

4. Haemopatológia I.

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 haemopoiesis)
- Morph.: kis sejtek, a sejtmag kerek, a cytoplasma-sejtmag arány alacsony; sejtvonal markerekkel negatívak; konvencionális FM vizsgálattal nem azonosíthatók
- 10.000 csv-i sejt közül 1 az őssejt

A csv-i sejtek: az őssejtek és progenitor sejteik, és a differenciálódó 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 oka van
- 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 (autoimmun haemolyticus anaemia, sarlósejtes anaemia, Plasmodium falciparum malaria)
- **Csökkent stimuláció:** csökkent erythropoietin szintézis **kétoldali** idült vesebetegségben

Haemolysis bizonyítékai

- A beteg sárga
- Szérum:
 - a konjugátlan bilirubin szintje ↑;
 - a vvt-k rupturája miatt kiszabadul és emelkedetté válik az LDH szint;
 - 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 prekursorokba 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, májbeteg, stb.

APLASZTIKUS ANAEMIA

- Nem szerencsés elnevezés
- A trilinearis myeloid őssejt szuppressziója miatt létrejövő csv elégtelenség ⇒ **pancytopenia**

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), egészségteljes besugárzás

Makro

Vörös csv helyén sárga csv

FM

4. Haemopatológia I.

Csv: sejtszegény; a velőűrökben alig vannak, v. hiányzanak a vérképző sejtek, jobbra csak zsírszövet 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
- Splenomegalia nem észlelhető

Kórjellet: változó; csv átültetés, ill. immunszuppresszív th eredményes lehet

Diff. dg.: pancytopenia egyéb okai:

- acut aleukaemiás leukaemia
- myelodysplasiás sy
- csv-i terekben lymphomás infiltratio
- csv-i terekben áttétek (emlőrák, tüdőrák, prosztaták)

MYELOID DAGANATOK

- A vérképző őssejtek és progenitorsejtek rosszindulatú klonális betegségei; a csv-ben keletkeznek és a másodlagos vérképző szervekre (lég, 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

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

Hosszú csöves csontok: a sárga csv helyén daganatos vörös csv

FM

Csontvelő

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

Perifériás vér

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

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

Klinikum

- Anaemia: fáradékonyság, thrombopenia: spontán vérzések; granulopenia: fertőzések
- A máj, a lég és a nycs-k enyhe leukaemiás beszűrődése ⇒ hepatomegalia, splenomegalia, lymphadenomegalia
- Létrejöhét 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 (agy, tüdő, tápcsatorna) vagy bakteriális, 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 kiérés nem gátolt (vö. AML)
- A daganatos őssejtek beszűrnek a csv-t és elnyomják a normális vérképző őssejteket
- A daganatos őssejtek megtelepednek a másodlagos vérképző szervekben ⇒ extramedullaris vérképzés, különösen a lépben
- Idővel vagy AML-ba transzformálódnak, vagy „kiégnek” ⇒ csv fibrosis, pancytopenia

4. Haemopatológia I.

CHRONICUS MYELOID LEUKAEMIA (CML)

- A pluripotens haemopoieticus 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 t(9;22); a BCR-ABL fúziós gén tirozin kináz aktivitású fehérjét állít elő
- A t(9;22) transzlokáció a Philadelphia kromoszóma pozitívítás, a betegségre dg-us

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, fáradékonyosság, 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-pozitív sejteket, ezáltal a betegek 90%-ánál remisszió érhető el

POLYCYTHAEMIA VERA

Pathogenesis

- Mutáció miatt a JAK2 tirozin kináz aktiválódik

Morfológia

- Csv: a vvt-, a granulocyta- és a megakaryocytaképzés elemei ↑
- Vér: **erythrocytosis** (polycythaemia, haematocrit ≥ 60%), **granulocytosis**, **thrombocytosis**
- A klinikai tünetek többségéért a fokozott vvt-tömeg a felelős

Klinikum

- 60 év körül kezdődik
- Bőr: lividvörös (plethora); viszketés
- ↑ vérviszkózitás: 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 év
- 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 trombopoietin aktiválja
- A mutációk a megakaryocyta vonal hyperproliferációját eredményezik

Morfológia

- Csv: nagyszámú, kórosan nagy megakaryocyta
- Vér: thrombocytosis

Klinikum

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

MYELOFIBROSIS

60 év feletti betegek

Pathogenesis

- Primer MF: JAK2, ritkábban MPL mutáció; a daganatos megakaryocyták PDGF-et és/vagy TGF-bétát termelnek ⇒ a csv-i fibroblastok aktiválódnak ⇒ a csv-i űrökben progresszív fibrosis
- Másodlagos MF: PV vagy ET „kiégő” fázisban

Morfológia

- Csv biopsza: változó sejtdúságú velőűrökben reticulínrost szaporulat ⇒ kollagénlerakódás követi ⇒ a fibrotikus velőűrök csontosodnak (osteosclerosis; klinikai jele: a sternumból nem lehet csv-t aspirálni)
- A vérképzés a lépbe és a májba helyeződik (myeloid metaplasia) ⇒ splenomegalia és hepatomegalia
- Vér: anaemia, kóros vvt-alakok (dacrocyták); normális vagy csökkent fvs szám (quali: granulocyta és erythroid prekurzorok); nagy vérelemzék, később thrombocytopenia

Kimenet

- Transzfúciókkal néhány éves túlélés

MYELODYSPLASIÁS SYNDROMÁK (MDS)

Pathogenesis

- Mutáns pluripotens őssejt klónból származó sejtek részben vagy egészben elárasztják a csv-t

4. Haemopatológia I.

- Bár a dysplasiás sejtek képesek vvt, granulocyta és megakaryocyta differenciálódásra, az érési folyamat funkcionálisan nem megfelelő $\Rightarrow$ 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