

Παρουσίαση ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ - ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΜΜΜΟ

ΓΝΑ «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

ΜΕΛΛΙΟΣ ΖΩΗΣ ΕΙΔ/ΝΟΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

Ατομικό αναμνηστικό

- ▶ **Αιτία εισόδου:** λεμφοκυττάρωση και αναφερόμενα συμπτώματα ιογενούς λοίμωξης προ επταημέρου για τα οποία έλαβε οσελταμιβίρη
- ▶ **Φύλο:** γυναίκα
- ▶ **Ηλικία:** 71 ετών
- ▶ **Επάγγελμα:** συνταξιούχος (πρώην εκπαιδευτικός)
- ▶ **Τόπος διαμονής:** Αθήνα
- ▶ **Κάπνισμα/Αλκοόλ:** όχι
- ▶ **Αλλεργίες:** δεν αναφέρονται
- ▶ **Λοιπό ατομικό αναμνηστικό:** ελεύθερο
- ▶ $Υ = 1,73 \text{ m}$ $B = 76 \text{ kg}$ $BSA = 1,9 \text{ m}^2$

Αντικειμενική εξέταση

- ▶ $SO_2 = 98\%$ ($FiO_2 = 21\%$), HR= 83 bpm, BP= 120/70 mmHg, T= 36,7°C
- ▶ **ΑΝΕ:** χωρίς παθολογικά ευρήματα
- ▶ **Καρδιαγγειακό:** χωρίς παθολογικά ευρήματα
- ▶ **Αναπνευστικό:** χωρίς παθολογικά ευρήματα
- ▶ **Ήπαρ/Σπλήνας:** αψηλάφητα
- ▶ **Λεμφαδένες:** αψηλάφητοι
- ▶ **Δέρμα/Βλεννογόνοι:** χωρίς παθολογικά ευρήματα

Εργαστηριακός έλεγχος

▶ Γενική αίματος:

- ▶ WBC= 64.960 / μ L ANC= 4980 / μ L ALC= 58.100/ μ L
- ▶ Hb= 12,2 g/dL Hct= 36,8% MCV= 74,7 fL MCH= 25,1 fL
- ▶ PLTs= 333.000 / μ L

▶ Βιοχημικός έλεγχος:

- ▶ Ur= 43 mg/dL Cr= 0,7 mg/dL CrCl= 88,4 ml/min
- ▶ Na= 139 mmol/L K= 5,0 mmol/L Ca= 9,7 mg/dL P= 3,62 mg/dL
Mg= 1,65 mg/dL
- ▶ SGOT= 18 iu/L SGPT= 15 iu/L γ -GT= 9 iu/L ALP= 61 iu/L TBIL= 0,9
- ▶ Chol= 196 mg/dL HDL= 77 mg/dL LDL= 99 mg/dL
- ▶ Fe= 70 μ g/dL Fer= 6,0 ng/ml B12= 382 pg/ml FA= 5,5 ng/ml
- ▶ CRP= 0,24

Εργαστηριακός έλεγχος

- ▶ **Θυρεοειδικός έλεγχος**

- ▶ T3= 85 ng/dl FT4= 1.1 ng/dl TSH= 1,46 μU/ml

- ▶ **Απεικονιστικός έλεγχος**

- ▶ α/α θώρακος F/P: χωρίς παθολογικά ευρήματα

- ▶ U/S κοιλίας: χωρίς παθολογικά ευρήματα

- ▶ **ΗΚΓ:** χωρίς παθολογικά ευρήματα

Αίτια Λεμφοκυττάρωσης

Καλοήγη Αίτια

- ▶ 1. Ιογενείς λοιμώξεις
 - ▶ EBV, CMV, HBV, HCV, HIV, ιλαρά, ερυθρά, γρίππη, ερπητοϊοί κ.α.
- ▶ 2. Βακτηριακές λοιμώξεις
 - ▶ Κοκκύτης, ρικέτσιες, βρουκέλλα, σύφιλη, φυματίωση κ.α.
- ▶ 3. Παρασιτικές λοιμώξεις
 - ▶ Τοξοπλάσμωση, ελονοσία
- ▶ 4. Συστηματικά νοσήματα
 - ▶ Κολλαγονικά, υπερθυρεοειδισμός κ.α.
- ▶ 5. Συμπαγείς όγκοι
 - ▶ Μελάνωμα, Ca μαστού κ.α.
- ▶ 6. Σπληνεκτομή

Κακήθες αιματολογικό νόσημα

- ▶ 1. Β-κυτταρικής προέλευσης
 - ▶ Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία
 - ▶ Β-προλεμφοκυτταρική λευχαιμία
 - ▶ Λευχαιμία από τριχωτά κύτταρα
 - ▶ Λευχαιμική φάση B-NHL
- ▶ 2. T-κυτταρικής προέλευσης
 - ▶ T-προλεμφοκυτταρική λευχαιμία
 - ▶ Λευχαιμία από λεμφοκύτταρα μεγάλα κοκκία
 - ▶ σ. Sezary / σπογγοειδής μυκητίαση
 - ▶ T-κυτταρική λευχαιμία/λέμφωμα ενηλίκων (ATLL)

Καλοήθη Αίτια Λεμφοκυττάρωσης

► Ιογενείς λοιμώξεις

- Λοιμώδης μονοπυρήνωση
- CMV λοίμωξη
- Λοιμώδης Ηπατίτιδα
- VZV Λοίμωξη
- Ερυθρά
- Παρωτίτιδα
- Ανεμευλογιά
- Αδενοϊοί
- HIV
- HHV-6
- Δάγκειος πυρετός

► Βακτηριακές λοιμώξεις

- Κοκκύτης
- Φυματίωση
- Βρουκέλλωση
- Σύφιλη
- Πυρετός εξ ονύχων γαλής
- Τυφοειδής πυρετός
- Διφθερίτιδα

► Παρασιτικές λοιμώξεις

- Τοξοπλάσμωση
- Ελονοσία

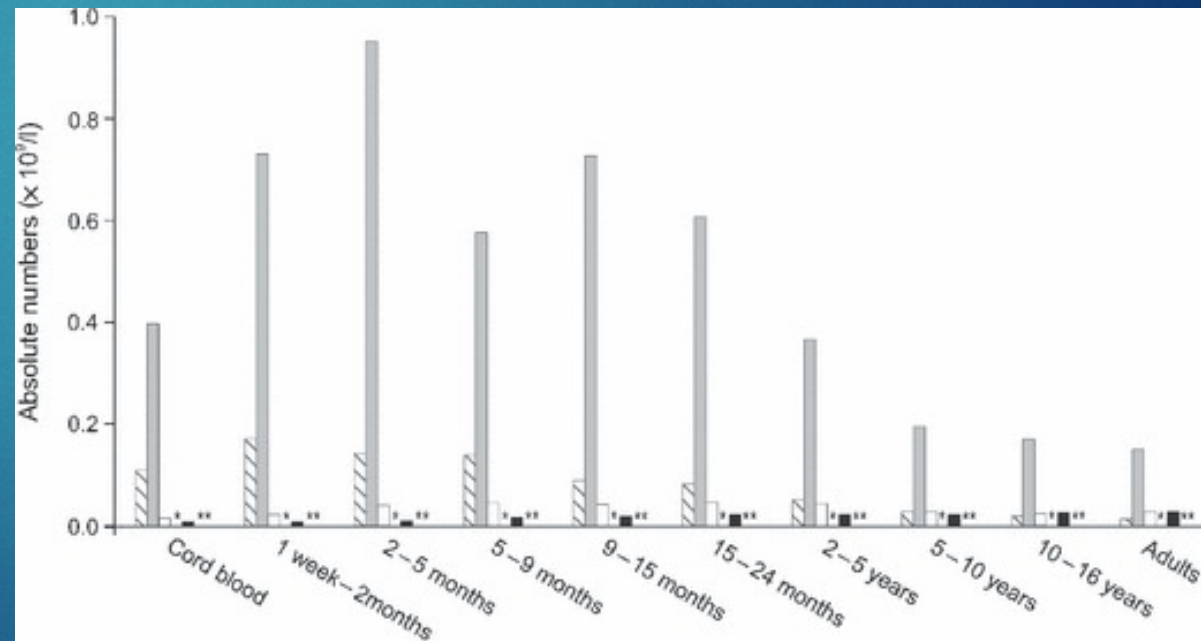
► Άλλα αίτια

- Συμπαγείς όγκοι
- Υπερθυρεοειδισμός
- Κολλαγονικά νοσήματα
- Φαρμακευτικές αντιδράσεις
- Dermatitis Herpetiformis
- Συγγενής επινεφριδιακή υπερπλασία
- Serum sickness
- Σπληνεκτομή

Διαφορική διάγνωση

► Ηλικία

- Φυσιολογική διακύμανση αριθμού λεμφοκυττάρων
- Συχνότητα αιτιών



Διαφορική Διάγνωση

- ▶ Ηλικία
- ▶ Ατομικό ιστορικό
 - ▶ Επάγγελμα
 - ▶ Τόπος διαμονής - Ταξίδια
 - ▶ Συννοσηρότητες
 - ▶ Φάρμακα

Διαφορική διάγνωση

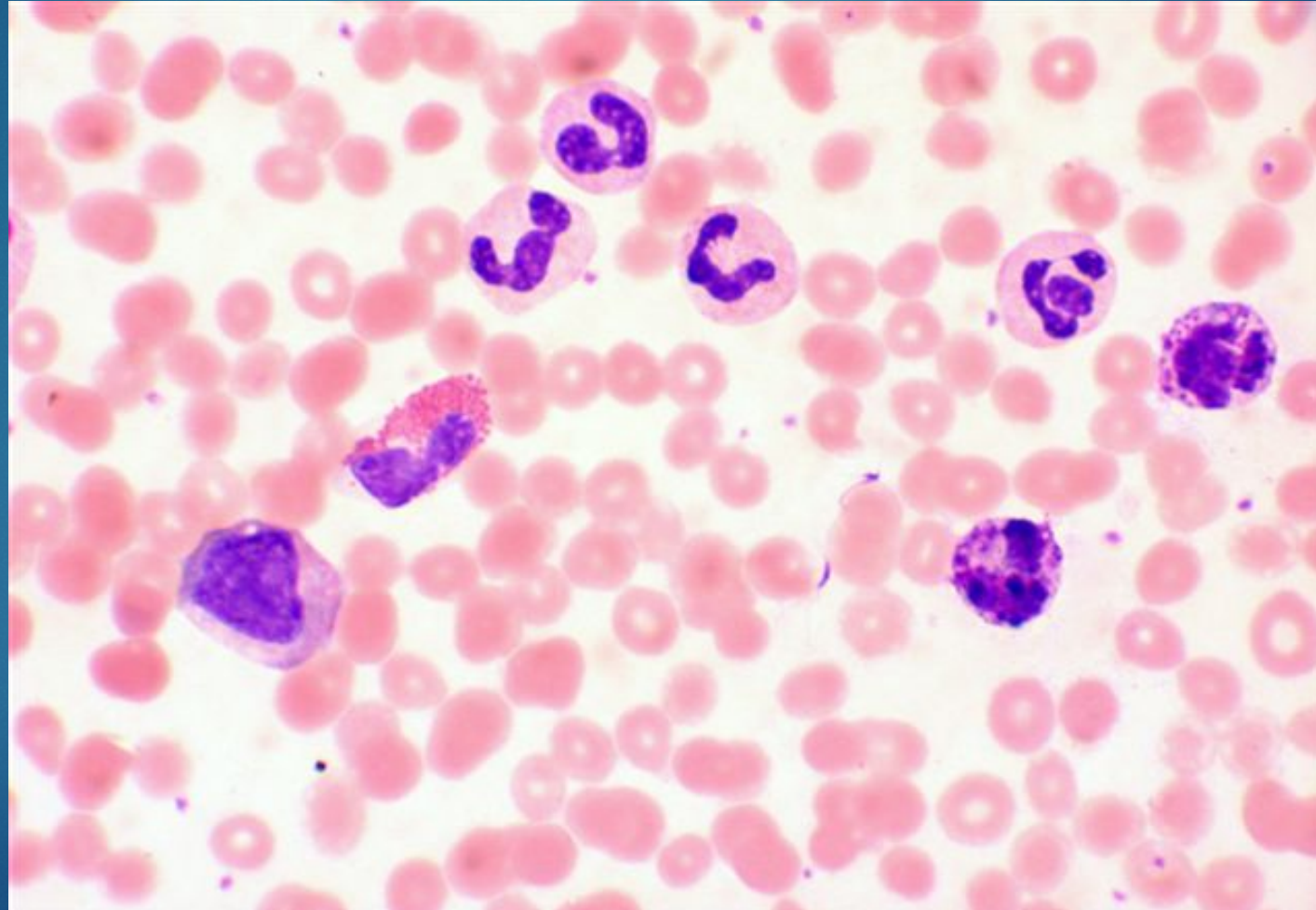
- ▶ Ηλικία
- ▶ Ατομικό ιστορικό
- ▶ Αντικειμενική εξέταση
 - ▶ Εμπύρετο
 - ▶ Οργανομεγαλία
 - ▶ Λεμφαδενοπάθεια
 - ▶ Εξάνθημα
 - ▶ Άλλα συμπτώματα



