

Haemopathologia

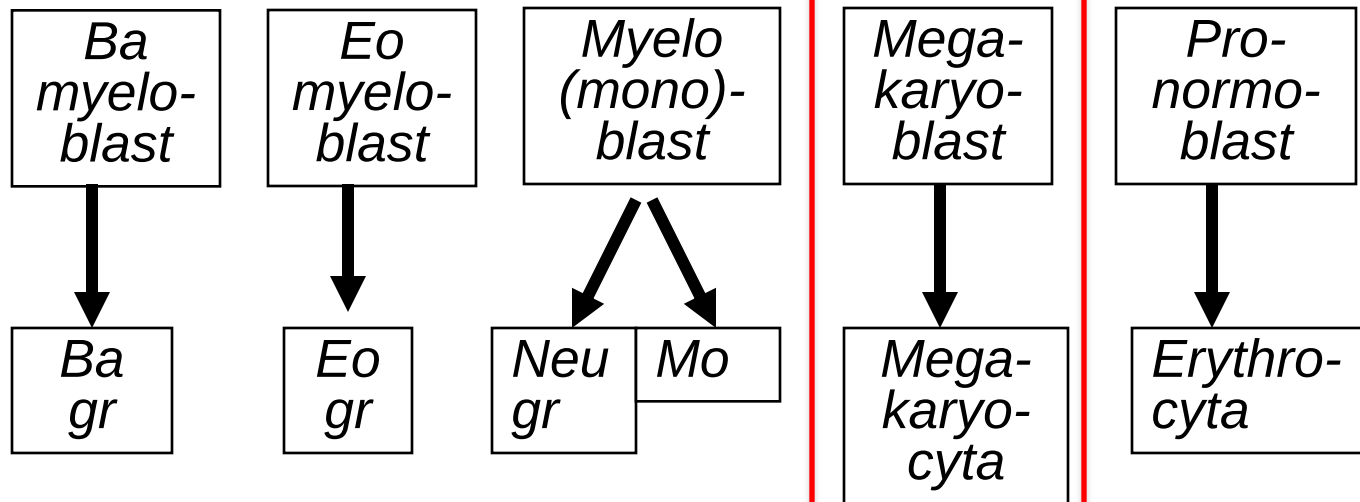
Felnőttkori vérképző őssejtek

- *Előállítják önmagukat + a vérképzés sejtvonalaiba differenciálódnak*
- *A csontvelői terekben speciális mikrokörnyezetben, az őssejtfészkekben helyezkednek el*
- *A vérárammal az egyik csontból a másikba utaznak; megtelepedhetnek a májban, a lépben (**extramedullaris hemopoiesis**)*
- ***Morph.:** kis sejtek, a sejtmag kerek, a cytoplasma-sejtmag arány alacsony; sejtvonali markerekkel negatívak; konvencionális FM vizsgálattal nem azonosíthatók*
- *10.000 csv-i sejt közül 1 az őssejt*

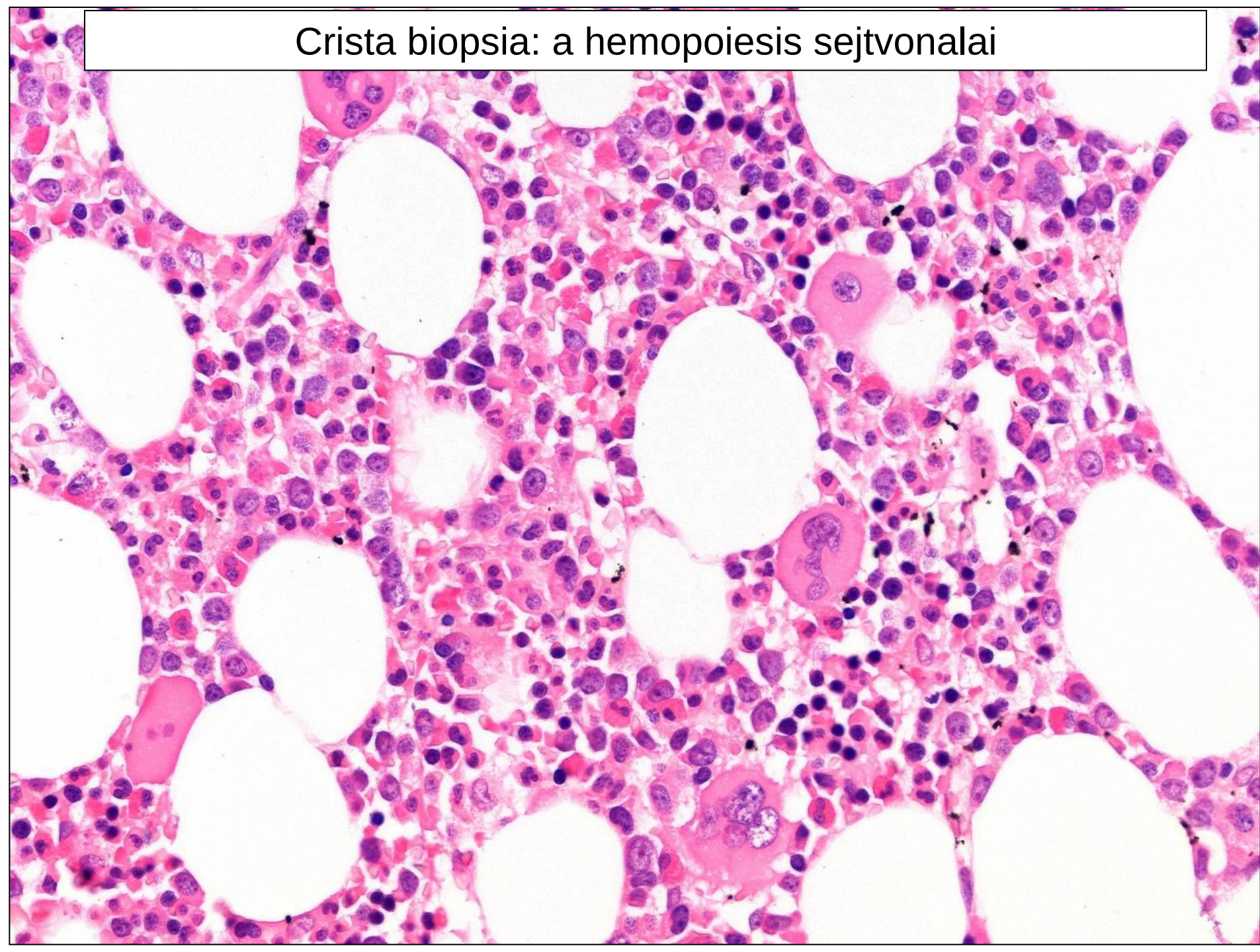
A csontvelő (csv) sejtjei

Őssejtek

Differenciálódó sejtek



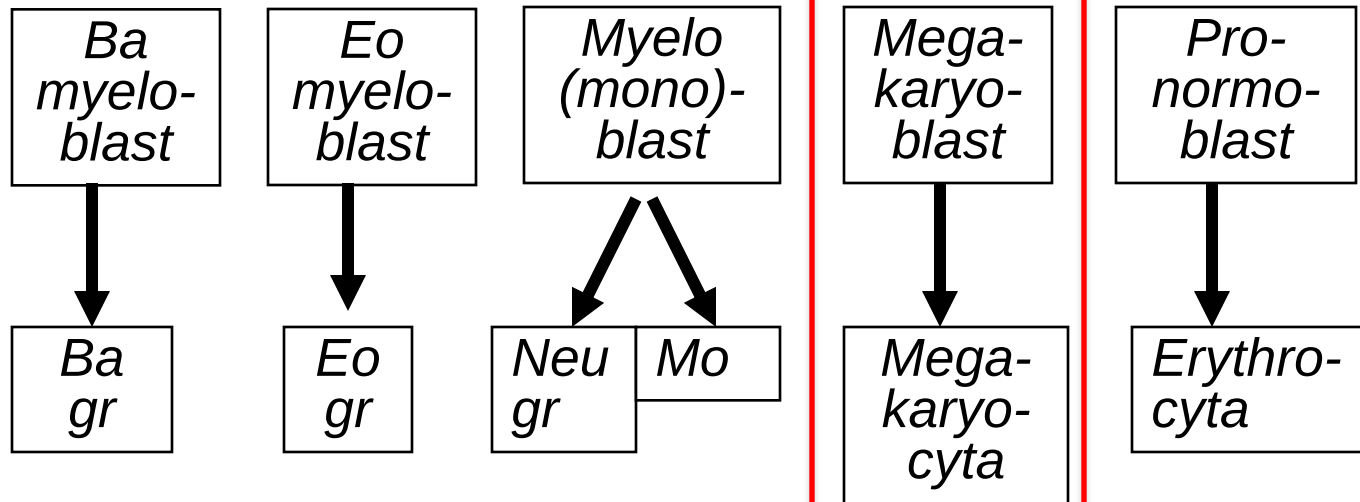
Crista biopsia: a hemopoiesis sejtvonalai



A csontvelő (csv) sejtjei

Össejtek

Differenciálódó sejtek



Perifériás vér

Csv-ből: granulocyták, vérlemezkék, vvt-k
Lymphoid szövetekből: lymphocyták, NK sejtek

