

**ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΓΝΩΣΤΗ
ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΑΙΦΝΙΔΙΑ
ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΣΥΝΔΡΟΜΗΣ**

Χαρά Γιατρά

Αιματολόγος

Αιματολογική – Λεμφωμάτων Κλινική,

ΜΜΜΟ

ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»

Σύνοψη Περίπτωσης Ασθενούς

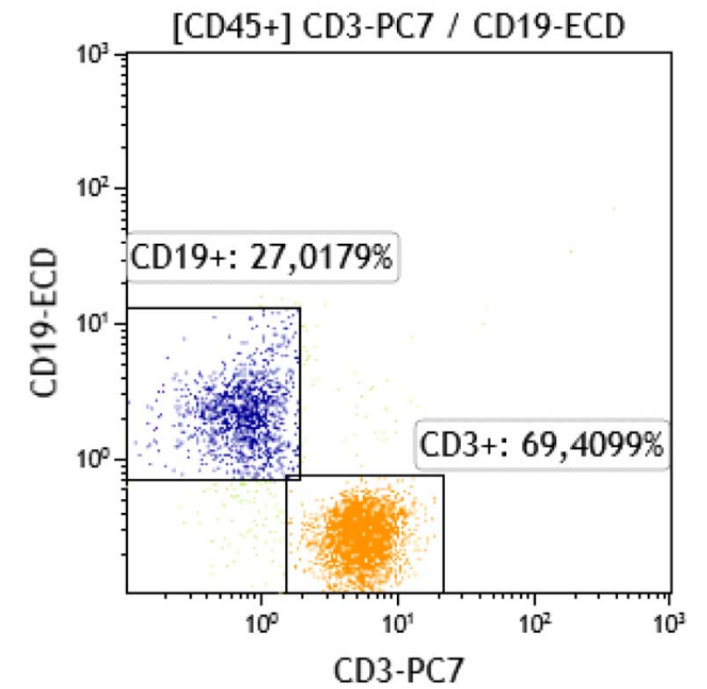
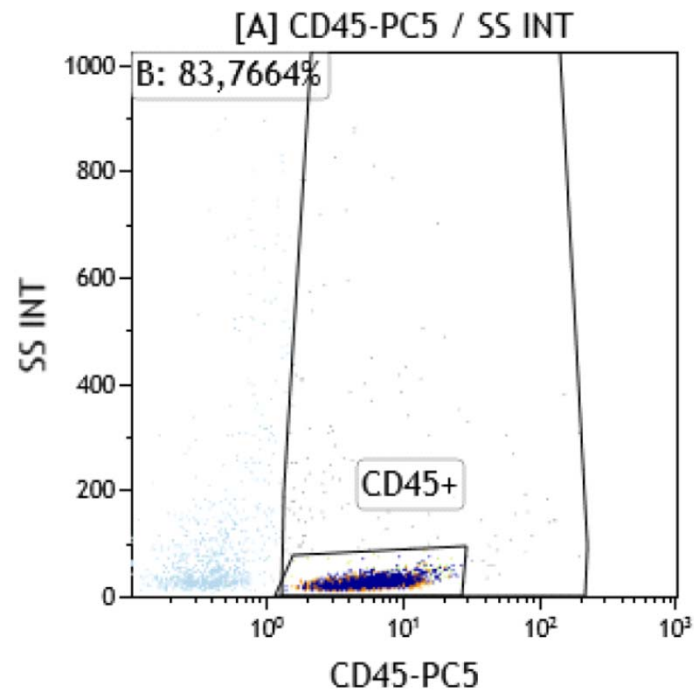
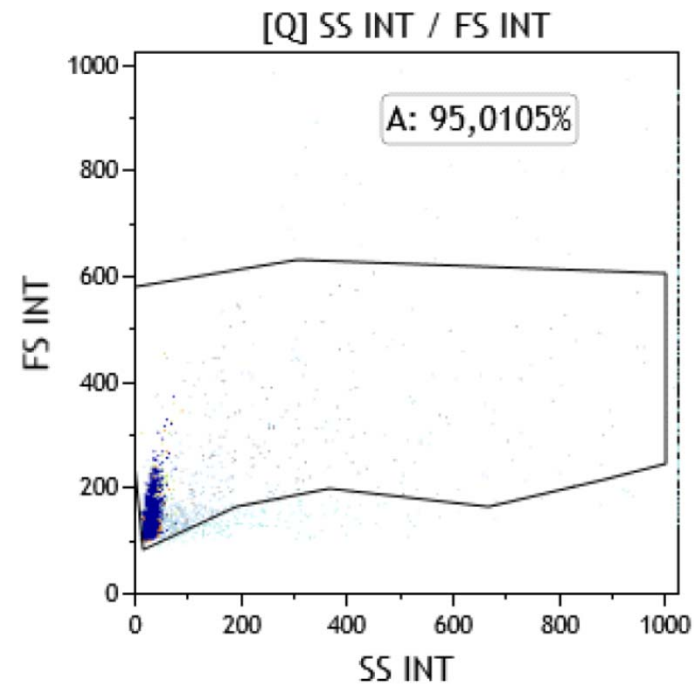
Γυναίκα 61 ετών με ιστορικό

- CLL, σταδίου I κατά Rai και B Binet, γνωστής από εξαετίας, χωρίς ειδική αγωγή
- θρόμβωσης κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς αριστερού οφθαλμού προ μηνών
- βαρηκοΐας, για την οποία φέρει κοχλιακό εμφύτευμα από ετών
- χειρουργηθέντος χολοστεατώματος προ ετών

