

5. Haemopatológia II.

LYMPHOID DAGANATOK

Malignusak; dg felállítása: az infiltrált szövet szövettani és molekuláris patológiai vizsgálatával

Felosztásuk

- 1) Lymphomák
 - Nem-Hodgkin lymphomák
 - Hodgkin lymphomák
- 2) Plasmasejtes daganatok, pl. myeloma

Nem-Hodgkin lymphomák (NHL-k)

- Nyirokcsomókban keletkeznek (**nodalis lymphomák**) ⇒ fájdalomtalan nyicsnagyobbodást (> 2 cm) okoznak; mely jelezhet egy v. több anatómiai régióban, ill. generalizáltan
- Létrejöhetnek lymphoid szövetet tartalmazó szervekben (**extranodalis lymphomák**): csv, tápcsatorna, lép, stb.
- Megnyilvánulhatnak leukaemiában ⇒ a csv-i vérképzés szuppressziója

B-sejtes lymphomák

- A lymphomák többsége B-sejt eredetű; a sejtfelszínen B-sejtre jellemző molekulák, pl. CD20
- A daganatsejtek a B-sejt differenciáció egyes stádiumaiban lévő sejtekre emlékeztetnek (a csv-ben a közös lymphoid progenitor sejtekből differenciálódnak a pre-B-lymphoblastok és a naiv B-sejtek, a nyics-kban a differenciálódás a folliculusokban történik (részei: a centrum germinativum, a köpenyzóna és a marginális zóna))
- A B-sejtes differenciálódás molekuláris történése a 14-es kromoszómán lévő immunglobulin nehéz lánc (IgH) lokusz aktiválódása. Ha erre a lokuszra sejtciklus szabályozó proto-onkogén (BCL-2, CIKLIN D1, BCL-6, c-MYC) transzlokálódik ⇒ a sejtciklus szabályozása zavart szenved ⇒ számos lymphoma patogenetikai alapja

Csoportosítás a klinikai viselkedés szerint

Lassú lefolyású (indolens)

- Chronicus lymphoid leukaemia
- Follicularis lymphoma
- Köpenysejtes lymphoma
- Marginális zóna lymphoma

Gyors lefolyású

- B-sejtes acut lymphoblastos leukaemia
- Diffúz nagy B-sejtes lymphoma
- Burkitt lymphoma

CHRONICUS LYMPHOID LEUKAEMIA (CLL)

- A leggyakoribb leukaemia, a betegek többsége 60 év feletti; férfi túlsúly
- A daganatsejtek naiv B-sejtből, máskor memória B-sejtből származnak
- Gyakoriak a kromoszóma-eltérések: 12-es trisomia, deléciók, stb.

Morfológia

- Makro: generalizált nyics-, máj- és lépnagyobbodás
- FM: a nyics-kat CD5⁺ daganatos kis lymphocyták szűrik be; daganatos lymphocytás beszűrődés a lépben, a májban, a csv-ben
- Vérkenet: kis ly-k okozta leukaemiás kép; ha nem alakul ki leukaemiás vérkép (ritka eset) a dg CLL helyett kis lymphocytás lymphoma

Klinikum

- Évekig csupán generalizált lymphadenomegalia és leukaemiás lymphocytosis (200000/ul)
- Majd jelentős splenomegalia és hepatomegalia, a csv-re terjedés következményeként anaemia, thrombocytopenia, granulopenia (bakteriális fertőzésekre fogékonyság); fogyás, fáradékonyság, étvágytalanság
- Zavarhatja a normális B-sejt funkciót: hypogammaglobulinaemia ⇒ fertőzések; autoantitestek ⇒ autoimmun haemolyticus anaemia vagy thrombopenia

Prognózis

- Átlagos túlélés 7-10 év
- A CLL átmehet polymphocytás leukaemiába (halál a dg-t követő 2 éven belül), vagy
- diffúz nagy B-sejtes lymphomába (halál a dg-t követő 3 hónapon belül)

FOLLICULARIS LYMPHOMA

- Többnyire 50 év felett jelentkezik
- Európában aránylag ritka, az USA-ban gyakori
- A centrum germinativum sejteiből indul ki
- Az IgH lokuszra bcl-2 lokusz transzlokálódik ⇒ a bcl-2 gén túlzott kifejeződése ⇒ apoptosis gátlás ⇒ hosszú életű lymphomás sejtek

Morfológia

- Nagy, több cm-es nyics-k generalizáltan
- A tumorsejtek BCL-2 pozitívak, daganatos folliculusokat képeznek, melyeket nem övez köpenyzóna

