

1. Vashiányos anaemia

1. Előfordulás: reprodukív korú nők kb. 10%-a érintett, világszerte az emberek 25%-a

- ez a leggyakoribb anaemia → összes 80%-a

2. Etiológia

- hiányos vasbevitel → csecsemők, kisgyermekek, vegetáriánusok
 - ajánlott napi vasbevitel: férfiaknak 12 mg, nőknek 15 mg, terhes nőknek 30 mg
- elégtelen vasszorbálás → gyomorresektio utáni állapot, krónikus gyulladással járó bélbetegségek
- fokozott szükséglet → növekedés, terhesség, szoptatás, sportolók
- vasvesztés (esetek 80%-a)
 - nőknél: menstruatio
 - tápcsatorna vérzések, egyéb vérvesztés, műtéti vagy traumás vérvesztés
 - H. pylori gastritis vagy gyomor lymphoma

3. Klinikum: ha a vashiány tünetei az anaemia megjelenése előtt mutatkoznak, sideropeniáról vagy latens vashiányról beszélünk

- Bőr- és nyálkahártyatünetek:
 - barázdált köröm, kanálköröm, törékeny köröm, hajhullás, száraz bőr, pruritus, a szájnyálkahártya krónikus, recidíváló aphthái
 - Plummer-Vinson sy.: nyelv, oropharynx és oesophagus atrophia, dysphagia
 - szájzug-rhagadok
- Nem specifikus pszichés vagy neurológiai zavarok: fejfájás, koncentráció csökkenése, ingerlékenység, pica
- Általános anamnesztikus tünetek: sápadt bőr és nyálkahártyák, gyengeség, esetleg lehet systolés zörej a szív felett (áramlási turbulencia), tachycardia

4. Laboratóriumi leletek

- A vashiány stádiumai:
 - Prelatens vashiány: a szérumban a ferritin és csontvelő vastartalom csökkent, de az MCV és MCH még normális, nincs anaemia, az oldódó transzferrin receptor (sTfR) emelkedett
 - Latens vashiány:
 - transzferrin-telítettség < 16%, emelkedett transzferrin
 - > 15% sideroblast a csontvelőben
 - szérumban a vas csökkent
 - > 10% hypochrom erythrocyta
 - Manifeszt vashiány (vashiányos anaemia)
 - a fenti tünetek + Hb, erythrocytaszám és HtK csökkent
 - régóta fennálló, vagy kifejezett vashiányban gyakori a reaktív thrombocytosis
- VVT-morfológia:
 - poikilocytosis: szabálytalan alakú erythrocyták
 - anisocytosis: különböző nagyságú erythrocyták
 - microcytás: MCV < 80 fl
 - hypochrom → MCH < 28 pg

5. Hypochrom anaemiák elkülönítő diagnosztikája

	Gyulladásos, fertőzőses, daganatos anaemia	Vashiányos anaemia	Myelodysplasiás sy.	β-thalassaemia
seVas	↓	↓	↑	n/↑
Transzferrin	↓	↑	↓	n/↓
seFerritin	↑	↓	↑	n/↑
sTfR	n	↑	↓	↑
Csontvelő	vas a macrophagokban	raktárvas hiányzik	raktárvas ↑, gyűrű sideroblastok	bőséges raktárvas
Különlegesség	alapbetegség!, CRP ↑	vashiány tünetei	haematopoesis zavara	céltáblasejtek, haemolysis

6. Diagnózis

- Vashiányos anaemia:
 - anamnézis/klinikai kép értékelése
 - laborvizsgálatok: Hb, vvt, alaktani lelet, transzferrin, ferritin, sTfR, transzferrin telítődés, seVas
- Az ok felderítése
 - leggyakoribb a vérzés → az esetleges vérzésforrást mindig ki kell zárni
 - széklet-vér kimutatás, gyomor-bél diagnosztika
 - urogenitalis vérzés kizárása
 - egyéb, pl. így-, orrvérzés, nagy haematomák
 - esetleges vasszívódási zavar kimutatása → seVas mérése 100 mg vas bevétele előtt és után → normális, ha a seVas a kiindulási érték kétszeresére emelkedik

7. Kezelés

- Oki
- Tüneti: vaspótlás → indikáció: valódi, exogén vashiány, ált. per os pótlás
 - parenteralis vasterápia indokolt:
 - gyulladásos gyomor-bél betegség
 - malabszorpció szindróma
 - orális kezelés súlyos mellékhatásai
 - renalis anaemia esetén EPO-kezelés alatt
 - Per os kezelés: GIT mellékhatások (célszerű étkezés közben bevenni)
 - 3-6 hónap, hogy a raktárak telítődjenek
 - csak a Fe(II) szívódik fel a bélből, orálisan csak ezt adjuk
 - 1 hetes sikeres kezelés már látszik a laborban, emelkedik a reticulocytá, Hb
 - Parenteralis kezelés: fejfájás, émelygés, hányás, fémés íz, szívfájdalom, akár anaphylaxiás shock, thrombophlebitis és túlادagolás veszélye
 - csak 3 vegyértékű vas adható, beadáskor nem szabad más szerrel keverni
 - először kis tesztdózissal meg kell vizsgálni, tűri-e a beteg

2. Megaloblastos anaemia

1. Definíció: B₁₂-vitamin, ill. folsavhiány → DNS-szintéziszavar a myelopoiesisben, a sejtmag érési zavarával, valamint megaloblastok megjelenése

- a vezető tünet a megaloblastos anaemia, B₁₂-hiányban emellett neurológiai + GIT tünetek

2. Epidemiológia: 9/100.000/év, idősebb életkorban gyakoribb

3. Patofiziológia

- a kobalamint 3 reakciótípust katalizál: (1) intramolekuláris átrendeződések, (2) metilációk, (3) ribonukleotidok redukciója
- a folsav tetra-, ill. dihidrofoláttá redukálódik → koenzim a metilcsoport átvitelében

B₁₂-vitamin anyagcsere:

- a **gyomorban** a gyomorsav szabadítja fel a táplálék fehérjéiből → a gyomor nyh sejtjei által képzett intrinsic faktorhoz (IF) kötődik
- az IF-B₁₂ komplexet az **ileum** enterocytái veszik fel, bennük a komplex felbomlik
- a vitamint a transzkobalamint (TC) veszi át → ez a komplex jut a portális ereken a vérkeringésbe → a minden sejten jelenlévő TC-R segítségével kerül a sejtekbe
- a sejtekben szabaddá válik, majd a megfelelő enzimeket katalitikusan aktiválja
- normál kk. 2 mg B₁₂ tárolódik a májban, ill. további 2 mg a májon kívül → ha a bevitel megszakad, a raktár 3 évre elegendő
- a napi szükséglet 5 ug
- normál seB₁₂: 150-800 pmol/L

