

# Κλινικό Φροντιστήριο II: Αιματολογία για Ρευματολόγους

## Ουδετεροπενία, διαφορική διάγνωση και κλινική σημασία

---

Ελένη Παπαδάκη

Καθηγήτρια Αιματολογίας

Αιματολογική Κλινική ΠΑΓΝΗ



# Περίπτωση ασθενούς

- Γυναίκα 65 ετών, από τα Χανιά, με ιστορικό Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας προσέρχεται για διερεύνηση ουδετεροπενίας που βρέθηκε σε τυχαίο έλεγχο.
- WBC  $2.1 \times 10^9/L$ , **ANC  $0.3 \times 10^9/L$** , Lympho  $1.0 \times 10^9/L$ , Mono  $0.7 \times 10^9/L$ , Hgb  $13.1 \text{ g/L}$  Plts  $190 \times 10^9/L$ .
- Λαμβάνει θειαζίδες για την υπέρταση από 2-ετίας, περιστασιακά NSAIDs και πρεδνιζολόνη 5 mg/ημέρα.
- Δεν γνωρίζει τι έχει λάβει στο παρελθόν για τη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα.

# Ορισμός Ουδετεροπενίας

- Σύμφωνα με τις Ομάδες Μελέτης Ουδετεροπενιών:  
 $ANC < 1500/\mu L$  για να μην γίνεται αναφορά σε φυλή και εθνικότητα.
- Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO):  
 $ANC < 1800/\mu L$
- Διαφορετικά όρια ουδετεροπενίας σε διάφορα εγχειρίδια:  
 $ANC < 2500/\mu L$  (Hoffbrand AV and Pettit JE. *Essential Haematology* 1993)

# Ταξινόμηση Ουδετεροπενιών

Ταξινόμηση ουδετεροπενίας	Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	Κλινική κατάσταση	Κίνδυνος εμφάνισης λοίμωξης
<b>Ήπια</b>	1000 – 1800/μL	Καλή γενική κατάσταση	Συνήθως κανένας
		Υποκείμενη νόσος, καταβολή, υποθρεψία	Ελάχιστος έως σοβαρός
<b>Μέτρια</b>	500 – 1000/μL	Καλή γενική κατάσταση	Συνήθως ελάχιστος
		Υποκείμενη νόσος, καταβολή, υποθρεψία	Μέτριος έως σοβαρός
<b>Σοβαρή</b>	< 500/μL	Σε οποιαδήποτε κλινική κατάσταση	Μέτριος έως σοβαρός
<b>Ακκοκιοκυτταραιμία</b>	< 200/μL	Σε οποιαδήποτε κλινική κατάσταση	Σοβαρός

# Ταξινόμηση Ουδετεροπενιών

Ταξινόμηση ουδετεροπενίας	Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	Κλινική κατάσταση	Κίνδυνος εμφάνισης λοίμωξης
Ήπια	1000 – 1800/μL	Καλή γενική κατάσταση	Συνήθως κανένας
		Υποκείμενη νόσος, καταβολή, υποθρεψία	Ελάχιστος έως σοβαρός
Μέτρια	500 – 1000/μL	Καλή γενική κατάσταση	Συνήθως ελάχιστος
		Υποκείμενη νόσος, καταβολή, υποθρεψία	Μέτριος έως σοβαρός
Σοβαρή	< 500/μL	Σε οποιαδήποτε κλινική κατάσταση	Μέτριος έως σοβαρός
Ακκοκιοκυτταραιμία	< 200/μL	Σε οποιαδήποτε κλινική κατάσταση	Σοβαρός
<b>Οξεία</b>	<b>Χρόνια (&gt; 3 μήνες)</b>		<b>Ιδιοσυστατική (από την παιδική ηλικία)</b>

## Συγγενείς

- Καλοήθης Οικογενής/Εθνική Ουδετεροπενία

## Φαρμακοεπαγόμενες

- Αναλγητικά/NSAIDs
- Αντιβιοτικά
- Αντινεοπλασματικά
- Αντιθυρεοειδικά
- Αντιψυχωσικά
- Αντι-αρρυθμικά
- Αντι-επιληπτικά
- Αντιρευματικά
- Καρδιαγγειακά
- Χηλικοί παράγοντες (deferiprone)

## Δευτεροπαθείς

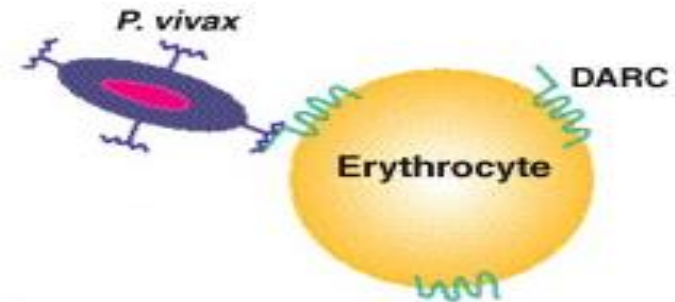
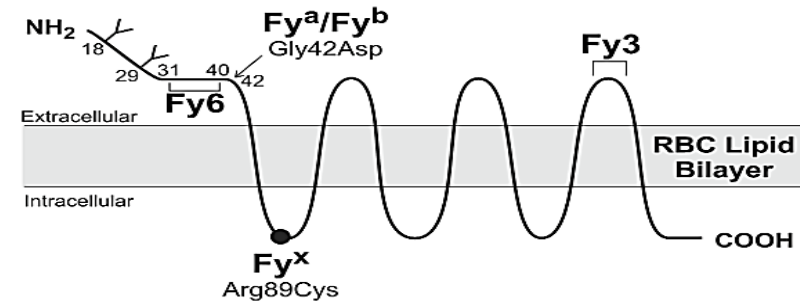
- **Αιμοπάθειες**
  - Καλοήθη υποπλαστικά/απλαστικά Σύνδρομα (Απλαστική Αναιμία)
  - ΜΔΣ
  - Ανεπάρκεια βιταμινών, ιχνοστοιχείων (B12, φυλλικό, Cu)
  - LGL-Υπερπλασία
- **Αυτοάνοσα Νοσήματα**
  - N. θυρεοειδούς
  - Συστηματικά (ΣΕΛ, ΡΑ)
- **Λοιμώξεις** (ιογενείς, βακτηριακές, παρασιτικές)
- **Υπερσπληνισμός** (συμφορητικός, διηθητικός, φαγοκυτταρικός, αντιδραστικός)

## Ιδιοπαθείς

- Αυτοάνοσες (Αντισωματοεπαγόμενες)
- Χρόνια Ιδιοπαθής Ουδετεροπενία

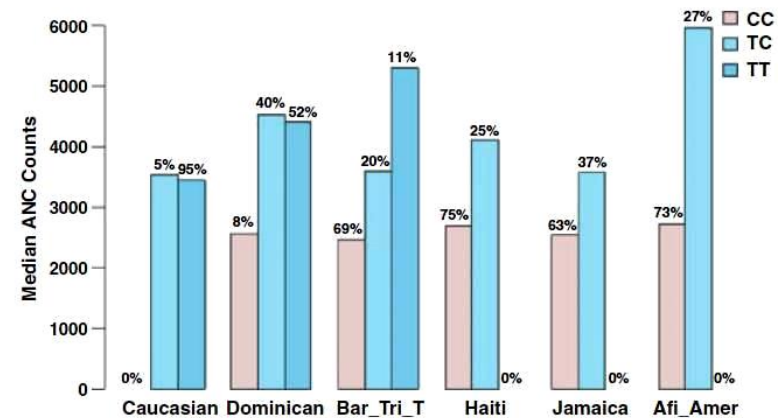
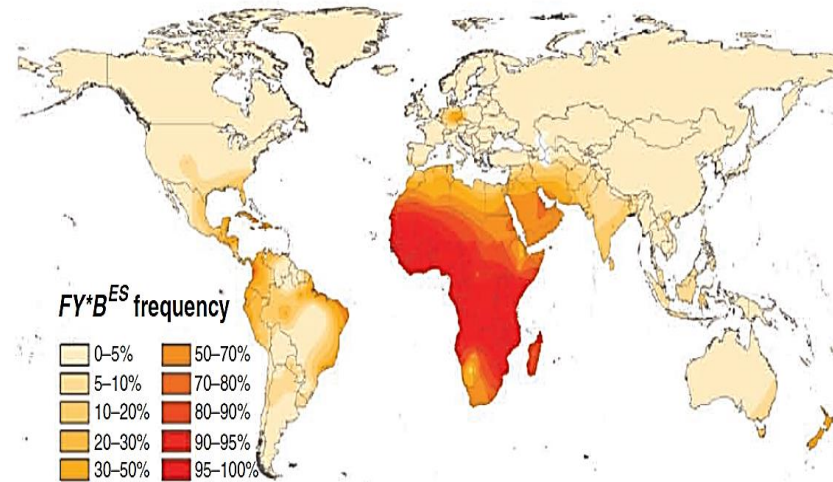
# Καλοήθης Οικογενής/Εθνική Ουδετεροπενία

- Το *DARC* (chr. 1q22) κωδικοποιεί για το Duffy (Fy).
- Οι συχνότεροι πολυμορφισμοί: Fya και Fyb που αντιστοιχούν στα αλληλία FY\*A και FY\*B (rs12075, 125G>A) → Fy(a+,b+), Fy(a+,b-), Fy(a-,b+).
- Ομοζυγωτία για τον πολυμορφισμό rs2814778 -67T>C στο αλληλίο FY\*B → Fy(a-b-) (Fy\*B<sup>es</sup>).
- Fy\*B<sup>es</sup> σε ομοζυγωτία σχετίζεται με την εθνική ουδετεροπενία.
- Συχνή στη Μέση/Εγγύς Ανατολή (Ιράκ, Σ. Αραβία, Ομάν), Ανατολική/Κεντρική Αφρική (Αιθιοπία, Νιγηρία, Λιβερία).



