1

ΓΑΛΑΚΤΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ ΛΟΓΩ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ ΜΑΝΔΥΑ

Λουτσίδη Ν-Ε., Ελ Γκότμι Ν., Δημητράκη Ε-Κ., Ρουμελιώτη Α., Σακελλαρίου Κ., Μπακίρη Μ., Παγώνη Μ., Μπουζάνη Μ., Δελήμπαση Σ., Καρμίρης Θ.

Αιματολογική Κλινική και Λεμφωμάτων-Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός»

Σκοπός της μελέτης: Η μεταβολική οξέωση οφείλεται στη συσσώρευση οποιουδήποτε οξέος εκτός του ανθρακικού οξέος και σε αυτήν υπάρχει μια πρωταρχική μείωση στο πλάσμα. Η γαλακτική οξέωση (LA) παρατηρείται συνήθως σε καταστάσεις όπως σοκ και σήψη. Είναι μία ιατρική επείγουσα κατάσταση, η οποία πρέπει να αντιμετωπισθεί άμεσα. Αρχικά πρέπει να προσδιοριστεί εάν η οξέωση οφείλεται σε κατακράτηση H+Cl- ή σε άλλο οξύ. Αυτό επιτυγχάνεται με τον υπολογισμό του χάσματος ανιόντων. Ο τύπος Α LA είναι πιο συνηθισμένος από τον τύπο Β και στις περισσότερες περιπτώσεις αντικατοπτρίζει ιστική υποξία. Παρουσιάζουμε περίπτωση άνδρα 76 ετών, Καυκάσιου ασθενούς, με υποτροπή λεμφώματος Μανδύα (MCL), 13 χρόνια μετά από την αρχική χημειοθεραπεία, ο οποίος προσήλθε στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών με σοβαρή γαλακτική οξέωση. Η παθογένεση της γαλακτικής οξέωσης που προκαλείται από κακοήθεια δεν είναι καλά κατανοητή. Η γαλακτική οξέωση είναι ένα κακό προγνωστικό σημάδι σε ασθενείς με λέμφωμα/λευχαιμία. Η άμεση διάγνωση και θεραπεία της υποκείμενης κακοήθειας παραμένει ο μόνος τρόπος για να επιτευχθεί πλήρης εξάλειψη της γαλακτικής οξέωσης.

Υλικό και μέθοδος: Άντρας 76 ετών, με ατομικό αναμνηστικό MCL, σταδίου ΙΑ, χαμηλού κινδύνου, διαγνωσθέν το 2007, προσήλθε στο ΤΕΠ αναφέροντας αδυναμία, 13 χρόνια μετά από την αρχική χημειοθεραπεία. Κατά την αρχική διάγνωσή του, ο ασθενής έλαβε 6 κύκλους R / CHOP και πέτυχε πλήρη ύφεση. Στο ΤΕΠ κατά τη φυσική εξέταση παρατηρήθηκαν τα εξής: καχεξία, ψηλαφητοί τραχηλικοί και βουβωνικοί λεμφαδένες και μάζα στον αριστερό οφθαλμικό κόγχο. Από τα εργαστηριακά ευρήματα προέκυψαν τα παρακάτω: ορθόχρωμη, ορθοκυτταρική αναιμία (Hb: 6,5gr/dl), νεφρική βλάβη (Cr=3,1 mg/dl). Τα αέρια αρτηριακού αίματος ανέδειξαν σοβαρή μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων και αυξημένο γαλακτικό οξύ: pH=7.24, pCO2=30, pO2=100, sO2=98%, Lac=12, HCO3- =13.6. Δεν υπήρχαν ενδείξεις ιστικής υποάρδευσης ή σήψης για να εξηγηθεί η μεταβολική οξέωση. Υπεβλήθη σε μια συνεδρία αιμοκάθαρσης και παρατηρήθηκε ήπια βελτίωση της γαλακτικής οξέωσης. Ο ασθενής λάμβανε από του στόματος διττανθρακική σόδα, αντιβιοτικά ευρέου φάσματος, αν και δεν εντοπίστηκε εστία λοίμωξης. Το επίχρισμα περιφερικού αίματος δεν αποκάλυψε βλαστικά ή λεμφωματικά κύτταρα. Η αξονική τομογραφία (CT) της κοιλιάς αποκάλυψε οιδηματώδεις νεφρούς και μικρούς (<10 mm) υπογαστρικούς, παραορτικούς λεμφαδένες (LMNs). Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου, σπλαγχνικού κρανίου, τραχήλου και θώρακα αποκάλυψε μάζα στην αριστερή κόγχη καθώς και τραχηλικούς LMNs >1 cm. Τονίζουμε πως παρατηρήθηκε εμμένουσα γαλακτική οξέωση τις επόμενες ημέρες νοσηλείας.

Αποτελέσματα: Στο πλαίσιο της διερεύνησης, πραγματοποιήθηκε βιοψία τραχηλικού λεμφαδένα και βιοψία της μάζας στον αριστερό οφθαλμικό κόγχο, οι οποίες ανέδειξαν πλήρης διήθηση κλασικού λεμφώματος μανδύα στα πλαίσια υποτροπής της αρχικής νόσου. Ο ασθενής αρνήθηκε να υποβληθεί σε βιοψία μυελού των οστών και βιοψία σπληνός. Έλαβε 6 κύκλους Rituximab/ Bendamustine και πέτυχε άμεση υποχώρηση της γαλακτικής οξέωσης καθώς και πλήρη ύφεση.

Συμπεράσματα: Ο τύπος Β LA είναι πολύ σπάνιος στους αιματολογικούς καρκίνους. Συνδέεται με υψηλό φορτίο κακοήθειας καθώς και με κακή πρόγνωση. Η περίπτωση αποκαλύπτει ένα παράδειγμα γαλακτικής οξέωσης λόγω υποτροπιάζοντος MCL και τονίζει ότι η άμεση έναρξη του κατάλληλου χημειοθεραπευτικού σχήματος μπορεί να οδηγήσει σε υποχώρηση της γαλακτικής οξέωσης σε ορισμένους ασθενείς.

