

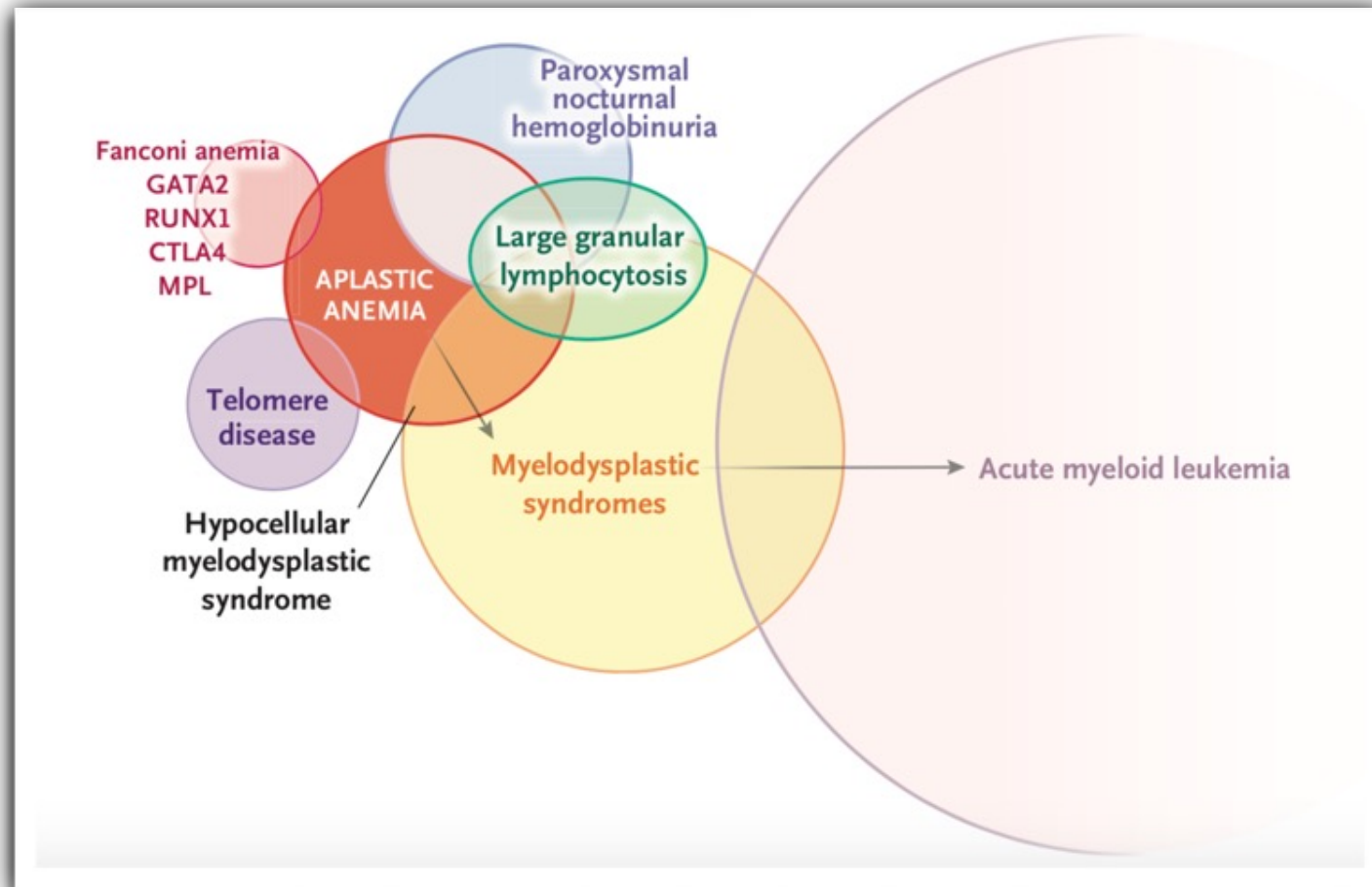
Σπάνιες Αναιμίες

*Έλενα Σολωμού
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας-Αιματολογίας
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών*

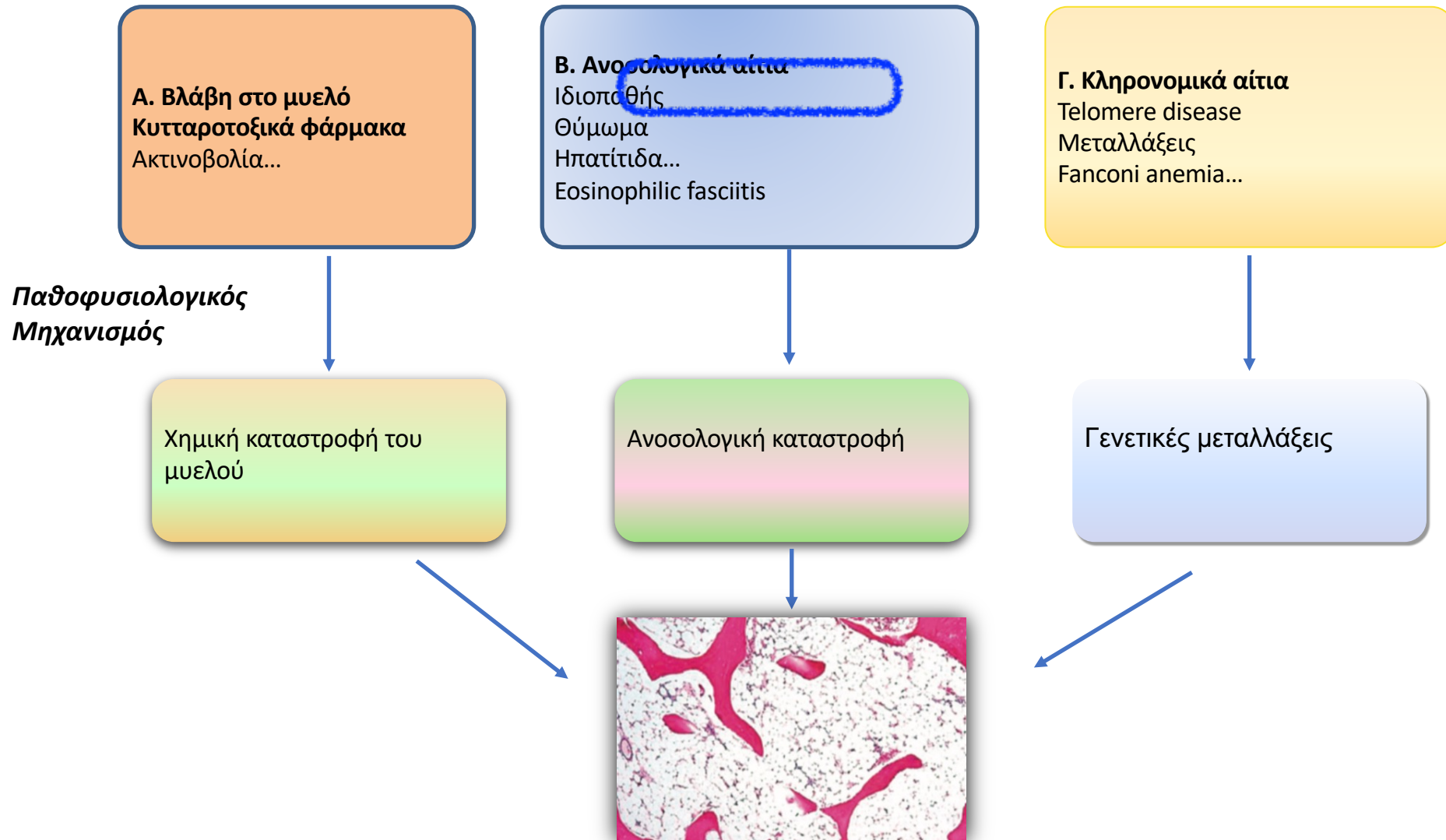
Υπάρχουν όμως και πιο σπάνιες
αναιμίες ...

- Απλαστική αναιμία
- Παροξυντική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία (PNH)
- Αναιμία Fanconi
- Diamond Blackfan Anemia
- GATA2 deficiency

Σύνδρομα Απλασίας Μυελού



Αιτιολογικοί Παράγοντες Απλαστική Αναιμία



Αντικατάσταση φυσιολογικού μυελού με λίπος → υποπλαστικός μυελός και πανκυτταροπενία στο περιφερικό αίμα.

Διαφορική διάγνωση πανκυτταροπενίας

- Συγγενή και επίκτητα σύνδρομα απλασίας μυελού (AA, PNH, MDS,....)
- Φάρμακα, ακτινοβολία,
- Λοιμώδη αίτια (ParvoB19, HIV, hepatitis, CMV, EBV, malaria, leptospirosis.....)
- Αυτοάνοσα νοσήματα (ΣΕΛ, RA,....)
- Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο (secondary HLH= macrophage activation syndrome,...), κύηση, υπερσπληνισμός, ...
- Διατροφικά αίτια (έλλειψη B12, φυλλικο, χαλκού, νευρική ανορεξία....)
- Διήθηση μυελού από αιματολογική ή μη κακοήθεια, μυελοϊνωση.....

Drugs and Chemicals Associated With Acquired Aplastic Anemia^a

Drugs and Chemicals	Examples
Allopurinol	
Antibiotics	Chloramphenicol, streptomycin, tetracycline, methicillin, mebendazole, sulfonamides, trimethoprim/sulfamethoxazole, flucytosine
Anticonvulsants	Hydantoins, carbamazepine, phenacemide
Antidiabetes drugs	Tolbutamide, chlorpropamide
Antihistamines	Cimetidine, ranitidine, chlorpheniramine
Antiprotozoals	Quinacrine, chloroquine
Antithyroid drugs	Methimazole, methylthiouracil, propylthiouracil
Benzene	
Carbimazole	
Carbonic anhydrase inhibitors	Acetazolamide, methazolamide
Cytotoxic drugs used in cancer chemotherapy	
Estrogens	
Gold	
Insecticides	
Lithium	
Methyldopa	
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	Phenylbutazone, indomethacin, ibuprofen, sulindac, aspirin
D-penicillamine	
Potassium perchlorate	
Quinidine	
Sedatives	Chlorpromazine, prochlorperazine, piperacetazine, chlordiazepoxide, meprobamate, methyprylon



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.ejcancer.com



Immune-related bone marrow failure following anti-PD1 therapy



Jean-Marie Michot ^{a,f,g,*}, Jacques Vargaftig ^b, Charlotte Leduc ^c,
Gilles Quere ^d, Barbara Burroni ^e, Julien Lazarovici ^a,
Stéphane Champiat ^f, Vincent Ribrag ^a, Olivier Lambotte ^{g,h,i,j}

Grading of severity of Aplastic Anemia: (Camitta criteria)

Marrow cellularity < 30%

Severe Aplastic Anemia: Peripheral Blood: two of three values:

ANC < 500

PLT < 20.000

Reticulocytes < 1% or <20.000 (absolute)

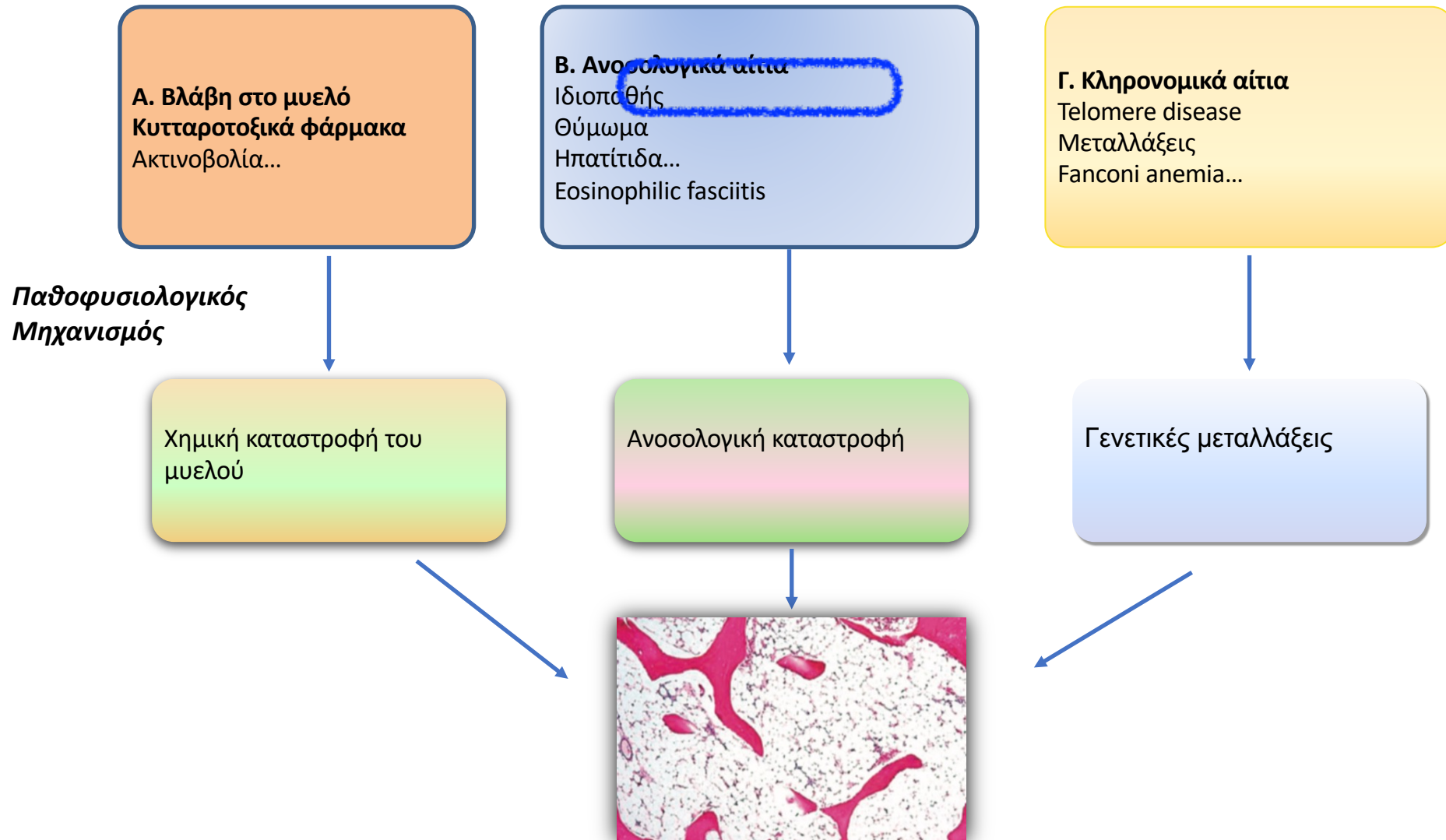
Very Severe Aplastic Anemia: As above but ANC < 200

Nonsevere (moderate) Aplastic Anemia: Marrow cellularity < 30%

ANC > 500

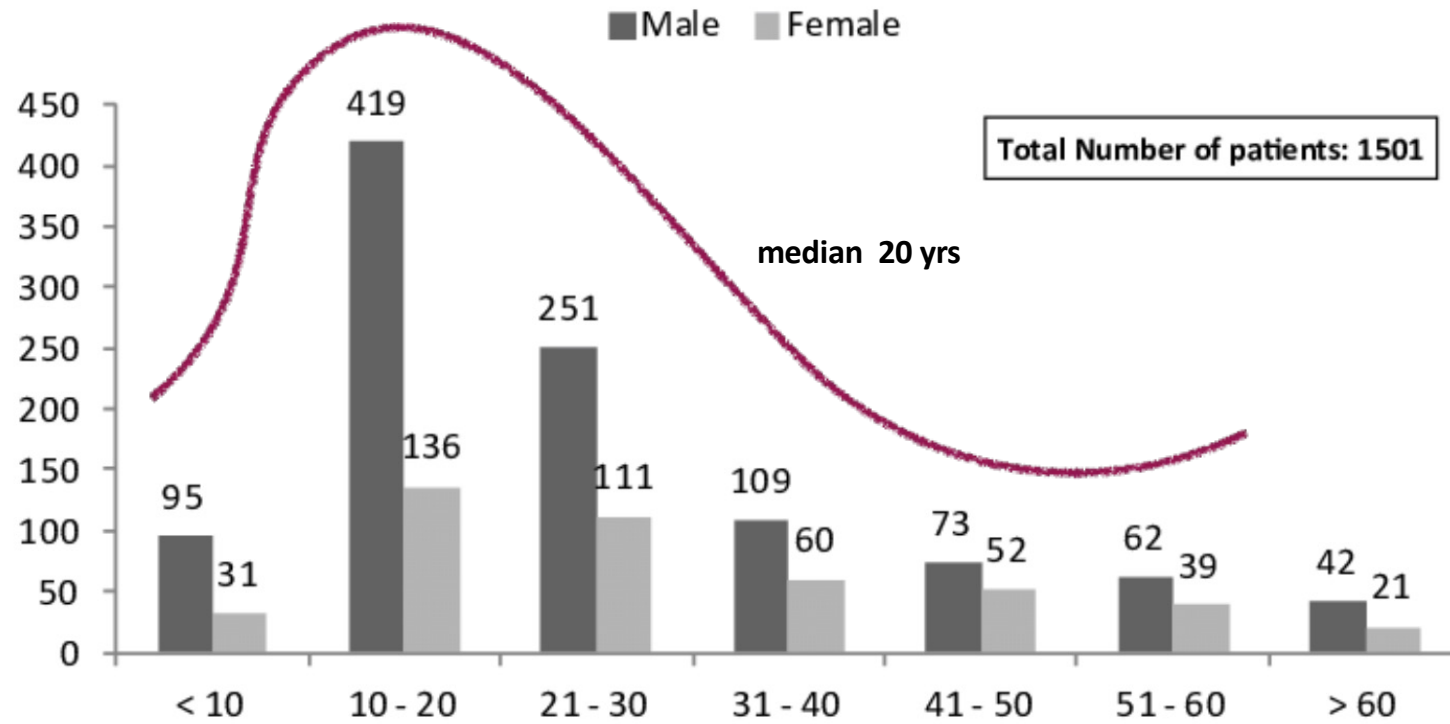
RBC or PLT transfusion dependent

Αιτιολογικοί Παράγοντες Απλαστική Αναιμία

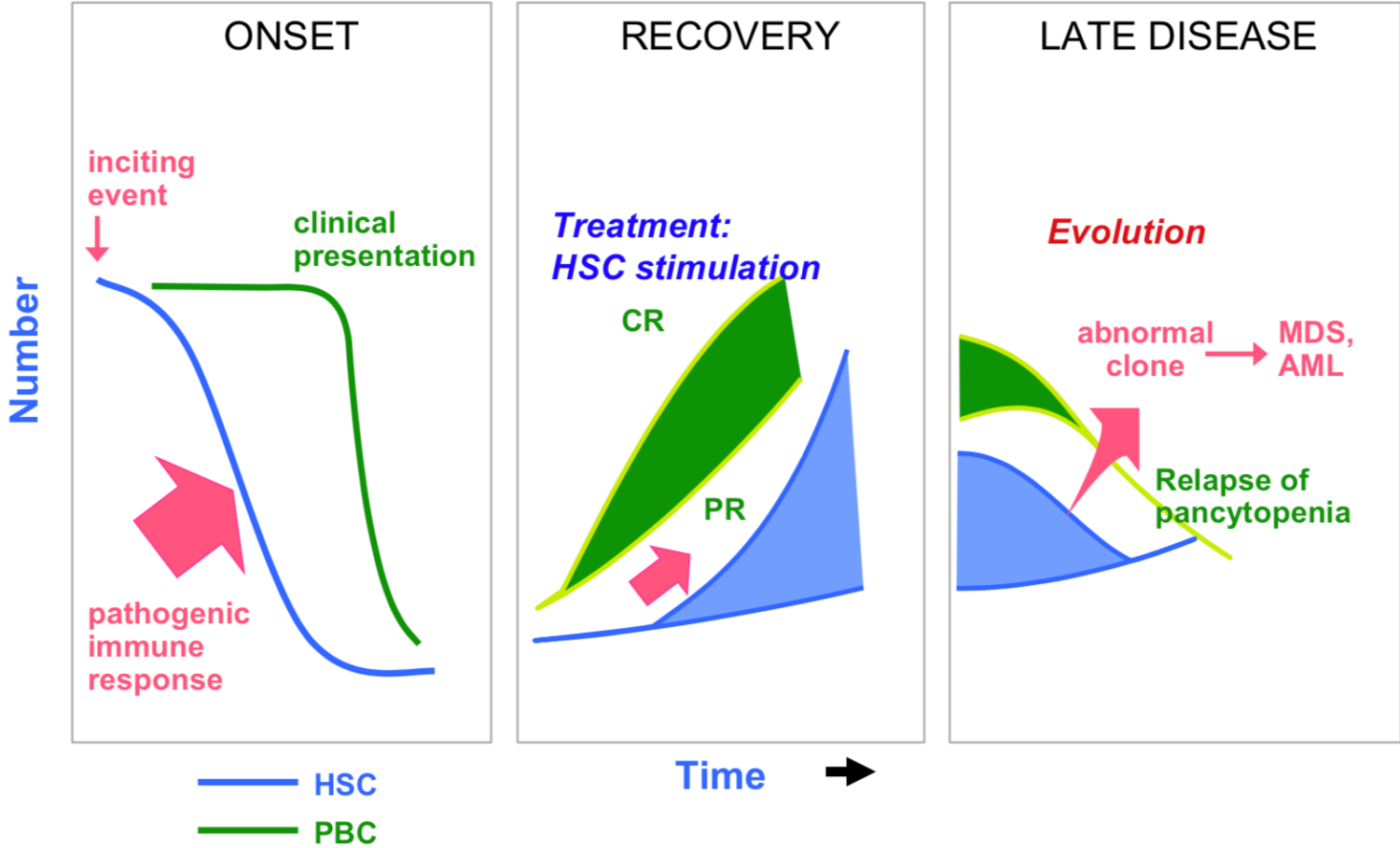


Αντικατάσταση φυσιολογικού μυελού με λίπος → υποπλαστικός μυελός και πανκυτταροπενία στο περιφερικό αίμα.

