

# ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΟΥΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΡΧΗΣ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑΣ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ: ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΤΟ ΕΘΝΙΚΟ ΜΗΤΡΩΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ



**Α. Σταυρουλάκη<sup>1</sup>, Χ. Ποντίκογλου<sup>2</sup>, Θ. Χατζηλυγερούδη<sup>3</sup>, Α. Κουράκλη<sup>3</sup>, Α. Συμεωνίδης<sup>3</sup>, Μ. Δήμου<sup>4</sup>, Π. Παναγιωτίδης<sup>4</sup>, Γ. Δράκος<sup>5</sup>, Α. Κουδούνα<sup>5</sup>, Α. Γαλανόπουλος<sup>5</sup>, Β. Καλιαφεντάκη<sup>2</sup>, Α. Ματθαιακάκης<sup>2</sup>, Χ. Λεκαράκου<sup>2</sup>, Π. Κανέλλου<sup>1</sup>, Δ. Λιάπη<sup>1</sup>, Γ. Τσιράκης<sup>6</sup>, Α. Κολοβού<sup>6</sup>, Ε. Γαβριηλάκη<sup>7</sup>, Α. Συρίγου<sup>8</sup>, Ι. Σακελλάρη<sup>8</sup>, Σ. Χατζηλεωντίαδου<sup>9</sup>, Μ. Παπαϊωάννου<sup>9</sup>, Μ. Μπόμπολα<sup>10</sup>, Π. Διαμαντόπουλος<sup>11</sup>, Μ. Ματζουράνη<sup>11</sup>, Ν. Α. Βίνιου<sup>11</sup>, Μ. Δελατόλα<sup>12</sup>, Α. Σουραβλά<sup>12</sup>, Μ. Παγώνη<sup>12</sup>, Α. Μεγαλακάκη<sup>13</sup>, Ι. Χριστοδούλου<sup>14</sup>, Ε. Βλαχάκη<sup>14</sup>, Σ. Γιαννούλη<sup>15</sup>, Β. Γκαλέα<sup>16</sup>, Χ. Ματσούκα<sup>16</sup>, Ι. Κοτσιανίδης<sup>17</sup>, Γ. Βασιλόπουλος<sup>18</sup>, Μ. Πρωτόπαππα<sup>19</sup>, Ε. Χατζημιχαήλ<sup>20</sup>, Π. Ζήκος<sup>21</sup>, Γ. Χαλκιαδάκης<sup>22</sup>, Ε. Παπαδάκη<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Αιματολογική Κλινική, Βενιζέλειο-Πανάνειο Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, <sup>2</sup>Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, <sup>3</sup>Αιματολογικό Τμήμα, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, <sup>4</sup>Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Λαϊκό Γενικό Νοσοκομείο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, <sup>5</sup>Αιματολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο "Γ. Γεννηματάς", Αθήνα, <sup>6</sup>Αιματολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Χανίων "Άγιος Γεώργιος", <sup>7</sup>Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, <sup>8</sup>Αιματολογική Κλινική-ΜΜΜΟ Νοσοκομείο Γεώργιος Παπανικολάου, Θεσσαλονίκη, <sup>9</sup>Α' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη, <sup>10</sup>Αιματολογικό- Τμήμα Αιμοδοσίας, Γ.Ν.Α. "Η Παμμακάριστος", <sup>11</sup>Α' Παθολογική Κλινική, Λαϊκό Γενικό Νοσοκομείο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, <sup>12</sup>Αιματολογική κλινική και λεμφωμάτων, ΜΜΜΟ, Νοσοκομείο "Ευαγγελισμός", Αθήνα, <sup>13</sup>Αιματολογική Κλινική, Γενικό Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Πειραιά "Μεταξά", <sup>14</sup>Β' Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο, <sup>15</sup>Β' Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, <sup>16</sup>Αιματολογική κλινική, Γενικό Νοσοκομείο "Αλεξάνδρα", Αθήνα, <sup>17</sup>Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, <sup>18</sup>Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, <sup>19</sup>Αιματολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Σερρών, <sup>20</sup>Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, <sup>21</sup>Αιματολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Πάτρας "Αγ. Ανδρέας", <sup>22</sup>Τμήμα Πληροφορικής και Τεχνολογίας Επικοινωνιών, Πανεπιστήμιο Κρήτης

## ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η ανοσολογική αρχής θρομβοπενία (ΑΘΠ) μπορεί να ταξινομηθεί ως πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής με βάση την απουσία ή παρουσία άλλων καταστάσεων στις οποίες μπορεί ν' αποδοθεί η θρομβοπενία.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η συγκριτική περιγραφή real world χαρακτηριστικών κατά τη διάγνωση, καθώς και η εκτίμηση της έκβασης της νόσου ασθενών με πρωτοπαθή (ομάδα-1) και δευτεροπαθή ΑΘΠ (ομάδα-2), χρησιμοποιώντας δεδομένα από το εθνικό μητρώο καταγραφής των ασθενών με ΑΘΠ της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας.

## ΜΕΘΟΔΟΙ

Στην παρούσα εργασία αναλύθηκαν αναδρομικά δεδομένα από το εθνικό μητρώο καταγραφής ασθενών με ΑΘΠ, ηλικίας >18 ετών οι οποίοι διαγνώστηκαν μεταξύ 1979 και 2022, από συνολικά 25 κέντρα καταγραφής σε όλη τη χώρα.

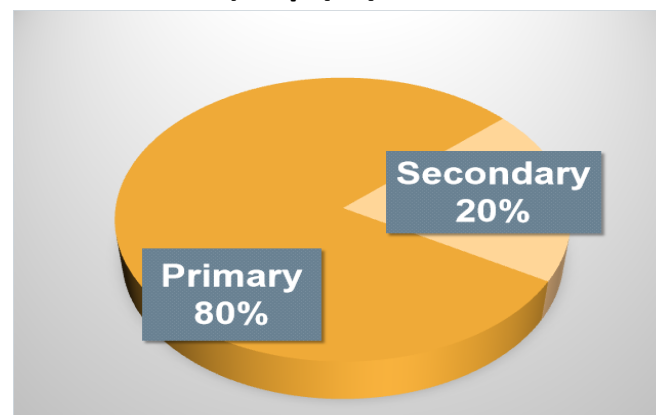
## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### Χαρακτηριστικά ασθενών στη διάγνωση

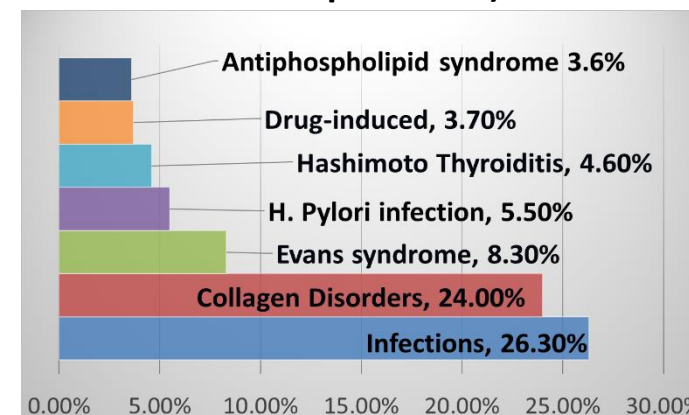
	Primary ITP N=464	Secondary ITP N=116	P
Age at diagnosis (years, mean±SD/ median & range)	54.3±20/56.5 (18-97.2)	50.8±20.4/50.7 (18.4.1-90.8)	0.09
Gender, No.			
Females	282	74	
Males	182	42	
Female to male ratio	1.6	1.8	0.5947
Platelet count (x10 <sup>9</sup> /L), median [IQR] at diagnosis	15 [7-39]	16 [6-39]	0.9376
No. of patients with comorbidity (%)	298 (64.2)	88 (75.9)	0.0206
Concurrently used Medications (%)	277 (59.7)	73 (62.9)	0.59
Bleeding Manifestations (%)	304 (65.6)	78 (67)	0.7441
Treatment (%)	390 (79.3)	102 (20.8)	0.0259
Response to treatment (%)	381 (97.0)	96 (94.5)	0.057