Klinikum

- Nagy, fájdalomtalan nyirokcsomók generalizáltan
- A csv-re terjedés gyakori
- Átlagos túlélés 7-9 év; terminálisan nagy B-sejtes lymphomába alakulhat

KÖPENYSEJTES LYMPHOMA

- A betegek többsége 60 év körüli; férfi túlsúly
- Európában gyakori, az USA-ban ritka
- A ciklin D1 gén transzlokálódik az IgH génre ⇒ a daganatsejtek kontrollálatlan proliferációja

5. Haemopatológia II.

Morfológia

Makro

- Generalizált lymphadenomegalia, hepatosplenomegalia
- $\pm$ A tápcsatornában submucosus polypoid csomók (lymphomatoid polyposis)

FM

- A tumorsejtek a köpenyzóna lymphocytáira emlékeztetnek; CD5⁺ és ciklin-D-pozitívak

Klinikum

- Fáradékonyság, generalizált lymphadenomegalia, hepatosplenomegalia
- Gyakran terjed a csv-re, leukaemiás vérképet okoz a betegek negyedében
- Átlagos túlélés 3-5 év

MARGINALIS ZÓNA LYMPHOMA

- Felnőttekben; csúcs 60. év körül
- Gyakran extranodalis, pl. nyálkahártyában keletkezik (mucosa-associated lymphoid tumor; „MALToma”)
- Reaktív hyperplasia transzformálódik lymphomába; a daganatsejtek memória B-sejtekből származnak, a marginális zóna B-sejtheire hasonlítanak

Morfológia

- A daganatsejtek a reaktív folliculusok mentén, azok köpenyzónáját megkímélve terjednek; előszeretettel szűrnek be a hámszövetet (**lymphoepithelialis laesio**)

Klinikum

- Idült immunológiai vagy bakteriális gyulladás helyein, pl. Sjögren sy-s nyálmirigyben, Hashimoto thyreoiditisben, H. pylori gastritisben
- Lassú lefolyás, évekig lokalizált
- Nagy B-sejtes lymphomába alakul

B-SEJTES ACUT LYMPHOBLASTOS LEUKAEMIA (B-ALL)

- Az ALL-k 85%-a; főként a gyermekkorban jelentkezik, csúcs: 4 éves kor
- Prekurzor B-ly-k **csontvelői** burjánzása, morf.: lymphoblastok
- Kromoszóma eltérések: számbeliek (hyperdiploidia, polyploidia, transzlokáció); ill. struktúrálisak (a B-ly fejlődés és érés génjeinek funkcióvesztéses mutációi)

Morfológia és következmények

- A lymphoblastok **TdT-pozitívak** (terminalis deoxinukleotidiltransferáz); v.ö.: AML-ben a myeloblastok TdT-negatívak
- A lymphoblastok a csv-ben elfojtják a vérképzést $\Rightarrow$ anaemia (fáradékonyság), neutropenia (bakt. fertőzések), thrombopenia (ínyvérzés, orrvérzés, petechiák, ecchymosisok)
- Leukaemiás lymphocytosist okoznak, a vérkenetben lymphoblastok tömege
- Megtelepednek a másodlagos vérképző szervekben $\Rightarrow$ generalizált nycs-, lép- és májnagyobbodás
- Beszűrnek a subperiosteumot $\Rightarrow$ csontfájdalom
a lágyagyhártyát $\Rightarrow$ főfájás, hányás, idegbénulás
a heréket $\Rightarrow$ lymphomás herenagyobbodás

Klinikum

- Hirtelen, viharos kezdet
- Kezelés nélkül 2 hónap alatt halálos
- Agresszív kemoterápia: 75%-os gyógyulás

A kórlefolyást kedvezőtlenül befolyásolja

- 100000 feletti leukaemiás lymphocytosis (nagy tumortömegre utal)
- 2 év alatti, ill. 10 év feletti megjelenés
- Philadelphia kromoszóma + [t(9;22)] – a 190 kDa fúziós protein nem reagál imatinib kezelésre

DIFFÚZ NAGY B-SEJTES LYMPHOMA

- Az egyik leggyakoribb felnőttkori nHL, kialakulhat indolens lymphomából
- Átlagéletkor: 60 év
- A daganatsejtek a centrum germinativumból, vagy az azt elhagyó sejtből származnak; gyakori a BCL6 gén IgH génre történő transzlokációja $\Rightarrow$ a B-sejt differenciáció megreked, a DNS-javítás p53 ösvénye leáll $\Rightarrow$ differenciálatlan, proliferáló tumorsejtek