Vérszegénység (anaemia)

A vvt tömeg és a Hb tartalom csökkenése a vérben

Az anaemia kivizsgálása

- Haemoglobin koncentráció (norm. érték: 7.4-11.2 mmol/L)
- Haematocrit (norm. érték: 36%-49%)
- Vvt-k átlagos térfogata (mean corpuscular volume [MCV]; haematocrit/vvt szám)
- Perifériás vérkenet

Anaemiák csoportosítása a vvt-k nagysága szerint

- Normocytás - számos okú
- Microcytás (kis vvt-k) - haemoglobin szintézis zavara
- Macrocytás (nagyobb vvt-k) - csv-i erythroid előalakok érési zavara

Normocytás anaemiák

Kenet: norm. vvt morfológia; MCV: 80 - 100 fL

Fontosabb okai

- **Csökkent képzés** a csv elégtelensége (aplasticus anaemia, myelofibrosis) vagy daganatos beszűrődése (leukaemia, lymphoma, myeloma, cc áttét) miatt
- **Fokozott pusztulás** haemolysis miatt: pl. autoimmun haemolyticus anaemia, sarlósejtes anaemia, Plasmodium falciparum malaria
- **Csökkent stimuláció:** csökkent erythropoietin szintézis kétoldali idült vesebetegségben

Haemolysis bizonyítékai

A beteg sárga

Szérum:

- A konjugálatlan bilirubin szintje ↑
- Az LDH szint ↑ (a vvt-kben lévő LDH a vvt-k rupturája miatt kiszabadul és emelkedetté válik)
- A haptoglobin szint ↓ (a vvt-kból kijutó haemoglobin a haptoglobinhoz kötődik, a komplexet a máj kivonja a keringésből)

Vizelet: az urobilinogen ↑ (a bilirubin lebomlása a bélben ↑)

Microcytás anaemia

Kenet: kisebb vvt-k; $MCV < 80$ fL

Fontosabb okai

Vashiány

- Occult vérvesztés miatt: tápcsatornai fekély/cc, nőgyógyászati betegségek, veserák
- Fokozott felhasználás miatt: terhességben
- Csökkent felszívódás miatt: malabsorptio, Crohn betegség

Anaemia idült betegségben

- Collagen betegség, fertőzés, sarcoidosis, stb.
- A szérumban az IL-6 szint magas → a máj fokozottan termel hepcidint, mely gátolja a duodénumból és a macrophagokból az erythroid prekurzokba történő vasszállítást

Macrocytás anaemia

Kenet: nagy vvt-k; MCV: >100 fL

Megaloblastos csv: B12, folsav hiány (anaemia perniciosa alakul ki chronicus autoimmun corpus gastritis, köv. intrinsic faktor hiány miatt)

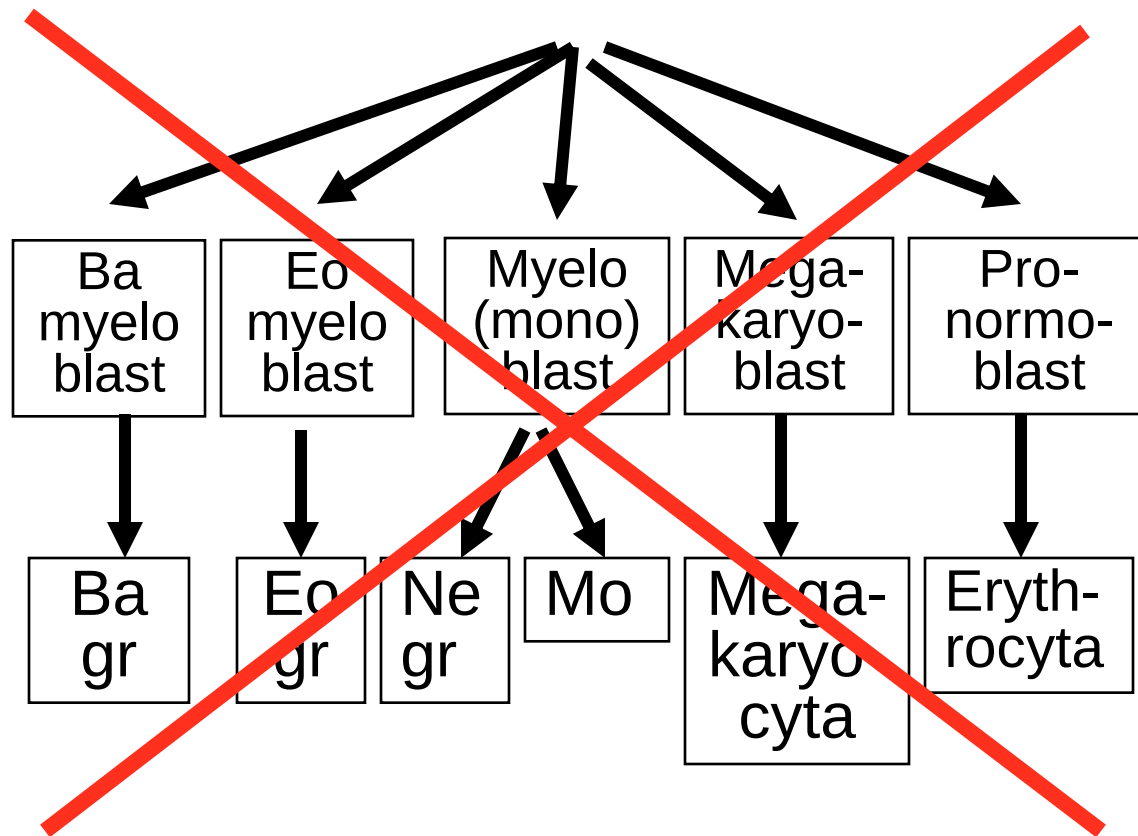
Normoblastos csv: alkoholisták, májbetegeket, stb.

Aplasztikus anaemia

Nem szerencsés elnevezés

A trilinearis myeloid őssejt szuppressziója miatt
létrejövő csv elégtelenség → **pancytopenia**

Anaemia aplastica:
a myeloid őssejtek szupprimáltak



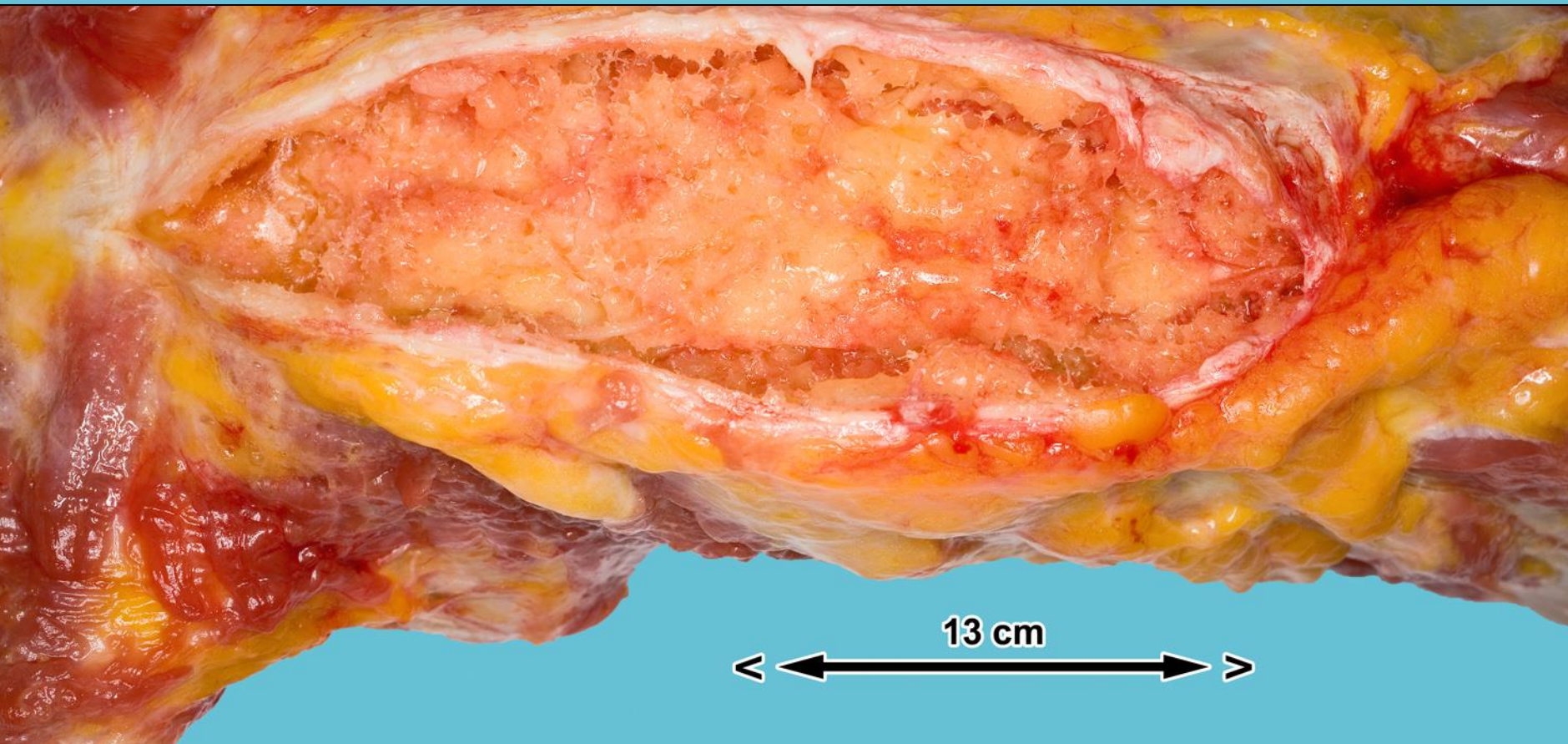
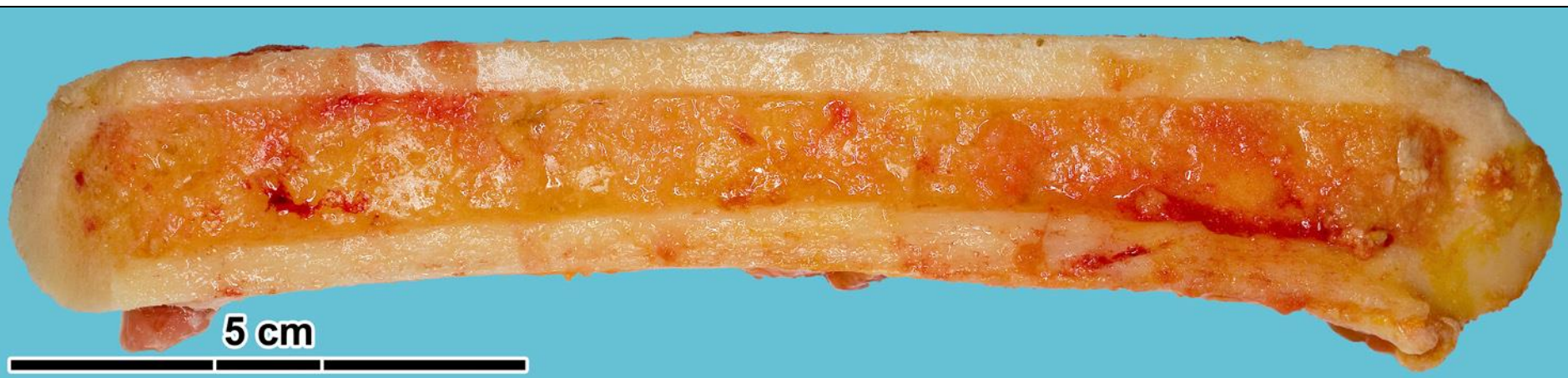
Granulopenia, thrombopenia,
anaemia

