

ΜΥΕΛΟΥΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ

Αρετή Ρέγκλη, Πολύδωρος Κωνσταντινίδης, Χριστίνα Βαρθαλίτου και
Κωνσταντίνος Μάτσης

Αιματολογικό Τμήμα και Παθολογική Κλινική
του Νοσοκομείου «Παμμακάριστος»

Περίληψη

Τα κλασικά χρόνια μυελουπερπλαστικά σύνδρομα, περιλαμβάνουν καταστάσεις με κοινά κλωνικά, μορφολογικά, παθοφυσιολογικά και κλινικά γνωρίσματα. Σε αυτά ανήκουν η χρόνια μυελογενής λευχαιμία (CLM), η αληθής πολυκυτταραιμία (PV), η ιδιοπαθής μυελοσκλήρυνση (IMF) και η ιδιοπαθής θρομβοκυτταραιμία (ET).

Τα σύνδρομα αυτά συνήθως εκφράζουν τελικά μυελοειδή κύτταρα στο περιφερικό αίμα. Συχνή είναι η μετάπτωση του ενός συνδρόμου στο άλλο, με την ύπαρξη ενδιάμεσων μορφών, και τελική κατάληξη σε οξεία λευχαιμία. Μια ακόμη κοινή επιπλοκή των διαταραχών αυτών είναι το υψηλό ρίσκο για θρομβοαιμορραγικές επιπλοκές, που είναι συχνότερο σε ασθενείς με PV και ET. Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η μελέτη των κυτταροκινών TNF-α, IL-1b, IL-2, IL-6, IL-10 και η IL-13 σε άτομα με μυελουπερπλαστικό σύνδρομο. Τα συμπεράσματα που προκύπτουν από τη παρούσα μελέτη είναι: Η IL-1b σχετίζεται θετικά με τη IL-13. Η IL-2 σχετίζεται θετικά με την αιμοσφαιρίνη (πιθανή θετική συμμετοχή της στην αιμοποίηση). Η IL-6 σχετίζεται αρνητικά με την ουρία. Η IL-10 σχετίζεται αρνητικά με την κρεατινίνη και την αλκαλική φωσφατάση. Η IL-13 σχετίζεται αρνητικά με τα λευκά και θετικά με την ALP (πιθανή αρνητική συμμετοχή της στην άμυνα του οργανισμού έναντι λοιμώξεων).

Summary

Chronic myeloproliferative diseases (MPDs) are disorders with mutually clonal, morphological, pathophysiological and clinical characteristics. Classic MPDs include chronic myelogenous leukemia (CML), polycythemia vera, chronic idiopathic myelofibrosis (AMM, agnogenic myeloid metaplasia) and essential thrombocytosis. MPDs usually exhibit terminal myeloid cell expansion in the peripheral blood. In addition it is common the propensity to shift one syndrome to another, with the existence of intermediate forms and the outcome to transform into acute myeloid leukemia. Another complication shared among the MPDs is the significant risk of thrombohemorrhagic complications, which is most pronounced in patients with PV and ET. The aim of this study was to investigate cytokines TNF-α, IL-1b, IL-2, IL-6, IL-10 and IL-13 in patients with MPD. It can be concluded that: IL-1b is positively related to IL-13. IL-2 is positively related to Hb (possible relation with haematopoiesis). IL-6 is negatively related to Urea. IL-10 is negatively related to Creatinine and alkaline phosphate. IL-13 is negatively related to WBC and positively related to ALP (possible negative relation to body defence against infectious).

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος Μυελουπερπλαστικά (MPDs) εισήχθη από τον Damechek για να περιλάβει τέσσερις καταστάσεις με κοινά κλωνικά, μορφολογικά, παθοφυσιολογικά και κλινικά γνωρίσματα, δηλαδή την Χρονία Μυελογενή Λευχαιμία, την Αληθή Πολυκυτταραιμία, την Ιδιοπαθή Μυελοσκλήρυνση και την Ιδιοπαθή Θρομβοκυτταραιμία.

Πρόκειται για επίκτητες διαταραχές και των τριών σειρών του μυελού, οι οποίες είναι περισσότερο ποσοτικές και λιγότερο ποιοτικές.