Morfológia

- Daganatos nagy B-sejtek diffúz proliferációja, a sejtmag 4-5x nagyobb mint egy érett ly-é

Klinikum

- Gyorsan növvő, nyomási tüneteket okozó tumor egy nycs régióban vagy extranodalisan (tápcsatorna, Waldeyer-gyűrű, agy, stb.)
- Csv-re későn terjed, járhat leukaemiás vérképpel
- Kezelés nélkül néhány hónapon belül halálos; agresszív th esetén 60-80%-os remisszió

BURKITT LYMPHOMA (BL)

- Gyermekekben és fiatal felnőttekben jelentkezik, gyakran extranodalis
- Centrum germinativum sejtből indul ki; a c-MYC gén az IgH génre transzlokálódik $\Rightarrow$ a sejtproliferáció génjei aktiválódnak $\Rightarrow$ **rendkívül gyors növekedés!!!!**
- Klinikai formái:
 - Afrikai (endémiás) BL; a daganatsejtek EBV genom-pozitívak
 - Sporadikus BL

Morfológia

- Kp nagy B-sejtek által okozott diffúz beszűrődés, gyakori a mitosis és az apoptosis
- Az apoptotikus tumorsejteket macrophagok phagocytálják $\Rightarrow$ a kép gyenge nagyításon a „csillagos égbolt”-ra emlékeztet

Klinikum

5. Haemopatológia II.

- Endémiás: főként a mandibulában és más arccsontban
- Sporadikus: többnyire az ileocecalis régiót és a peritoneumot magába vonó hasi tumor
- Igen agresszív; jól reagál a chemoth-ra

T-SEJTES NEM-HODGKIN LYMPHOMÁK

T-SEJTES ACUT LYMPHOBLASTOS LEUKAEMIA (T-ALL)

- Az ALL-k 15%-a, serdülőkorú fiúkban jelentkezik
- Prekurzor T-sejtekből indul ki
- A tumoros lymphoblastokban gyakori a T-sejt fejlődésért felelős NOTCH1 gén mutációja

Morfológia

- A thymus lymphomás nagyobbodása ± mellhártyára terjedés ⇒ pleurális folyadékgyülem (*pleuritis lymphomatosa*)
- A csv lymphoblastos beszűrődése ⇒ anaemia, neutropenia, thrombopenia
- Leukaemiás vérkép

Kórjóslat

- Agresszív; th-ra reagál

ÉRETT T-SEJTES LYMPHOMÁK

- Felnőttekben jelentkeznek
- Érett, post-thymicus T-sejtekből indulnak ki
- Agresszív nodális, máskor extranodális lymphomák, a kórjóslatuk rossz

GASTROINTESTINALIS LYMPHOMA

- A dg időpontjában nem mutatható ki lymphomás beszűrődés a lépben, a májban, a csontvelőben, a mediastinalis nycs-kban
- Gi lymphomára hajlamosít: *Helicobacter pylori*-gastritis, coeliakia, AIDS
- 3 típusa van:
 - marginális zóna lymphoma
 - diffus nagy B-sejtes lymphoma
 - coeliakiához társult T-sejtes lymphoma

HODGKIN LYMPHOMA (HL)

- Jobbára a fiatal felnőttek betegsége
- A lymphomák 30%-a HL
- Egyes altípusaiban az EBV fertőzés patogenetikai tényező

HL stádiumai

- I - HL 1 nycs régióban (leggyakrabban a nyakon)
- II - HL 2 vagy több nycs régióban, de csak a rekesz egyik oldalán
- III - HL a rekesz mindkét oldalán levő nycs régiókban ± a lépben
- IV - HL a nycs-kban és 2 vagy több extralymphaticus szervben: májban, csv-ben, tüdőben, stb.