# Καλοήθης Οικογενής/Εθνική Ουδετεροπενία

- Το *DARC* (chr. 1q22) κωδικοποιεί για το Duffy (Fy).
- Οι συχνότεροι πολυμορφισμοί: Fya και Fyb που αντιστοιχούν στα αλληλία FY\*A και FY\*B (rs12075, 125G>A) → Fy(a+,b+), Fy(a+,b-), Fy(a-,b+).
- Ομοζυγωτία για τον πολυμορφισμό rs2814778 -67T>C στο αλληλίο FY\*B → Fy(a-b-) (Fy\*B<sup>es</sup>).
- Fy\*B<sup>es</sup> σε ομοζυγωτία σχετίζεται με την εθνική ουδετεροπενία.
- Συχνή στη Μέση/Εγγύς Ανατολή (Ιράκ, Σ. Αραβία, Ομάν), Ανατολική/Κεντρική Αφρική (Αιθιοπία, Νιγηρία, Λιβερία).





## Συγγενείς

- Καλοήθης Οικογενής/Εθνική Ουδετεροπενία

## Φαρμακοεπαγόμενες

- Αναλγητικά/NSAIDs
- Αντιβιοτικά
- Αντινεοπλασματικά
- Αντιθυρεοειδικά
- Αντιψυχωσικά
- Αντι-αρρυθμικά
- Αντι-επιληπτικά
- Αντιρευματικά
- Καρδιαγγειακά
- Χηλικοί παράγοντες (deferiprone)

## Δευτεροπαθείς

- **Αιμοπάθειες**
  - Καλοήθη υποπλαστικά/απλαστικά Σύνδρομα (Απλαστική Αναιμία)
  - ΜΔΣ
  - Ανεπάρκεια βιταμινών, ιχνοστοιχείων (B12, φυλλικό, Cu)
  - LGL-Υπερπλασία
- **Αυτοάνοσα Νοσήματα**
  - N. θυρεοειδούς
  - Συστηματικά (ΣΕΛ, ΡΑ)
- **Λοιμώξεις** (ιογενείς, βακτηριακές, παρασιτικές)
- **Υπερσπληνισμός** (συμφορητικός, διηθητικός, φαγοκυτταρικός, αντιδραστικός)

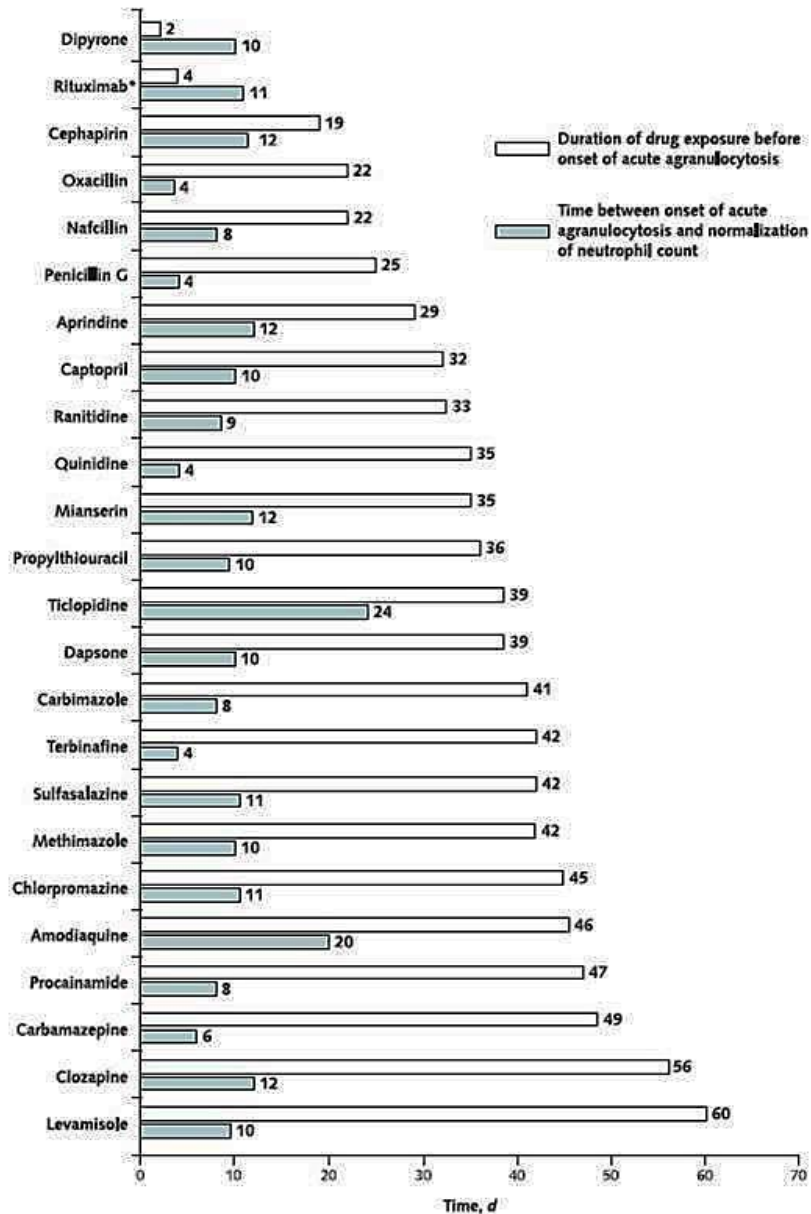
## Ιδιοπαθείς

- Αυτοάνοσες (Αντισωματοεπαγόμενες)
- Χρόνια Ιδιοπαθής Ουδετεροπενία

**Table 2. Drugs with Definite or Probable Causality**

Drug Category	Level 1 Evidence*	Level 2 Evidence†
Analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs	Aminopyrine (2/0), diclofenac (1/0), diflunisal (1/0), dipyron (6/5), ibuprofen (1/1)	Acetaminophen (1), bucillamine (1), fenoprofen (1), mefenamic acid (1), naproxen (2), pentazocine (2), phenylbutazone (1), piroxicam (1), sulindac (2)
Antiarrhythmics	Disopyramide (1/0), procainamide (3/19), quinidine (3/4)	Ajmaline (4), amiodarone (1), aprindine (4)
Anti-infective drugs	Ampicillin (1/1), carbenicillin (1/0), cefotaxime (1/1), cefuroxime (1/0), flucytosine (1/0), fusidic acid (1/0), imipenem–cilastatin (1/1), nafcillin (1/4), oxacillin (2/4), penicillin G (4/7), quinine (2/2), ticarcillin (1/0)	Abacavir (2), amodiaquine (10), amoxicillin–clavulanic acid (1), cefamandole (1), cefepime (2), ceftriaxone (6), cephalexin (1), cephalothin (3), cephapirin (4), cephradine (1), chloroguanide (1), clarithromycin (1), cloxacillin (1), dapsone (17), hydroxychloroquine (2), indinavir (1), isoniazid (1), mebendazole (1), nifuroxazide (1), nitrofurantoin (1), norfloxacin (1), penicillin G–procaine (1), piperacillin (1), terbinafine (5), trimethoprim–sulfamethoxazole (3), vancomycin (5), zidovudine (2)
Anticonvulsants	Phenytoin (1/2)	Carbamazepine (4), lamotrigine (3)
Antineoplastics	Amygdalin (1/0)	Aminoglutethimide (2), flutamide (1), imatinib (3), nilutamide (1), rituximab‡ (25)
Antirheumatics	Infliximab (1/0), levamisole (2/6)	Gold (5), penicillamine (2), sulfasalazine (12)
Antithyroid drugs	Propylthiouracil (1/10)	Carbimazole (21), methimazole (55)
Cardiovascular drugs	Clopidogrel (1/0), methyldopa (1/0), ramipril (1/0), spironolactone (1/2)	Bepridil (1), bezafibrate (1), captopril (9), metolazone (1), ticlopidine (15), vesnarinone (2)
Gastrointestinal drugs	Cimetidine (1/2), metoclopramide (1/0)	Famotidine (3), mesalazine (1), metiamide (4), omeprazole (2), pirenzepine (1), ranitidine (4)
Psychotropic drugs	Chlorpromazine (2/6), clozapine (4/49), fluoxetine (1/0)	Amoxapine (1), clomipramine (1), cyanamide (1), desipramine (1), dothiepin (1), doxepin (1), imipramine (1), indalpine (1), maprotiline (1), meprobamate (1), methotrimeprazine (1), mianserin (9), olanzapine (1), thioridazine (1), ziprasidone (1)
Other drugs	Calcium dobesilate (1/0), mebhydrolin (1/0)	Acetosulfone (1), acitretin (1), allopurinol (1), chlorpropamide (2), deferiprone (2), prednisone (1), promethazine (1), riluzole (2), ritodrine (1), tolbutamide (1), yohimbine (1)

# Διάμεσος χρόνος έκθεσης στο φάρμακο και διάρκεια ουδετεροπενίας



# Μηχανισμοί ιδιοσυγκρασιακού τύπου φαρμακοεπαγόμενης ουδετεροπενίας

- **Ανοσολογικός (αναπτύσσεται ταχέως, όχι δοσοεξαρτώμενος)**
  - Αντισώματα έναντι ΠΜΠ ή των προβαθμίδων τους στον μυελό
  - Μέσω συμπληρώματος (λύση ή απομάκρυνση από τα Μφ)
    - phenazone, aminopyrine, hydantoin, phenytoin, antithyroid, quinidine
  - Λευκοσυγκόλληση
    - β-lactams, aminopyrine, quinidine
  - Κυτταροεπαγόμενη κυτταροτοξικότητα
    - Rituximab
- **Τοξικός (αναπτύσσεται αργά, συχνά δοσοεξαρτώμενος)**
  - Clozapine, penicillines, antithyroid drugs

