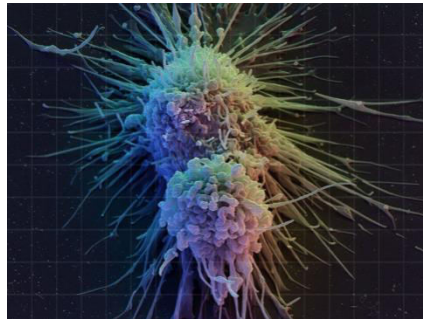


ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική
Διευθυντής: Καθ/τής Πέτρος Π. Σφηκάκης

ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΠΑΓΚΥΤΤΑΡΟΠΕΝΙΑ ΚΑΙ ΟΣΤΙΚΑ ΑΛΓΗ



Ομάδα Α

Παρουσίαση: Ι. Γραφάκος, Ειδικευόμενος Αιματολογίας

Σχολιασμός: Π. Παναγιωτίδης, Καθηγητής Αιματολογίας

ΑΙΤΙΑ ΕΙΣΟΔΟΥ

Γυναίκα, 20 ετών, Ελληνίδα, φοιτήτρια εισήχθη λόγω παγκυτταροπενίας και ραχιαλγίας.

ΠΑΡΟΥΣΑ ΝΟΣΟΣ (1)

Η παρούσα νόσος άρχεται από μηνός (06/2013), οπότε η ασθενής εμφάνισε εμπύρετο έως 39°C με φρίκια και συνοδό φαρυγγαλγία, υφέσιμο με λήψη παρακεταμόλης, για το οποίο έλαβε από ιδιώτη κλαριθρομυκίνη και νυστατίνη με μερική βελτίωση των συμπτωμάτων της μετά 3ήμερο.

Λόγω εμφάνισης εύκολης κόπωσης και καταβολής, υποβλήθηκε σε εργαστηριακό έλεγχο με διαπίστωση **παγκυτταροπενίας**, η οποία αποδόθηκε σε πιθανή υποκείμενη ιογενή λοίμωξη.

Hct	28.3%
Hb	9.3 g/dl
WBCs	3.9 K/μl
PMNs	2.0 K/μl
LYMs	1.7 K/μl
MONOs	0.117 K/μl
PLTs	109 K/μl

ΠΑΡΟΥΣΑ ΝΟΣΟΣ (2)

Σε 2^ο εργαστηριακό έλεγχο 7 ημέρες μετά, η ασθενής εμφάνιζε:

- εμμένουσα παγκυτταροπενία
- ήπια τρανσαμινασαιμία (Ast:51, Alt:98)
- διαξιφιστικό συνεχές άλγος ράχης (έπειτα από έγερση βάρους) έντασης 7/10

Εισαγωγή προς περαιτέρω διερεύνηση και αντιμετώπιση.

ΑΤΟΜΙΚΟ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ

Ελεύθερο.

ΕΞΕΙΣ

Μη καπνίστρια.

Κοινωνική κατανάλωση αλκοόλ.

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Πατέρας απεβίωσε λόγω πολλαπλού μυελώματος στα 58 έτη του.

ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ

Δεν αναφέρονται.

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ

- Ουδέν πέρα των προαναφερομένων στην παρούσα νόσο.

ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Θ: 38.2°C, ΑΠ: 110/70 mmHg, σφ: 92/min, Sat: 98% (στον αέρα)

- **Όψη-θρέψη:** καλή
- **Κυκλοφορικό:** S1/S2 ρυθμικοί, ευκρινείς, χωρίς φυσήματα
- **Αναπνευστικό:** ομότιμο αναπνευστικό ψιθύρισμα άμφω
- **Κοιλία:** ήχοι παρόντες/μαλακή, ανώδυνη, ευπίεστη
Ήπαρ και σπλην αψηλάφητα
- **Νευρολογική εξέταση:** GCS 15/15, απουσία εστιακής νευρολογικής σημειολογίας
- **Λεμφαδένες:** μη ψηλαφητοί
- **Μυοσκελετικό:** ευαισθησία στην ψηλάφηση και ήπια πλήξη της θωρακικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης χωρίς σημεία τοπικής φλεγμονής.

ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

TKE	60mm
CRP	57.7 mg/l
Hct	25.9%,
Hb	8.5 g/dl
WBCs	3.13 K/μl
PMNs	1.8 K/μl
LYMs	1.2 K/μl
MONOs	0.13 K/μl
PLTs	89 K/μl

Γλυκόζη	92 mg/dl
Ουρία	28 mg/dl
Κρεατινίνη	0.6 mg/dl
Ουρικό οξύ	5.1 mg/dl
Na	143 mMol/l
K	3.5 mMol/l
Ca	9.5 mg/dl
SGOT	56 U/l
SGPT	88 U/l

γ-GT	29 U/l
ALP	58 U/l
Tbil	0.63 mg/dl
LDH	354 U/l
CPK	44 U/l
πρωτεΐνες	7.6 g/dl
αλβουμίνη	4.3 g/dl.
AMS	47 U/L
Lip	30 U/l

Fe ορού	105μg/dl
Φερριτίνη	883.5 ng/ml
Τρανσφερίνη	224 mg/dl
B12	882 pg/ml
Φυλλικό	9.4 ng/ml
Απποσφαιρίνες	423 mg/dl
PT	12.6''
INR	1.03
APTT	30.1''

ΗΚΓ: Φλεβοκομβικός ρυθμός, χωρίς παθολογικά ευρήματα
A/A θώρακος: χωρίς παθολογικά ευρήματα

Υπερηχογράφημα κοιλίας:

- Ήπαρ 14.82 cm χωρίς εμφανή εστιακή βλάβη
- Σπλην 11.45 cm χωρίς εστιακή αλλοίωση



CT ΟΜΣΣ: Μικρή καθίζηση της άνω επιφάνειας του σώματος του Θ10

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ (1)

- **Μυελόγραμμα:** Διήθηση 80% από βλάστες μεσαίου μεγέθους, ελάχιστη χρωματίνη, πυρήνια, πρωτόπλασμα: μετρίως βασίφιλο, χωρίς κοκκία.
- **Ανοσοφαινότυπος:** 75% των κυττάρων μυελού εκφράζουν τα αντιγόνα: CD34(+), TdT(+), CD10(+), **CD19(+)**, CD22(+), CD79a, CD38(+), HLA-DR.
- BCR-ABL : αρνητική.
- **Διάγνωση: B-ΟΛΛ.**
- **Θεραπεία** με πρωτόκολλο GMALL (06/2013).

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ (2)

- Δημιουργία patient specific primer για την παρακολούθηση της νόσου.
- MRD (Minimal Residual Disease) θετική σε μοριακό επανέλεγχο (ευαισθησία 1/10000 cells), θεωρείται ανθεκτική νόσος.
- Υπεβλήθη σε Αλλογενή Μεταμόσχευση Αιμοποιητικών Κυττάρων από εθελοντή δότη (05/2014).
- Παρουσίασε οξεία GVHD υπό tacrolimus και MTX.

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ (3)

- Ανοσοφαινότυπος και μυελόγραμμα αρνητικά για MRD (06/2014).
- Μοριακή ανάλυση με nested PCR θετική για MRD (06/2014), αλλά σταθερά αρνητική έπειτα από 2 μήνες (08/2014) και μακροπρόθεσμα (05/2016).
- Αρθροπλαστική άμφω ισχίων σε έδαφος άσηπτης νέκρωσης (10/2016).
- CCR (continuous complete remission) για 4ετία.

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ (4)

- Από 6μήνου (04/2018) οστικά άλγη με καθίζηση Θ10 και αρχόμενες βλάβες ΟΜΣΣ.
- Αναιμία με Hb 8,7g/dL, υπερασβαισταιμία και CRP 14mg/dL.
- Μυελόγραμμα με μορφολογία και ανοσοφαινότυπο σε CR (10/2018).

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ (5)

- Θετική MRD με μοριακές τεχνικές στο ίδιο δείγμα μυελού (10/2018).

Hct	27%
Hb	9.0 g/dL
WBC	8700 K/μL
PMNs	7500 K/μL
LYM	900 K/μL
PLTs	123 K/μL
CRP	25 mg/L