Age Distribution - By Gender



SIMPLIFIED PATHOPHYSIOLOGY OF ACQUIRED APLASTIC ANEMIA



Young NS and Maciejewski JP, N Engl J Med 2007; 336:1665-1672

Η απλαστική αναιμία αποτελεί **αυτοάνοσο** νόσημα

- Ανταπόκριση στην **ανοσοκατασταλτική** θεραπεία
- Αυξημένα επίπεδα **IFN- γ** από **κυκλοφορούντα ενεργοποιημένα** Τκύτταρα {**T-bet**}, τα κύτταρα που διεγείρουν τα Τ λεμφοκύτταρα δεν μπορούν να απομακρυνθούν επαρκώς (διαταραχές στην **perforin**, διαταραχές στα **ρυθμιστικά T cells** και **Th17 κύτταρα**)
- Διαταραχές στα **τελομερή** (πιο κοντά τελομερή, μεταλλάξεις στα TERT και TERC)

Τί ξέρουμε σήμερα για τη παθοφυσιολογία της απλαστικής αναιμίας

- T κύτταρα-επαγόμενη καταστροφή HSC (IFN- γ)
- Τελομερή
- Μεταλλάξεις

Μεταλλάξεις στην απλαστική αναιμία

- Α. Μεταλλάξεις που πιθανά δηλώνουν “διαφυγή” από το ανοσοποιητικό σύστημα (PIG-A, 6pLOH- functional loss of HLA and somatic HLA mutations, BCOR/BCORL1 mutations)
- Β. Μεταλλάξεις που σχετίζονται με ΜΔΣ/ΟΜΛ (ASXL1, BCOR/BCORL1, TP53, RUNX1, TET2,
- Γ. Μεταλλάξεις σε γονίδια age-related clonal hematopoiesis (TET2, DNMT3A, ASXL1,...)
- Δ. STAT3 somatic mutations: σύνδεση με LGL clones
- Ε. GATA-2 mutations
- Ζ. Germline mutations?????

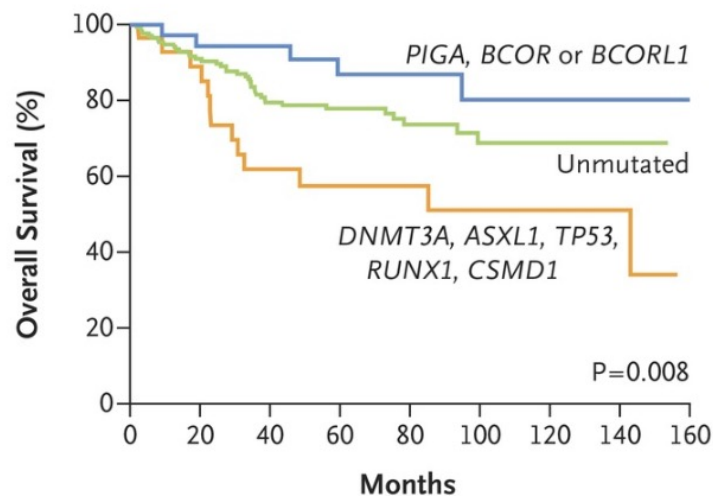


ORIGINAL ARTICLE

Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis in Aplastic Anemia

Tetsuichi Yoshizato, M.D., Bogdan Dumitriu, M.D., Kohei Hosokawa, M.D., Ph.D., Hideki Makishima, M.D., Ph.D., Kenichi Yoshida, M.D., Ph.D., Danielle Townsley, M.D., Aiko Sato-Otsubo, Ph.D., Yusuke Sato, M.D., Delong Liu, Ph.D., Hiromichi Suzuki, M.D., Colin O. Wu, Ph.D., Yuichi Shiraishi, Ph.D., Michael J. Clemente, M.S., Keisuke Kataoka, M.D., Ph.D., Yusuke Shiozawa, M.D., Yusuke Okuno, M.D., Ph.D., Kenichi Chiba, Ph.D., Hiroko Tanaka, B.A., Yasunobu Nagata, M.D., Ph.D., Takamasa Katagiri, Ph.D., Ayana Kon, M.D., Masashi Sanada, M.D., Ph.D., Phillip Scheinberg, M.D., Satoru Miyano, Ph.D., Jaroslaw P. Maciejewski, M.D., Ph.D., Shinji Nakao, M.D., Ph.D., Neal S. Young, M.D., and Seishi Ogawa, M.D., Ph.D.

B Overall Survival



Οι μεταλλάξεις αυτές δεν
δείχνουν κλωνική εξέλιξη αλλά
μόνο OS και πιθανά ανταπόκριση
στην IST

Κυτταρογενετικές ανωμαλίες στην απλαστική αναιμία

- Με τις νέες τεχνικές ~ 20% των ασθενών με ΑΑ έχουν επίκτητες κυτταρογενετικές ανωμαλίες
- Πιο συχνές είναι -7/del(7q), τρισωμία 8, del(13q), τρισωμία 6, τρισωμία 15, τρισωμία 21.
- Οι ασθενείς με -7/del(7q) έχουν χειρότερη πρόγνωση
- Οι ασθενείς με τρισωμία 8, και del(13q) έχουν καλύτερη ανταπόκριση στην ΙST και καλύτερη πρόγνωση

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 7, 2005

VOL. 352 NO. 14

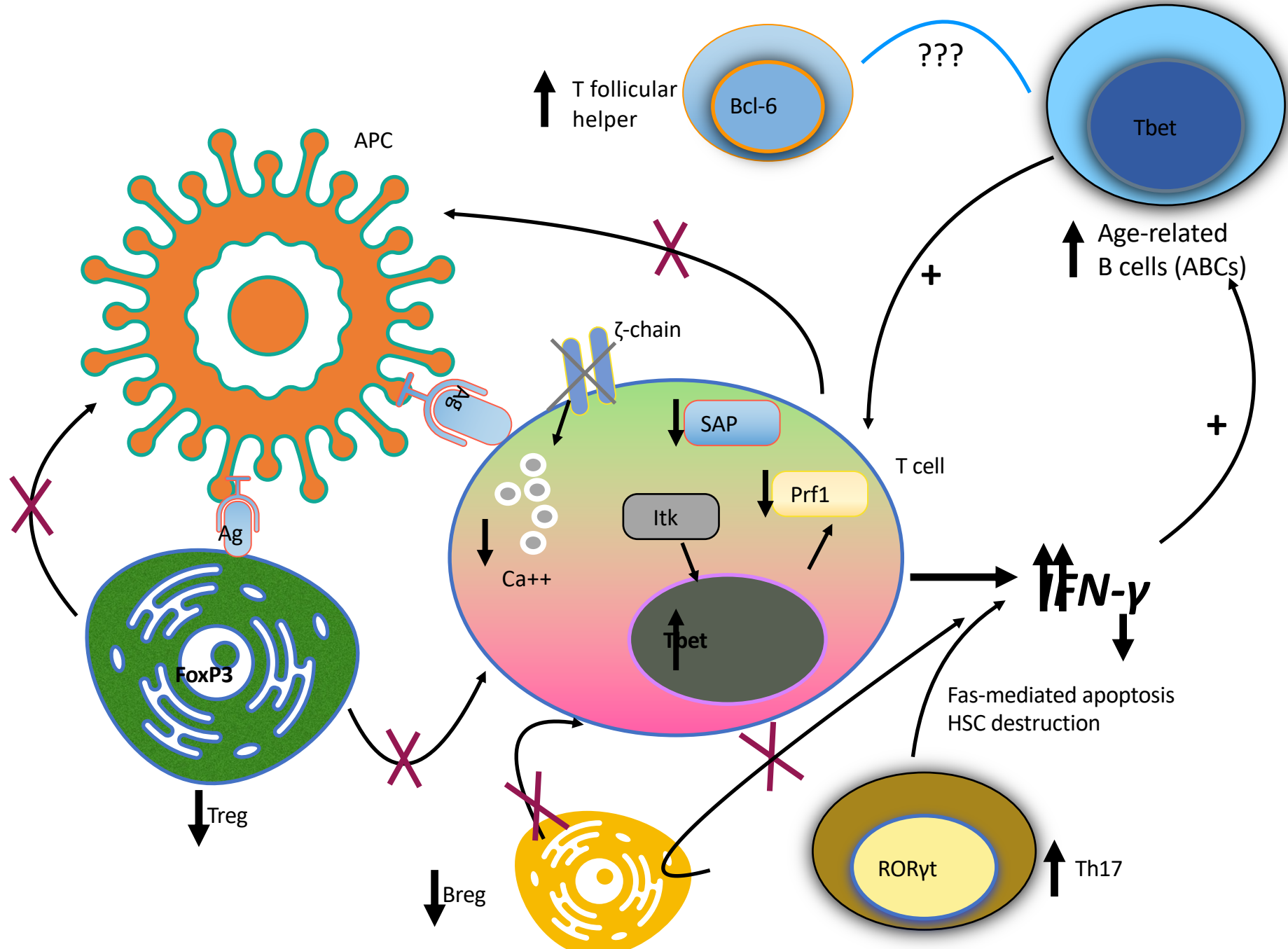
Mutations in *TERT*, the Gene for Telomerase Reverse Transcriptase,
in Aplastic Anemia

Hiroki Yamaguchi, M.D., Rodrigo T. Calado, M.D., Ph.D., Hinh Ly, Ph.D., Sachiko Kajigaya, Ph.D.,
Gabriela M. Baerlocher, M.D., Stephen J. Chanock, M.D., Peter M. Lansdorp, M.D., Ph.D., and Neal S. Young, M.D.

- Το **1/3** των ασθενών με απλαστική αναιμία έχουν πιο **κοντά τελομερή**
- Πιθανά τα εναπομείναντα HSC λόγω έντονου στρες και πολλαπλασιασμού να χάνουν έτσι τα τελομερή τους
- Μόλις το **3-5%** των ασθενών αυτών έχουν **μεταλλάξεις** στα γονίδια **TERT και TERC**

- Το μήκος των τελομερών κατά τη διάγνωση σχετίζεται με τη κλωνική εξέλιξη και τη συνολική επιβίωση
- Πιθανά τα κύτταρα στην ΑΑ με πιο κοντά τελομερή είναι πιο ευάλωτα σε επιπλέον βλάβες του DNA και προδιαθέτουν για την εμφάνιση στη συνέχεια myeloid-specific μεταλλάξεων
- Πιο κοντά τελομερή —> μικρότερη OS, μεγαλύτερος κίνδυνος εκροπής σε ΜΔΣ/ΟΜΛ.

Proposed Mechanism in Acquired Aplastic Anemia



Ποιές θεραπευτικές επιλογές έχουμε σήμερα για την απλαστική αναιμία

- Αλλογενής Μεταμόσχευση
- ATG + CsA
- ATG + CsA + *Eltrombopag*

Fanconi anemia presenting unexpectedly in an adult kindred with no dysmorphic features

[Johnson M. Liu](#), M.D.

National Heart, Lung, and Blood Institute Bethesda, Maryland, USA

[Arleen D. Auerbach](#), Ph.D.

The Rockefeller University New York, New York, USA

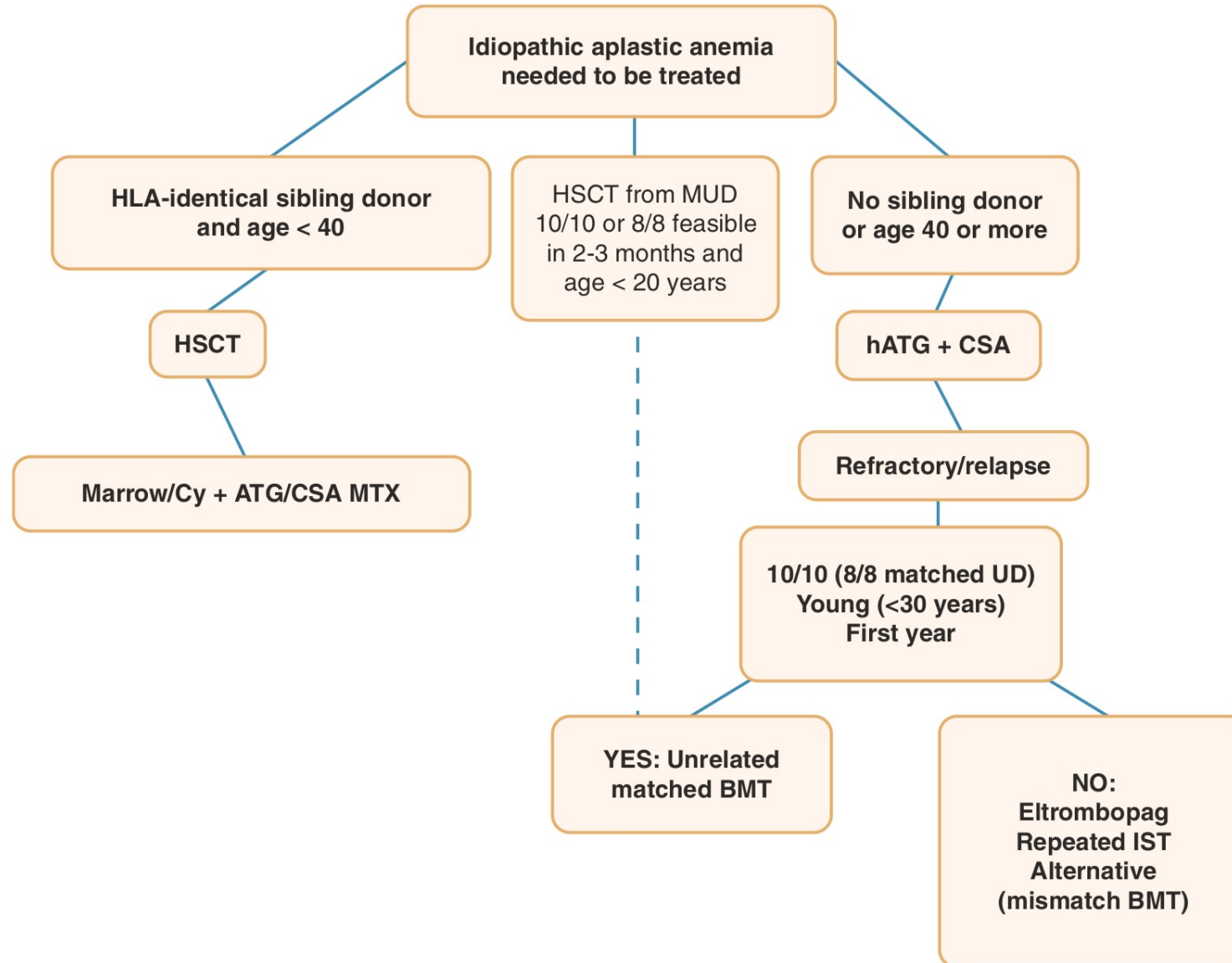
[Neal S. Young](#), M.D.

National Heart, Lung, and Blood Institute Bethesda, Maryland, USA

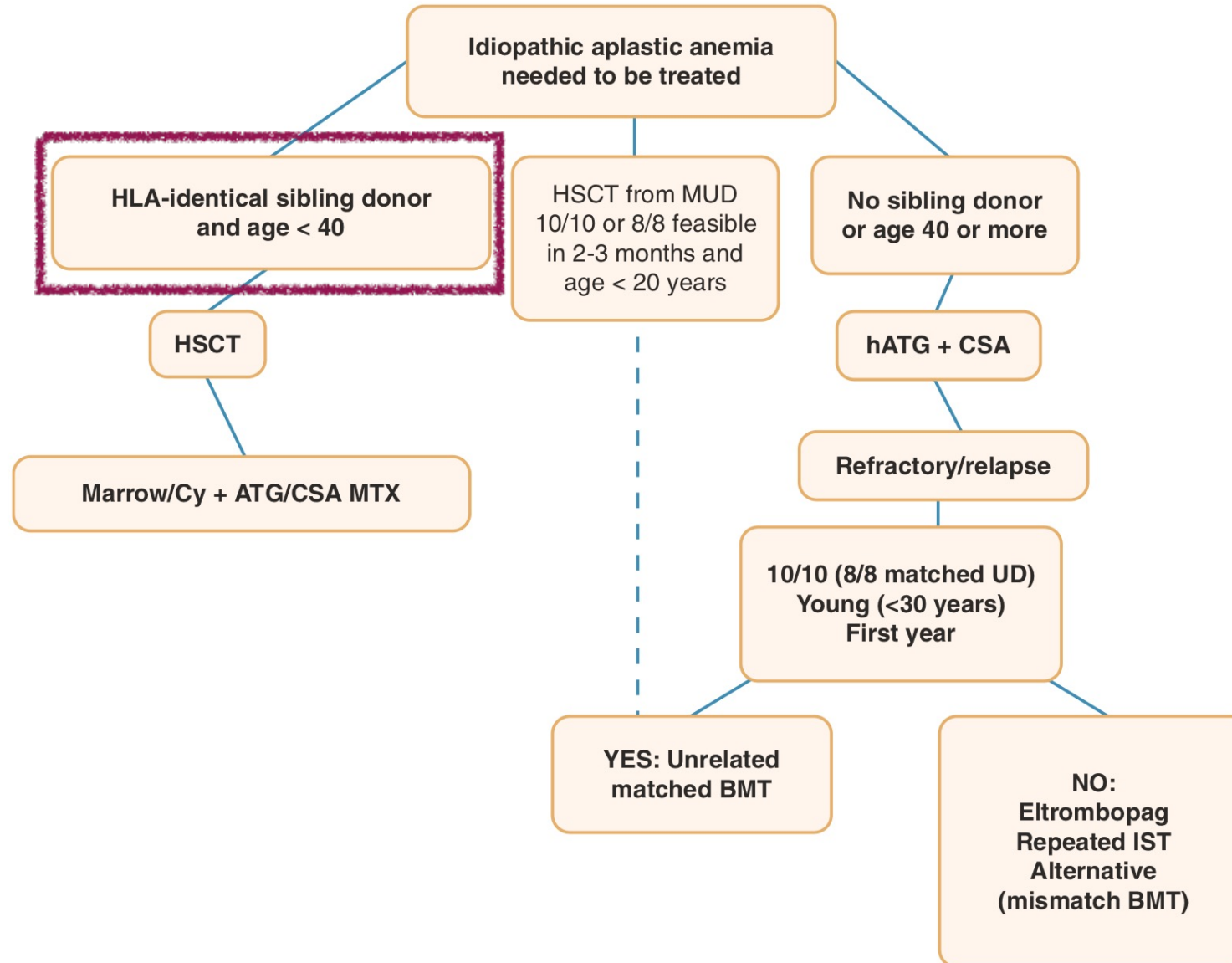
A 30-year-old Greek anesthesiologist was well until November 1985 when he developed fever and nonproductive cough. He presented at the Clinical Center of the National Institutes of Health with viral pneumonitis and pancytopenia. Physical examination showed normal stature and no dysmorphic features.