# Μηχανισμοί ιδιοσυγκρασιακού τύπου φαρμακοεπαγόμενης ουδετεροπενίας

- **Γενετικοί Παράγοντες**

- Slow acetylators ή paraoxidators: salicylazosulfapyridine, phenylbutazone
- Αργός ρυθμός μεταβολισμού από thiopurin-S-methyltransferase: azathioprine
- HLA-B8, DRW3: levamisole
- Πολυμορφισμοί του TNF: clozapine
- Γυναίκες/άνδρες

- **Βιολογικοί Παράγοντες**

- Αλληλεπίδραση με λεμφοκυτταρικούς υποπληθυσμούς: sulfamethoxazole
- Αναστολή της δράσης αυξητικών παραγόντων: clozapine (GM-CSF)
- Δημιουργία τοξικών μεταβολίτων από ενεργοποιημένα ΠΜΠ: clozapine
- Επίδραση του υποκείμενου νοσήματος (IBD, RA): sulfasalazine

## Συγγενείς

- Καλοήθης Οικογενής/Εθνική Ουδετεροπενία

## Φαρμακοεπαγόμενες

- Αναλγητικά/NSAIDs
- Αντιβιοτικά
- Αντινεοπλασματικά
- Αντιθυρεοειδικά
- Αντιψυχωσικά
- Αντι-αρρυθμικά
- Αντι-επιληπτικά
- Αντιρευματικά
- Καρδιαγγειακά
- Χηλικοί παράγοντες (deferiprone)

## Δευτεροπαθείς

- **Αιμοπάθειες**
  - Καλοήθη υποπλαστικά/απλαστικά Σύνδρομα (Απλαστική Αναιμία)
  - ΜΔΣ
  - Ανεπάρκεια βιταμινών, ιχνοστοιχείων (B12, φυλλικό, Cu)
  - LGL-Υπερπλασία
- **Αυτοάνοσα Νοσήματα**
  - N. θυρεοειδούς
  - Συστηματικά (ΣΕΛ, ΡΑ)
- **Λοιμώξεις** (ιογενείς, βακτηριακές, παρασιτικές)
- **Υπερσπληνισμός** (συμφορητικός, διηθητικός, φαγοκυτταρικός, αντιδραστικός)

## Ιδιοπαθείς

- Αυτοάνοσες (Αντισωματοεπαγόμενες)
- Χρόνια Ιδιοπαθής Ουδετεροπενία

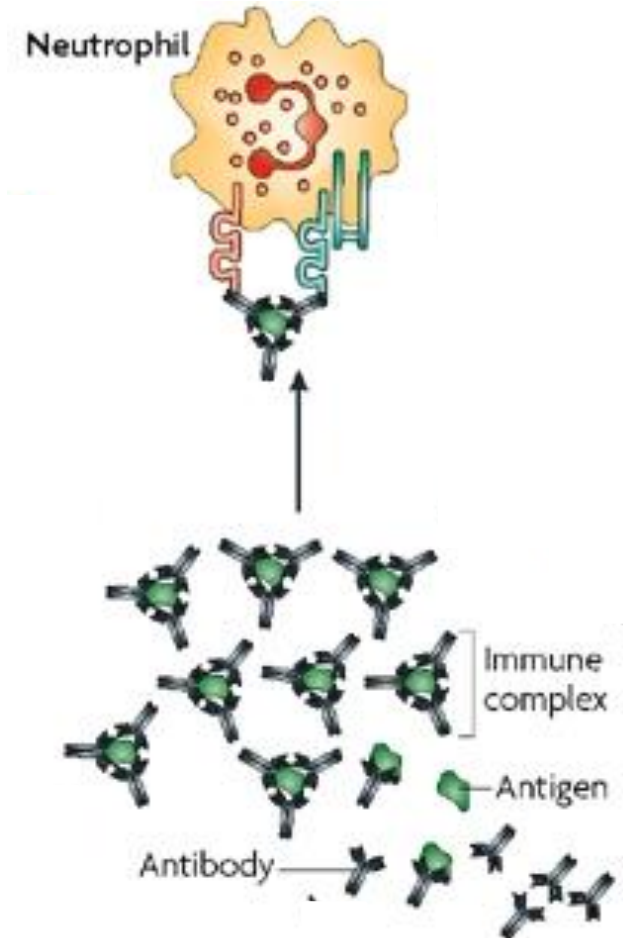
# Διαγνωστική προσέγγιση ασθενούς με ουδετεροπενία

- Γενική αίματος, δείκτες.
- Επισκόπηση επιχρίσματος αίματος.
- Δοκιμασίες για αποκλεισμό χρόνιων ιογενών, βακτηριακών, παρασιτικών λοιμώξεων.
- Επίπεδα B12, φυλλικού, φερριτίνης, Cu (επί ενδείξεων)
- Θυρεοειδικές ορμόνες, αντισώματα
- Επίπεδα ανοσοσφαιρινών
- Συμπλήρωμα, ANA, anti-DNA
- Ανάλυση με κυτταρομετρία ροής λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών
- TCR Vb γρεπερτόριο (Flow/PCR)
- Έλεγχος αντι-ΠΜΠ αντισωμάτων
- Μυελόγραμμα - ΟΜΒ
  - Μορφολογία
  - Ανοσοϊστοχημεία
  - Κυτταρογενετική
  - Ανάλυση με κυτταρομετρία ροής

# Ουδετεροπενία και αυτοάνοσα νοσήματα θυρεοειδούς

## Μηχανισμός

- Κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα
- Αυτοαντισώματα έναντι των υποδοχέων της TSH έχουν διασταυρούμενη δράση με ανάλογες δομές στην επιφάνεια των ουδετεροφίλων
- Φαρμακο-επταγόμενη



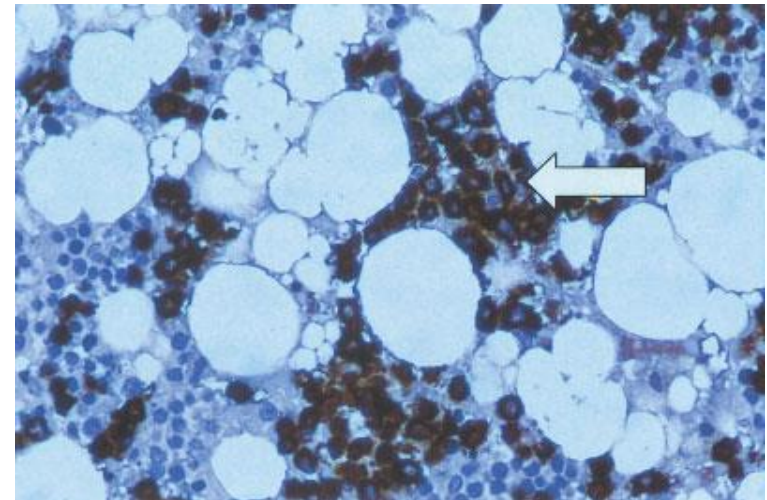


# Ουδετεροπενία και ΣΕΛ

- Παρατηρείται στο 50% των ασθενών με ΣΕΛ
- Συνήθως είναι ήπια (1000-1800/ $\mu$ L)
- Περίπου 2/3 των ασθενών με ουδετεροπενία και ΣΕΛ έχουν αντι-ΠΜΠ αντισώματα
- Συχνά συνυπάρχει δυσλειτουργία του μυελού των οστών

TABLE II. Comparison of Bone Marrow Finding between SLE and MDS Patients

	SLE (%)	MDS-RA (%)
Normal or increased bone marrow cellularity	17/40 (42.5)	10/10 (100)
ALIP+	27/40 (67.5)	10/10 (100)
BM necrosis	36/40 (90)	1/10 (10)
Dilatated sinuses	8/40 (20)	0
Dyserythropoiesis	40/40 (100)	10/10 (100)
Dysmegakaryopoiesis	40/40 (100)	10/10 (100)
CD34+ <3%	40/40 (100)	10/10 (100)



# Ουδετεροπενία και Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

- Συνήθως ήπια (1000-1800/ $\mu$ L)
- Αιτιολογία
  - Αντι-ΠΜΠ αντισώματα
  - Κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα
  - Σύνδρομο Felty (παρουσία LGL-πληθυσμού και σπληνομεγαλία)
  - Δυσλειτουργία μυελού



Χαρακτηριστική  
μορφολογία  
λεμφοκυττάρων σε ασθενή  
με Σ. Felty's

## Συγγενείς

- Καλοήθης Οικογενής/Εθνική Ουδετεροπενία

## Φαρμακοεπαγόμενες

- Αναλγητικά/NSAIDs
- Αντιβιοτικά
- Αντινεοπλασματικά
- Αντιθυρεοειδικά
- Αντιψυχωσικά
- Αντι-αρρυθμικά
- Αντι-επιληπτικά
- Αντιρευματικά
- Καρδιαγγειακά
- Χηλικοί παράγοντες (deferiprone)

## Δευτεροπαθείς

- **Αιμοπάθειες**
  - Καλοήθη υποπλαστικά/απλαστικά Σύνδρομα (Απλαστική Αναιμία)
  - ΜΔΣ
  - Ανεπάρκεια βιταμινών, ιχνοστοιχείων (B12, φυλλικό, Cu)
  - LGL-Υπερπλασία
- **Αυτοάνοσα Νοσήματα**
  - N. θυρεοειδούς
  - Συστηματικά (ΣΕΛ, ΡΑ)
- **Λοιμώξεις** (ιογενείς, βακτηριακές, παρασιτικές)
- **Υπερσπληνισμός** (συμφορητικός, διηθητικός, φαγοκυτταρικός, αντιδραστικός)