Σ' αυτές παρατηρείται ανεξέλεγκτη διήθηση του μυελού των οστών από τα κύτταρα των τριών μυελικών σειρών, οι οποίες συμμετέχουν στη διήθηση κατ' άλλοτε άλλο ποσοστό αναλόγως του είδους του συνδρόμου.

Κοινό χαρακτηριστικό των Μυελουπερπλαστικών συνδρόμων είναι η ύπαρξη ενδιάμεσων μορφών και τέλος η συχνή κατάληξη σε οξεία λευχαιμία.

ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΠΟΛΥΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑ

Πρόκειται για τυπικό εκπρόσωπο των μυελουπερπλαστικών συνδρόμων. Κατ' αυτή παρατηρείται ανεξέλεγκτη διήθηση του μυελού των οστών, από ερυθροβλάστες, από κύτταρα της κοκκιάδους σειράς και από μεγακαρυοκύτταρα. Πάντως η διήθηση από ερυθροβλάστες κυριαρχεί. Σαν αποτέλεσμα αυτής της διηθήσεως παρατηρείται κυρίως αύξηση της ολικής μάζας των ερυθροκυττάρων του οργανισμού.

Η παρατηρούμενη στη νόσο πολύ μεγάλη ελάττωση μέχρι πλήρη εξαφάνιση της ερυθροποιητίνης στο αίμα, ενώ στο μυελό η ανεξέλεγκτη υπερπλασία των ερυθροβλαστών, παρά την απουσία ερυθροποιητίνης, ενισχύει την υπόθεση απόλυτα, κατά την οποία η νόσος οφείλεται σε μετάλλαξη ενός αρχηγόνου πολυδυνάμου κυττάρου, που παράγει ένα παθολογικό κλώνο.

Από τα εργαστηριακά ευρήματα της νόσου, ξεχωρίζουν η αύξηση του αριθμού των ερυθροκυττάρων, των κοκκιοκυττάρων και των αιμοπεταλίων.

Τα δικτυερυθροκύτταρα παρουσιάζουν μέτρια αύξηση σε τιμές άνω του 1,5%. Η αλκαλική φωσφατάση των ουδετεροφίλων είναι φυσιολογική σε λίγες περιπτώσεις, ενώ στις περισσότερες περιπτώσεις αυξημένη.

Ο υπερκορεσμός του αρτηριακού αίματος είναι >92%, η αύξηση της στάθμης της βιταμίνης B12 του ορού >900 pg/ml και της δεσμευτικής για την B12 ικανότητας του ορού >2200pg/ml, η αύξηση της γλοιότητας του ολικού αίματος στο πενταπλάσιο έως οχταπλάσιο της φυσιολογικής, τέλος δε η παθολογική αύξηση της ολικής μάζας των ερυθροκυττάρων του οργανισμού, σε τιμές ανώτερες των 36ml/kg στους άνδρες και 32ml/kg βαρους στις γυναίκες.

Η διάγνωση σφραγίζεται με τρία ή δύο κύρια κριτήρια και δύο δευτερεύοντα:

Κύρια κριτήρια

1. Αύξηση του όγκου των ερυθροκυττάρων
2. Υπερκορεσμός του αρτηριακού αίματος >92%
3. Μεγαλοσπληνία

Δευτερεύοντα κριτήρια

- a. Θρομβοκυττάρωση
- b. Λευκοκυττάρωση
- c. Αύξηση της LAP
- d. Αύξηση της B12
- e. Αύξηση των τρανσκοβαλαμινών

ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Πρόκειται για διήθηση του μυελού των οστών από κύτταρα της κοκκιώδους σειράς, τα οποία παράγονται ανεξέλεγκτα από ένα παθολογικό κυτταρικό κλώνο. Η εξαλλαγή έχει γίνει σε ένα πολυδύναμο αρχέγονο κύτταρο.

Πρόκειται για ειδική χρωμοσωμιακή ανωμαλία, που αφορά την αμοιβαία μετάθεση ακραίου τμήματος των μακρων σκελών των χρωμοσωμάτων 9 και 22. Έτσι σχηματίζεται ένα νέο χρωμόσωμα, το οποίο καλείται χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας.

