

και η αρτηριακή διατασιμότητα συσχετίζονται ανεξάρτητα με τη διαστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας καθώς και με την επιδείνωση της [13].

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της παρού-

σας μελέτης έδειξαν ότι η θεραπεία με αναστολείς DDP-4 έχει ουδέτερη επίδραση στον LAVI. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες προκειμένου να προσδιορισθεί ο ρόλος των αναστολέων DPP-4 στην καρδιακή αναδιαμόρφωση και λειτουργία.

### Βιβλιογραφία

- Rosenstock J, Marx N, Kahn SE, Zinman B, Kastelein JJ, Lachin JM, et al. Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes and the sulphonylurea controversy: rationale for the active-comparator CAROLINA trial. *Diab Vasc Dis Res* 2013; 10: 289-301.
- Gerstein HC, Miller ME, Ismail-Beigi F, Largay J, McDonald C, Lochnan HA, et al. Effects of intensive glycaemic control on ischaemic heart disease: analysis of data from the randomized, controlled ACCORD trial. *Lancet* 2014; 384: 1936-1941.
- Control Group, Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 2288-2298.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317-26.
- White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327-35.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232-42.
- Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2357-63.
- Gerdts E, Wachtell K, Omvik P, Otterstad JE, Oikarinen L, Boman K et al. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial. *Hypertension* 2007; 49: 311-6.
- Dos Santos L, Salles TA, Arruda-Junior DF, Campos LC, Pereira AC, Barreto AL, et al. Circulating dipeptidyl peptidase IV activity correlates with cardiac dysfunction in human and experimental heart failure. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 1029-38.
- Bonapace S, Rossi A, Lipari P, Bertolini L, Zenari L, Lanzoni L, Canali G, Molon G, Mantovani A, Zoppini G, Bonora E, Barbieri E, Targher G. Relationship between increased left atrial volume and microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2015; 29: 822-8.
- Ichikawa R, Daimon M, Miyazaki T, Kawata T, Miyazaki S, Maruyama M, Chiang SJ, Suzuki H, Ito C, Sato F, Watada H, Daida H. Influencing factors on cardiac structure and function beyond glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12: 38.
- Chillo P, Rieck AE, Lwakatere J, Lutale J, Gerdts E. Left atrial volume index as a marker of left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic Tanzanian diabetic patients. *Blood Press* 2013; 22: 86-93.
- Van den Hurk K, Alsema M, Kamp O, Henry RM, Stehouwer CD, Smulders YM, Nijpels G, Paulus WJ, Dekker JM. Independent associations of glucose status and arterial stiffness with left ventricular diastolic dysfunction: an 8-year follow-up of the Hoorn Study. *Diabetes Care* 2012; 35: 1258-64.

## Η ανίχνευση της μονοκλωνικής Β λεμφοκυττάρωσης σε Ελληνικό πληθυσμό



Ζωή Σαούλη

Ζ. Σαούλη<sup>1</sup>, Γ. Καϊάφα<sup>1</sup>, Χ. Σαββόπουλος<sup>1</sup>, Ζ. Κοντονίνας<sup>1</sup>, Φ. Κυριακίδης<sup>1</sup>, Σ. Βακαλοπούλου<sup>2</sup>, Β. Γαρυπίδου<sup>2</sup>, Α. Παπαδόπουλος<sup>1</sup>, Α.Ι. Χατζητόλιος<sup>1</sup>

1. Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

2. Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

### Υπεύθυνος επικοινωνίας:

Γεωργία Καϊάφα

Επίκουρη Καθηγήτρια Αιματολογίας Α.Π.Θ

Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ

Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Τηλ. 2310-994779

e-mail: gдкаiafa@yahoo.gr

### Περίληψη

Υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα στη διεθνή βιβλιογραφία, αναφορικά με την έκφραση των μοριακών δεικτών, που αφορούν τα χρόνια λεμφοεπιδραστικά νοσήματα σε φυσιολογικό πληθυσμό. Σκοπός της μελέτης είναι η ανίχνευση της σύγχρονης έκφρασης των αντιγόνων CD5 και CD19 σε φυσιολογικά άτομα. Εξετάστηκαν 815 υγιείς ενήλικες, ηλικίας 30 – 70 ετών και 27 πάσχοντες από Χρόνια Λεμφογενή Λευχαιμία (ΧΛΛ). Στους έχοντες συνέκφραση CD5 / CD19, (2,5%) με τη μέθοδο της κυτταρομετρίας ροής, έγινε μελέτη του ανοσοφαινότυπου της Β-ΧΛΛ και προσδιορισμός της μονοκλωνικότητας κ και λ των κυττάρων αυτών των ασθενών. Κατεδείχθη ότι ένα ποσοστό 1,6 % του υγιούς πληθυσμού στην Ελλάδα φέρει κύτταρα με ανοσοφαινότυπο ΧΛΛ, δηλαδή μονοκλωνικής Β λεμφοκυττάρωσης (ΜΒΛ), η οποία δυνητικά μπορεί να εξελιχθεί σε Β-ΧΛΛ με την πάροδο του χρόνου

**Λέξεις κλειδιά:** Συνέκφραση CD5 /CD19, Χρόνια Λεμφογενής Λευχαιμία (ΧΛΛ), κυτταρομετρία ροής, μονοκλωνική Β λεμφοκυττάρωση

## The detection of B Monoclonal Lymphocytosis in Greek population

Z. Saouli<sup>1</sup>, G. Kaiafa<sup>1</sup>, C. Savopoulos<sup>1</sup>, Z. Kontoninas<sup>1</sup>, F. Kyriakidis<sup>1</sup>, S. Vakalopoulou<sup>2</sup>, V. Garypidou<sup>2</sup>, A. Papadopoulos<sup>1</sup>, A.I. Hatzitolios<sup>1</sup>

1 First Medical Propedeutic Dept of Internal Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA University Hospital, Thessaloniki

2 Second Medical Propedeutic Dept of Internal Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Ippokratio Hospital, Thessaloniki

### Summary

There is little data in international literature with regard to the expression of molecular markers related to chronic lymphoproliferative disorders in a healthy population. For this reason, we examined 815 healthy adults, aged 30-70 years and 27 patients with B-CLL. To those with coexpression of CD5 /CD19 (2.5%), by flow cytometry, studies of immunophenotyping B-chronic lymphocytic leukemia (CLL) and determination of kappa and lambda clonality cells, were carried out. Our study shows that a percentage of the healthy population in Greece, equal to 1.6%, is bearing cells with CLL immunophenotype. This monoclonal B lymphocytosis (MBL) may potentially evolve into B-CLL over time and what is of great importance is the monitoring of these patients over time.

**Key words:** coexpression CD5 /CD19, Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL), flow cytometry, monoclonal B lymphocytosis (MBL).

### Εισαγωγή

Τα χρόνια Β Λεμφοϋπερπλαστικά Νοσήματα (B-ΛΥΝ) αποτελούν μια ετερογενή ομάδα νεοπλασματικών νοσημάτων, με κοινό χαρακτηριστικό την προέλευση τους από προγονικά κύτταρα της λεμφοειδούς σειράς σε διάφορα στάδια διαφοροποίησης, από τα αρχέγονα Β κύτταρα έως τα ώριμα κύτταρα που υπέστησαν σωματική μετάλλαξη και έχουν φαινότυπο Β-λεμφοκυττάρων. Αποτελούν το 4,4% του συνόλου των κακοθειών, το 4,8 % όλων των θανάτων από καρκίνο και η επίπτωσή τους έχει αυξηθεί κατά 150 % τα τελευταία χρόνια<sup>1</sup>.