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

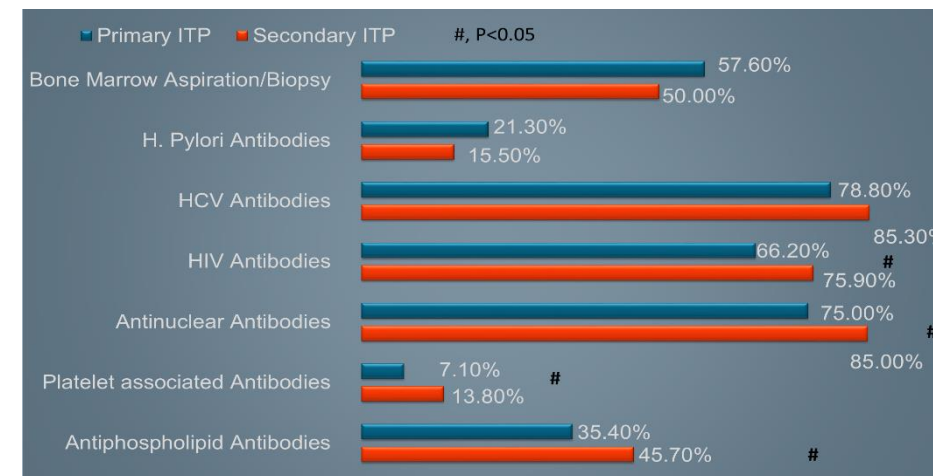
### Ταξινόμηση ΑΘΠ



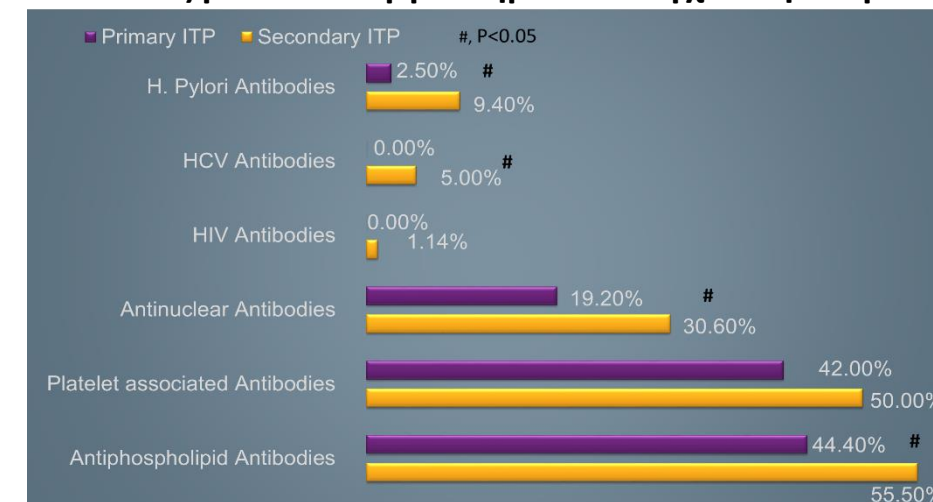
### Αίτια δευτεροπαθούς ΑΘΠ



### Εργαστηριακός έλεγχος στη διάγνωση

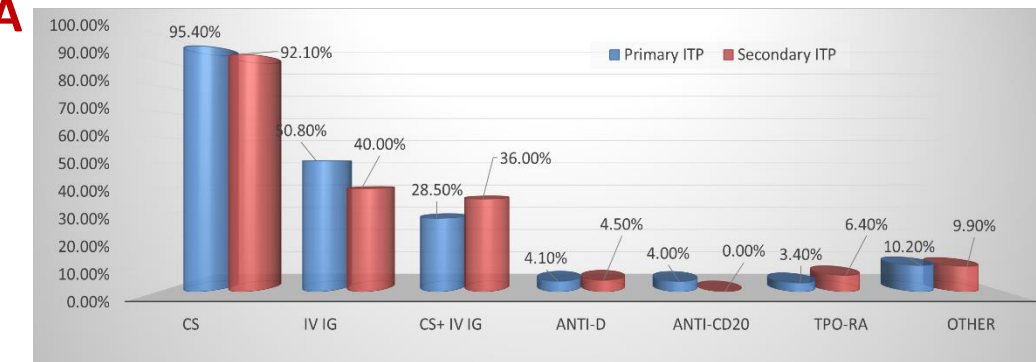


### Ασθενείς με θετικό εργαστηριακό έλεγχο στη διάγνωση



## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### Θεραπεία ΑΘΠ στη διάγνωση



Στους 6 μήνες μετά τη διάγνωση σημαντικά λιγότεροι ασθενείς της ομάδας-1 είχαν αιμορραγικές εκδηλώσεις και έλαβαν θεραπεία με κορτικοστεροειδή, IVIG, κορτικοστεροειδή και IVIG και αντι-CD20 (P<0,0001, P=0,0144, P=0,0005 και P=0,039, αντίστοιχα).

Στους 6 μήνες μετά τη διάγνωση σημαντικά λιγότεροι ασθενείς της Ομάδας-1 είχαν αναπτύξει εμμένουσα ΑΘΠ (p<0,005).

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

✓ Η πλειονότητα των ενηλίκων Ελλήνων ασθενών με ΑΘΠ έπασχε από πρωτοπαθή ΑΘΠ. Η δευτεροπαθής ΑΘΠ σχετιζόταν κυρίως με αυτοάνοσα νοσήματα και λοιμώξεις.

✓ Οι ασθενείς με πρωτοπαθή και δευτεροπαθή ΑΘΠ δε διέφεραν σε δημογραφικά στοιχεία, αιμορραγικές εκδηλώσεις και αιματολογικές παραμέτρους.

✓ Ωστόσο, σε ασθενείς με δευτεροπαθή ΑΘΠ ανιχνεύονταν συχνότερα θετικά αυτοαντισώματα.

✓ Η μορφή της ΑΘΠ δεν επηρέασε την επιλογή της αρχικής θεραπείας ή την ανταπόκριση σ' αυτή, αλλά επηρέασε το διαγνωστικό έλεγχο και την έκβαση της νόσου, όπως φάνηκε από τον αυξημένο ποσοστό ασθενών με δευτεροπαθή ΑΘΠ που απαίτησαν θεραπεία και ανέπτυξαν εμμένουσα ΑΘΠ στους 6 μήνες μετά τη διάγνωση.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Moullis G, et al., Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. Blood. 2014;124(22):3308-3315
- Provan D, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019; 3(22):3780-3817



# ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ 26S ΠΡΩΤΕΑΣΩΜΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ



Κ. Ζαφειροπούλου<sup>1</sup>, Θ. Ανδρουσοπούλου<sup>2</sup>†, Γ. Καλαμπούνιας<sup>2</sup>†, Π. Κατσώρης<sup>2</sup> και Α. Συμεωνίδης<sup>1</sup>

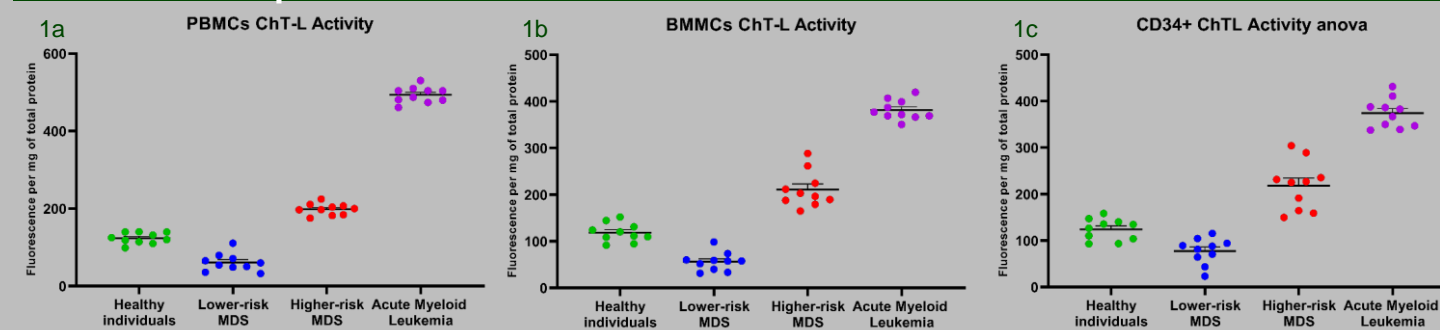
<sup>1</sup>Τομέας Αιματολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Πάτρα 26504

<sup>2</sup>Τομέας Γενετικής Βιολογίας Κυττάρου και Ανάπτυξης, Τμήμα Βιολογίας, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα 26504