Folsavanyagcsere:

- a folsavat a táplálék poliglutamát formában tartalmazza, amely a vékonybélben monoglutamáttá dekonjugálódik
- a **jejunumból** szívódik fel
- a májban tárolt folsav (5 mg) kb. 3 hónapra elegendő
- napi szükséglet: 400 ug
- seFolsav: 7-36 nmol/L

4. Megaloblastos anaemiák felosztása

B₁₂-vitamin hiány:

- elégtelen bevitel szigorú vegetáriánus étrend esetén
- IF-hiány
 - gyomorresektio utáni állapot
 - „anaemia perniciosa”: autoantitestek a parietális gyomor-sejtek és az IF ellen, A-típusú atrophias autoimmun gastritissel és acholrydiával jár
- malabsorptios betegségek
- fokozott felhasználás, pl. bélférgességben
- gyógyszerek → pl. tartós metformin kezelés

Folsavhiány

- alultápláltság
- fokozott igény → haemolysis, terhesség
- malabsorptioval járó belgyógyászati betegségek
- gyógyszerek okozta dekonjugációs zavar, pl. phenytoin
- folsav antagonistá gyógyszerrel végzett kezelés → methotrexat, trimetoprim

5. Klinikum: B₁₂-hiányos triász: haematológiai + neurológiai + GIT zavarok

- Haematológiai szindróma:
 - anaemia általános tünetei
 - kifejezett hiányban lehet cafe au lait bőrszín → sápadtság + mérsékelt icterus
- GIT szindróma:
 - autoimmun gastritis anaemia perniciosában
 - trophicus nykh-eltváltozások, atrophias glossitis, nyelv-égés
- Neuro-pszichiátriai szindróma:
 - funicularis myelosis → bizonytalan járás (spinalis ataxia), paresisek, piramispálya-tünetek
 - polyneuropathia → kezek és lábak fájdalmas paraesthesiája, alsó végtagi areflexia, a legérzékenyebb korai tünet a mélyérzés és a vibráció zavara
 - felléphet pszichózis

Folsavhiány: megaloblastos anaemia, funicularis myelosis nélkül + terhességben megnő a velőcsőzáródási zavarok kockázata

6. Labor

- Perifériás kenet: MCV > 98fl, hyperchrom erythrocyták, normál MCH
 - gyakori a leukopenia és thrombopenia
 - hypersegmentált granulocyták
 - a reticulocytaszám a B₁₂ terápia előtt normális, azután megemelkedik
- Csontvelő: ineffektív erythro-, granulo- és thrombopoiesis
 - erythroid hyperplasia → granulopoeticus és erythroetikus sejtek normális 3:1 aránya 1:1-re változik
 - széles cytoplasmájú, nagy magvú megaloblastok („szalámi mag”)
- seVas emelkedett, LDH emelkedett, indirekt hyperbilirubinaemia
- B₁₂, ill. folsav kimutathatóan alacsony szintje a plazmában
- B₁₂-felszívódás zavarának kimutatása (Schilling-teszt – jelölt vitaminnal)

7. Differenciáldiagnózis: myelodysplasiás szindróma, egyéb csontvelő-betegségek, gyógyszer vagy toxin okozta károsodás

8. Diagnózis

- anamnézis, klinikai kép
- labor: teljes vérkép, B₁₂, TC, folsav meghatározása
- csontvelővizsgálat

Anaemia perniciosa diagnózisa

- patológiás Schilling-teszt → a B₁₂-felszívódás IF nélkül csökkent, de annak adására normalizálódik
- autoantitestek kimutatása: > 90%-ban a parietalis sejtek ellen, > 70%-ban IF ellen
- gyomordiagnosztika: gastroscopia/biopszia

Folsavhiány kimutatása

- a vér folsavszintje csökkent
- normális Schilling-teszt

9. Kezelés

B₁₂-vitamin hiány:

- Oki kezelés
- B₁₂-vitamin pótlás → hydroxkobalamin a jobb, mert lassabban ürül

- parent alkalmazás, mert per os csak 1% szívódik fel
- hatása már a 2. napon megmutatkozik → a csontvelőből eltűnnek a megaloblastok, nagy számban normoblastok jelennek meg
- a vérben krízisszerűen emelkedik a retikulocytaszám a 4-5. napon, a 10-12. napon tetőzik, az erythrocytaszám ezután indul növekedésnek
- K- és vaspótlásra is szükség lehet
- Krónikus atrophias gastritisben: kontroll gastroscopiák

Folsavhiány

- Oki kezelés
- Folsavpótlás

10. Prognózis: a B₁₂-hiány neurológiai tünetei kezdetben reverzibilisek, de az axonális degeneráció bekövetkezte után már nem

3. Haemolyticus anaemia

1. Definíció

- vvt-k intra-, vagy extravasalis feloldódása a szervezeten belül
- az erythrocyták élettartama a normális 120-nál rövidebb

2. Etiológia, felosztás

Corpuscularis haemolyticus anaemiák

1. Erythrocyták veleszületett membrándefektusa, pl. spherocytosis, elliptocytosis
2. Erythrocyták veleszületett enzimdefektusa, pl. piruvát-kináz hiány, G6PDH-hiány
3. Hb-szintézis veleszületett zavara, pl. thalassaemiák
4. Szerzett membrándefektus, pl. PNH

Extracorpularis haemolyticus anaemiák

1. Isoimmun haemolyticus anaemiák → iso- (allo) antitestek következtében
 - a. újszülöttek Rh-inkompatibilitása
 - b. antitestek által közvetített transzfúziós reakciók
2. Autoimmun haemolyticus anaemiák (AIHA)
 - a. meleg antitestes
 - b. gyógyszer okozta
 - i. penicillin vagy haptén típusú (IgG antitest)
 - ii. chinidin vagy neoantigén típusú (IgM, komplement)
 - iii. autoantitestes (IgG, gyógyszer gerjeszti)
 - c. hideg antitest
3. Haemolysis fertőző betegségben, pl. malária
4. Haemolyticus anaemiák fizikai/kémiai ártalmak következtében
 - a. mechanikus, pl. műbillentyű
 - b. TTP
 - c. gyógyszer indukálta
 - d. metasztatizáló rákbetegség