Pathogenesis

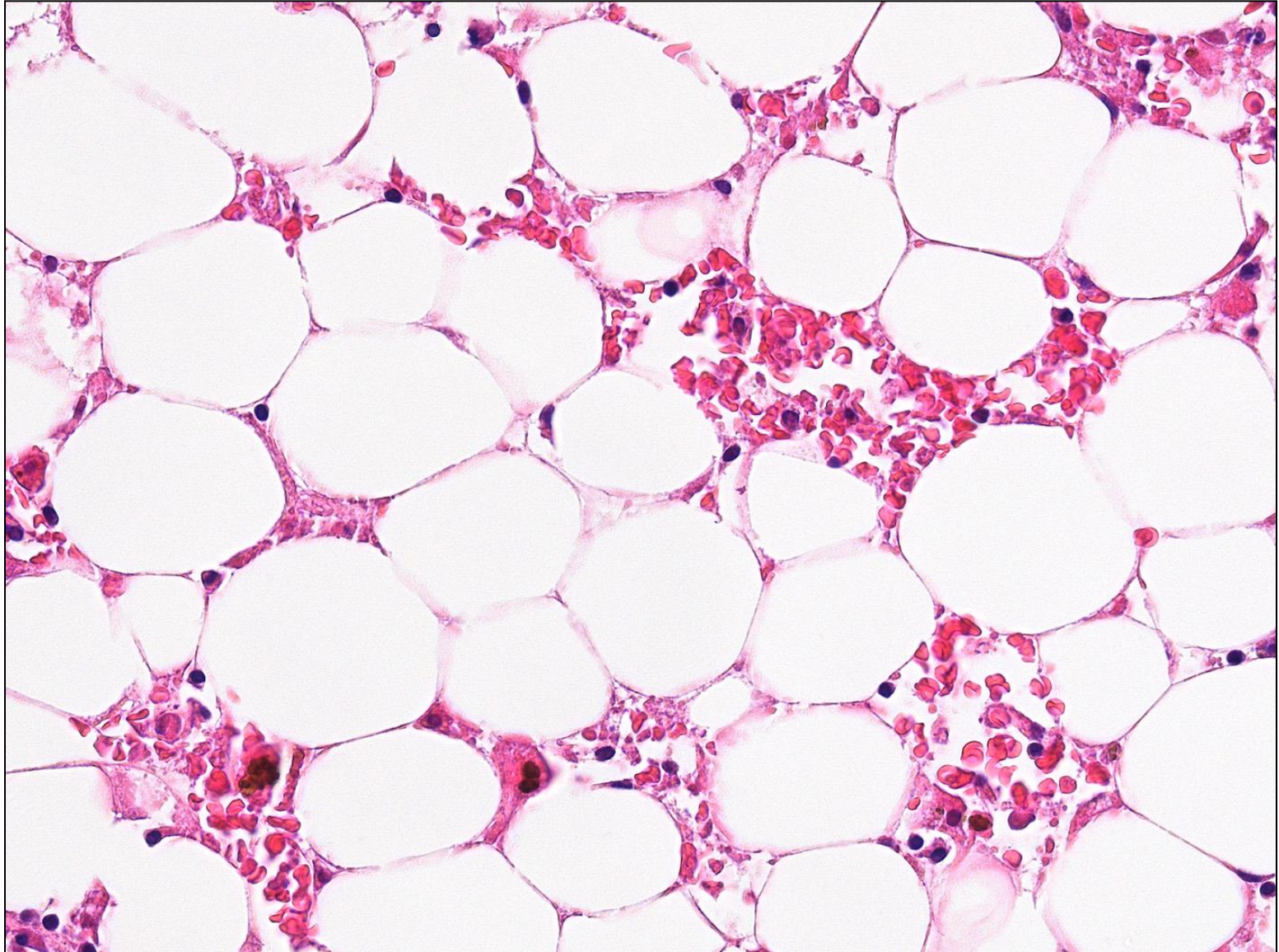
Idiopathiás: őssejtek autoimmun T-sejtes szuppressziója, őssejtek intrinsic rendellenessége, v. a haemopoiesist serkentő mikrokörnyezet károsodása

Másodlagos: cytotoxikus gyógyszerek, kémiai anyagok (benzén, rovarölő szerek), vírusfertőzés (hepatitis, HIV, EBV, CMV), egésztest besugárzás

Makro: vörös csv helyén sárga csv (a képen femur, szegycsont)



Csv: sejtszegény; a velőűrökben alig vannak, v.
hiányzanak a vérképző sejtek, jobbra csak
zsírsejtek és néhány ly



Klinikum

- Bármely életkorban előfordul
- Fokozatosan pancytopenia:
 - anaemia** → gyengeség, a bőr és a kötőhártyák sápadtsága, nehézlégzés
 - thrombopenia** → spontán vérzések: petechiák, ecchymosisok, fogínyvérzés
 - granulopenia** → bacterialis fertőzések: fekélyes gingivitis/pharyngitis, pneumonia, colitis, cystitis
- Nem észlelhető splenomegalia

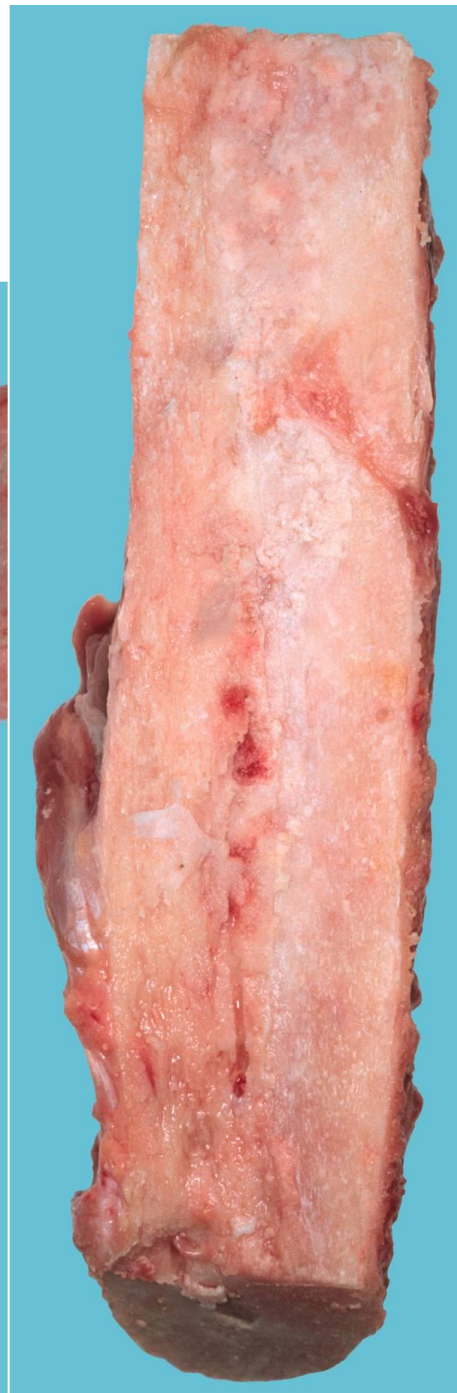
Kórjóslat: változó; csv átültetés, ill.
immunosuppressív th eredményes lehet