Η Β Χρόνια Λεμφογενής Λευχαιμία (B-ΧΛΛ) που ανήκει στα Β-ΛΥΝ, αποτελεί μια μονοκλωνική δια-

ταραχή που χαρακτηρίζεται από προοδευτική συσώρευση λειτουργικά ανίκανων λεμφοκυττάρων στον οργανισμό<sup>2</sup>. Περισσότερες από 17.000 νέες περιπτώσεις ΧΛΛ καταγράφονται κάθε χρόνο στις ΗΠΑ, η πραγματική της επίπτωση όμως παραμένει άγνωστη και είναι πιθανώς υψηλότερη, καθώς πολλές περιπτώσεις δεν αναφέρονται. Είναι η πλέον κοινή μορφή λευχαιμίας στους ενήλικες των δυτικών χωρών και προσβάλλει κυρίως ηλικιωμένους (διάμεση ηλικία κατά την διάγνωση τα 60 έτη), κατά προτίμηση άνδρες (αναλογία ανδρών – γυναικών 1,7 – 2 : 1). Αποτελεί το 30 % των Β-ΛΥΝ και το 11 % όλων των αιματολογικών κακοθειών παγκοσμίως<sup>3</sup>.

Η αιτιολογία της ΧΛΛ είναι άγνωστη. Η παθογένεια οφείλεται σε γενετικές διαταραχές τόσο της κυτταρικής όσο και της χυμικής ανοσίας, μπορεί όμως να προκύψει de novo ή μετά από επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως η ακτινοβολία<sup>4</sup>. Στα διαγνωστικά κριτήρια της ΧΛΛ, όπως θεσπίστηκαν το 1996 και 1998 από το National Cancer Institute-sponsored Working Group ( NCI – WG ) και τη μετέπειτα αναθεώρηση το 2008<sup>5</sup>, περιλαμβάνονται τα ακόλουθα:

#### α) Λεμφοκυττάρωση

- Ο απόλυτος αριθμός των Β λεμφοκυττάρων πρέπει να είναι > 5.000 /μl στο περιφερικό αίμα
- Λεμφοκυττάρωση που εμμένει άνω των τριών μηνών
- Κλωνικότητα του πληθυσμού των λεμφοκυττάρων, με κλωνικό αριθμό να ανέρχεται τουλάχιστον στο 55 % του αριθμού των λεμφοκυττάρων και κλωνικότητα διαπιστωμένη ανοσοφαινοτυπικά με τη μέθοδο της κυτταρομετρίας ροής (ΚΡ).

Ο ανοσοφαινότυπος των κυττάρων της ΧΛΛ περιλαμβάνει την συνύπαρξη των CD5 και CD19 αντιγόνων των Β λεμφοκυττάρων, την ισχυρή έκφραση των CD23, CD20, καθώς και την ασθενή έκφραση των CD79b, FMC7 αλλά και της επιφανειακής ανοσοσφαιρίνης SmIg<sup>6</sup>.

β) Οστεομελική βιοψία, με διήθηση του μυελού των οστών από λεμφοκύτταρα, σε ποσοστό τουλάχιστον 30 – 40 %.

Οι ασθενείς με ΧΛΛ εμφανίζουν ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων και σημείων. Η έναρξη μπορεί να είναι ύπουλη, αλλά συνήθως η ΧΛΛ διαγιγνώσκεται τυχαία μετά από μία εξέταση αίματος που γίνεται για άλλο λόγο. 25 – 50 % των ασθενών είναι ασυμπτωματικοί κατά τη διάγνωση, ενώ στους συμπτωματικούς τα πιο συνήθη συμπτώματα και σημεία είναι:<sup>7</sup>

- Διόγκωση λεμφαδένων, σπληνός και ήπατος
- Επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις
- Απώλεια της όρεξης
- Αδυναμία και καταβολή δυνάμεων
- Νυχτερινές εφιδρώσεις
- Εκχυμώσεις

Μεγάλος αριθμός μελετών<sup>8,9</sup> κατέδειξε μια σειρά από υψηλού κινδύνου γενετικά χαρακτηριστικά και δείκτες, συμπεριλαμβανομένων των κατωτέρω:

- Ανοσοσφαιρίνη με μεταβλητή αλυσίδα (IgVH) IgVHV3– 21

- Αυξημένη έκφραση CD38
- Αυξημένη έκφραση Zap70
- Αυξημένα επίπεδα B<sub>2</sub> – μικροσφαιρίνης ορού
- Αυξημένη δραστηριότητα της θυμιδινικής κινάσης του ορού
- Σύντομος χρόνος διπλασιασμού των λεμφοκυττάρων (< 6 μήνες)
- Αυξημένα επίπεδα του CD23 στον ορό

Η σταδιοποίηση της ΧΛΛ γίνεται σύμφωνα με τα συστήματα Rai και Binet. Το σύστημα σταδιοποίησης Rai – Sawitsky κατηγοριοποιεί τους ασθενείς σε ομάδες χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου, ως εξής<sup>7</sup>:

- Χαμηλού κινδύνου: Λεμφοκυττάρωση αποκλειστικά στο αίμα και στον μυελό ( 25 % των ασθενών )
- Ενδιάμεσου κινδύνου: Λεμφοκυττάρωση με σπληνομεγαλία ή ηπατομεγαλία ( 50 % των ασθενών )
- Υψηλού κινδύνου: Λεμφοκυττάρωση με αναιμία, που σχετίζεται με τη νόσο ( Hb < 11 g/dL ) ή θρομβοπενία (αιμοπετάλια < 100 X10<sup>9</sup> / L) (25 % των ασθενών )

Ακολουθώντας το σύστημα Binet κατηγοριοποιεί τους ασθενείς με ΧΛΛ ανάλογα με τον αριθμό των εμπλεκόμενων ομάδων του λεμφικού ιστού, ως εξής<sup>10</sup>:

- Στάδιο A: Hb > 10g/dL, αιμοπετάλια > 100 X 10<sup>9</sup> /L ή/και λιγότερες από 3 εμπλεκόμενες λεμφαδενικές περιοχές
- Στάδιο B: όμοιες τιμές Hb και αιμοπεταλίων, αλλά περισσότερες λεμφαδενικές περιοχές
- Στάδιο C: Hb < 10g/dL ή αριθμός αιμοπεταλίων < 100 X 10<sup>9</sup> / L ή συνδυασμός αυτών.

Ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της ΧΛΛ είναι ένα οικογενειακό ιστορικό για τη νόσο. Μεταξύ των ασθενών με νεοδιαγνωσμένη ΧΛΛ, το 8 – 10 % έχει οικογενειακό ιστορικό ΧΛΛ. Γενεαλογική ανάλυση με τη χρησιμοποίηση δεδομένων από ιατρικά αρχεία της Σουηδίας για τον καρκίνο, έδειξε τον σχετικό κίνδυνο της ΧΛΛ στους πρώτου βαθμού συγγενείς των ατόμων με τη νόσο να κυμαίνεται μεταξύ 7 – 8,5 %<sup>11</sup>. Με τη μέθοδο της κυτταρομετρίας ροής αναγνωρίζονται ασθενείς που πάσχουν από ΧΛΛ, ακόμη και αν το ποσοστό των συνολικών Β λεμφοκυττάρων είναι χαμηλότερο από 0,5 %.