30-year old male with initial diagnosis of MAA,
Two sisters with asymptomatic cytopenias, but
with positive DEB testing for chromosomal instability
Brother normal

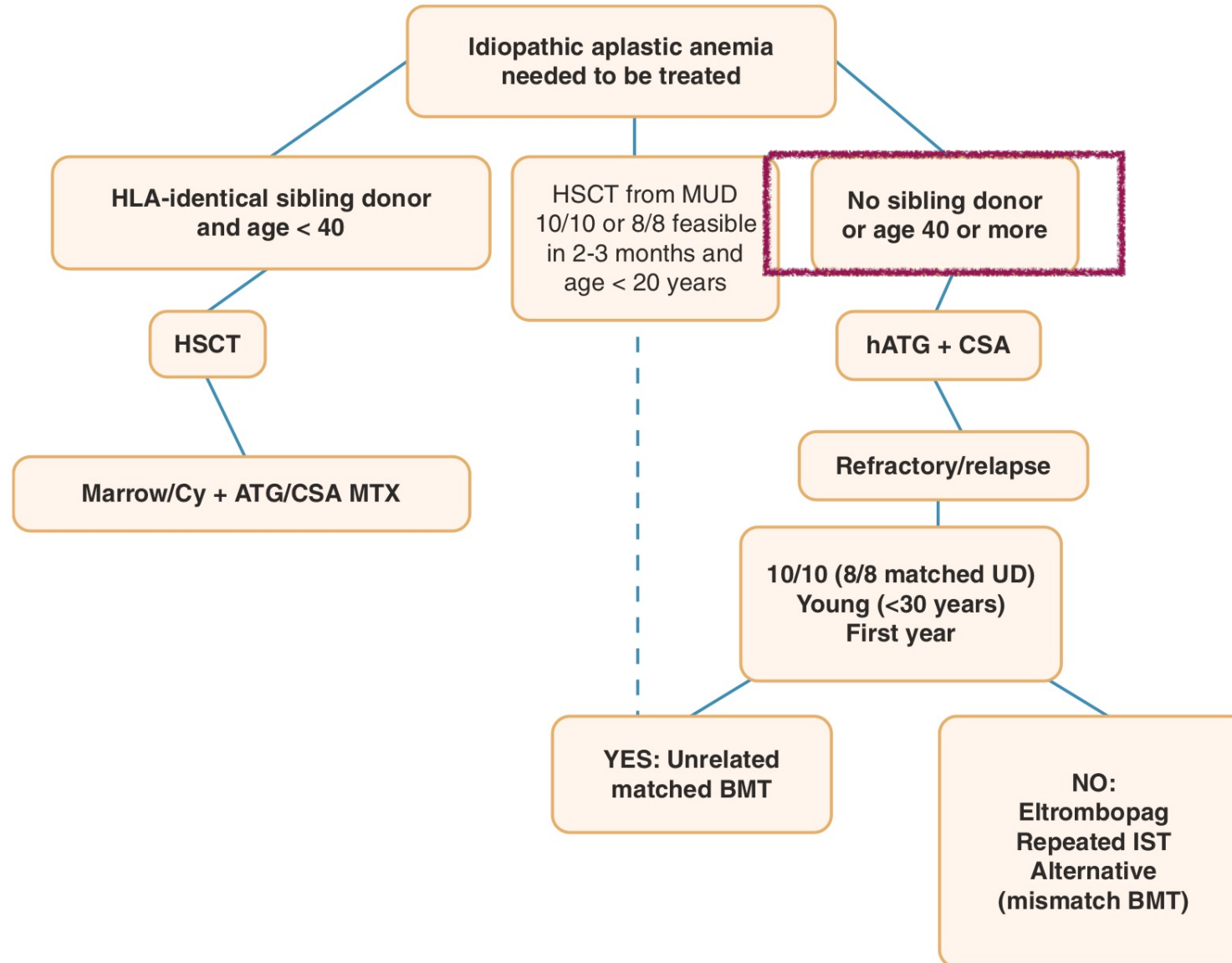
Treatment Algorithm for patients with Aplastic Anemia



Treatment Algorithm for patients with Aplastic Anemia



Treatment Algorithm for patients with Aplastic Anemia



Τι είναι η PNH

- Επίκτητη αιμολυτική αναιμία που έχει τη χαρακτηριστική τριάδα
 - Ενδοαγγειακή αιμόλυση
 - Θρομβώσεις
 - Κυτταροπενίες
- Πολύ σπάνιο νόσημα (5 νέες περιπτώσεις /εκατομμύριο)
- Χρόνιο νόσημα

Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

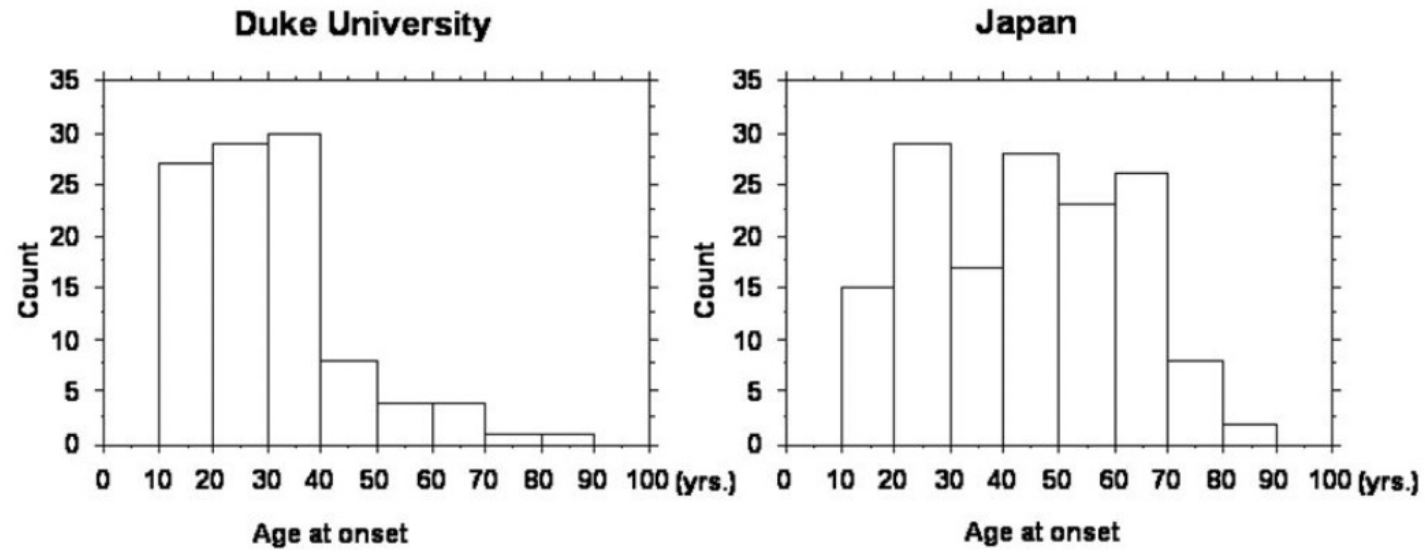
- Επίκτητη αιμολυτική αναιμία η οποία είναι το αποτέλεσμα της κλωνικής έκπτυξης ενός προγονικού κυττάρου το οποίο φέρει μια επίκτητη μετάλλαξη στο *PIGA* γονίδιο το οποίο βρίσκεται στο X χρωμόσωμα.
- Τα RBC στη PNH είναι ευαίσθητα στη λυτική δράση του συμπληρώματος σαν αποτέλεσμα της έλλειψης του CD55 και του CD59 από την επιφάνεια τους.
- Η αιμοσφαιρινουρία που υπάρχει στο νόσημα είναι το αποτέλεσμα της ενδοαγγειακής αιμόλυσης των RBCs τα οποία είναι ευαίσθητα στη λυτική δράση του συμπληρώματος



Για την ιστορία....

- 1866: Ο Dr William Gull περιέγραψε με λεπτομέρειες πρώτος το νόσημα
- 1882: Ο Paul Strubing αναγνώρισε την αιμοσφαιρίνη στα ούρα και την ονόμασε «παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία»
- 1911: Ο Marchiafava περιεγραψε 29 χρόνια μετά μια περίπτωση με PNH
- 1931: Ο Micheli δημοσίευσε περισσότερες λεπτομέρειες για το νόσημα και το ονόμασε “Marchiafava-Micheli αιμολυτική αναιμία με αιμοσφαιρινουρία”
- 1944: Ο Sir John Dacie θεωρεί ότι η PNH αποτελεί κλωνικό νόσημα των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

Age Distribution of Patients with PNH



Median age at disease onset 35,5 years

J Nishimura et. al. *Medicine* 2004

Κατάταξη της PNH

Category	Rate of intravascular hemolysis ^b	Bone marrow	Flow cytometry analysis	Benefit from eculizumab
Classic	Florid (markedly abnormal LDH often with episodic macroscopic hemoglobinuria)	Hypocellular with areas of erythroid hyperplasia and normal or near-normal morphology ^c	Large (50–100%) population of GPI-AP-deficient PMNs ^e	Yes
PNH in the setting of another bone marrow failure syndrome ^d	Mild (often with minimal abnormalities of biochemical markers of hemolysis)	Evidence of a concomitant bone marrow failure syndrome ^d	Moderate (25–50%) population of GPI-AP-deficient PMNs ^e	Typically no, but some patients in this subcategory have clinically significant hemolysis and may benefit
Subclinical	No clinical or biochemical evidence of intravascular hemolysis	Evidence of a concomitant bone marrow failure syndrome ^d	Small (<25%) ^f population of GPI-AP-deficient PMNs ^e	No

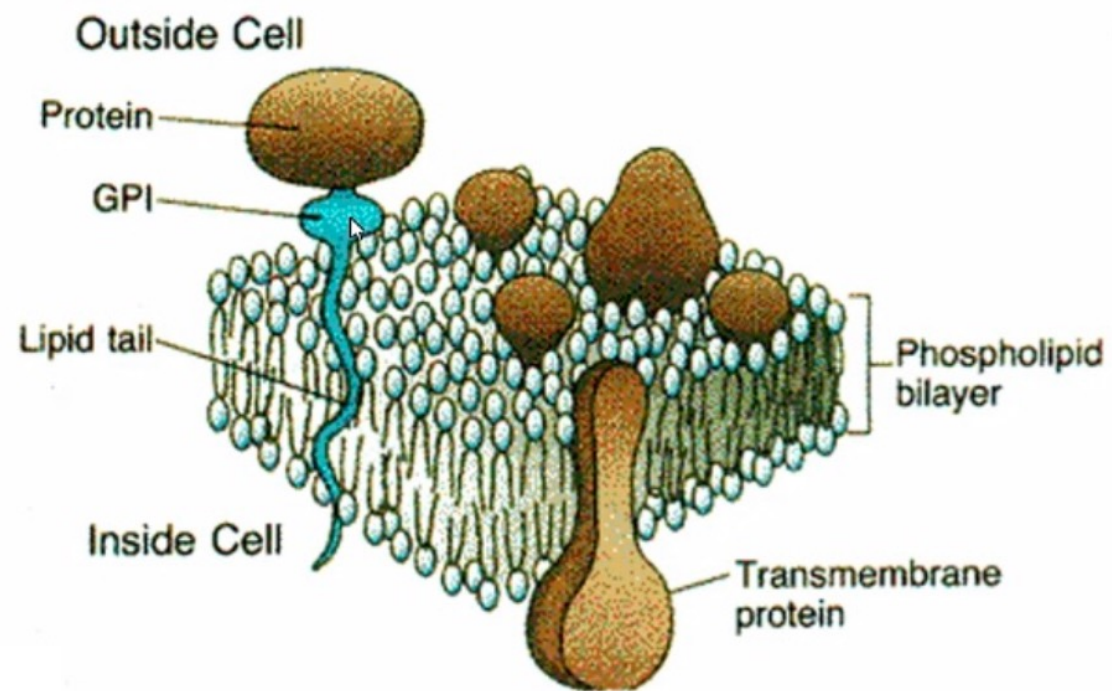
Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

- Δεν είναι παροξυσμική
 - Υπάρχει χρόνια αιμόλυση στη PNH που αποτελεί και το πιο χαρακτηριστικό εύρημα. Οδηγεί σε διαταραχές από διάφορα συστήματα
- Δεν είναι μόνο νυχτερινή
 - Κατα τη διάρκεια της νύχτας η μείωση του ρυθμού της αναπνοής έχει σαν αποτέλεσμα πτώση του pH, με αποτέλεσμα αυξημένη ενεργοποίηση του συμπληρώματος
- Η Αιμοσφαιρινουρία δεν είναι τόσο συχνή.
 - Το 74% των ασθενων εμφανίζονται αρχικά χωρίς αιμοσφαιρινουρία

Παθοφυσιολογία PNH

- PIG-A γονίδιο
- Συμπλήρωμα
- T κύτταρα

GPI-LINKED versus INTEGRAL MEMBRANE PROTEINS

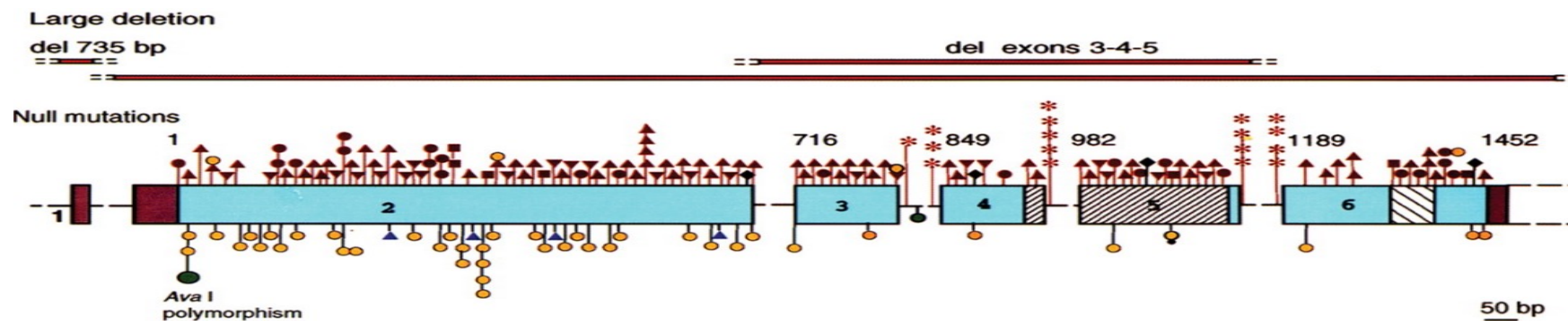


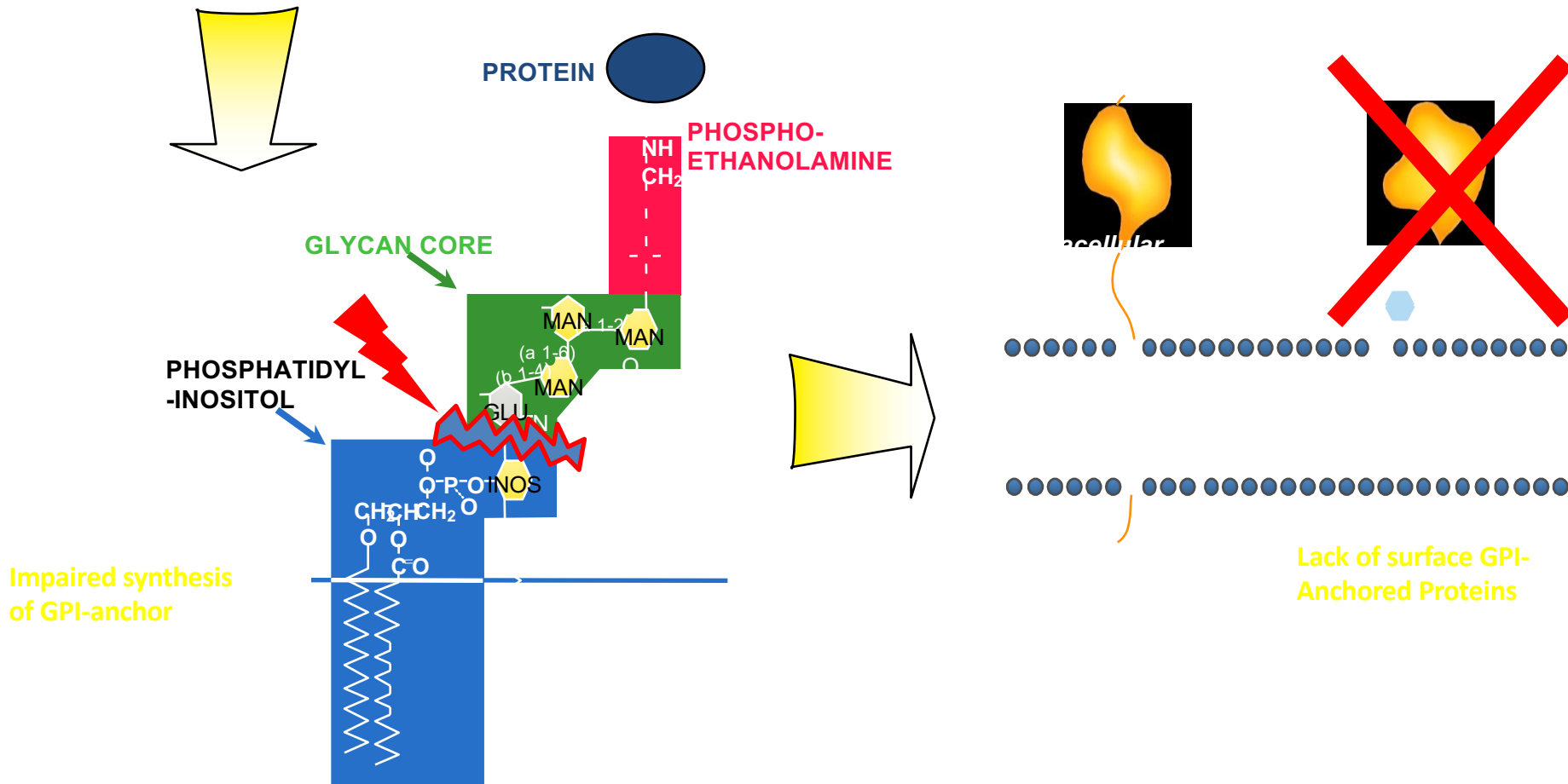
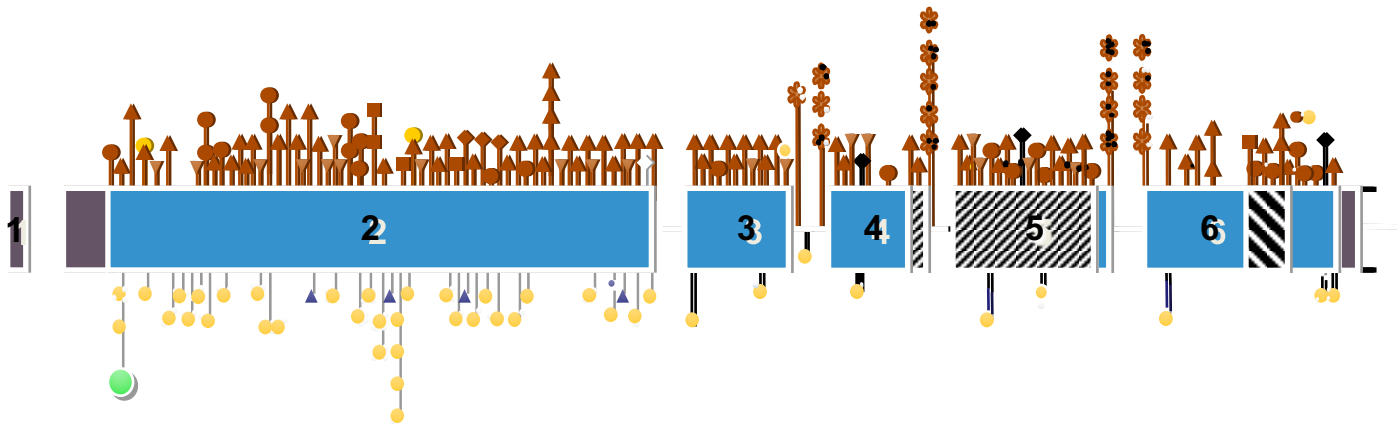
Λειτουργία του PIG-A γονιδίου

