

Κλινική περίπτωση

(παθογενετικοί μηχανισμοί, θεραπευτικοί χειρισμοί, σχόλια)

Αιματολογική Κλινική – Λεμφωμάτων – Μ.Μ.Μ.Ο.
Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»
Απρίλιος 2018

Βασιλική Δασκαλάκη
Αιματολόγος

Η ασθενής μας : Ηλικία 18 χρόνων

Μυασθένεια Gravis (MG) υπό αζαθειοπρίνη

Λεμφοζιδιακή υπερπλασία του θύμου

Αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς (PRCA)

- Παθοφυσιολογική σύνδεση των νοσολογικών οντοτήτων
- Παθογένεια της απλασίας της ερυθράς σειράς
- Ο ρόλος της αζαθειοπρίνης
- Θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση της PRCA

Μυασθένεια Gravis (MG) - παθολογία του θύμου αδένος : κλινική συσχέτιση

Μυασθένεια Gravis : αυτοάνοσο νόσημα, τα αντισώματα συνδέονται με τον υποδοχέα της ακετυλοχολίνης ή άλλων λειτουργικών μορίων στη μετασυναπτική μεμβράνη της νευρομυϊκής σύναψης.

- Abs έναντι του υποδοχέα της ακετυλοχολίνης (anti-AChR) αφορά στο 80%-90%
- Abs : muscle-specific kinase (MuSK), lipoprotein receptor-related protein4 (LRP4)
- Οροαρνητικοί ασθενείς 10% - 15%

Συσχέτιση της νόσου με παθολογία του θύμου :

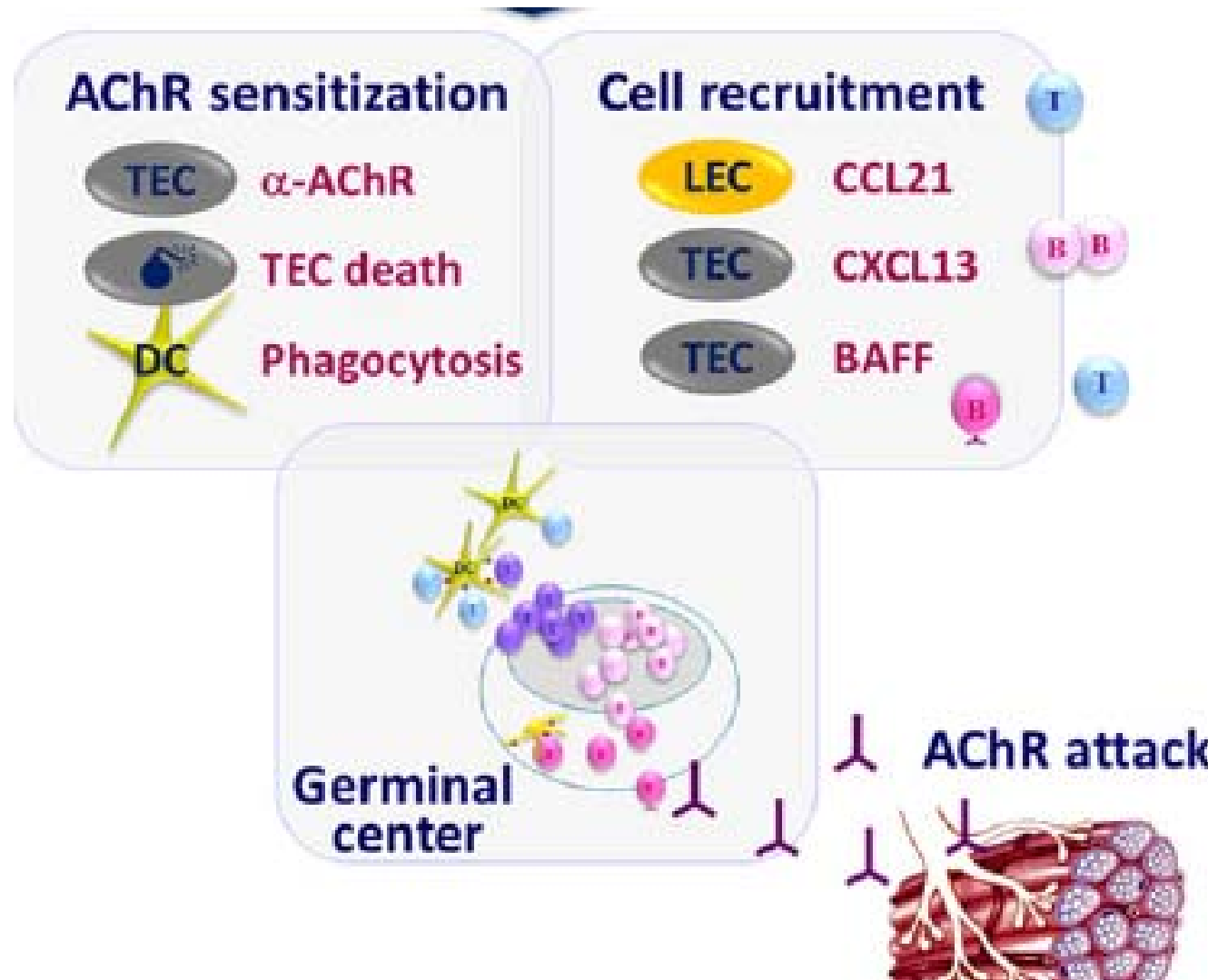
- ✓ εμφάνιση της MG σε νεαρή ηλικία + anti-AChR (50%-60% υπερπλασία, 15% θύμωμα)
- ✓ στο σύνολο η λεμφοζιδιακή υπερπλασία (thymic lymphoid follicular hyperplasia) 60% - 70%
- ✓ 10% των μυασθενικών έχουν θύμωμα
- ✓ το 1/3 των ασθενών με θύμωμα εμφανίζουν MG