Επιπρόσθετα η μέθοδος αυτή είναι κατάλλη-

λη για την ανίχνευση κυττάρων με φαινότυπο ΧΛΛ ακόμη και σε φυσιολογικά άτομα (μονοκλωνικότητα αυτών των κυττάρων θα καταδειχθεί με την εύρεση κ ή λ ελαφρών αλυσίδων)<sup>12</sup>.

Η παρουσία στον υγιή πληθυσμό Β κυττάρων με φαινότυπο πανομοιότυπο, με της ΧΛΛ, που κατά τα άλλα δεν πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια για την κακοήθεια Β κυττάρων ονομάζεται μονοκλωνική Β λεμφοκυττάρωση ( MBL ) και ανιχνεύεται στο 3 – 5 % του πληθυσμού<sup>13</sup>. Τα διαγνωστικά κριτήρια της MBL, που τέθηκαν από τους Marti και συν το 2005<sup>14</sup>, έχουν σκοπό να εντοπίσουν άτομα με μη φυσιολογικό πληθυσμό Β - κυττάρων, που δεν πληρούν τα κριτήρια για συγκεκριμένη Β – λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή και περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

α) Ανίχνευση μονοκλωνικού Β κυτταρικού πληθυσμού στο περιφερικό αίμα με

1) λόγο κ : λ > 3 : 1

2) Β λεμφοκύτταρα > 25%, που να μην εκφράζουν καθόλου ή να εκφράζουν μικρό ποσοστό επιφανειακής ανοσοσφαιρίνης ή

3) ανοσοφαινότυπος ειδικός για κάποια από τα Β-ΛΥΝ

β) Η MBL πρέπει να ανευρίσκεται σταθερά για διάστημα άνω των τριών μηνών τουλάχιστον και

γ) κριτήρια αποκλεισμού της MBL, όπως οργανομεγαλία και λεμφαδενοπάθεια, ταυτόχρονη παρουσία λοίμωξης ή αυτοάνοσου νοσήματος, καθώς και η ύπαρξη λεμφοκυττάρων > 5.000 / μL

Η σχέση ανάμεσα στην ηλικία και την MBL δεν έχει τεκμηριωθεί απόλυτα. Από τις μελέτες διαφαίνεται πως το ποσοστό ανεύρεσης της MBL αυξάνει με την πρόοδο της ηλικίας, αφού ανευρίσκεται υψηλότερο στην ομάδα των ασθενών άνω των 75 ετών και με σαφή υπεροχή του άρρενος φύλου<sup>15</sup>. Στην εμφάνιση του μονοκλωνικού πληθυσμού συμβάλλει ο χρόνιος αντιγονικός ερεθισμός και η ανοσιακή γήρανση μπορεί να σχετίζεται τόσο με χρόνιες ιογενείς λοιμώξεις, όπως ηπατίτιδα C, όσο και με δημιουργία αυτοαντισωμάτων, όπως ο ρευματοειδής παράγοντας<sup>16</sup>.

Η MBL έχει άμεση σχέση με την ΧΛΛ, όπως η μονοκλωνική γαμμαπάθεια ακαθόριστης σημασίας (MGUS) με το πολλαπλούν μύελωμα<sup>17</sup>. Υπάρχουν πολύ περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με την έκβαση των ατόμων με MBL από γενικές μελέτες του πληθυσμού, επειδή πηκτικά και υλικοτεχνικά δε-

δομένα περιορίζουν τη δυνατότητα για follow-up.

Σύμφωνα με τους Landgren και συν, σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις ΧΛΛ έχει προηγηθεί MBL του τύπου της ΧΛΛ αρκετά χρόνια πριν από τη διάγνωση<sup>18</sup>. Ωστόσο ο κίνδυνος ένα άτομο με MBL να αναπτύξει ΧΛΛ πιθανόν είναι μικρός και το πλέον σημαντικό είναι ο τρόπος διαχείρισης των ατόμων, που βρέθηκε να έχουν έναν μη φυσιολογικό πληθυσμό Β-κυττάρων, μετά από διερεύνηση για λεμφοκυττάρωση. Πέντε ερευνητικές ομάδες έχουν μελετήσει το θέμα αυτό. Σύμφωνα με τους Fung και συν, μελετήθηκαν ασθενείς με MBL του τύπου της ΧΛΛ (n=54) σε σύγκριση με ΧΛΛ ασθενείς χαμηλού κινδύνου κατά Rai (n=112). Οι ασθενείς με MBL είχαν μικρή πιθανότητα πρόωρης εξέλιξης, χωρίς όμως να χρειάζονται θεραπεία μετά από διάμεση παρακολούθηση 2,5 χρόνων. Υπήρχε μια τάση προς βελτίωση της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου, σε σύγκριση με ΧΛΛ χαμηλού κινδύνου κατά Rai, αλλά η συνολική επιβίωση ήταν παρόμοια και στις δύο περιπτώσεις<sup>19</sup>.

Η ομάδα του Πανεπιστημίου του Leeds ανέφερε μια σειρά από 185 περιπτώσεις ΧΛΛ με διάμεση παρακολούθηση 6,7 χρόνια. Ο αυξημένος αριθμός λεμφοκυττάρων, σε περισσότερες από δύο μετρήσεις κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, παρέμεινε στο ίδιο επίπεδο ή αυξήθηκε στις επόμενες αξιολογήσεις σε 51 περιπτώσεις (28 %), με τον αριθμό των λεμφοκυττάρων άνω των 30.000 /μL να εμφανίζεται σε 31 περιπτώσεις (17 %). Προοδευτική ΧΛΛ που χαρακτηρίζεται από λεμφαδενοπάθεια, σπληνομεγαλία, αναιμία, θρομβοπενία, χρόνο διπλασιασμού λεμφοκυττάρων < 6 μήνες, επίμονη λοίμωξη ή νυχτερινές εφιδρώσεις αναπτύχθηκε σε 15 % (28 στα 185 άτομα) και χημειοθεραπεία απαιτήθηκε σε 13 ασθενείς<sup>20</sup>.

Οι Mulligan και συν αναφέρθηκαν σε μια σειρά από 220 MBL του τύπου της ΧΛΛ, με μέση διάρκεια 4,1 έτη παρακολούθησης, εκ των οποίων 76 περιπτώσεις (35 %) παρουσίασαν αύξηση των λεμφοκυττάρων και 18 περιπτώσεις (8 %) παρουσίασαν σε μια μέτρηση άνω των 30.000/μL λεμφοκύτταρα<sup>21</sup>.

Οι Shanafelt και συν, ανέφεραν τα δεδομένα της Mayo Clinic, όπου στις 459 περιπτώσεις που θεωρήθηκαν ως Rai χαμηλού κινδύνου, μεταξύ Ιανουαρίου 2000 και Δεκεμβρίου 2007, οι 190 ( 41 % ) θα πρέπει να ορισθούν εκ νέου ως MBL του τύπου

της ΧΛΛ, σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια του 2009<sup>22</sup>. Τα αποτελέσματα για τα άτομα με MBL ήταν παρόμοια με την ομάδα του Leeds.

Πιο πρόσφατα οι Rossi και συν μελέτησαν 123 περιπτώσεις MBL, όπου φάνηκε μία καλύτερη κλινική πορεία και χαμηλότερος κίνδυνος μετατροπής σε ΧΛΛ, σε σύγκριση με 154 περιπτώσεις ΧΛΛ, χαμηλού κινδύνου κατά Rai. Οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν επιπλέον δείκτες, όπως οι IGHV μεταλλάξεις και η έκφραση CD38 και ZAP-70. Ο κίνδυνος των ατόμων με MBL, που απαιτούν θεραπεία φαίνεται να είναι μεγαλύτερος σε αυτήν τη μελέτη συγκριτικά με άλλες και ανέρχεται σε 4 % ετησίως κατά τα πρώτα 7 χρόνια<sup>23</sup>.