- Βρίσκεται στο X-χρωμόσωμα
- Απαραίτητο για τη σύνθεση των GPI-ομάδων (glycosyl-phosphatidyl-inositol)-πρώτο στάδιο της σύνθεσης
- Μεταλλάξεις έχουν περιγραφεί και σε υγιή άτομα, χωρίς κλινική εικόνα PNH.
 - ❖ Όλες οι σειρές φέρουν την ίδια μετάλλαξη, → Η μετάλλαξη *PIGA* συμβαίνει σε ένα **αρχέγονο κύτταρο (early HSC)**

PIG-A mutations

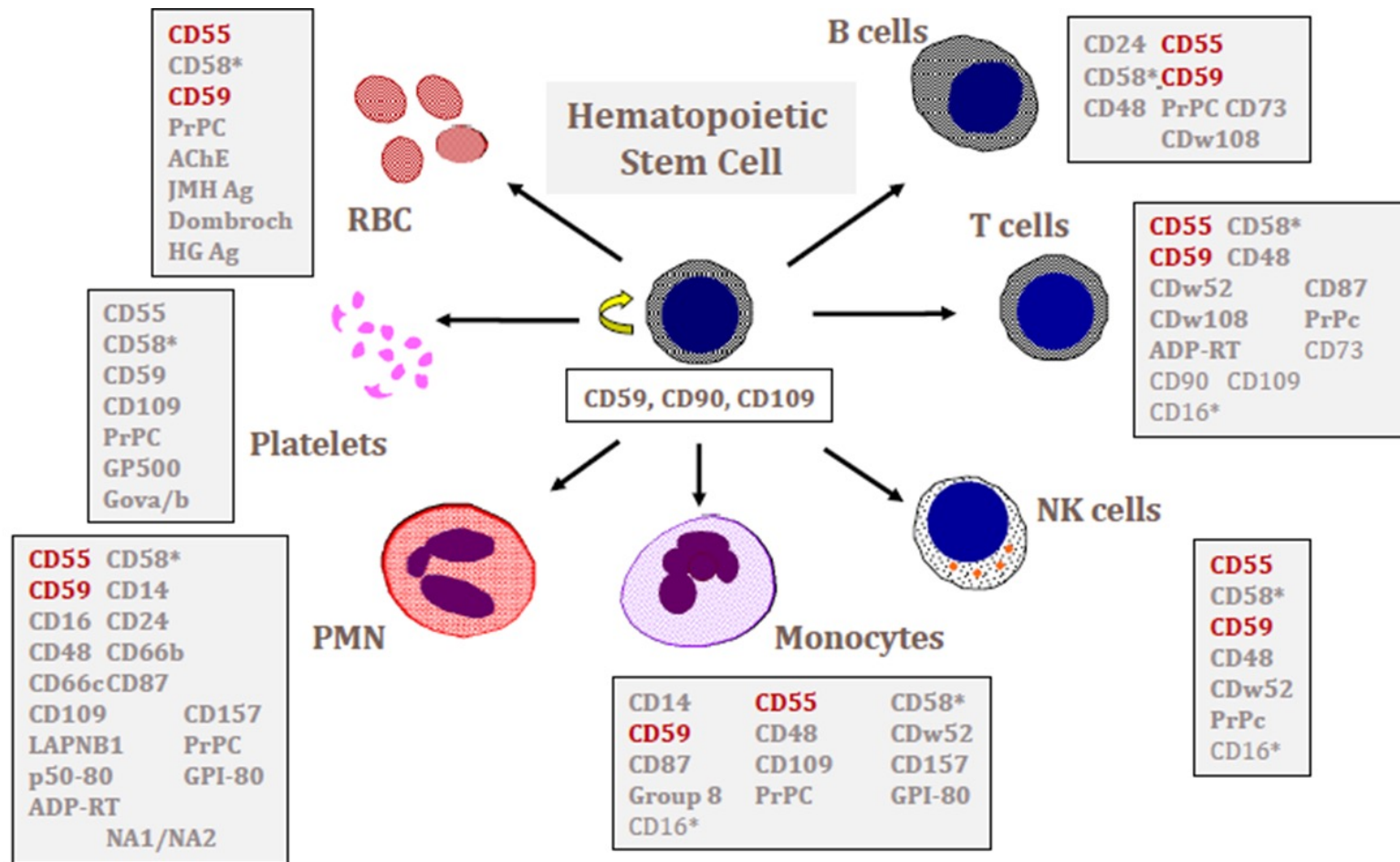
- Περισσότερες από 180 μεταλλάξεις έχουν περιγραφεί στους ασθενείς με PNH, σε όλη τη κωδικοποιούμενη περιοχή του PIGA γονιδίου.





- Πρόσφατα έχει περιγραφεί εικόνα PNH σε ασθενή με μετάλλαξη στο *PIGT* γονίδιο (χρωμ.20)
- Το *PIGA* γονίδιο είναι απαραίτητο για τη σύνθεση των GPI ομάδων, ενώ το *PIGT* είναι απαραίτητο για τη προσκόλληση των ήδη σχηματισμένων GPI ομάδων στις διάφορες πρωτεΐνες

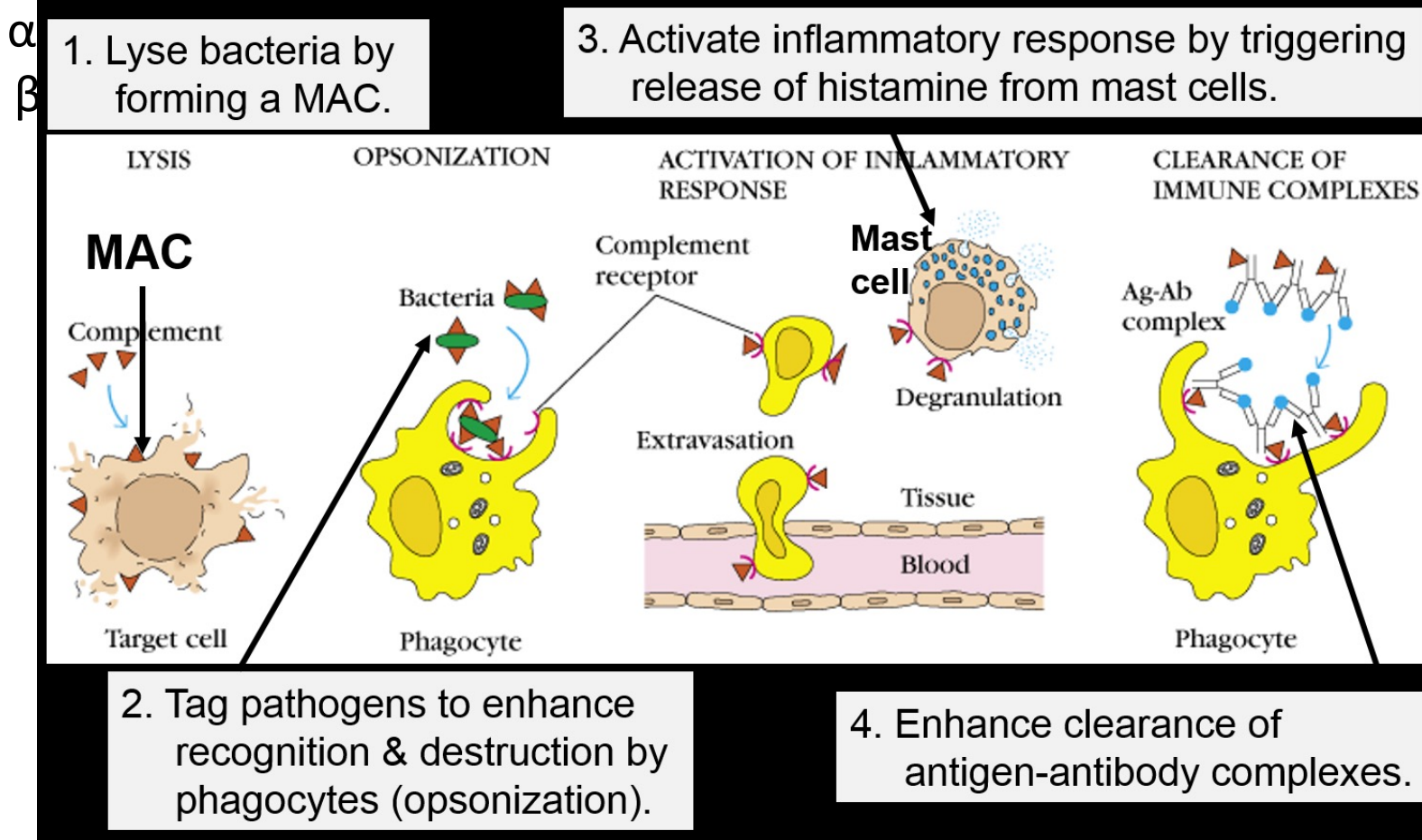
GPI-συνδεδεμένες πρωτεΐνες

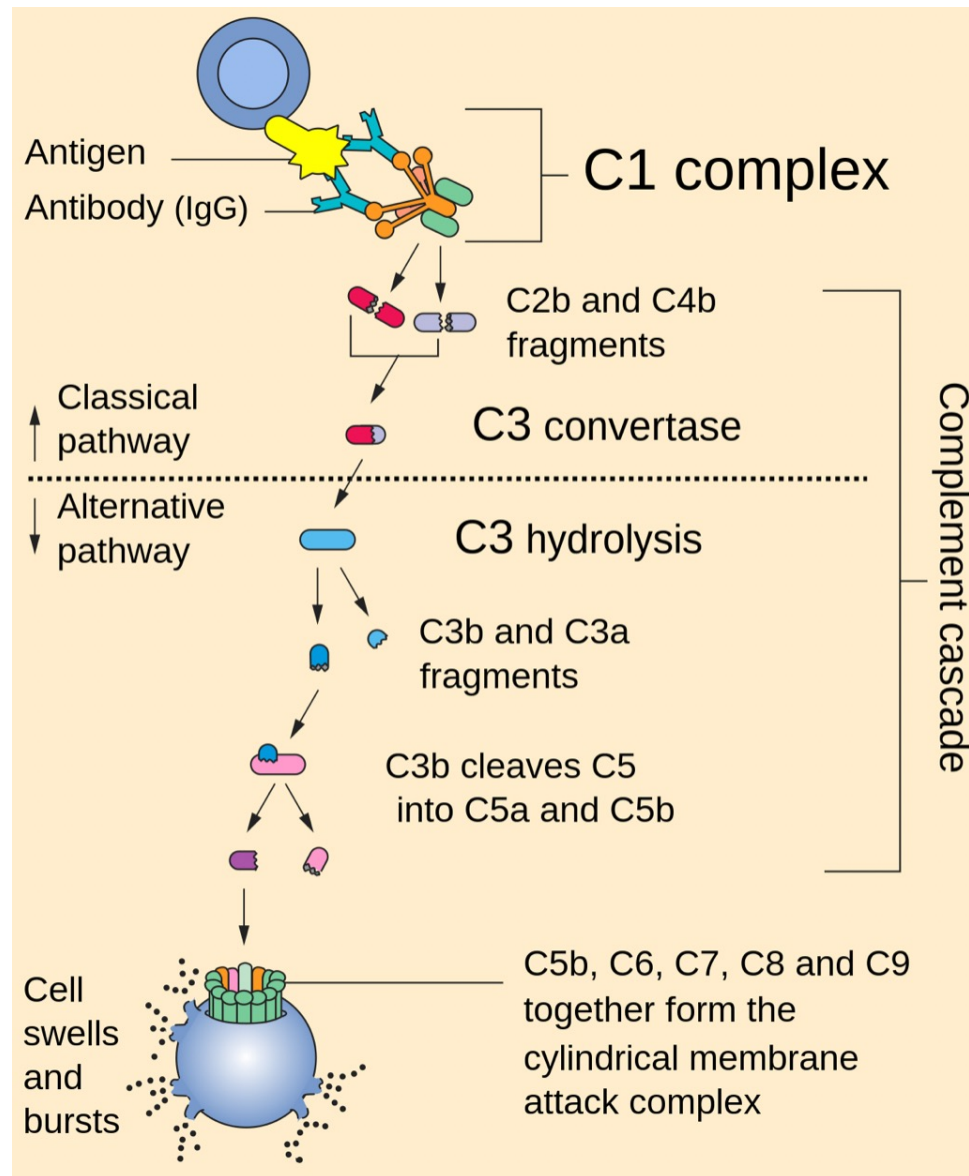


Συμπλήρωμα

Σύστημα του συμπληρώματος C: **σύνολο (>50) διαλυτών και μεμβρανικών πρωτεϊνών**

Συμμετέχουν: α) στην φυσική ανοσιακή απάντηση προστασίας του ξενιστή έναντι της εισβολής παθογόνων μικροοργανισμών (έμφυτη

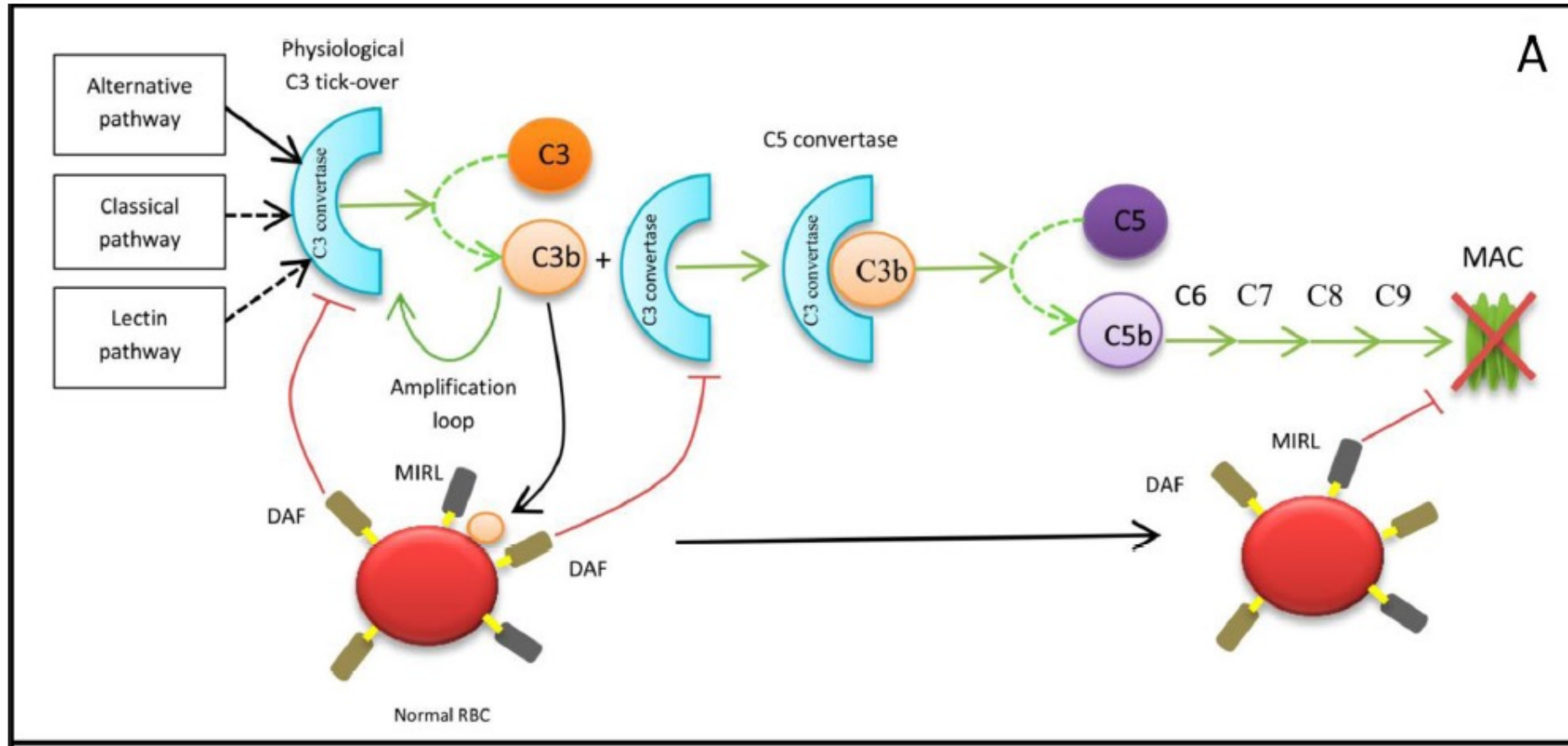




Complement triggers the following immune functions:^[12]

1. **Membrane attack** – by rupturing the cell wall of bacteria. (Classical Complement Pathway)
2. **Phagocytosis** – by opsonizing antigens. C3b has most important opsonizing activity. (Alternative Complement Pathway)
3. **Inflammation** – by attracting macrophages and neutrophils. (Lectin pathway)