2

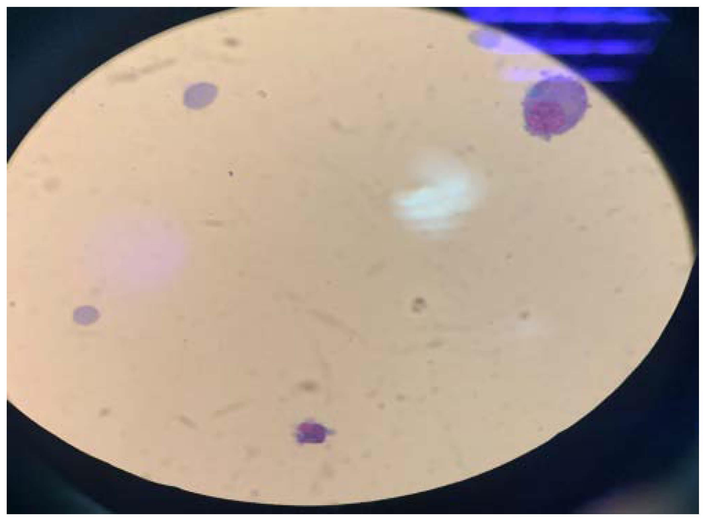
ΣΠΑΝΙΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥ ΜΥΕΛΩΜΑΤΟΣ (ΠΜ) ΣΤΟ ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Λουτσίδη Ν-Ε., Ελ Γκότμι Ν., Αραπίδου Ζ., Κοσμάς Π., Παγώνη Μ. , Μπουζάνη Μ., Καρμίρης Θ., Δελήμπαση Σ.

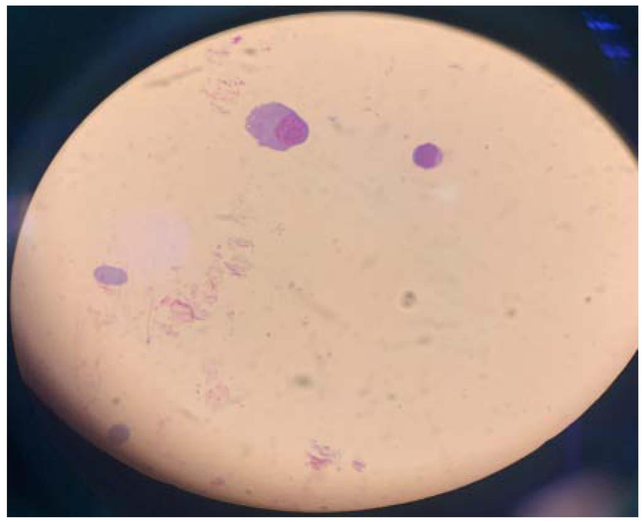
Αιματολογική Κλινική και Λεμφωμάτων-Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός»

Σκοπός της μελέτης:Η προσβολή του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ)σε ασθενείς με ΠΜ είναι εξαιρετικά σπάνια και σχετίζεται με πολύ κακή πρόγνωση. Έως και 5% των ασθενών με ΠΜ, εμφανίζουν εξωμυελική νόσο,που προκύπτει από επινέμεση των γειτονικών ιστών του οστικού φλοιού ή με αιματογενή διασπορά. Το ΠΜ με συμμετοχή του ΚΝΣ αποτελεί σπάνια μορφή εξωμυελικής νόσου (EMD). Χαρακτηριστικό της είναι η ανεύρεση διήθησηςαπό πλασματοκύτταρα στο ΚΝΣ, τις μήνιγγες ή το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ΕΝΥ).Η διάγνωση της προσβολής του ΚΝΣ αποτελεί πρόκληση και είναι δύσκολη, καθώς εκδηλώνεται με νευρολογικά συμπτώματα, που μπορεί να ερμηνευθούν ως τυπικές εκδηλώσεις του μυελώματος ή παρενέργειες της θεραπείας.Παρουσιάζουμε την περίπτωση Καυκάσιου άνδρα ασθενούς, 60 ετών, με διεγνωσθέν ΠΜ το 2017 και δεύτερη υποτροπή της νόσου στο ΚΝΣ.

Υλικό και μέθοδος:Άνδρας 60 ετών, με ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό, διαγνώσθηκε τον 10/2017 με ΠΜ, σταδίου Ι κατά ISS. Αντιμετωπίσθηκε με το σχήμαVCD(Velcade, Cyclophosphamide, Dexamethasone) και πέτυχε πλήρη αιματολογική ύφεση. Υποτροπίασε 1 χρόνο αργότερα με πλασματοκυττώματα στη ΘΜΣΣ (EMD).Αρνήθηκε να υποβληθεί σε Αυτόλογη Μεταμόσχεση Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων και έλαβε17 κύκλους KRD(Carfilzomib, Revlimid, Dexamethasone).Ο ασθενής μπήκε σε ύφεση,με υποχώρηση των πλασματοκυττωμάτων, τέθηκε σε θεραπεία συντήρησης με λεναλιδομίδη (Revlimid) από τον 7/2020 και τακτική παρακολούθηση στο Εξωτερικό Ιατρείο.Τον Οκτώβριο του 2020 παρουσίασε αιμωδίες αριστερού άνω και κάτω άκρου, αστάθεια βάδισης και ουροκυστικές διαταραχές.Ο απεικονιστικός έλεγχος με αξονική εγκεφάλου ήταν φυσιολογικός.Η MRI ΟΜΣΣ ανέδειξε οζόμορφες παχύνσεις των ινών της ιππουρίδας. Στην διαφορική διάγνωση, εκτός των άλλων, υπήρχε και η λεπτομηνιγγική διήθηση από ΠΜ.Ο εργαστηριακός έλεγχος με γενική αίματος και βιοχημικό ήταν φυσιολογικός.Αξίζει να σημειωθούν η απουσία μονοκλωνικής παραπρωτεϊνης από την ανοσοκαθήλωση πρωτεϊνών ορού καθώς και η απουσία διήθησης του μυελού από πλασματοκύτταρα.Πραγματοποιήθηκε οσφυονωτιαία παρακέντηση (ΟΝΠ). Η μελέτη του ΕΝΥ με κυτταρομετρία ροής δεν ανίχνευσε πλασματοκύτταρα, ανευρέθηκαν ωστόσο μετά από τη μικροσκόπηση κυτταροφυγοκεντρημάτων ΕΝΥ (Εικόνα 1,2).



Εικόνα 1



Εικόνα 2

Αποτελέσματα:Ο ασθενής αντιμετωπίσθηκε με συνδυασμό ενδορραχιαίων εγχύσεων χημειοθεραπείας (μεθοτρεξάτη, αρασυτίνη, δεξαμεθαζόνη),2 φορές εβδομαδιαίως έως μη ανίχνευσης πλασματοκυττάρων και συστηματικής χορήγησης Daratumumab ανά 15 ημέρες.Παρουσίασε θεαματική βελτίωση των συμπτωμάτων,με πλήρη ύφεση της νευρολογικής σημειολογίας.