Σύμφωνα λοιπόν με τις ανωτέρω μελέτες, η πλειονότητα των ατόμων με MBL δεν θα αναπτύξει ασθένεια σε μια περίοδο 5 ετών. Περίπου το 75 % θα διατηρήσει σταθερό αριθμό λεμφοκυττάρων και το 1 – 4 % ετησίως θα αναπτύξει προοδευτική νόσο, που απαιτεί θεραπεία, δηλαδή ο ρυθμός εξέλιξης είναι παρόμοιος με εκείνον του MGUS προς πολλαπλούν μύελωμα<sup>17</sup>.

Η μελέτη μας, η οποία είναι η πρώτη και προς το παρόν μοναδική στον Ελληνικό χώρο, αφορά την ανεύρεση του ποσοστού της MBL στον φυσιολογικό πληθυσμό και επικεντρώθηκε στην μελέτη του ανοσοφαινότυπου της Β-ΧΛΛ σε υγιείς Θεσσαλονικείς αιμοδότες .

### Υλικό και μέθοδοι

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν αιμοδότες από το Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ της Θεσσαλονίκης, κατά το διάστημα 2006 – 2009, οι οποίοι ήταν ηλικίας 20 – 60 ετών, χωρίς συνοδά νοσήματα.

Επίσης μελετήθηκαν και ασθενείς με ΧΛΛ της Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του ΑΠΘ, του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε όλες τις απαραίτητες εξετάσεις για τη διάγνωση και σταδιοποίηση της νόσου, που αφορούσαν παλαιότερους και νεότερους προγνωστικούς παράγοντες. Τέλος συμπεριλήφθηκαν και συγγενείς των ανωτέρω ασθενών, οι οποίοι ενσωματώθηκαν στην ομάδα των υγιών εθελοντών αιμοδοτών, με σκοπό την πληρέστερη στελέχωση της μελέτης.

Οι εθελοντές αιμοδότες είχαν φυσιολογικό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων, αιμοπεταλίων και Ηb,

δεν έπασχαν από χρόνια αιματολογικό νόσημα ή νεοπλασία και δεν είχαν επισκεφτεί στο παρελθόν αιματολόγο ή ογκολόγο. Εντός 24 ωρών από τη λήψη των δειγμάτων περιφερικού αίματος προσδιορίζονταν αρχικά ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων, της Ηb και των αιμοπεταλίων και στη συνέχεια η έκφραση των επιφανειακών αντιγόνων CD5 και CD19 στα λεμφοκύτταρα, καθώς και η σύγχρονη έκφρασή τους. Σε περίπτωση που το ποσοστό της συνέκφρασης υπερέβαινε το 2,5 % του συνόλου των λεμφοκυττάρων και το οποίο χαρακτηριζόταν ως παθολογική έκφρασή τους, ετίθετο η υποψία μονοκλωνικής λεμφοκυττάρωσης και ακολουθούσε περαιτέρω έλεγχος. Ο έλεγχος αυτός περιελάμβανε τη χρήση των υπόλοιπων επιφανειακών αντιγόνων CD23, CD38, CD20 και CD79b αλλά και των κ και λ ελαφρών αλυσέων για την πιστοποίηση της μονοκλωνικής λεμφοκυττάρωσης. Τέλος προσδιορίζονταν και οι λοιπές παράμετροι, όπως η LDH, CRP, ΤΚΕ καθώς και η Β2-μικροσφαιρίνη. Για τη σύγκριση των μέσων τιμών των αποτελεσμάτων της μελέτης χρησιμοποιήθηκε η στατιστική δοκιμασία Student's test, ενώ για τον έλεγχο της ύπαρξης συσχετίσεων μεταξύ των μεταβλητών που μελετήθηκαν, χρησιμοποιήθηκαν οι συντελεστές συσχέτισης Pearson (r) και Spearman(rs), αφού πρώτα έγινε έλεγχος κανονικότητας των δεδομένων. Για την ποσοτικοποίηση των συσχετίσεων χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο απλής γραμμικής παλινδρόμησης και πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης.

### Αποτελέσματα

Στην ομάδα Α συμμετείχαν 27 ασθενείς (14 γυναίκες και 13 άνδρες), εκ των οποίων όλοι (100%) παρουσίαζαν ενεργή νόσο ΧΛΛ και λεμφοκυττάρωση. Η συνέκφραση των CD5/CD19 στους ασθενείς αυτούς υπολογίστηκε στο 52,5% των λεμφοκυττάρων και το ποσοστό αυτό αποδεικνύει ουσιαστικά την παθολογική έκφραση των δεικτών επιφανείας σε ασθενείς με ΧΛΛ. Η μονοκλωνικότητα απεδείχθη από τον λόγο των αλυσίδων κ/λ.

Στην ομάδα Β συμμετείχαν 780 υγιείς αιμοδότες, 350 άνδρες (44,8%) και 430 γυναίκες (55,2%). Σε αντίθεση με την ομάδα Α, δεν παρατηρήθηκε συνέκφραση των παραγόντων CD5/CD19 (<2,5% επί των λεμφοκυττάρων). Η έκφραση του δείκτη CD5 παρουσίασε ελαφρά θετική συσχέτιση με τον γυ-

ναϊκίο πληθυσμό (0,093) και ισχυρή συσχέτιση με τον δείκτη CD19 (0,495). Συνολικά δεν παρατηρήθηκαν ανωμαλίες στην ομάδα αυτή των φυσιολογικών αιμοδοτών ως προς τον φαινότυπο της ΧΛΛ.

Στην ομάδα Γ συμμετείχαν υγιείς αιμοδότες με υψηλή συνέκφραση των CD5/CD19 (ως υψηλή συνέκφραση των CD5/CD19 ορίστηκε η τιμή >2.5% επί του συνόλου των λεμφοκυττάρων κάθε ατόμου).

Οι συμμετέχοντες ήταν στο σύνολο 13, εκ των οποίων οι 7 άνδρες (53,8%) και οι 6 γυναίκες (46,2%). Επί συνόλου λοιπόν 815 ατόμων, χωρίς ΧΛΛ, που συμμετείχαν στη μελέτη, 13 εξ αυτών (1,6%) εμφάνισαν υψηλό ποσοστό συνέκφρασης CD<sub>5</sub>/CD<sub>19</sub>, δηλαδή ποσοστό >2,5% και η μέση ηλικία ήταν τα 49,31 έτη. Στις Εικόνες 1 και 2 απεικονίζεται ποσοτικά η έκφραση των δεικτών CD5/CD19 στην ομάδα Γ και στην Εικόνα 3 η συνέκφραση των δεικτών αυτών σύμφωνα με την ηλικία.

Στην ομάδα Δ συμμετείχαν 22 άτομα, εκ των οποίων οι 15 άνδρες (68,1%) και οι 7 γυναίκες (31,8%), οι οποίοι παρουσίασαν χαμηλή έκφραση των δεικτών CD5/CD19.