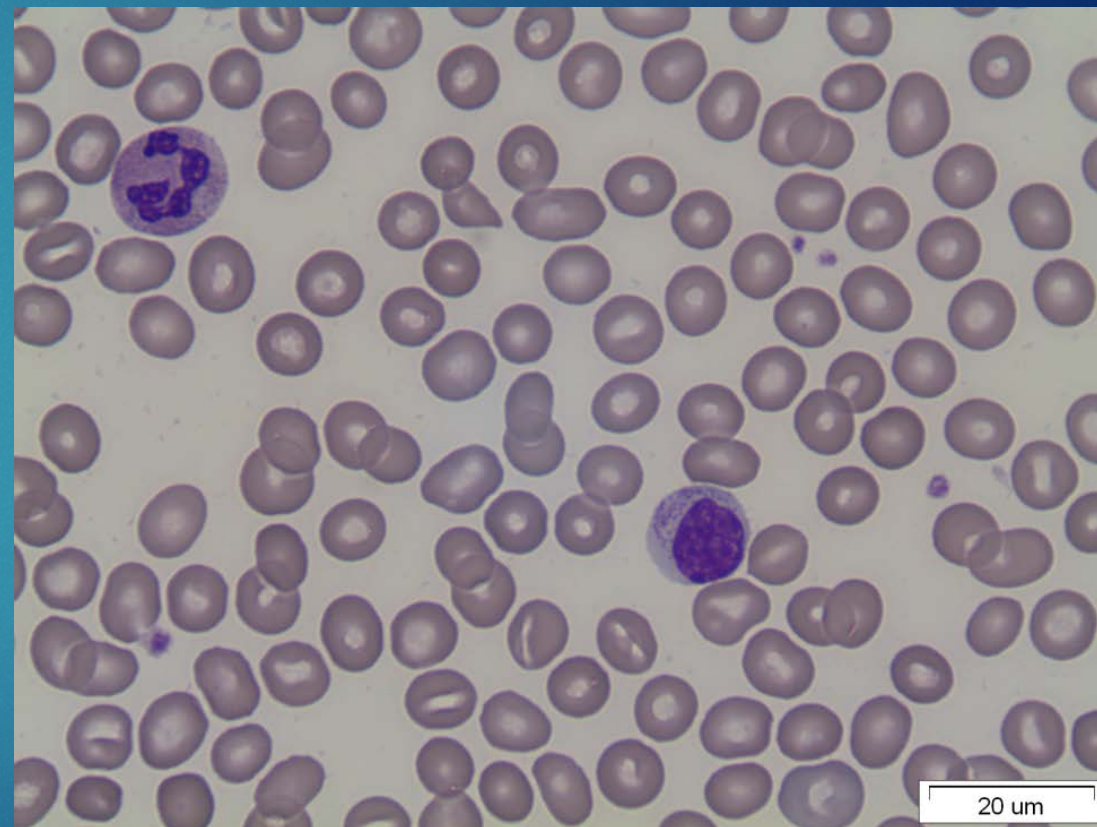
Διαφορική Διάγνωση

- ▶ Ηλικία
- ▶ Ατομικό ιστορικό
- ▶ Αντικειμενική εξέταση
- ▶ **Μορφολογία κυττάρων σε επίχρισμα περιφερικού αίματος**
 - ▶ Μονομορφία/πολυμορφία
 - ▶ Χαρακτηριστικά πυρήνα/πρωτοπλάσματος
 - ▶ Μορφολογία λοιπών κυττάρων

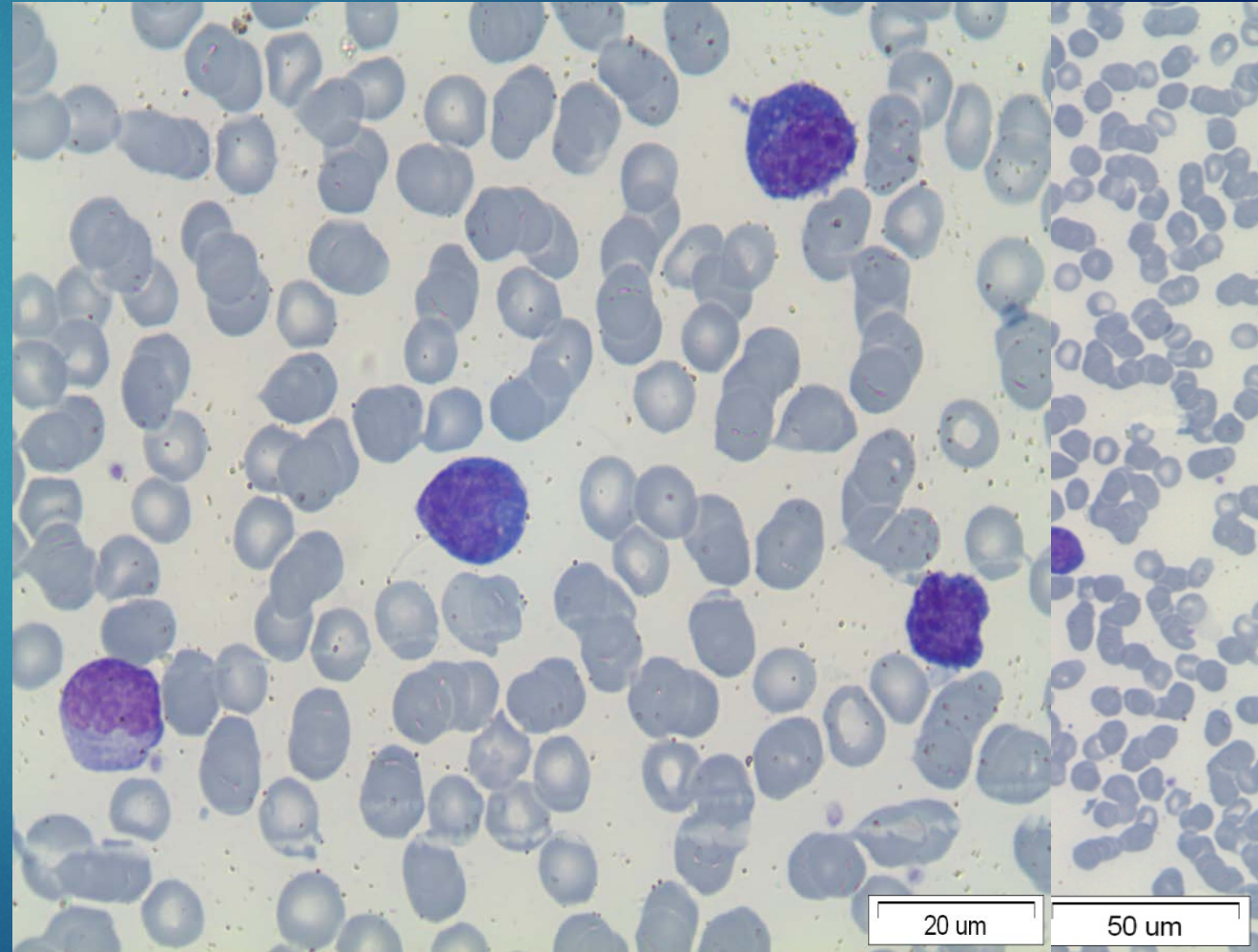
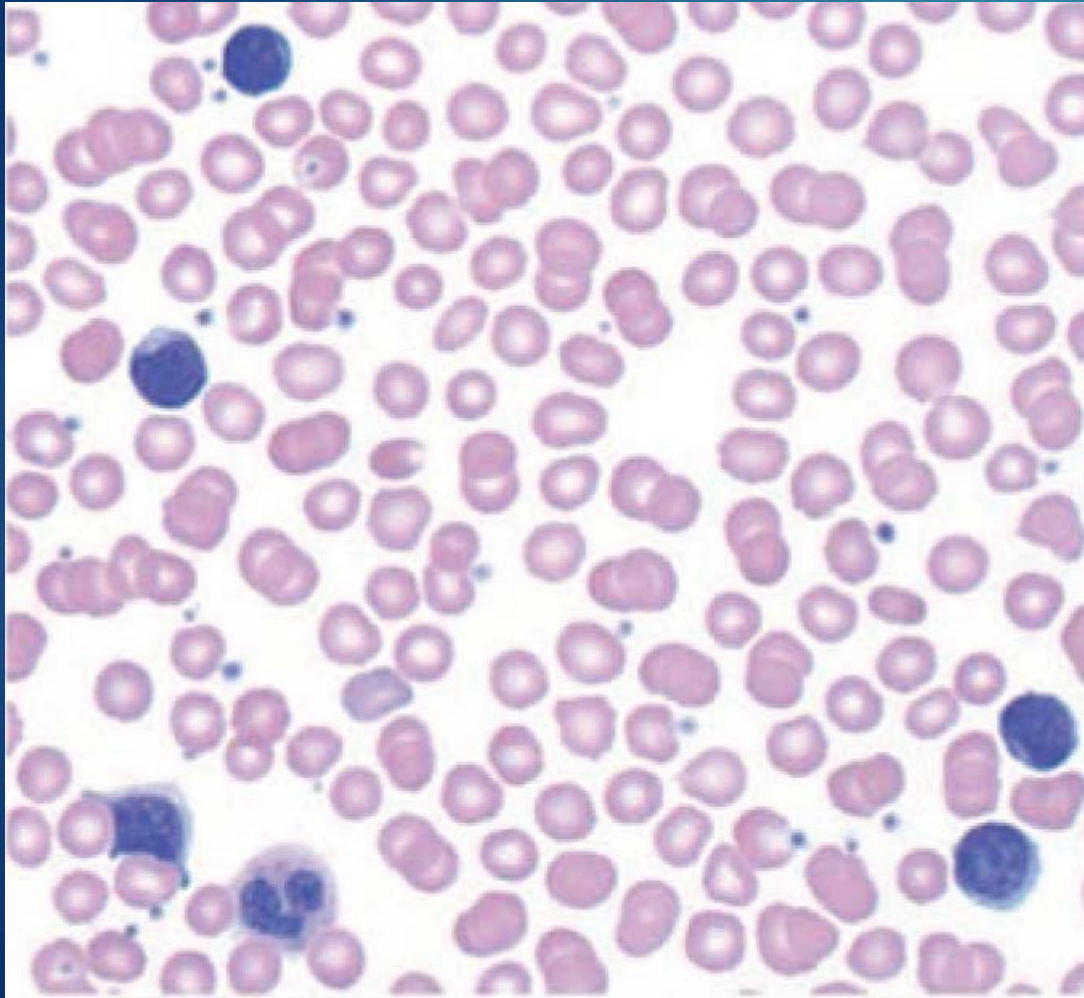
Φυσιολογική μορφολογία κυττάρων ΡΒ (κοκκιώδης σειρά)