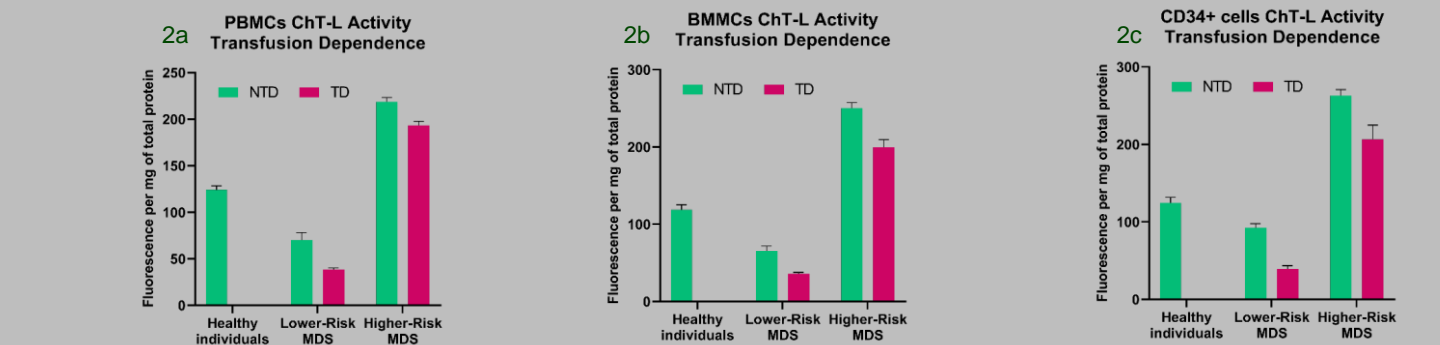
## Εισαγωγή

Οι αναστολείς του πρωτεασώματος είναι φάρμακα που στοχεύουν το 26S πρωτεάσωμα, την κύρια οδό αποικοδόμησης πρωτεϊνών των νεοπλασματικών και φυσιολογικών κυττάρων<sup>1</sup>. Παρότι η αναστολή αυτής της κυτταρικής λειτουργίας αποτελεί αποτελεσματική θεραπεία για αρκετές αιματολογικές κακοήθειες, δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χορήγησή της σε ασθενείς με Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα (ΜΔΣ)<sup>2</sup>. Η αναποτελεσματικότητά τους διερευνάται, χωρίς να είναι σαφές αν αναπτύσσεται αντίσταση στο φάρμακο ή εάν ο τύπος δραστηριότητας του πρωτεασώματος που στοχεύουν οι αναστολείς -η ChT-L (Chymotrypsin-like activity)- είναι εγγενώς μειωμένος σε αυτά τα κύτταρα, περιορίζοντας έτσι τα πιθανά θεραπευτικά οφέλη. Σκοπός της μελέτης είναι η εκτίμηση της ChT-L δραστηριότητας σε ασθενείς με ΜΔΣ και η συσχέτιση αυτής με τον κίνδυνο υποτροπής του ασθενούς σε

## Αποτελέσματα



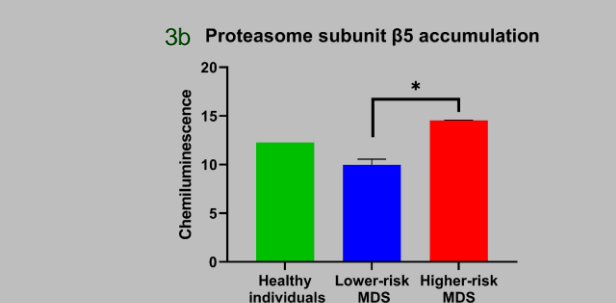
**Εικ. 1:** Η ChT-L δραστηριότητα προσδιορίστηκε φθορισμομετρικά στα PBMCs, BMMCs και CD34+ κύτταρα. Οι ασθενείς χαμηλότερου κινδύνου ΜΔΣ έδειξαν μειωμένη δραστηριότητα συγκρινόμενοι τόσο με τους ασθενείς υψηλότερου κινδύνου όσο και με υγιή άτομα. Η ChT-L δραστηριότητα ασθενών με ΑΜΛ ήταν υψηλότερη όλων των ομάδων ( $P < 0,0001$ ).



**Εικ. 2:** Πέρα από την κατηγοριοποίηση με βάση το IPSS score, οι ασθενείς χωρίστηκαν και με βάση την εξάρτησή τους σε μεταγγίσεις. Από το IPSS προέκυψε περαιτέρω υποστράτιση - σημαντικά μειωμένη πρωτεασωματική δραστηριότητα ( $P < 0,0001$ ) σε όλες τις ομάδες.



**Εικ. 3:** Η συσσώρευση της υπομονάδας β5 του πρωτεασώματος ελέγχθηκε με ανάλυση Western σε πρωτεϊνικά εκχυλίσματα BMMCs. Οι ασθενείς χαμηλότερου κινδύνου ΜΔΣ εμφάνισαν μειωμένη συσσώρευση β5 σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα ( $P < 0,01$ ) ενώ στους ασθενείς υψηλότερου κινδύνου παρατηρήθηκε υπερέκφραση. Η διαφορά στην έκφραση της β5 εξηγεί την παρατηρούμενη δραστηριότητα στην ομάδα υψηλότερου κινδύνου.

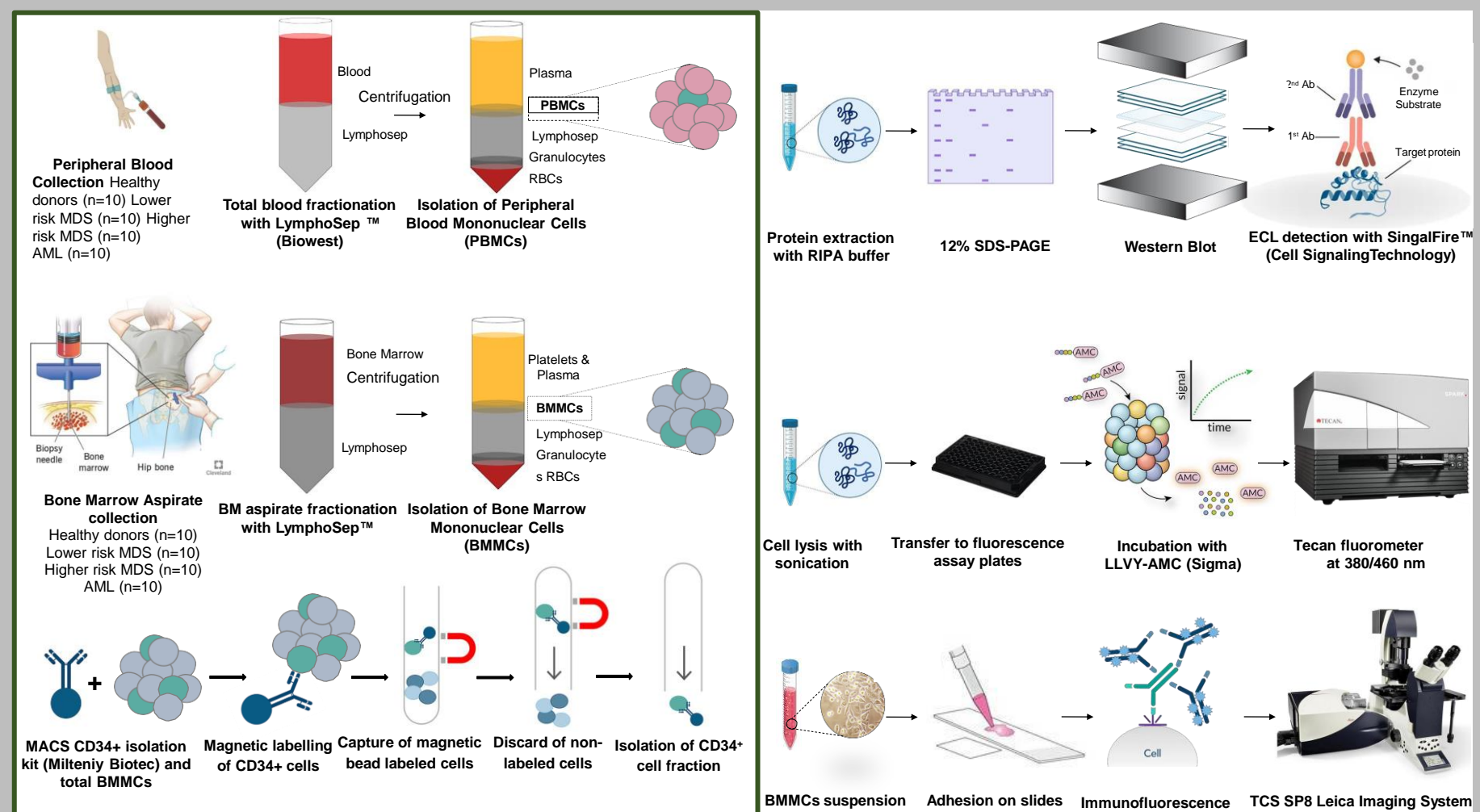


**Εικ. 4:** Με ανοσοφθορισμό εξετάστηκε η ενδοκυτταρική κατανομή της υπομονάδας β5 σε ασθενείς χαμηλότερου και υψηλότερου κινδύνου ΜΔΣ. Ο εντοπισμός της υπομονάδας ήταν κυρίως κυτταροπλασματικός και η ένταση του σήματος στους ασθενείς υψηλότερου κινδύνου ήταν αυξημένη, επαληθεύοντας τις αναλύσεις Western. Όλες οι συγκρίσεις έγιναν με one-way ANOVA στο λογισμικό GraphPad Prism™ 8.

## Συμπεράσματα

Η μειωμένη έκφραση της πρωτεασωματικής υπομονάδας β5 μπορεί να ευθύνεται για τη μειωμένη δραστηριότητα του πρωτεασώματος που παρουσιάζουν αυτοί οι ασθενείς και επομένως για την αναποτελεσματικότητά των θεραπειών που στοχεύουν στο πρωτεάσωμα.