Differenciáldiagnózis

Pancytopenia egyéb okai:

- Acut aleukaemiás leukaemia
- Myelodysplasiás sy
- Csv-i terekben lymphomás infiltratio
- Csv-i terekben cc áttétek (emlő, tüdő, prostata)

Prostatarák metastasisai a csigolyákban, a femur velőűrében, súlyosan anaemiás betegből (alul normális trabecularis szerkezet formalinos rögzítés után)



MYELOID DAGANATOK

- A vérképző őssejtek és progenitorsejtek rosszindulatú klonális betegségei; a csv-ben keletkeznek és a másodlagos vérképző szervekre (lép, máj, nycs-k) terjednek
- A tüneteket - fertőzések, vérzések és/vagy anaemia - a normális vérképzés elfojtása okozza
- Okozhatnak daganatos leukocytosist (leukaemiás vérkép)

Főosztásuk

- Acut myeloid leukemia
- Myeloproliferatív betegségek
- Myelodysplasiás sy-k

Acut myeloid leukemia (AML)

- Bármely életkorban előfordul; főként felnőttekben
Csúcs 60 év körül
- Igen malignus

Pathogenesis

- Egy vérképző őssejt onkogén mutációt szenved, mely interferál a normális myeloid differenciációhoz szükséges transzkripciós faktorokkal
- Pl.: acut promyelocytás leukaemiában a 17. kromoszómán lévő retinsavreceptor- α (RARA) gén transzlokálódik a 15. kromoszómán lévő promyelocytás leukaemia (PML) génre →
a PML/RARA fúziós fehérje gátolja a myeloid differenciációt

- A csv-i tereket fokozatosan éretlen leukaemiás myeloblastok foglalják el
- A leukaemiás myeloblastok további mutációkat szenvednek, megjelennek a vérben → leukaemiás vérkép
- Elnyomják a nem-mutálódott őssejteket → a normális haemopoiesis egyre csökken

Morfológia

Makro

A sárga csv helyén daganatos vörös csv

A velőűrt a femur diaphysisében normálisan sárga csv tölti ki (alul); AML-ben a sárga csv helyén tumoros vörös csv jelenik meg (fenn)

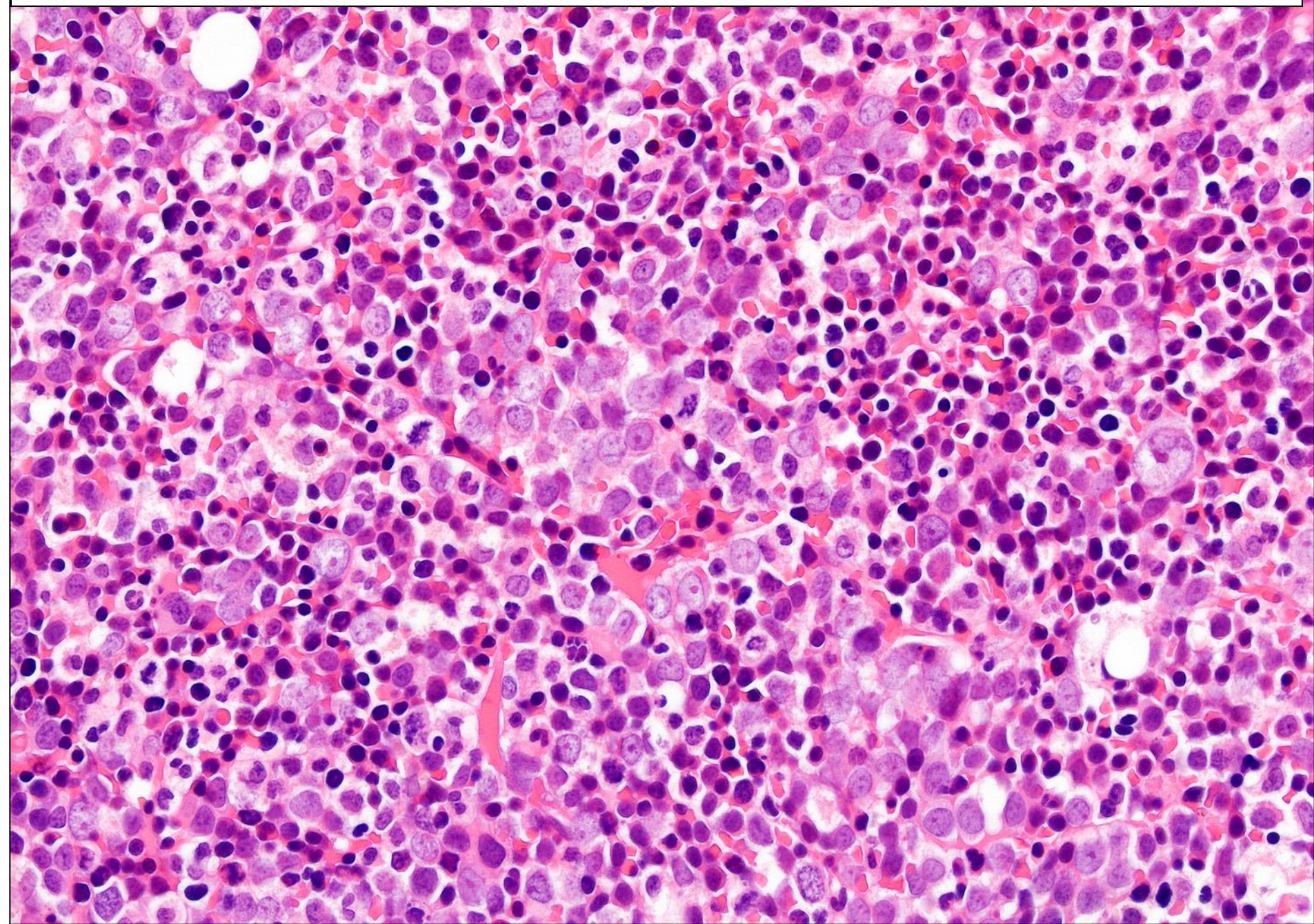


FM

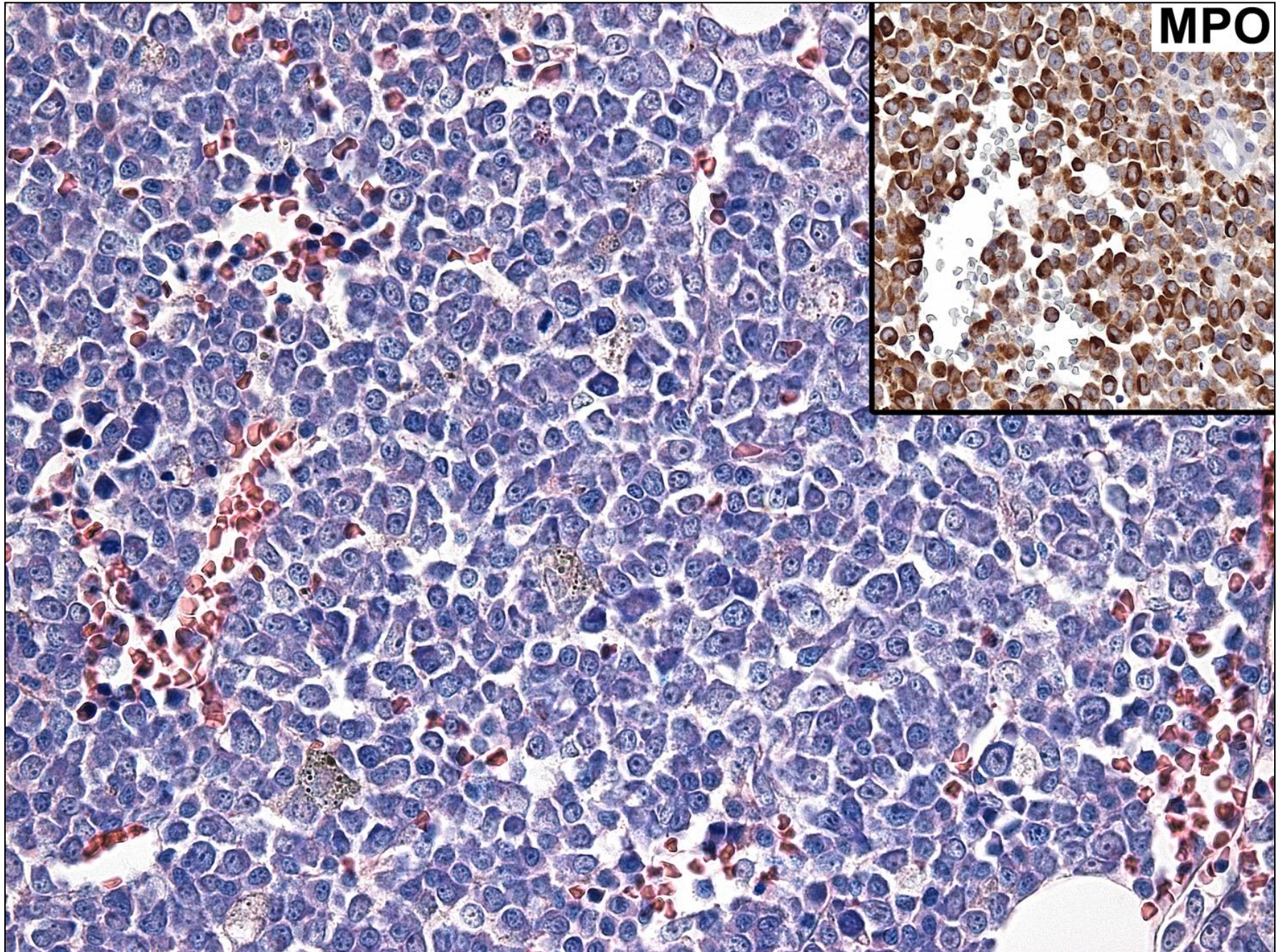
Csontvelő

- Dg: a sejtek több mint 20%-a myeloblast
- A blastok cytoplasmájában myeloperoxidáz-pozitív granulumok
- A blastokban fennállhat myelomonocytás, monocytás, erythroid vagy megakaryocytás differenciálódás