*N Engl J Med, 2016
Clini Neurol Neurosurg., 2013*

Μυασθένεια Gravis (MG) και Λεμφοζιδιακή Υπερπλασία του Θύμου

- τα “myoid” cells του θύμου εκφράζουν τον υποδοχέα της ακετυλοχολίνης (AChR)
- επιθηλιακά θυμοκύτταρα παράγουν υποομάδες του AChR, οπότε τα T-helper κύτταρα «εκπαιδεύονται» να αναγνωρίζουν το «στόχο»
- τα αυτοανοσοποιημένα T λεμφοκύτταρα επιτίθενται στον AChR των “myoid” cells
- Ο υπερπλαστικός θύμος έχει χαρακτηριστικά των δευτερογενών λεμφικών οργάνων :
 - η αύξηση των προφλεγμονωδών κυτοκινών (IL-17, IFN-γ, IL-21, TNFα)
 - υπερέκφραση χυμοκινών
 - ενεργή νεοαγγειογένεση
 - αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (μονοκύτταρα, μακροφάγα, δενδριτικά)
 - τα βλαστικά κέντρα βρίθουν B λεμφοκυττάρων, ικανών για παραγωγή αντισωμάτων
- στα βλαστικά κέντρα τα ποικίλα παραγόμενα αντισώματα αναγνωρίζουν τον AChR
- Η σύνδεση των T λεμφοκυττάρων με τον AChR ενεργοποιεί περαιτέρω την παραγωγή αντισωμάτων από τα B-λεμφοκύτταρα.

*Ann N.Y. Acad. Sci, 2018
Clinical and Experimental Immunology, 2013*



Ο ρόλος της IFN- β στην παραγωγή anti-AChR στο θύμο σε MG

Η ιντερφερόνη β εκκινά και ενορχηστρώνει τις αλλαγές στο θύμο και την ενδοθυμική αυτοανοσία που αφορά τον υποδοχέα της ακετυλοχολίνης.

Αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς (PRCA) - Παθογένεια

Αυτοάνοσο νόσημα με συμμετοχή της χημικής και της κυτταρικής ανοσίας
Στόχος : τα διαφοροποιημένα ερυθροειδή, όχι τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα

Παρουσία αυτοαντισωμάτων

- Συνύπαρξη με αυτοάνοσα / συστηματικά νοσήματα του κολαγόνου.
- Abs έναντι P-Ag των ερυθροκυττάρων σε εμμένουσα λοίμωξη από παρβοϊό B19
- Abs έναντι της ερυθροποιητίνης
- Σε κυτταρικές κ/ες μυελού : ορός ασθενών με IgG αναστέλλει την ανάπτυξη προγονικών ερυθροειδών.

T – κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα

T λεμφοκύτταρα ασθενών με :

- ✓ ιδιοπαθή αμιγή απλασία ερυθράς
 - ✓ χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία
 - ✓ LGL – λεμφοκυττάρωση
 - ✓ θύμωμα
 - ✓ EBV ή HTLV-I λοίμωξη
- καταστέλουν την ερυθροποίηση σε κυτταρικές κ/ες μυελού.

Hematology – ASH, 2016
Williams Hematology 9th Edition, 2016
Blood, 1996

Αμιγής απλασία ερυθράς σειράς (PRCA)



Παθογενετική συσχέτιση

❖ Θύμωμα :

- Ασθενείς με θύμωμα εμφανίζουν PRCA σε ποσοστό < 5%
- Στο 7% - 10% ασθενών με PRCA ανευρίσκεται θύμωμα.
Η αμιγής απλασία της ερυθράς μπορεί να προηγείται ή να έπεται της θυμεκτομής.

❖ MDS – PRCA :

- Δυσπλαστικά μορφολογικά ευρήματα στην αιμοποίηση
- Υποκείμενη γενετική βλάβη
- Στο 5q(-) syndrome : απώλεια του γονιδίου *RPS14*

❖ Φάρμακα :

- Δεν είναι συχνές οι μελέτες των εμπλεκόμενων μηχανισμών
- IgG αντισώματα έχουν σχετιστεί με : ριφαμπικίνη και
διφενυλδαντοΐνη
- Πολλά χορηγούνται για ρευματολογικά νοσήματα
*"... the underlying rheumatic syndrome
may be etiologic link."*

- **Αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς και λεμφοζιδιακή υπερπλασία του θύμου**

2 οι βιβλιογραφικές αναφορές μεμονωμένων ασθενών από το 1995 έως το 2007.

- Κοινό χαρακτηριστικό είναι η αποκατάσταση της ερυθροποίησης μετά τη θυμεκτομή.

Am J Clin Pathol, 1995

Saudi Med J, 2007

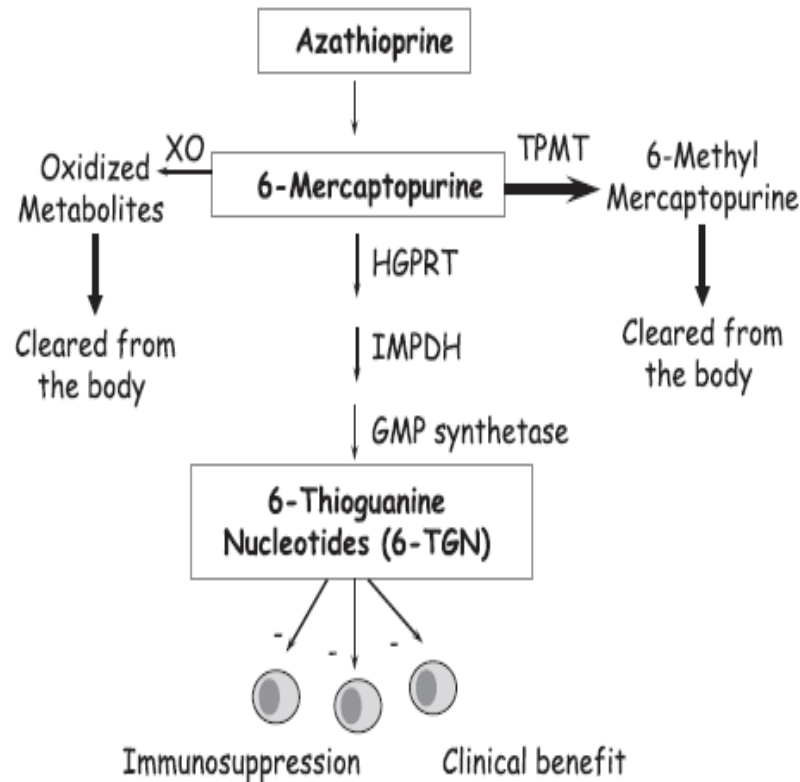
- **Μυασθένεια Gravis + Υπερπλασία θύμου + Απλασία ερυθράς σειράς**