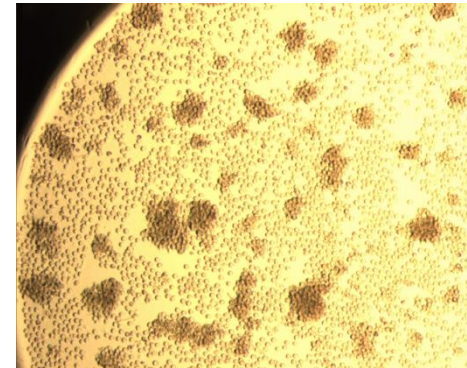
## Ιδιοπαθείς

- Αυτοάνοσες (Αντισωματοεπαγόμενες)
- Χρόνια Ιδιοπαθής Ουδετεροπενία

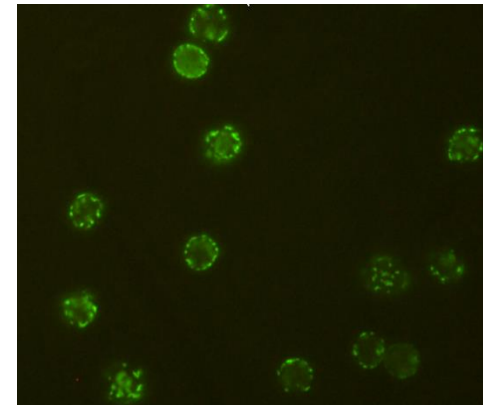
# Ιδιοπαθής ουδετεροπενία

- Αυτοάνοση (επαγόμενη από αντισώματα)
- Χρόνια Ιδιοπαθής (επαγόμενη από T-μονο/ολιγοκλωνικούς πληθυσμούς)

- Ανίχνευση αντι-ΠΜΠ αντισωμάτων

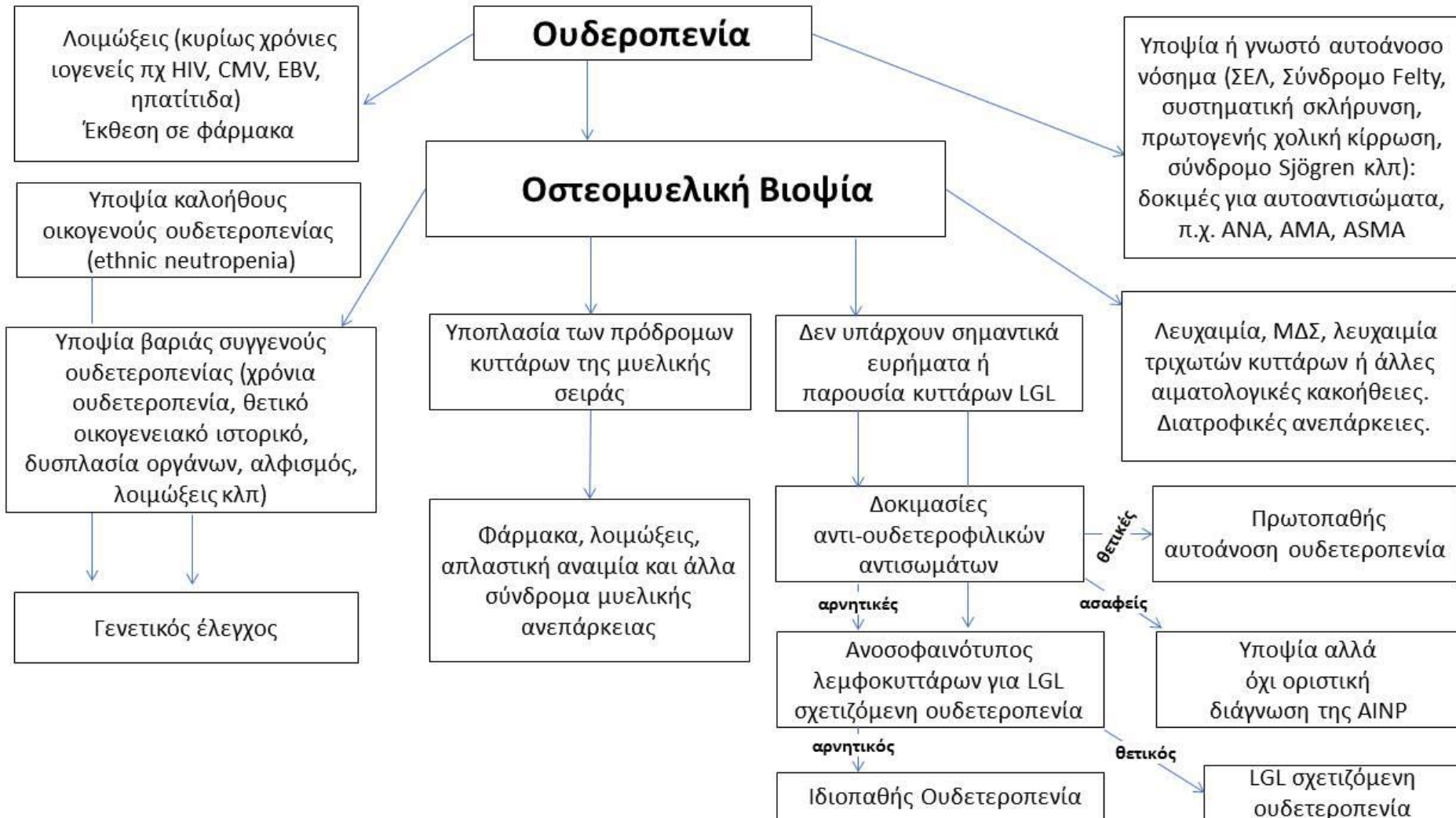


Λευκοσυγκόλληση



Ανοσοφθορισμός

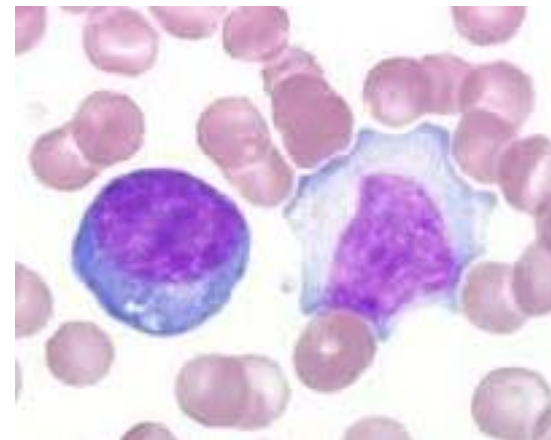
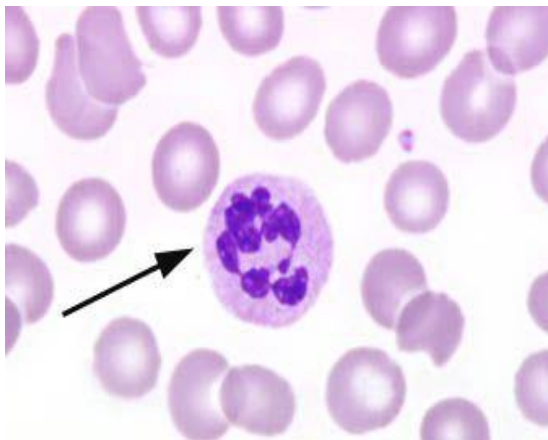
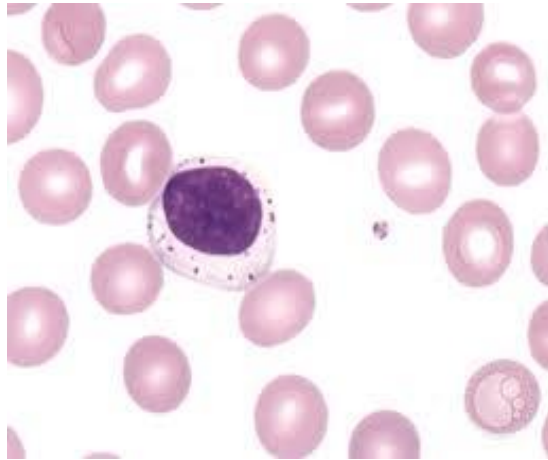
# Διερεύνηση ασθενούς με ουδετεροπενία