Ένα ογκογονίδιο, χμιαρικό αυτού του χρωμοσώματος είναι υπεύθυνο για την παραγωγή μιας ανώμαλης χμιαρικής πρωτεΐνης, στη θέση της φυσιολογικής p145 πρωτεΐνης. Η ανώμαλη χμιαρική πρωτεΐνη δρα σαν τυροσινική κινάση, η οποία φαίνεται ότι οδηγεί στην παραγωγή του παθολογικού κλώνου, ο οποίος θα οδηγήσει στην ανεξέλεγκτη υπερπαραγωγή κοκκιοκυττάρων.

Η χρωμοσωμική αυτή ανωμαλία δεν περιορίζεται μόνο στα κοκκιοκύτταρα, αλλά παρατηρείται και στους ερυθροβλάστες και στα μεγακαρυοκύτταρα.

Αντιθέτως οι ινοβλάστες δεν παρουσιάζουν αυτή την ανωμαλία. Το χρωμόσωμα Ph', εν τούτοις δεν ανευρίσκεται σε ένα ποσοστό 10% στους πάσχοντες από χρόνια μυελογενή λευχαιμία.

Οι ασθενείς αυτής της ομάδας, αν και παρουσιάζουν τα αυτά κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα με τους Ph' θετικούς ασθενείς, εμφανίζουν ταχεία πορεία της νόσου και χειρότερη πρόγνωση.

Στο αίμα με την πρόοδο της νόσου παρουσιάζεται ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία και θρομβοπενία, που έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση αιμορραγικής διαθέσεως. Ο αριθμός των λευκοκυττάρων του αίματος συνήθως κυμαίνεται από 50.000 μέχρι και 500.000, αλλά μπορεί να είναι και πολύ υψηλότερος.

Ο λευκοκυτταρικός τύπος του αίματος εμφανίζει ως προς την κοκκιώδη σειρά τις αυτές αναλογίες ανάμεσα στις άωρες και στις ώριμες μορφές, όπως παρατηρούνται στο φυσιολογικό μυελόγραμμα, ενώ στις λευχαιμοειδείς αντιδράσεις προεξάρχουν τα ωριμότερα κύτταρα της κοκκιώδους σειράς.

Στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία γενικά το επίπεδο των μυελοκυττάρων, ραβδοκυττάρων και πολυμορφοκυττάρων είναι υψηλότερο από το επίπεδο των μυελοβλαστών και προμυελοκυττάρων. Η αλκαλική φωσφατάση των ουδετεροφίλων είναι ελαττωμένη έως πολύ ελαττωμένη. Τα βασεόφιλα είναι συνήθως αυξημένα και μερικές πάρα πολύ αυξημένα, δυσοίωνα προγνωστικό σημείο για ανεξήγητους λόγους. Τα επίπεδα της βιταμίνης B12 στον ορό αυξάνονται, όπως και στην ιδιοπαθή πολυκυτταραιμία. Επίσης αυξάνεται και το ποσοστό του κορεσμού της τρανσκοβαλαμίνης.

ΜΥΕΛΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Πρόκειται για υπέρμετρη ανάπτυξη ινώδους ιστού στο μυελό των οστών, στο σπλήνα και στο ήπαρ. Η υπερπλασία των ινοβλαστών είναι αντιδραστική και οφείλεται σε ένα παράγοντα προάγοντα την ανάπτυξή τους (growth promoting factor), ο οποίος παράγεται από τα κύτταρα ενός παθολογικού κλώνου. Η νόσος περιγράφεται επίσης με τα ονόματα μυελοίνωση και μυελοειδής μεταπλασία. Η μυελοσκλήρυνση μπορεί να αποτελεί κατάληξη της ιδιοπαθούς πολυκυτταραιμίας ή και της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας.

Είναι χαρακτηριστικό ότι το 1/4 των περιστατικών της νόσου αφορά σε περιπτώσεις ιδιοπαθούς πολυκυτταραιμίας, όπου εξελίχθηκαν σε μυελοσκλήρυνση.

