΤΣΑΓΚΙΑ Σ.....	227, 294, 352	ΦΟΥΤΑΔΑΚΗΣ Σ	193
ΤΣΑΚΑΝΙΑ Α.....	227	ΦΡΑΓΚΙΑΔΑΚΗ Ε	194, 310

ΦΡΑΓΚΟΔΗΜΗΤΡΗ Χ.....	236	ΧΑΤΖΗΩΑΝΝΟΥ Σ	179
ΦΡΑΓΚΟΠΑΝΑΓΟΥ Ε.....	252, 254, 265, 268, 288	ΧΑΤΖΗΚΥΡΙΑΚΟΥ Ρ.....	357, 359, 360, 363
ΦΡΑΓΚΟΥΛΗΣ Ν	296	ΧΑΤΖΗΚΥΡΚΟΥ Μ	297
ΦΥΛΑΚΤΟΥ Ε.....	316, 317, 319	ΧΑΤΖΗΛΕΟΝΤΙΑΔΟΥ Σ.....	273, 324
ΦΩΤΙΟΥ Δ.....	155, 164, 173, 176, 180, 182, 186	ΧΑΤΖΗΛΥΓΕΡΟΥΔΗ Θ.....	254, 265
ΦΩΤΙΟΥ Π.....	236, 270, 292, 318	ΧΑΤΖΗΜΙΧΑΗΛ Ε.....	165, 192, 197
Χ		ΧΑΤΖΗΠΑΝΤΕΛΗΣ Ε	329
ΧΑΪΚΑΛΗ Α.....	229	ΧΑΤΖΗΣΤΕΦΑΝΟΥ Μ	188
ΧΑΙΡΟΠΟΥΛΟΥ Α.....	227, 229	ΧΑΤΖΗΤΑΚΗ Μ.....	292
ΧΑΛΕΠΛΙΔΗΣ Ν	323	ΧΑΤΖΗΧΑΡΙΣΗ Ε.....	151, 183, 273
ΧΑΛΚΙΑ Π.....	236, 358	ΧΛΙΧΛΙΑ Κ	277
ΧΑΝΟΣ Α.....	219	ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΥ Ι.....	312, 314
ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΥΣ Α	291	ΧΡΙΣΤΟΠΟΥΛΟΥ Γ.....	268
ΧΑΡΙΤΑΚΗ Ε.....	349	ΧΡΙΣΤΟΥΛΑΣ Δ.....	183, 197, 235, 316, 323
ΧΑΡΤΟΜΑΤΣΙΔΟΥ Ε.....	257	ΧΡΙΣΤΟΦΟΡΙΔΟΥ Α.....	77, 167, 201
ΧΑΡΧΑΛΑΚΗΣ Ν.....	204, 208, 283	ΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΥ Ε	284
ΧΑΣΑΠΟΠΟΥΛΟΥ Ε.....	229, 297	Ψ	
ΧΑΤΖΗΑΓΓΕΛΙΔΟΥ Χ.....	229, 301	ΨΑΘΑ Ν.....	159
ΧΑΤΖΗΔΗΜΗΤΡΙΟΥ Α.....	37, 152, 163, 166, 174, 177, 181, 234, 260	ΨΑΡΑΚΗΣ Κ.....	343
ΧΑΤΖΗΔΗΜΗΤΡΙΟΥ Χ	244, 258, 267	ΨΗΜΕΝΟΥ Ε.....	173, 186
ΧΑΤΖΗΩΑΝΝΙΔΗΣ Α	275, 350	ΨΥΛΛΑΚΗ Μ	178, 190, 273, 320, 347
		ΨΩΜΟΠΟΥΛΟΣ Φ	152, 166, 174, 185, 234