Φυσιολογικά λεμφοκύτταρα σε επίχρισμα ΡΒ

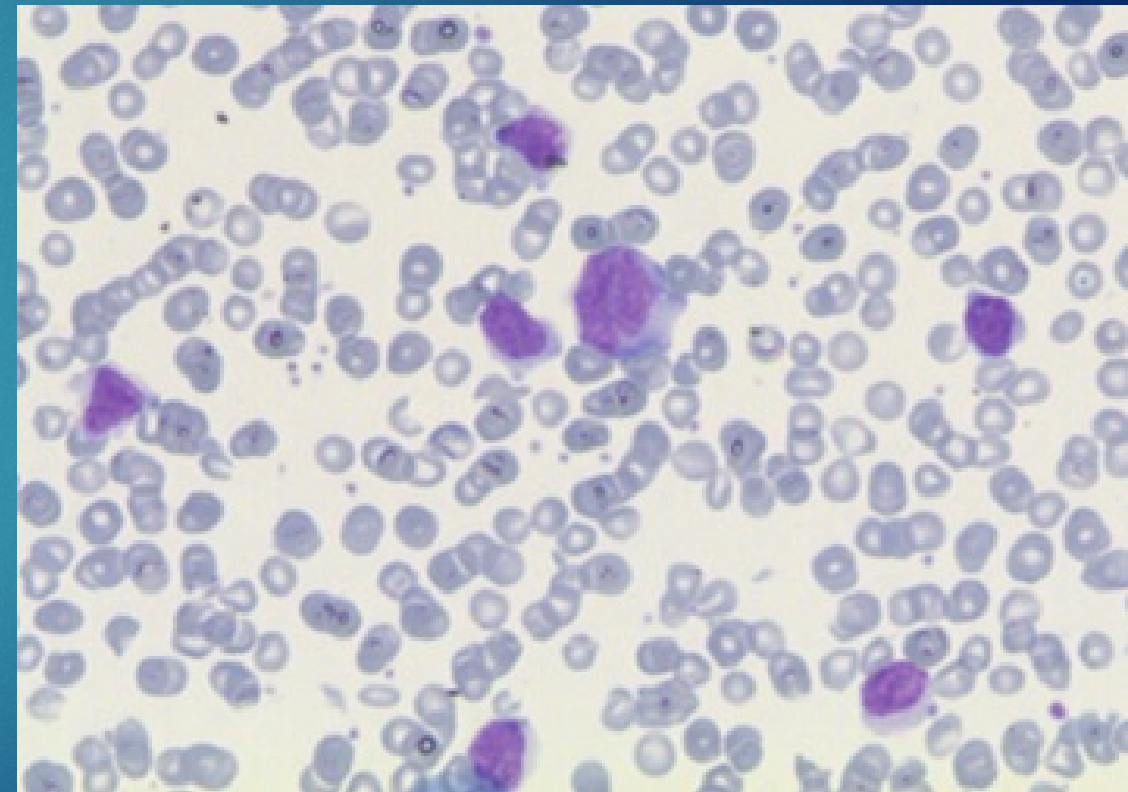


Αντιδραστική λεμφοκυττάρωση



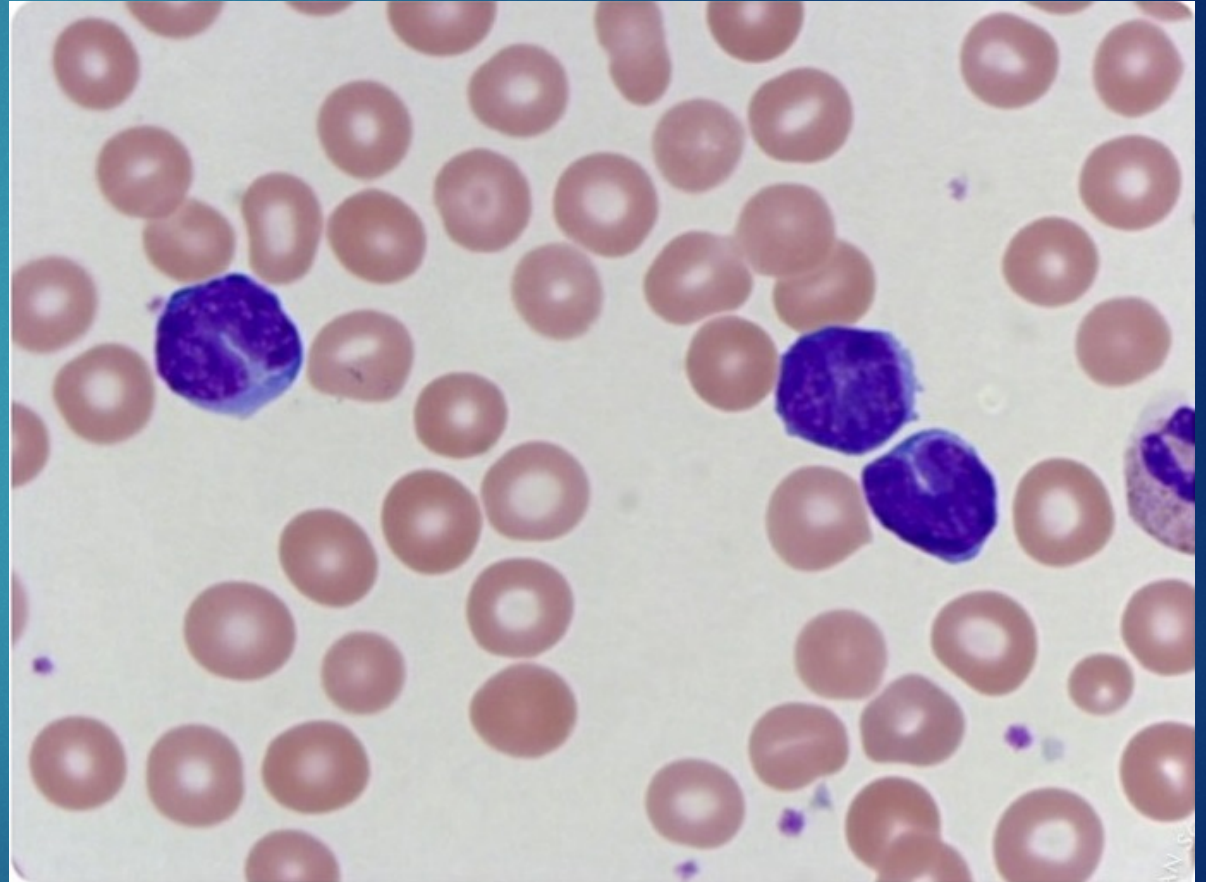
Λοιμώδης μονοπυρήνωση

- ▶ Οξεία λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr (EBV)
- ▶ Προσβάλλει συνήθως έφηβους
- ▶ **Εκδηλώσεις:**
 - ▶ Εμπύρετο, Φαρυγγίτιδα, **Γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια**, **Σπληνομεγαλία** (48%), **Ηπατομεγαλία** (23%), Εξάνθημα μετά από λήψη πενικιλίνης
- ▶ **Εργαστηριακά ευρήματα:**
 - ▶ **Λεμφοκυττάρωση** (12,000-25,000/μL), Θρομβοπενία (50%), ΑΑΑ (1%), τρανσαμινασαιμία (85-100%)



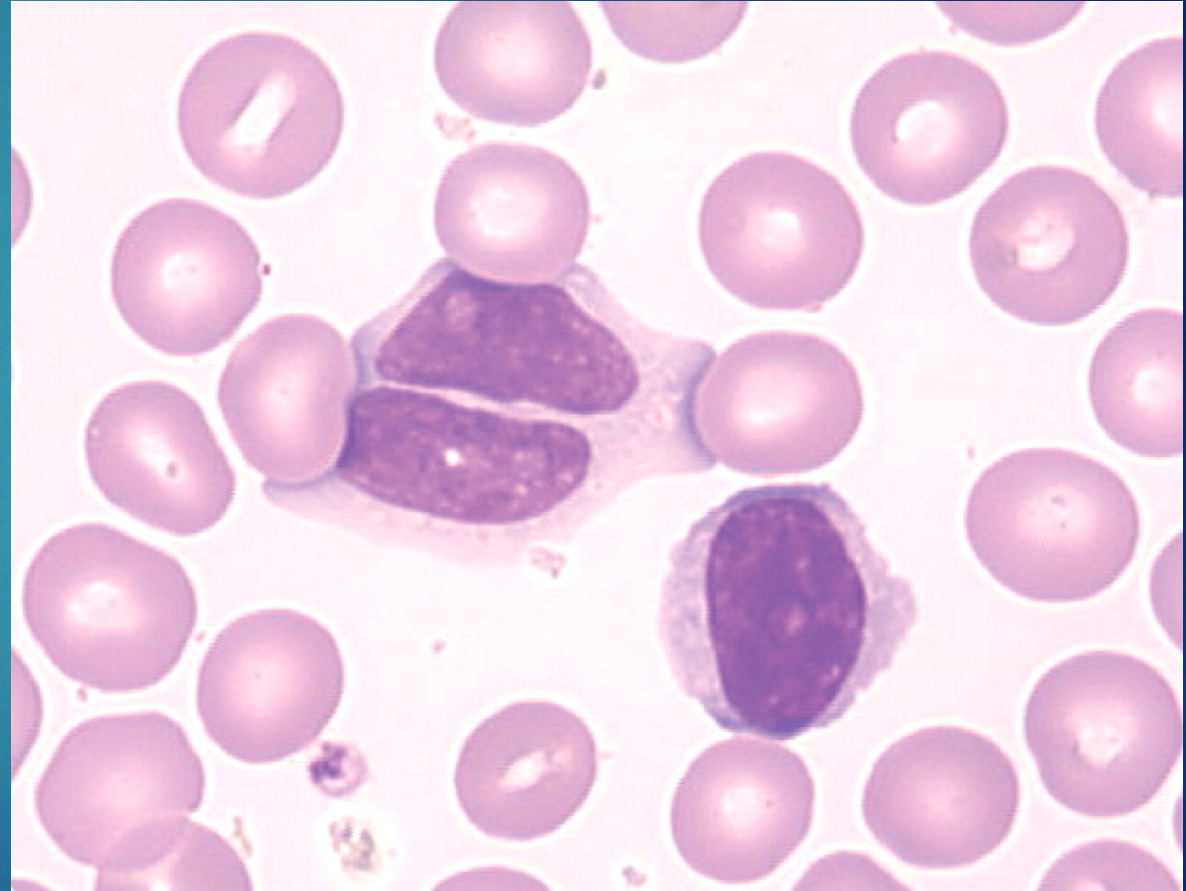
Κοκκύτης

- ▶ Λοίμωξη από *Bordetella Pertussis*
- ▶ **Προσβάλλει κυρίως παιδιά <2 ετών**
- ▶ **Εκδηλώσεις:**
 - ▶ Καταρροή, υλακώδης βήχας, ανορεξία, αδυναμία/καταβολή, εξάνθημα
- ▶ **Εργαστηριακά ευρήματα**
 - ▶ **Λεμφοκυττάρωση (15,000-20,000/ μ L)**, απομόνωση βακτηρίου σε ρινοφαρυγγικές καλλιέργειες

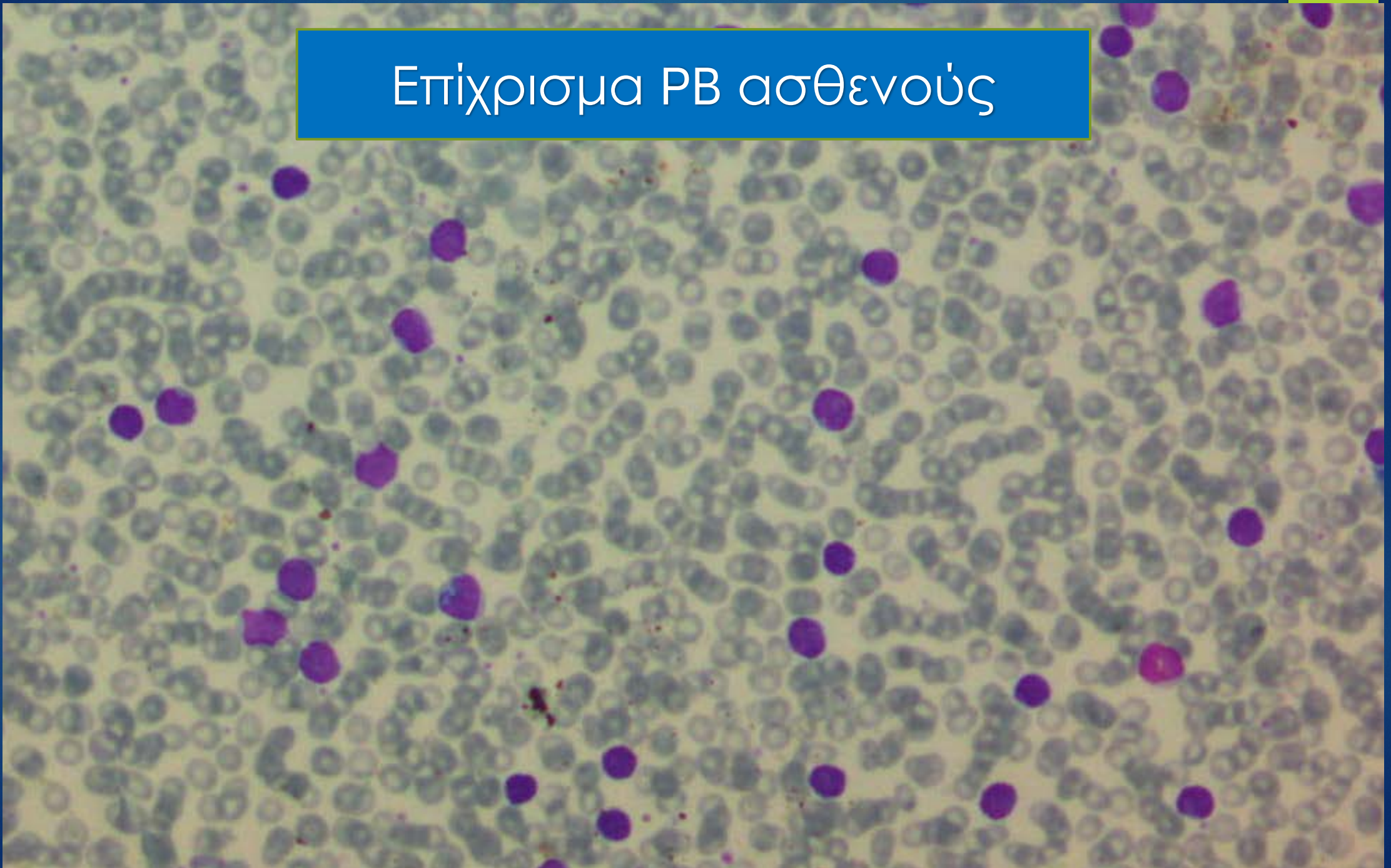


Εμμένουσα πολυκλωνική Β-λεμφοκυττάρωση

- ▶ Πολύ σπάνια διαταραχή
- ▶ Νεαρές γυναίκες
- ▶ Καπνίστριες
- ▶ HLA-DR7 (+)
- ▶ Συχνή αύξηση ανοσοσφαιρίνης IgM
- ▶ Η διαφορική διάγνωση είναι αδύνατη χωρίς τη βοήθεια του ανοσοφαινότυπου