Η φυσιοπαθολογία της νόσου ερμηνεύεται κατά πρώτο λόγο από την ίνωση του μυελού, σπληνός και ήπατος, κατά δεύτερο δε λόγο από εξωμυελική αιμοποίηση κυρίως στο σπλήνα και πολύ λιγότερο στο ήπαρ.

Η ίνωση στον μυελό ευθύνεται βασικά για την μεταβολή της αρχιτεκτονικής του, έτσι ώστε να επιτρέπεται η είσοδος στη κυκλοφορία του αίματος κυττάρων BFU-E, CFU-GM και CFU-MEG, η μετανάστευσή τους στον σπλήνα και στο ήπαρ, ο εγκλωβισμός τους στους κόλπους του σπληνός,στη συνέχεια δε ο πολλαπλασιασμός τους στη νέα τους θέση.

Τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα της νόσου οφείλονται στην ίνωση μυελού, σπληνός και ήπατος και στην εξωμυελική αιμοποίηση.

Η νόσος κυρίως εμφανίζεται σε μεσήλικες και ηλικιωμένους. Τα βασικά κλινικά ευρήματα είναι αυτά της αναιμίας, η διόγκωση ήπατος και κυρίως σπληνός. Κατά την εξέταση του αίματος εμφανίζεται σε πολλούς ασθενείς ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία. Δυνατόν όμως η αναιμία να γίνει μακροκυτταρική, εαν λόγω του υπερμεταβολισμού συνυπάρχει και ένδεια φυλλικού οξέος, ή και υπόχρωμη μικροκυτταρική,εαν λόγω των αιμορραγιών από το πεπτικό αναπτυχθεί σιδηροπενία. Κατά την εξέταση της μορφολογίας των ερυθροκυττάρων του αίματος παρατηρείται έντονη πολυχρωματοφιλία, ανισοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση οφειλόμενη στην παρουσία πολλών απιοειδών ερυθροκυττάρων, καθώς και την παρουσία ώριμων ερυθροβλαστών, που μπορεί να ξεπερνούν και τον αριθμό των λευκοκυττάρων.

Σε ποσοστό 50% των περιπτώσεων παρατηρείται αύξηση του αριθμού των κοκκιοκυττάρων, ενώ η LAP τους συνήθως είναι αυξημένη,χωρίς να αποκλείεται να είναι φυσιολογική ή και ελαττωμένη. Δυνατόν να εμφανισθούν και άωρες μορφές όχι όμως στα επίπεδα της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας, από την οποία η μυελοσκήρυνση πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί.

ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΘΡΟΜΒΟΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑ

Η ιδιοπαθής θρομβοκυτταραιμία, όπως η ερυθραιμία και η μυελοσκήρυνση ονομάζονται και χρόνιες μη-λευχαιμικές Μυελουπερπλαστικές διαταραχές (CNLMD=chronic nonleukim myeloproliferative disorders).

Η νόσος χαρακτηρίζει την τρίτη ηλικία(ΜΗ 66 έτη). Η νόσος όμως δεν φείδεται και κατά πολύ νεοτέρων ηλικιών.Βαριές κυτταροπενίες απειλητικές για τη ζωή είναι ασυνήθεις στην ΕΤ.Ως εκ τούτου το συνολικό προσδόκιμο επιβίωσης, είναι ελαφρώς μόλις βραχύτερο από το αντίστοιχο του γενικού πληθυσμού καθ' όσον ο κίνδυνος μετατροπής σε οξεία λευχαιμία ή σε μυελοσκήρυνση με μυελοειδή μεταπλασία είναι σχετικά μικρός. Οι αιμοστατικές επιπλοκές είναι μείζονες αιτίες νοσηροτητας και θνησιμότητας στο 1/3 των ασθενών είτε κατά την εμφάνιση είτε κατά την πορεία της νόσου.

