Μία σπάνια αλλά ιδιαίτερη κλινικο-βιολογική συσχέτιση: Ιστιοκυτταρικό σάρκωμα με μεταλλάξεις της οδού MAPK μετά από BCP-ALL με IGH::MYC

Χαρίκλεια Κελαϊδή[1], Αγγελική-Ελένη Σφετσιώρη[1], Ασημίνα Παπανικολάου[2], Μαρία Γαροφαλάκη[3], Νικολέτα Φίλντιση[4], Δέσποινα Χατζάκη[4], Παναγιώτα Γιαμαρέλου[5], Καλλιόπη Στεφανάκη[6], Μαρία Νικήτα[1], Ευγενία Μάγκου[1], Φώτης Παναγιωτόπουλος[1], Άννα Κομιτοπούλου[7], Αικατερίνη Καίσαρη[7], Δημήτρης Δογάνης[1]

1.Ογκολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Παίδων Αθηνών "Παναγιώτη & Αγλαΐας Κυριακού", (ΟΤΑΚ). Ογκολογικό Νοσοκομείο Παίδων «Μαριάννα Β. Βαρδινογιάννη- ΕΛΠΙΔΑ».

2.Αιμοπαθολογοανατομικό Τμήμα, Νοσοκομείο Ευαγγελισμός

3.Εργαστήριο Μοριακής Βιολογίας, Αιματολογική-Λεμφωμάτων Κλινική και ΜΜΟ, ΓΝΑ «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

4.Αιματολογικό Εργαστήριο, Γ.Ν. Παίδων Αθηνών "Παναγιώτη & Αγλαΐας Κυριακού"

5.Τμήμα Παθολογικής Ανατομικής, Γ.Ν. Παίδων Αθηνών "Παναγιώτη & Αγλαΐας Κυριακού"

6.Τμήμα Παθολογικής Ανατομικής, Νοσοκομείο Παίδων "Η Αγία Σοφία"

7.Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Ογκολογικό Νοσοκομείο Παίδων «Μαριάννα Β. Βαρδινογιάννη- ΕΛΠΙΔΑ»

Εισαγωγή: Το ιστιοκυτταρικό σάρκωμα (HS) αποτελεί εξαιρετικά σπάνιο νεόπλασμα της παιδικής ηλικίας. Έχει περιγραφεί μετά από ώριμα ή πρόδρομα νεοπλάσματα της λεμφικής σειράς, με υπερεκπροσώπηση των αρρένων και της αναδιάταξης IG-MYC σε νεοπλάσματα Β κυτταρικής αρχής και SPI1 (PU.1) σε υποομάδες Τ κυτταρικής αρχής.

Μέθοδοι-Ασθενής: Αγόρι 11 ετών διαγνώσθηκε με υψηλού κινδύνου BCP-ALL με αναδιάταξη IGH-MYC, t(8;14)(q24;q32),dup(1)(q31q21), χωρίς προσβολή ΚΝΣ ή όρχεων. Στο ατομικό ιστορικό αναφερόταν οφθαλμοδερματικός αλφισμός με παραλλαγή TYR και στο οικογενειακό ιστορικό ΣΕΛ στη μητέρα. Κατά τη θεραπεία εμφάνισε πρώιμη εξωμυελική εξέλιξη αρχικά με προσβολή όρχεων και στη συνέχεια μάζα τραχηλικής χώρας, χωρίς ανιχνεύσιμη MFC-MRD στο ΜΟ. Συνέχισε με θεραπεία ώριμου Β-λεμφώματος και αυτόλογη HCT μετά από BEAM.
Την ημέρα 193 από τη διάγνωση της BCP-ALL και 30 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση, εμφάνισε έντονα οστικά άλγη στον αγκώνα και το γόνατο. Διαδοχικές εξετάσεις με FDG-PET/CT ανέδειξαν ταχέως εξελισσόμενες πολλαπλές οστικές, ενδομυελικές και εξωμυελικές υπερμεταβολικές βλάβες. Η ιστολογική εξέταση βιοψίας οστικής βλάβης ανέδειξε HS με μορφολογία επιθηλιοειδών, ατρακτοκτταρικών και γιγαντοκυτταρικών κυττάρων με έντονη πυρηνική ατυπία και CD68+, CD163+, CD4+, εστιακή έκφραση PD-L1 (35% των κυττάρων), εστιακά S100+, CD1a-, Langerin-, ALK-. Η FISH για MYC ήταν αρνητική. Η μοριακή ανάλυση ανέδειξε KRAS p.Q61H (VAF 23,3%) και BRAF p.G466E (VAF 8,6%).

Αποτελέσματα:
Λόγω της δυσμενούς πρόγνωσης του δευτεροπαθούς πολυεστιακού HS και της προηγηθείσας εντατικής θεραπείας, χορηγήθηκε συνδυασμός trametinib και nivolumab, με εξαιρετική ανοχή, πλήρη ύφεση και μερική μεταβολική απάντηση μετά από 2 κύκλους, επιτρέποντας τη διενέργεια αλλογενούς HCT από μη συγγενή ιστοσυμβατό δότη μετά από

fludarabine-thiotepa-treosulfan. Η πορεία επεπλάκη από πτωχή λειτουργία μοσχεύματος και θανατηφόρο EBV-σχετιζόμενο PTLD.

Συμπέρασματα:
Το περιστατικό αναδεικνύει τη διαγνωστική δυσκολία στο HS μετά από αιματολογική κακοήθεια λόγω ομοιότητας με εξωμυελική υποτροπή της αρχικής νόσου. Η παρούσα περίπτωση αποτελεί την πρώτη αναφορά αξιοποίησης της παρουσίας μεταλλάξεων MAPK μαζί με ανοσοθεραπεία ως αρχική θεραπεία HS. Η εμφάνιση HS αμέσως μετά από BCP-ALL IGH::MYC εγείρει το ερώτημα της κλωνικής συγγένειας μεταξύ των νεοπλασμάτων. Παρά την επιτυχή γεφύρωση προς αλλογενή μεταμόσχευση, η έκβαση καθορίστηκε από θανατηφόρο επιπλοκή της ανοσοκαταστολής.