Φυσιολογικά RBC



- DAF=CD55
- MIRL=CD59

Δράση του Συμπληρώματος

- CD55 (DAF): Decay accelerating factor

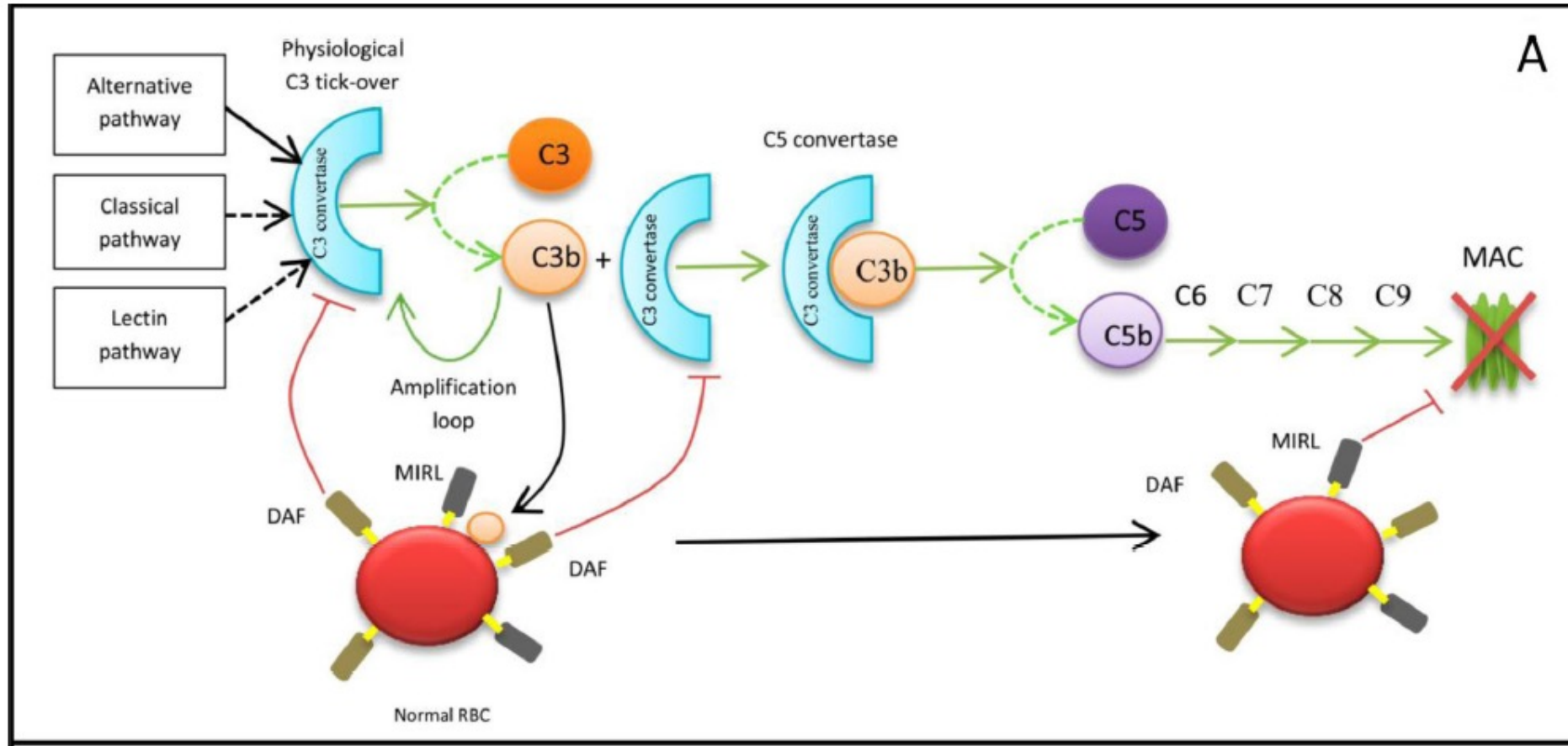
Αναστέλλει το σχηματισμό και τη σταθεροποίηση της C3 convertase

- CD59: (MIRL): Membrane inhibitor of reactive lysis

Εμποδίζει τη σύνδεση του C9 με το σύμπλοκο C5b-C8, και έτσι αναστέλλεται η δημιουργία του MAC (membrane attack complex)

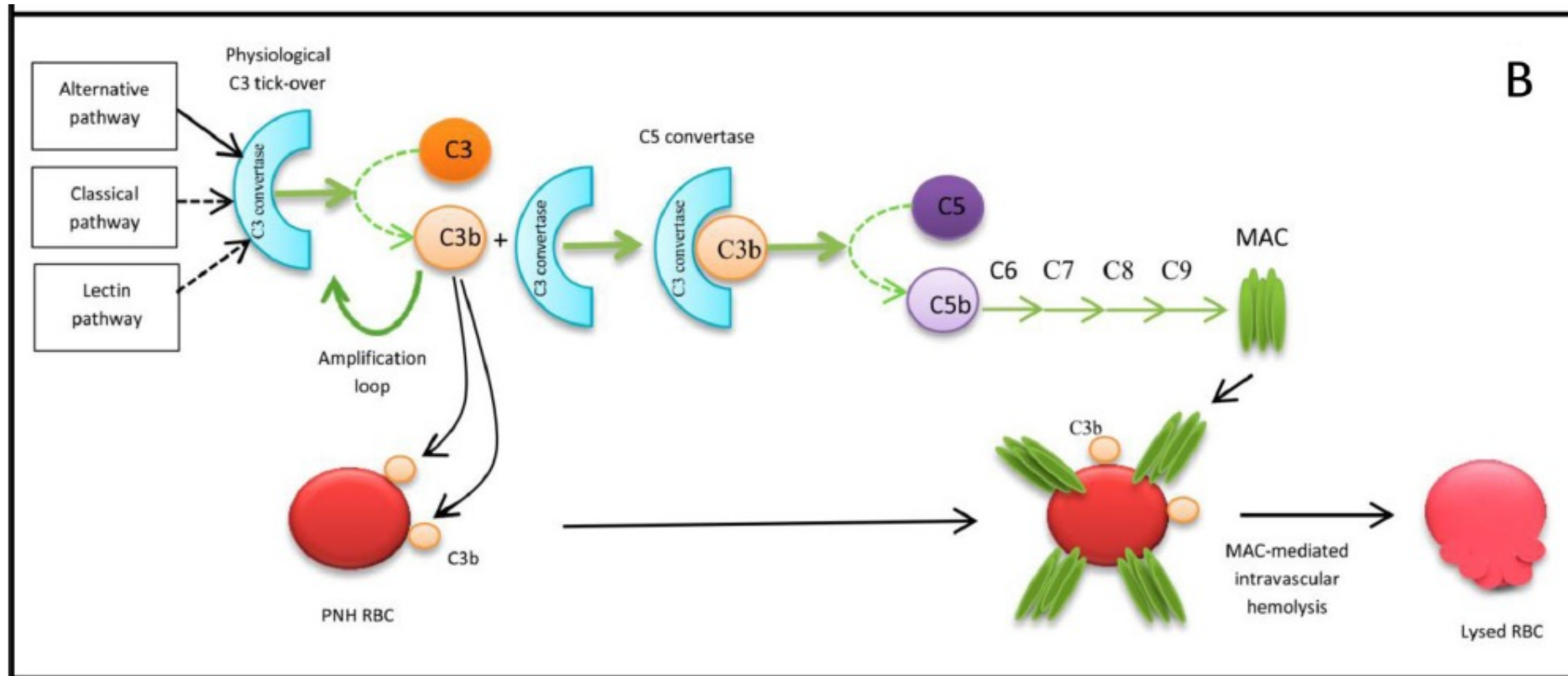
- **MAC**: Αποτελείται από μια ομάδα πρωτεϊνών. Σχηματίζεται μετά την ενεργοποίηση της κλασσικής και εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος. Δημιουργεί πόρους στη λιπιδιακή διπλοστοιβάδα των κυττάρων-στόχων με αποτέλεσμα τη λύση τους.

Φυσιολογικά RBC



- DAF=CD55
- MIRL=CD59

Ενδοαγγειακή αιμόλυση PNH RBC



Αιμόλυση-θρόμβωση-απλασία

- Η *ενδοαγγειακή αιμόλυση* μέσω του συμπληρώματος, μαζί με την τάση για *θρομβώσεις*, καθώς και τη συνοδό *απλασία του μυελού* αποτελούν “hallmark” του νοσήματος
- Ενδοαγγειακή αιμόλυση → Αυξημένη συγκέντρωση *ελεύθερης Hgb* στο πλάσμα → *έλλειψη NO*
- Η έλλειψη NO ευθύνεται: αγγειοσύσπαση, σπασμός οισοφάγου, στυτική δυσλειτουργία, κοιλιακό άλγος, καταβολή, θρόμβωση, και πιθανά συσσώρευση αιμοπεταλίων

Ενδοαγγειακή αιμόλυση

- Αυξημένα δικτυοερυθροκύτταρα
- Αυξημένη χολερυθρίνη
- Αιμοσφαιρινουρία
- Αυξημένη LDH
- Χαμηλή απτοσφαιρίνη

Μηχανισμός Θρόμβωσης στη PNH

Προφανώς ο μηχανισμός της θρόμβωσης στη PNH είναι πολυπαραγοντικός

- Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος οδηγεί σε αιμόλυση, και απελευθέρωση ελεύθερης αιμοσφαιρίνης με αποτέλεσμα ενεργοποίηση αιμοπεταλίων και έλλειψη NO.
- Στη συνέχεια παρατηρείται ενδοθηλιακή βλάβη και ενεργοποίηση WBCs. Όλα αυτά συμβάλλουν στη δημιουργία Extracellular Vesicles (κυτταρικά θραύσματα τα οποία απελευθερώνονται από διάφορα κύτταρα), και πιθανά στη θρόμβωση

Κλινικές εκδηλώσεις PNH

Λόγω της **ενδοαγγειακής αιμόλυσης**:



Αναιμία, αιμοσφαιρινουρία, κόπωση, οξεία/χρονια νεφρική ανεπάρκεια, υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις, κοιλιακό άλγος, άλγος ράχης, κεφαλαλγία, σπασμός οισοφάγου, στυτική δυσλειτουργία, χολολιθίαση

Πιο σπάνια:

Χολιδοχοδυσκινησια, οξεία παγκρεατίτιδα, ισχαιμία και εξελκώσεις 12-δακτύλου και π. εντέρου

Κλινικές εκδηλώσεις PNH



Λόγω **θρομβωσης**:

Θρομβωση κοιλιακών φλεβών: Budd-Chiari,
Θρόμβωση σπληνικής, μεσεντερίου, νεφρικών
φλεβών

Πυλαία υπέρταση, κίρσοι οισοφάγου

Θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβών: κεφαλαλγία,
αιμορραγικό έμφρακτο

Θρόμβωση οφθαλμικής, απώλεια όρασης

DVT, πνευμονική εμβολή

Σπάνια:

Αρτηριακές θρομβώσεις, ΑΕΕ, έμφραγμα μυοκαρδίου

Θρόμβωση στην PNH – Κλινική εικόνα

Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση κάτω άκρων, Πνευμονική εμβολή
Συχνή σε ασυνήθεις θέσεις:

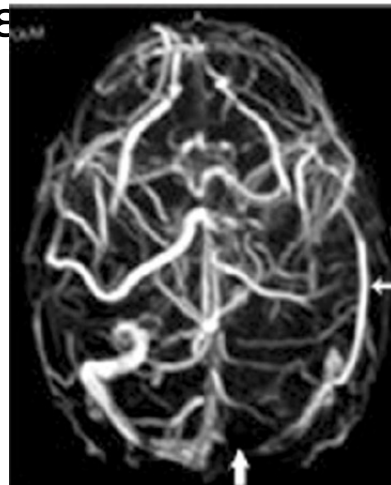
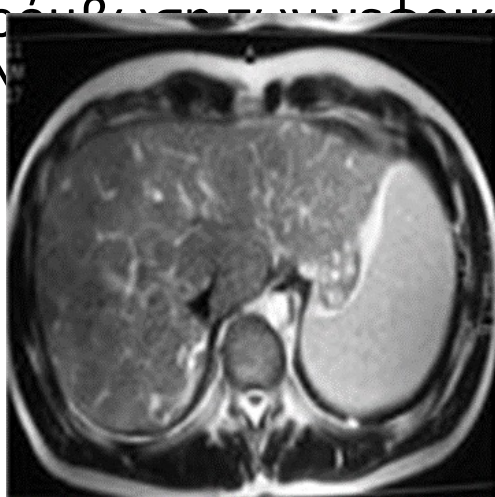
Θρόμβωση των ηπατικών φλεβών (σύνδρομο Budd-Chiari): 7,5-25%

*Ο έλεγχος για PNH συστήνεται σε όλους τους ασθενείς Budd-Chiari syndrome

Θρομβώσεις μεσεντερίων αγγείων

Θρόμβωση οβελιαίων κόλπων εγκεφάλου

Θρόμβωση πνευμονικών φλεβών
ΟΜ

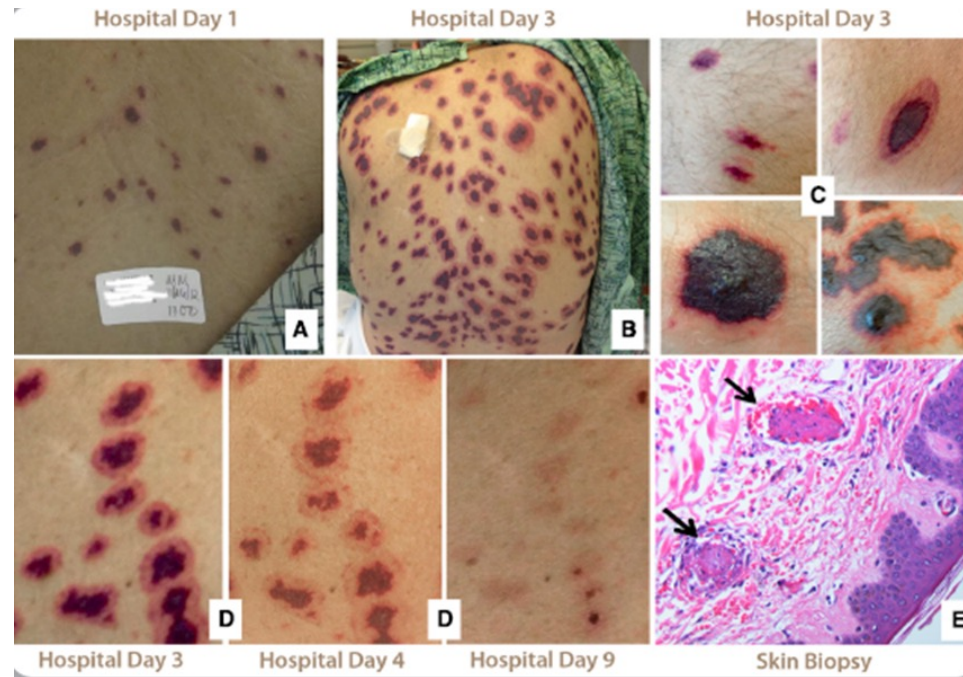


1. Brodsky A, Mazzocchi O, Sánchez F, Khursigara G, Malhotra S, Volpacchio M. Exp Hematol Oncol. 2012 Sep 6;1(1):26

2. Hill A, Kelly RJ & Hillmen P, 2013. Blood, 20 Jun, 121(25), pp. 4985-96

3. Lodhi OUH, Sohail S, Hassan D. Cureus. 2020 Jun 24;12(6):e8806

Θρόμβωση δερματικών φλεβών



Άντρας 66 ετών με ιστορικό ΠΝΑ από επταετίας χωρίς να λαμβάνει αγωγή παρουσίασε πυρετό, καταβολή, αρθραλγίες και δερματικά εξανθήματα (A). Παρά την αρχική θεραπεία με αντιβιοτική αγωγή, το εξάνθημα επεκτάθηκε σε ολόκληρη την πλάτη και τους γλουτούς (B). Το δερματικό εξάνθημα αποδόθηκε σε θρόμβωση με χαρακτηριστικές νεκρωτικές αλλοιώσεις στο κέντρο (C). Την 3^η ημέρα νοσηλείας έγινε έναρξη αγωγής με ηπαρίνη με ταχεία ανταπόκριση στη θεραπεία (D). Η θρόμβωση των δερματικών φλεβών επιβεβαιώθηκε και με βιοψία (E). Ο ασθενής έλαβε επίσης το εμβόλιο έναντι του μηνιγγιτιδόκοκκου για να ξεκινήσει αγωγή με eculizumab (Zhao H & Shattil S, *Blood*. 2013 Nov 7;122(19))

Θρόμβωση δερματικών φλεβών



Figure 1



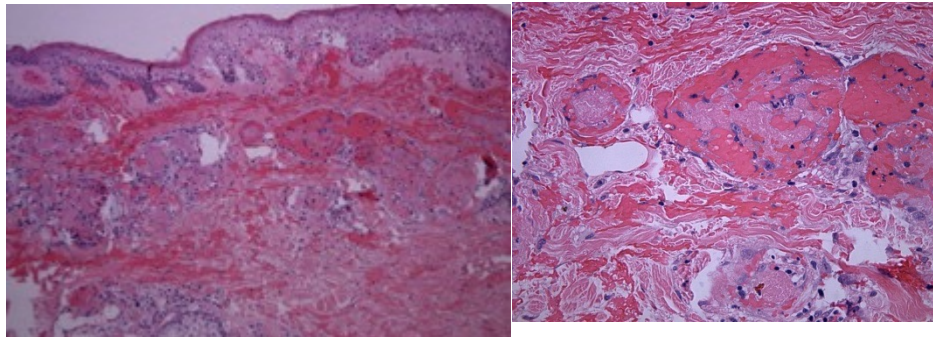
Figure 2

Figures 1 and 2. Erythematous-violaceous plaques with a necrotic center and an erythematous halo, mostly located on the neck and trunk.

Skin biopsy was performed and revealed thrombosis of the superficial and deep dermal vessels with foci of necrosis of the overlying epithelium

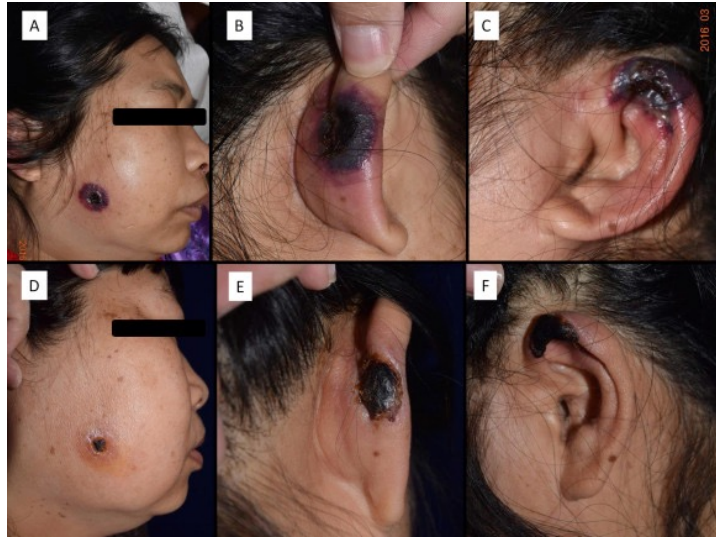


Residual hyperpigmented macules on the trunk after treatment



Thrombosis of the superficial and deep dermal vessels

Θρόμβωση στην PNH



Dermatologica Sinica 35 (2017) 138

Lip necrosis in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Can it be triggered by COVID-19?