Μικρότερης κλινικής σημασίας είναι τα αγγειοσυσπαστικά σύνδρομα,όπως η κεφαλαλγία τύπου ημικρανίας και η ερυθρομελαλγία. Χωρίς να έχει γίνει πλήρως κατανοητή η παθοφυσιολογία, η παθολογική αλληλοαντίδραση αιμοπετάλια-αγγειακό τοίχωμα,θεωρείται ο βασικός μηχανισμός προκλήσεως των αιμοστατικών επιπλοκών. Προηγούμενο ιστορικών θρομβώσεων και παρουσία καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου αυξάνουν τον κίνδυνο θρομβωτικών επιπλοκών.

Εν τούτοις ο βαθμός θρομβοκυτταρώσεως και οι λειτουργικές και μεταβολικές διαταραχές των αιμοπεταλίων δεν συσχετίζεται απόλυτα με αυξημένο κίνδυνο θρομβωτικών επιπλοκών.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν 19 άτομα πάσχοντα από MPDs (10 άνδρες και 9 γυναίκες). 7 ασθενείς είχαν Ιδιοπαθή Πολυκυτταραιμία, 9 Ιδιοπαθή Θρομβοκυτταραιμία και 3 Μυελοσκλήρυνση.

Επίσης 21 υγιή άτομα (10 άνδρες και 11 γυναίκες) μέσης ηλικίας 40 ετών. Μετρήθηκαν ο TNF-a, η IL-1b, η IL-2, η IL-6 η IL-10 και η IL-13 του ορού με ELISA, η ηπατική και νεφρική βιοχημεία, καθώς και η γενική αίματος στους παραπάνω ασθενείς. Η στατιστική επεξεργασία έγινε στο EMPI με τον προσδιορισμό του μη παραμετρικού κατά Spearman συντελεστή συσχέτισης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η μέση τιμή του TNF-a των ασθενών με MPD διαφέρει στατιστικά σημαντικά αυτής της υγιούς ομάδας με $p=0,000$

$x_1=17,13$	$x_2=2,682$
$N_1=19$	$N_2=20$
$\sigma_1=16,47$	$\sigma_2=0,8032$

Η μέση τιμή της IL-1b των ασθενών με MPD διαφέρει στατιστικά σημαντικά αυτής της υγιούς ομάδας με $p=0,000$

$x_1=14,7$	$x_2=4,4$
$N_1=19$	$N_2=10$
$\sigma_1=8,45$	$\sigma_2=1,5980$

Η μέση τιμή του IL-2 των ασθενών με MPD διαφέρει στατιστικά σημαντικά αυτής της υγιούς ομάδας με $p=0,000$

$x_1=21,57$	$x_2=18,035$
$N_1=19$	$N_2=10$
$\sigma_1=37,55$	$\sigma_2=12,046$

Επίσης τα επίπεδα της IL-2 των ασθενών με ιδιοπαθή πολυκυτταραιμία βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα έναντι εκείνων με Ερυθραιμία και Μυελοσκλήρυνση (14,75 vs 5,93 vs 7,63)

Η μέση τιμή της IL-6 των ασθενών με MPD δεν διαφέρει στατιστικά σημαντικά από αυτήν της υγιούς ομάδας.

Όμως τα επίπεδα της IL-10 των ασθενών με Ιδιοπαθή Θρομβοκυτταραιμία βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα έναντι εκείνων με Ερυθραιμία και Μυελοσκλήρυνση (14,75 ως 5,93 ως 7,63).

Η μέση τιμή της IL-13 των ασθενών με MPD διαφέρει στατιστικά σημαντικά αυτής της υγιούς ομάδας με $p=0,000$

$X_1=4,84$	$x_2=0,567$
$N_1=19$	$N_2=10$
$\sigma_1=1,68$	$\sigma_2=0,1353$

Χρησιμοποιήσαμε τη Spearman correlation για $N=19$ και βρήκαμε τις παρακάτω σημαντικές συσχετίσεις για $p<0,05$.

- Η IL-1b συσχετίζεται θετικά με την IL-213.
- Η IL-2 συσχετίζεται θετικά με την αιμοσφαιρίνη.
- Η IL-6 συσχετίζεται αρνητικά με την ουρία.
- Η IL-10 συσχετίζεται αρνητικά με την κρεατινίνη και την ALP.
- Η IL-13 συσχετίζεται αρνητικά με Τα λευκά και θετικά με την ALP.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από τη μελέτη των ιντερλευκινών, έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα των διαλυτών υποδοχέων ιντερλευκίνης-2 σε ασθενείς με ιδιοπαθή πολυκυτταραιμία είναι αυξημένα (1). Όπως επίσης ότι ο αριθμός των λεμφοκυττάρων είναι αυξημένος (2).