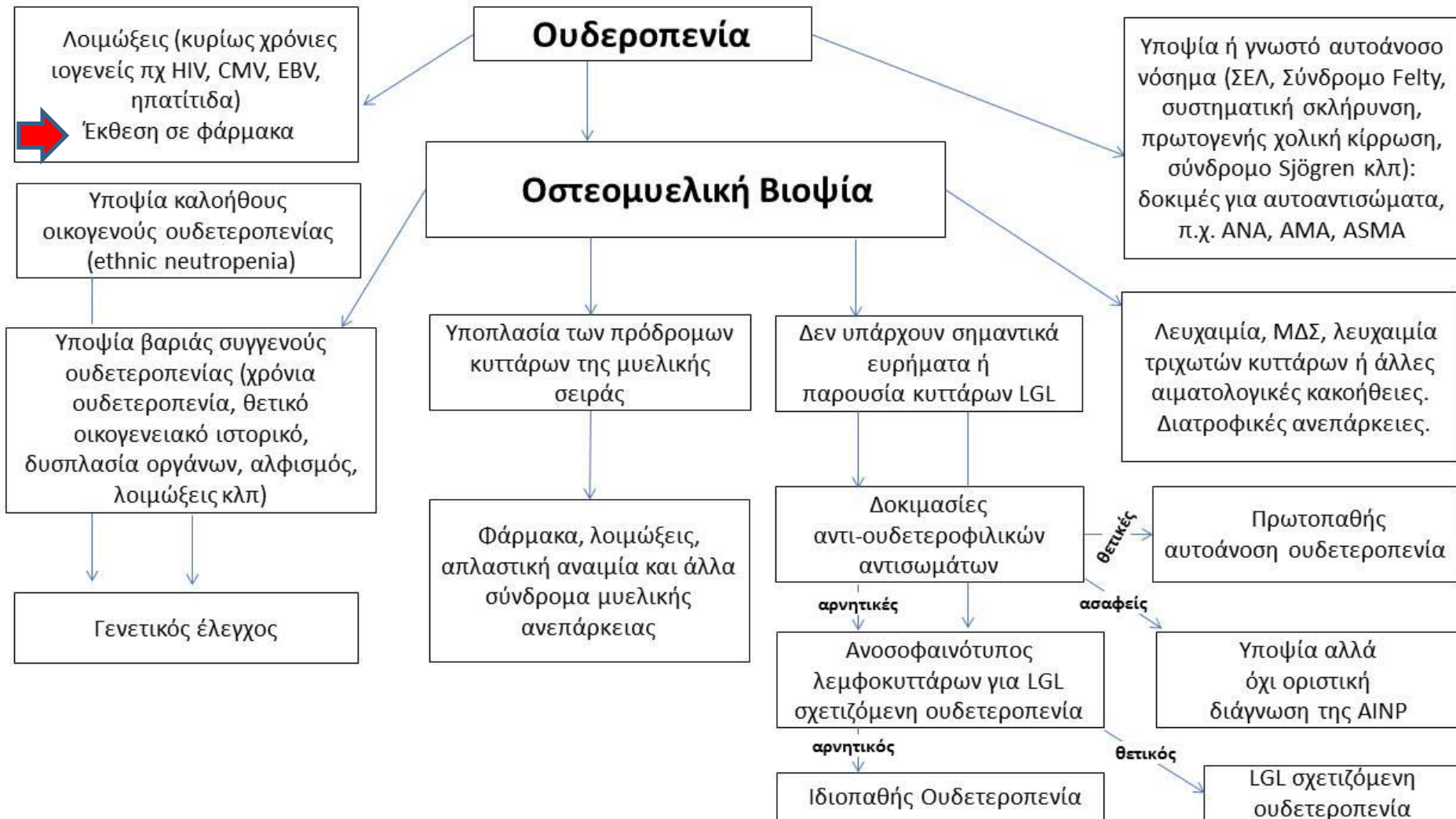
# Περίπτωση ασθενούς

- Γυναίκα 65 ετών, από τα Χανιά, με ιστορικό Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας προσέρχεται για διερεύνηση ουδετεροπενίας που βρέθηκε σε τυχαίο έλεγχο.
- WBC  $2.1 \times 10^9/L$ , **ANC  $0.3 \times 10^9/L$** , Lympho  $1.0 \times 10^9/L$ , Mono  $0.7 \times 10^9/L$ , Hgb  $13.1 \text{ g/L}$  Plts  $190 \times 10^9/L$ .
- Λαμβάνει θειαζίδες για την υπέρταση από 2-ετίας, περιστασιακά NSAIDs και πρεδνιζολόνη 5 mg/ημέρα.
- Δεν γνωρίζει τι έχει λάβει στο παρελθόν για τη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα.

# Ξεκινάμε πάντα με επισκόπηση του επιχρίσματος αίματος



# Διερεύνηση ασθενούς με ουδετεροπενία





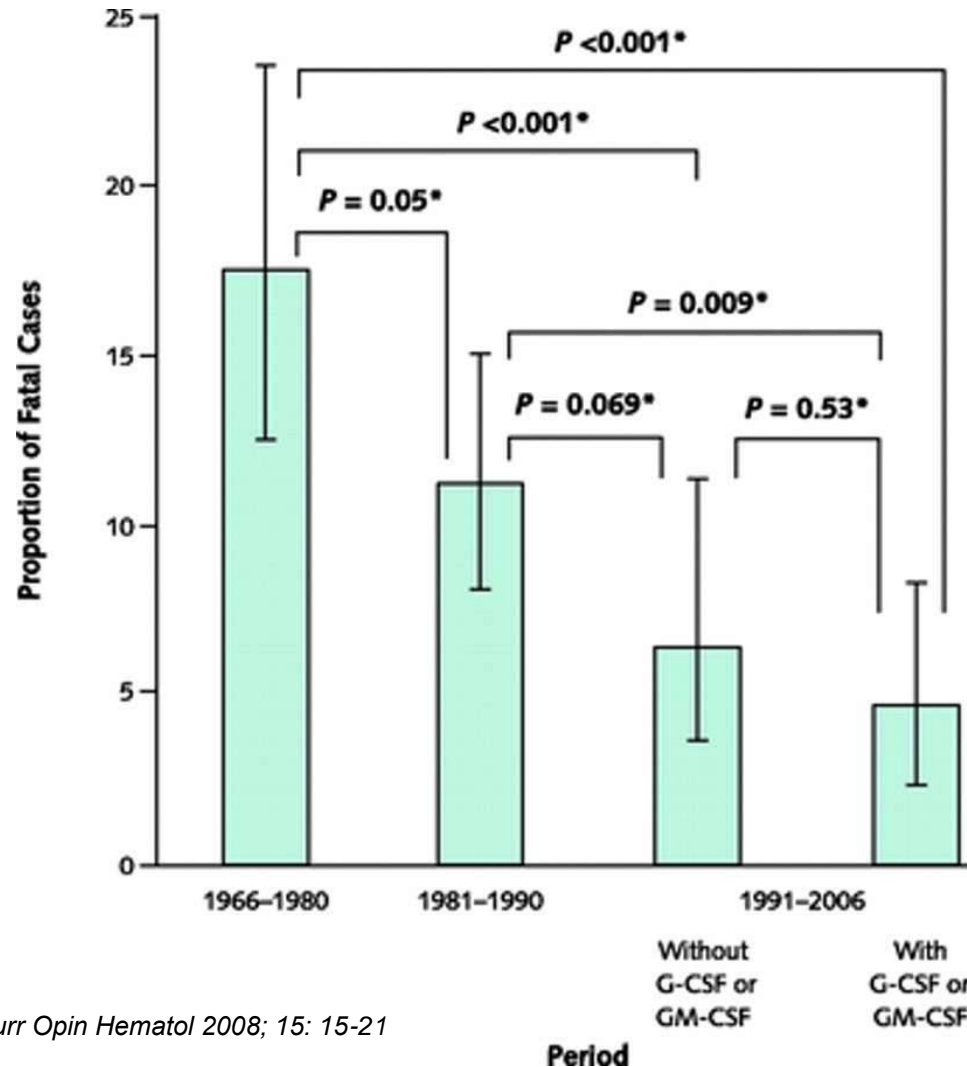
**Table 2. Drugs with Definite or Probable Causality**

Drug Category	Level 1 Evidence*	Level 2 Evidence†
Analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs	Aminopyrine (2/0), diclofenac (1/0), diflunisal (1/0), dipyrrone (6/5), ibuprofen (1/1)	Acetaminophen (1), bucillamine (1), fenoprofen (1), mefenamic acid (1), naproxen (2), pentazocine (2), phenylbutazone (1), piroxicam (1), sulindac (2)
Antiarrhythmics	Disopyramide (1/0), procainamide (3/19), quinidine (3/4)	Ajmaline (4), amiodarone (1), aprindine (4)
Anti-infective drugs	Ampicillin (1/1), carbenicillin (1/0), cefotaxime (1/1), cefuroxime (1/0), flucytosine (1/0), fusidic acid (1/0), imipenem–cilastatin (1/1), nafcillin (1/4), oxacillin (2/4), penicillin G (4/7), quinine (2/2), ticarcillin (1/0)	Abacavir (2), amodiaquine (10), amoxicillin–clavulanic acid (1), cefamandole (1), cefepime (2), ceftriaxone (6), cephalexin (1), cephalothin (3), cephapirin (4), cephradine (1), chloroguanide (1), clarithromycin (1), cloxacillin (1), dapsone (17), hydroxychloroquine (2), indinavir (1), isoniazid (1), mebendazole (1), nifuroxazide (1), nitrofurantoin (1), norfloxacin (1), penicillin G–procaine (1), piperacillin (1), terbinafine (5), trimethoprim–sulfamethoxazole (3), vancomycin (5), zidovudine (2)
Anticonvulsants	Phenytoin (1/2)	Carbamazepine (4), lamotrigine (3)
Antineoplastics	Amygdalin (1/0)	Aminoglutethimide (2), flutamide (1), imatinib (3), nilutamide (1), rituximab‡ (25)
Antirheumatics	Infliximab (1/0), levamisole (2/6)	Gold (5), penicillamine (2), sulfasalazine (12)
Antithyroid drugs	Propylthiouracil (1/10)	Carbimazole (21), methimazole (55)
Cardiovascular drugs	Clopidogrel (1/0), methyldopa (1/0), ramipril (1/0), spironolactone (1/2)	Bepridil (1), bezafibrate (1), captopril (9), metolazone (1), ticlopidine (15), vesnarinone (2)
Gastrointestinal drugs	Cimetidine (1/2), metoclopramide (1/0)	Famotidine (3), mesalazine (1), metiamide (4), omeprazole (2), pirenzepine (1), ranitidine (4)
Psychotropic drugs	Chlorpromazine (2/6), clozapine (4/49), fluoxetine (1/0)	Amoxapine (1), clomipramine (1), cyanamide (1), desipramine (1), dothiepin (1), doxepin (1), imipramine (1), indalpine (1), maprotiline (1), meprobamate (1), methotrimeprazine (1), mianserin (9), olanzapine (1), thioridazine (1), ziprasidone (1)
Other drugs	Calcium dobesilate (1/0), mebhydrolin (1/0)	Acetosulfone (1), acitretin (1), allopurinol (1), chlorpropamide (2), deferiprone (2), prednisone (1), promethazine (1), riluzole (2), ritodrine (1), tolbutamide (1), yohimbine (1)