## ΑΜΑ, Ασθενείς, Υλικά και Μέθοδοι



## Βιβλιογραφία

- Manasanch, E. E., (2017). Proteasome inhibitors in cancer therapy. Nat. Rev. Clin. Oncol. 14, 417–433
- Liesveld, J.L., (2011) Proteasome inhibition in myelodysplastic syndromes and acute myelogenous leukemia cell lines. Cancer Investigation, 29, 439–450



# ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΣΕΙΡΩΝ ΑΝΘΕΚΤΙΚΩΝ ΣΤΗ ΒΟΡΤΕΖΟΜΙΜΠΗ, ΩΣ ΜΟΝΤΕΛΟ ΚΑΤΑΝΟΗΣΗΣ ΤΗΣ ΜΕΙΩΜΕΝΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΣΤΑ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

ID 105



Γ. Καλαμπούνιας<sup>1†</sup>, Κ. Ζαφειροπούλου<sup>1,2†</sup>, Σ. Αλέξης<sup>2</sup>, Θ. Ανδρουσοπούλου<sup>1</sup>, Α. Συμεωνίδης<sup>1</sup> και Π. Κατσώρης<sup>2</sup>

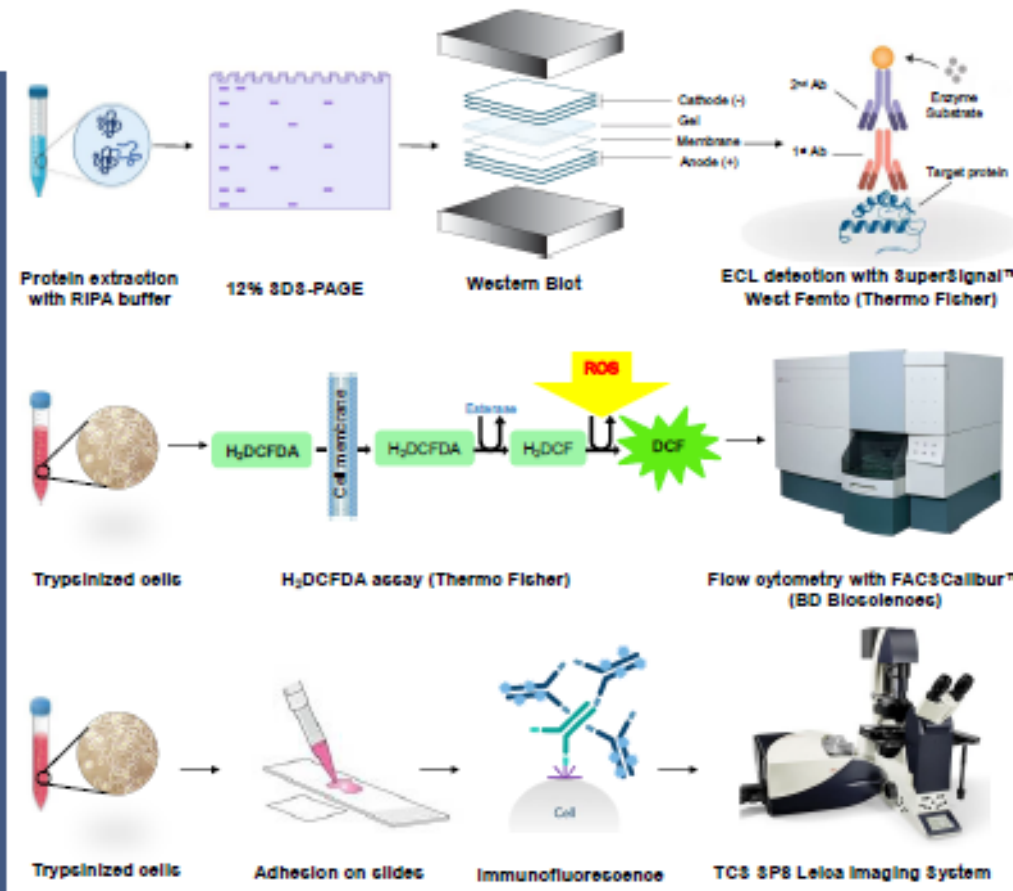
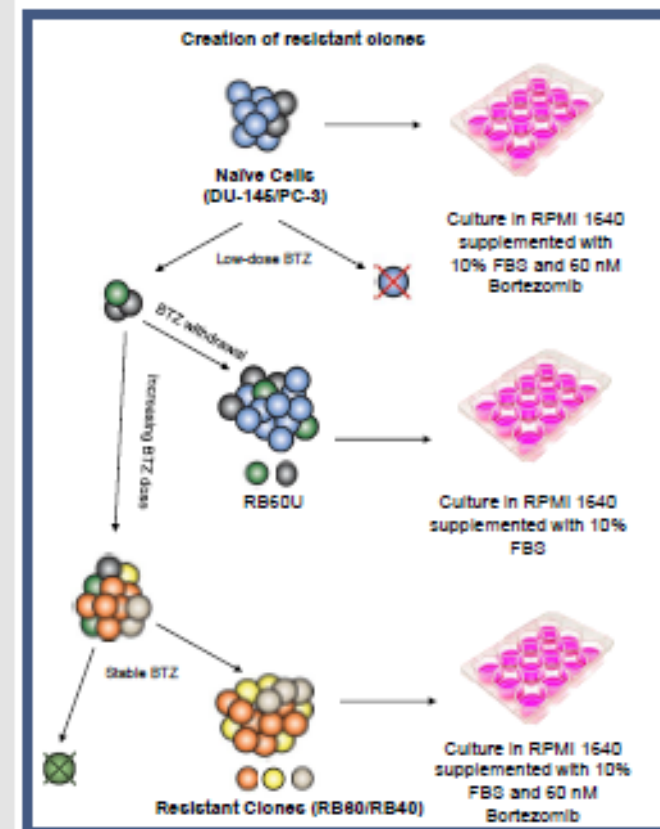
<sup>1</sup>Τομέας Γενετικής Βιολογίας Κυττάρου και Ανάπτυξης, Τμήμα Βιολογίας, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα 26504

<sup>2</sup>Τομέας Αιματολογίας, Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών, Πάτρα 26504

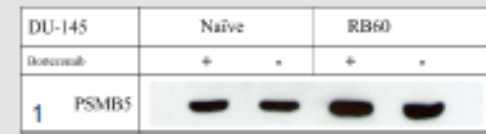
## Εισαγωγή

Η Βορτεζομίμη είναι πρωτεασωματικός αναστολέας που χρησιμοποιείται στη θεραπεία διαφόρων νεοπλασιών, όπως το Πολλαπλό Μυέλωμα, το λέμφωμα των κυττάρων του μανδύα και ο καρκίνος του θυρεοειδή<sup>1</sup>. Παρόλα αυτά, η αποτελεσματικότητά της σε νοσήματα όπως τα Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα (ΜΔΣ), και σε συμπαγείς όγκους όπως ο καρκίνος του προστάτη (PCa), εμφανίζεται μειωμένη<sup>2</sup>. Οι κυτταρικές σειρές DU-145 και PC-3 είναι δύο από τα κυριότερα μοντέλα PCa -ευπαθή στη Βορτεζομίμη-, που έπεται από παρατεταμένη χορήγηση του φαρμάκου αναπτύσσουν ανθεκτικότητα. Σκοπός της παρούσης εργασίας είναι η δημιουργία κλώνων ανθεκτικών στη Βορτεζομίμη, η διερεύνηση της μεταγωγής σήματος που ελέγχει τις κύριες λειτουργίες των ανθεκτικών κυττάρων (βιωσιμότητα, μίτωση, αυτοφαγία, απόπτωση) καθώς και των επιπέδων ενδοκυτταρικών δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS), σε μία προσπάθεια συσχέτισης τους με παραμέτρους-κλειδιά των ΜΔΣ.

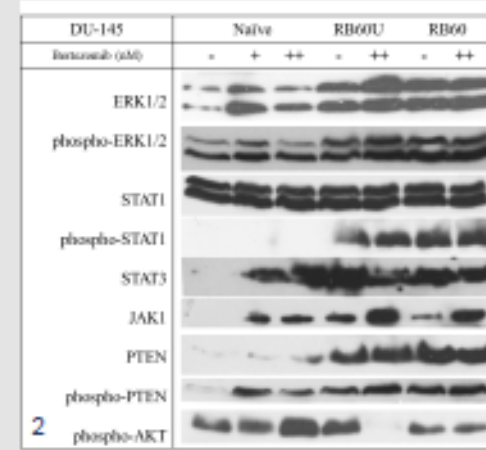
## Υλικά και Μέθοδοι



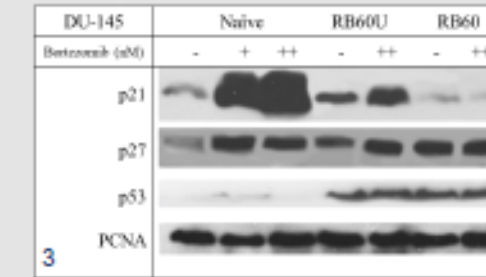
## Αποτελέσματα



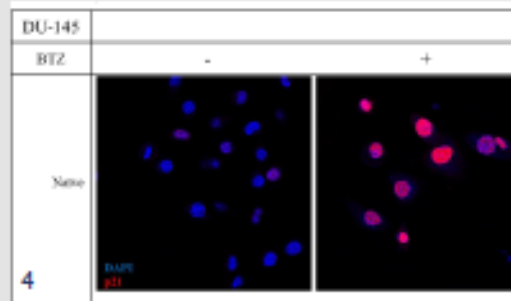
**Εικ. 1:** Η υπομονάδα β5 υπερεκφράζεται στα ανθεκτικά κύτταρα ενώ στην ομάδα μάρτυρα η υψηλή δόση Βορτεζομίμης μειώνει τη συσσώρευσή της.