AML: halvány magvú, szembetűnő magvacskájú blastok



AML: ebben az esetben szinte csak blast van a csv-ben, MPO-pozitív

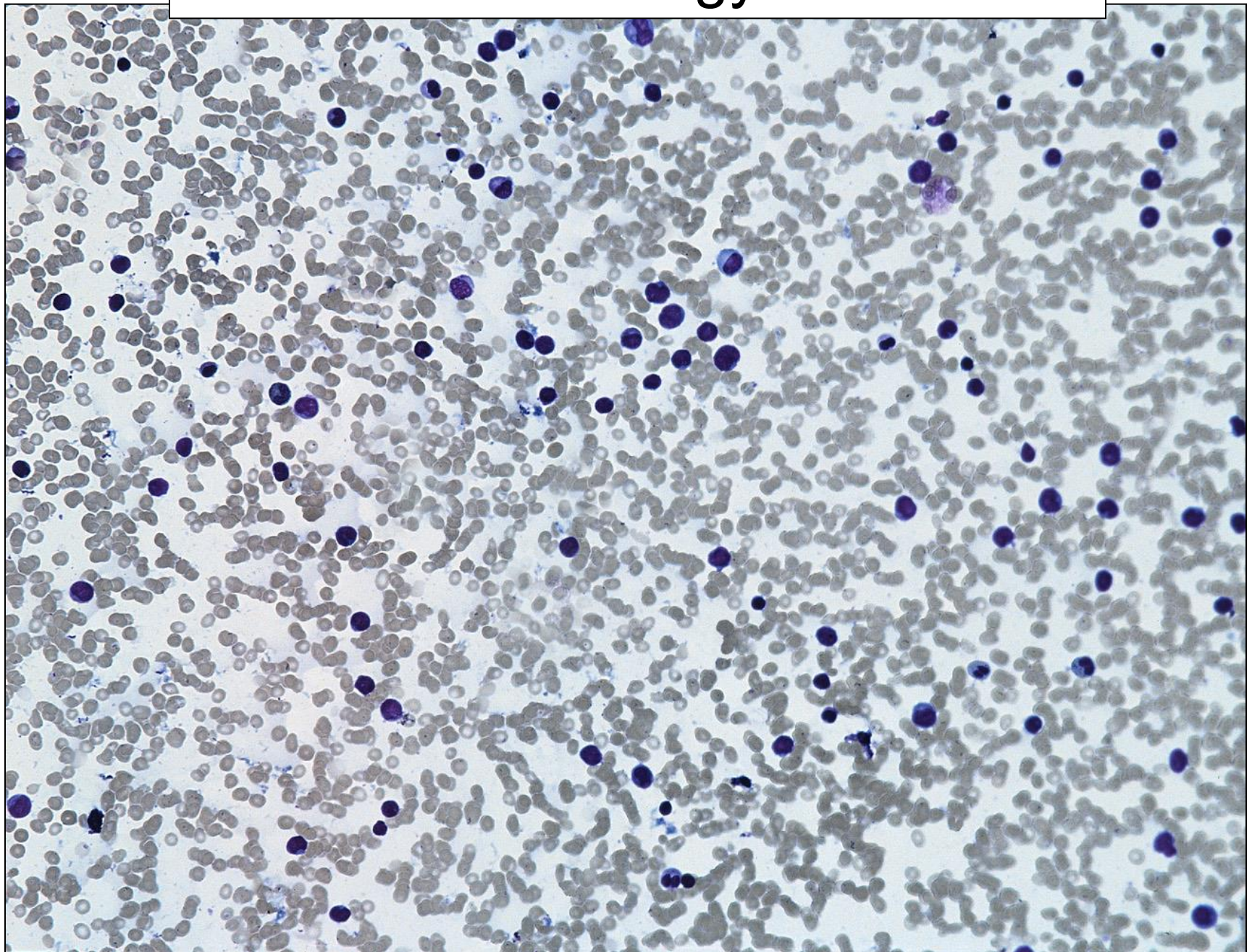


Perifériás vér

- 10.000 - 100.000 fvs/ul (kenet: a többségük myeloblast)
- Anaemia
- Thrombopenia

Előfordulhat pancytopenia (aleukemiás leukaemia: ilyenkor nincsenek blastok a perifériás vérben)

AML. Vérkenet: nagyszámú blast



Klinikum

- Anaemia: fáradékonyság, thrombopenia: spontán vérzések; granulopenia: fertőzések
- A máj, a lép és a nycs-k enyhe leukaemiás beszűrődése → hepatomegalia, splenomegalia, lymphadenomegalia
- Létrejöhet DIC (promyelocytás AML), a myeloblastok beszűrhetik a gingivát és a bőrt (monocytás AML)

Kimenet

- Kezelés nélkül halálos
- Az 5-éves túlélés 15-30%
- Halál: thrombopeniás vérzés miatt (agy, tüdő, tápcsatorna) vagy baktériális, ill. gombás fertőzés miatt

Acut promyelocytás leukaemiában a fúziós fehérjét blokkoló ATRA-(all-trans retinoic acid) + arzéntrioxid adása kedvező hatású

MYELOPROLIFERATÍV BETEGSÉGEK

- Chronicus myeloid leukaemia (CML)
- Polycythaemia vera (PV)
- Essentialis thrombocytosis (ET)
- Myelofibrosis (MF)

Jellegzetességeik

- Vérképző őssejt klónban mutáció → állandósult tirozin kináz aktivitás, a progenitor sejtek proliferálnak, élettartamuk meghosszabbodott; a kiérésük nem gátolt (v.ö. AML)
- A daganatos őssejtek beszűrik a csv-t és elnyomják a normális vérképző őssejteket

- A daganatos őssejtek megtelepednek a másodlagos vérképző szervekben → extramedullaris vérképzés, különösen a lépben (splenomegalia)
- Idővel vagy AML-ba transzformálódnak, vagy „kiégnek” → csv fibrosis, pancytopenia

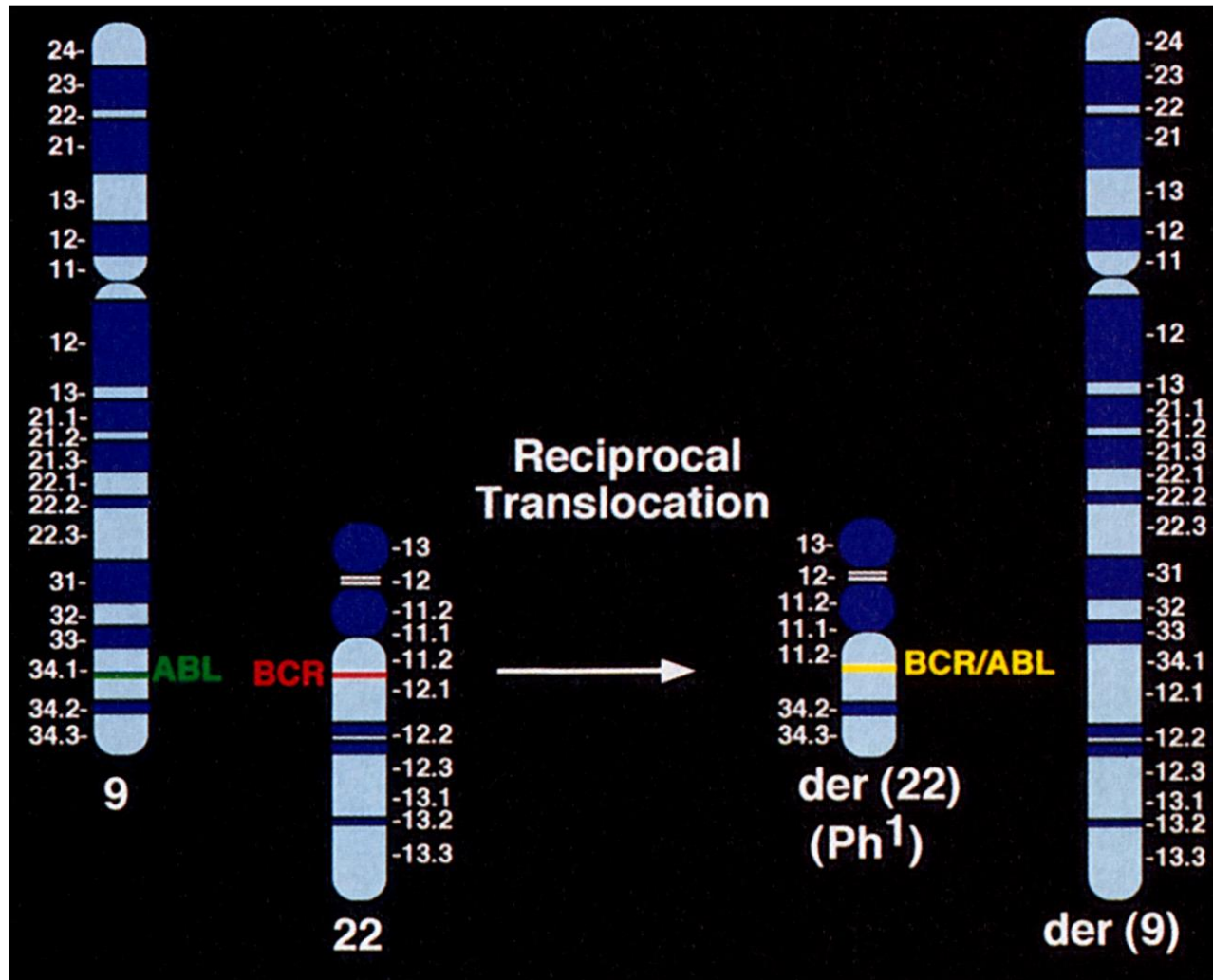
Chronicus myeloid leukaemia (CML)