Μετρήσεις παραγωγής ιντερλευκίνης-2 από ενεργοποιημένη καλλιεργούμενων μονοκλωνικών κυττάρων, επιβεβαιώνουν υπερφυσική παραγωγή ιντερλευκίνης-2, από T-λεμφοκύτταρα ασθενών με ιδιοπαθή πολυκυτταραιμία.(3).

Συνεπώς μειωμένη παραγωγή ιντερλευκίνης-2, μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στη βελτίωση της ιδιοπαθούς πολυκυτταραιμίας, ελαττώνοντας την ικανότητα των εξαρτημένων από ιντερλευκίνη-2 κυττάρων να κανονίζουν την αιμοποίηση.

Τα κύτταρα της χρονίας μυελογενούς λευχαιμίας, εκκρίνουν ιντερλευκίνη-1, η οποία θεωρείται ότι διεγείρει την αύξηση των λευχαιμικών κυττάρων, διαμέσου της ικανότητας που έχει να διεγείρει τη σύνθεση αυξητικών παραγόντων (CSF). Αυτό δεν αποτελεί υποχρεωτικά απόδειξη ότι η ιντερλευκίνη-1, in vitro, αποτελεί την αιτία των λευχαιμιών αυτών, αν και αντισώματα έναντι της IL-1 μειώνουν σημαντικά την αυτόματη υπερπλασία των λευχαιμικών αυτών κυττάρων(4). Μπορεί η θεραπεία με anti-IL-1 αντισώματα να αναστέλλει ή να συγχρονίζει την αύξηση των λευχαιμικών κυττάρων, ώστε αυτά να γίνονται πιο ευάλωτα στα χημειοθεραπευτικά φάρμακα.

Επίσης έχει βρεθεί ότι τα λευχαιμικά ηωσινόφιλα κύτταρα διαθέτουν υποδοχείς για IL-3 like activity, την οποία και δεσμεύουν σε αντίθεση με τα κύτταρα των υγιειών μαρτύρων.(5).

Όταν η ιντερλευκίνη-2 χρησιμοποιηθεί θεραπευτικά, κατά τη βλαστική κρίση, (όταν μεταπίπτουν οι ασθενείς με χρόνια μυελογενή λευχαιμία), παρατηρήθη ότι αυξάνεται η μέση επιβίωση από 4 σε 22 μήνες κατά μέσον όρον.(6).

Οι SUZUKI και συνεργάτες, μελέτησαν την επίδραση της ιντερλευκίνης-6 στα λευχαιμικά βλαστικά κύτταρα 10 ασθενών με οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία. Διαπίστωσαν ότι η ιντερλευκίνη-6 μειώνει τη διεγερτική επίδραση που ασκούν στα κύτταρα αυτά ο G-CSF, ο GM-CSF και η IL-3.(4).

Από τη μελέτη των ιντερλευκινών επίσης, έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα των διαλυτών υποδοχέων της ιντερλευκίνης-2, είναι αυξημένα σε μεγαλύτερο ποσοστό σε ασθενείς με πρωτοπαθή μυελοσκληρίνωση απ' ό,τι σ' εκείνους με ιδιοπαθή πολυκυτταραιμία (1).

Στην παρούσα εργασία τα επίπεδα του TNF-a των ασθενών με MPD βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα έναντι εκείνων της υγιούς ομάδας δεν συσχετίστηκαν όμως με τον υποτύπο της νόσου. Τα επίπεδα της IL-1b των ασθενών με MPD βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα έναντι εκείνων της υγιούς ομάδας.

Επίσης τα επίπεδα της IL-2 των ασθενών με ιδιοπαθή πολυκυτταραιμία βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα έναντι εκείνων των ασθενών με Ιδιοπαθή Θρομβοκυτταραιμία και Μυελοσκλήρυνση (αυτό χρήζει περαιτέρω ερεύνης) όπως επίσης ότι η IL-2 συσχετίζεται θετικά με την αιμοσφαιρίνη, συνεπώς πιθανόν να ασκεί θετική επίδραση στην αιμοποίηση.