Συμπεράσματα: Η υποτροπή του ΠΜ στο ΚΝΣ, αποτελεί μεγάλη πρόκληση για τον κλινικό ιατρό. Η βέλτιστη θεραπευτική αντιμετώπισητου ΚΝΣ-ΠΜ δεν είναι γνωστή.Η τρέχουσα προσέγγιση περιλαμβάνει τη χορήγηση συστηματικής θεραπείας, ενδορραχιαίων εγχύσεων,ακτινοθεραπείας,συχνά σε συνδυασμό,πρακτική που ακολουθείται για την αντιμετώπιση της προσβολής του ΚΝΣ στα λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα.Οι κλινικές εκδηλώσεις παρουσιάζουν ποικιλία και ετερογένεια, μοιάζουν με άλλες κοινές νευρολογικές παθήσεις ή παρενέργειες σχετιζόμενες με τη χημειοθεραπεία, καθιστώντας τη διαφορική διάγνωση δύσκολη.Η gold-standard μέθοδος για την ανίχνευση του ΚΝΣ-ΠΜ είναι η MRI, αν και η ευαισθησία της είναι χαμηλότερη για τις αιματολογικές κακοήθειες (20-37%) συγκριτικά με τους συμπαγείς όγκους (85%).Απαιτείται αξιολόγηση του ΕΝΥ με μικροσκόπηση,κυτταρομετρία ροής,προσδιορισμό μονοκλωνικής πρωτεϊνης και ελαφρών αλυσίδων,ταυτόχρονα με ιστοπαθολογική επιβεβαίωση,όποτε αυτό είναι δυνατό.Ακόμη και στην εποχή των νέων θεραπειών,η πρόγνωση του ΚΝΣ-ΠΜ παραμένει δυσμενής,υπογραμμίζοντας την ανάγκη για μελέτη της διείσδυσης στο ΚΝΣ των υπαρχόντων φαρμάκων, αλλά και την ανάπτυξη νέων με επαρκή διείσδυση στο ΚΝΣ.Η καλύτερη κατανόηση της βιολογίας του νοσήματος θα μπορούσε να βοηθήσει στην αναγνώριση high risk ασθενών που μπορεί να ωφεληθούν από τη χορήγηση θεραπείας προφύλαξης.

3

BCR-ABL RT-qPCR

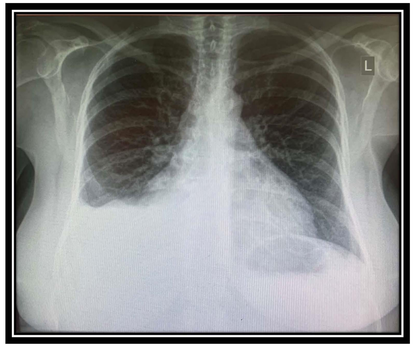
Όταν, εκτός από την αποτελεσματικότητα η τοξικότητα καθοδηγεί τις θεραπευτικές επιλογές…

Νατάσα-Ελένη Λουτσίδη, Ιωάννης Τσώνης, Μαρία Γαροφαλάκη, Ειρήνη Τζιότζιου, Χαρά Γιατρά, Ισμήνη Δαρμάνη, Αικατερίνη Σουραβλά, Νικόλαος Χαρχαλάκης, Θεμιστοκλής Καρμίρης, Μαρία Παγώνη

Αιματολογική-Λεμφωμάτων Κλινική και Μονάδα ΜΜΟ, ΓΝΑ «ο Ευγγελισμός»
Εργαστήριο Μοριακής Βιολογίας, Αιματολογικής Κλινικής, ΓΝΑ «ο Ευγγελισμός»

Εισαγωγή - Σκοπός: Η εισαγωγή των αναστολέων τυροσινικής κινάσης (TKIs) στην αντιμετώπιση της Χρόνιας Μυελογενούς Λευχαιμίας (ΧΜΛ), άλλαξε δραματικά την έκβαση των ασθενών. Η πλειοψηφία των ασθενών έχει φυσιολογικό προσδόκιμο επιβίωσης και οι αιτίες θανάτου σχετίζονται με άλλα νοσήματα ή το γήρας, παρά με τη λευχαιμία.

Σήμερα, υπάρχουν 4 εγκεκριμένοι TKIs για τη θεραπεία πρώτης γραμμής. Για τη θεραπευτική απόφαση λαμβάνονται υπόψη το προφίλ της νόσου και οι συννονοσηρότητες του ασθενούς, καθώς και η αποτελεσματικότητα και οι τοξικότητες του φαρμάκου. Παρουσιάζεται η περίπτωση ασθενούς με ΧΜΛ, η οποία εμφάνισε ασυνήθως σοβαρές τοξικότητες σε όλους τους TKIs, που έλαβε διαδοχικά, ενώ πέτυχε σταθερή βαθιά μοριακή ανταπόκριση.



Παρουσίαση Περίπτωσης
Γυναίκα 52 ετών, με ΧΜΛ (διάγνωση: 2012)
Α/Α: ΑΥ
-Sokal score: χαμηλού κινδύνου
-Hasford: ενδιαμέσου κινδύνου
-EUTOS: χαμηλού κινδύνου

Θεραπεία: *1) Imatinib (IM) 400 mg/ημέρα:* Πέντε ημέρες αργότερα παρουσίασε πυρετό (>38ºC) με ρίγος και μυαλγίες. Έγινε ενδελεχής έλεγχος, οποίος απέβη αρνητικός. Ο πυρετός υποχώρησε μετά τη διακοπή του IM.Μια εβδομάδα αργότερα επαναχορηγήθηκε το IM. Επτά ημέρες αργότερα, η ασθενής εμφάνισε πυρετό με ρίγος, που δεν υποχωρούσε με τη λήψη παρακεταμόλης. Έγινε έλεγχος, ο οποίος και πάλι ήταν αρνητικός, ενώ η ασθενής απυρέτησε με τη διακοπή του IM.

2) Στη συνέχεια έλαβε *dasatinib 100 mg/ημέρα*: Επετεύχθη MR4.0. Όμως, μετά από 18 μήνες, παρουσίασε εξιδρωματική πλευριτική συλλογή δεξιά, ως σοβαρή επιπλοκή του dasatanib. Αντιμετωπίστηκε με διουρητικά, κορτικοστεροειδή και αναστολή της θεραπείας και επανέναρξη σε μικρότερη δόση. Λόγω επανεμφάνισης πλευριτικών συλλογών απαιτήθηκε οριστική διακοπή του φαρμάκου και χορήγηση…

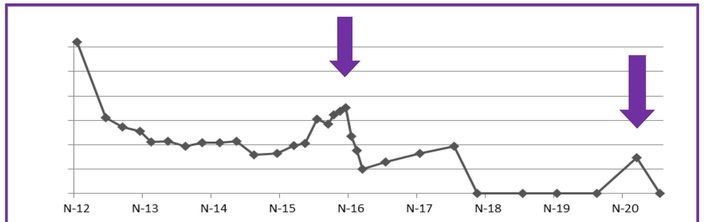
3) Nilotinib 600 mg/ημέρα: Εμφάνισε οξεία παγκρεατίτιδα, που οδήγησε σε διακοπή του φαρμάκου.