Επίχρισμα ΡΒ ασθενούς

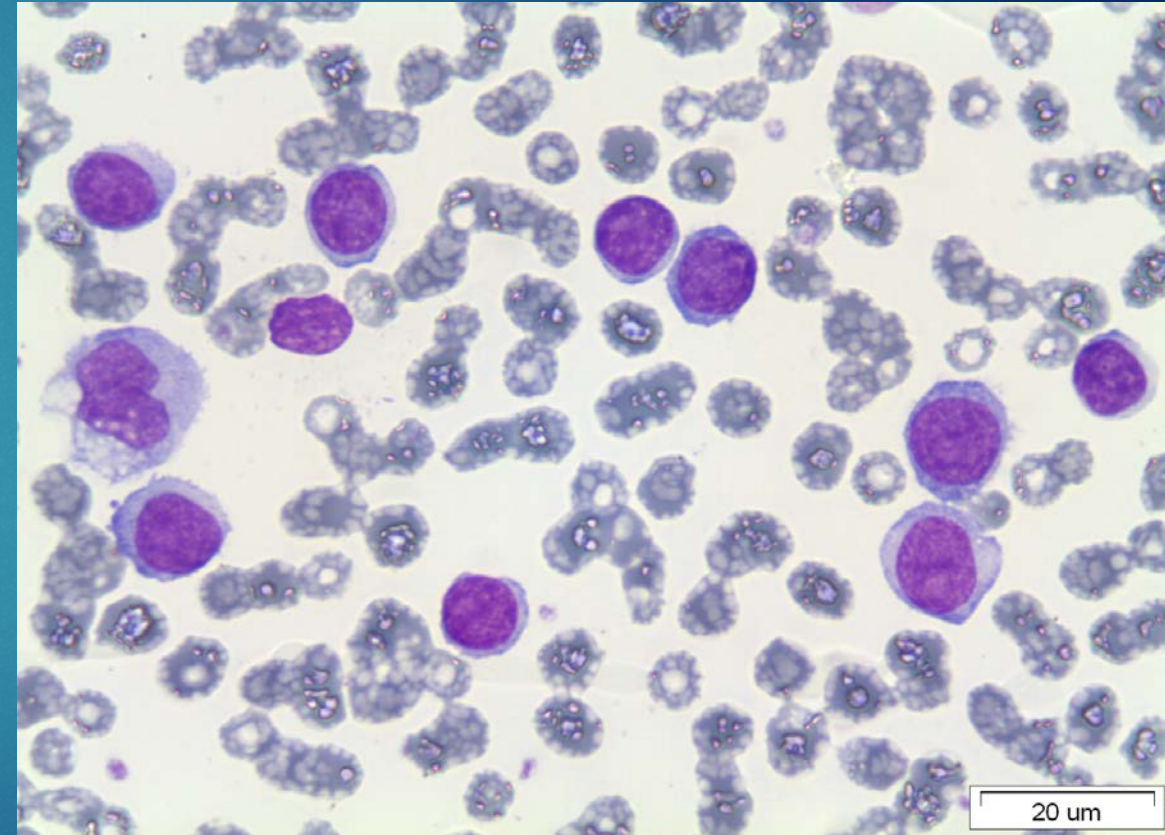


Μονοκλωνική λεμφοκυττάρωση

- ▶ Κακήθες αιματολογικό νόσημα
- ▶ Επίχρισμα PB:
 - ▶ **Μονόμορφος πληθυσμός**
 - ▶ Μορφολογικά χαρακτηριστικά ανάλογα με το συγκεκριμένο νόσημα
- ▶ **Αντικειμενικά ευρήματα:**
 - ▶ Λεμφαδενοπάθεια, οργανομεγαλία, Β-συμπτώματα, ασκτική ή πλευριτική συλλογή, εξωλεμφαδενικές εντοπίσεις (δέρμα, ΓΕΣ, ΚΝΣ κα)
- ▶ **Εργαστηριακά ευρήματα:**
 - ▶ Αναιμία, θρομβοπενία, αυξημένη LDH, μονοκλωνική παραπρωτεΐνη

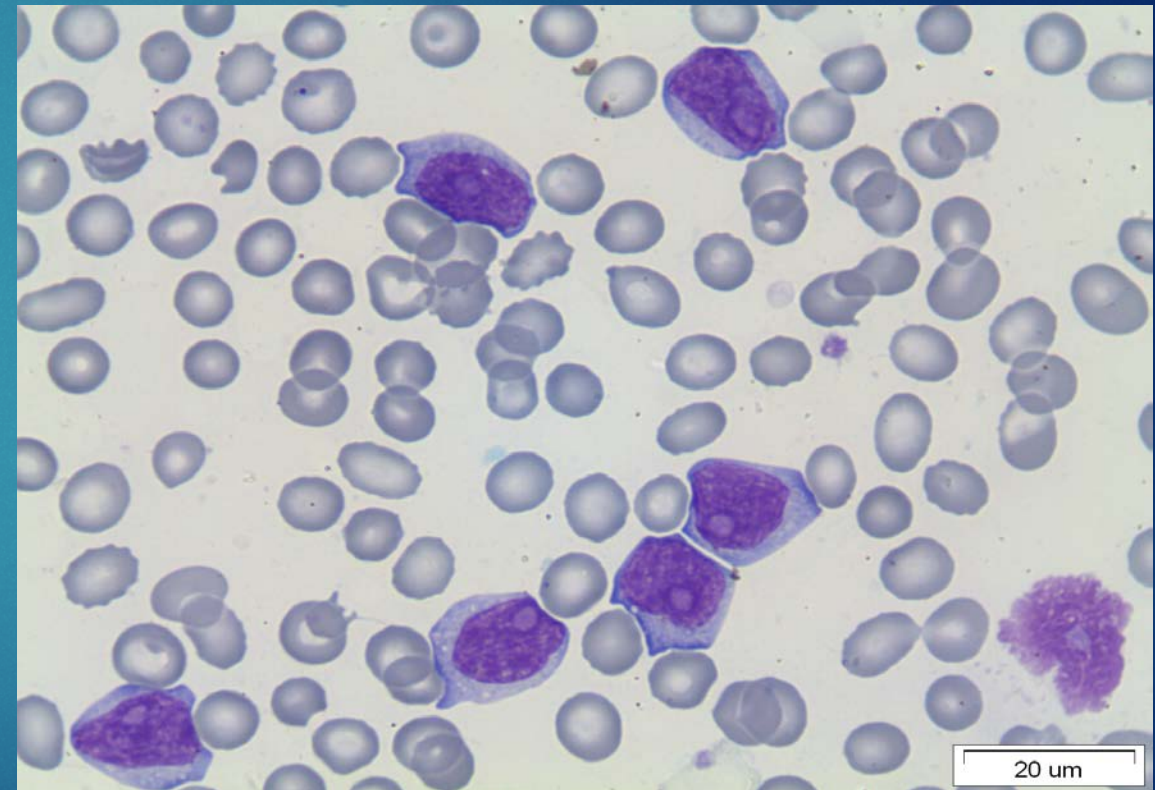
Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (CLL)

- ▶ Συχνότερη λευχαιμία ενηλίκων
- ▶ Ηλικία >50 ετών (90% περιπτώσεων)
- ▶ Συχνότερη στους άνδρες
- ▶ **Αντικειμενικά ευρήματα:**
 - ▶ **Γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια, οργανομεγαλία,** συμπτώματα αναιμίας, ευπάθεια σε λοιμώξεις, B-συμπτώματα (σπάνια)
- ▶ **Εργαστηριακά ευρήματα:**
 - ▶ **Εκσεσημασμένη λεμφοκυττάρωση (10000-200000/ μ L),** AAA, υπογαμμασφαιριναιμία, μονοκλωνική παραπρωτεΐνη



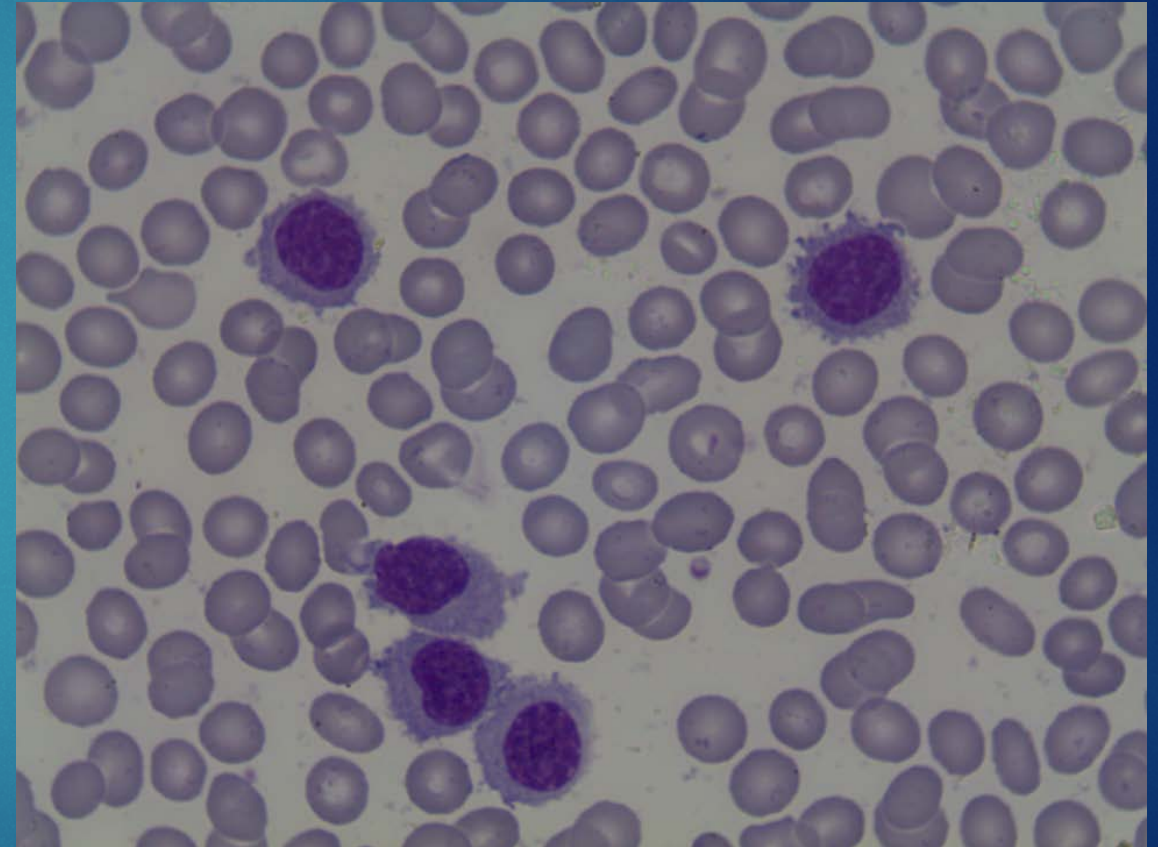
Β-Προλεμφοκυτταρική λευχαιμία (B-PLL)

- ▶ Εξαιρετικά σπάνια
- ▶ Μέση ηλικία εμφάνισης: 70 έτη
- ▶ Συχνότερη στους άνδρες
- ▶ **Αντικειμενικά ευρήματα:**
 - ▶ **Σπληνομεγαλία**, περιορισμένη λεμφαδενοπάθεια, **δερματική προσβολή**, συμπτώματα αναιμίας/θρομβοπενίας
- ▶ **Εργαστηριακά ευρήματα:**
 - ▶ **Εκσεσημασμένη λεμφοκυττάρωση (συχνά λεμφοκύτταρα $>100\ 000/\mu\text{L}$)**, αναιμία (50%), θρομβοπενία (50%), AAA, μονοκλωνική παραπρωτεΐναιμία