1 κλινική περίπτωση :

- Γυναίκα με πρόσφατη διάγνωση MG υποβλήθηκε σε θυμεκτομή για πιθανό θύμωμα.
- Η ιστολογική εξέταση ανέδειξε λεμφοζιδιακή υπερπλασία του θύμου.
- Ενεργός η MG μετά θυμεκτομή.
- 26 χρόνια αργότερα εμφάνισε αμιγή απλασία της ερυθράς σειράς.
- Θεραπεία με κυκλοσπορίνη στην οποία ανταποκρίθηκε.

Journal of the Neurological Sciences, 2004

Αζαθειοπρίνη (AZA) και Μυελοτοξικότητα



TPMT = μεθυλοτρανσφεράση της θειοπουρίνης

Η ενζυμική δραστηριότητα μετρείται στα RBC.

90% του πληθυσμού : υψηλή δραστηριότητα

10% : ενδιάμεση και 0,3% : καμία

Σχετιζόμενοι πολυμορφισμοί : TPMT*3A,

TPMT*2, TPMT*3C, TPMT*3B.

Γονοτυπικός έλεγχος με SNP-Real Time-PCR.

Ομοζυγώτες + AZA → πολύ σοβαρή τοξικότητα

Ετεροζυγώτες + AZA → 50% τοξικότητα

Φυσιολογικοί + AZA → 16% τοξικότητα

Το 1/3 των ασθενών με αυξημένη εαισθησία στην AZA έχουν 1 ή 2 μη λειτουργικά αλληλία.

- Δεν υπάρχει γραμμική συσχέτιση της επαρκούς ενζυματικής δράσης και της μυελοτοξικότητας.

Αζαθειοπρίνη (AZA) και Μυελοτοξικότητα

Απαραίτητος ο έλεγχος της δραστηριότητας της TPMT πριν την χορήγηση AZA ?

- FDA 2005: συνιστά εξέταση για τη μεθυλτρανσφεράση της θειοπουρίνης.
- UK 2011 : επιβαλλόμενη εξέταση για την εφαρμογή πρωτοκόλλου ALL2011 για 6-MP.
- British Association of Dermatologists' 2011 συστάσεις :
 - για ανίχνευση ομοζυγωτών (grade A),
 - για μείωση της δόσης AZA κατά 30% - 50% στους ετεροζυγώτες (grade B),
 - ο έλεγχος δεν υποκαθιστά τον τακτικό έλεγχο με γενική εξέταση αίματος (grade B).
- FRANCE SNFMI 2018 : σύσταση για έλεγχο της ενζυμικής δραστηριότητας.

Η μέτρηση της TPMT είναι επαρκής προγνωστικός παράγοντας τοξικότητας ?