4) Κατόπιν των ανωτέρω προβλημάτων στην ασθενή χορηγήθηκε *bosutinib 500 mg/ημέρα.* Η ασθενής παρέμενε σε MR4.0. Ένα χρόνο μετά τέθηκε η διάγνωση πνευμονικής υπέρτασης και απαιτήθηκε η μόνιμη διακοπή του bosutinib.

Δεν υπήρχε άλλη διαθέσιμη θεραπευτική επιλογή
Η *ασθενής δε διέθετε ιστοσυμβατό συμβατό δότη*
Δεδομένης της βαθειάς μοριακής
ανταπόκρισης για 4 έτη απεφασίσθη διακοπή θεραπείας με στενή παρακολούθηση
Παρέμεινε 10 μήνες χωρίς θεραπεία… και…

Απώλεια MMR

BCR/ABL RT-qPCR



Έκβαση:
ΚΑΙ ΤΩΡΑ??
Επανέναρξη **Imatinib** με σταδιακή αύξηση δόσης**.**
Η ασθενής δεν εμφάνισε επιπλοκές. ΕΠΕΤΕΥΧΘΗ MR4!!

Οκτώ έτη μετά τη διάγνωση παραμένει σε MR4.0, υπό IM, χωρίς προβλήματα

Σχόλια-Συμπεράσματα: Η ΧΜΛ είναι ένα νόσημα για το οποίο υπάρχουν πολλές θεραπευτικές επιλογές και πλέον η δυνατότητα διακοπής της θεραπείας για σημαντικό ποσοστό των ασθενών. Παρότι οι TKIs γενικά έχουν καλό προφίλ ασφάλειας, χρειάζεται στενή παρακολούθηση των ασθενών, έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η δυσανεξία, αν και σε μικρό ποσοστό ασθενών, επιβάλλει αναστολή ή διακοπή της θεραπείας που μπορεί να έχει δυσμενείς συνέπειες στο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Στις περιπτώσεις αυτές ο θεραπευτικός σχεδιασμός καθίσταται περίπλοκος και απαιτείται λεπτομερής αξιολόγηση όλων των δεδομένων, προσεκτικοί χειρισμοί και συνεργασία με τον ασθενή.

4

ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΟΥ ΤΙΤΛΟΥ ΤΩΝ IgG ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ SARS-CoV-2 ΣΕ ΟΡΙΖΟΝΤΑ ΕΞΑΜΗΝΟΥ

Χ. Γιατρά[1], Μ. Δέτσικα[2], Α. Μεντής[3], E. Jahaj[2], Σ. Σαριδάκης[4], Σ. Λαμπροπούλου[5], Τ. Μπραγκατούνι[5], Β. Παππά[6], Ε. Τέρπος[5], G. Pavlakis[7], Μ-Α. Δημόπουλος[5], Α. Κοτανίδου[2], Μ. Παγώνη[1]

[1]Αιματολογική – Λεμφωμάτων Κλινική / ΜΜΜΟ, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός» , [2] Α Κλινική Εντατικής Θεραπείας, ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός» , [3] Ινστιτούτο Παστέρ, [4] Σταθμός Αιμοδοσίας ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», [5] Θεραπευτική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Αλεξάνδρα», [6]Αιματολογική Μονάδα Β΄ΠΠΚ, ΕΚΠΑ, ΠΓΝ «Αττικόν», [7] Human Retrovirus Section, Vaccine Branch, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, Frederick, Maryland, USA

ΣΚΟΠΟΣ

- Η λοίμωξη COVID-19 (Coronavirus Disease - 2019) έχει αναδειχθεί σε μείζονα υγειονομική και κοινωνικοοικονομική κρίση
- Η επίτευξη ανοσίας σε μεγάλο μέρος του πληθυσμού (παθητική ή ενεργητική) έχει κατά κόρον συζητηθεί ως ένας τρόπος εξόδου από την πανδημία
- Η διάρκεια και η ικανότητα της ενεργητικής ανοσίας να αποτρέπει μελλοντική επαναλοίμωξη είναι ακόμη πεδία αμφιλεγόμενα

ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	(N=40)
ΦΥΛΟ	
❑ άνδρες	18
❑ γυναίκες	22
ΗΛΙΚΙΑ, έτη	
❑ διάμεση	48,5
❑ εύρος	20-69
ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΝΟΣΗΣΗΣ	
❑ ασυμπτωματικός φορέας	4
❑ ήπια νόσος (παραμονή στο σπίτι)	30
❑ σοβαρή νόσος (νοσηλεία χωρίς διασωλήνωση)	6

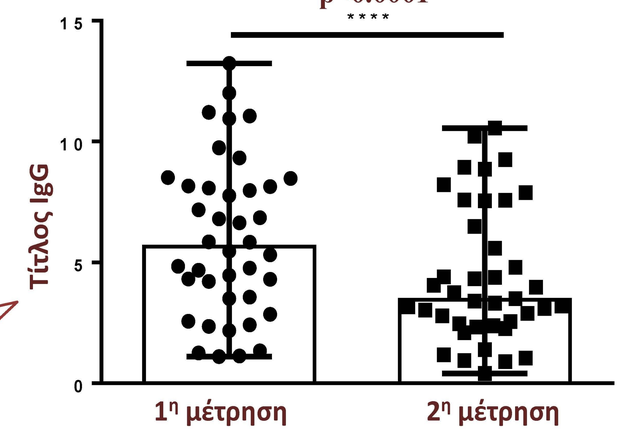
ΜΕΘΟΔΟΣ

❑ συλλογή δειγμάτων αίματος στο χρόνο 0 και μετά από 6 μήνες

❑ μέτρηση επιπέδων αντισωμάτων IgG με μέθοδο ELISA (Euroimmun MLAG, Lubeck, Germany)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	
Διάμεσος χρόνος μέτρησης από τη νόσηση ή τη θετικοποίηση της PCR, ημέρες	
❑ 1η μέτρηση	68
❑ 2η μέτρηση	196
Τιμή IgG αντισωμάτων, διάμεση (εύρος)	
❑ 1η μέτρηση	5,65 (1,10-13,23)
❑ 2η μέτρηση	3,45 (0,40-10,56)

- Τα επίπεδα των αντισωμάτων IgG **μειώθηκαν** στη δεύτερη μέτρηση (**p<0,0001**)
- Στην πλειονότητα των ασθενών όμως **παρέμειναν ανιχνεύσιμα**
- Μόνο τέσσερις ασθενείς (10%) εμφάνισαν μη ανιχνεύσιμα επίπεδα IgG