3. Patofiziológia

- az előregedett erythrocyták 120 nap után hagyják el a keringést, ennek 85%-a extravasalisán, a RES-sejtekben történik, főként a lépben, esetleg májban, csontvelőben
- a RES kapacitásának kimerülésével, ill. gyors haemolysis esetén intravasalis haemolysis, ilyenkor a Hb a haptoglobinhoz kötődik
- ha erős az intravasalis haemolysis → kimeríti a haptoglobin kötőkapacitását → szabad Hb jut a plazmába → haematin származékokká alakul, ameleket a haemopexin szállít az RHS-be
- az intravasalis haemolysis legérzékenyebb mutatója a haptoglobin csökkenése
- a haemopexin meghatározásával az intravasalis haemolysis mértékét is megbecsülhetjük → csak akkor kezd csökkenni, ha erősebb haemolysis miatt a haptoglobin már mérhetetlenül alacsonyra csökken
- Hb-uria: csak akkor mutatkozik, ha masszív haemolysisben a tubularis reabszorpciós kapacitás már kimerült
- minden krónikus haemolysis stimulálja az erythropoesist → a csontvelőben felszaporodnak a normálisan megérett erythroblastok, a perifériás vérben reticulocytosis

4. Labor

- A haemolysis általános jelei:
 - LDH és seVas emelkedés, indirekt hyperbilirubinaemia és urobilinogenuria
 - reticulocytosis
 - erythrocyta-élettartam csökken
 - Hb, vvt-szám és Htk csökken
- Intravascularis haemolysisben: a szérum a szabad Hb miatt vöröses, a haptoglobin csökkent, a Hb-, vagy haemosiderinuria miatt barnás vizelet
- Extravascularis: a szérum színe normális, nincs szabad Hb, sem Hb-, vagy haemosiderinuria

5. Erythrocyta-morfológia

- Spherocyta: membrándefektus miatt gömb alakú, csökkent átmérőjű, csökkent ozmotikus rezisztenciával → mikroszkóppal kis, vastag korongok, centrális halványság nélkül
- Céltáblasejtek: hypochrom erythrocyták, centrális megvastagodással, pl. thalassaemia
- Sarlósejtek: kóros Hb, az erythrocyták hypoxiás közegben sarlóalakot öltenek
- Fragmentocyták: mechanikus károsodás, pl. műbillentyű
- Heinz-zárványok: kicsapódott Hb az erythrocytáknak, pl. G6PDH-hiány
- Paraziták az erythrocytáknak, pl. malária

6. Kórlefolyás

- Krónikus haemolysis
 - kompenzált haemolysis: erythropoiesis fokozódása kompenzálja → haemolysis jelei, de anaemia nélkül
 - haemolyticus anaemia: haemolysis jelei + anaemia
 - tünetek: anaemia általános tünetei, esetleg icterus, splenomegalia, pigment epekövek
- Haemolyticus krízis: sürgősségi helyzet
 - spontán (transzfúziós szövődmény), vagy krónikus haemolysis fellángolása
 - tünetek: láz, hidegrázás, collapsus, icterus, hyperbilirubinaemia, fej-, has- és hátfájás, Hb-uria sörbarna vizelettel

7. Differenciáldiagnózis

- emelkedett seVassal járó anaemiák
 - haemolyticus anaemiák
 - megaloblastos anaemiák
 - myelodysplasiás sy.
 - aplasticus anaemiák
- LDH/SGOT arány → > 12 haemolysisre, <12 máj, ill. epeúti betegségre utal

részletesen: Herold, 29-45

4. Aplasticus anaemia

1. Definíció: a csontvelő „felmondja a szolgálatot”, a vérképző rendszer aplasiás/hypoplasiás, pancytopenia kíséretében, a CSV sejt tartalma < 30%

- Nem súlyos: < 1500/ul granulocytá, < 50.000/ul thrombocytá, < 60.000/ul reticulocytá
- Súlyos: < 500/ul granulocytá, < 20.000/ul thrombocytá, < 20.000 reticulocytá
- Igen súlyos: < 200 ul granulocytá, < 20.000/ul thrombocytá, < 20.000 reticulocytá

2. Előfordulás: ritka, 0,2/100.000/év, leggyakrabban hormonális változások idején

3. Etiológia

Veleszületett aplasticus anaemiák: ritka, pl. Fanconi anaemia, Blackfan-Diamond sy.

Szerzett aplasticus anaemiák: ilyen a legtöbb eset

- Idiopathiás AA (70%), oka ismeretlen
- Secunder AA
 - Gyógyszerek (10%): cloramphenicol, NSAID-ok, colchicin, penicillamin stb.
 - Toxikus anyagok: benzol
 - Ionizáló sugarak
 - Vírusfertőzések, pl. hepatitis, EBV, CMV, HIV

4. Patogenezis: genetikus diszpozíció esetén valamely külső noxa autoimmun reakciót vált ki

5. Klinikum: az egyes vérelemek hiánya szabja meg

- Anaemia: sápadtság, dyspnoe, fáradékonyság
- Granulocytopenia: fertőzések, láz, necrosisok, mycosisok
- Thrombocytopenia: petechiák, íny- és orrvérzések, egyéb vérzések

6. DiffDG

- Pancytopenia normo-, vagy hypercelluláris CSV-vel
 - MDS (CSV-biopszia)
 - hypersplenia (fizikális vizsgálat, UH)
 - megaloblastos anaemia
- PNH
- SLE (ana)
- Leukaemia, malignus lymphoma, carcinoma szűri be a csontvelőt
- Osteomyelonecrosis
- Kemo-, vagy sugárTH utáni aplasia

7. Diagnózis

- vérkép, CSV-biopszia és citológia, anamnézis

8. Terápia

- Szupportív TH:
 - vvt- és thrombocytapótlás
 - fertőzéssel szembeni profilaxis súlyos neutropenia esetén → steril szoba, szájjápolás, AB, antimycoticum, esetleg GM-CSF
- Súlyos aplasticus anaemia oki kezelése
 - Allogén haemopoeticus őssejt transzplantáció, ld. 22-es tétel

9. Prognózis: felnőtteknél TH nélkül a letalitás 70%

- a legfontosabb prognosztikai paraméter a granulocytaszám a DG időpontjában

5. Granulocytopenia – agranulocytosis

Granulocytopenia

1. Definíció: neutrophil granulocyták számának csökkenése

2. Etiológia

- Granulocytopenia a csontvelőképződés zavara következtében
 - Csontvelő-károsodás
 - kémiai anyagok, pl. benzol
 - gyógyszerek
 - dózisfüggően toxikus, pl. citosztatikumok
 - dózistól függetlenül toxikus: pl. phenylbutazon, chloramfenikol
 - sugárzás
 - őssejtek elleni autoantitestek
 - CSV-infiltráció: leukaemiák, carcinomák, malignus lymphomák
 - Osteomyelonecrosis
- Granulocytopenia a fokozott pusztulás miatt
 - Immun-neutropeniák
 - autoantitestek
 - idiopathiás
 - secunder
 - akut, fertőzések után (pl. mononucleosis)
 - krónikus, pl. HIV
 - malignus lymphomák
 - SLE, Sjögren
 - gyógyszer indukált
 - granulocyták elleni (iso) antitestek
 - CSV-tx után
 - újszülött immun-neutropeniája
 - Nem immunogén
 - felhasználás: bakteriális fertőzések
 - megoszlási zavar: hypersplenia
 - vírus
- Kombinált képződési és sejtforalmi zavarok

3. Klinikum: 1000/ul fölött többnyire tünetmentes, 500-1000/ul között fokozatosan emelkedik a fertőzések kockázata, 500/ul alatti értéknél rendszeres infekciók, főként bakteriálisak → gyulladós jelek alig észlelhetők!!!