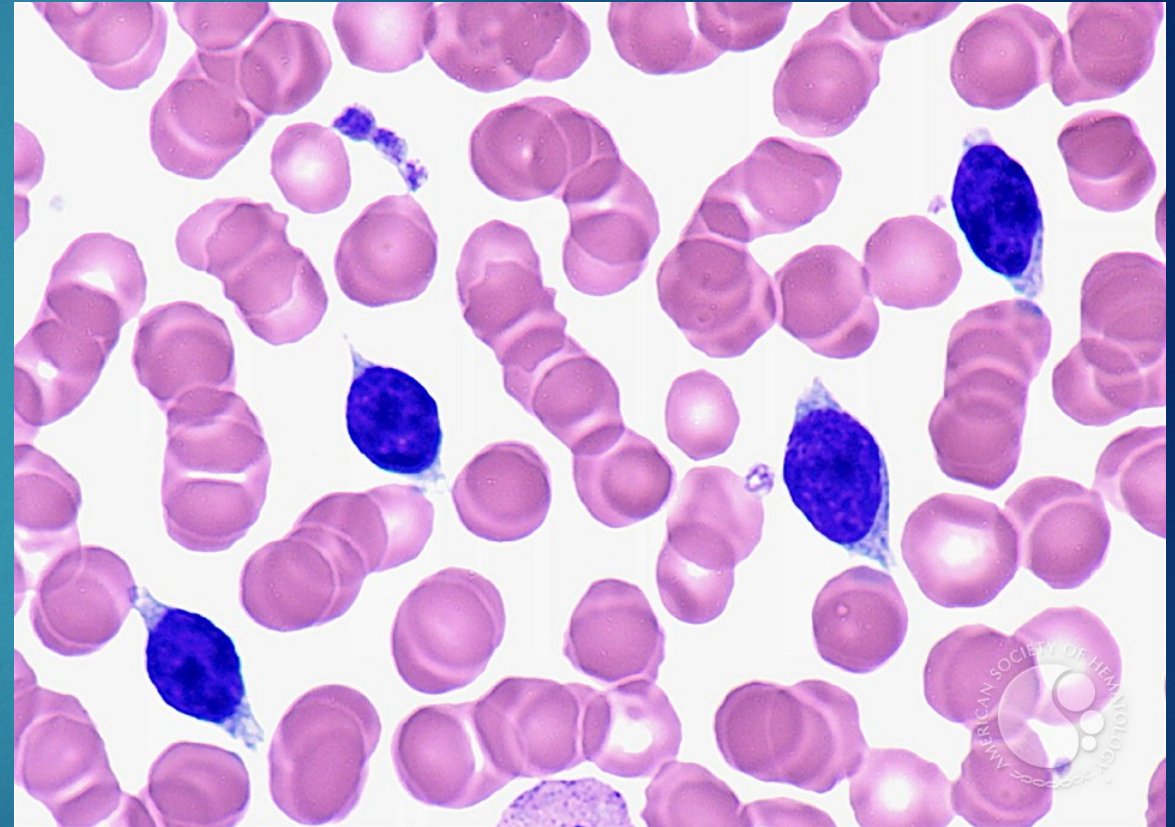
Λευχαιμία από τριχωτά κύτταρα (HCL)

- ▶ Αποτελεί το 2% των λευχαιμιών
- ▶ Μέση ηλικία διάγνωσης: 55 έτη
- ▶ Συχνότερη προσβολή των ανδρών (4:1)
- ▶ Αντικειμενικά ευρήματα:
 - ▶ **Σπληνομεγαλία (75-95%)**, ηπατομεγαλία (40%), λεμφαδενοπάθεια (σπάνια), εκδηλώσεις μυελικής ανεπάρκειας
- ▶ Εργαστηριακά ευρήματα:
 - ▶ Παγκυτταροπενία (50%), λευχαιμική εικόνα PB (10-20%)



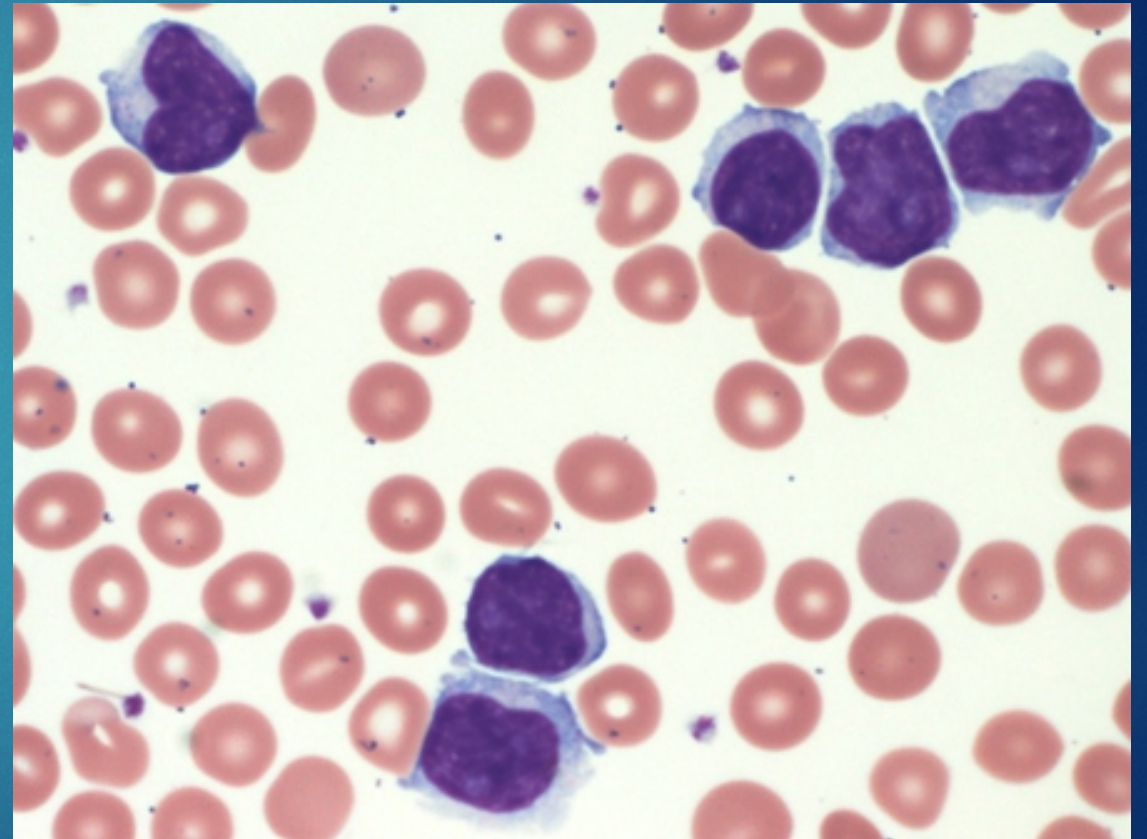
Σπληνικό λέμφωμα οριακής ζώνης (SMZL)

- ▶ Αντιπροσωπεύει το 1-2% των NHL
- ▶ Διάμεση ηλικία εμφάνισης: 65 έτη
- ▶ Ενδεχομένως σχετίζεται με HCV, EBV, ελονοσία
- ▶ **Αντικειμενικά ευρήματα:**
 - ▶ **Σπληνομεγαλία**, συμπτώματα μυελικής ανεπάρκειας, λεμφαδενοπάθεια (σπάνια), B-συμπτώματα
- ▶ **Εργαστηριακά ευρήματα:**
 - ▶ Λεμφοκυττάρωση (75%), αναιμία, θρομβοπενία, AAA, μονοκλωνική γαμμαπάθεια (10%)



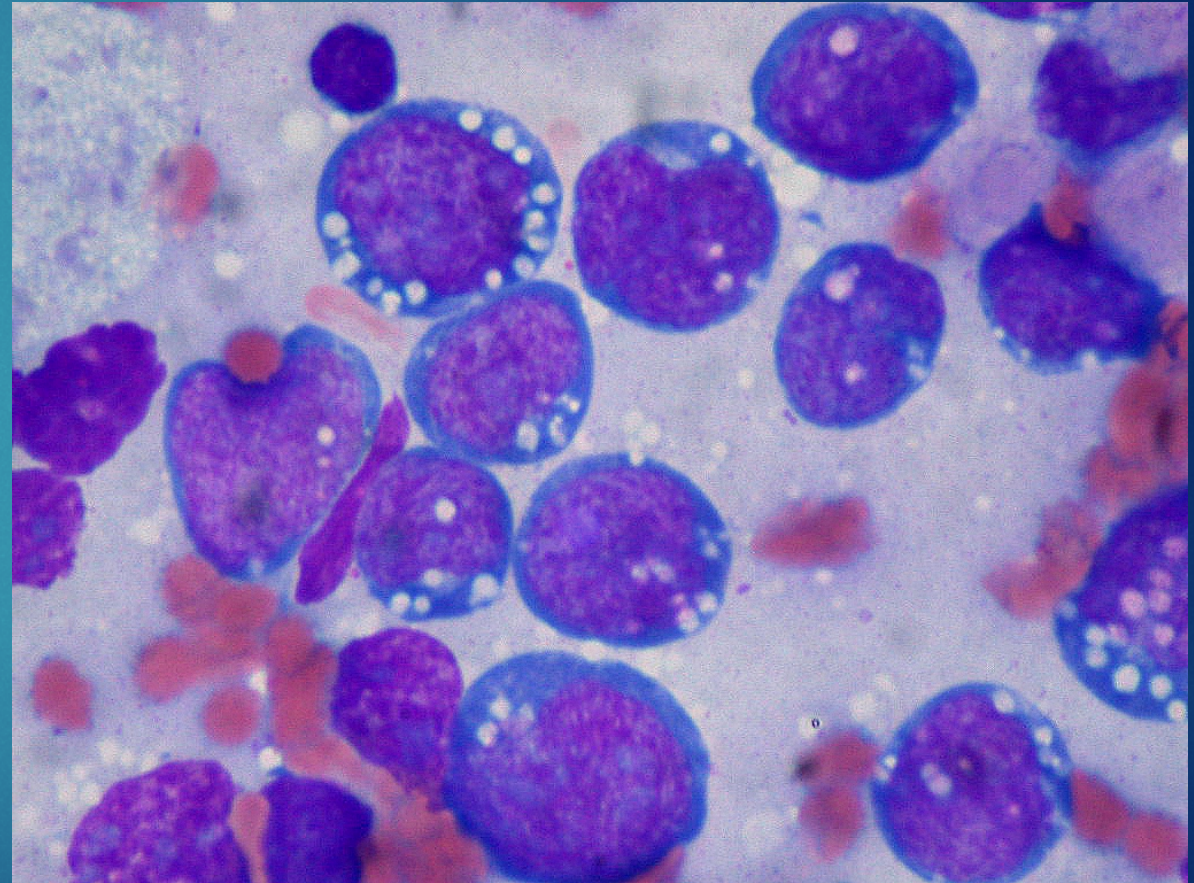
Λέμφωμα μανδύα (MCL)

- ▶ Αντιπροσωπεύει το 5-10% των NHL
- ▶ Διάμεση ηλικία εμφάνισης: 60 έτη
- ▶ Συχνότερα προσβάλλει άνδρες (2:1)
- ▶ **Αντικειμενικά ευρήματα:**
 - ▶ Λεμφαδενοπάθεια, σπληνομεγαλία, ηπατομεγαλία, προσβολή δέρματος, πνευμόνων, ΓΕΣ, ΚΝΣ, Β-συμπτωματολογία (50%)
- ▶ **Εργαστηριακά ευρήματα:**
 - ▶ Λεμφοκυττάρωση, αναιμία, θρομβοπενία