Στο σύνολο της μελέτης ο δείκτης CD5 συσχετίστηκε θετικά με την LDH (0,313, p<0,01), την β2-μικροσφαιρίνη (0,321, p<0,01), τα λευκά αιμοσφαίρια (0,143, p<0,01) και τα λεμφοκύτταρα (0,286, p<0,01). Ο δείκτης CD19 συσχετίστηκε θετικά με την LDH (0,333, p<0,01), την ΤΚΕ (0,507, p<0,01) και την CRP (0,325, p<0,01) και αρνητικά ως προς το άρρεν φύλο (-0,392, p<0,01).

### Συζήτηση

Η MBL αποτελεί μία νέα διαγνωστική κατηγορία, η οποία ουσιαστικά αντανάκλα την ικανότητα της υψηλής ευαισθησίας της μεθόδου της KP να ανιχνεύει κύτταρα με φαινότυπο ΧΛΛ σε πάρα πολύ χαμηλά επίπεδα, ακόμη και σε άτομα κατά τη διάρκεια εξετάσεων ρουτίνας. Απαιτεί την παρουσία Β κυττάρων με ύπαρξη παθολογικού ανοσοφαινότυπου, κ ή λ μονοκλωνικότητας για τουλάχιστον 3 μήνες και χωρίς ταυτόχρονα να υπάρχει λεμφαδενοπάθεια, οργανομεγαλία, άλλο αυτοάνοσο νόσημα ή οι λοιπές προϋποθέσεις που ορίζουν τα λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα<sup>14</sup>.

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία<sup>24-30</sup>, η MBL ανευρίσκεται σε ποσοστό 0,5-12% του γενικού πληθυσμού. Η ανίχνευση κυττάρων με ανοσοφαι-

νότυπο παρόμοιο των κυττάρων της ΧΛΛ σε φυσιολογικό πληθυσμό, δείχνει ότι τα κύτταρα με φαινότυπο ΧΛΛ αντιπροσωπεύουν έναν ανώμαλο μονοκλωνικό πληθυσμό, παρά μια αντιδραστική απάντηση και είναι πιθανό να πρόκειται για μια «αδρανή φάση» της ΧΛΛ. Η ταυτοποίηση των κυττάρων με φαινότυπο ΧΛΛ στον φυσιολογικό πληθυσμό θα βοηθήσει στην κατανόηση της ανάπτυξης της νεοπλασματικής φύσης της νόσου και των γενετικών μηχανισμών, που είναι υπεύθυνοι για την εξέλιξη της.

Στην μελέτη μας καταμετρήθηκε η σύγχρονη έκφραση των αντιγόνων CD5 και CD19 σε άτομα με φυσιολογικές αιματολογικές παραμέτρους και ακολούθως προσδιορίστηκαν στους θετικούς λεμφοκυτταρικούς πληθυσμούς, που ανευρέθησαν και οι δείκτες CD20, CD23 και CD38, που ως γνωστόν εκφράζονται στα κύτταρα της ΧΛΛ, καθώς και οι βιοχημικοί δείκτες LDH και β2-μικροσφαιρίνη. Φάνηκε λοιπόν πως ένα ποσοστό 1,6% υγιών ατόμων εμφανίζουν υψηλή συνέκφραση των CD5/CD19, ενώ η αναλογία ανδρών προς γυναίκες είναι 1,2:2. Επίσης σημαντική υπήρξε η συσχέτιση του αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων με τους δείκτες CD5 και CD19 (0,182 και 0,288 αντίστοιχα), που επιβεβαιώνει ότι όσο μεγαλύτερος ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων (και όχι μόνο των λεμφοκυττάρων), τόσο μεγαλύτερη η πιθανότητα ανεύρεσης μονοκλωνικών λεμφοκυττάρων.

Ανατρέχοντας στη διεθνή βιβλιογραφία, η πρώτη και κυριότερη δημοσιευμένη μελέτη των Rawstron και συν, το 2002<sup>24</sup>, κατέδειξε ποσοστό 35% των υγιών ατόμων με μονοκλωνικά λεμφοκύτταρα σε σύνολο 910 ατόμων. Η αναλογία ανδρών / γυναικών ήταν 1:2 και η εμφάνιση της μονοκλωνικότητας αυξανόταν με την πρόοδο της ηλικίας.

Στην μελέτη αυτή θεωρήθηκε ότι η συσχέτιση της MBL με τη ΧΛΛ είναι παρόμοια με τη συσχέτιση του MGUS, το οποίο στην 10ετία σε ποσοστό 25% εξελίσσεται σε πολλαπλούν μύελωμα.

Δεύτερη μελέτη δημοσιευμένη από τους Chia και συν το 2004<sup>25</sup>, εξέτασε 500 υγιή άτομα από τα εξωτερικά ιατρεία του Τορίνο στην Ιταλία, με μέσο όρο ηλικίας τα 73,3 έτη, σε διάστημα άνω των 20 μηνών και διαπίστωσε ότι ποσοστό 3,8% παρουσιάζει μονοκλωνικό πληθυσμό παρόμοιο της ΧΛΛ, ποσοστό το οποίο αυξάνει με την ηλικία, ιδιαίτερα άνω των 75 ετών και κυρίως στους άνδρες.

Επίσης στην Ιταλία, η τριετής μελέτη των Daglis και συν το 2009<sup>26</sup>, περιέλαβε 1725 υγιείς, με μέση ηλικία 55,2 έτη, στους οποίους κατόπιν ανοσοφαινοτυπικής μελέτης διεπιστώθη ποσοστό μονοκλωνικότητας 7,2% (μεγαλύτερο των προηγούμενων μελετών).

Τέταρτη μελέτη η Ισπανική, το 2009, των Nieto και συν<sup>27</sup>, σε 608 υγιή άτομα, ηλικίας 40 έως 80 ετών, από τα εξωτερικά ιατρεία του Νοσοκομείου της Salamanca, κατέδειξε ποσοστό 12% MBL, χρησιμοποιώντας KP 8 χρωμάτων (και όχι 2 όπως στη δική μας μελέτη).

Επιβεβαίωση του ποσοστού αυτού έγινε με την ανεύρεση κ και λ μονοκλωνικότητας και με την αναδιάταξη των ανοσοφαιρινών των βαρέων αλύσεων, γεγονός το οποίο δείχνει την αυξημένη ευαισθησία του κυτταρομετρική ροής πολλών χρωμάτων για την ανίχνευση MBL.

Πέμπτη η μελέτη σε επτά διαφορετικές περιοχές των ΗΠΑ, η πρώτη στην Αμερική, διάρκειας 3 ετών, από το 2007, των Shim και συν<sup>28</sup>, στην οποία εξετάστηκαν 1926 άτομα, ηλικίας > 40 ετών, στους οποίους ανευρέθη ποσοστό MBL 0,57% (11 ασθενείς - πολύ μικρότερο από τις άλλες μελέτες).

Στην πορεία του χρόνου από τους 11 ασθενείς, οι 2 ανέπτυξαν κακοήγη νεοπλασία των Β-κυττάρων, 1 ανέπτυξε ΧΛΛ και 1 μακροσφαιριναιμία Waldenstrom, ενώ οι υπόλοιποι 9 στη διάρκεια της ζωής παρέμειναν σταθεροί.

Έκτη μελέτη, η δεύτερη στην Αμερική, των Rachel και συν<sup>29</sup> το 2007, σε 5.141 υγιείς αιμοδότες, με ηλικίες από 18-79 ετών, κατέδειξε ποσοστό MBL 0,9% με KP 2 χρωμάτων.