4. DG: anamnézis, klinikai kép, granulocytá számlálás, csontvelő-biopszia, hisztológia

5. Kezelés

- Oki TH
- Tüneti:
 - fertőzés elleni védelem, széles spektrumú AB a haemokultúra után
 - képzési zavarban GM-CSF
 - autoimmun: szteroid, IVIG, immunszuppresszió

Agranulocytosis

1. Definíció: < 500/ul granulocytaszám, gyógyszer-által kiváltott immun-granulocytopenia

2. Etiológia: számos gyógyszer kiválthatja, a legfontosabbak:

- **metamizol** (analgetikum)
- NSAID és thrombocyta-aggregáció gátló **ticlopidin**
- thyreostaticumok: **carbimazol, thiamazol**
- szulfonamidok, pl. **sulfasalazin, cotrimoxazol**
- **clozapin** (neuroleptikum)
- **rituximab** → CD20 antitest, akut és késleltetett granulocytopeniát is okozhat

3. Patogenezis: gyógyszer (hapténként) + plazmaprotein teljes antigénné állak össze, ismételt bevitelkor antitest-képződést váltanak ki

- a teljes komplex a granulocyták felszínére kötődik és komplement mediált leukocytolysishez vezet

4. Klinikum: akut fellépéskor hidegrázás + angina tonsillaris + stomatitis aphthosa, esetleg sepsis

- a granulocytaszám akár 0-ra is csökkenhet, de a kiváltó gyógyszer elhagyása után 1 héttel helyreáll

5. CSV: granulocyták érésgátlása, a promyelocyták dominanciájával, normális erythro- és thrombopoesis mellett

6. TH: minden addigi gyógyszer elhagyása, csíraszegény kórterem, láz esetén széles spektrumú AB, esetleg G-CSF

6. Felnőttkori akut leukaemiák

1. Definíció: haemopoetikus sejtek malignus klonális neoplasiája, éretlen blastok kiáramlásával a vérbe

2. Előfordulás: ALL 1,5/100.000/év, AML 2,5/100.000/év, gyermekkorban az akut leukaemia 80%-a ALL, felnőttkorban 80% AML

3. Etiológia

- Vírusok: HTLV-1 és -2: az ALL különleges, endémiás formáját okozzák
- Csontvelő-sérülés
 - benzol, mustárgáz, citosztatikumok, peszticidek
 - ionizáló sugárzás
- Genetikai tényezők, pl. Down, Klinefelter → AML gyakoribb
- A haemopoiesis bizonyos betegségeiből AML alakulhat ki → MDS, AA, PNH stb.

4. Patogenezis

- noxa → genetikus károsodás → haemopoetikus őssejtek neoplasiás átalakulása + a malignus klón expanziója a normális haemopoiesis rovására
- a klinikai tünetek a progrediáló csontvelő-elégtelenségből következnek

5. Patológia

- a vérben és a CSV-ben kevésbé differenciált, ill. differenciálatlan blastok jelennek meg, nagy, atípusos nucleolusokkal, keskeny basophil cytoplasmaszegéllyel
- AML-ben akár 25%-ban Auer-pálcák

6. Szervi manifesztációk: CSV, lép, máj, nycs, előrehaladott esetben számos szerv leukaemiás infiltrációja, pl. vese, tüdő, agy

7. Az AML FAB, ill. WHO osztályozása

FAB

- M0 – minimálisan differenciált AML
- M1 – AML kiérés nélkül
- M2 – AML kiéréssel
- M3 – akut promyelocytás leukaemia
- M4 – akut myelomonocytás leukaemia
- M5 – akut monocytás leukaemia
- M6 – akut erythroleukaemia
- M7 – akut megakaryocytás leukaemia

WHO

- I. AML meghatározott citogenetikai eltéréssel
- II. AML myelodysplasiás szindrómával
- III. AML, terápiával kapcsolatos
- IV. AML egyéb formái (FAB-altípusok és egyéb, ritka formák)

Prognosztikai csoportok

- Kedvező prognosztikájú, alacsony rizikójú csoport: t(15;17), t(8;21), inv(16)
- Közepes prognosztikájú csoport: normális karyotípus, 8-as trisomia
- Kedvezőtlen prognosztikájú, nagy rizikójú csoport: komplex eltérések, 7-es monosomia, 3-as kromoszóma-anomalia

8. ALL csoportosítás

- L1: gyermekkori típus, főleg kis blastok
- L2: felnőttkori típus, heterogén sejtpopuláció
- L3: Burkitt-típus, főleg blastok

ALL citokémia: PAS+, peroxidáz és észteráz negatív

ALL immuntipizálás és cito/molekuláris genetika

- Éretlen B-ALL (72%)
 - pro-B-ALL → t(4;11)
 - common ALL → t(9;22)
 - pre-B-ALL → t(9;22), t(1;19)
- Érett B-ALL (4%) → t(8;14)
- T-sejtvonal ALL (24%) → t(10;14)
 - korai pro- és pre-T-ALL
 - átmeneti T-ALL
 - érett T-ALL

9. Kockázati csoportok

- Kedvezőtlen prognózis ALL-ben:
 - > 30.000/ul leukocytosis
 - életkor > 50 év
 - citogenetika: t(9;22), t(4;11)
 - altípus: pro-B-ALL
 - remisszióig eltelt idő > 4 hét
- Kedvezőtlen prognózis AML-ben
 - > 100.000/ul leukocytosis
 - életkor > 60 év
 - terápiás kúrák száma a remisszióig > 1

10. Klinikum

- Általános tünetek, rövid anamnézissel: levertség, láz, éjszakai izzadás
- A normális haemopoiesis visszaszorulása következtében kialakult tünetek
 - fertőzészajlam, bőr-nykh gyulladások, gombafertőzések → granulocytopenia
 - anaemiás panaszok
 - vérzések, DIC → thrombocytopenia
- Egyéb tünetek: nycs-duzzanat, splenomegalia, ritkán hepatomegalia, hypertrophiás gingivitis, bőr- és szervi infiltrációk, csontfájdalmak