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

- Στον πληθυσμό μας, τα επίπεδα των IgG αντισωμάτων παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μείωση, αλλά παραμέμειναν ανιχνεύσιμα στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών, μετά από περίπου έξι μήνες
- Το κατά πόσο αυτό ισχύει και για τα εξουδετερωτικά αντισώματα, δεν είναι ακόμη γνωστό
- Παραμένει ακόμη υπό διερεύνηση το εάν τα αντισώματα αυτά παρέχουν αναμνηστική ανοσία σε περίπτωση επαναμόλυνσης
- Τα αποτελέσματα είναι προκαταρκτικά και απαιτείται μεγαλύτερος αριθμός ασθενών και πιθανώς και παρέλευση μεγαλύτερου χρονικού διαστήματος παρακολούθησης για την εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Terpos E, et al. Loss of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Mild Covid-19. N Engl J Med. 2020 Oct 22;383(17):1695. doi: 10.1056/NEJMc2027051.
- Ibarrondo FJ, et al. Rapid decay of anti–SARS-CoV-2 antibodies in persons with mild Covid-19. N Engl J Med 2020;383:1085-7.
- Wang Y, et al. Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity. J Clin Invest 2020 August 31
- Okba NMA, Müller MA, Li W, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibody responses in coronavirus disease patients. Emerg Infect Dis 2020;26:1478-88
- Wang Y, et al. Long-term coexistence of SARS-CoV-2 with antibody response in COVID-19 patients. J Med Virol. 2020 Sep;92(9):1684-1689.doi: 10.1002/jmv.25946
- Rodda L, et al. Functional SARS-CoV-2-Specific Immune Memory Persists after Mild COVID-19. Cell. 2021 Jan 7;184(1):169-183.e17.doi: 10.1016/j.cell.2020.11.029

5

ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑ ΑΠΟ ΥΠΕΡΑΜΜΩΝΙΑΙΜΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΟ ΜΥΕΛΩΜΑ

Ρουμελιώτη Α., Δημητράκη Ε.Κ., Λουτσίδη. Ν-Ε., Ελ Γκότμι Ν., Μπουζάνη Μ., Δελλατόλα Μ., Μαρκάκη Β., Σιέμπος Η., Καρμίρης Θ., Δελήμπαση Σ.

Αιματολογική Κλινική και Λεμφωμάτων-Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των οστών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών << Ο Ευαγγελισμός>>

Σκοπός μελέτης : Το πολλαπλό μυέλωμα (ΠΜ) είναι μια πλασματοκυτταρική κακοήθεια και συνήθως παρουσιάζεται με λυτικές οστικές βλάβες, υπερασβεστιαιμία, αναιμία, νεφρική ανεπάρκεια και σπάνια εξωμυελικές εκδηλώσεις. Χαρακτηρίζεται από διήθηση μυελού των οστών από πλασματοκύτταρα και συσσώρευση μονοκλωνικής πρωτεΐνης στον ορό και στα ούρα. Επιπλοκές του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) εμφανίζονται στο 1% όλων των ασθενών με ΠΜ. Εικόνα εγκεφαλοπάθειας σε ασθενή με ΠΜ οφείλεται σε πλασματοκυτταρική διήθηση του κεντρικού νευρικού, δευτερογενώς σε υπερασβεστιαιμία, υπεργλοιότητα ή ουραιμία. Η υπεραμμωνιαιμία είναι μια σπάνια αναφερόμενη αιτία εγκεφαλοπάθειας σε ασθενείς με ΠΜ. Η υπεραμμωνιαιμία βρίσκεται συνήθως σε χρόνιες ηπατικές ασθένειες, όπως η ηπατίτιδα Β, η έκθεση σε ηπατοτοξίνες, η κίρρωση με πυλαιο-συστηματική παράκαμψη και η οξεία φλεγμονώδη ηπατική ανεπάρκεια. Επιπλέον, η υπεραμμωνιαιμία που προκαλείται από φάρμακα μπορεί να εμφανιστεί με υπερδοσολογία βαλπροϊκού οξέος και οφείλεται σε ανεπάρκεια καρνιτίνης. Η σοβαρή αφυδάτωση και η βακτηριακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου μπορούν επίσης να οδηγήσουν σε επίκτητη υπεραμμωνιαιμία.
Έχει επίσης περιγραφεί σε αιματολογικές κακοήθειες όπως οξεία λευχαιμία και μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών. Αναφέρουμε μια σπάνια περίπτωση εγκεφαλοπάθειας από υπεραμμωνιαιμία σε έναν 72χρονο άνδρα ελληνικής καταγωγής με ανθεκτικό/ υποτροπιάζον IgG κ ΠΜ.

Υλικό και μέθοδος : Έλληνας άνδρας 72 ετών με ανθεκτικό/υποτροπιάζον IgG κ ΠΜ και performance status κατά ECOG 0-1, παρουσιάζει επεισόδιο σύγχυσης με εμπύρετο και κολπική μαρμαρυγή με ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση και νοσηλεύεται σε επείγουσα βάση μία εβδομάδα μετά την έναρξη τρίτης γραμμής θεραπείας με Daratumumab. Κατά την άφιξη στο νοσοκομείο τα ζωτικά σημεία του ήταν τα εξής: αρτηριακή πίεση 170/100 mm Hg, καρδιακός ρυθμός 100 / min, θερμοκρασία 37 C και κορεσμός οξυγόνου 96%. Προεξάρχον σύμπτωμα ήταν η νευρολογική σημειολογία με σοβαρή διαταραχή της συνείδησης, αποπροσανατολισμό, σύγχυση και διαταραχή στην εκτέλεση εντολών. Δυσκαμψία στον αυχένα ή σημάδια μηνιγγισμού δεν υπήρχαν. Οι εργαστηριακές εξετάσεις ανέδειξαν αναιμία, θρομβοπενία, χαμηλό επίπεδο ασβεστίου, φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία. Η μέτρηση της ανοσοσφαιρίνης έδειξε αύξηση της IgG (60% κύτταρα πλάσματος στο μυελό των οστών, IgG 5120 mg/dl, αναλογία κ / λ 46,1). Η μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου και η οσφυονωτιαία παρακέντηση δεν ήταν παθογνωμονικά (δεν υπήρχε διήθηση από τη νόσο, δεν υπήρχε εικόνα αιμορραγίας ή ισχαιμίας). Έγινε έναρξη ενυδάτωσης και εμπειρικής αντιμικροβιακής θεραπείας με Meropenem, Vancomycin και Acyclovir. Οι καλλιέργειες αίματος παρέμειναν στείρες, CMV- PCR και του EBV-PCR ήταν αρνητικά. Ωστόσο ο ασθενής παρουσίαζε ραγδαία επιδείνωση με κλίμακα Γλασκώβης 5/15 και χρειάστηκε να διασωληνωθεί.
Σε περαιτέρω διερεύνηση όπου εστιάσαμε σε μεταβολικά αίτια για διερεύνηση της εγκεφαλοπάθειας, στάλθηκαν επίπεδα αμμωνίας, όπου ανευρέθηκαν εξαιρετικά αυξημένα (127 umol/L). Έτσι η εικόνα εγκεφαλοπάθειας αποδόθηκε στην υπεραμμωνιαιμία που προκλήθηκε από εξελισσόμενη νόσο παρόλο την έναρξη θεραπείας με daratumumab.
Παρά τη κλασσική θεραπεία της υπεραμμωνιαιμίας με λακτουλόζη και ριφαξιμίνη, ο ασθενής , που πλέον ήταν διασωληνωμένος δεν αφυπνιζόταν και το επίπεδο αμμωνίας παρέμεινε πολύ υψηλό (103 umol/L). Υποβλήθηκε σε τέταρτης γραμμής θεραπεία με carfilzomib 56 mg / m2, ημέρα D1,8,15 και dexamethason. Το επιπέδου της αμμωνίας μειώθηκε σημαντικά (23,2 umol/L). Παράλληλα ανταποκρίθηκε το νόσημα καθώς μειώθηκε η τιμή της IgG (1980 mg/dl). Μετά τη δεύτερη δόση carfilzomib (D8), ο ασθενής αποσωληνώθηκε.