Έβδομη μελέτη, η τρίτη στην Αμερική, των Shim και συν<sup>30</sup>, δημοσιευμένη το 2014, σε 2098 υγιείς αιμοδότες, ηλικίας > 40 ετών, σε διάστημα 2 ετών, διεπίστωσε ποσοστό MBL 7,1%, με KP 6 χρωμάτων. Αυτή είναι η δεύτερη μεγάλη μελέτη, που αναφέρει υψηλό ποσοστό MBL χρησιμοποιώντας τεχνική KP περισσότερων χρωμάτων, το οποίο ίσως εξηγεί το μικρότερο ποσοστό MBL της δικής μας μελέτης (με 2 χρώματα). Επίσης στη μελέτη αυτή η επικράτηση του άρρενος φύλου ήταν παρόμοια με το ποσοστό της δικής μας μελέτης, 1,3:1 για άνδρες προς γυναίκες αντίστοιχα.

Η νέα παράμετρος, που έθεσε η μελέτη αυτή, ήταν η «μεταφορά» της MBL από τον υγιή δότη στον δέκτη του αίματος. Μέχρι σήμερα τέτοιου εί-

δους «μεταφορά» έχει αναφερθεί μόνο σε επίπεδο αλλογενούς μεταμόσχευσης για τη ΧΛΛ.

Όσον αφορά την οικογενή ΧΛΛ και την επίπτωση της MBL στους συγγενείς α' βαθμού αυτών των οικογενειών, δημοσιεύθηκαν 3 μελέτες<sup>31-33</sup>. Μία μελέτη από το Sao Paolo της Βραζιλίας των Matos και συν το 2009<sup>31</sup>, περιελάμβανε 167 συγγενείς α' βαθμού με ΧΛΛ και απέδωσε ποσοστό 4,1% MBL στον πληθυσμό αυτό, χρησιμοποιώντας KP 4 χρωμάτων. Η συχνότητα της MBL αναλογικά με την ηλικία ήταν 0 σε άτομα κάτω των 40 ετών, όπως και στη δική μας μελέτη, 2,5% σε άτομα μεταξύ 40 και 60 ετών και 15,6% σε ηλικίες άνω των 60 ετών.

Η μελέτη αυτή, όπως και η δική μας, καταδεικνύουν την παράμετρο της ηλικίας στην εμφάνιση MBL στους συγγενείς ασθενών με ΧΛΛ.

Η δεύτερη μελέτη των Swaneroel και Houlston, το 2009<sup>32</sup>, από το Ηνωμένο Βασίλειο, εξέτασε 59 υγιείς συγγενείς α' βαθμού 21 οικογενειών, στις οποίες υπήρχε ασθενής πάσχων από Β-ΧΛΛ. Βρέθηκε ποσοστό 13,5% να φέρει ανοσοφαινότυπο Β-ΧΛΛ, ποσοστό που υποδηλώνει 7 φορές περίπου μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ΧΛΛ σε σχέση με τον υπόλοιπο φυσιολογικό πληθυσμό.

Επίσης το ποσοστό MBL φάνηκε να αυξάνει με την πρόοδο της ηλικίας και εμφανίζεται αναλογικά μεγαλύτερο σε συγγενείς άνω των 50 ετών.

Η τρίτη μελέτη στην Αμερική από τους Goldin και συν το 2010<sup>33</sup>, περιέλαβε 33 α' βαθμού συγγενείς 19 ασθενών με Β-ΧΛΛ, στους οποίους MBL φάνηκε σε ποσοστό 18% σε ηλικίες άνω των 50 ετών.

Όλες οι προαναφερθείσες μελέτες για την MBL σε υγιή άτομα και σε συγγενείς α' βαθμού ασθενών με ΧΛΛ καταγράφονται στους πίνακες 1 και 2 αντίστοιχα.

Εν κατακλείδι, τόσο η δική μας μελέτη, η οποία αποτελεί την πρώτη και μοναδική μελέτη μέχρι σήμερα στον Ελλαδικό χώρο, που εξετάζει το ποσοστό της MBL στον υγιή πληθυσμό, όσο και οι υπόλοιπες, λίγες ωστόσο μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία, καταδεικνύουν ότι η χρήση σύγχρονων μεθόδων, όπως η κυτταρομετρία ροής πολλών χρωμάτων, ο έλεγχος της μονοκλωνικότητας των κ και λ αλύσεων, αλλά και της αναδιάταξης της ανοσοσφαιρίνης των βαρέων αλύσεων σε υγιή άτομα και σε συγγενείς α' βαθμού ασθενών με ΧΛΛ, θα διαφωτίσουν την αξία της πρώιμης διάγνωσης της MBL και την πιθανή πορεία της MBL προς ΧΛΛ.