# Κριτήρια για τη διάγνωση φαρμακοεπαγόμενης ουδετεροπενίας

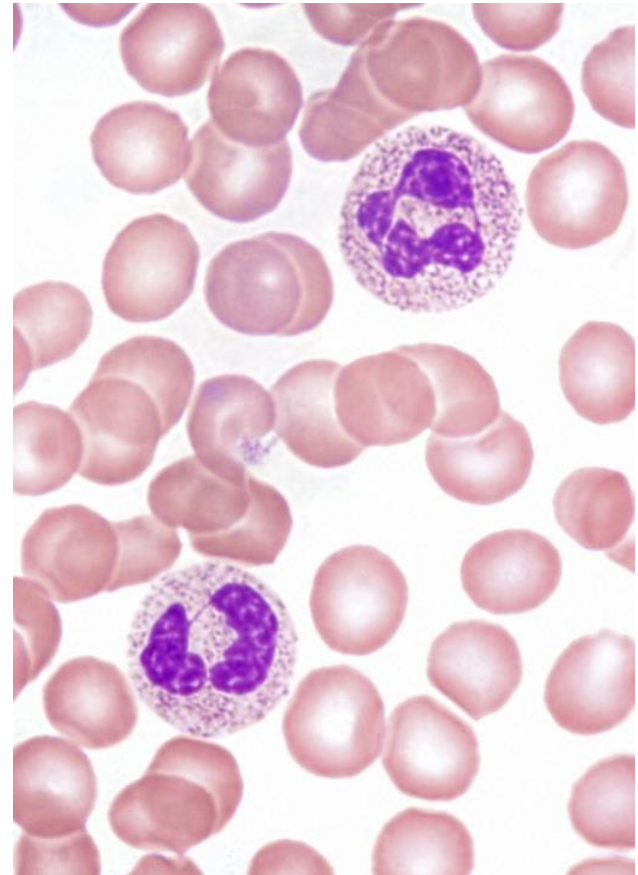
- Συχνά ακκοκιοκυτταραιμία ± πυρετός ή ένδειξη λοίμωξης.
- Αποκατάσταση των ουδετεροφίλων  $> 1.8 \times 10^9/L$  εντός μηνός από τη διακοπή του φαρμάκου.
- Αποκλεισμός άλλων αιτίων ουδετεροπενίας.
- Υποτροπή της ουδετεροπενίας επί επανα-χορήγησης του φαρμάκου.

# Φαρμακοεπαγόμενη ακοκκιοκυτταραιμία Θνητότητα

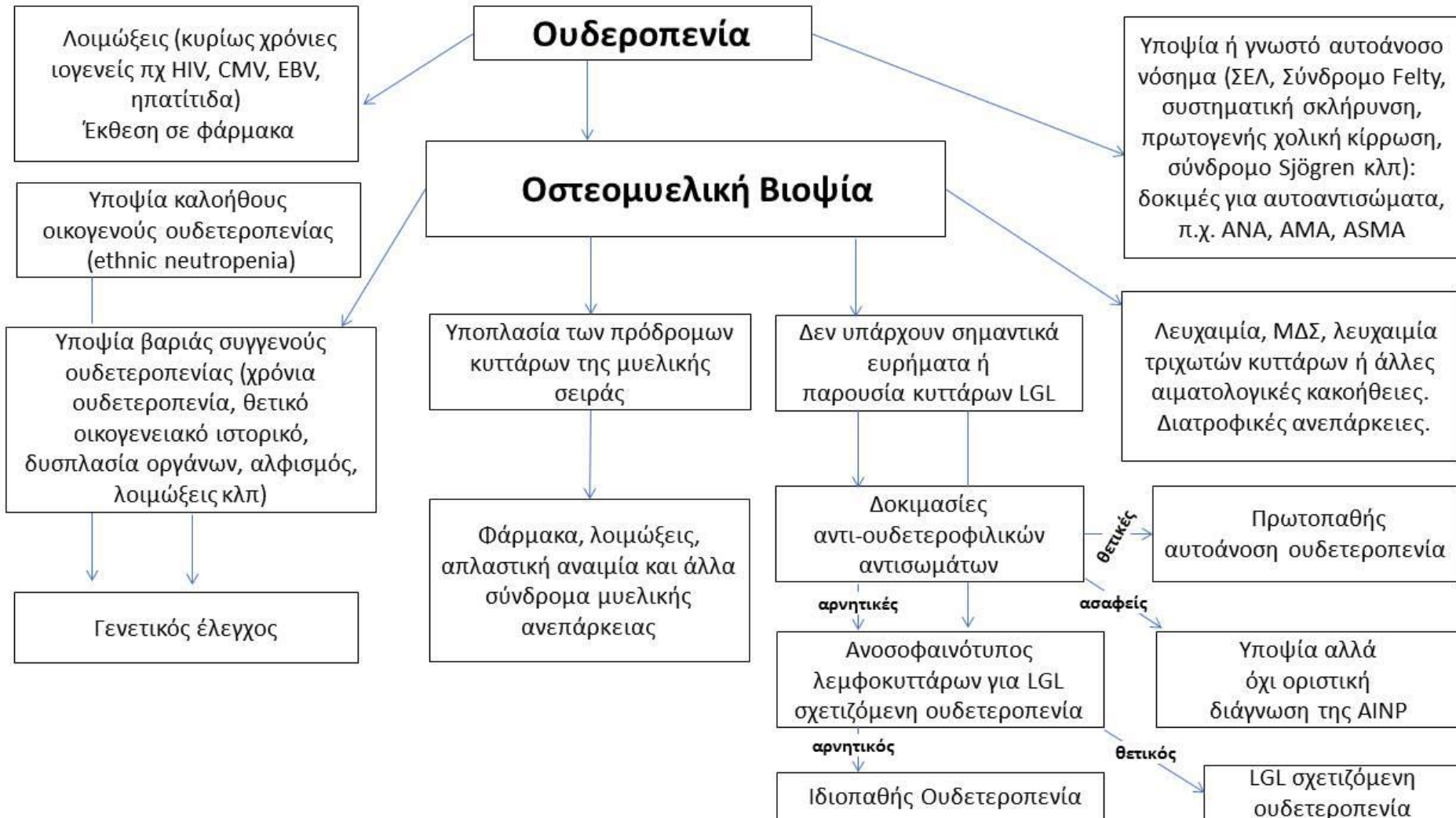


# Περίπτωση ασθενούς: Διάγνωση

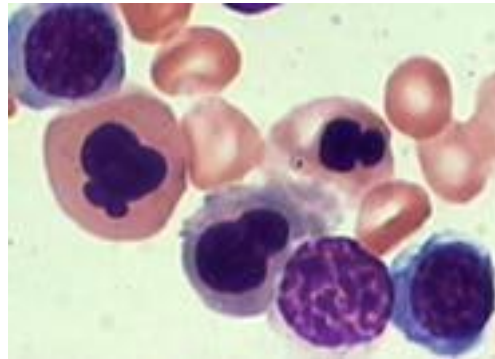
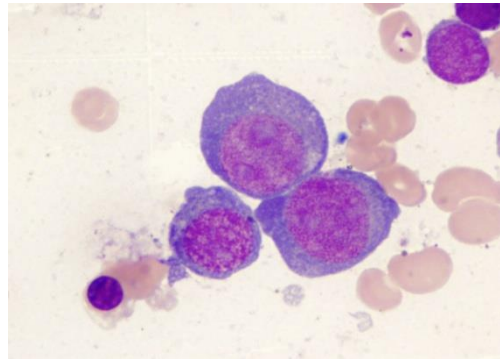
- Φαρμακοεπαγόμενη ουδετεροπενία από χρήση NSAIDs ?



# Διερεύνηση ασθενούς με ουδετεροπενία



# Μορφολογικά κριτήρια ΜΔΣ κατά WHO



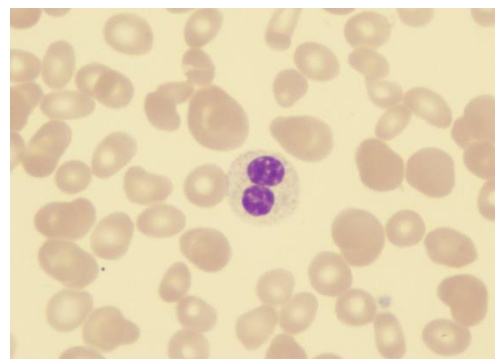
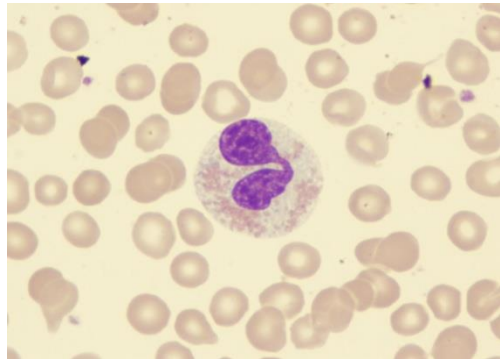
Καρυορρηξία

Μεγαλοβλαστοειδείς ερυθροβλάστες

Πολυπήρηνοι ερυθροβλάστες

Πρωτοπλασματικές, πηληνικές γέφυρες

Θραύσματα πυρήνων



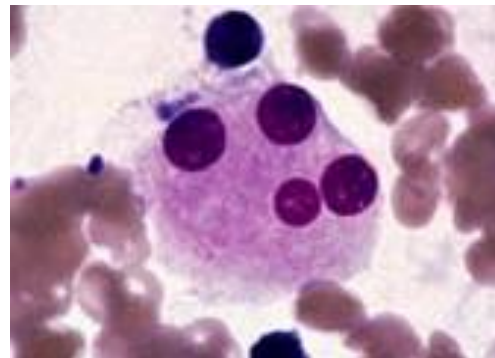
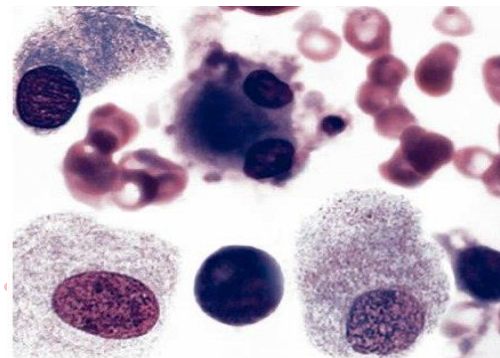
Υποκοκκιώδη ΠΜΠ με ανώμαλη λόβωση