11. Labor

- Vértkép, csontvelő-citológia és hisztológia
 - a leukocytaszám önmagában nem döntő → lehet normális, emelkedett vagy csökkent
 - bizonyító: éretlen sejtes elemek a vérben és a CSV-ben, ALL > 25%, AML > 20%
 - gyakori anaemia, thrombocytopenia, granulocytopenia
- gyorsult süllyedés, emelkedett húgysav és LDH

12. DiffDG: mononucleosis infectiosa, aplasticus anaemia, MDS

13. DG: klinikum, vértkép, csontvelő vizsgálat

14. Terápia

Tüneti kezelés, szupportív: gondos higiénia, csiraszegény kórterem, fertőzések megelőzése, sz.e. vvt- és thrombocytapótlás, széles spektrumú AB

Kemoterápia: cél a komplett remisszió, a vérkép és a csontvelőlet normalizálása

- 1. remisszió indukció → malignus sejtek számát legalább 3 nagyságrenddel csökkenteni
- 2. konszolidáló terápia
- 3. reindukciós terápia
- 4. fenntartó kemoterápia

ALL felnőtteknél és 15 év feletti serdülőknél: komplex kezelési protokoll, minden beteg egységes előfázis terápiát (1-5 nap), indukciós terápiát (6-20 és 26-46 nap), KIR besugárzást és konszolidáló terápiát kap, amelyet a kockázathoz illesztett fenntartó TH követ

AML felnőtteknél: kockázathoz igazított TH protokoll, pl.

- Indukció: 7+3 séma: 1-7 napon Ara-C (cytarabin), 3-5 napon daunorubicin
- Konszolidálás: alacsony rizikó esetén 3-4 ciklus Ara-C
- a komplett remissziós ráta 60-80%, az 5 éves recidívamentesség 30-40%, ami függ a leukaemia típusától, az életkortól, a kockázattól és a TH sémától

Haemopoeticus őssejtek allogén transzplantációja (SZT): perif. vérből, CSV, vagy köldökzsinórvérből

- Indikáció: AML 50 éves kor alatt, remisszióban lévő és fertőzésmentes betegen
- Feltétel: legyen hisztokompatibilis donor
- Elv: először kondicionálás → intenzív kemoTH + egésztest-besugárzás → cél a leukaemia kioltása és immunszuppresszió → ezután a donorsejtek iv. infúziója → a haemopoeticus őssejtek a beteg csontvelőürében megtelepszenek
- Leggyakoribb szövődmények:
 - Kondicionálás toxikus mellékhatásai:
 - korai: hányinger, hányás, hajhullás, mucositis, hasmenés, cardiomyopathia
 - késői: gonad-elégtelenség, gyermekekben növekedési zavar
 - Infekciók
 - Graft vs. host
- ld. 22. tétel

7. Myelodysplasiás szindróma

1. Definíció: heterogén, szerzett, klonális őssejt-megbetegedés a haemopoiesis kvantitatív és kvalitatív megváltozásával, perifériás cytopeniával, a csontvelő sejtekben gazdag dysplasiájával és gyakran magas blastaránnyal

2. Előfordulás: 4-5/100.000/év, átlagos megbetegedési életkor 70 év

3. Etiológia

- > 90%-ban primer MDS, ismeretlen ok
- a maradék secunder MDS, > 80%-ban kromoszóma-aberrációk következtében
- Oka lehet:
 - előzetes citosztatikus TH → alkiláló szerek, topoizomeráz II-gátlók
 - sugárzás, kombinált radiokemo-TH
 - benzol, peszticidek, hajfesték, dohányzás, oldószerek

4. Klinikum

- az esetek 20%-ában véletlen lelet, 80%-ban cytopenia tünetei
- splenomegalia, hepatomegalia, lymphomák

5. Labor

- mono-, bi-, vagy pancytopenia, hyper-, vagy normochrom anaemia
- reticulocytopenia, 10%-ban leukocytosis
- dyshaematopoiesis a perifériás vérben: makrocytosis, poikilocytosis, polychromasia, basophil pettyezettség, anisocytosis, hypersegmentált granulocyták stb.

6. WHO-osztályozás

Típusok	Vérkép	Csontvelőlelet
Refrakter cytopenia, egy sejtvonal dysplasiával	< 1% blast	<5% blast, <15% ringed sideroblast
Refrakter anaemia ringed sideroblastokkal	< 1% blast	<5% blast, >15% ringed sideroblast
Refrakter cytopenia, több sejtvonal dysplasia	<1% blast, <1000/ul monocyta	<5% blast, >10% a többi sejtsorban
Izolált del(5q)	kevés blast, anaemia további cytopeniával vagy anélkül	<5% blast, nincs Auer-pálca, del(5q)
Refrakter anaemia blast szaporulattal I. (RAEB I.)	cytopeniák, <5% blast, <1000/ul monocyta	egy-több sejtvonalú dysplasia, 5-9% blast
RAEB (II)	cytopeniák, <19% blast, <1000/ul monocyta	egy-több sejtvonalú dysplasia, 10-19% blast
nem osztályozható MDS	<1% blast, cytopeniák	<5% blast, dysplasiák egy myeloid sejtsorban
Krónikus myelomonocytás leukaemia (CMML I)	< 5% blast, > 1000/ul monocyta	<10% blast, 1-2 sejtsor dysplasia, nincs bcr-abl
CMML II	< 20% blast, >1000/ul monocyta	<20% blast, 1-2 sejtsor dysplasia, nincs bcr-abl
Refrakter anaemia ringed sideroblastokkal és thrombocytosisal	<1% blast, > 450.000/ul thrombocyta	<5% blast, 1-3 sejtsor dysplasia, gyakran JAK2 mutáció, >15% ringed sideroblast

7. Differenciáldg: AA, toxikus csontvelő károsodás, PNH, immunthrombocytopenia, megaloblastos anaemia, hypersplenía, akut leukaemiák, myeloproliferatív betegségek

8. Diagnózis

- anamnézis, klinikum, differenciáldiagnosztikai kórképek kizárása
- vérkép, ferritin, LDH, B12, folsav, EPO
- csontvelő punctio, citológia és biopszia, kromoszóma-analízis