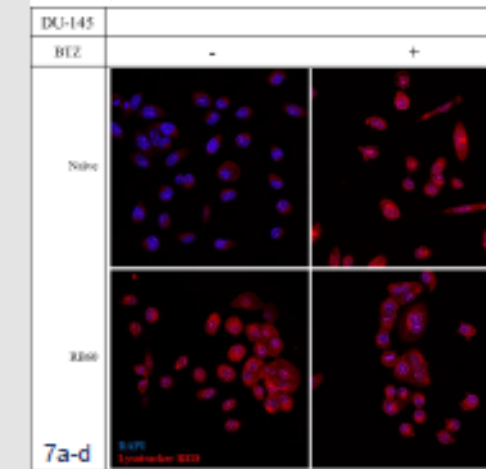
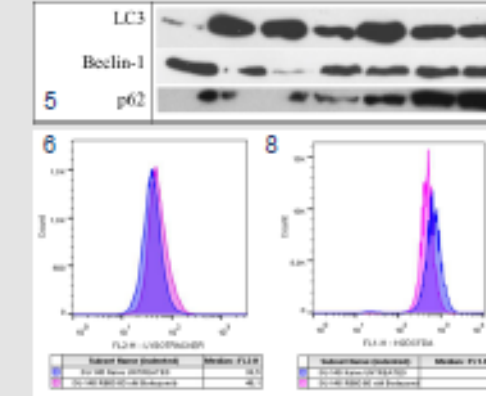
**Εικ. 2:** Στα μονοπάτια Ras/Raf/ERK, PI3K/Akt, JAK/STAT παρατηρήθηκε σημαντική και μόνιμη επαγωγή της φωσφορυλίωσης στα ανθεκτικά κύτταρα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Ο μιτωτικός δείκτης PCNA βρέθηκε σε παρόμοια επίπεδα μεταξύ των διαφόρων κλώνων (Εικ. 3).



**Εικ. 3:** Ο αναστολέας του κυτταρικού κύκλου p21<sup>waf1/cip1</sup> εμφανίστηκε ενεργοποιημένος στα naïve κύτταρα μετά από χορήγηση του φαρμάκου, ωστόσο ήταν μειορρυθμισμένος στα ανθεκτικά κύτταρα. Ο αναστολέας p27<sup>kip1</sup> βρέθηκε μόνιμα ενεργός στον ανθεκτικό κλώνο. Τέλος, στον ανθεκτικό κλώνο το ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53 είχε σημαντικά αυξημένη συσσώρευση.



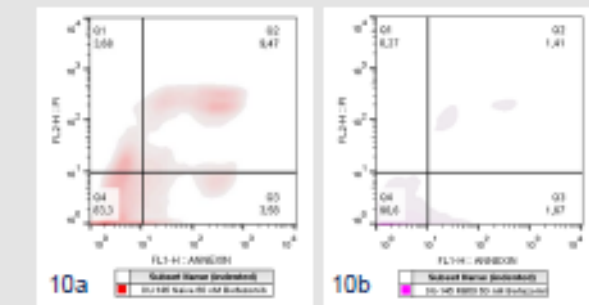
**Εικ. 4:** Ο εντοπισμός του p21<sup>waf1/cip1</sup> μέσα στο κύτταρο ταυτοποιήθηκε ως πυρηνικός.



**Εικ. 5:** Οι αυτοφαγικοί δείκτες Beclin-1, LC-3 και p62 βρέθηκαν ενεργοποιημένοι στα ανθεκτικά κύτταρα καταδεικνύοντας την αυτοφαγία ως πιθανό υποκαταστάτη του πρωτεασώματος. Ενεργοποίηση έδειξε και ο δείκτης Lysotracker RED (Εικ. 6, 7a-d).



**Εικ. 9:** Οι δείκτες στρες p-p38, HSP70 παρατηρήθηκαν να ενεργοποιούνται σημαντικά έπειτα από τη χορήγηση Βορτεζομίμης στα naïve κύτταρα ενώ στα ανθεκτικά είχε μειορρυθμιστεί η έκφρασή τους. Τα ανθεκτικά κύτταρα εμφάνισαν μειωμένα επίπεδα ROS σε σχέση με τα naïve κύτταρα, τόσο παρουσία όσο και απουσία του φαρμάκου (Εικ. 8).



**Εικ. 10:** Τα επίπεδα απόπτωσης των ανθεκτικών κυττάρων (b) παρουσία και απουσία Βορτεζομίμης έμειναν απaráλλαχτα και στα ίδια επίπεδα με τα untreated naïve κύτταρα (a).

## Συμπεράσματα

Η φωσφορυλίωση που παρατηρήθηκε στα ανθεκτικά κύτταρα PCa, αποτελεί ήδη στόχο θεραπειών με υπομεθυλιωτικούς παράγοντες στα MDS, ενώ σε άλλες μελέτες έχει καταδειχθεί πως η καταστολή της -συνεργιστικά με τη Βορτεζομίμη- επάγει τον κυτταρικό θάνατο. Η επαγωγή της αυτοφαγίας -που στα ΜΔΣ παρατηρείται μειορρυθμισμένη- και η μείωση των ROS στις ανθεκτικές σειρές, ερμηνεύθηκαν ως προστατευτικοί μηχανισμοί και ενισχύουν το επιχείρημα για συνεργιστική δράση μεταξύ αναστολέων πρωτεασώματος και αναστολέων αυτοφαγίας που έχει προταθεί στο παρελθόν, ανοίγοντας νέους θεραπευτικούς ορίζοντες.

## Βιβλιογραφία

- Manasanch, E. E., (2017). Proteasome Inhibitors in cancer therapy. Nat. Rev. Clin. Oncol. 14, 417-433
- Lesveld, J.L., (2011) Proteasome Inhibition in myelodysplastic syndromes and acute myelogenous leukemia cell lines. Cancer Investigation, 29, 439-450



# Μητρώο Καταγραφής ενήλικων ασθενών με Χρόνια Ουδετεροπενία: Νεότερα Δεδομένα και η σημασία των μοριακών τεχνικών στην διάγνωση

ID 106



Ε. Μπουτάκογλου,<sup>1,2</sup> Ε. Μαυρουδή,<sup>1,2</sup> Γ. Τσακνάκης,<sup>1,2</sup> Π. Κανέλλου,<sup>3</sup> Σ. Παπαδάκης,<sup>1</sup> Ε. Φραγκιαδάκη,<sup>1,2</sup> Α. Δαμιανάκη,<sup>1,2</sup> Α. Αναστασάκος,<sup>4</sup> Χ. Ποντίκογλου,<sup>1,2</sup> Γ. Χαλκιαδάκης,<sup>4</sup> Ε. Παπαδάκη<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Εργαστήριο Μελέτης της Αιμοποίησης, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο Κρήτης, <sup>2</sup>Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου (ΠΑΓΝΗ), Ηράκλειο Κρήτης, <sup>3</sup>Αιματολογική Κλινική, Βενιζέλιο Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Ηράκλειο Κρήτης, <sup>4</sup>Τμήμα Πληροφοριακών συστημάτων, Κέντρο Υποδομών Υπηρεσιών Τεχνολογίας Πληροφορικής και Επικοινωνιών, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο Κρήτης

34<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Αιματολογικό συνέδριο, Αθήνα, 9-11 Νοεμβρίου 2023

## Εισαγωγή

Η Χρόνια Ουδετεροπενία (ΧΟ) είναι μια σπάνια, ετερογενής διαταραχή με ένα ευρύ φάσμα κλινικοεργαστηριακών ευρημάτων, φυσικής πορείας, πρόγνωσης και άλλοτε εξέλιξης σε αιματολογική κακοήθεια (ΜΔΣ, ΟΜΛ). Ο ρόλος των μητρώων καταγραφής είναι σημαντικός για την συλλογή και την ανάλυση δεδομένων από τον «πραγματικό κόσμο». Το ηλεκτρονικό μητρώο καταγραφής ασθενών με ΧΟ φιλοξενείται στο Κέντρο Δεδομένων του Πανεπιστημίου Κρήτης και πληροί τα διεθνή κριτήρια ασφάλειας πρόσβασης και προστασίας προσωπικών δεδομένων. Η καταχώρηση των ασθενών πραγματοποιείται μετά την ενημέρωση και την ενυπόγραφη συγκατάθεσή τους.