Morfológia

- A daganatos sejtek B-sejt eredetűek; gyakori típusai a lacunaris sejtek, a Hodgkin sejtek és a Reed-Sternberg óriássejtek; mind CD30+-ak (a dg kulcsa)
- A tumorsejt kevés; nagyszámú gyulladásos sejtet vonzanak, ezekkel együtt képezik a lymphomás beszűrődést
- Gyakori szöveti típus a nodularis sclerosis, ill. a kevert sejtes HL

Nodularis sclerosis

- A leggyakoribb; fiatal felnőttekben I. vagy II. stádiumú nycs érintettség
- Típusos a mediastinalis nycs-k lymphomás beszűrődése
- A daganatos mezőket fibrotikus kötegek nodulusokra tagolják, a **lacunaris sejtek** a tumorsejtek
- Az EBV fertőzésnek nincs patogenetikai szerepe
- Jól reagál a kezelésre

Kevert sejtes HL

- Két csúcs: fiatal, ill. 55 évnél idősebb felnőttek
- III. vagy IV. stádiumú az esetek több mint fele
- A nycs-kban Reed-Sternberg óriássejtekből, Hodgkin sejtekből, kis ly-kból, eo gr-kból, plasmasejtekből és histiocytákból álló infiltrátum
- EBV +

Klinikai jellegzetességek

- Gyakran csak egy nycs régióban van jelen (nyaki, mediastinalis, paraaorticus)
- Régióról régióra folyamatosan terjed, a mesentericus nycs-k és a Waldeyer gyűrű ritkán érintettek; ritka az extranodalis érintettség
- I és II stádiumban **fájdalmatlan nagy nycs-k**; szisztémás tünetek Ø
- III és IV stádiumban, ill. kevert sejtűségű HL-ban szisztémás tünetek is: láz, éjszakai izzadás, fogyás

Kórjóslat

- Elsősorban a stádium (azaz a daganat-tömeg) szabja meg
- A betegek jelentős része gyógyítható
- *Ma még méregdrága: a CD30+/+ daganatsejteket mitózisgátló citosztatikummal kapcsolt CD30-ellenes antitesttel blokkolják*

MYELOMA MULTIPLEX

Általános jellegzetességek

- A csontokban kialakuló, a csontokat destruáló plasmasejtes daganat

5. Haemopatológia II.

- Csúcsa a 6. évtizedben; a férfiakban gyakoribb
- Eredete: a centrum germinativumot elhagyó B-sejt a csv-be kerülve tumoros plasmasejtté differenciálódik
- MGUS-ként kezdődik (monoclonal gammopathy of undetermined significance), majd klinikai tüneteket még nem okozó ún. parázsló myelomába alakul, végül létrejön a tünetes myeloma
- A daganatos plasmasejtklón ugyanazt a monoklonális Ig molekulát vagy annak egy részét szekretálja (szérumban el: a γ -régióban M-komponens)

Patogenezis

- Gyakori az IgH gén transzlokációja, partnergének: az FGFR3 receptor gén, a sejtciklust szabályozó ciklin D1, ill. a ciklin D3.
- A daganatsejtek környezete IL-6-ot termel (a daganatos plasmasejtek növekedési faktora)
- A tumorsejtek által termelt citokinek aktiválják az osteoclastokat és gátolják az osteoblastokat $\Rightarrow$ csontresorptio, a szérumban hypercalcaemia

Morfológia

Csontok

- A daganatos gócok a velőűrökben keletkeznek, erodálják a szivacsos állomány csontgerendáit, terjedve roncsolják a corticalis csontot; Rtg: éles határú osteolyticus gócok
- Makro: 0.5-3 cm-es, puha, myelomás gócok a gerincoszlopban, a bordákban, a koponya- és a medencecsontokban, a claviculában és a scapulában
- FM: a csontvelői sejtek helyén monoklonális plasmasejtek (azaz vagy κ - vagy λ -pozitívak; dg küszöbértéke $\geq 10\%$)

Vesék

- A tumoros pls-ek által termelt szabad könnyűlánc-molekulák kis molsúlyúak, a GBM-on átjutnak $\Rightarrow$ Bence Jones proteinuria
- Előfordul, hogy a BJP a tubulusokban kicsapódik és tubulointerstitialis nephritist, ún. cylinder nephropathiát hoz létre

Klinikum

- „CRAB” tünetek: hyperCalcemia, Renal failure, Anemia, Bone lesions
- A hypercalcaemia zavartságot, gyengeséget, aluszékonyságot, székrekedést, polyuriát okoz
- Cylinder nephropathia miatt heveny vagy idült veseelégtelenség (se-creatinin $>180 \mu\text{mol/L}$)
- A csv-t elfoglaló gócok anaemiát $\pm$ granulopeniát és thrombopeniát okoznak
- Csontfájdalmak és/vagy patológiás törések; képzővizsgálattal lyticus gócok

Kórjóslat

- Osteoclast aktivitás blokkolása + supportív terápia + kemoterápia + csv-i őssejt átültetés $\Rightarrow$ átlagos túlélés 5 év
- Halál: daganatos progresszió, fertőzés, vesebetegség miatt