9. Terápia

- Alacsony rizikójú MDS kezelése
 - szupportív TH
 - leukocytamentesített vvt-koncentrátum transzfúzió
 - secunder siderosis: vas-kelátorok adása → deferoxamin, deferasirox, kontrollparaméter a szérum ferritin
 - vérzés: thrombocytapótlás
 - láz: széles spektrumú AB
 - szteroidot NE ADJUNK
 - pneumococcus elleni védőoltás
 - vérképzés növekedési faktorainak alkalmazása
 - immunszuppresszív TH, pl. cyclosporin-A
 - immunmoduláns TH: lenalinomid
- Nagy rizikójú MDS kezelése
 - Azacytidin: metil-transzferáz gátló, megakadályozza a gének „kikapcsolását”
 - Indikáció: őssejt transzplantáció kontraindikált, intermedier, ill. magas kockázat
 - Intenzív poli-kemoterápia
 - Indikáció: nagy kockázatú, 70 évnél fiatalabb betegek, jó általános állapotban, kísérő betegség nélkül
 - AML indukciós protokoll szerinti kezelés
 - Allogén csontvelő/őssejt transzplantáció: az egyetlen kuratív lehetőség, de csak 55 évnél fiatalabb, nagy rizikójú betegek számára lehetőség

10. Prognózis: kedvezőtlen, ha >5% blast, nagyfokú cytopenia, idős beteg

8. Krónikus myeloid leukaemia

1. Definíció: a csontvelői pluripotens őssejtek malignus átalakulása → kb. 6 év telik el, mire a bcr-abl transzlokációtól a monoclonalis őssejt-átalakuláson keresztül eljutunk a diagnózisig

- Klasszikus CML: 85%, Ph+, bcr-abl+
- Klinikailag mint Ph+: 10%, Ph-, bcr-abl+
- Atipikus CM: 5%, Ph-, bcr-abl-
- Előfordulás: 1/100.000/év, életkori csúcs 50-60 év

2. Etiológia

- Ionizáló sugárzás
- Ismeretlen tényezők (többnyire)

3. Patogenezis (ld. 103. old., ábra)

- a klasszikus CML-ben reciprok transzlokáció, t(9;22) → a megrövidült 22-es kromoszóma a Philadelphia kromoszóma átrendeződik: bcr-abl transzlokáció (a 9-es kromoszóma abl protoonkogénje transzlokálódik a 22-es kromoszóma bcr-régiójába)
- a fúziós bcr-abl gén egy tirozin kináz aktivitású fúziós fehérjét kódol, proliferációt elősegítő és apoptosist gátló hatással
- az évek során a Ph-pozitív sejtklón túlsúlyra jut, visszaszorítja a normál haemopoésist

4. Klinikum: a betegség 3 fázisa

- 1. Krónikus stabil fázis: lappangó kezdet, sokszor évekig stabil (4-6 év), vezető tünetek a leukocytosis és a splenomegalia, de a korai fázisban tünetmentes, gyakran véletlen lelet
 - általános tünetek: esetleg fáradtság, teljesítménycsökkenés, éjszakai izzadás
- 2. Akcelerált fázis: átmenet a krónikus és a blastos krízis között, kb. 1 évig tart
 - 10-30% blast a vérben, ill. a csontvelőben, >20% basophilia a vérben
 - fokozódó leukocytosis, anaemia, thrombocytopenia, splenomegalia, láz
- 3. Blastos krízis: 2/3-ban myeloid blastos krízis → >30% myeloblast és promyelocyt a vérben, ill. a csontvelőben; 1/3-ban lymphoid blastos krízis
 - a lefolyás az akut leukaemiához hasonló, kezelés nélkül letális

5. Szövődmények: a kezdeti thrombocytosis során esetleg thrombosisok, thrombocytopeniában vérzések, terminálisan myelofibrosis

6. Labor

- Esetleg húgysav és LDH emelkedés
- Haematológiai diagnosztika:
 - Perifériás vér:
 - leukocytosis, neutrophil granulocyt a ↑ → a leukaemiák között a CML okozza a legnagyobb leukocytaszámot, akár >500.000/ul
 - balra tolt vérkép, granulopoetikus előalakok, myeloblastok, basophilia
 - anaemia
 - kezdetben thrombocytosis
 - később myelofibrosis
 - Csontvelő: myelopoésis és gyakran megakaryopoésis hyperplasia, de a középső fejlődési alakok szaporodnak el a legjobban, amikből amúgy is a legtöbb van, így diagnosztikus jelentősége csekély

7. DifferenciálDG:

- Osteomyelonecrosis
- Leukaemiás reakciók
- Krónikus myelomonocytás leukaemia

8. Diagnózis

- klinikum, vérkép, csontvelő-citológia és –hisztológia
- citogenetikai/molekuláris biológia → Philadelphia-kromoszóma, bcr-abl fúziós gén kimutatása, fúziós protein kimutatása
- minimal residual disease kimutatása haematológiai remisszióban lévő betegekben
- citokémia: ALP aktivitás erősen csökkent (a többi myeloproliferatív betegségben emelkedett!)

9. Terápia

- Első vonalbeli TH: bcr-abl pozitív esetén **imatinib** → tirozin-kináz gátló
 - 95%-ban komplett haematológiai remisszió, 75%-ban komplett citogenetikai remisszió, 25%-ban komplett molekuláris remisszió (bcr-abl nem mutatható ki)
 - progressziómentes túlélés 6 év múlva > 90%
 - mellékhatások: a terápia kezdetén átmeneti cytopenia, anaemia, GIT mellékhatások, transzamináz emelkedés, ritkán dermatitis, reproduktív korban fogamzásgátlás!
 - a rezisztencia megakadályozásának legfőbb módja az aluladagolás kerülése és a megszakítás nélküli szedés
- Rezisztencia esetén új tirozinkináz-gátlók (**dasatinib, nilotinib** stb.)
- Allogén csontvelő átültetés, vagy perifériás őssejt-tx myeloablatív vagy nem myeloablatív kondicionálás után → ez az egyetlen definitív kezelési lehetőség, a késői tx pedig magas letalitással jár, így fontos időben felállítani az indikációt, amikor észleljük, hogy a tirozinkináz-gátlók már nem hatékonyak
 - feltétel: 55 év alatti életkor, HLA-kompatibilitás
- Szupportív kezelés: sejtszámcsökkentéskor a hyperuricaemia megelőzése (allopurinol), vizelet alkalizálása, bő folyadékbevitel

10. Prognózis: Imatinib-TH alatt a betegek 90%-a 5 év után életben van

9. Polycythaemia vera

1. Definíció: leggyakrabban szerzett, JAK2-gén mutációja révén

- EPO-tól független, irreverzibilis és progresszív erythrocyta-termelés, amelyhez fokozott granulocita- és megakaryopoesis is társul
- thromboembóliás szövődmények gyakoriak

2. Előfordulás: 0,7/100.000/év, gyakorisági csúcs 60 éves kor körül

3. Etiológia: ismeretlen

4. Genetika: JAK2/V617-F mutáció

5. Klinikum

- az arc (plethora) és a végtagok kivörösödnek, esetleg ajak cyanosis, aquagen pruritus, erythromelalgia (a lábak hirtelen, fájdalmas kipirulása/túlmelegedése)
- szédülés, fejfájás, fülzúgás, fáradtság, orrvérzések, látászavarok, hypertensio