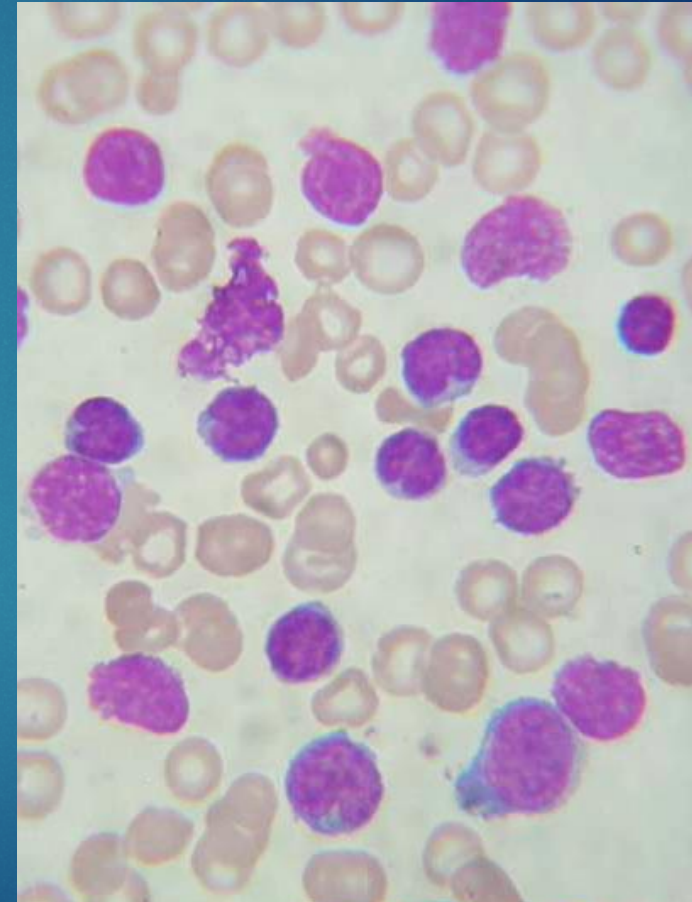
Λέμφωμα Burkitt (BL)

- ▶ Αναγνωρίζονται τρεις κλινικές κατηγορίες
 - ▶ 1. Ενδημικός τύπος (Κεντρική και Ανατολική Αφρική)
 - ▶ 2. Σποραδικός τύπος
 - ▶ 3. Λέμφωμα Burkitt σε ανοσοανεπάρκειες
- ▶ Αίτια: Άγνωστα, EBV
- ▶ Αντικειμενικά ευρήματα:
 - ▶ Συχνή εξωλεμφαδενική εντόπιση, **προσβολή κάτω γνάθου**, ΓΕΣ, νεφρών, θυρεοειδούς, μαστός, ΚΝΣ
- ▶ Εργαστηριακά ευρήματα:
 - ▶ Λευχαιμική εικόνα, αυξημένη LDH



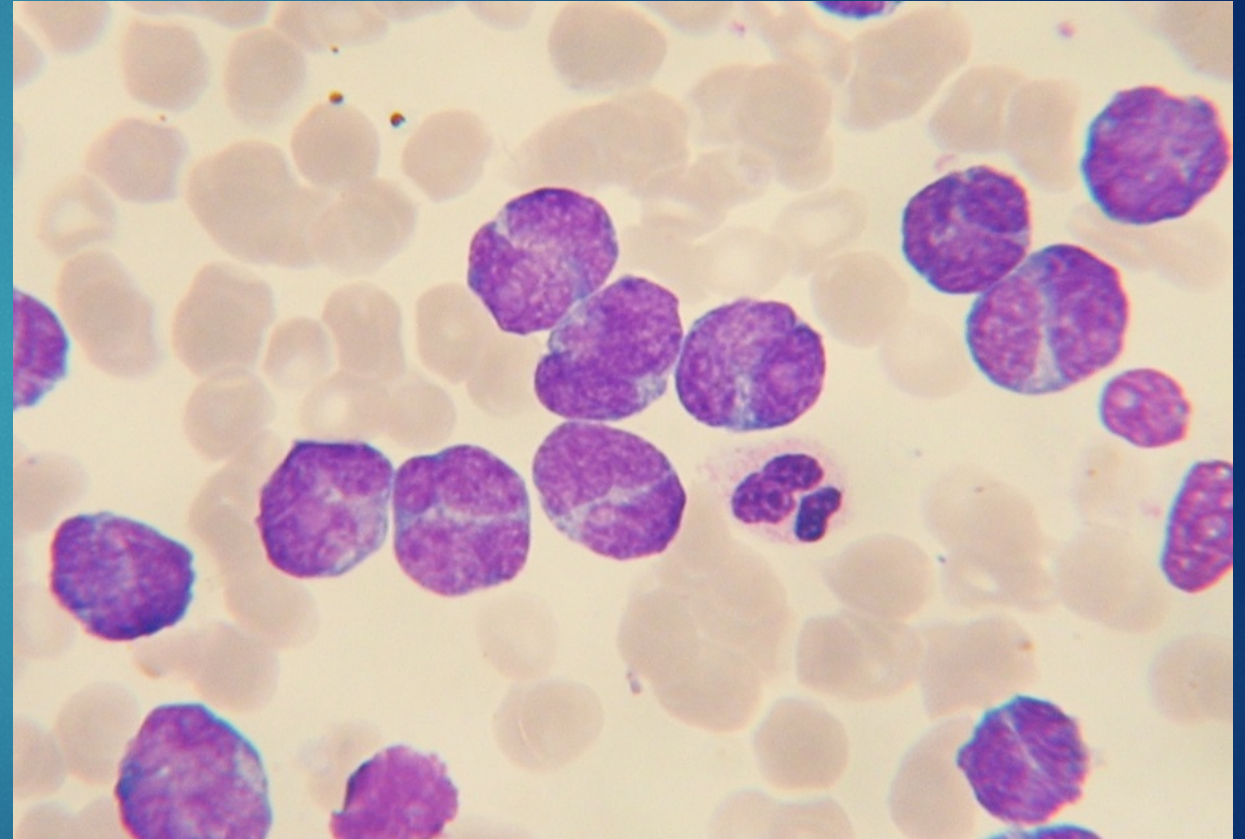
Οζώδες λέμφωμα (FL)

- ▶ Αποτελεί το 20% των λεμφωμάτων
- ▶ Συχνότητα: 4 / 100.000
- ▶ Προσβάλλει συχνότερα γυναίκες (1:1,7)
- ▶ **Αντικειμενικά ευρήματα:**
 - ▶ **Γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια**, σπληνομεγαλία, εξωλεμφαδενικές εντοπίσεις (δέρμα, ΓΕΣ, μαστοί, όρχεις, οφθαλμικοί κόγχοι)
- ▶ **Εργαστηριακά ευρήματα:**
 - ▶ Αναιμία, θρομβοπενία, λευχαιμική εικόνα, ΑΑΑ, μονοκλωνική γαμμαπάθεια, διήθηση μυελού (40-70%)



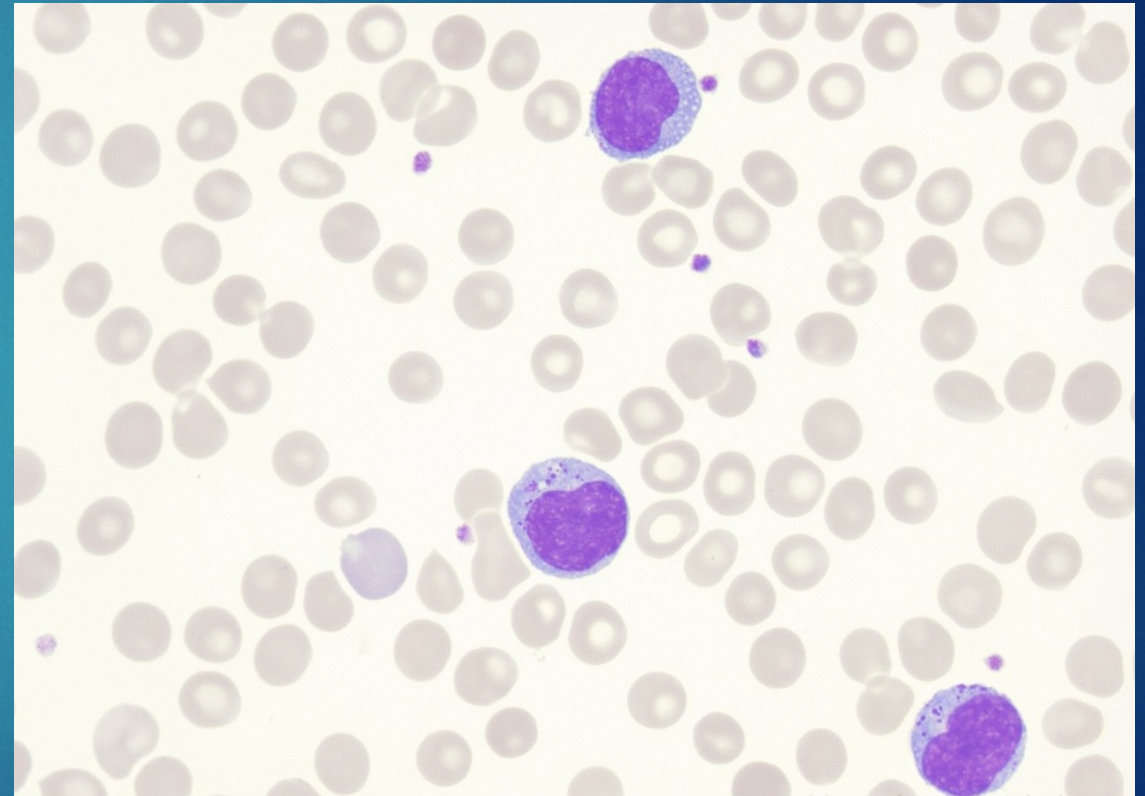
Τ-προλεμφοκυτταρική λευχαιμία (T-PLL)

- ▶ Εξαιρετικά σπάνια λευχαιμία
- ▶ 2% λευχαιμιών από ώριμο λεμφοκύτταρο
- ▶ Μέση ηλικία εμφάνισης: 65 έτη
- ▶ Προσβάλλει κυρίως άνδρες
- ▶ **Αντικειμενικά ευρήματα:**
 - ▶ **Οργανομεγαλία, λεμφαδενοπάθεια, προσβολή δέρματος**, ΚΝΣ, πλευριτική συλλογή
- ▶ **Εργαστηριακά ευρήματα:**
 - ▶ **Λεμφοκυττάρωση (35.000-100.000 / μ L)**, αναιμία, θρομβοπενία, αυξημένη LDH



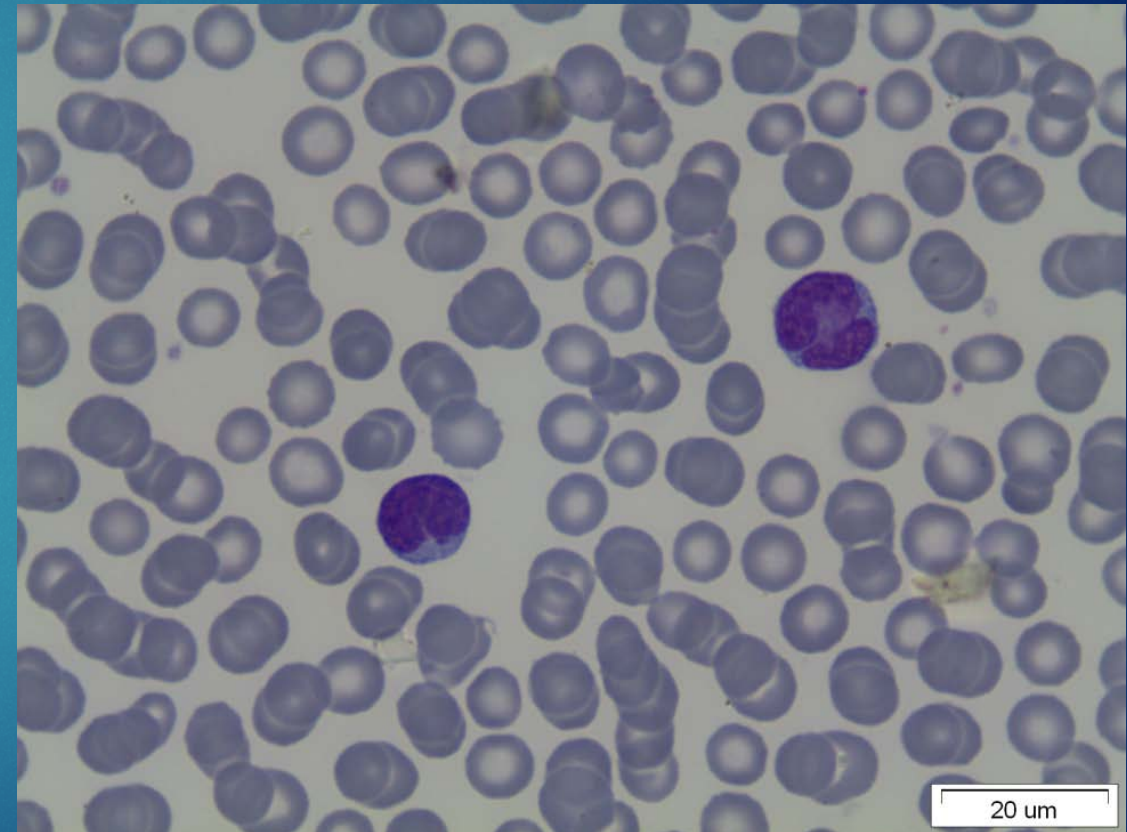
Λευχαιμία από T-λεμφοκύτταρα με μεγάλα κοκκία (T-LGL)