- A vérképző őssejt rosszindulatú daganata, a granulocyta progenitorok proliferációja áll előtérben
- A felnőttek betegsége, csúcsa: 50-60 év között

Pathogenesis

- A 22. kromoszómán lévő **BCR** gén (Breakpoint Cluster Region) a 9. kromoszómán lévő **ABL** gén (Abelson leukaemia virus) mellé transzlokálódik
- A BCR-ABL fúziós gén tirozin kináz aktivitású fehérjét állít elő
- A t(9:22) transzlokáció a Philadelphia kromoszóma pozitivitás, a betegségre dg-us

A **BCR** gén az **ABL** gén mellé transzlokálódik
t(9;22)



Morfológia

- Csv: igen sejtdús**; főként a granulopoiesis sejtjei szaporodtak fel; zsírsejtek Ø
- Vér:** 300000 fvs/ul (quali: ng-k, metamyelocyták, myelocyták és <10% myeloblast), anaemia
- Daganatos extramedullaris vérképzés**
jelentős splenomegalia,
hepatomegalia,
± lymphadenomegalia

Kórlefolyás

- **Idült fázis** (évekig tart): fogyás, fáradékonyság, rossz közérzet, láz, izzadás;

splenomegalia (~ 3000 g is lehet; a bal hasfelet kitölti, a kismedencéig ér, benne infarctusok) → bal felső kvadránsban fájdalom

- **Akcelerálódás**: súlyosbodó anaemia és thrombopenia; a csv-ben és a vérben a myeloblastok



- **Blastos krízis**: AML jellegzetességei

- Halál: fertőzés vagy thrombopeniás vérzés miatt
- Átlagos túlélés kezelés nélkül: 5 év

Az idült fázisban adott tirozin kináz gátló imatinib jelentősen csökkenti a BCR-ABL-pozítív sejteket, ezáltal a betegek 90%-ánál remisszió érhető el

POLYCYTHAEMIA VERA

Pathogenesis

- Mutáció miatt a JAK2 tirozin kináz aktiválódik

Morfológia

- Csú-ben: a vvt-, a granulocytá- és a megakaryocytaképzés elemei ↑
- Vérben: ***erythrocytosis*** (polycythaemia, haematocrit $\geq 60\%$), ***granulocytosis***, ***thrombocytosis***
- A klinikai tünetek többségéért a fokozott vvt-tömeg a felelős

Klinikum

- 60 év körül kezdődik
- Bőr: lividvörös (plethora); viszketés
- ↑ vérviszkozitás: főfájás, szédülés
- Thrombosis veszélye az alsó végtag mélyvénáiban,
az agyburki sinusokban, a koszorúerekben
- Splenomegalia
- Hypertensio a betegek többségében
- Orr- és ínyvérzés

Kórjóslat

- Átlagos túlélés 10 é
- Myelofibrosisba vagy AML-ba megy át
- Szívelégtelenség a hyperviscositas miatt

ESSENTIALIS THROMBOCYTOSIS

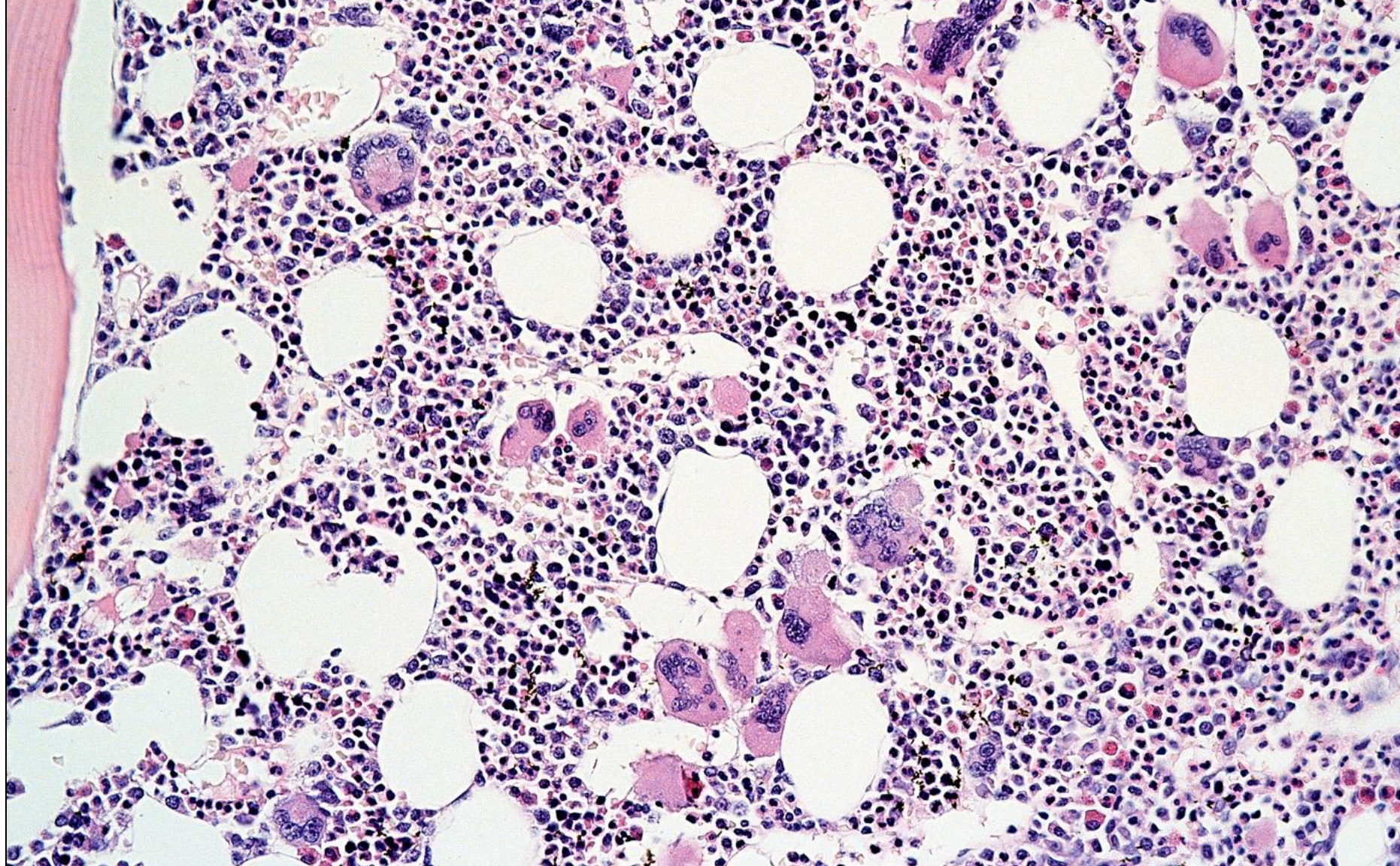
Pathogenesis

- JAK2 gén aktiváló pontmutációja a betegek többségében
- Előfordulhat az MPL gén aktiváló pontmutációja, (ezt a tirozin kináz gént normálisan a thrombopoietin aktiválja)
- A mutációk a megakaryocita vonal hyperproliferációját eredményezik

Morfológia

Csv: nagyszámú, kórosan nagy megakaryocita

Vér: thrombocytosis



Klinikum

- Évekig tünetmentes
- Erythromelalgia: vérlemezke aggregatumok dugaszolják el a kéz és a láb kisarteriáit – lüktető fájdalom
- Paradox módon vérzésemes szövődmények
- Ritkán myelofibrosis-ba vagy AML-be megy át