## Βιβλιογραφία

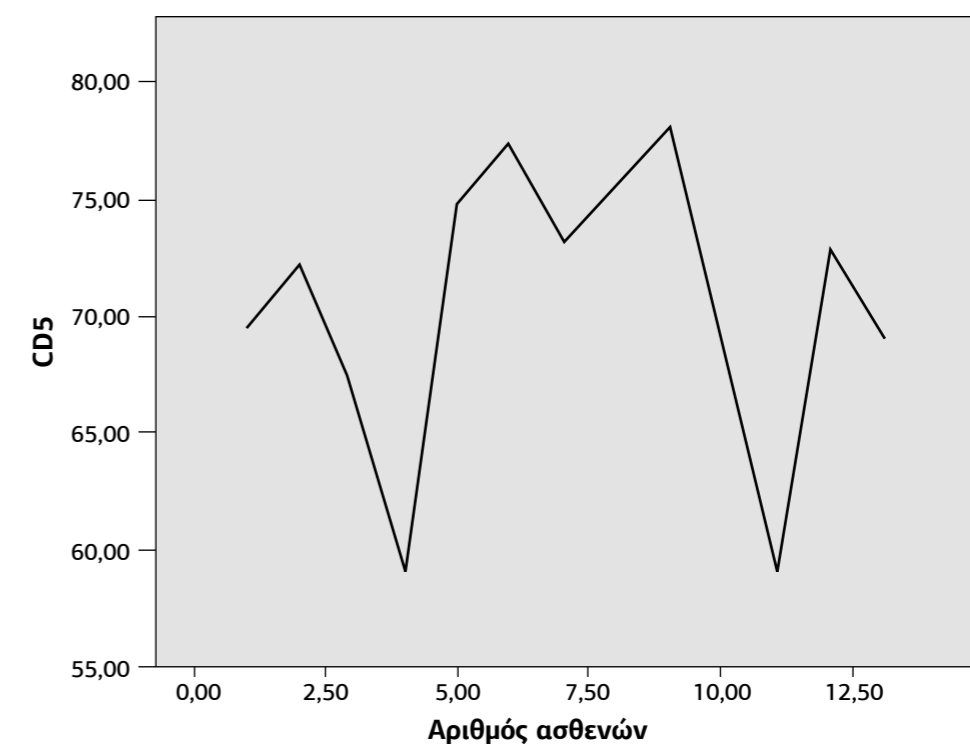
- Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer Statistics 2011. CA Cancer J Clin 2011; 61:212-36;26
- Swerdlow S.H, Campo E, Harris N.L, Jaffe E.S, Haurie N.L, Vardiman J.W. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC. Press Lyon, 2008
- Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, et al. SEER Cancer Statistics REVIEW 1975-2004. 2007
- Masonobu T. Leukaemia in Nagasaki atomic bomb survivors from 1945 through 1959. Bull World Health Organ. 1962 ; 26: 619-631
- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris Cappio FG, Dohner H, Hillmen P, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia : a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) Blood 2008; 111; (12) 5446-56
- Stamatopoulos K, Belessi C, Hadzidimitriou A, Smilevska T, Kalagiakou E, Hatzi K, et al. Immunoglobulin light chain repertoire in CLL. Blood 2005; 106 :3575-3583
- Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of Chronic Lymphocytic Leukemia, 1975 Blood ; 46 :219-234
- Hamblin TJ, Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, Thomas PW, Stevenson FK, et al. CD 38 expression and IgVH mutations are independent prognostic variables in CLL but CD38 may vary during the course of the disease. Blood 2002 ; 99 :1023-29
- Richardson SJ, Matthews C, Catherwood MA, Alexander HD, Carey BS, Farrugia J, et al. ZAP-70 expression is associated with enhanced ability to respond to migratory and survival signals in B-cell chronic lymphocytic Leukemia (B-CLL) Blood 2006 ; 107 :3584-3592
- Binet JL, Catovsky D, Chandra P : CLL – Prognosis for a revised prognostic staging system. Br. J Haematol , 1981; 48: 365-367
- Goldin LR, Pfeiffer RM, Li X, Hemminki K. Familial risk of lymphoproliferative tumors in families of patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2004 ; 104 :1850-1854
- Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R, Marco JG, Houlihan A, Que TH, et al. The immunological profile of B-cell disorders and proposal of scoring system for the diagnosis of CLL . Leukemia 1994 ; 8 :1640-1645
- Shanafelt T, Hanson CA. Monoclonal B- cell lymphocytosis. Definitions and natural history. Leuk Lymphoma 2009; 50 :493-497
- Marti GE, Rawstron C, Ghia P, Houlston RS, Kay N, Schleinitz TA and Capolaso N. Diagnostic criteria for monoclonal B- cell lymphocytosis. Br J Haematol 2005; 130 :325-332
- Rawstron AC. Monoclonal B-cell lymphocytosis. ASH Education Book 2009 (1); 430-439
- Caporaso N, Goldin L, Plass C, Calin G, Marti G, Bauer S, et al. Chronic lymphocytic leukaemia genetics overview. Br J Haematol. 2007 Dec;139(5):630-4.
- Kyle RA and Rajkumar SV. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. Blood Rev 1994;8:135-141
- Landgren O, Albitar M, Ma W, Abbasi F, Hayes RB, Ghia P, et al. B- cell clones as early markers for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2009 ; 360 :659-667
- Fung SS, Hillier KL, Leger CS, Sandhu I, Vickars LM, Galbraith PF, et al. Clinical progression and outcome of patients with monoclonal B-cell lymphocytosis. Leuk Lymphoma 2007; 48 : 1087-1091
- Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, Kwok M, Fenton JA, Plummer M, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2008; 359 : 575-583
- Mulligan CS, Thomas MF, Mulligan SP. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2008; 359 : 2065-2066
- Shanafelt TD, Witzig TE, Fink SR, Jenkins RB, Paternoster SF, Smoley SA, et al. Prospective evaluation of clonal evolution during long term follow up of patients with untreated early stage CLL. J Clin Oncol 2006; 24 : 4634-4641
- Rossi D, Sozzi E, Puma A, De Paoli L, Rasi S, Spina Vet al. The prognosis of clinical monoclonal B cell lymphocytosis differs from prognosis of Rai O chronic lymphocytic leukaemia and is recapitulated by biological risk factors. Br J Haematol 2009 ; 146 :64-75
- Rawstron AC, Green MJ, Kuzmicki A, Kennedy B, Fenton JA, Evans PA, et al. Monoclonal B lymphocytes with the characteristics of 'indolent' chronic lymphocytic leukemia are present in 3,5% of adults with normal blood count . Blood 2002 ; 100 :2 :635-639
- Ghia P, Pirato G, Scielzo C, Stella S, Geuna M, Guida G, et al. Monoclonal CD5+ and CD5- lymphocyte expansions are frequent in the peripheral blood of the elderly. Blood 2014; 103 :6 :2337-2342
- Dagklis A, Fazi C, Sala C, Cantarelli V, Scielzo C, Massacane R, et al. The immunoglobulin gene repertoire of low-count chronic lymphocytic leukemia (CLL) – like monoclonal B-cell lymphocytosis is different from CLL : diagnostic implications for clinical monitoring. Blood 2009 ; 114 : 1 :26-32
- Nieto W.G, Almeida J, Romero A, Teodosio C, Lopez A, Henriques A, Sanchez M, et al and the Primary Health Group of Salamanca for the study of MBL. Increased frequency (12%) of circulating chronic lymphocytic leukemia- like B-cell clones in healthy subjects using a highly sensitive multicolor flow cytometry approach. Blood 2009 ; 114 :1: 554-559
- Shim Y.K, Yoyt R.F, Middleton D, Abbasi F, Slade B, Lee K.Y, et al. Prevalence and natural history of monoclonal and polyclonal B-cell lymphocytosis in a residential population. Cytometry B : Clinical Cytometry 2007;72b; 5: 344-353
- Rachel JM, Zucker ML, Fox CM, Plapp FV, Menitove JE, Abbasi F, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis in blood donors. Br J Haematol. 2007 ; 139 :832-836
- Shim Y.K, Rachel J.M, Ghia P, Boren J, Abbasi F, Dagklis , et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis in healthy blood donors an unexpectedly common finding. Blood 2014; 123 :9 :1319-1326
- Matos D.M, Ismael S.J, Scrideli C.A, Oliveira F.M, Rego E.M, and Falcao R. Monoclonal B-cell lymphocytosis in first degree relatives of patients with sporadic (non familial) chronic lymphocytic leukemia. Br J Haematol 2009; 147 :3: 339-346
- Swanepoel D.C and Houlston R.S. The molecular basis of familial CLL. Haematologica 2009; 94 :606-609
- Goldin LR, Slager S.L, Caporano N.E. Familial CLL. Curr Opin Hematol 2010 ; 174 :350-355

α/α	Συγγραφείς	Χώρα	Έτος	Αριθμός ατόμων	Διάμεση ηλικία	Ποσοστό MBL	Κυτταρομετρία ροής (αριθμός χρωμάτων)
1	Rawstron και συν	Ην. Βασίλειο	2002	910	57	3,5%	4
2	Ghia και συν	Ιταλία	2004	500	74	3,8%	4
3	Daglis και συν	Ιταλία	2009	1725	55	7%	5
4	Nieto και συν	Ισπανία	2009	608	62	12%	8
5	Rachel και συν	ΗΠΑ	2007	5141	45	0,9	2
6	Shim και συν	ΗΠΑ	2007	1926	53	0,57%	2
7	Shim και συν	ΗΠΑ	2014	2098	> 40	7,10%	6
8	Σαούλη και συν	Ελλάδα	2014	815	49,31	1,60%	2