Before treatment of thick-crusting lip hemorrhagic necrosis



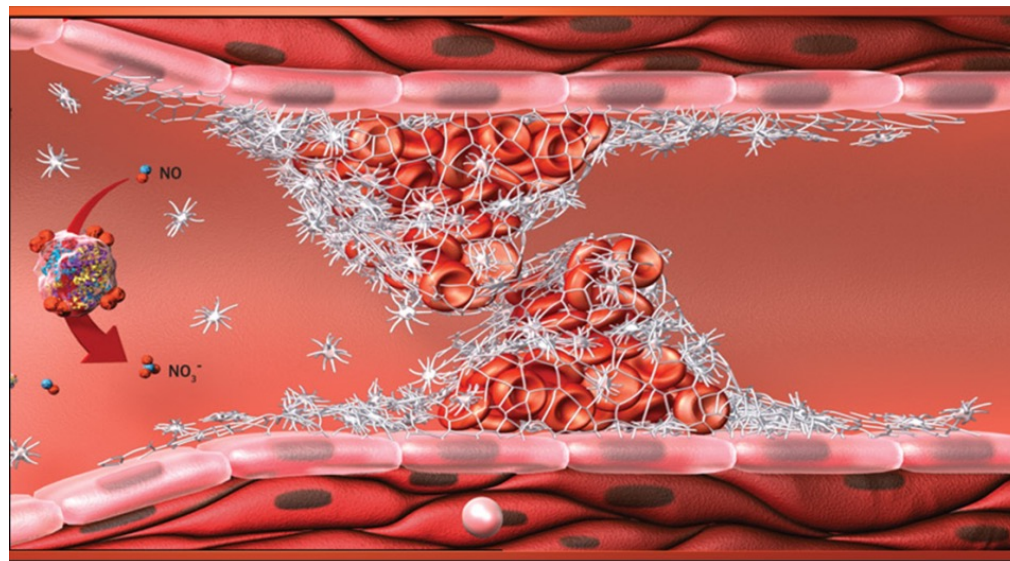
eculizumab and low-molecular-weight heparin therapy
the necrotic plaque on the lip resolved in 10 days



J Cosmet Dermatol. 2020;19:3168–3170

Θρόμβωση στην ΠΝΑ

- Αν και η αρτηριακή θρόμβωση θεωρείται σπάνια επιπλοκή,
- μελέτες ανέδειξαν πως ο κίνδυνος αυτός ίσως υποεκτιμάται
- 1/3 των περιπτώσεων αφορά αρτηριακές θέσεις, όπως οι εγκεφαλικές αρτηρίες, τα στεφανιαία αγγεία και οι αρτηρίες του αμφιβληστροειδούς (Hill A, et al., 2013)



“PNH is the most vicious acquired thrombophilic state known in medicine”
(Luzzatto et al, BJH 2011, ERN seminar 2022)

Κλινικές εκδηλώσεις PNH

Λόγω απλασίας μυελού:

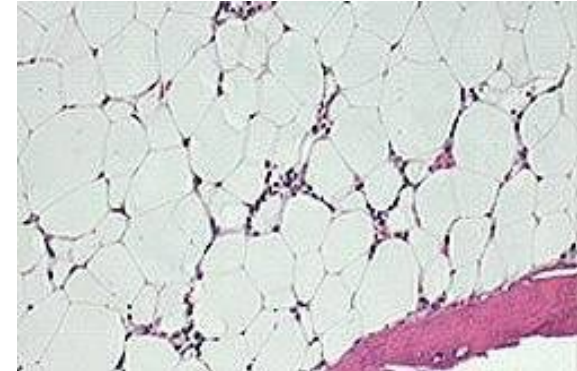
Αναιμία, λοιμώξεις, αιμορραγία,
μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο

Οστικά άλγη

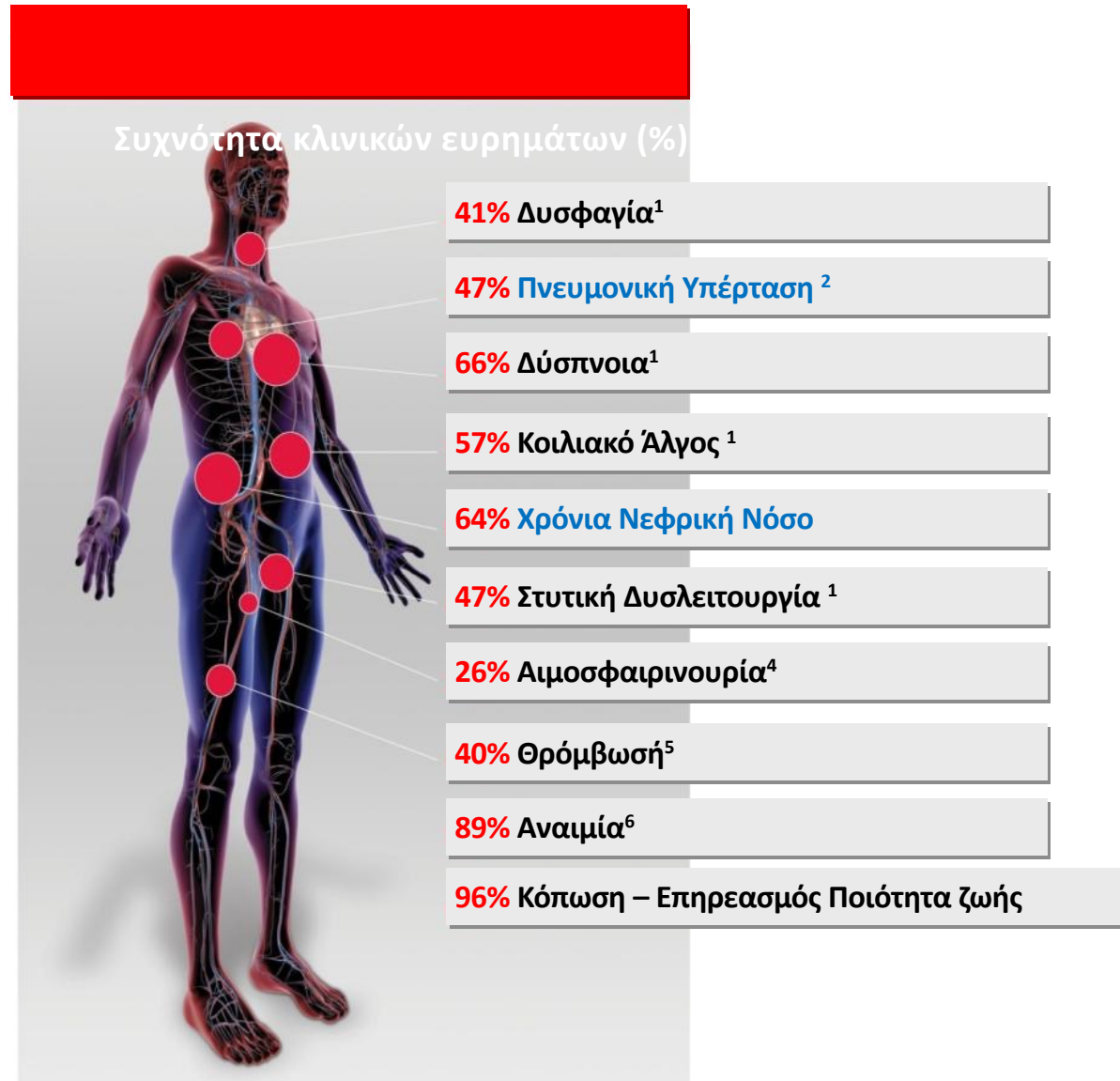
Σπάνια:

Εκτροπή σε ΟΜΛ

Εντούτοις, ο μυελός μπορεί να είναι υπερκυτταρικός με υπερπλασία ερυθράς σειράς ή υποκυτταρικός, και με ποικίλου βαθμού πενίες στο περιφερικό αίμα



Σημεία και Συμπτώματα σε ασθενείς με ΠΝΑ



41% των ασθενών παρουσιάζουν υποτροπιάζουσες λοιμώξεις (ανωτέρω αναπνευστικού, πνευμόνων): 2^η αιτία θανάτου

Γιατί πρέπει να γίνει διάγνωση της PNH?

- Είναι αποδεδειγμένο ότι η πρώιμη διάγνωση είναι απαραίτητη για τη σωστή αντιμετώπιση και θεραπεία των ασθενών με PNH, καθώς και μειώνει τον κίνδυνο από τις επιπλοκές του νοσήματος.

Ποιούς ασθενείς εξετάζουμε για PNH?

- Coombs-αρνητική αιμολυτική αναιμία
- Αιμοσφαιρινουρία
- Απλαστική αναιμία
- ΜΔΣ- δυσπλασία μίας σειράς-ανθεκτική αναιμία κυρίως σε υποπλαστικό ΜΔΣ
- Κυτταροπενίες που δεν μπορεί να τεθεί διάγνωση
- Θρομβώσεις συνήθως σε ασυνήθεις θέσεις
- Σε θρομβοπενία ή ουδετεροπενία με μακροκυττάρωση και στοιχεία αιμόλυσης
- Σε όλους τους ασθενείς με κοιλιακή θρόμβωση ή σε εγκεφαλικές φλέβες

Επιπλέον εργαστηριακά ευρήματα που συνηγορούν στη διάγνωση PNH

- Αυξημένη LDH
- Χαμηλή απτοσφαιρίνη
- Αυξημένη έμμεση χολερυθρίνη
- Αιμοσφαιρινουρία
- Αιμοσιδηρινουρία
- Αυξημένα ΔΕΚ
- Υπερπλασία ερυθράς σειράς στο μυελό

Πώς γίνεται η διάγνωση της PNH σήμερα

- Για τη σωστή διάγνωση θα πρέπει να γίνεται έλεγχος με **κυτταρομετρία ροής** στα RBC και στα WBC
- Με την κυτταρομετρία ροής γίνεται ανάλυση στα ερυθρά, στα μονοκύτταρα και στα ουδετερόφιλα.
- Γίνεται ανάλυση για συγκεκριμένες GPI-συνδεδεμένες πρωτεΐνες στην επιφάνεια τους.
- **CD59 και CD55** στα RBCs
- **CD24, CD66b, και CD16** στα ουδετερόφιλα
- **CD14, CD48, CD55, και CD157** στα μονοκύτταρα

Διαγνωστικά τεστ για την PNH

CD59 και CD55 στα RBCs: Χρήσιμο για να γίνει προσδιορισμός του βαθμού της έλλειψης των GPI-συνδεδεμένων πρωτεϊνών (PNH type I, type II, type III).
Μειονέκτημα: ↓ ευαισθησία

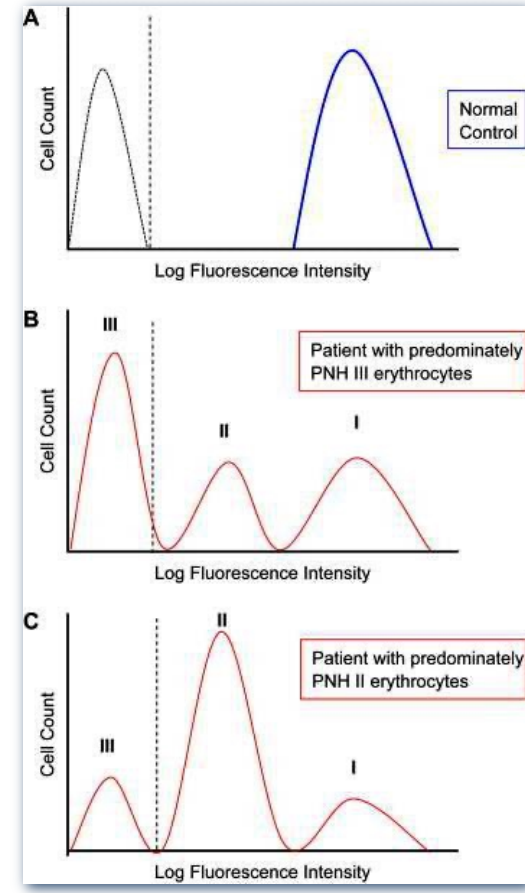
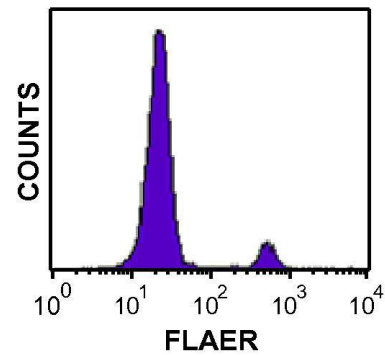
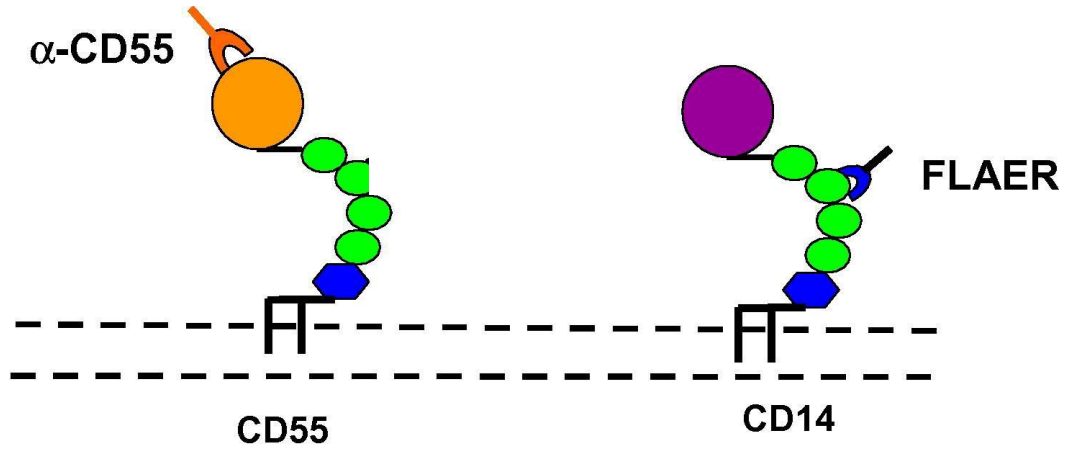
CD59, CD24, CD16, ή άλλες GPI-συνδεδεμένες πρωτεΐνες στα ουδετερόφιλα: Πλεονέκτημα: Η έλλειψη τουλάχιστον δύο αποτελεί ευαίσθητο και ειδικό δείκτη για τη διάγνωση της PNH. Μειονέκτημα: Μπορεί να είναι δύσκολο να γίνει στην SAA που ο αριθμός των ουδετεροφίλων είναι πολύ χαμηλός

FLAER

- Το FLAER (fluorescently labeled inactive toxin aerolysin) **συνδέεται** στα ουδετερόφιλα/μονοκύτταρα περιφερικού αίματος που έχουν **GPI-συνδεδεμένες πρωτεΐνες** στην επιφάνεια τους.
- Το FLAER συνδέεται **ειδικά στην GPI υπομονάδα** σε **αντίθεση με τα αντισώματα** που ανιχνεύουν αν υπάρχουν ή όχι οι πρωτεΐνες αυτές.
- **Πλεονέκτημα:** Η έλλειψη σύνδεσης του FLAER στα ουδετερόφιλα είναι αρκετό για να θέσει τη διάγνωση.
- **Μειονέκτημα:** **Δεν μπορεί** να χρησιμοποιηθεί για την ανάλυση των **RBCs ή των αιμοπεταλίων**. Μπορεί να είναι δύσκολο να γίνει στην SAA

FLAER

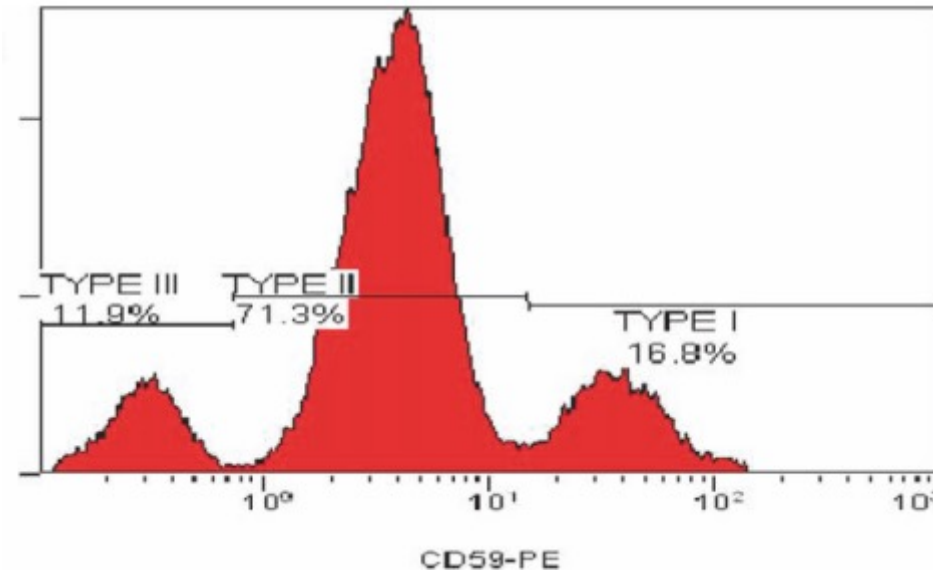
Today (flow cytometry – based tests)



FLAER

- Τα κύτταρα στα οποία το FLAER **δεν μπορεί να συνδεθεί** αποτελούν τα **PNH κύτταρα - κλώνους**
- Το FLAER δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί στα RBCs γιατί δεν εκφράζουν τα πρωτεολυτικά ένζυμα τα οποία απαιτούνται για να γίνει η αντίδραση και να μπορέσει να συνδεθεί το FLAER

RBC testing



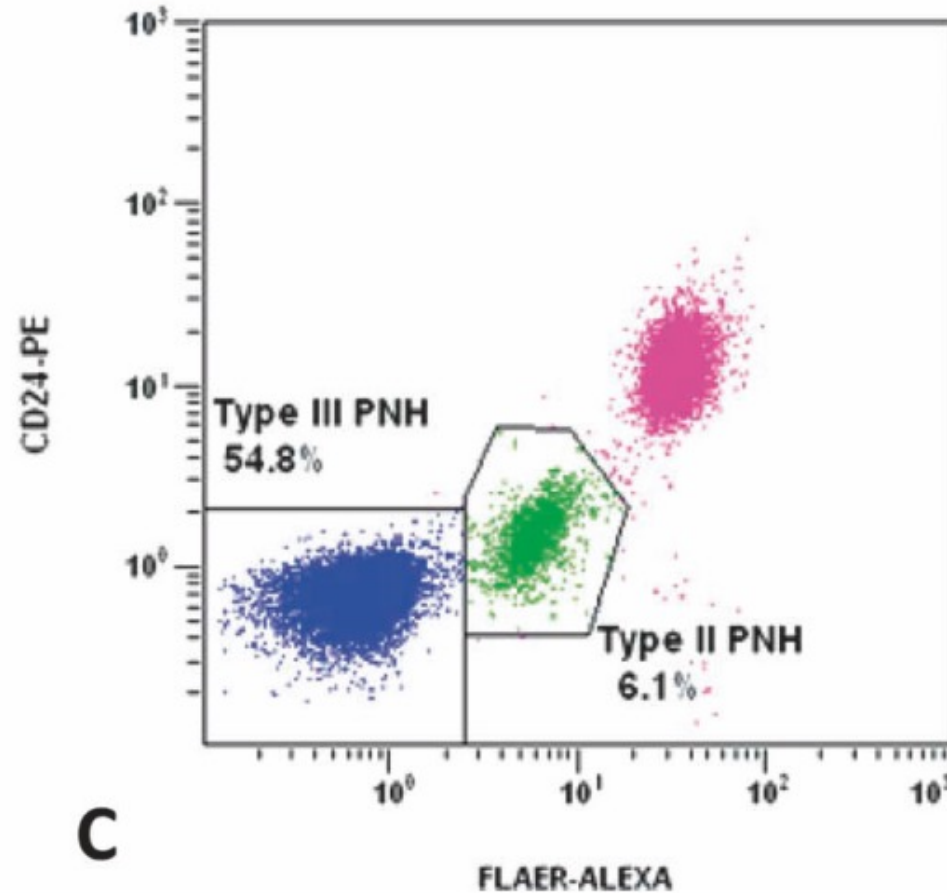
Έκφραση του CD59 στα RBCs ασθενή με PNH που δείχνουν:

Type I: normal RBC

Type II: μερική έλλειψη

Type III: Πλήρης έλλειψη στις GPI-συνδεδεμένες πρωτεΐνες

Έλεγχος ουδετεροφίλων με FLAER



PNH granulocyte population of 60,9% comprising of 54,8% Type III and 6,1% Type II cells.