- ✓ Η μυελοτοξικότητα είναι συχνά ανεξάρτητη του TPMT status
- ✓ Μελέτη 333 ασθενών έδειξε ότι οι ετεροζυγώτες ανέχτηκαν τις συνήθεις δόσεις AZA -
«... *concomitant therapy AND underline disease process can also influence the susceptibility to myelosuppressive events for all patients.*”
"Genetic factors rarely act alone"

*Στην ασθενή μας διαπιστώθηκε η ύπαρξη φυσιολογικών αλληλόμορφων (TPMT*1/*1)*

La revue de medecine interne, (in press) 2018

British Journal of Clinical Pharmacology, 2013

British J of Dermatology, 2011

**Συσχέτιση της αμιγούς
απλασίας της ερυθράς
(PRCA) σειράς
με τη χορήγηση
αζαθειοπρίνης (AZA)**

Η μυελοτοξικότητα των θειοπουρινών συνήθως εμφανίζεται σε 2 μήνες από την έναρξη της αγωγής (έως και 11 έτη).

Αφορά κυρίως λευκοπενία.

▪ **PRCA + AZA**

20 περιπτώσεις ασθενών στην περίοδο 1975 – 2016 :
renal transplant, systemic sclerosis, SEL+nephritis,
autoimmune hepatitis, reumatoid arthritis, Crohn's disease.

Αιτιολογία άγνωστη – (πιθανή υπερβολική αναστολή
σύνθεσης DNA ή άμεση τοξική δράση στα ερυθροειδή
των μεταβολιτών TNGs / άλλοι μεταβολίτες??).

Για τους ασθενείς με μόσχευμα νεφρού : T κυτταροτοξικότητα.

▪ **PRCA + AZA + Thymoma**

2 βιβλιογραφικές αναφορές (case reports) –
με ελλιπή τεκμηρίωση.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΜΙΓΟΥΣ ΑΠΛΑΣΙΑΣ ΕΡΥΘΡΑΣ ΣΕΙΡΑΣ (PRCA)

Θεραπευτική προσέγγιση :

- Υποστήριξη με μεταγγίσεις ΣΕ (και θεραπεία αποσιδήρωσης αν χρειαστεί).
- Θεραπεία υποκειμένου νοσήματος σε παρουσία λεμφοϋπερπλαστικών νεοπλασιών.
- Στην ιδιοπαθή PRCA, σε LGL λεμφοκυττάρωση, σε συνδεόμενη με αυτοάνοσα και συστηματικά νοσήματα του κολλαγόνου ή όγκους → ανοσοκατασταλτική θεραπεία.
- Σε θύμωμα προτείνεται θυμεκτομή.
- Επί αποκλεισμού όλων των PRCA - associated συνδρόμων, *εάν ο ασθενής λαμβάνει φάρμακο που έχει σχετιστεί με το νόσημα μπορεί να δοκιμαστεί η διακοπή του.*

Ανοσοκατασταλτική θεραπεία :

Agent used	Patients treated (responders/total)	% responding
Corticosteroids	50/128	39%
Cytotoxic agents	46/113	41%
Cyclosporine A	37/48	77%
Antithymocyte globulin	10/19	53%
Multiple agents	91/133	68%

Σε ανθεκτικούς ασθενείς :

- ✓ Daclizumab: anti-IL2R (40%)
- ✓ Rituximab: anti-CD20
- ✓ Alemtuzumab: anti-CD52
- ✓ Fludarabine, Cladribine

ivIgG, πλασμαφαίρεση, σπληνεκτομή, μεταμόσχευση μυελού των οστών

Blood, 2016

Williams Hematology 9th Edition, 2016

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΜΙΓΟΥΣ ΑΠΛΑΣΙΑΣ ΕΡΥΘΡΑΣ ΣΕΙΡΑΣ (PRCA) σε ειδικές σχετιζόμενες καταστάσεις

❖ Εμμένουσα λοίμωξη από παρβοϊό B19

ivIgG : 400mg/kg/day, σχήμα 5 – 10 ημερών.

Ανταπόκριση 93%, υποτροπές στο 1/3 των ανοσοκατασταλμένων ασθενών.

❖ PRCA με αντισώματα έναντι της ερυθροποιητίνης σε νεφροπαθείς ασθενείς

κυκλοσπορίνη +/- πρεδνιζόνη

μεταμόσχευση νεφρού... (δεν συνιστάται iv χορήγηση της EPO).