- ▶ Συχνά παρατηρείται σε ασθενείς με αυτοάνοσο νόσημα
- ▶ **Αντικειμενικά ευρήματα:**
 - ▶ Οργανομεγαλία, προσβολή δέρματος, μυελική ανεπάρκεια
- ▶ **Εργαστηριακά ευρήματα:**
 - ▶ Λεμφοκυττάρωση (συνήθως $<15.000 \mu\text{L}$), ουδετεροπενία, αναιμία, θρομβοπενία, θετικός ανοσολογικός έλεγχος, υπεργαμμασφαιριναιμία



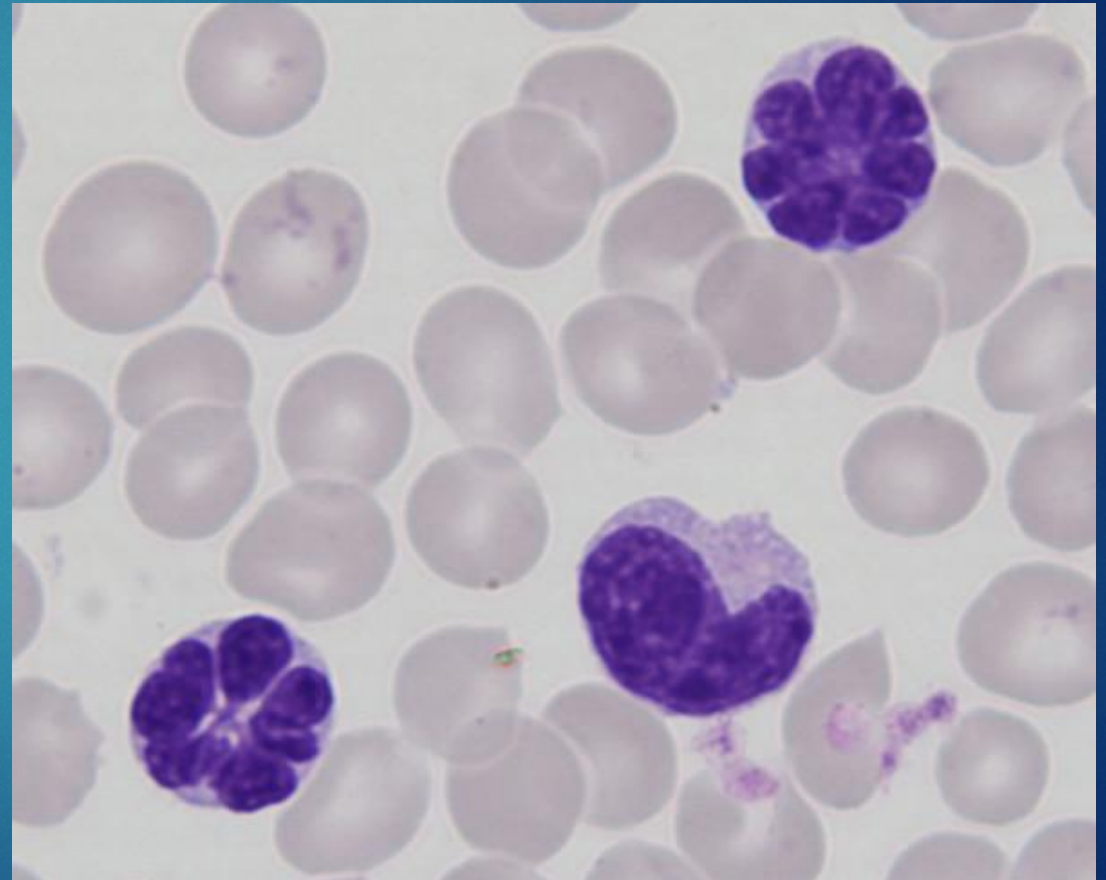
σ. Sezary / σπογγοειδής μυκητίαση (SS/MF)

- ▶ Προσβάλλει κυρίως άνδρες μεγάλης ηλικίας
- ▶ Αντικειμενικά ευρήματα:
 - ▶ Ερυθροδερμία, οζίδια, οργανομεγαλία (σπάνια)
- ▶ Εργαστηριακά ευρήματα:
 - ▶ Λεμφοκυττάρωση, κυτταροπενίες (σπάνια)

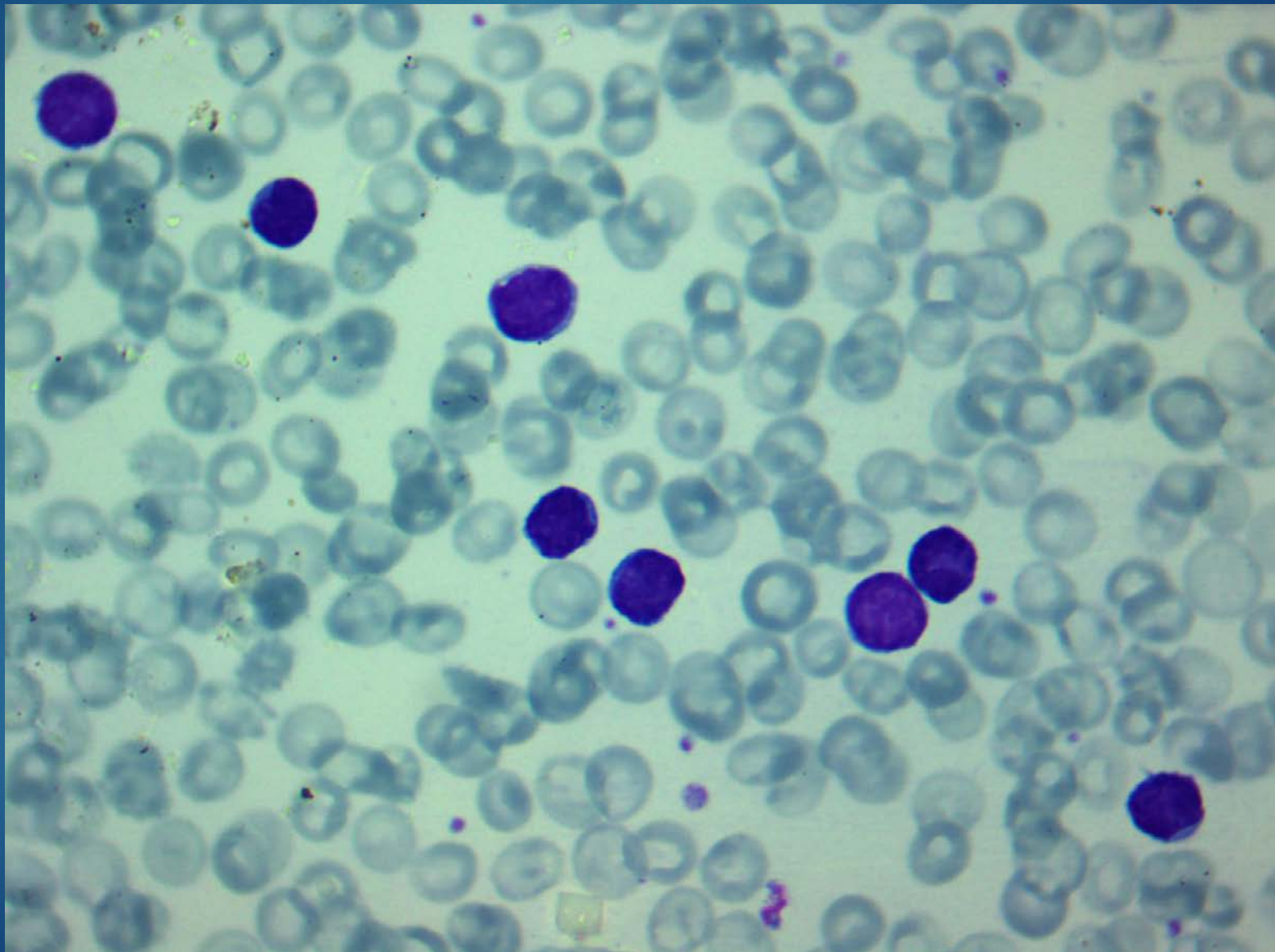


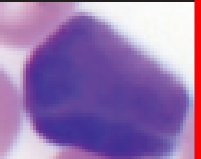
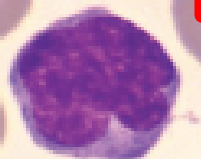
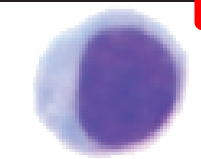
T-κυτταρική λευχαιμία/λέμφωμα ενηλίκων (ATLL)

- ▶ Αίτιο: λοίμωξη από HTLV-I
- ▶ Προσβάλλει εξίσου τα δύο φύλα
- ▶ **Αντικειμενικά ευρήματα:**
 - ▶ Λεμφαδενοπάθεια, οργανομεγαλία, προσβολή δέρματος, ευπάθεια σε λοιμώξεις
- ▶ **Εργαστηριακά ευρήματα:**
 - ▶ Λεμφοκυττάρωση, υπερασβεστιαμία, επηρεασμένη ηπατική βιοχημεία, αυξημένη LDH, αναιμία, θρομβοπενία



Επίχρισμα ΡΒ ασθενούς



		DIFFERENTIAL DIAGNOSIS		ANCILLARY TESTS
Small, round nuclei →		CLL MBL	MCL T-PLL	Flow cytometry CLL FISH panel FISH <i>CCND1/IGH</i>
Folded or cleaved nuclei →		FL MCL Atypical CLL	T-cell lymphomas Pertussis*	Flow cytometry FISH <i>CCND1/IGH</i> , <i>BCL2</i> Tissue biopsy
Convolutd nuclei →		Sézary syndrome Adult T-cell leukemia		Flow cytometry T-cell clonality
Villous cytoplasm →		HCL SMZL HCLV	T-PLL LPL	Flow cytometry <i>BRAF</i>
Plasmacytoid →		LPL Plasma cell myeloma Plasma cell leukemia		Flow cytometry SPEP/UPEP <i>MYD88 L265P</i> Myeloma FISH panel
Granules →		T-LGL NK cell leukemia		Flow cytometry T-cell clonality KIR profile
Prominent nucleoli →		T-PLL B-PLL HCLV MCL		Flow cytometry Cytogenetics
Large cells →		Burkitt Leukemia DLBCL MCL ALCL		Flow cytometry FISH <i>MYC</i> <i>CCND1/IGH</i> <i>ALK</i>

Διαφορική διάγνωση

- ▶ Ηλικία
- ▶ Ατομικό ιστορικό
- ▶ Αντικειμενική εξέταση
- ▶ Μορφολογία κυττάρων σε επίχρισμα περιφερικού αίματος
- ▶ Ανοσοφαινοτυπική μελέτη

Ανοσοφαινότυπος

- ▶ Μονοκλωνικός πληθυσμός κυττάρων
 - ▶ Οικογένεια Vb17
- ▶ Λεμφοκυτταρική προέλευση
 - ▶ CD3 (+)
 - ▶ CD4 (+)
- ▶ Ήριμο T-κύτταρο
 - ▶ CD2 (+)
 - ▶ CD5 (+)
 - ▶ CD7 (+)
- ▶ Αρνητικοί δείκτες ενεργοποίησης T-λεμφοκυττάρων
 - ▶ CD8 (-)
 - ▶ CD25 (-)
 - ▶ CD38 (-)
 - ▶ HLADR (-)