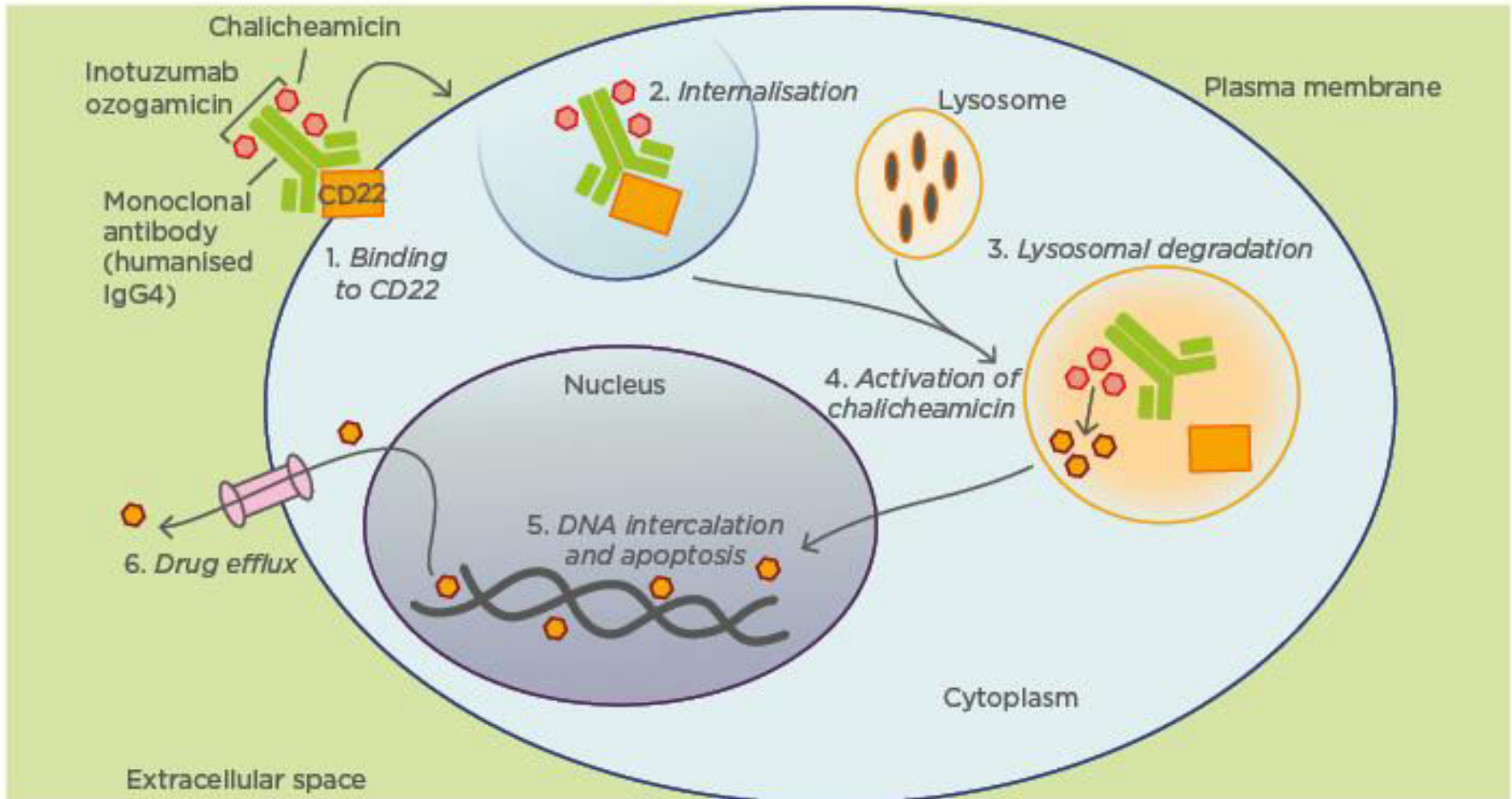
- Βιοψία σε Θ10 εστιασμένα στη βλάβη με ιστολογική εικόνα διήθησης σπογγώδους ιστού από Β-ΟΛΛ.
- Ανοσοφαινότυπος υποτροπής: **CD19(-)**, CD20(-), CD79a(-), **CD22(+)**, CD10(+), TdT(+), CD34(+), MPO(-), CD33(-), CD56(-), CD3(-).

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ (6)

- Θεραπεία διάσωσης με 1 κύκλο Nova-FLAG (11/2018).
- Θετική MRD με μοριακές τεχνικές, ανίχνευση σε plasma-DNA (περιφερικό αίμα) (12/2018).
- Θεραπεία με inotuzumab ozogamycin, μονοκλωνικό anti-CD22 συνδεδεμένο με calicheamicin.

CD22 ως στόχος για θεραπεία

- Εκφράζεται στο 60-90% των β-κυτταρικών νεοπλασιών (>90% σε ΟΛΛ)
- **Δεν** εκφράζεται στο αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο, σε μη λεμφικά αιμοποιητικά κύτταρα και γενικά σε μη αιμοποιητικά κύτταρα
- Η έκφρασή του χάνεται κατά τη διαφοροποίηση σε πλασματοκύτταρο



Σήμερα...

- Η ασθενής νοσηλεύεται στην Α΄ ΠΠΚ.
- Έλαβε 2 δόσεις inotuzumab-ozogamycin.
- Εμφανίζει ανθεκτική θρομβοπενία.

ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ

- Νόσος;
- Πολλαπλά θεραπευτικά σχήματα;

- **Αρνητική MRD σε plasma DNA έπειτα από 2 δόσεις, πριν χορηγηθεί 1 κύκλος.**

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΔΙΛΗΜΜΑ

- Ολοκλήρωση θεραπείας με inotuzumab ozogamycin.
- Στροφή σε διαφορετική φιλοσοφίας θεραπεία.
- Απόσυρση.

ΣΑΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ