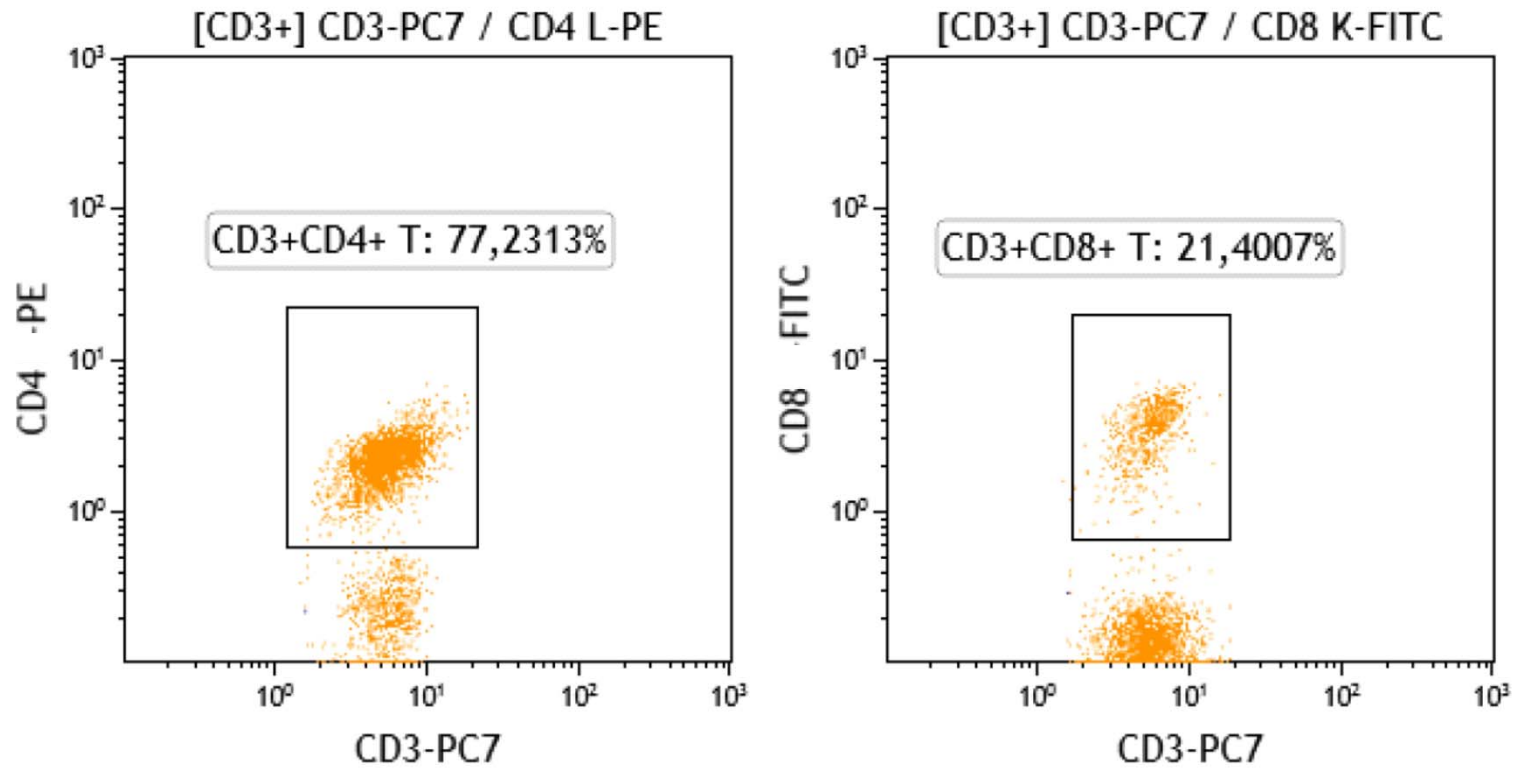
Παρουσίασε

- αιφνίδια εγκατάσταση, σταδιακά επιδεινούμενων, δυσαισθησιών κάτω άκρων προ ολίγων μηνών
- Ο εκτεταμένος παρακλινικός έλεγχος που προαναφέρθηκε **δεν ήταν διαγνωστικός...**

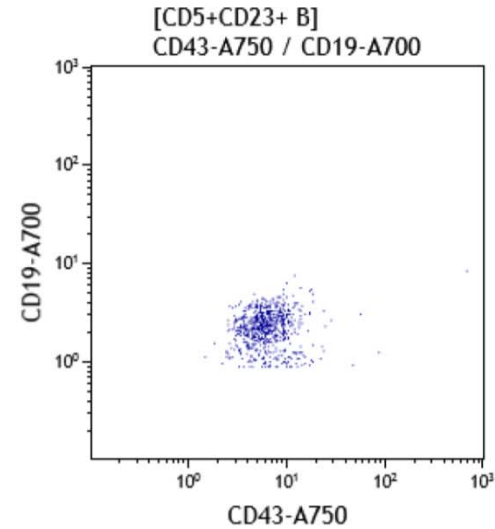
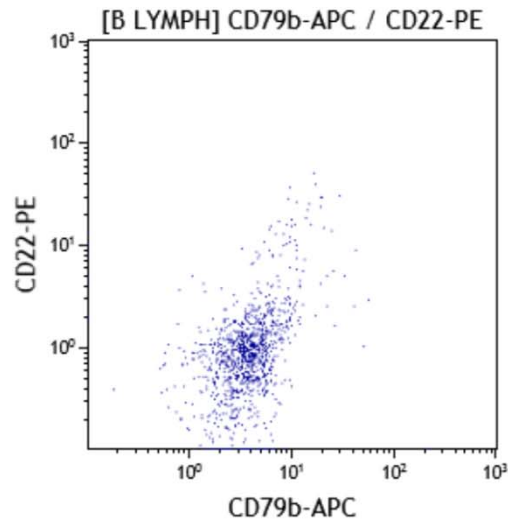
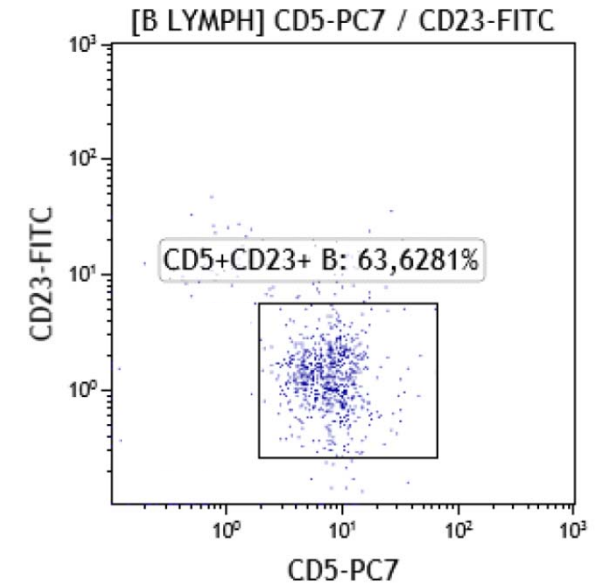
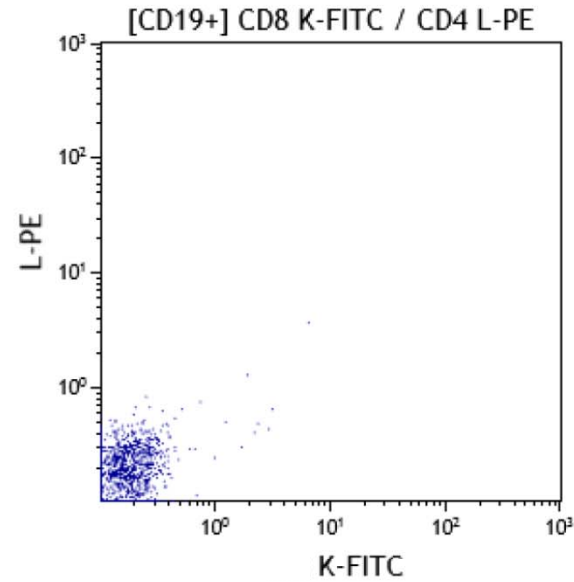
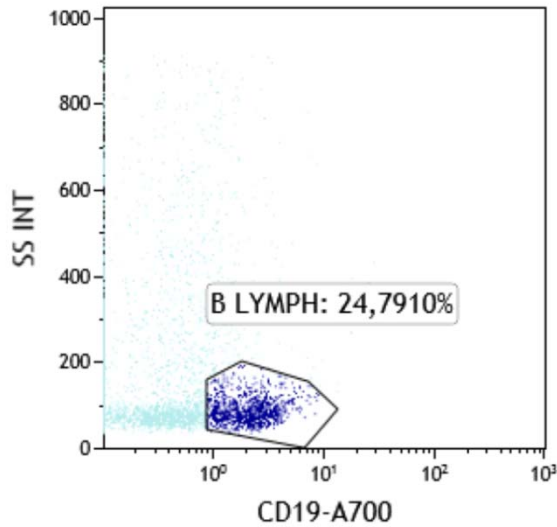
Κυτταρομετρία Ροής ENY



Κυτταρομετρία Ροής ENY



Κυτταρομετρία Ροής ENY



Σχετικά με τη Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (CLL)

- Νεόπλασμα από μονοκλωνικά CD5(+) CD23(+) ώριμα Β-λεμφοκύτταρα

CLL (chronic lymphocytic leukemia)	απόλυτος αριθμός μονοκλωνικών κυττάρων στο αίμα ≥ 5000 κκχ (χαρακτηριστική μορφολογία και ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά) για τουλάχιστον 3 μήνες
SLL (small lymphocytic lymphoma)	απόλυτος αριθμός μονοκλωνικών κυττάρων στο αίμα < 5000 κκχ, με παρουσία λεμφαδενοπάθειας, σπληνομεγαλίας ή άλλης εξωμυελικής εστίας
MBL (monoclonal B-cell lymphocytosis)	απόλυτος αριθμός μονοκλωνικών κυττάρων στο αίμα < 5000 κκχ και απουσία λεμφαδενοπάθειας, σπληνομεγαλίας ή άλλης εξωμυελικής εστίας

Κύτταρο προέλευσης?

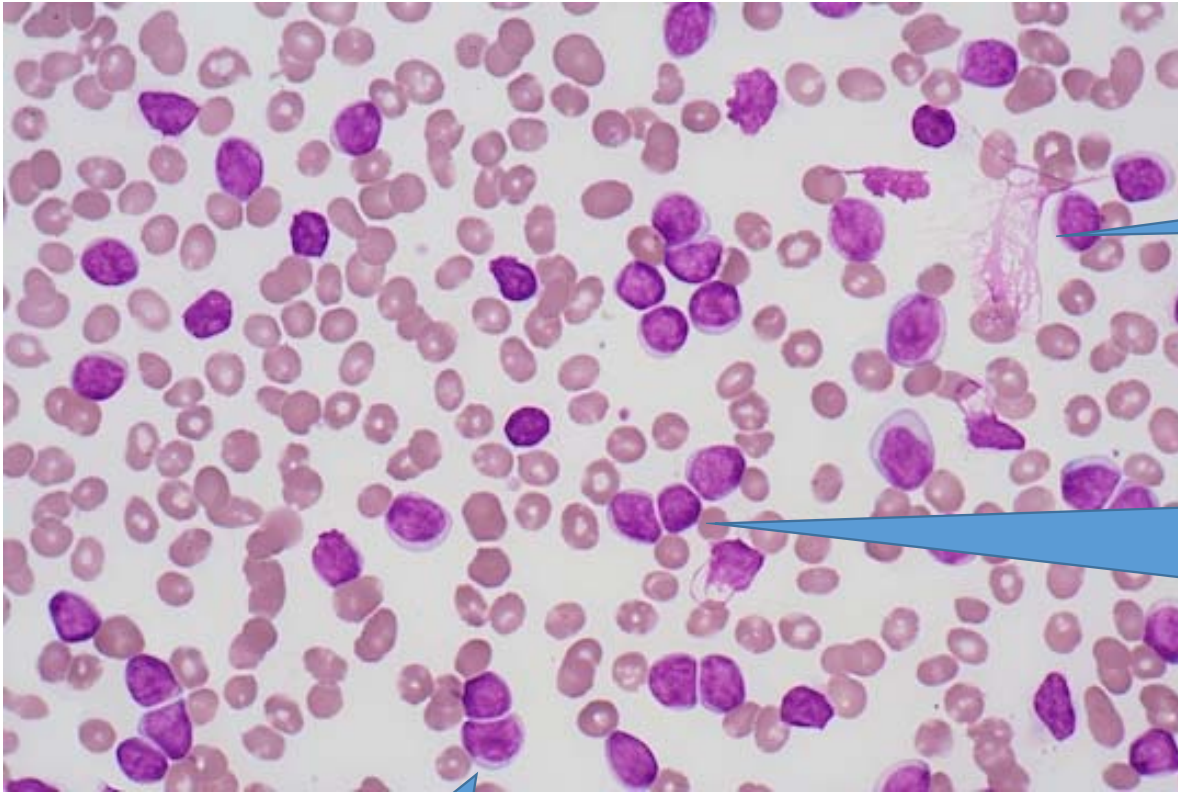
Τελευταία, υπάρχουν δεδομένα που εμπλέκουν ακόμη και το stem cell

Cancer Cell. 2011;20:246–259

- Η συχνότερη μορφή λευχαιμίας των ενηλίκων στις Δυτικές κοινωνίες (ετήσια επίπτωση 5/100 000 γενικού πληθυσμού, 20/100 000 στον πληθυσμό > 70 ετών)
- Διάμεση ηλικία διάγνωσης: 70 έτη

WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Neoplasms (2016)

Επίχρισμα Αίματος στη CLL



Πυρηνικές σκιές
(ευθραυστότητα
κυτταρικής μεμβράνης)

Κύτταρα CLL-μορφολογία

- Μικρά, ώριμα λεμφοκύτταρα
- Ελάχιστο κυτταρόπλασμα
- Κατά τόπους συμπυκνωμένη χρωματίνη (πυρήνας δίκην μπάλας ποδοσφαίρου)

Προλεμφοκύτταρα

- <15%
- 15-55%: άτυπη ΧΛΛ

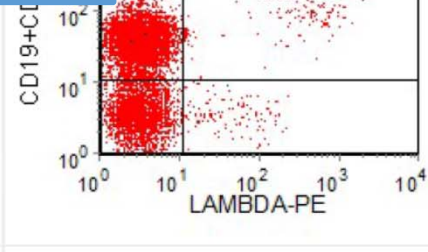
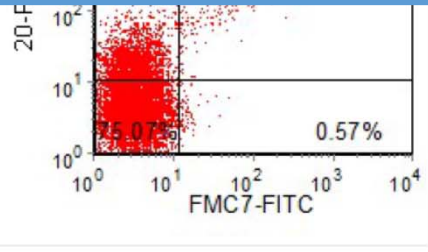
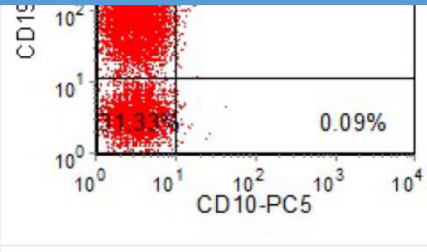
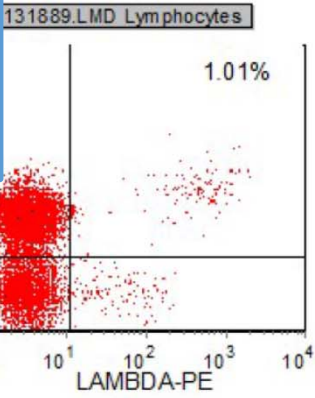
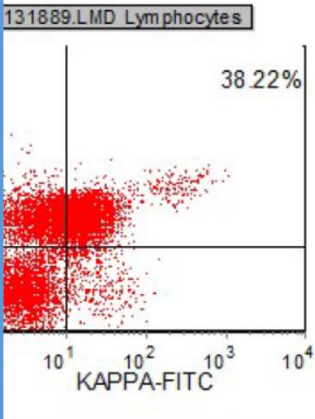
Κυτταρομετρία Ροής στη CLL

Marker	
CD5	
CD10	
CD11c	
CD19	
CD20	
CD22	
CD23	
CD25	
CD30	
CD38	
CD43	
CD45	
CD103	
CD138	
bcl-1	
bcl-2	+
bcl-6	-
Light chain Ig (kappa or lambda)	+(dim expression)

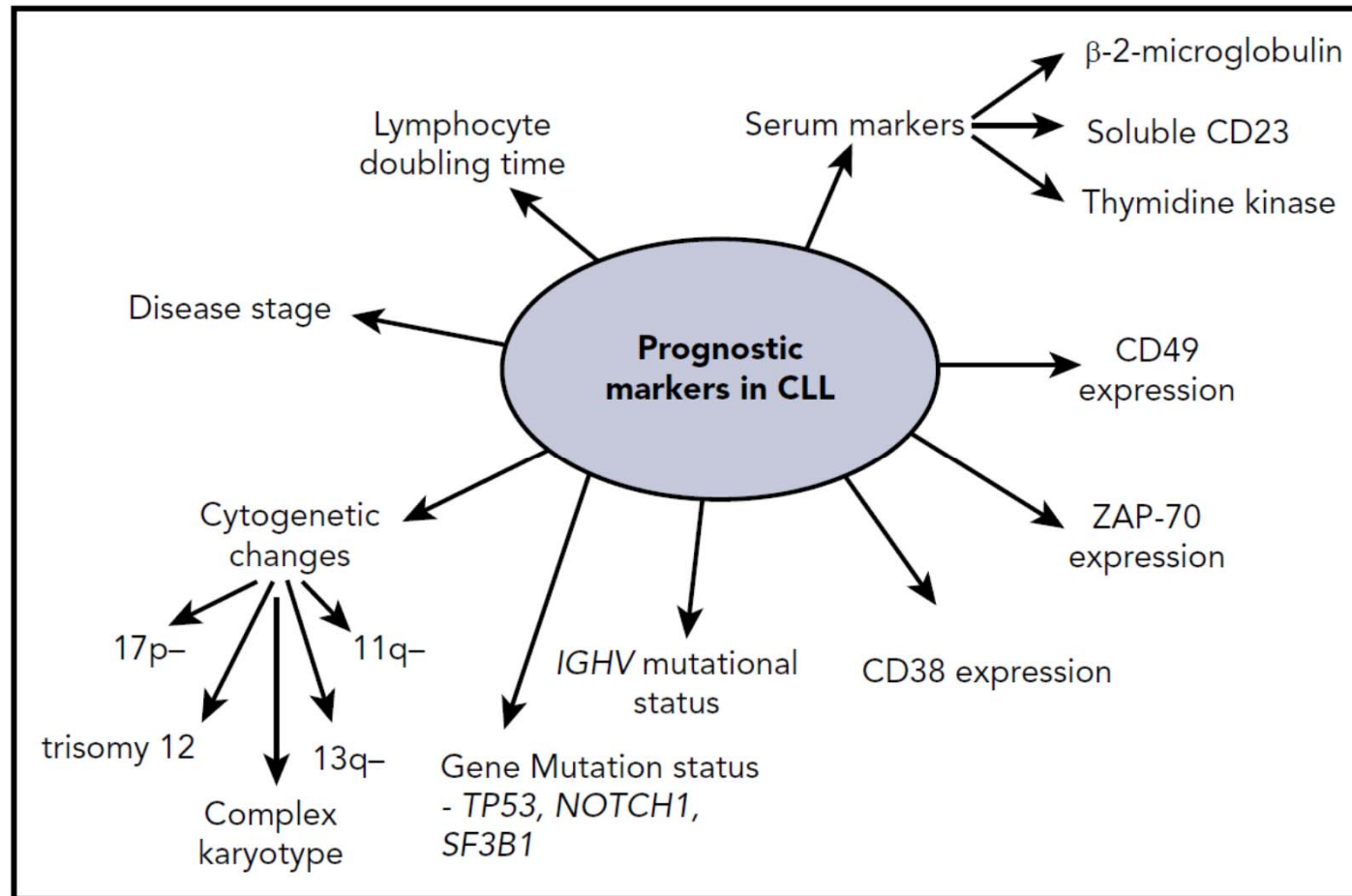
A score ≥ 4 is indicative of CLL. A score of ≤ 3 should prompt consideration of an alternative diagnosis.

Cell surface marker	0 points	1 point
CD79b (or CD22)	Strong	Weak
CD23	Negative	Positive
CD5	Negative	Positive
FMC7	Positive	Negative
Smlg	Strong	Weak

Adapted from Matutes et al, 1994¹ and Moreau et al, 1997.²



Προγνωστικοί Δείκτες στη CLL, το 2019



Εκδηλώσεις CLL

Ασυμπτωματική κατάσταση, ανεύρεση λεμφοκυττάρωσης σε τυχαίο έλεγχο

Λεμφαδενοπάθεια

Σπληνομεγαλία, ηπατομεγαλία

Β συμπτώματα

(πυρετός, εφιδρώσεις, απώλεια βάρους)

Συμπτώματα λόγω **αναιμίας**

(διήθηση μυελού, ΑΙΗΑ κ.α.)

Συμπτώματα λόγω **θρομβοπενίας**

(διήθηση μυελού, αυτοάνοση θρομβοπενία, υπερσπληνισμός κ.α.)

Ευπάθεια σε **λοιμώξεις**

(ελυτροφόρα βακτήρια, ερπητοϊοί (και CMV), μύκητες, άτυπα βακτήρια)

Αυτοάνοσες εκδηλώσεις

(ΑΙΗΑ, ΙΤΡ, ΡRCA, αυτοάνοση ουδετεροπενία, σπειραματονεφρίτιδα, παρανεοπλασματική πέμφιγα, αγγειοοίδημα, εκσεσημασμένη δερματική αντίδραση σε δείγματα εντόμων)

Δευτεροπαθείς **κακοήθειες** (ιδίως του δέρματος)

Εκτροπή νόσου

(σύνδρομο Richter, προλεμφοκυτταρική λευχαιμία)

Εξωλεμφαδενική Συμμετοχή στη CLL

Extramedullary chronic lymphocytic leukemia: Systematic analysis of cases reported between 1975 and 2012

Megan Ratterman^a, Kimberly Kruczek^{a,1}, Suela Sulo^b, Tait D. Shanafelt^c, Neil E. Kay^c, Chadi Nabhan^{d,*}

ABSTRACT

The prognostic significance of extra-medullary chronic lymphocytic leukemia (EM-CLL) is unknown. We conducted a Medline database systematic search analyzing English language articles published between 1975 and 2012 identifying 192 cases. Patients with EM-CLL were more commonly treated than not ($p < .001$). Skin and central nervous system (CNS) were the most commonly reported sites of organ involvement. Survival after diagnosis of EM-CLL appeared to depend on the site of EM involvement. Prospective evaluation and further studies of EM-CLL are warranted.

© 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Table 1
Patient demographics ($N = 192$).

Data	
Age, median (range)	62 (25–89)
Follow up time, median (range)	12 (.03–192)
Site of involvement, N (%)	
Skin	63 (33)
Central nervous system	51 (27)
Gastrointestinal	26 (14)
Genitourinary/gynecology	20 (10)
Lung	10 (5)
Ocular	10 (5)
Other ^a	12 (6)
Gender, N (%)	
Male	117 (61)
Female	67 (35)
Missing data	8 (4)
Stage, N (%)	
Rai 0, 1, 2	43 (22)
Rai 3, 4	34 (18)
Missing data	115 (60)
Time at diagnosis, N (%)	
Newly diagnosed	47 (25)
Relapsed	79 (41)
Missing data	66 (34)
Survival status, N (%)	
Alive	80 (42)
Died	54 (28)
Missing data	58 (30)

^a Including cardiac, head and neck, and vascular.

Φάσμα Νευρολογικών Επιπλοκών της CLL

- **Σπάνιες** καταστάσεις
- **Μη ειδικά συμπτώματα**, ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων
- **Περιορισμένη** η σχετική **βιβλιογραφία** και με μεγάλες αποκλίσεις σε σχέση με την ακριβή επίπτωση
- Συχνά σε υλικά που μελετώνται post mortem ανευρίσκεται διήθηση από κλωνικά λεμφοκύτταρα (ακόμη και στο ΚΝΣ), χωρίς προηγουμένως να είχε παρουσιαστεί κάποια κλινική εκδήλωση
 - Στη μεγαλύτερη ως τώρα μελέτη νεκροτομικών παρασκευασμάτων 1206 ασθενών με CLL, ανευρέθη λεπτομηνιγγική συμμετοχή στο 8% των ασθενών (*Cancer 1987;60:827–837*)
- **Διαγνωστικοί περιορισμοί**
- **Καθυστέρηση διάγνωσης**

Φάσμα Νευρολογικών Επιπλοκών της CLL

Μηνιγγοεγκεφαλίτιδα

Προσβολή Υποθαλάμου/Υπόφυσης

Προσβολή Οφθαλμού

- αποκόλληση αμφιβληστροειδούς, περιφερικά μικροανευρύσματα, οπτική νευροπάθεια - διήθηση οπτικού νεύρου

Προοδευτική Πολυεστιακή Εγκεφαλοπάθεια (PML)

Προσβολή Περιφερικού Νευρικού Συστήματος

- πάρεση εγκεφαλικών συζυγιών, ακουστική νευροπάθεια, οφθαλμοπληγία, νευροπάθεια λόγω διήθησης περιφερικού νεύρου, ρίζας νεύρου, πλέγματος, με ή χωρίς λεπτομηνιγγική προσβολή, αυτοάνοσες εκδηλώσεις, π.χ. χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική νόσος, νεκρωτική αγγειίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré και παραλλαγές, μυασθένεια Gravis

Εγκεφαλική Αιμορραγία

- σοβαρή θρομβοπενία, Ibrutinib

Φάσμα Νευρολογικών Επιπλοκών της CLL

Λοιμώξεις

- κοινά βακτήρια, *Pneumocystis jiroveci*, *Listeria monocytogenes*, ερπητοϊοί (HSV, CMV, EBV), μύκητες (*Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*)

Οφειλόμενες σε **Μεταβολικές Διαταραχές**

- ένδεια βιταμινών (θειαμίνη), υπερασβεστιαμία, υπονατρίαμια

Δευτεροπαθείς **Κακοήθειες**

- φύση νοσήματος, fludarabine, RT

Σύνδρομο Richter

- δ/δ απεικονιστικού ελέγχου: πολύμορφο γλοιοβλάστωμα (βιοψία, ανοσοϊστοχημεία)

Οφειλόμενες στη **Θεραπεία**

- ανοσοκαταστολή, νευροτοξικότητα χημειοθεραπευτικών παραγόντων

Παρανεοπλασματικά Σύνδρομα (?)

Διαγνωστική Προσέγγιση – Διαγνωστικοί Περιορισμοί Ασθενούς με CLL και Νευρολογικές Εκδηλώσεις

- Απεικονιστικός έλεγχος με **MRI**
συνηθέστερα αρνητικός, χωροκατακτητική εξεργασία, παθολογικό σήμα μηνίγγων κ.α.
- Μελέτη **ENY**
γενική, κυτταροφυγοκέντρηση, καλλιέργεια, βιοχημικός έλεγχος, δοκιμασίες FA/PCR, **κυτταρομετρία ροής** κ.α.
- **Βιοψία** ιστού
- Λοιπές στοχευμένες δοκιμασίες αναλόγως κλινικών εκδηλώσεων

Κυτταρομετρία Ροής (FC) ENY σε Ασθενείς με CLL και Νευρολογική Συνδρομή

Ανέυρεση κυττάρων CLL στο ENY σημαίνει ότι μπορούμε να αποδώσουμε τα συμπτώματα του ασθενούς στη βασική αιματολογική νόσο;

ΟΧΙ

Κυτταρομετρία Ροής (FC) ENY σε Ασθενείς με CLL και Νευρολογική Συνδρομή

- Υψηλή ευαισθησία, **χαμηλή ειδικότητα**
 - Πρόσμιξη περιφερικού αίματος, τραυματική ΟΝΠ
 - Δυνατότητα μετακίνησης ('trafficking') κλωνικών κυττάρων σε θέσεις φλεγμονής (λοιμώδους ή μη αιτιολογίας)
- **Αποκλεισμός λοιπών αιτιών λεμφοκυττάρωσης του ENY** (λοιμώξεις, αυτοάνοσα, κακοήθειες κ.α.), πριν ενοχοποιηθεί το βασικό νόσημα για τη συνδρομή

Prevalence and characteristics of central nervous system involvement by chronic lymphocytic leukemia

- Μεταξύ 1999 και 2014, παρακολουθήθηκαν **4.174** ασθενείς με CLL
- Από αυτούς, N=**172 (4%)** παρουσίασαν κάποιας μορφής νευρολογική συνδρομή και διερευνήθηκαν γι' αυτό

Αιτία νευρολογικής συνδρομής	Αριθμός ασθενών	% επί των ασθενών με νευρολογική συνδρομή (και επί του συνόλου των ασθενών)
Εξωλεμφαδενική εντόπιση CLL	18	10% (0,4%)
Σύνδρομο Richter	15	9% (0,3%)
Λοίμωξη	40	23% (1%)
Αυτοάνοσα/Φλεγμονώδη αίτια	28	16% (0,7%)
Άλλη κακοήθεια	8	5% (0,2%)
Άλλη αιτία	63	37% (1,5%)

- Μελέτη του ENY για την ανάδειξη κυττάρων CLL στο ENY: **Ευαισθησία: 89% - Ειδικότητα 42%**
- Καμιά παράμετρος του ENY **δεν ήταν ικανή να διακρίνει** αξιόπιστα εάν η νευρολογική συνδρομή οφειλόταν στη νόσο ή σε άλλη αιτία (π.χ. ολικός αριθμός μονοπυρήνων κυττάρων, ολικός αριθμός λεμφοκυττάρων, ποσοστό κλωνικών λεμφοκυττάρων)

Central Nervous System Involvement in Chronic Lymphocytic Leukemia: Diagnosis and Treatment in a Retrospective Cohort of Thirty Patients

- **N=30** ασθενείς από 30 κέντρα της Γαλλίας, που διαγνώστηκαν μεταξύ 1995-2015
- Ορισμός CNSi*: λεπτομηνιγγική συμμετοχή (θετική κυτταρολογική και κυτταρομετρία), ογκόμορφη νόσος (βιοψία ιστού)
- Ασθενείς με σύνδρομο Richter (2/30) εξαιρέθηκαν της μελέτης

(N=28)	
Διάμεση ηλικία (εύρος), έτη	69 (42-87)
Στάδιο νόσου κατά Binet	
A	13
B	9
C	6
del(17p) με FISH	5
Απουσία λοιπών ενδείξεων εκτροπής νόσου	16
Ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία	20
Καθυστέρηση διάγνωσης	14
Διάμεσος χρόνος καθυστέρησης (μήνες)	6
Αριθμός ασθενών με καθυστέρηση >1 έτος	5

* CNSi: central nervous system involvement

Central Nervous System Involvement in Chronic Lymphocytic Leukemia: Diagnosis and Treatment in a Retrospective Cohort of Thirty Patients

Blood 2015 126:2948

Στοιχεία σχετικά με τη διάγνωση (N=28)

Συμμετοχή ENY	28
Ογκόμορφη νόσος	4
Θετική κυτταρομετρία ροής ENY	28
αριθμός λευκών στο ENY, διάμεσος (εύρος), κκχ	36 (1-1980)
% λεμφοκυττάρων στο ENY, εύρος, κκχ	76-99
% κυττάρων CLL, διάμεσο (εύρος)	16 (0,5-93)
Θετική MRI	10
(διαταραχή σήματος στην ακολουθία FLAIR, πάχυνση μηνίγγων, ΧΚΕ)	
Συνολική επιβίωση @ 5 έτη από τη διάγνωση CNSi	71%
σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη Tx	80%
σε ασθενείς με προηγούμενη Tx	56%
	} p=0.15
Επιβίωση χωρίς νόσο @ 5 έτη από τη διάγνωση CNSi	56%
σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη Tx	80%
σε ασθενείς με προηγούμενη Tx	0%
	} p=0.006

Λεπτομηνιγγική Προσβολή ΕΝΥ από CLL: Προτεινόμενοι Παθοφυσιολογικοί Μηχανισμοί Πρόκλησης Συμπτωμάτων

- Απόφραξη ροής ΕΝΥ από τα νεοπλασματικά κύτταρα και την αυξημένη πρωτεΐνη



αύξηση ενδοκράνιας πίεσης → κεφαλαλγία, ναυτία

- Νεοπλασματικά κύτταρα στις νευρικές απολήξεις



προσβολή εγκεφαλικών συζυγιών ή πρόκληση ριζιτικής συνδρομής

- Αυξημένα επίπεδα κυτταροκινών στο ΕΝΥ



ερεθισμός του εγκεφαλικού παρεγχύματος → διαταραχή επιπέδου συνείδησης, σπασμοί, αταξία

- Συχνή η εκδήλωση **διπλωπίας**, είτε λόγω αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης, είτε λόγω συμμετοχής των εγκεφαλικών συζυγιών III, IV

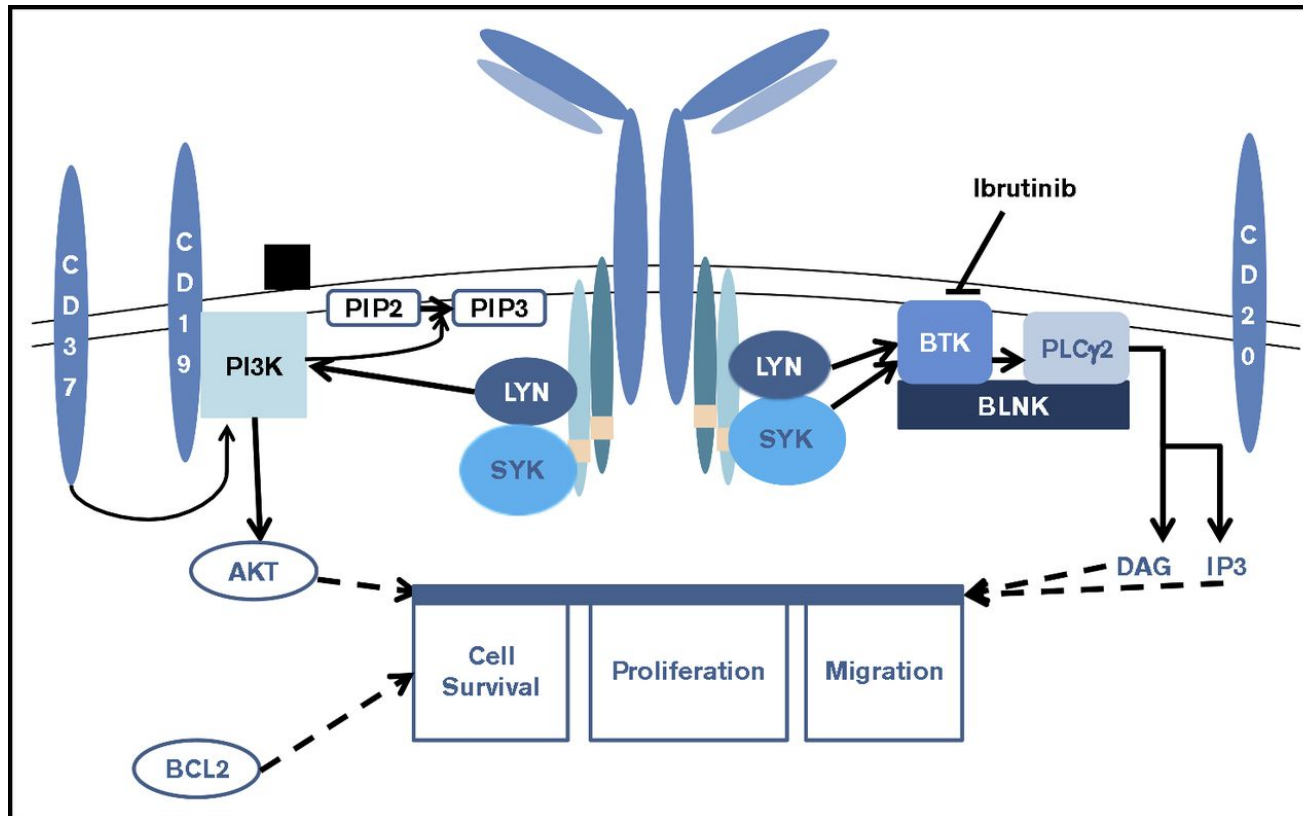
Θεραπευτική Αντιμετώπιση CLL με Συμμετοχή του Νευρικού Συστήματος

- CNSi: αποτελεί **ένδειξη έναρξης θεραπείας**
- Περιορισμένη βιβλιογραφία – **δεν υπάρχουν σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες**
 - **Ενδοραχιαία χορήγηση κυτταροστατικών** (Methotrexate +/- Dexamethasone, Cytarabine, Rituximab)
 - **Ακτινοθεραπεία** (απαλείφεται σταδιακά λόγω απώτερης νευροτοξικότητας)
 - **Συστηματική θεραπεία βασισμένη στη fludarabine** (π.χ. FCR: Fludarabine, Cyclophosphamide, Rituximab)
 - Νέοι παράγοντες (**Ibrutinib**)
 - **Συνδυασμοί** των ανωτέρω
- **Ποσοστά συνολικής ανταπόκρισης**
 - στην **κλασική χημειοθεραπεία: 55-93%**
 - στο **Ibrutinib: 100%** (περιορισμός ο μικρός αριθμός ασθενών)

Η **κάθαρση του ENY** δεν είναι απαραίτητη για την κλινική βελτίωση, συσχετίζεται όμως με **καλύτερη συνολική επιβίωση**

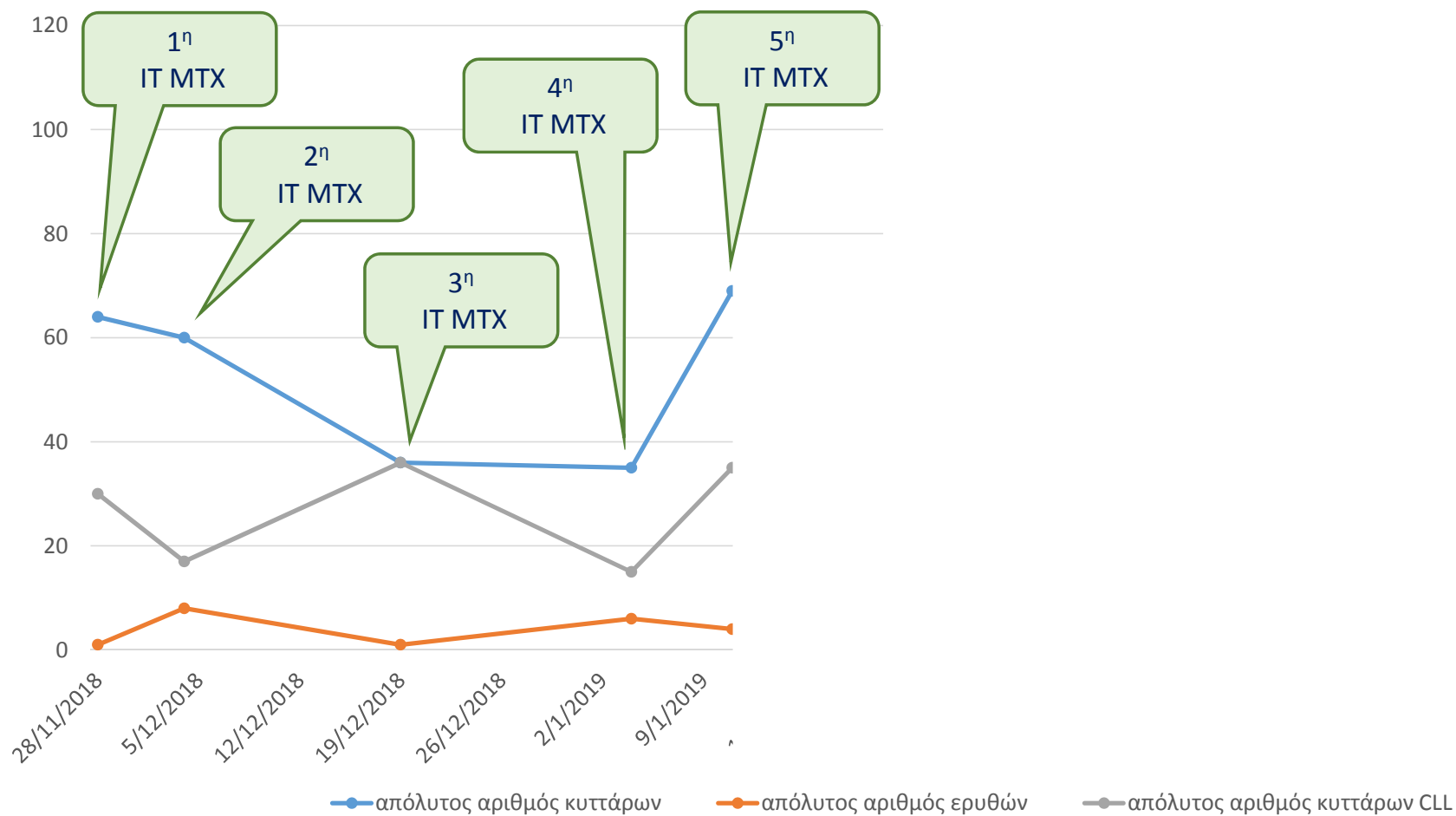
British Journal of Haematology, 2017, 176, 37–49
Blood, 2016, 127, 19, 2356-2358
The Oncologist 2019;24:1–9

Ibrutinib: Μηχανισμός Δράσης



Πίσω στην ασθενή μας...

Γενική και κυτταρομετρία ροής ENY



Η καρκινωματώδης μηνιγγίτιδα ως *forme fruste* της CLL: *ανοικτά ερωτήματα & μηνύματα για το σπίτι*

- Σπάνια κατάσταση
- Ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων
- Διαγνωστικοί περιορισμοί - καθυστέρηση διάγνωσης
- Αλλάζει την πρόγνωση του νοσήματος;
- Υπάρχουν προγνωστικοί/προβλεπτικοί παράγοντες για την έκβαση;
- Ποια η βέλτιστη αντιμετώπιση;
- Αποτελεί θεραπευτικό στόχο η κάθαρση του ΕΝΥ - ποια η βέλτιστη διάρκεια θεραπείας;

Σας ευχαριστώ

Flow Cytometry