Συμπέρασμα : Η υπεραμμωνιαίμια στο ΠΜ είναι μια σπάνια μεταβολική διαταραχή. Μετά από ανασκόπηση στη βιβλιογραφία υπάρχουν λίγες περιπτώσεις ασθενών με ΠΜ που αναζητήθηκαν τα επίπεδα αμμωνίας σε μια ανεξήγητη εγκεφαλοπάθεια και τελικά βρέθηκαν αυξημένα. Έγιναν προσπάθειες να εξηγηθεί αυτό το φαινόμενο και σε μελέτη μετά από καλλιέργεια πλάσματος ασθενών με αυτή την εκδήλωση του ΠΜ συμπεραίνουμε ότι μετά από άγνωστο μεταβολισμό αμινοξέων σε συγκεκριμένα μυελωματικά κύτταρα (για παράδειγμα KHM-4), προκύπτει η αύξηση των επιπέδων της αμμωνίας. Τελικά μόνο η χημειοθεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου θα μείωση τα επίπεδα αμμωνίας στο αίμα.

6

Πρωτοπαθές Λέμφωμα του Μαστού, η Εμπειρία ενός Κέντρου

Βασιλική Μπαμπαλή[1], Μαρία Μπουζάνη[1], Δήμητρα Οικονομοπούλου[1], Χαρά Γιατρά[1], Γεώργιος Κανέλλης[2], Δήμητρα Ροντογιάννη[3], Θεμιστοκλής Καρμίρης[1] και Μαρία Μπακίρη[1]

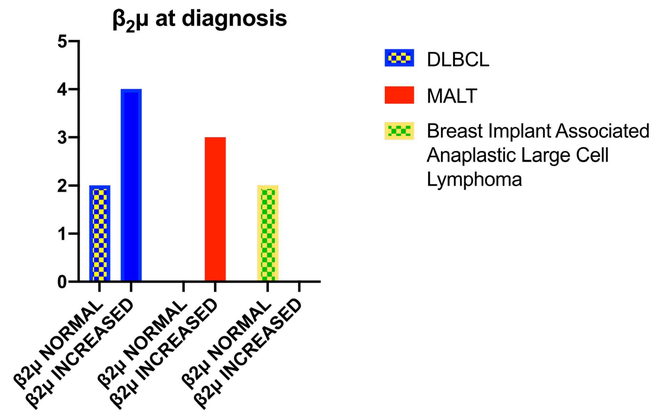
(1) Αιματολογική Κλινική και Λεμφωμάτων – Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, ΓΝΑ «ο Ευαγγελισμός», (2) Αιμοπαθολογοανατομικό Εργαστήριο, ΓΝΑ «ο Ευαγγελισμός», (3) Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, ΓΝΑ, «ο Ευαγγελισμός»

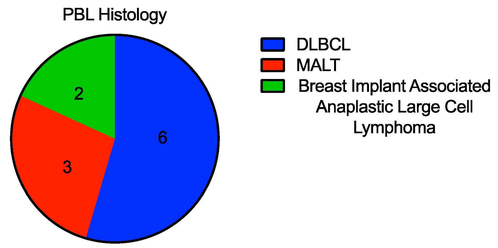
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

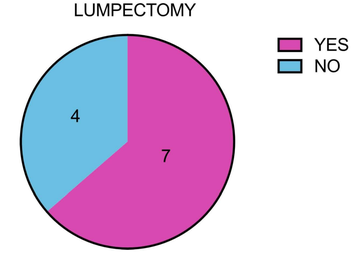
Το Πρωτοπαθές Λέμφωμα του Μαστού είναι ένας τύπος εξωλεμφαδενικού λεμφώματος που προσβάλλει κυρίως τις γυναίκες και διηθεί το μαστό με ή χωρίς τους σύστοιχους λεμφαδένες. Πρόκειται για ένα σπάνιο νόσημα που αντιπροσωπεύει λιγότερο από το 2% των εξωλεμφαδενικών λεμφωμάτων και θεωρείται υψηλού κινδύνου για υποτροπή στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ). Λόγω της σπανιότητας και της ετερογένειας των ιστοπαθολογικών του εκδηλώσεων δεν υπάρχουν συγκεκριμένες συστάσεις για τη θεραπεία του. Συγκεντρώσαμε δεδομένα από 11 διαδοχικούς ασθενείς που διαγνώστηκαν στο τμήμα μας με Πρωτοπαθές Λέμφωμα του Μαστού από ΄το 2009 ως το 2020 και παρουσιάζουμε εδώ την εμπειρία του κέντρου μας αναφορικά με τη διάγνωση, τη θεραπεία και την έκβαση αυτού του σπάνιου εξωλεμφαδενικού λεμφώματος.