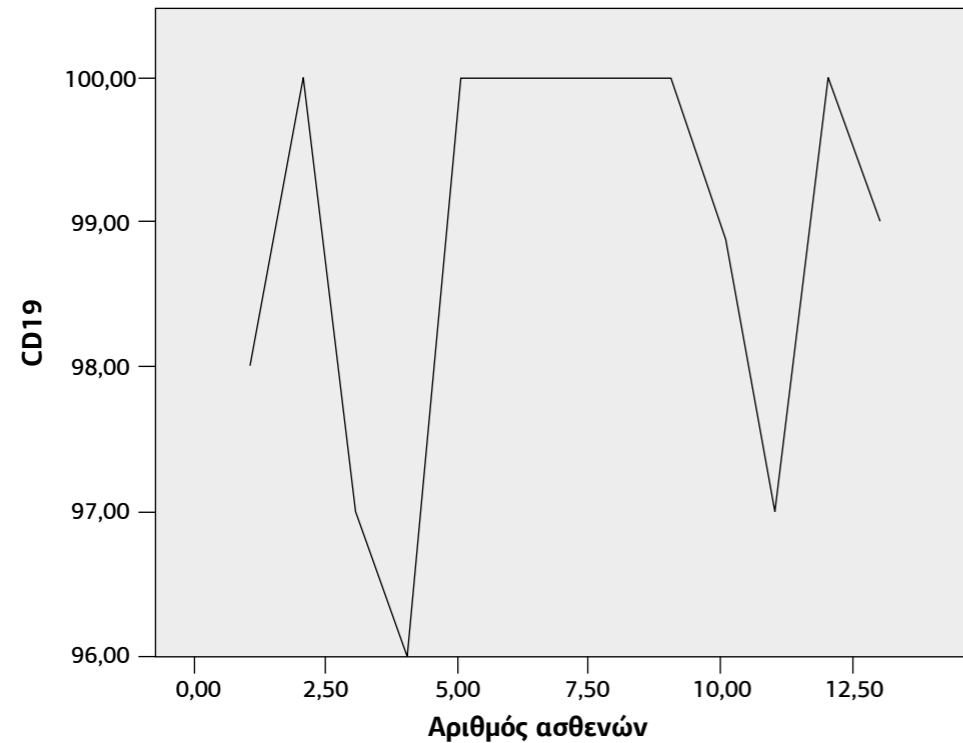
Πίνακας 1: Μελέτες για την MBL σε υγιή πληθυσμό

α/α	Συγγραφείς	Χώρα	Έτος	Αριθμός συγγενών	Ηλικία	Ποσοστό MBL
1	Matos και συν	Βραζιλία	2009	167	< 40 40 - 60 > 60	0 % 2,5 % 15,6 %
2	Swanepoel και συν	Ηνωμένο Βασίλειο	2009	59	Δεν αναφέρεται	13,5%
3	Goldin και συν	Αμερική	2010	33	> 50 έτη	18%
4	Σαούλη και συν	Ελλάδα	2014	12	< 40 έτη	0%

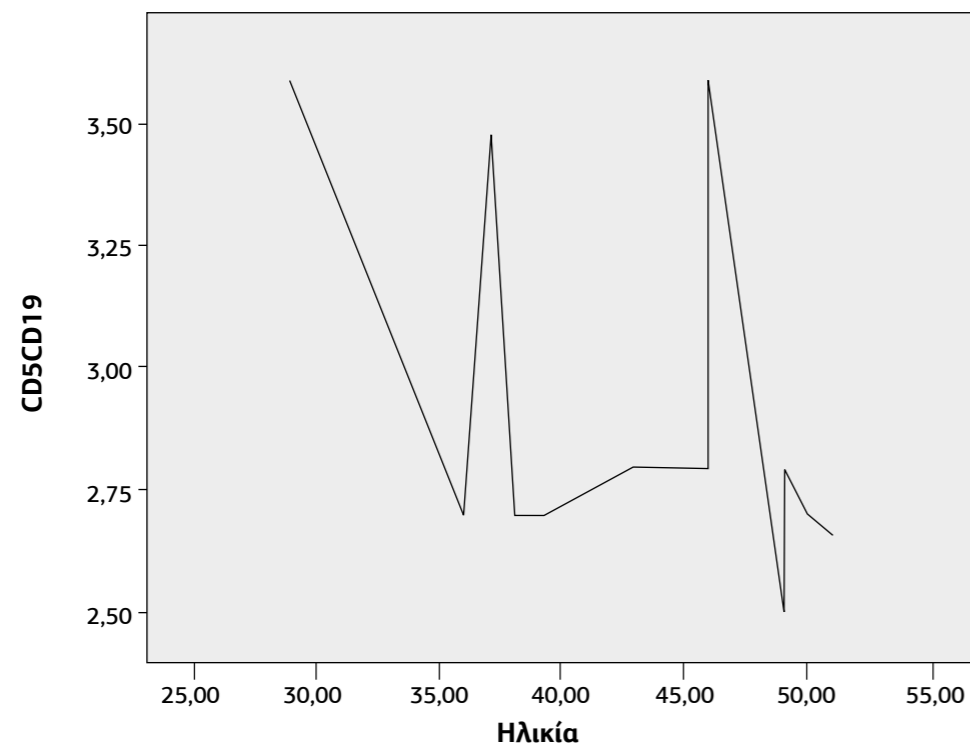
Πίνακας 2: Μελέτες για την MBL σε συγγενείς α΄ βαθμού ασθενών με ΧΛΛ



Εικόνα 1. Τιμές του δείκτη CD5 στην ομάδα Γ



Εικόνα 2. Τιμές του δείκτη CD19 στην ομάδα Γ



Εικόνα 3. Συνέκφραση των δεικτών CD5/CD19, σύμφωνα με την ηλικία στην ομάδα Γ

## Παράγοντες που επιδρούν στη μορφολογία των σκελετικών μυϊκών ινών σε υγιείς ενήλικες



Ιωάννης - Αλέξανδρος Τζάνος

Τζάνος Ιωάννης - Αλέξανδρος<sup>1</sup>, Γιώτη Κωνσταντίνα<sup>2</sup>  
 1. Φυσίατρος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών  
 2. Ειδικευόμενη Φυσίατρος, Εθνικό Κέντρο Αποκατάστασης

### Υπεύθυνος επικοινωνίας:

Ιωάννης - Αλέξανδρος Τζάνος,  
 Ευρυάλης 16 Κηφισιά,  
 Κιν.: 6943 455271,  
 e-mail: tzanosalexandros@yahoo.gr

### Περίληψη

Οι σκελετικές μυϊκές ίνες διακρίνονται τόσο για την πολυπλοκότητά τους όσο και για την ικανότητά τους να μεταβάλουν τη μορφολογία τους προσαρμοζόμενες σε ενδογενείς και εξωγενείς καταστάσεις. Οι διάφοροι τύποι των μυϊκών ινών όπως καθορίζονται από τις ισομορφές του μορίου της μιοσίνης ανευρίσκονται σε διαφορετικές αναλογίες κάτω από την επίδραση μηχανισμών και παραγόντων που συχνά συνυπάρχουν. Το παρόν πόνημα επιχειρεί να συνοψίσει τα πρόσφατα ευρήματα της βιβλιογραφίας επικεντρώνοντας στους παράγοντες της γήρανσης, της άσκησης, του φύλου, των ορμονών, της διατροφής, της φυλής και άλλων. Τα συμπεράσματα δύναται να είναι χρήσιμα για κάθε ιατρό στην προσπάθεια κλινικής εκτίμησης και ερμηνείας της φυσικής κατάστασης των ασθενών του.

## Factors affecting morphology of skeletal muscle fibers in healthy adults

Tzanos Ioannis - Alexandros<sup>1</sup>, Gioti Konstantina<sup>2</sup>  
 1. Physiatrist, PhD  
 2. Resident in Physical and Rehabilitation Medicine, National Rehabilitation Center

### Summary

Skeletal muscle fibers are known for both their complexity and their ability to change their morphology adapting to endogenous and exogenous situations. The different types of muscle