Η IL-6 και η IL-10 δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερες έναντι της υγιούς ομάδας .

Τα επίπεδα της IL-10 των ασθενών με Ιδιοπαθή Θρομβοκυτταραιμία βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα έναντι εκείνων με Ερυθραιμία και Μυελοσκλήρυνση 14,75 vs 5,94 vs 7,63 (χρήζει περαιτέρω ερεύνης).

Τέλος η IL-13 βρέθηκε να συσχετίζεται αρνητικά με τα λευκά, πιθανή αρνητική επίδραση στην άμυνα του οργανισμού απέναντι στις λοιμώξεις και θετικά με την ALP.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. WANG JC, WANG A; Plasma soluble interleukin-2 receptor in patients with primary myelofibrosis. *British. J. of Haematology*, 86(2)380-2 (1994).
2. RUEDA F, REMACHA A, MARTI F, PINOL G, SOLER J, GUANABENS C, GIMFERRER E; Different lymphocyte activity in patients with polycythaemia vera versus secondary polycythaemia and healthy blood donors. *Haematologica*, 83(1) 31-4(1990).
3. PAUL CC, BAUMANN MA: Impaired interleukin-2 production by T - Lymphocytes in polycythaemia vera. *J. of Clinical Laboratory Analysis*,3(2)84-7 (1989).
4. WETZELER M, KURZROCK R, ESTROV Z, ESTEY. Cytokine expression in adherent layers from patients with myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia. *Leukemia Research*,19(1)23-34 (1995).
6. STASI R, BRUNETTI M, BUSSA S, CONFORTI M, MARTIN LS, LA PRESAM, BIANCHI M,PARMA A,PAGANO A; Serum levels of Tumour necrosis factor- α predict response to recombinant human erythropoietin in patients with myelodysplastic syndrome. *Clinical and Laboratory Haematology* 19(3): 97-201 (1997).
7. NAND S. STOCK W, STIFF P, SOSMAN J, MARTONE B, RADVARY R ; A phase in trial of interleukin-2 in myelodysplastic syndromes. *B. J. of Haematology* 101(1):205-207 (1998).
8. OGATA K, YOKOSE N,NOMURA T; Interleukin therapy for myelodysplastic syndrome: Does it work?...*Leykaemia and Lymphoma*, 17(5-6)411-5 (1995).
9. The role of haemopoietic growth factors in the treatment of myelodysplastic syndromes.*International J. of Paediatric Haematology and Oncology* 4(3): 231-238 (1997).