## Σκοπός της μελέτης

Στόχος μας είναι η εξαγωγή νέων δεδομένων και η ανάδειξη της συμβολής των μοριακών τεχνικών στην ακριβή διάγνωση.

## Μέθοδοι

Στο ηλεκτρονικό μητρώο καταγράφονται στοιχεία του ιστορικού, κλινικοεργαστηριακά δεδομένα κατά την προσέλευση αλλά και κάθε 3-6 μήνες κατά την παρακολούθηση στο Κέντρο μας.

## Βασικές εργαστηριακές εξετάσεις

- Γενική αίματος
- Βιοχημικός/Ανοσολογικός έλεγχος
- Ορμονολογικός έλεγχος
- Ιολογικός έλεγχος
- Αντισώματα έναντι παθογόνων (βακτήρια, παράσιτα)
- Μυελόγραμμα- OMB
- Καρυότυπος
- Ανοσοσφαινότυπος λεμφοκυττάρων αίματος/μυελού και μυελικών προβαθμίδων

## Εξειδικευμένες εξετάσεις

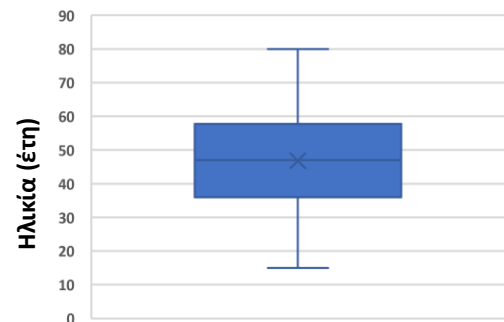
- Ανίχνευση αντι-πολυμορφοποιητικών αντισωμάτων με τεχνικές λευκοσυγκόλλησης και ανοσοφθορισμού
- Ανίχνευση του πολυμορφισμού SNP rs2814778 -67T>C στο γονίδιο DARC/ACKR1 με real-time PCR
- NGS (Next Generation Sequencing) γονιδίων που σχετίζονται με μυελικές κακοήθειες
- WES (Whole Exome Sequencing) σε εργαστήρια αναφοράς

## Αποτελέσματα

Έχουν καταγραφεί 240 ενήλικες ασθενείς που αρχικά είχαν χαρακτηριστεί ως ιδιοπαθής χωρίς γνωστή υποκείμενη αιτία.



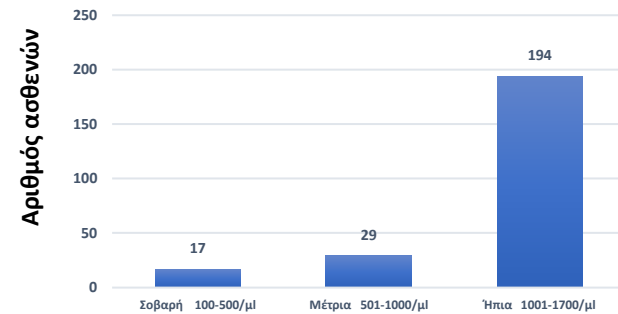
Εικόνα 1. Κατανομή των ασθενών ανάλογα με το φύλο. Γυναίκες: 191 Άνδρες: 49.



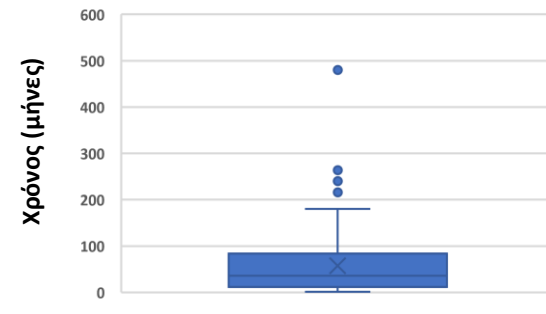
Εικόνα 2. Κατανομή των ασθενών ανάλογα με την ηλικία στην 1<sup>η</sup> επίσκεψη. Διάμεση ηλικία 47± 15 έτη (εύρος 17-80 ετών).



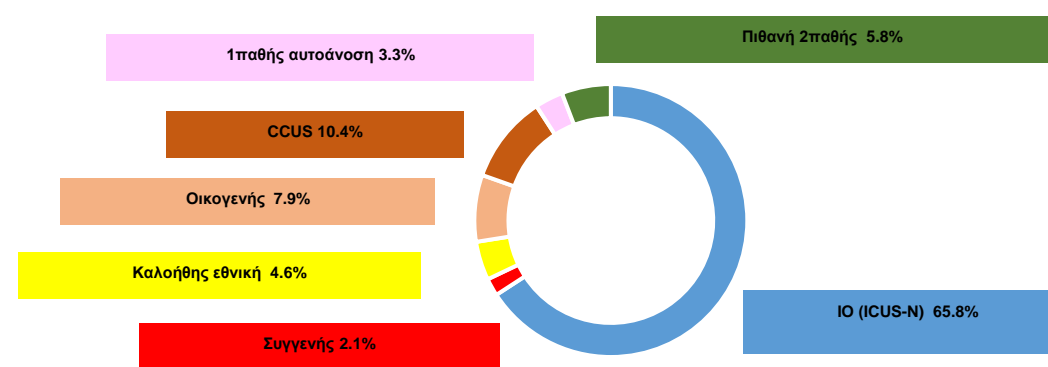
Εικόνα 3. Κατανομή των ασθενών ανάλογα με τον απόλυτο αριθμό των ουδετεροφίλων. Μέση τιμή 1385± 407 /μl (διάμεση: 1600/μl, εύρος 100-1700/μl).



Εικόνα 4. Κατανομή των ασθενών ανάλογα την βαρύτητα της ουδετεροπενίας.



Εικόνα 5. Χρόνος από την διάγνωση μέχρι την 1<sup>η</sup> επίσκεψη. Διάμεση τιμή 36 μήνες (εύρος 1-480 μήνες).



Εικόνα 6. Κατανομή των ασθενών ανάλογα την τελική διάγνωση. Ιδιοπαθής Ουδετεροπενία (IO/ICUS-N): 158, συγγενής: 5, καλοήθης εθνική: 11, οικογενής: 19, ουδετεροπενία κλωνικής νόσου αδιευκρίνιστης σημασίας (CCUS): 25, 1παθή αυτοάνοση: 8, πιθανή 2παθής: 14 (ICUS-N: Idiopathic cytopenia of undetermined significance-Neutropenia, CCUS: Clonal cytopenia of unknown significance).

## Η σημασία των μοριακών τεχνικών

Η ανάπτυξη των μοριακών τεχνικών συμβάλλει στην ανίχνευση περιπτώσεων κλωνικής αιμοποίησης και στην περαιτέρω διερεύνηση αταξινόμητων συγγενών ουδετεροπενιών.

Α

	Ασθενείς (N=25)
Ηλικία	54.7 ± 14
Φύλο	
Γυναίκες (%)	76.0
E/E	
Hb (g/dl)	13.4 ± 1.4
MCV (fL)	89.1 ± 6.4
ANC (/μl)	1400 ± 369
PLTs (K/μl)	198 ± 39

Πίνακας Α. Χαρακτηριστικά ασθενών με ουδετεροπενία κλωνικής νόσου αδιευκρίνιστης σημασίας (CCUS) και οι μεταλλάξεις σε γονίδια που σχετίζονται με κλωνική αιμοποίηση.

Μεταλλάξεις, (N=32)	%
DNMT3A	34
TET2	22
ASXL1	16
SRSF2	16
NRAS	3
ZRSR2	3
IDH1	3
IDH2	3

Β

Ασθενείς	Ημ/νία γέννησης	ANC(/μl)	Αντι-ΠΜΠ
A1 - (μητέρα)	1939	1700	-
A2- (κόρη)	1959	300	+
A3- (υιός)	1964	1000	-
A4- (κόρη)	1969	1700	-

ANC: Absolute Neutrophil Count

Γ

WES	A1	A2	A3	A4
CXCR2	E	O	E	E
CLEC4A	-	E	-	-
IL-21R	E	E	E	E
CARMIL-2	E	E	E	E

E: ετερόζυγος O: ομόζυγος

Πίνακας Β και Γ. Ανάλυση WES (Whole Exome Sequencing) σε οικογένεια ασθενών με μεταλλάξεις σε γονίδια που σχετίζονται με ουδετεροπενία (CXC chemokine receptor 2, CXCR2), με αυτοάνοση (C-Type Lectin Domain Family 4 Member A, CLEC4A), με σύνδρομο 1 παθούς ανοσοανεπάρκειας (Interleukin-21 receptor, IL21R & Capping protein regulator and myosin 1 linker 2, CARMIL2).