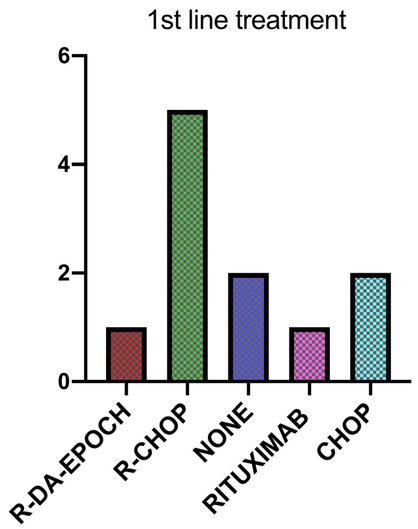
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

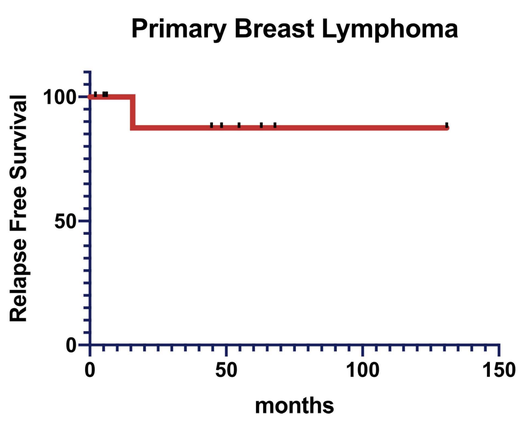
Όλοι οι ασθενείς ήταν γυναίκες με διάμεση ηλικία τα 58 έτη (εύρος 31-78) και χαμηλό σκορ International Prognostic Index (IPI). Σε όλες τις περιπτώσεις το Πρωτοπαθές Λέμφωμα του Μαστού ήταν μονόπλευρο με παρόμοια κατανομή στις δύο πλευρές. Σε δύο ασθενείς υπήρχε συμμετοχή ενός τοπικού λεμφαδένα (Στάδιο IIE κατά Ann Arbor). Καμία ασθενής δεν παρουσιάστηκε με Β συμπτωματολογία στη διάγνωση. Στο 63% των περιπτώσεων η γαλακτική δεϋδρογενάση (LDH) ήταν φυσιολογική. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζε το γεγονός ότι η β2-μικροσφαιρίνη (β2μ) ήταν αυξημένη σε 7 από τις 11 ασθενείς. Οκτώ ασθενείς είχαν επιθετικό Μη-Hodgkin Λέμφωμα. Απ’ αυτές οι 6 είχαν Διάχυτο Λέμφωμα από Μεγάλα Β Κύτταρα (DLBCL) και 2 είχαν Σχετιζόμενο με Εμφυτεύματα Αναπλαστικό Λέμφωμα από Μεγάλα Κύτταρα. Οι υπόλοιπες 3 ασθενείς είχαν χαμηλής κακοηθείας μη –Hodgkin λέμφωμα της οριακής ζώνης (MALT). Όλες οι ασθενείς με επιθετικό λέμφωμα υπεβλήθησαν σε οσφυονωτιαία παρακέντηση για αξιολόγηση της συμμετοχής του ΚΝΣ και ήταν όλες αρνητικές για διήθηση του ΚΝΣ. Δύο ασθενείς υπέστησαν αφαίρεση ενθέματος και αντικατάστασή του και 6 άλλες ογκεκτομή. Όλες οι ασθενείς με επιθετικά λεμφώματα έλαβαν χημειοθεραπευτικά σχήματα βασισμένα στο CHOP και rituximab για τα DLBCL. Δύο ασθενείς με χαμηλής κακοηθείας λέμφωμα ετέθησαν σε παρακολούθηση μετά την ογκεκτομή χωρίς περαιτέρω θεραπεία και μία ασθενής με MALT έλαβε 4 κύκλους Rituximab χωρίς να κάνει χειρουργείο. Όλες οι ασθενείς με επιθετικό λέμφωμα έλαβαν θεραπεία για προφύλαξη ΚΝΣ. Καμία δεν υπεβλήθη σε ακτινοθεραπεία. Όλες οι ασθενείς πετυχαν πλήρη ύφεση. Μία μόνο ασθενής με MALT που είχε αντιμετωπιστεί μόνο με χειρουργείο υποτροπίασε 15 μήνες αργότερα και πέτυχε δεύτερη πλήρη ύφεση μετά από έφοδο 4 κύκλων Rituximab και συντήρηση με Rituximab για 2 έτη. Μετά από διάμεση παρακολούθηση 54.7 μηνών (εύρος 2 - 131), όλοι οι ασθενείς είναι εν ζωή. Η διάμεση επιβίωση ελεύθερη νόσου (disease-free survival (DFS)) για το ίδιο διάστημα παρακολούθησης είναι 48.3 μήνες (εύρος 2 - 131).











ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το Πρωτοπαθές Λέμφωμα του Μαστού εφόσον υποβληθεί σε συνδυασμένη θεραπεία (χειρουργείο και ανοσοχημειοθεραπεία) παρουσιάζει πολύ καλή έκβαση. Η β2-μικροσφαιρίνη θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης της δραστηριότητας της νόσου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Franco Pérez F, Lavernia J, Aguiar-Bujanda D, et al. Primary Breast Lymphoma: Analysis of 55 Cases of the Spanish Lymphoma Oncology Group. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. 2017;17(3):186–191.

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ
mbouzani@evaggelismos-hosp.gr
vbampali@outlook.com

7

Απαιτείται υψηλός δείκτης υποψίας για την ορθή εκτίμηση του χιμαιρισμού μετά Αλλογενή Μεταμόσχευση Αιμοποιητικών Κυττάρων, λόγω απώλειας ετεροζυγωτίας και μικροδορυφορικής αστάθειας.

Ειρήνη Γρίσπου, Ειρήνη Τζιότζιου, Ευαγγελία Νικολού, Σταύρος Γιγάντες, Ιωάννης Μπαλταδάκης, Δημήτρης Καρακάσης, Μαρία Γαροφαλάκη, Θεμιστοκλής Καρμίρης

Εργαστήριο Μοριακής Βιολογίας, Αιματολογική –Λεμφωμάτων Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, ΓΝΑ ¨ο Ευαγγελισμός¨

Εισαγωγή

Η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (αλλο-ΜΑΚ) δημιουργεί δυναμική χιμαιρική κατάσταση στον λήπτη. Η εκτίμηση του ποσοστού της χίμαιρας επιτυγχάνεται με τη μελέτη των έντονα πολυμορφικών περιοχών (Short Tandem Repeats, STRs). Παράγοντες όπως η μικροδορυφορική αστάθεια (Microsatellite Instability, MSI) και η απώλεια ετεροζυγωτίας (Loss of Hererozygosity, LOH) δυσχεραίνουν την έκβαση της μεθόδου.

Σκοπός

Σκοπός της εργασίας είναι η αντιπροσωπευτική παρουσίαση περιπτώσεων μελέτης χιμαιρισμού, στις οποίες παρατηρήθηκαν μεταβολές στο προφίλ των STRs που μελετήθηκαν, δυσχεραίνοντας τον υπολογισμό του.