❖ PRCA σε ABO ασυμβατότητα μετά αλλογενή BMT

σε παρουσία ισοαιμοσυγκολλητινών μετά τους 2 μήνες :

τροποποίηση της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, έγχυση λευκοκυττάρων του δότη, πλάσμαφαίρεση, rituximab.

❖ PRCA στην κύηση

μεταγγίσεις ΣΕ έως τον τοκετό +/- πρεδνιζόνη

αποκλεισμός λοίμωξης από παρβοϊό B19 (!)

Blood, 2016

Η θέση της θυμεκτομής στη θεραπεία της αμιγούς απλασίας της ερυθράς σειράς (PRCA) και στη μυασθένεια Gravis (MG)

PRCA και Θύμωμα :

(απεικονιστικά παθολογία θύμου αδένος)

- Ένδειξη θυμεκτομής
- Θεραπευτική για το 1/3 των ασθενών, συχνή ή υποτροπή.
- Η απλασία της ερυθράς μπορεί να έπεται της θυμεκτομής
- Ανάγκη συμπληρωματικής θεραπείας : κυκλοσπορίνη.

Επανεξέταση της ένδειξης ?

Μυασθένεια Gravis :

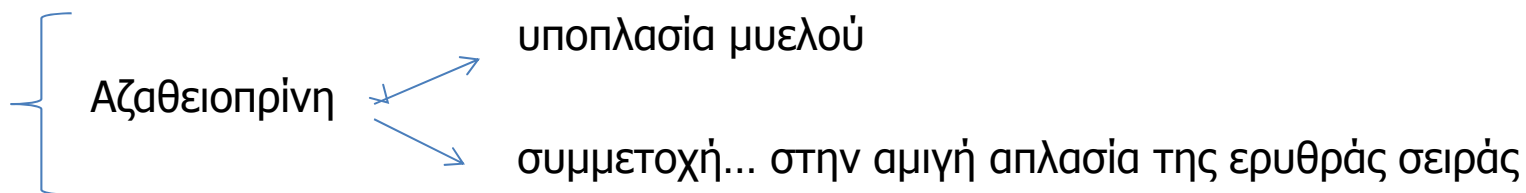
- Ένδειξη άμεσης θυμεκτομής σε
- ✓ πρώιμη εκδήλωση της νόσου
 - ✓ παρουσία αντισωμάτων έναντι του υποδοχέα της ακετυλοχολίνης
 - ✓ σε θύμωμα

Στους περισσότερους ασθενείς της ομάδας αυτής αναδεικνύεται *υπερπλασία του θύμου.*

*Blood, 2016
N Engl J Med, 2016*

Η ασθενής μας

- ❑ 18 ετών, πάσχει από **μυασθένεια Gravis**, λαμβάνει **αζαθειοπρίνη**
- ❑ Αρχική αιματολογική κατάσταση
περιφερικό αίμα : Hb 5,7gr/dl WBC 2.320/μl neut 40% Plts κ.φ.
μυελός των οστών : **υποκυτταρικός μυελός, αμιγής απλασία ερυθράς σειράς.**
- ❑ Υποστήριξη με μεταγγίσεις ΣΕ, διακοπή της αζαθειοπρίνης
- ❑ 2 μήνες μετά : Hb 11,2gr/dl WBC 3.600/μl Plts κ.φ.
- ❑ Νέος απεικονιστικός έλεγχος μεσοθωρακίου αναδεικνύει παθολογία του θύμου αδένος.
- ❑ Θυμεκτομή → **Λεμφοζιδιακή υπερπλασία του θύμου.**
- ❑ Παρακολουθήση 11μηνών έως σήμερα Hb 13,7gr/dl WBC 6.600/μl neut 70% Plts κ.φ.
- ❑ Η μυασθένεια Gravis παραμένει ενεργή ~6 μήνες μετά θυμεκτομή.





ευχαριστούμε για την προσοχή σας!