10. PRETI HA, CABANILLAS F, ALPAZ M, TUCKER SL, SEYMOUR JF, KURZROCK R; Prognostic value of serum interleukin-6 in diffuse large-cell lymphoma. *Annals of Internal Medicine*,127(3): 186-94 (1997).
11. STASI R, ZINZANI PL, GAALIENI I, LAUTA VM, DAMASIO E, DISPENSA E; Prognostic value of serum IL-10 and soluble IL-2 receptor levels in aggressive non-Hodgkin's Lymphoma. *Brit. J. Haematology* ,88(4):770-7 (1994).
12. AGUILAR-SANTELISES M, LOFTENIUS A, LJUNGH C, SVENSOS SB, ANDERSON B, MELSTEDT H, JONDAL M.; Serum levels of helper factors (IL-1 alpha, IL-1 beta and IL-6), T-cell products (scd4 and scd8), sIL-2r and beta 2-microglobulin in patients with B-CLL. *LEUKEMIA RESEARCH*,16: 607 – 13 (1992).
13. IEON LR, KOZAK W, RUDOLPH K, KLUGER MJ.; An antipyretic role for interleukin-10 in Ips fever in mice. *American Journal of Physiology*, 27 (4):276-280 (1999).
14. OEHLER L, KOLLARS M, BOHIE B, BERER A, REITER E, LECHER K, GEISSLER K .; Interleukin-10 inhibits burst-forming unit-erythroid growth by suppression of endogenous granulocyte-macrophage colony- stimulating factor production from T cells. *Experimental Haematology*, 27 (2):217-23 (1999).
15. HOSHINO T, WINKLER-PICKETT RT, MASON AT, ORTALDO JR, YOUNG HA.; IL-13 production by NK cells; IL-13-producing NK and T cells are present in vivo in the absence of IFN-gamma. *Journal of Immunology*, 162 (1): 51-9 (1999).
16. MEHROTRA R.I.; Interleukin 13 is secreted by human head and neck tumours and does not modulate their growth in vitro. *Indian J. Experimental Biology*,36(8): 805-7 (1998).
17. FLUCKIGER AC, BRIERE F, ZURAWSKI G, BRIDON JM, BANCHEREAU J.; IL-13 has only a subset of IL-4 like activities in B Chronic Lymphocytic Leukaemia cells. *Immunology*, 83 (3):397-403 (1994)
18. MENTZ F, MERIE-BERAL H, DALLOUL AH; Theophylline-induced B-CLL apoptosis is partly dependent on cyclic AMP production but independent of CD38 expression and endogenous IL-10 production. *Laboratoire de Hematologie, UMR 7627, Hospital Pitie-Salpetriere, Paris, France. Leukemia* 13(1) :78-84 (1999).
19. T ANGYE SG, WESTON KM, RAISON RL.; Interleukin-10 inhibits the in vivo proliferation of human activated Leukemic CD5+B-cells. *Leukemia and Lymphoma* 31(1-2 :121-30 (1998).
20. TRENTIN L, ZAMBELLO R, AGOSTINI C, CERUTTI A, ADAMI F, ZAM SEMENZATO G.; Expression and regulation of tumour necrosis factor, interleukin and haematopoietic growth factor receptors in B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Blood* 15;84(12):4249-56 (1994).

21. KAMPER EF, PAPAPHILIS AD, ANGELOPOULOU MK, KOREIKINA L T, SIAKANTARIS M, PANGALIS GA, STAVRIDIS JC.; Serum levels of tetranectin intercellular adhesion molecule-1 and interleukin-10 in B-chronic lymphocytic leukaemia. Clin. Biochem:32(8):639-45 (1999)

22. HULKKONEN J, VILPO J, KOSKI T, HURME M.: Interleukin-1 beta, interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 plasma levels and cytokine gene polymorphisms in chronic lymphocytic leukaemia: correlation with prognostic parameters. Haematologica 84(6):600-6 (2000)

23. MAVRIDIS AK, TSIARA S, MAKIS A, CHAIDOS A,CHRISTOY L, SEFERIADIS K, BOYRANTAS KL.: Interleukins, TNF-alpha and beta-2m patients with B cell chronic Lymphocytic leukaemia. J.Exp.Clin Cancer: 17(4):445-8 (1998)

24. AGUILAR-SANTELISES M, GIGLIOTTI D, OSORIO IM, SANTIAGO AD, MELLSTEDT H, JONDAL M.:Cytokine expression in B-cell in relation to disease progression and in vitro activation.Med Oncol 1999 Dec:16(4):289-95.

25. JURLANDER J, LAI CF, TAN J, CHOU CC, GEISKERCH,SCHRIBER J, BLUMENSON LE,NARULA SK, MAUMANN H, CALIGIURI MA.:Characterization of interleukin-10 receptor expression on B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia cells.
Blood 1997 Jun1:89(ii):4146-52

26. FLUCKIGER AC, DURAND I, BANCHEREAU J:Interleukin-10 induces apoptotic cell death of B-chronic Lymphocytic Leukemia cells.J. Exp.Med 1994 Jan 1:179(1):91-9

27. CHAOYCHI N, WALLON C, GOOJARD C, TERTIAN G, RUNDENT A, CAPUT D, FERRERA P, MINTY A, VAZGUEZ A, DELFRAISSY JF.:Interleukin-13 inhibits interleukin-2-induced proliferation and protects chronic lymphocytic leukemia B cells from in vitro apoptosis.Blood 1996 Feb 1 : 87 (3) : 1022-9