6. Labor: vvt-szám emelkedett, Hb és Htk ↑, süllyedés lassult, többnyire leukocytosis és thrombocytosis, emelkedett húgysav és csökkent EPO

7. Szövődmények

- thromboembóliás szövődmények (halálesetek 40%-a)
- haemorrhagiás diathesis
- MDS vagy akut leukaemia kialakulása
- osteomyelofibrosis kialakulása, csontvelő elégtelenség (10% 20 év alatt)

8. Differenciáldiagnózis

- Secunder erythrocytosis (polyglobulia)
 - Stressz-erythrocytosis → plazmavolumen csökkenése miatt
 - Haemokoncentráció → exsiccosis
 - Secunder erythrocytosis EPO↑ miatt
 - autonóm: paraneoplasiás szindróma, bizonyos vesebetegségek
 - kompenzációs:
 - hypoxia → exogén (magasság), vagy endogén (tüdő-, és szívbetegségek, alvási apnoe szindróma)
 - Hb-zavarok, pl. congenitalis methemoglobinaemia, dohányosok (CO-Hb)
 - Exogén EPO-bevitel (EPO dopping)
 - Erythropoesis hormonális serkentése: Cushing, szteroid-TH, androgének adása
- Ritkán: veleszületett primer erythrocytosisok

9. Diagnózis

- Secunder polyglobuliák kizárása → szív-, tüdő vizsgálata, hasi UH, EPO, JAK2 mutáció
- WHO diagnosztikus kritériumai
 - A1: vvt-szám > 5,5 M/ul, vagy Hb > 18,5 g/dl, vagy Htk > 52%
 - A2: secunder erythrocytosis, primer congenitalis erythrocytosis kizárása
 - A3: JAK2 mutáció a vér-, vagy csontvelő magvas sejtjeiben
 - A4: erythropoetikus kolóniák képződése EPO-mentes környezetben
 - A5: splenomegalia
 - B1: thrombocyta > 450.000/ul
 - B2: leukocytaszám > 12.000/ul
 - B3: myelopoetikus sejtek felszaporodása a csontvelőben

- B4: csökkent, vagy alacsony-normális EPO a szérumban
- a diagnózis bizonyított, ha A1+A2, vagy A3 + valamelyik A, vagy 2 B fennáll
- Aspirációs citológia + crista-biopszia

10. Kezelés

- Első vonalbeli TH:
 - Rendszeres vérlebcátás (500 ml), cél a <45% Htk
 - előny: ritkán meg át leukaemiába
 - az így kiváltott vashiányt nem szabad pótolni → az az erythropoesist serkentené
 - hátrány: a thrombocytosist nem befolyásolja
 - Alfa-interferon, pegilált interferon: feltétele a kontraindikációk hiánya
 - Thrombocytosisban ASS: csökkenti a cardiovasc. szövödményeket, a vérzéskockázat jelentős emelése nélkül
- Második vonalbeli TH
 - myeloszuppresszív kezelés citosztatikumokkal, pl. hydroxyurea
 - indikáció:
 - nem féken tartott myeloproliferáció, thrombocyta > 600.000/ul
 - lezajlott thromboemboliás szövödmények
 - tünetekkel járó splenomegalia
 - hátrány: nő az akut leukaemia kockázata, így ezt lehetőleg csak 60 év feletti betegeknél alkalmazzuk
- Tüneti terápia: hyperuricaemiában allopurinol, a viszketésre esetleg antihisztamin

11. Prognózis: az átlagos túlélés kezelés mellett 10-20 év, anélkül 2 év

10. Myelofibrosis

1. Definíció: ismeretlen etiológiájú myeloproliferatív betegség, klinikai triásszal

- nagyfokú csontvelő-fibrosis, vérképző csontvelő elpusztulásával
- extramedulláris vérképzés a lépben és májban, vörsejt-előalakok kiáramlásával a vérbe
- splenomegalia

2. Előfordulás: 0,5/100.000/év, átlagos életkor 60-65 év

3. Klinikum: lappangó kezdet!

- rendszerint splenomegalia, enyhe hepatomegalia
- általános tünetek: súlyvesztés, teljesítménycsökkenés, esetleg láz
- vérkép:
 - hyperproliferatív korai fázis: leukocytosis, thrombocytosis, normál vvt mellett
 - késői fázis: pancytopenia, leuko-erythroblastos vérkép → vvt- és fvs-előalakok tűnnek fel az extramedulláris vérképzés következtében; poikilocytosis „könnycepp” alakú erythrocytákkal

4. Szövődmények: a korai fázisban thromboemboliás szövődmények, a késői fázisban vérzések, granulocytopenia miatt infekciók, 10%-ban akut leukaemia alakulhat ki

5. Differenciáldg:

- secunder myelofibrosis egyéb myeloproliferatív betegségekben, pl. CML, PV
- secunder CSV-fibrosis: CSV-metastasisal járó carcinomákban
- hajassejtes leukaemia, MDS

6. Diagnózis

- vérkép (ld. fent)
- JAK2 kimutatás (50%)
- csontvelő-citológia (punctio sicca)
- Philadelphia kromoszóma, bcr-abl hiányának kimutatása
- crista-biopszia → myelofibrosis szövettani képe

7. Kezelés

- Alfa-interferon a korai hyperproliferációs fázisban
- thalidomid, lenalidomid
- Tüneti kezelés:
 - klinikailag jelentős anaemiában vvt-pótlás
 - thrombosis veszélyben ASS
 - a splenectomiát lehetőleg kerülni kell (tartalék vérképzés helye)

8. Prognózis: átlagos túlélés kb. 5 év, a betegek akár 10%-ában kialakulhat MDS vagy AML

11. Essentialis thrombocytaemia

1. Definíció: thrombopoiesis monoklonális autonóm proliferációja, a thrombocytaszám progrediáló, lassú növekedésével, akár 1.000.000/ul-ig

2. Etiológia: ismeretlen

3. Előfordulás: 0,9/100.000/év, átlagos életkor 55-60 év

4. Klinikum

- 1/3 tünetmentes
- kéz/láb mikrocirkulációs zavarai, szédülés, fejfájás, látászavarok
- thromboemboliás szövődmények
- haemorrhagiás diathesis → thrombocytafunkció zavara
- splenomegalia
- leletek: emelkedett húgysav és LDH, ALP és K emelkedett, de csak a szérumban, a plazmában nem, esetleg neutrophilia
- csontvelő-citológia és –hisztológia: megakaryocita-proliferáció