## Συμπέρασμα

Η τελική διάγνωση των ασθενών με ΧΟ παραμένει μία πρόκληση. Οι μοριακές τεχνικές αποτελούν σημαντικά εργαλεία για την διαφορική διάγνωση, καθώς το 14.6% εξ αυτών οφείλεται σε κληρονομούμενους γενετικούς παράγοντες (συγγενής, οικογενής, εθνική). Η συμβολή τους στην ανάδειξη νέων παθογενετικών μεταλλάξεων είναι μείζονος σημασίας για τους ενήλικες ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό και ανεξήγητη μακροχρόνια ουδετεροπενία.

## Βιβλιογραφία

1. Fioredda F. et al. The European Guidelines on Diagnosis and Management of Neutropenia in Adults and Children: A consensus between the EHA and the EuNet-INNOCHRON COST Action. HemaSphere 2023.
2. Papadaki HA, Pontikoglou C. Pathophysiologic mechanisms, clinical features and treatment of idiopathic neutropenia. Expert Rev Hematol. 2008.
3. Furutani E. et al. Neutropenia in the age of genetic testing: Advances and challenges. Am J Hematol, 2019.



Π. Δελαπόρτα<sup>1,2</sup>, Χ. Σοφοκλέους<sup>3</sup>, Σ. Γλεντής<sup>2</sup>, Δ. Βέλτρα<sup>3</sup>, Σ. Πολυχρονοπούλου<sup>2,4</sup>, Λ. Κόσσυβα<sup>5</sup>, Α. Μάκης<sup>6</sup>, Μ. Οικονόμου<sup>7</sup>, Ν. Κατζιλάκης<sup>8</sup>, Ε. Στειακάκη<sup>8</sup>, Θ. Μαρινάκης<sup>9</sup>, Σ. Κωσταρίδου<sup>10</sup>, Α. Καπάμης<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Α' Παιδιατρική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών <sup>2</sup> Γ.Ν.Παίδων «Η Αγία Σοφία» Κέντρο Εμπειρογνώμοσύνης ERN-EuroBloodnet <sup>3</sup>Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, <sup>4</sup>Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας (Τ.Α.Ο.), Γ.Ν.Παίδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα <sup>5</sup> Β' Παιδιατρική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών <sup>6</sup>Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα <sup>7</sup>Α' Παιδιατρική Κλινική Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Τμήμα Ιατρικής Σχολής Επιστημών Υγείας, Θεσσαλονίκη <sup>8</sup>Παιδιατρική Αιματολογία-Ογκολογία, Ιατρικής Σχολής Παν/μιου Κρήτης, Ηράκλειο <sup>9</sup>Αιματολογική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα <sup>10</sup>Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείο Παίδων Πεντέλης, Αθήνα

## ΣΚΟΠΟΣ

Η αναιμία Diamond Blackfan (DBA) είναι ένα σπάνιο σύνδρομο μυελικής ανεπάρκειας με νορμόχρωμη μακροκυτταρική ορθοκυτταρική, δίκτυερυθροπενία και συχνές συγγενείς ανωμαλίες. Το 2014 δημοσιεύθηκε το ελληνικό μητρώο DBA με 17 ασθενείς και η παρούσα μελέτη αποσκοπεί στην περιγραφή νέων περιστατικών και την αναθεώρηση του μητρώου.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Συλλογή και καταγραφή πληροφοριών σχετικών:

- ✓ με τον γονότυπο
- ✓ την κλινική εικόνα (π.χ. παρουσία συγγενών ανωμαλιών)
- ✓ το ιατρικό ιστορικό και τις θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Η μοριακή ανάλυση:

- Sanger αλληλούχηση των *RPS19*, *RPL5*, και *RPL11* γονιδίων
- Από το 2018: πρωτόκολλα Αλληλούχησης Επόμενης Γενιάς (Next-Generation Sequencing, NGS).

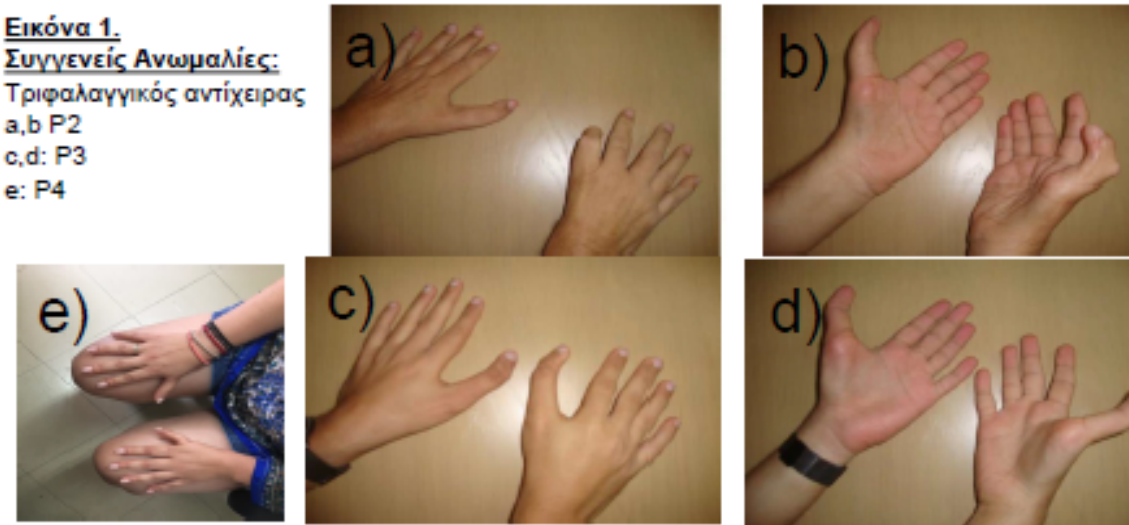
## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στο αναθεωρημένο μητρώο περιλαμβάνονται, μετά και την καταγραφή 14 νέων ασθενών, συνολικά 31 άτομα (18 άρρενα/ 13 θήλεα). (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά ασθενών

Ηλικία εμφάνισης (mean ± SD, μήνες)	7.8±11
Ηλικία εμφάνισης (median, range, μήνες)	4 (0-48)
Ηλικία διάγνωσης (mean ± SD, μήνες)	64 ± 165
Ηλικία διάγνωσης (median, range, μήνες)	4 (0-708)
Τρέχουσα ηλικία (mean ± SD, έτη)	20.3±14.4
<b>Μοριακή Ανάλυση (n) %</b>	
<i>RPS19</i>	(7) 22.6%
<i>RPL5</i>	(3) 9.7%
<i>RPL11</i>	(5) 16.1%
<i>RPL35A</i>	(3) 9.7%
<i>RPS7</i>	(2) 6.5%
<i>RPS26</i>	(1) 3.2%
<i>RPS17</i>	(1) 3.2%
<b>Τρέχουσα Θεραπεία (n, %)</b>	
Κορτικοστεροειδή	8 (34.8)
Συστηματικές Μεταγγίσεις	8 (30.4)
HSCT	3 (17.4%)
Χωρίς θεραπεία	4 (17.4%)
<b>Παρούσα κατάσταση ασθενών</b>	
Εν ζωή	23
Απεβίωσαν	4
Διαφεύγουν της παρακολούθησης	4

Εικόνα 1. Συγγενείς Ανωμαλίες: Τριφαλαγγικός αντίχειρας a,b P2 c,d: P3 e: P4



Εικόνα 2. Γονιδιακές παραλλαγές novel



Γονιδιακές παραλλαγές, ανιχνεύτηκαν σε 22/31 ασθενείς (67.7%), εκ των οποίων 4 περιγράφονται πρώτη φορά (εικόνα 2)

Συγγενείς ανωμαλίες παρουσιάζουν 19/31 (61%) ασθενείς, με πιο συχνές τις κρανιοπροσωπικές (n=10, 32%), ανωμαλίες άκρας χείρας (8/31, 25.8%) και καρδιακές ανωμαλίες (8/31, 25.8%). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν 5 ασθενείς που ενώ εμφάνιζαν αναιμία από την παιδική ηλικία, διαγνώστηκαν κλινικά και μοριακά στην ενήλικη ζωή (μέσος χρόνος διάγνωσης, 39.6±8.5 έτη). Συγκεκριμένα: (α) η ασθενής P1 είναι 46 ετών με ήπια μακροκυτταρική αναιμία (Hb: 11.9 g/dL, MCV: 104.5 fl) και λευκοπενία (WBC: 2700 /μL), (β-γ) ο ασθενής P2 είναι 32 ετών με μακροκυτταρική αναιμία (Hb: 9.3 g/dL, MCV: 101.8 fl, RET: 0.4%, HbF: 8%), τριφαλαγγικό αντίχειρα άμφω και καλή ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή. Ο πατέρας του (P3) είναι 65 ετών με νορμόχρωμη, νορμοκυτταρική αναιμία (Hb 12.3g/dl), τριφαλαγγικό αντίχειρα άμφω, εξαδακτυλία και μελάνωμα οφθαλμού. (δ) Η ασθενής P4 είναι 36 ετών με μικροκυτταρική αναιμία (Hb: 8.5 g/dL, MCV: 72.5 fl, HbA2: 4%, HbF: 2.5%), τριφαλαγγικό αντίχειρα και καλή ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή. (ε) Ο ασθενής P5 είναι 30 ετών υπό μεταγγίσεις και ιστορικό μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου από την ηλικία των 4 ετών.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η εφαρμογή NGS επιτρέπει την ευρύτερη ανίχνευση παραλλαγών και την πιθανή αποκάλυψη νέων συσχετιζόμενων γενετικών τόπων στην DBA. Τόσο η κλινική εικόνα όσο και οι γενετικές παραλλαγές που περιγράφονται στους ασθενείς του ελληνικού μητρώου είναι παρόμοια με τα διεθνή μητρώα DBA. Αξιοσημείωτο είναι ότι ένας ασθενής παρουσίασε μελάνωμα οφθαλμού, το οποίο δεν έχει περιγραφεί ξανά στη βιβλιογραφία, αυξάνοντας την λίστα κακοηθειών που σχετίζονται με την DBA.