Θεραπευτικές επιλογές στην ΡΝΗ

- Υποστηρικτικά μέτρα (μεταγγίσεις, αντιπηκτικά...)
- Μεταμόσχευση
- Eculizumab (Soliris)
- Ravulizumab (Ultomiris)
- Pegcetacoplan (Empaveli)
- Κλινικές μελέτες.....

Αναιμία και PNH

- Πολλοί παράγοντες συμβάλλουν στην εμφάνιση αναιμίας στους ασθενείς με PNH
- Ενδοαγγειακή αιμόλυση
- Μη ικανοποιητική ερυθροποίηση
- Σιδηροπενία λόγω της αιμοσφαιρινουρίας
- Εξωαγγειακή αιμόλυση μετά από θεραπεία με Eculizumab

- **Μεταγγίσεις:** κατά προτίμηση με **λευκαφαιρεμένα RBC** για αποφυγή αλλοανοσοποίησης, **ακτινοβολημένα RBC** αν πιθανολογείται μεταμόσχευση

Αναιμία και ΡΝΗ

- **Σιδηροπενία:** αρκετές φορές αν ο ασθενής δεν λαμβάνει κάποια άλλη θεραπεία μπορούμε να δώσουμε σίδηρο *per os*.
- Προσοχή!!!! Η χορήγηση σιδήρου —> **αύξηση στα ΔΕΚ** —> τα νέα αυτά ερυθρά δυνατόν να οδηγήσουν σε εκ νέου **ενεργοποίηση** του συμπληρώματος —> **αιμόλυση**
- Για αυτό το λόγο αποφεύγεται η ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου και προτιμάται σίδηρος **per os**.
- Κάποιοι συστήνουν να χορηγείται ο σίδηρος μαζί με κορτικοειδή για όσο το δυνατό αποφυγή αιμόλυσης

Υποστηρικτικά μέτρα.....

- **Ανοσοκαταστολή**: στις περιπτώσεις εκείνες που υπάρχει βαριά απλασία μυελού (ATG/CsA/eltrombopag)
- **Αντιπηκτικά** —> σε πολλούς ασθενείς **δεν είναι αποτελεσματικά** για τη πρόληψη νέων θρομβώσεων
- **Κορτικοειδή/ανδρογόνα** —> **αμφίβολα αποτελέσματα** με αρκετές **παρενέργειες**

Θεραπευτικές επιλογές στην ΡΝΗ

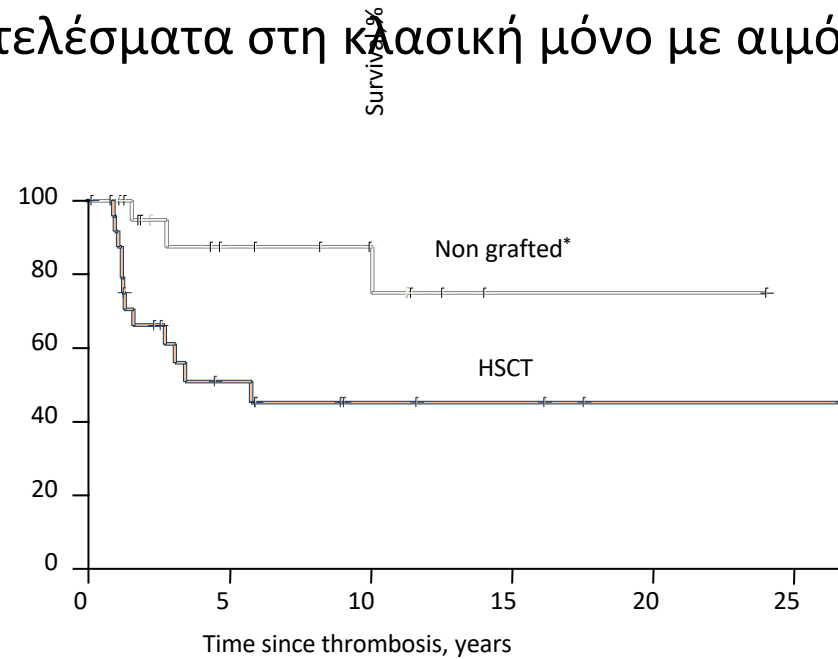
- Υποστηρικτικά μέτρα (μεταγγίσεις, αντιπηκτικά...)
- **Μεταμόσχευση**
- Eculizumab (Soliris)
- Ravulizumab (Ultomiris)
- Pegcetacoplan (Empaveli)
- Κλινικές μελέτες.....

Μεταμόσχευση και PNH

- BMT → αποτελεί τη **μόνη θεραπεία ίασης**
- Με την έγκριση του Eculizumab και με τα αποτελέσματα που δεν είναι τόσο ενθαρρυντικά χρησιμοποιείται πλέον **σε ειδικές μόνο περιπτώσεις**.
- Τα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης αφορούν **λίγους μόνο ασθενείς** → Italian BM transplantation group 26 ασθενείς με μέση ηλικία κατά τη μεταμόσχευση 32 έτη (22-60 χρονών), έδειξαν ότι υπάρχει 42% TRM, 8% graft failure, και **10-ετής επιβίωση 57%** για όλους τους ασθενείς
- Σε ασθενείς με **κλασσική PNH** (αιμόλυση μόνο) η επιβίωση μετά BMT φτάνει το **80%**

Οι ασθενείς που είχαν κάποια **θρόμβωση** και στη συνέχεια έλαβαν μεταμόσχευση έχουν **χειρότερη επιβίωση** σε σχέση με αυτούς που δεν έλαβαν μεταμόσχευση

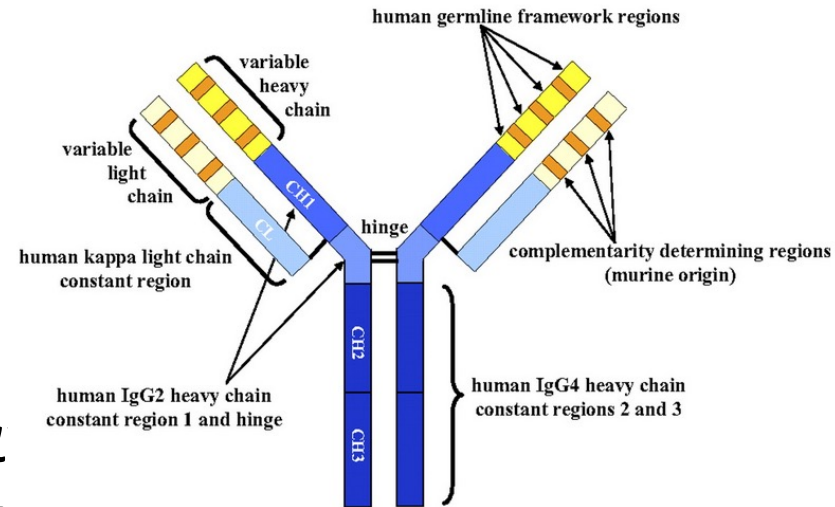
Καλύτερα αποτελέσματα στη **κλασική** μόνο με αιμόλυση PNH



Μεταμόσχευση και PNH

- Το International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) αναφέρει 2-ετή επιβίωση στους ασθενείς αυτούς στο 56%.
- Έχουν χρησιμοποιηθεί και **nonmyeloablative conditioning** θεραπευτικά πρωτόκολλα καθώς και απλοταυτόσημες μεταμοσχεύσεις → ~ οι **μισοί ασθενείς πεθαίνουν από επιπλοκές της μεταμόσχευσης** ενώ το οξύ και χρόνια **GVHD** αποτελεί τη **πιο συχνή επιπλοκή** για τους ασθενείς αυτούς
- Όπου είναι δυνατή άλλη θεραπευτική επιλογή → αποφυγή μεταμόσχευσης σήμερα (?)
- Το κόστος της μεταμόσχευσης είναι το ίδιο με περίπου 4 μόνο μήνες θεραπεία με Eculizumab → BMT → **cost effective** όπου είναι δυνατό να γίνει

Eculizumab

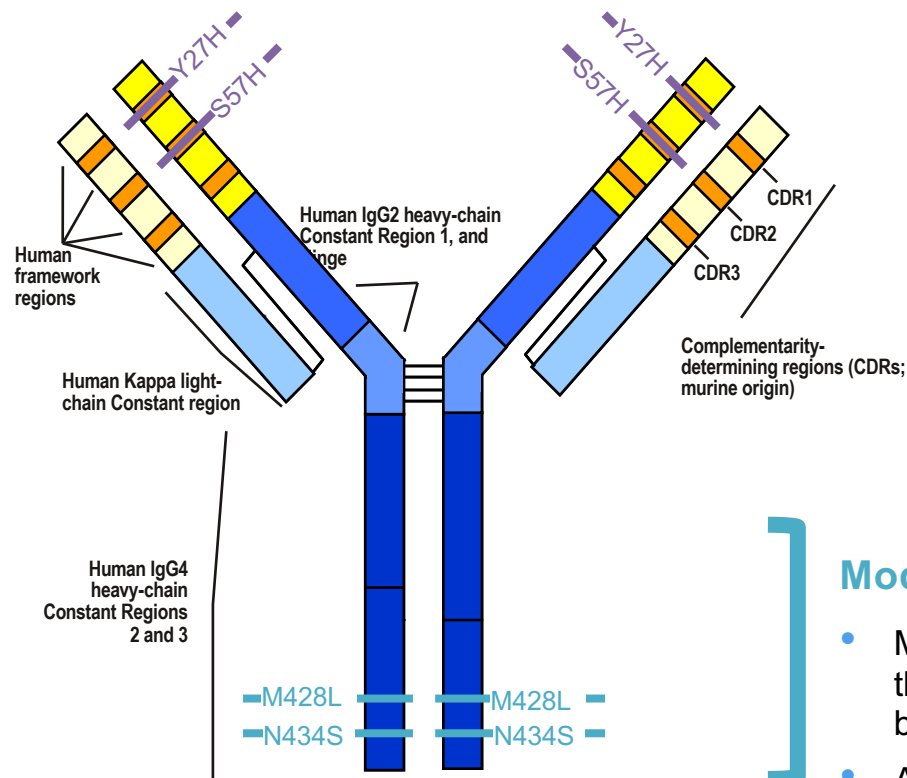


- Το Eculizumab είναι ένα α μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του C5 κλάσματος του συμπληρώματος που **εμποδίζει τη τελική ενεργοποίηση του συμπληρώματος.**
- Το Eculizumab **εμποδίζει τη διάσπαση του C5** από τη C5 convertase και επομένως αναστέλλει τη τελική ενεργοποίηση του συμπληρώματος αφού **δεν σχηματίζονται το C5a και C5b.**

2ης γενιάς anti-C5 complement inhibitors

- **Ravulizumab (Ultomiris)**: FDA approved for PNH (12/2018) και στην Ευρώπη έγκριση 7/2019

Ravulizumab: Reengineered From Eculizumab for pH-Dependent Elimination of C5

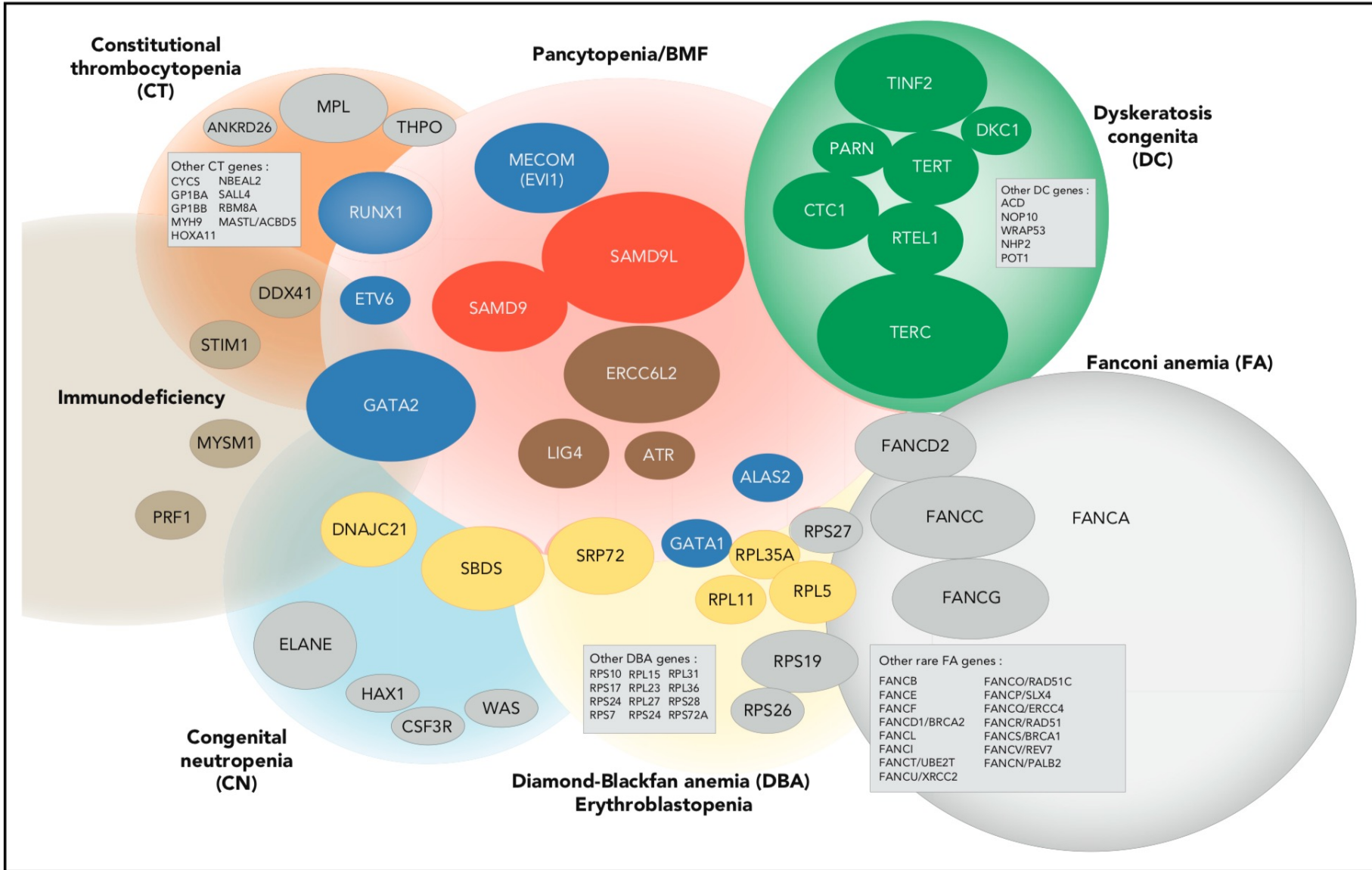


Modifications to Promote Release of C5 in the Endosome^{1,3}

- Replacement of Tyr-27 and Ser-57 in variable heavy-chain complementary-determining regions (CDRs) 1 and 2 with His residues was designed to enhance pH-dependent dissociation from C5 in acidified endosomes
- Affinity for C5 at the endosomal pH 6 is reduced

Modifications to Enhance FcRn Binding^{1,3}

- Met-428 replaced with Leu and Asn-434 replaced with Ser in the heavy-chain CH3 domain to enhance pH-dependent binding to FcRn
- Affinity for FcRn at endosomal pH is increased



Πιο συχνά IBMFS

- Fanconi Anemia
- Telomere biology disorders
- Diamond Blackfan Anemia
- GATA2 deficiency syndrome
- Shwachman-Diamond Syndrome
- Severe congenital neutropenia
- ???

Inherited bone marrow failure syndromes

IBMFS

- Οι ασθενείς με IBMFS μπορεί να παρουσιαστούν μόνο με BMF χωρίς στίγματα που να θυμίζουν το νόσημα, ή με τυπικά στίγματα του νοσήματος χωρίς όμως BMF.
- Και στις δύο περιπτώσεις η διάγνωση καθυστερεί μέχρι την ενηλικίωση, και συνήθως μπορεί να τεθεί η διάγνωση λόγω αυξημένης τοξικότητας κατά τη θεραπεία ή κατά τη μεταμόσχευση, ή λόγω της πρώιμης εμφάνισης κακοήθειας
- Όλοι οι ασθενείς με AA, MDS, AML, και χρόνιες κυταροπενίες μέχρι την ηλικία των 40 ετών, που δεν μπορούν να εξηγηθούν θα πρέπει να ελέγχονται για την πιθανότητα IBMFS

- Κάθε ένα από τα IBMFS συνήθως παρουσιάζεται με ένα τυπικό συνδυασμό από πενίες μαζί με ευρήματα από τη φυσική εξέταση και το ιστορικό.
- Π.χ. ένας ασθενής με μακροκυττάρωση και θρομβοπενία, που με προσεκτική κλινική εξέταση εμφανίζει κοντό αντίχειρα και σε υπερηχογράφημα πεταλοειδή νεφρό είναι ύποπτος για αναιμία Fanconi (FA).
- Ένας ασθενής με μακροκυττάρωση και θρομβοπενία μαζί με πνευμονική ίνωση και δυστροφικά νύχια είναι ύποπτο για telomere biology disorder (TBD).
- Σε όλους τους ασθενείς θα πρέπει να γίνεται αναζήτηση για οικογενειακό ιστορικό με παρόμοιες κυταροπενίες, AA, MDS/AML, ή κλινικά στίγματα IBMFSs.
- Μεμονωμένες περιπτώσεις πενιών μπορεί να οφείλονται σε PNH ή σε έλλειψη βιταμινών ή ιχνοστοιχείων, αλλά αν δεν υπάρχει ανταπόκριση στη θεραπεία, θα πρέπει να γίνει έλεγχος για IBMFS.