Pseudo-Pelger-Huet ανωμαλία

Υπερκατάτμητα ΠΜΠ

Αριστερή στροφή

Υποκοκκιώδη ΠΜΠ και προβαθμίδες τους



Μικρομεγακαρυοκύτταρα

Πολλαπλοί χωριστοί πυρήνες

Μονοπύρηνα μεγακαρυοκύτταρα

# Drug-induced neutropenia in RA

- Methotrexate
- Azathioprine
- Cyclophosphamide
- Sulfasalazine
- Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs)
- TNF-inhibitors
- Rituximab

# TNFα-αναστολείς και ουδετεροπενία

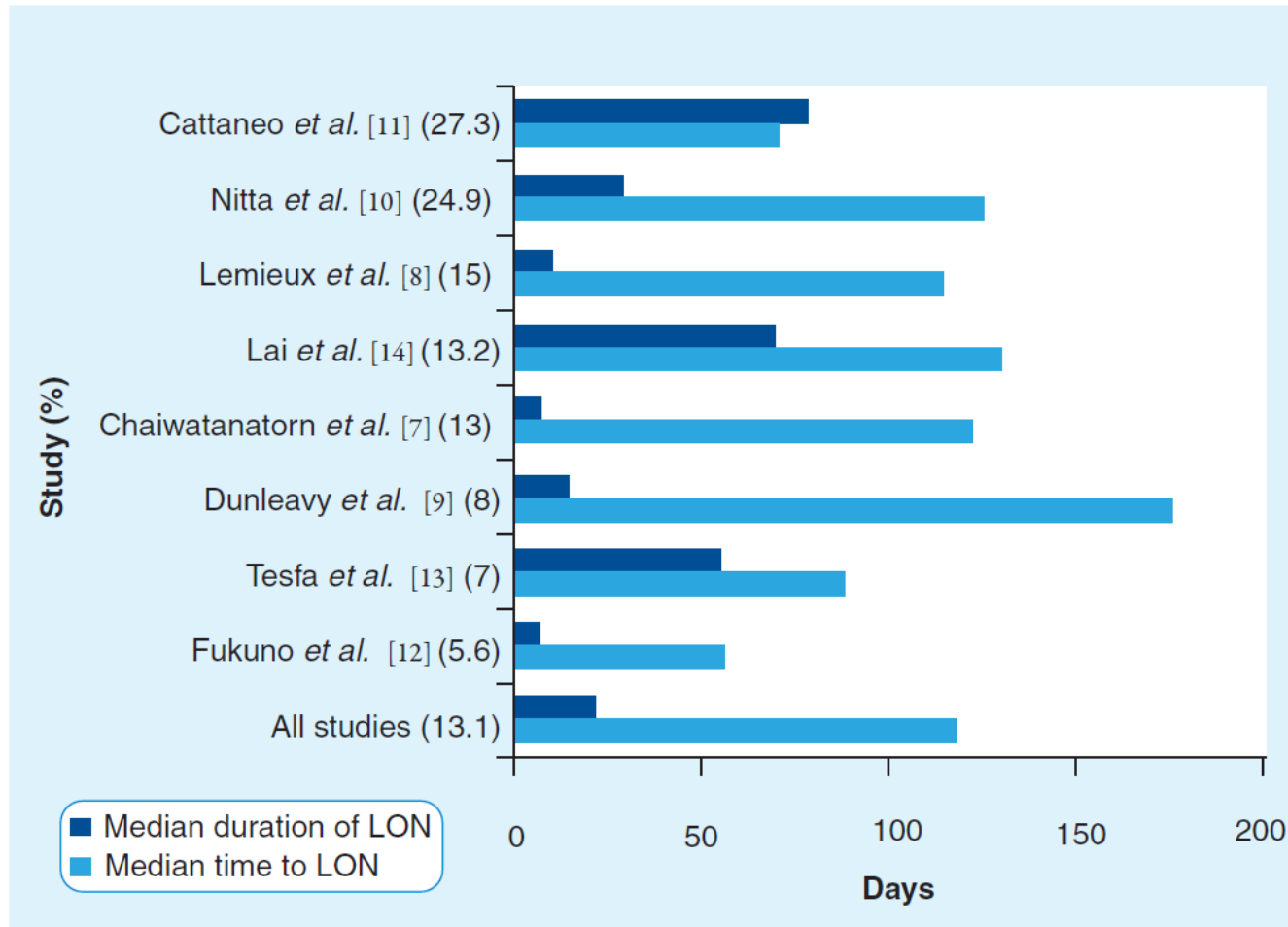
- 19% των ασθενών αναπτύσσουν ουδετεροπενία με  $ANC < 2 \times 10^9/L$
- 9% των ασθενών αναπτύσσουν ουδετεροπενία με  $ANC < 1.5 \times 10^9/L$
- $< 1\%$  των ασθενών αναπτύσσουν ουδετεροπενία με  $ANC < 0.5 \times 10^9/L$
- Μεγαλύτερος ο κίνδυνος σε ασθενείς με:
  - ιστορικό ουδετεροπενίας κατά τη λήψη DMARDs
  - χαμηλότερο αριθμό ουδερεροφίλων στην έναρξη της θεραπείας ( $4.2 \times 10^9/L$  , 95% CI 3.8-4.6, versus  $6.2 \times 10^9/L$ , 95% CI 6.0-6.5).
- Η απόφαση για διακοπή θεραπείας εξαρτάται από τη βαρύτητα της ουδετεροπενίας. Συχνά εμφανίζεται και με εναλλαγή του αντί-TNFα.



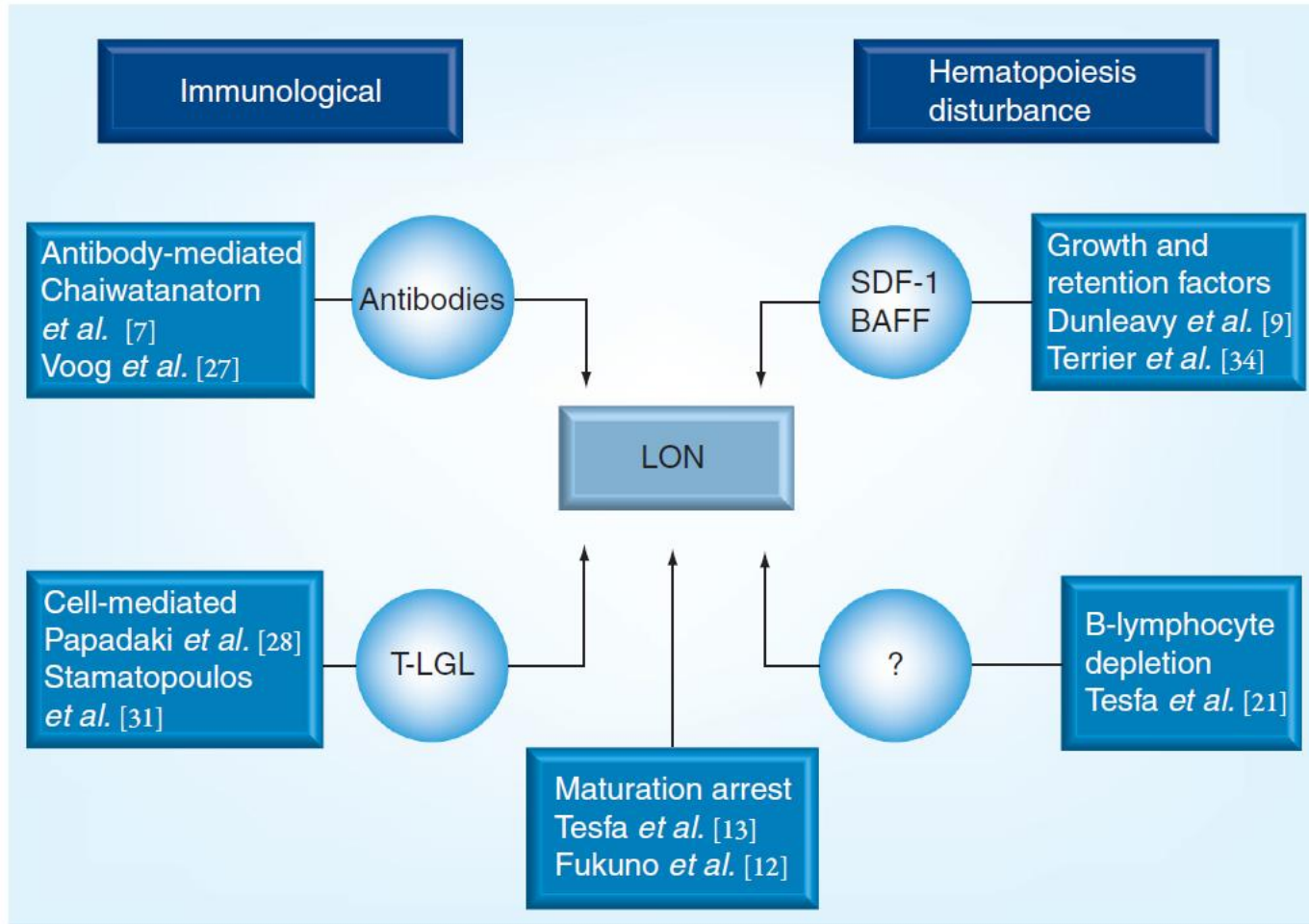
# Rituximab and late onset neutropenia (LON)

- Neutropenia associated with the use of the chimeric anti-CD20 monoclonal antibody Rituximab is observed in both malignant (eg, lymphoproliferative) and non-malignant (eg, rheumatic) disease.
- Occurs in 5– 27% of patients with lymphoma treated with rituximab and in 1.5–23% of patients with rheumatic diseases.
- Occurrence in a median of 38 to 175 days following the last rituximab dose, with a median duration of 5 to 77 days.
- Usually self-limiting and of no significant clinical consequence - Fever and infection in about 17 percent of the cases.
- Retreatment with rituximab may result in recurrent episodes.