MYELOFIBROSIS

Pathogenesis

- **Primer:** *JAK2*, ritkábban *MPL* mutáció;
a daganatos megakaryocyták PDGF-et és/vagy TGF- β t termelnek → a csv-i fibroblastok aktiválódnak → a csv-i ürökben progresszív fibrosis
- **Másodlagos:** PV vagy ET „kiégő” fázisban

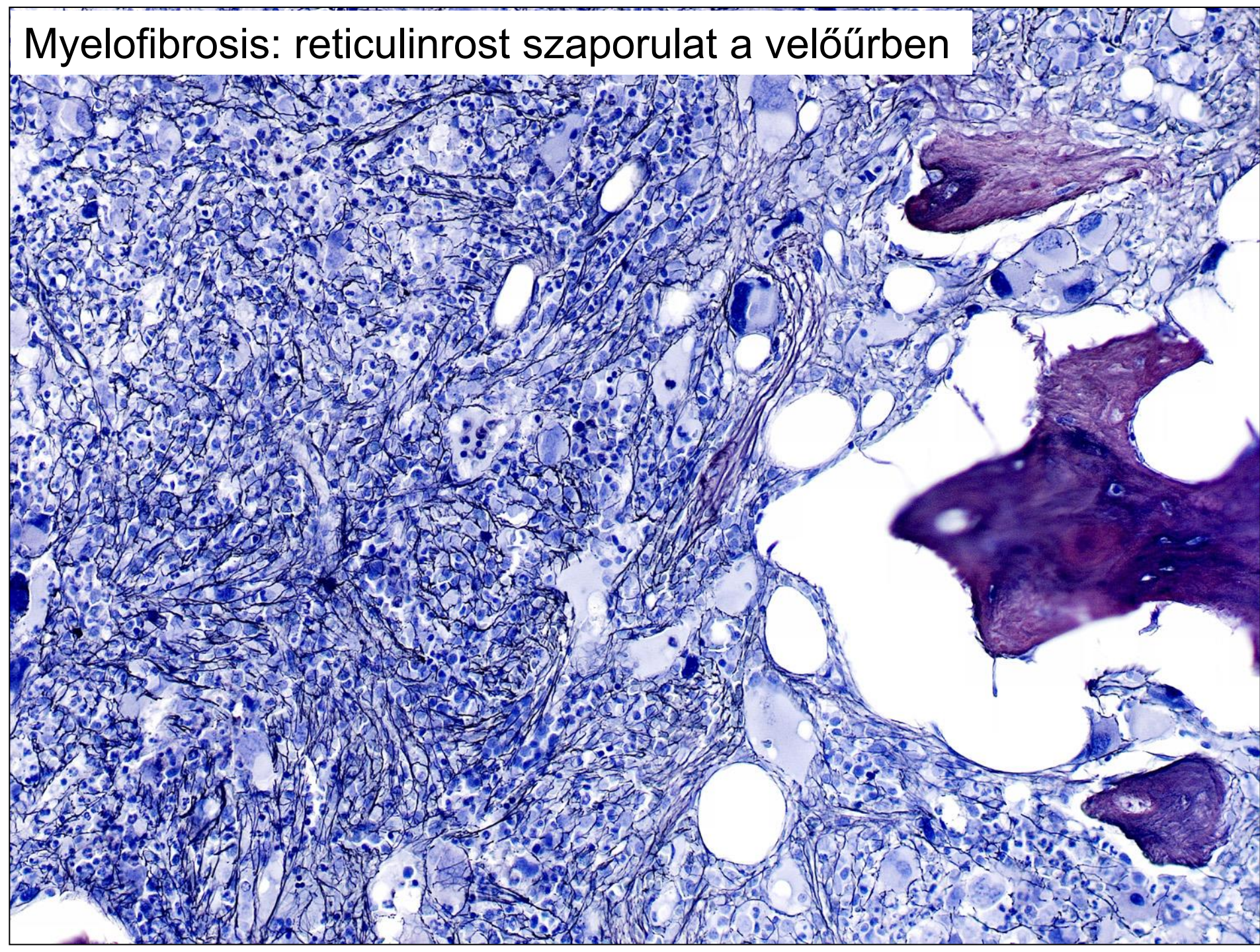
Morfológia

- Csv biopszia: változó sejtdússágú velőűrökben reticulinrost szaporulat → kollagénlerakódás követi → a fibrotikus velőűrök csontosodnak

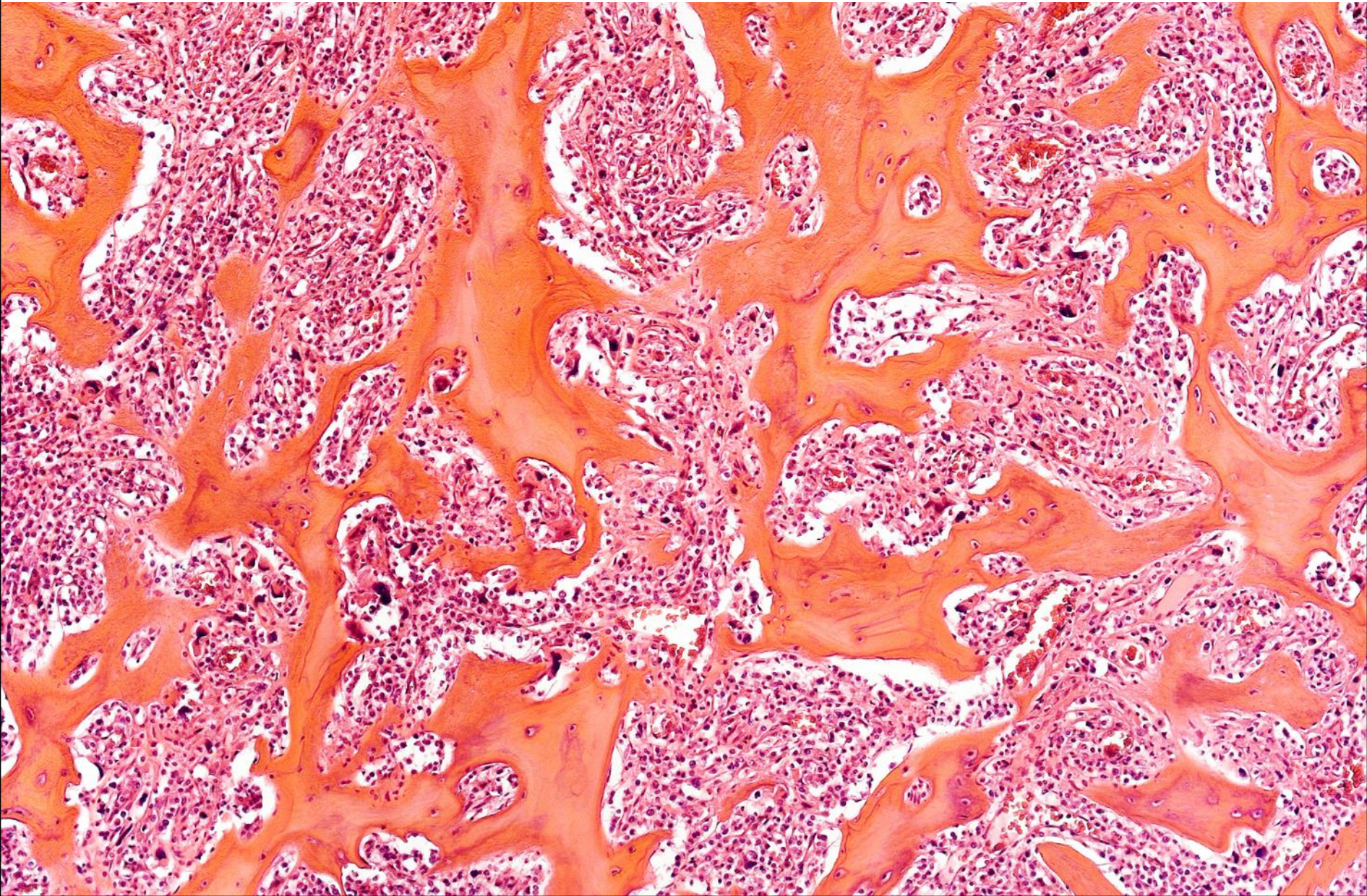
(**osteosclerosis**); klinikai jel: a sternumból nem lehet csv-t aspirálni

- A vérképzés a lépbe és a májba helyeződik (**myeloid metaplasia**) → splenomegalia és hepatomegalia