Μέθοδοι

Χρησιμοποιείται μέθοδος ενίσχυσης με PCR περιοχών STRs με εκκινητές για 11 αυτοσωμικές θέσεις (SE33, vWA, THO1, D11S554, F13A1, D12S391, D9S1118, FES, D7S1517, D17S1290, MYCL1), καθώς και για το γονίδιο της Αμελογενίνης για το διαχωρισμό του φύλου. Τα προϊόντα της PCR αναλύονται με τριχοειδική ηλεκτροφόριση στο ABI3130. Το ποσοστό του χιμαιρισμού υπολογίζεται με τον καθορισμό της επί τις εκατό συμμετοχής του αλληλομόρφου του λήπτη στο ολικό εμβαδόν της κατανομής του φθορισμού του αλληλομόρφου του δότη που διαφέρει από αυτό του λήπτη.

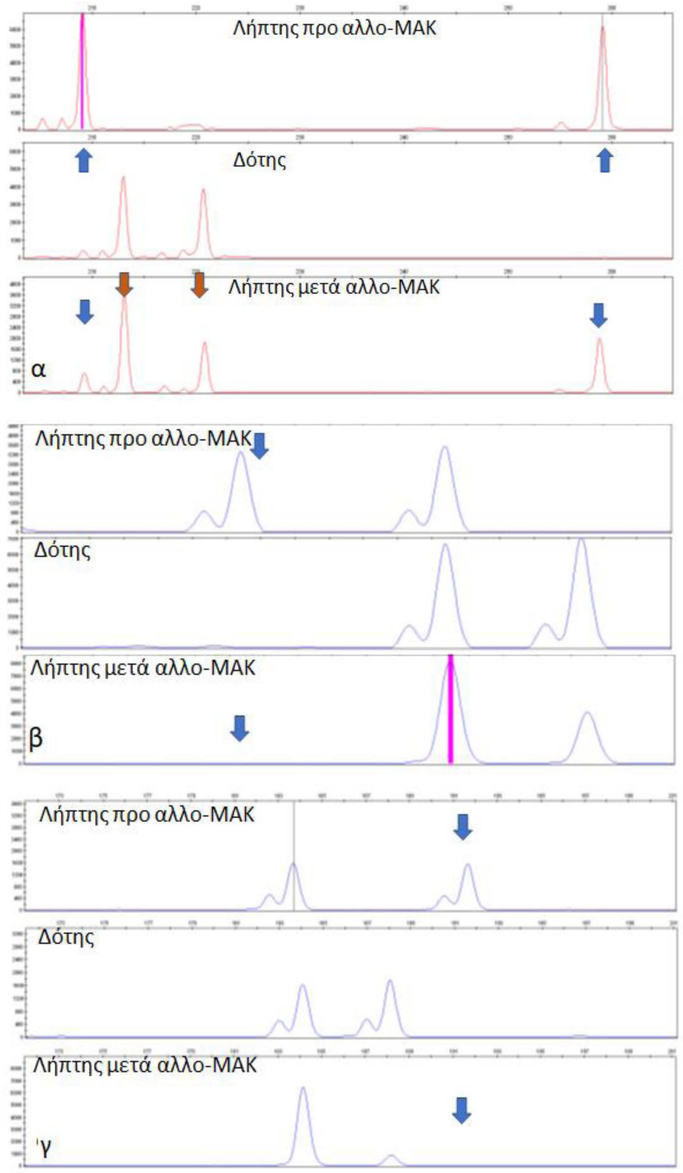
Αποτελέσματα

Περίπτωση 1.

Ασθενής 57 ετών με Β-ΧΛΛ μεταμοσχεύθηκε από ιστοσυμβατό αδελφό το 2016. Οι θέσεις F13A1, THO1 και D11S554 χρησιμοποιήθηκαν στην παρακολούθηση του χιμαιρισμού. Το 2020 διαγνώστηκε με σύνδρομο Richter. Σε δείγμα μυελού στην D11S554 παρατηρήθηκε μείωση στο ύψος της κορυφής 209bp του λήπτη σε σχέση με την 259bp και αύξηση της 213bp σε σχέση με την 221bp του δότη, πιθανά λόγω MSI, κατά την οποία σε νεοπλασματικούς κλώνους προστίθεται ή αφαιρείται μια επανάληψη-κορμού. Εδώ προστέθηκε μία επανάληψη(4bp) στο αλλήλιο 209bp του λήπτη και ταυτίστηκε με το αλλήλιο 213bp του δότη. (εικ.α) Στον υπολογισμό χρησιμοποιήθηκαν τα αλλήλια που δεν επηρεάστηκαν.

Περίπτωση 2.

Ασθενείς 62 και 54 ετών με ΟΜΛ και ΜΔΣ αντίστοιχα, υποβλήθηκαν σε απλοταυτόσημη μεταμόσχευση το 2017. Τον Ιούλιο και Αύγουστο του 2019 αντίστοιχα υποτροπίασαν, στον έλεγχο του χιμαιρισμού παρατηρήθηκε ασυμφωνία μεταξύ των τριών τόπων που ελέγχονταν. Συγκεκριμένα με τον F13A1 το ποσοστό του δότη υπολογίζονταν και στους δύο, πολύ υψηλότερο απ’ ότι με τους άλλους. Παρατηρήθηκε ότι ένα αλλήλιο του λήπτη είχε χαθεί (177bp και 192bp αντίστοιχα) και αυτό αποδίδεται σε LOH.(εικ. β, γ) Αξίζει να αναφερθεί ότι ο F13A1 εδράζεται στο χρωμόσωμα 6 δίπλα στα γονίδια του MHC. Στην 1η περίπτωση ο τόπος απορρίφθηκε, στη 2η χρησιμοποιήθηκε με τροποποίηση του υπολογισμού.



Συμπεράσματα

Κυτταρογενετικές ανωμαλίες όπως οι αναφερόμενες, ιδιαιτέρως όταν δεν ανιχνεύονται με καρύοτυπο ή/και FISH, αλλά μόνο με μοριακές τεχνικές, δυσχεραίνουν τη μελέτη του χιμαιρισμού και μπορεί να οδηγήσουν σε λανθασμένα συμπεράσματα.

Συμβαίνουν σπάνια κατά τις υποτροπές και μπορεί να επηρεάσουν το αποτέλεσμα του χιμαιρισμού, αν δεν αναγνωρισθούν. Χρειάζεται υψηλός δείκτης υποψίας ώστε να γίνει αλλαγή στον τρόπο υπολογισμού του χιμαιρισμού ανάλογα με την περίπτωση.