# Incidence in relation to median duration and time to LON



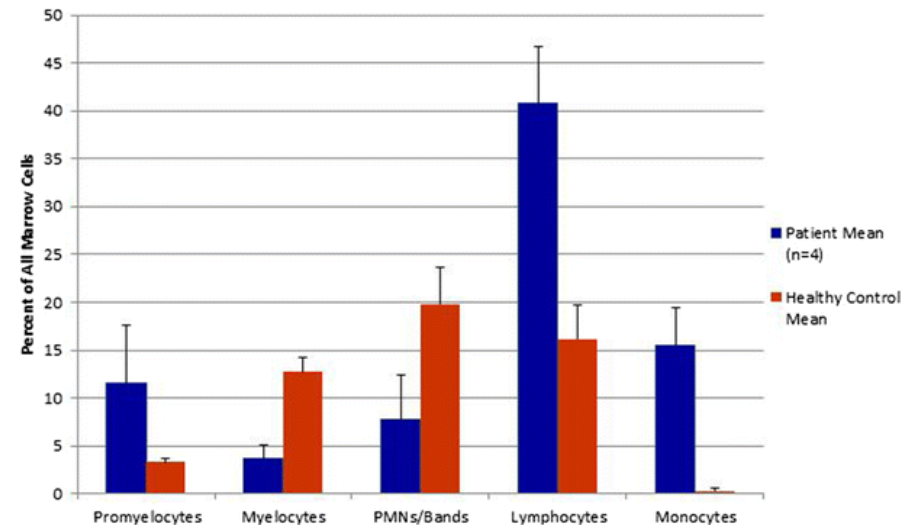
# Possible mechanisms for LON



# Mechanisms of Rituximab related LON

*ANC < 1.5 × 10<sup>9</sup> /L occurring at least 4 weeks after the last R infusion*

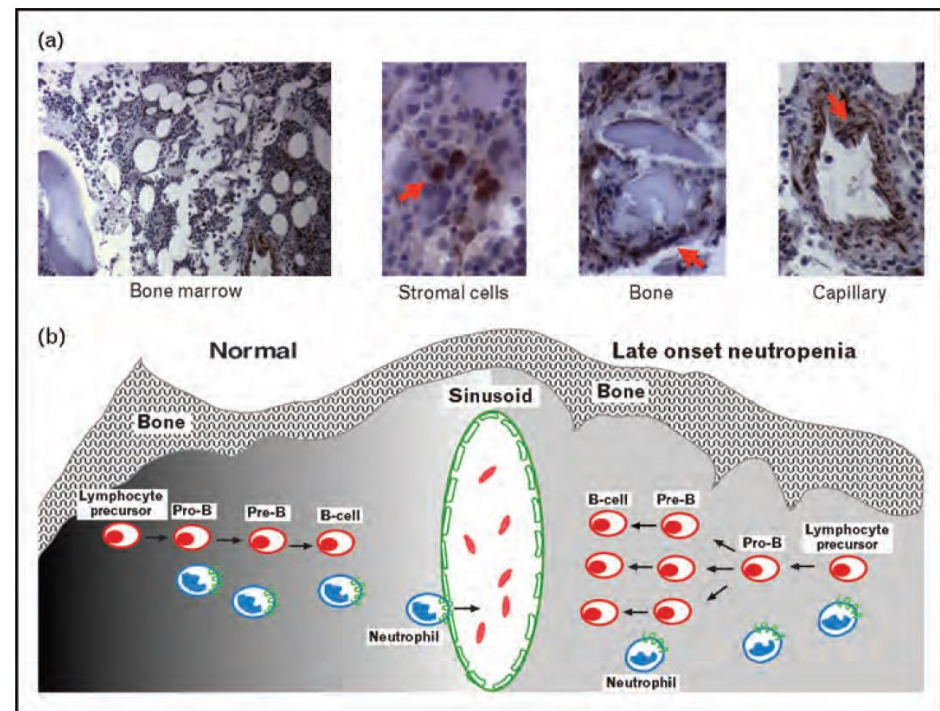
- Unknown, direct toxicity is unlikely.
- LGL-PD inducing myeloid cell disturbances. Myeloid maturation arrest in some cases.
- B-cell recovery and perturbations in granulocyte homeostasis.
- Polymorphisms in *FCGR3A* (V allele)



# Mechanisms of Rituximab related LON

*ANC < 1.5 × 10<sup>9</sup> /L occurring at least 4 weeks after the last R infusion*

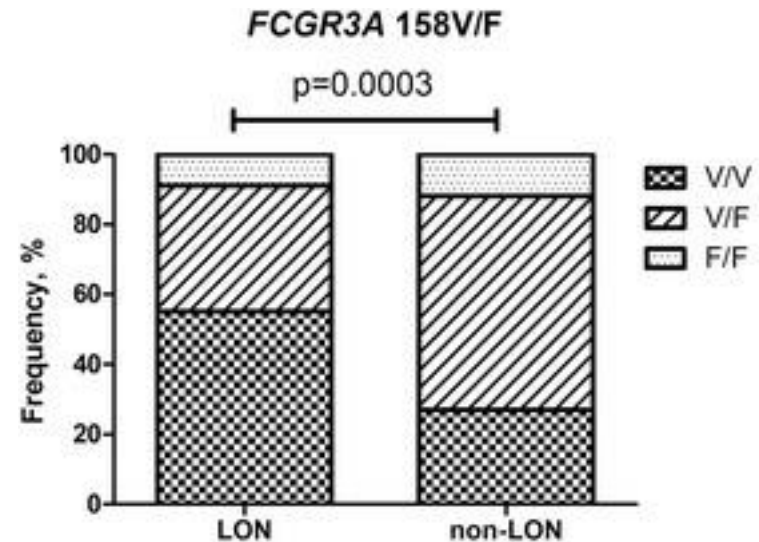
- Unknown, direct toxicity is unlikely.
- LGL-PD inducing myeloid cell disturbances. Myeloid maturation arrest in some cases.
- B-cell recovery and perturbations in granulocyte homeostasis.
- Polymorphisms in *FCGR3A* (V allele)



# Mechanisms of Rituximab related LON

*ANC <math>1.5 \times 10^9 /L</math> occurring at least 4 weeks after the last R infusion*

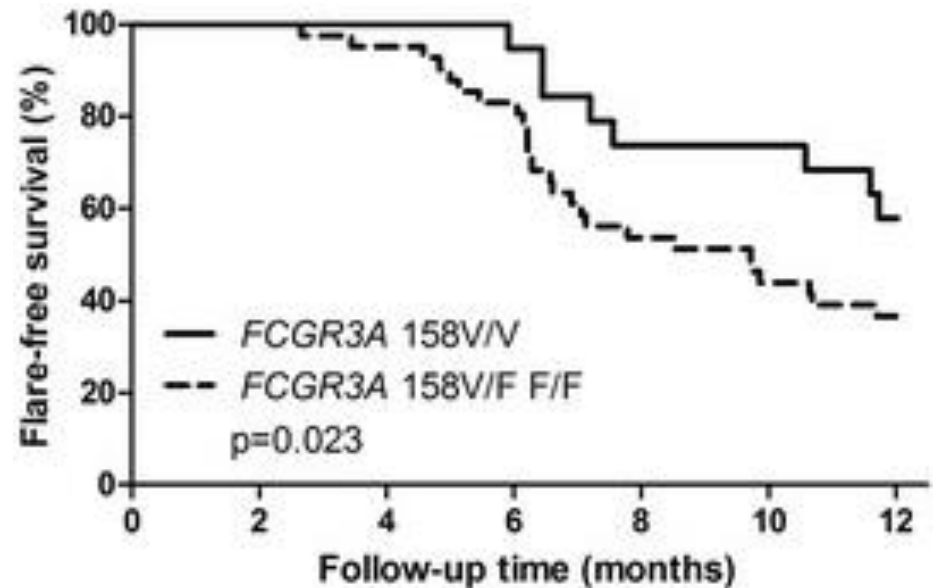
- Unknown, direct toxicity is unlikely.
- LGL-PD inducing myeloid cell disturbances. Myeloid maturation arrest in some cases.
- B-cell recovery and perturbations in granulocyte homeostasis.
- Polymorphisms in *FCGR3A* (V allele)



# Mechanisms of Rituximab related LON

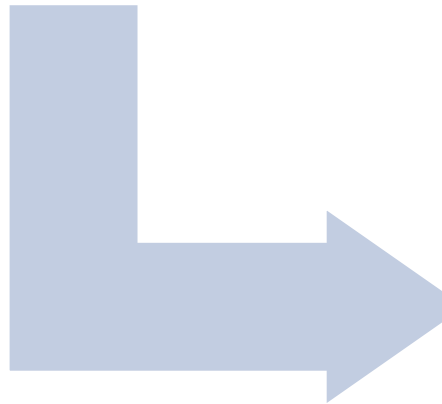
*ANC < 1.5 × 10<sup>9</sup> /L occurring at least 4 weeks after the last R infusion*

- Unknown, direct toxicity is unlikely.
- LGL-PD inducing myeloid cell disturbances. Myeloid maturation arrest in some cases.
- B-cell recovery and perturbations in granulocyte homeostasis.
- Polymorphisms in *FCGR3A* (V allele)



# Τελική Διάγνωση

Late Onset Neutropenia (LON)  
σχετιζόμενη με Mabthera



Παρακολούθηση