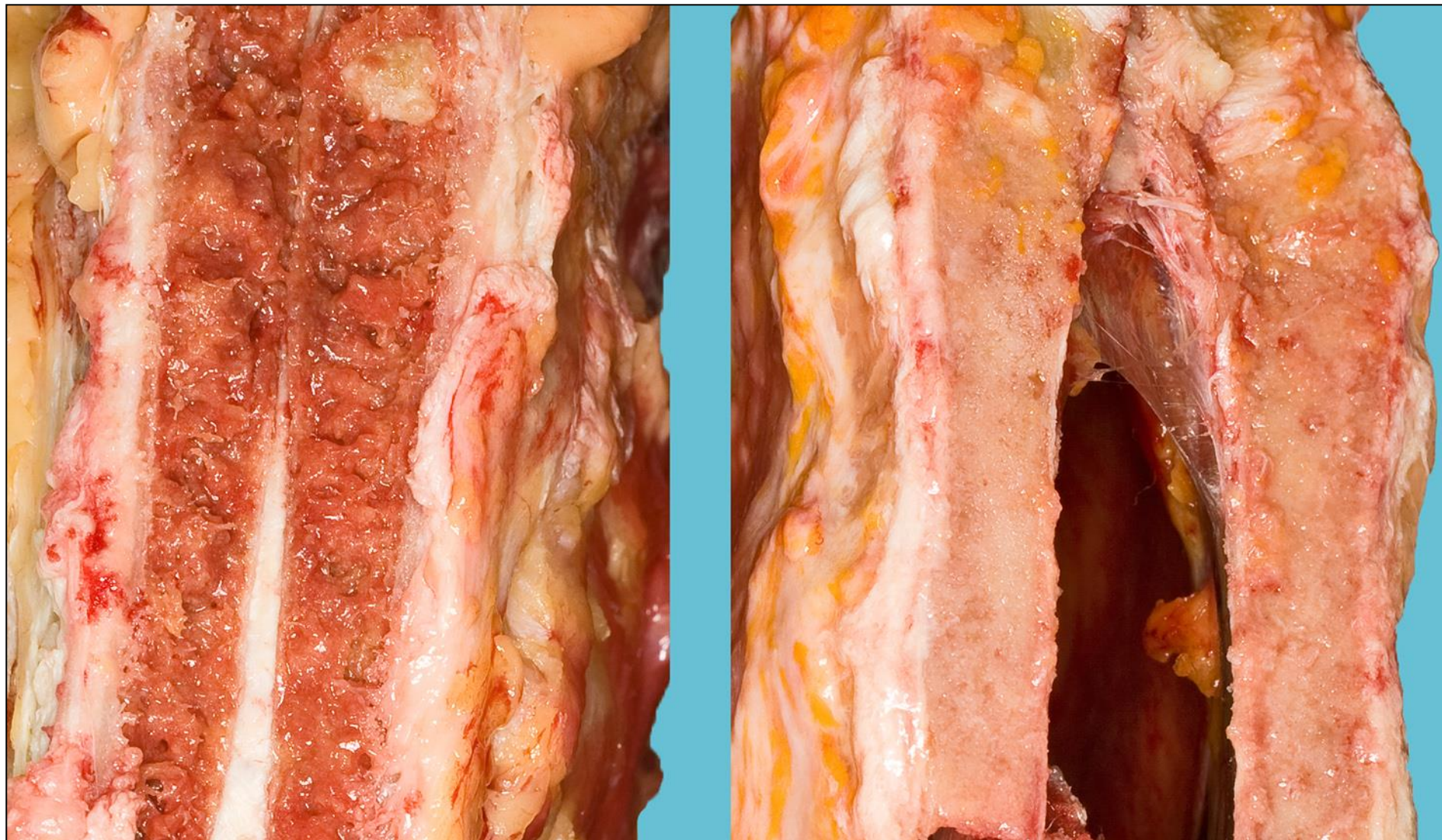
Myelofibrosis: reticulinrost szaporulat a velőűrben



Myelofibrosis: a csontgerendák vastagabbak (osteosclerosis),
a szűk velőűrökben fibrosis



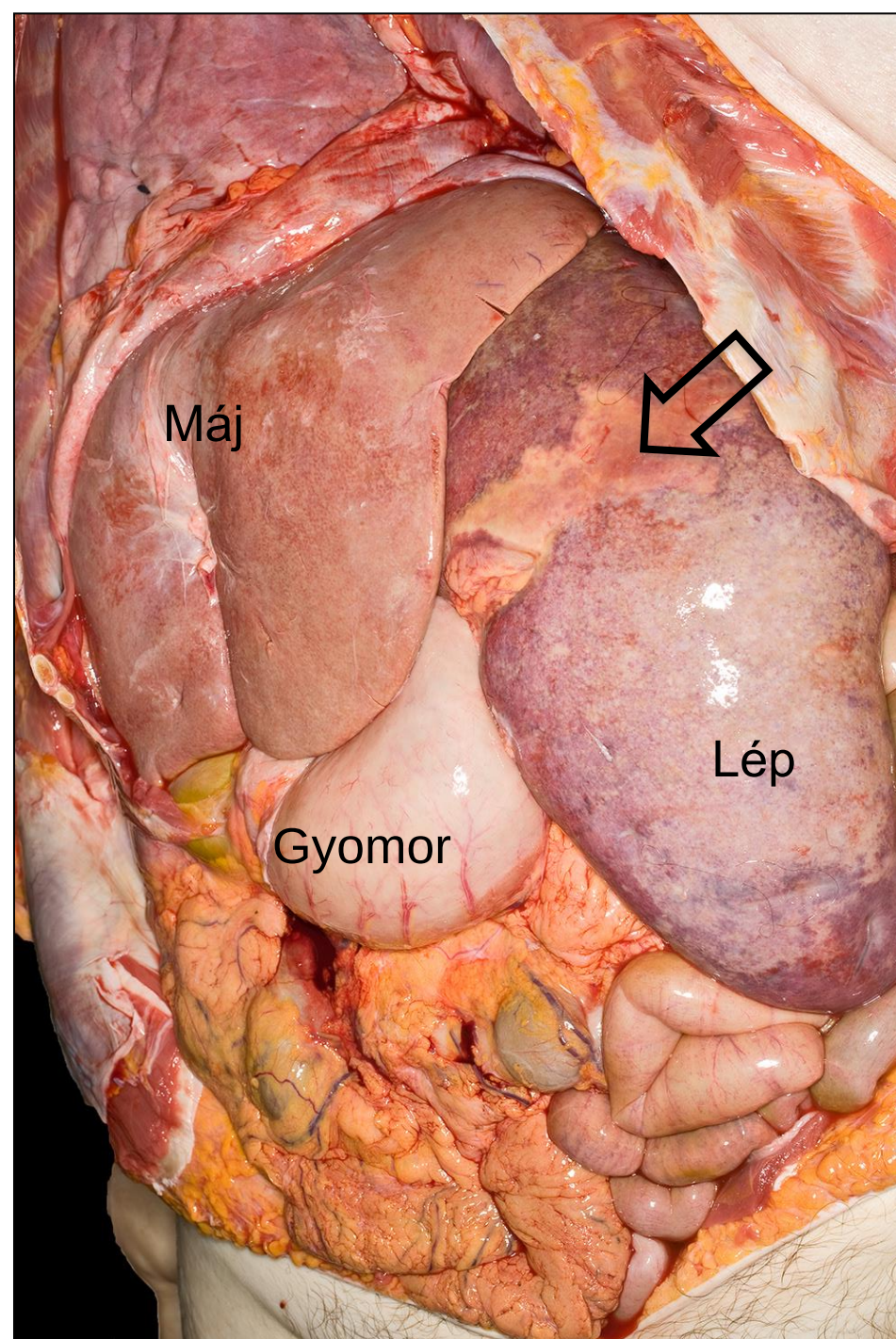
Myelofibrosis (j. oldal): a sternum velőűrei elcsontosodtak
b. oldalon eltérés nélküli sternum metszlap



A myelofibrosisban létrejövő extramedullaris vérképzés különösen nagy lépet eredményez.

A képen a lép a spina iliaca-ig ér, benne spontán infarctus (nyíl) keletkezett.

A beteg halálát acut myeloblastos leukaemiába történt transformatio okozta



Morfológia

Perifériás vér

- **Anaemia**, kóros vvt-alakok (dacrocyták)
- **Normális vagy csökkent fvs szám**
(quali: granulocyta és erythroid prekurzorok)
- **Nagy vérlemezkék**, később thrombocytopenia

Kimenet

Transfúsiókkal néhány éves túlélés

MYELODYSPLASIÁS SYNDROMÁK (MDS)

- Mutáns pluripotens őssejt klónból származó sejtek részben vagy egészben elárasztják a csv-t
- Bár a dysplasiás sejtek képesek vvt, granulocyta és megakaryocyta differenciálódásra, az érési folyamat funkcionálisan nem megfelelő \ cytopenia

Formái

- **Idiopathiás:**

50 év feletti egyéneknél, lappangva alakul ki

- **Therapia utáni (t-MDS):**

myelosuppressiv kezelés vagy besugárzás után 2-8 évvel

Morfológia

•**Csv**: hypercellularis vagy normocellularis, a sejtek dysplasiásak:

- gyűrűs sideroblastok (erythroid sejtek, mitochondriumaikban vas [Berlini-kékkel a sejtmag körül gyűrűszerűen szemcsék])
- a megakaryocytákban egy kerek mag
- gyéren szemcsézett, alig szegmentált magvú neutrophilek

•**Vér**: pancytopenia

Kórlefolyás

- Pancytopeniás tünetek: gyengeség, fertőzések, vérzések
- Átlagos túlélés
 - idiopathiás MDS: 9 - 29 hónap
 - t-MDS: 4 - 8 hónap
- A betegek 10-40%-ában AML alakul ki, halál: vérzés vagy fertőzés miatt