	Macrocytosis				
	Thrombocytopenia		Anemia	Neutropenia	
	TBD	FA	DBA	SDS	GATA2 deficiency
Screening test	Decreased lymphocyte telomere lengths	Spontaneous and DEB/MMC-induced chromosome breaks and radial configurations	Elevated red cell adenosine deaminase	Decreased pancreatic isoamylase and/or trypsinogen	Increased FLT3 ligand
Peripheral blood	Normal-size platelets, elevated hemoglobin F	Normal-size platelets, elevated hemoglobin F	Reticulocytopenia, elevated hemoglobin F	B- and T-cell defects, elevated hemoglobin F, neutrophil chemotaxis defects	Monocytopenia B and NK cell deficits, CD4:CD8 ratio <1
Pre-MDS/AML bone marrow findings	Hypocellular, evolving unilineage to trilineage dysplasia	Hypocellular, erythroid dysplasia, cytogenetics: +1q, +3q*	Normocellular, then hypocellular with age; decreased erythroid precursors	Hypocellular, myeloid dysplasia, cytogenetics: del(20)(q 11), i(7)(q10)	Hypocellular, megakaryocytic atypia, fibrosis
MDS/AML subtype	NA	RCMD, RAEB, RARS, MDS-NOS	NA	Varied	RCC or RAEB (children); RCC, RAEB, CMML (adults)
MDS/AML cytogenetics	NA	Unbalanced +1q, -7/-7q, +3q*	NA	Abnormal chromosome 7	Monosomy 7, trisomy 8, trisomy 21
MDS/AML acquired genetic features	NA	<i>RUNX1</i> * by large genomic events	NA	<i>TP53</i>	<i>ASXL1</i>

	Neutropenia	
	GATA2 deficiency	SCN
Screening test	Increased FLT3 ligand	None
Peripheral blood		
Pre-MDS/AML bone marrow findings	Monocytopenia B and NK cell deficits, CD4:CD8 ratio <1	
MDS/AML subtype	Hypocellular, megakaryocytic atypia, fibrosis	Promyelocyte maturation arrest
MDS/AML cytogenetics	RCC or RAEB (children); RCMD, RAEB, CMML (adults)	Varied
MDS/AML acquired genetic features	Monosomy 7, trisomy 8, trisomy 21 <i>ASXL1</i>	Varied <i>CSF3R, RUNX1</i>

Fanconi Anemia

- Τα πιο κοινά χαρακτηριστικά είναι το κοντό ανάστημα, σκελετικές ανωμαλίες κερκίδας-μεγάλου δάκτυλο, **café au lait** κηλίδες
- Η αναιμία (συνήθως μακροκυττάρωση), και η θρομβοπενία αποτελούν τις πιο συχνές ανωμαλίες στο περιφερικό αίμα.
- Ο μυελός είναι συνήθως υποκυτταρικός με δυσπλασία στην ερυθρά ή και σε άλλες σειρές. Κυτταρογενετικές ανωμαλίες έχουν περιγραφεί όπως +1q, +3q, και -7q
- Τουλάχιστον 22 διαφορετικά γονίδια έχουν περιγραφεί που εμπλέκονται στο μονοπάτι **FA/BRCA** που είναι υπεύθυνο για την επιδιόρθωση των βλαβών στη διπλή έλικα του DNA (usually autosomal recessive, FANCB is X-linked recessive, FANCR is autosomal dominant)
- **Διάγνωση:** Έλεγχος για **αυξημένη χρωμοσωμική ευθραυστότητα** μετά από επίδραση μιτογόνων παραγόντων (mitomycin C (MMC) ή dieperoxybutane (DEB) σε **λεμφοκύτταρα από το περιφερικό αίμα**



- Περίπου 25% με 40% των ασθενών δεν έχουν τυπικά στίγματα με αποτέλεσμα να καθυστερεί η διάγνωση
- Στους ασθενείς χωρίς χαρακτηριστικά η πρώτη διάγνωση μπορεί να αφορά ΟΜΛ, ΜΔΣ, ή κακοήθεια (squamous cell cancer (SCC) of the head and neck)
- Πρέπει να υποψιαζόμαστε την FA σε ασθενείς στους οποίους εμφανίζεται σε μικρή ηλικία SCC, MDS, AML, ή AA πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας, γιατί οι ασθενείς με FA δεν μπορούν να λάβουν την ίδια ΧΜΘ, λόγω πολύ μεγάλης τοξικότητας λόγω της ανικανότητάς τους να επιδορθώνουν τις βλάβες στο DNA
- Επίσης ασθενείς με δυσανάλογα μεγάλη τοξικότητα σε ΧΜΘ ή ακτινοβολία πρέπει να ελεγχθούν για FA

Telomere biology diseases (TBD, Dyskeratosis congenita,....)

- Το πιο συχνό νόσημα των τελομερών είναι η Dyskeratosis congenital που παρουσιάζεται με τη χαρακτηριστική τριάδα με δυστροφικά νύχια, λευκοπλακία στόματος και διαταραχές στο δέρμα (τραχύ)
- Συνήθως καθυστερεί η διάγνωση —>μέχρι και σε νέους ενήλικες
- Πιο συχνή εμφάνιση η μακροκυττάρωση με/χωρίς αναιμία, θρομβοπενία και υποκυτταρικό μυελό
- Άλλα χαρακτηριστικά ευρήματα πρώιμα γκρίζα μαλλιά, κίρρωση, πνευμονική ίνωση, εμφύσημα και αυξημένο κίνδυνο για SCC κεφαλής και τραχήλου μαζί με απλασία μυελού



- Τα TBD μπορούν να διαγνωστούν ακόμα και αν ένας δότης δεν μπορεί να δώσει αρκετά κύτταρα μετά απο κινητοποίηση ή μετά από παρατεταμένη τοξικότητα μετά ΧΜΘ για MDS/AML
- Το μήκος των τελομερών κάτω από την 1η εκατοστιαία θέση δεν είναι απαραίτητο για να τεθεί η διάγνωση. Υπάρχουν ασθενείς με TBD που το μήκος των τελομερών βρίσκεται μεταξύ 1-10ης % θέσης.
- Μόνο στο ~ 70% των περιπτώσεων η κλινική διάγνωση TBD φέρει και μια μετάλλαξη σε κάποιο γνωστό γονίδιο (DKC1, TERT, TERC, NAF1, NOP10, etc...). Υπάρχουν αρκετά γονίδια που πιθανά να σχετίζονται με TBD τα οποία όμως δεν τα ξέρουμε ακόμα.

Diamond Blackfan Anemia (DBA)

- Ο κλασικός φαινότυπος στην Αναιμία Diamond-Blackfan περιλαμβάνει το κοντό ανάστημα, σκελετικές ανωμαλίες στο μεγάλο δάκτυλο, και συγγενείς καρδιακές ανωμαλίες.
- Μεταλλάξεις στο γονίδιο RPS19 που είναι το πρώτο και πιο συχνό που έχει περιγραφεί στη DBA, αλλά μεταλλάξεις έχουν περιγραφεί και σε άλλα τουλάχιστον 20 γονίδια. Όλες οι μεταλλάξεις οδηγούν σε αναστολή της ωρίμανσης του pre-mRNA.
- Το 50% των ασθενών έχουν 1 συγγενή ανωμαλία, ενώ το 25% έχουν περισσότερες από 1 ανωμαλία
- Στο περιφερικό αίμα υπάρχει **μακροκυτταρική αναιμία** μαζί με πολύ **χαμηλά δικτυοερυθροκύτταρα**, ενώ ο μυελός είναι νορμοκυτταρικός με **απουσία των πρόδρομων μορφών της ερυθράς** σειράς.

- **Spontaneous hematologic remission** may occur in approximately 25% of patients.
- Patients with DBA also have an increased risk of malignancy, most common **gastrointestinal cancers, osteogenic sarcoma, and MDS.**
- **Elevated** serum **adenosine deaminase** levels are both sensitive (84%) and specific (95%) for DBA, but prior RBC transfusion may affect testing results.
- Genetic testing can be performed by single-gene sequencing and large rearrangement testing, beginning with ***RPS19***, which accounts for **25%** of identified pathogenic variants, or via a multigene sequencing panel with large rearrangement analysis that includes all of the known genes implicated in DBA (GATA1, RPL5, 11, 15, 18 etc...)

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

GATA2 deficiency-associated bone marrow disorder differs from idiopathic aplastic anemia

Karthik A. Ganapathi,¹ Danielle M. Townsley,² Amy P. Hsu,³ Diane C. Arthur,¹ Christa S. Zerbe,³ Jennifer Cuellar-Rodriguez,³ Dennis D. Hickstein,⁴ Sergio D. Rosenzweig,⁵ Raul C. Braylan,⁶ Neal S. Young,² Steven M. Holland,³ and Katherine R. Calvo⁶

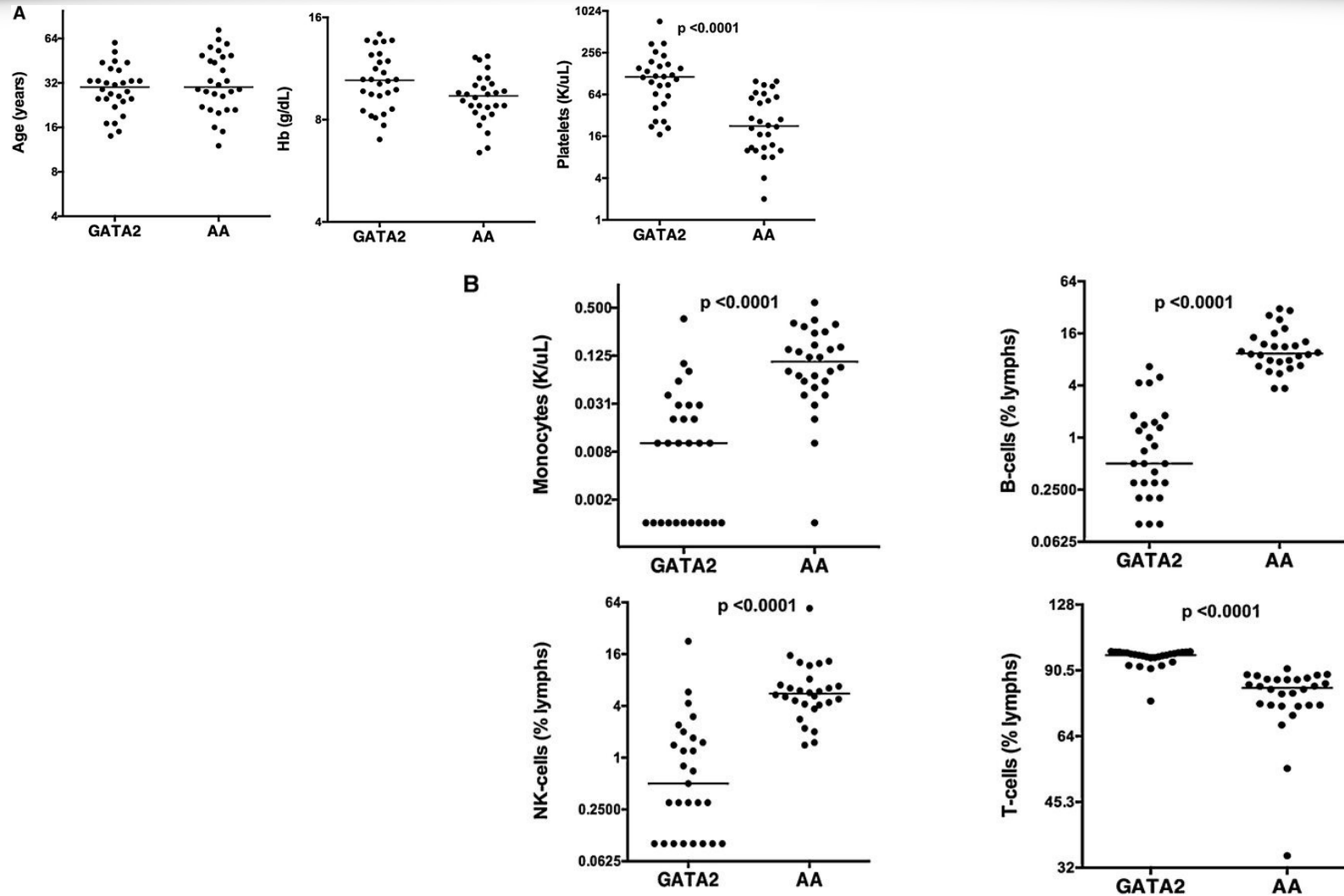
BLOOD, 1 JANUARY 2015 • VOLUME 125, NUMBER 1

- Η έλλειψη στο GATA2 μπορεί να μιμείται ιδιοπαθή ΑΑ
- Οι ασθενείς με GATA2 έχουν μεγαλύτερη κυτταροβρίθεια, περισσότερα και άτυπα ΜΚΚ, και διαφορές στο περιφερικό αίμα
- Η απουσία μονοκυττάρων, ΝΚ και Β λεμφοκυττάρων, τα αυξημένα CD57+ Τ κύτταρα, και η αναστροφή λόγου CD4:CD8 μπορούν να το δδ από την ΑΑ.
- Προδιαθέτει για ΟΜΛ

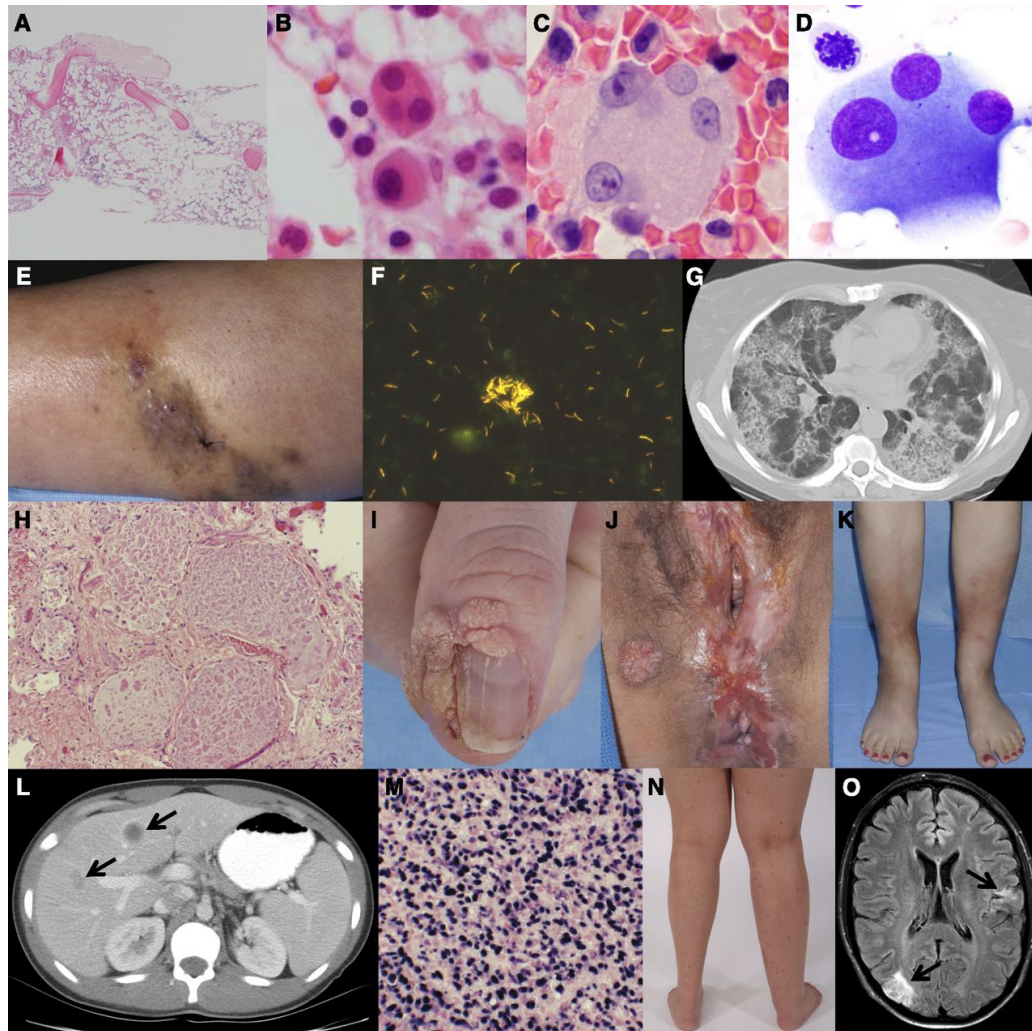
GATA2 deficiency-associated bone marrow disorder differs from idiopathic aplastic anemia

Karthik A. Ganapathi, Danielle M. Townsley, Amy P. Hsu, Diane C. Arthur, Christa S. Zerbe, Jennifer Cuellar-Rodriguez, Dennis D. Hickstein, Sergio D. Rosenzweig, Raul C. Braylan, Neal S. Young, Steven M. Holland, and Katherine R. Calvo

Blood 2015 125:56-70; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-06-580340>

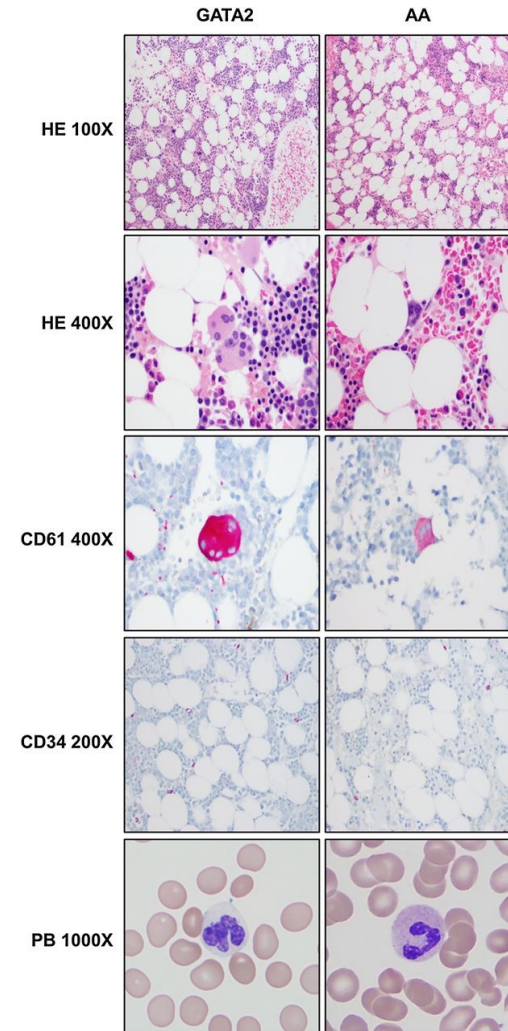


Clinical, pathologic, and radiographic features of GATA2 deficiency.



- Υποπλαστικός μυελός, Δυσπλαστικά ΜΚΚ, έλλειψη μονοκυττάρων, λοίμωξη από μυκοβακτηρίδια (όχι φυματίωσης), οζώδες ερύθημα, έμφρακτα χωρίς ενδοκαρδίτιδα, κονδυλώματα,

Comparison of peripheral blood and bone marrow morphologic and immunohistochemical features between GATA2 and AA patients.



Karthik A. Ganapathi et al. Blood 2015;125:56-70

Swachman-Diamond Syndrome (SDS)

- SDS is classically characterized by childhood onset of **exocrine pancreatic dysfunction and BMF**. Additional features include **growth failure**, metaphyseal dysostosis and **osteopenia, hepatomegaly, and recurrent infections** disproportionate to the level of neutropenia. The reported median age of diagnosis is 0.6 years; however, teenage and adult diagnoses are reported.
- The most common CBC abnormality is **neutropenia**, which may be variable or persistent and can be seen **in combination with anemia and thrombocytopenia**.
- Bone marrow biopsy demonstrates **hypocellularity for age with dysgranulopoietic** features.

- Screening for deficiency of trypsinogen and pancreatic isoamylase may reveal the characteristic pancreatic deficit.
- Testing of the *SBDS* gene, identifies the causative biallelic pathogenic variants in 90% of patients with a clinical SDS diagnosis. This results in ribosomopathy, caused by defective maturation of the large ribosomal subunit.
- Recently, biallelic or homozygous germline pathogenic variants in *EFL1* and *DNAJC21* have been identified in patients with SDS-like syndromes, suggesting that these genes should be considered in the workup of patients with a clinical diagnosis of SDS in whom pathogenic variants in *SBDS* are absent.