# ΕΠΙΚΤΗΤΗ Α-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΙΝΩΣΗ: ΚΛΙΝΙΚΟ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ ΚΑΙ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ



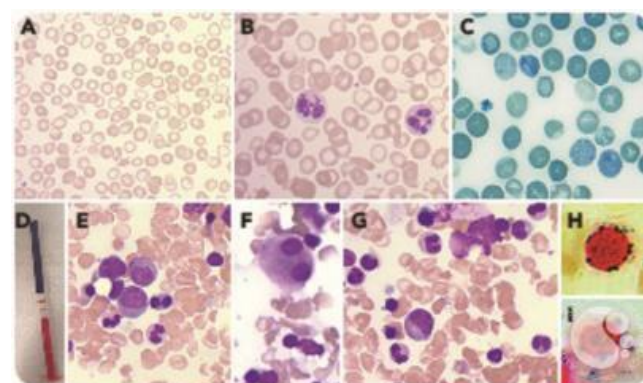
Σοφία Χισσάν<sup>1</sup>, Πασχάλης Ευαγγελίδης<sup>1</sup>, Νικόλαος Κώτσιου<sup>1</sup>, Μαρία Μαυρίδου<sup>1</sup>, Ελένη Γαβριηλάκη<sup>1</sup>, Σοφία Βακαλοπούλου<sup>1</sup>, Ελένη Υφαντή<sup>1</sup>, Σταματία Θεοδωρίδου<sup>1</sup> <sup>1</sup>Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΓΝΘ Ιπποκράτειο, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΣΚΟΠΟΣ

- Η επίκτητη α-θαλασσαιμία αποτελεί την κυριότερη επίκτητη διαταραχή της λειτουργίας των ερυθρών αιμοσφαιρίων και χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη **υπόχρωμης, μικροκυτταρικής αναιμίας** και την **παρουσία τόσο της παθολογικής αιμοσφαιρίνης HbH όσο και ερυθροκυτταρικών εγκλείστων**.
- Η **επίκτητη α-θαλασσαιμία που συνοδεύεται από μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (ATMDS)** συνιστά μια σπάνια υποομάδα των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων (MDS), η διάγνωση της οποίας βασίζεται στην **ανεύρεση της HbH σε υγρή χρωματογραφία υψηλής πίεσης (HPLC) ή σε τριχοειδική ηλεκτροφόρηση (CE) και των τυπικών ερυθροκυτταρικών εγκλείστων μετά από επώαση των ερυθρών αιμοσφαιρίων**. Επιπροσθέτως, απαιτείται η **διάγνωση αιματολογικής κακοήθειας** και ο **αποκλεισμός της κληρονομικής α-θαλασσαιμίας**.
- Παρουσιάζουμε την περίπτωση ενός ασθενούς με ATMDS. Σκοπός μας είναι να αναφέρουμε τη διαγνωστική διαδικασία που ακολουθήσαμε ώστε να θέσουμε τη διάγνωση του ATMDS. Ακόμη, στοχεύουμε να αναφερθούμε στην παθογένεση και στην κλινική εικόνα του ATMDS.

## ΜΕΘΟΔΟΣ

- Πραγματοποιήσαμε πλήρη διαγνωστικό έλεγχο σε ασθενή με υποψία MDS, που **περιλάμβανε βασικό εργαστηριακό έλεγχο ρουτίνας, μυελόγραμμα και οστεομυελική βιοψία, κυτταρογενετική ανάλυση και έλεγχο για την ύπαρξη JAK2 μετάλλαξης**. Λόγω υπόχρωμης μικροκυτταρικής αναιμίας, προχωρήσαμε σε περεταίρω έλεγχο.
- Τα διαθέσιμα δεδομένα καταγράφηκαν και πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση σχετικά με το ATMDS.



## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

- Άρρεν ασθενής ηλικίας **76 ετών** με **ορθοκυτταρική αναιμία** παραπέμφθηκε στο Τμήμα μας για περαιτέρω διερεύνηση. Έπειτα από αποκλεισμό άλλων αιτιών, πραγματοποιήθηκε ανάλυση μυελού των οστών που έθεσε τη **διάγνωση MDS με περίσσεια βλαστών (EB-1) και ίνωση βαθμού 3**. **Ο έλεγχος για την JAK 2 μετάλλαξη ήταν αρνητικός**. Κυτταρογενετική ανάλυση δεν κατέστη δυνατή λόγω του ανεπαρκούς αριθμού μεταφάσεων.
- Μετά τη χορήγηση δύο κύκλων θεραπείας με **αζακιτιδίνη**, ο ασθενής ανέπτυξε σταδιακά **υπόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία** με επίπεδα αιμοσφαιρίνης 7,4 g/dl, αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων  $3.170 \times 10^6/\text{ml}$ , μέσο όγκο ερυθρών αιμοσφαιρίων 76,7 fL, μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης 23,4pg, επίπεδα φερριτίνης 824 ng/mL και αρνητική δοκιμασία δρεπάνωσης.
- Στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος παρατηρήθηκε ανισοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση, υποχρωμία και μικροκυττάρωση, ενώ στην **HPLC (Biorad-Variant) βρέθηκαν τα εξής αποτελέσματα: HbA2 1,4%, HbF 0,5% και HbH 3,5%**. **Ο έλεγχος για ερυθροκυτταρικά εγκλείστα μετά από επώαση ήταν θετικός**.
- Τα ευρήματα αυτά σε συνδυασμό με την **απουσία οικογενειακού ιστορικού θαλασσαιμίας** μας οδήγησαν σε υψηλή κλινική υπόνοια για τη διάγνωση του **ATMDS**.
- Περεταίρω **γενετική ανάλυση** πραγματοποιήθηκε και βρέθηκε η εξής **μετάλλαξη HBA1:c.300+5 G>A σε ετεροζυγωτία**, που ποτέ στο παρελθόν δεν έχει αναφερθεί σε ασθενείς με θαλασσαιμία και για τον λόγο αυτό υποστηρίχθηκε η διάγνωση του ATMDS.
- Συνεχίστηκε η θεραπεία με αζακιτιδίνη και ο **ασθενής παραμένει σε μορφολογική ύφεση**.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Έχουν περιγραφεί δύο μοριακοί μηχανισμοί που σχετίζονται με την ανάπτυξη επίκτητης α-θαλασσαιμίας. Ο πρώτος περιλαμβάνει της **επίκτητη απάλειψη α γονιδίων** της αιμοσφαιρίνης από το μικρό βραχίονα του χρωμοσώματος 16 και έχει περιγραφεί σε ελάχιστες περιπτώσεις. Η έλλειψη των γονιδίων αυτών περιορίζεται στο νεοπλασματικό κλώνο. Ο δεύτερος και **συνθεότερος** αναφέρεται σε σωματικές μεταλλάξεις στο γονίδιο του trans- δρώντα και σχετιζόμενου με τη χρωματίνη παράγοντα ATP-εξαρτώμενης ελικάσης (**ATRX**), οι οποίες προκαλούν **ελαττωμένη έκφραση του γονιδίου α της αιμοσφαιρίνης**. Το γονίδιο αυτό εδράζεται στο **Χ-χρωμόσωμα**. Οι μεταλλάξεις αυτές είτε μπορούν να οδηγήσουν σε αλλαγές στην αλληλουχία των αμινοξέων της παραγόμενης πρωτεΐνης είτε σχετίζονται με μεταβολές στην ποσότητα της αιμοσφαιρίνης. **Ίνωση μυελού των οστών** έχει βρεθεί στο παρελθόν **μόνο σε έναν ασθενή με ATMDS**. Η υπόνοια για τη διάγνωση του **ATMDS** θα πρέπει να τίθεται σε ασθενείς με **MDS** και πρόσφατης έναρξης **υπόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία** σε συνδυασμό με την **απουσία σιδηροπενίας**.