Ανοσοφαινότυπος

Differential diagnosis of mature T-cell leukemias by immunophenotype

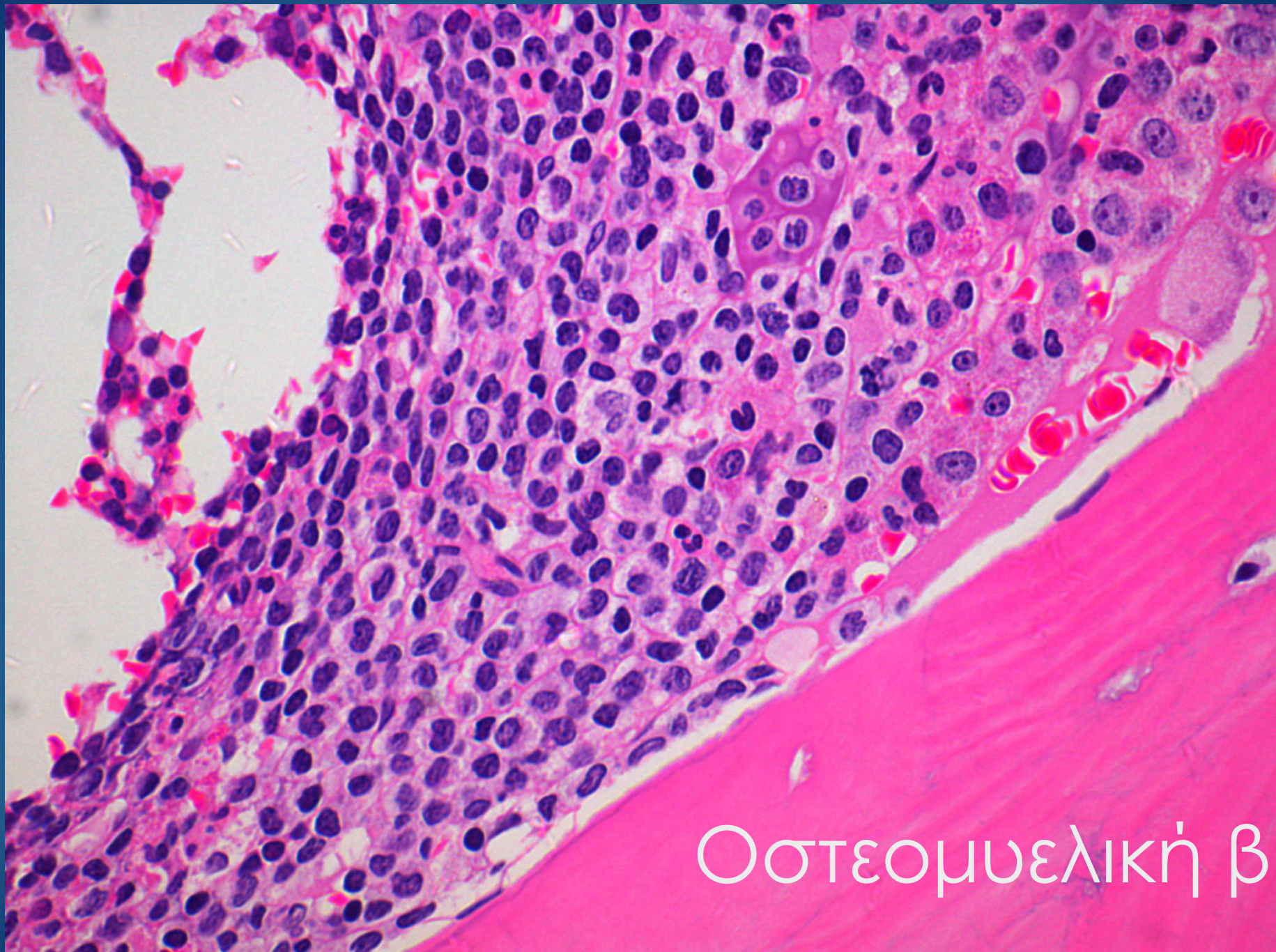
Immunophenotype	T-PLL	T-LGL	SS	ATLL
CD2	+	+	+	+
CD3	+	+	+	±
CD7	+	±	±	-
	(strong)			
CD4	+	-	+	+
	(in 60%)	(rarely +)	(most)	(most)
CD8	+	+	Rare	Rare
	(15%)			
CD4/CD8 coexpression	+ (25%)	Rare	Rare	Rare
Other antigen expression		CD 57/CD16 (often)		CD25 in most cases

Διαφορική διάγνωση

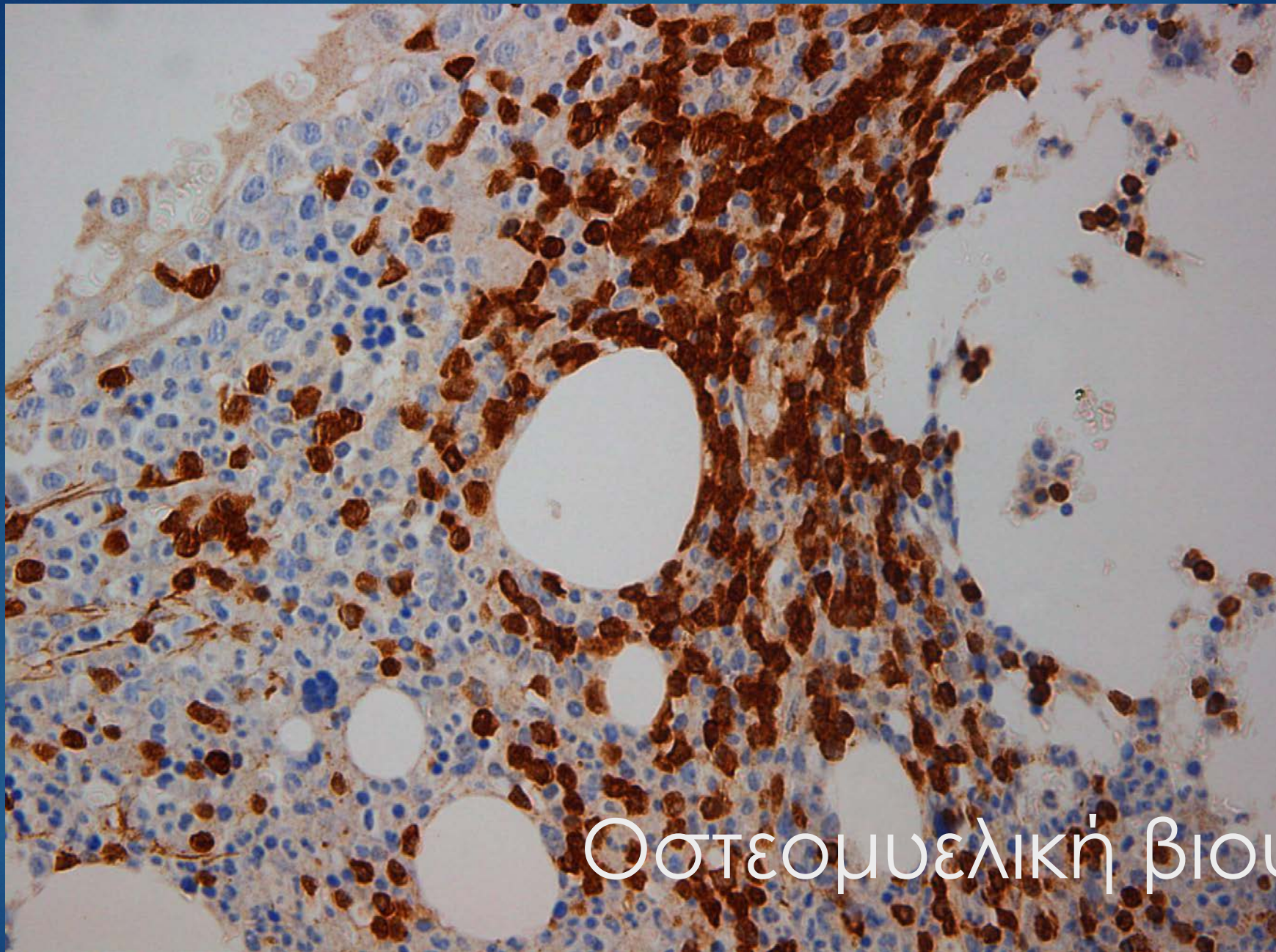
- ▶ Ηλικία
- ▶ Ατομικό ιστορικό
- ▶ Αντικειμενική εξέταση
- ▶ Μορφολογία κυττάρων σε επίχρισμα περιφερικού αίματος
- ▶ Ανοσοφαινοτυπική μελέτη
- ▶ Οστεομυελική βιοψία

Οστεομυελική βιοψία

- ▶ Διήθηση μυελού από μικρού μεγέθους λεμφοκύτταρα
- ▶ Ποσοστό διήθησης: ~50%
- ▶ Πρότυπο ανάπτυξης: κυρίως εστιακό και διάμεσο
- ▶ Ανοσοφαινότυπος λεμφοκυτταρικού πληθυσμού:
 - ▶ CD3 (+)
 - ▶ CD2 (+) CD5 (+) CD7 (+)
 - ▶ CD4 (+) CD8 (-)
 - ▶ **Πρωτεΐνη TCL1 (+)**
- ▶ Λοιπός αιμοποιητικός μυελός: απωθημένες φυσιολογικές κυτταρικές σειρές
- ▶ Fe: +/-
- ▶ Δικτυωτές ίνες: +2
- ▶ CD34 (+) ~ 2%

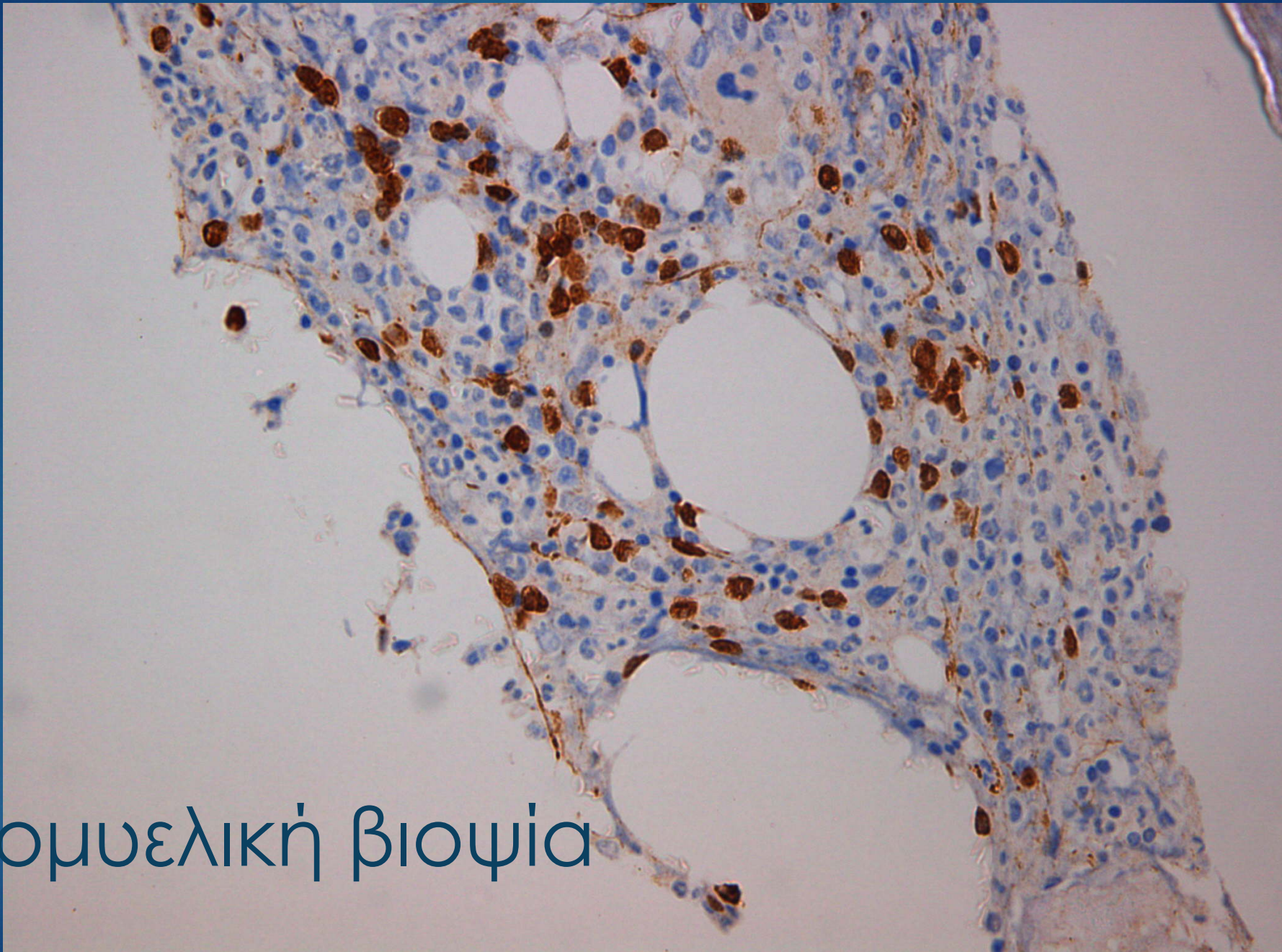


Οστεομυελική βιοψία



Οστεομυελική βιοψία

Οστεομυελική βιοψία



Διαφορική διάγνωση

- ▶ Ηλικία
- ▶ Ατομικό ιστορικό
- ▶ Αντικειμενική εξέταση
- ▶ Μορφολογία κυττάρων σε επίχρισμα περιφερικού αίματος
- ▶ Ανοσοφαινοτυπική μελέτη
- ▶ Οστεομυελική βιοψία
- ▶ Κυτταρογενετική μελέτη

Καρυότυπος

- ▶ Μονοσωμίες χρωσωμάτων: 7, 13, 14, 17
- ▶ Τρισωμία: 9
- ▶ Προσθήκες χρωμοσωμικού υλικού:
 - ▶ 8q24
 - ▶ 14q32
 - ▶ 16p13



Τελική διάγνωση:
T-προλεμφοκυτταρική λευχαιμία
(T-PLL)