5. Differenciáldg:

- reaktív thrombocytosis, sokkal alacsonyabb PLT értékekkel → trauma, műtét, splenectomia, krónikus gyulladás, malignoma
- egyéb myeloproliferatív betegségek

6. Diagnózis: WHO-kritériumok

- Pozitív kritériumok:
 - A1: PLT tartósan > 600.00/ul
 - A2: jellemző csontvelői kép megnagyobbodott, érett megakaryocytákkal
 - A3: JAK2 mutáció kimutatása
- Kizárási kritériumok:
 - PV, CML, MF, MDS, reaktív thrombocytosis kizárása

7. Kezelés

- Magas kockázatú betegek: > 60év, thromboemboliás vagy súlyos vérzéses szövődmények, PLT > 1,5 M/ul
 - Hydroxyurea (HU) + ASS
 - Anagrelid: megakaryocita gátlás + thrombocyta-aggregáció gátlás
 - mkh: palpitatio, hasmenés, hasi fájdalom, fejfájás
 - indikáció: tartalék szer, ha a HU+ASS ellenjavallt
 - Alfa-interferon vagy pegilált interferon → feltétel: ne legyen kontraindikált
- Közepes kockázatú betegek: ASS
- Alacsony kockázatú betegek: 60 év alatti életkor, PLT < 1,5 M/ul, tünetmentes
 - rendszeres ellenőrzést igényel → magasabb kockázati csoportba lépéskor a kezelés megkezdése

8. Prognózis: átlagos túlélés 10-15 év, 10%-ban átmegy akut leukaemiába

12. Krónikus lymphoid leukaemia

1. Definíció: B-sejt lymphoma alacsony malignitással, és többnyire leukaemiás kórlefojással

- immun-inkompetens B-sejtek klonális proliferációja és akkumulációja a perifériás vérben, nyacs-ban, lépben, csontvelőben
- a neoplastikus B-sejtek túlélési ideje megnyúlt

2. Előfordulás: a leggyakoribb leukaemia-forma, átlagos incidencia 4/100.000/év, idősebb korban gyakoribb, férfi:nő arány 2:1

3. Etiológia: ismeretlen, genetikus faktorok

4. Klinikum

- a diagnózis előtt az esetek 50%-ában tünetmentes, véletlen lelet az emelkedett lymphocytaszám alapján, esetleg teljesítménycsökkenés, éjszakai izzadás jelentkezhethet
 - tömött, fájdalomtalan nyacs-duzzanat kezdetben 50%-ban, később minden betegnél
 - mediastinalis nyacs-duzzanat, kb. 25%, hasi nyacs duzzanat kb. 10%
 - esetleg mérsékelt splenomegalia, hepatomegalia → a májban periportalis lymphocytainfiltráció, szemben a CML-lel, ahol az infiltráció diffúz
 - bőrijelenségek: pruritus, krónikus urticaria, mucocutan purpura, herpes zoster, mycosisok, erythroderma, csomós bőrinfiltrációk
 - Mikulicz-szindróma: parotisduzzanat és a könnymirigy érintettsége

5. Szövődmények

- fertőzések → antitest hiány, granulocytopenia, kemoTH következmény
- Coombs-pozitív autoimmun haemolyticus anaemia (AIHA) → IgG melegantitestek, esetleg autoimmun thrombocytopeniával együtt
- hypersplenía
- ritkán: celluláris hiperviszkozitás sy., ha a leukocytosis > 500.000/ul (neurológiai zavarok)
- Richter-szindróma (5%): transzformáció nagy malignitású secunder NHL-be, kedvezőtlen progn.
- bármely szervet infiltrálhat a lefojás során
- második maglignoma fellépte

6. Labor

- Haematológia
 - perifériás vér: permanens leukocytosis, 70-95% lymphocytá-aránnyal, permanensen magas abszolút lymphocytaszám, > 10.000/ul
 - csontvelő: az összes magvas sejt között az érett lymphocytá > 30%, normális, vagy fokozott sejtartalom mellett; nodularis vagy diffúz csontvelői terjedés, az előbbi jobb prognózisú
- Lymphocyták FACS immunfenotipizálása: CD19, CD20, CD23 (B-CLL); könnyűlánc-restríció (kappa vagy lambda) kimutatása
- Szérumfehérje-változások: antitest-hiány szindróma az esetek 50%-ában, monoklonális immunoglobulinok (gyakran IgM) megjelenése, inkomplett meleg autoantitestek
- Citogenetika: > 80%-ban vannak kromoszómális eltérések
 - jó prognózis: 13q14 deléció, relatív gyakoriság 55%
 - közepes prognózis: 12q triszómia (15%)
 - rossz prognózis: 17p13 deléció, 11q22-23 deléció

7. Binet-féle stádiumbeosztás

Stádium	Ismérvek	Túlélési idő (év)
A	<3 megnagyobbodott nyacs-régió	>10
B	>3 megnagyobbodott ncs-régió	5-7
C	Hb < 10g/dl, és/vagy Thrombocytopenia < 100.000/ul Nyacs-status: irreleváns	<3

8. RAI-stádiumbeosztás

- 0: abszlút lymphocytosis, > 15x10⁹/l
- I: 0 + nyirokcsomó-megnagyobbodás
- II: I + hepatosplenomegalia
- III: II + anaemia, Hb < 11g/dl
- IV: III + thrombocytopenia < 100.000/ul

9. Differenciáldiagnózis

- reaktív lymphocytosis, más eredetű nyirokcsomó-duzzanat
- leukaemiásan zajló lymphoma, CML
- pruritus elkülönítő diagnózisa

10. Diagnózis

- legalább 5000 B-lymphocytá kimutatása a perifériás vérben, emellett a keringő B-lymphocyták klonalitásának bizonyítása FACS-al → monoklonális B-sejtes lymphocytosis
- Citológia: túlsúlyban a kis, morfológiailag éretnek tűnő lymphocyták
- CD19, CD20 és CD23 antigének kifejeződése
- a DG-hez gyakran nincs szükség csontvelő citológiára, csak akkor, ha hiányzik a jellemző perifériás vérkép, vagy ha Richter-sy. gyanúja merül fel

11. Kezelés

- Indikáció: tüneteket mutató beteg a B stádiumban + minden C-stádiumú beteg
- Elsővonalbeli kezelés:
 - jó általános állapotú beteg esetén, jó szervfunkciókkal: FCR-séma → (F)ludarabin + (C)yclophosphamid + (R)ituximab →
 - redukált általános állapotú beteg/csökkent szervfunkciók: Chlorambucil → erős hatással van a lymphaticus rendszerre, de nem deprimálja sem a granulocytákat, sem a thrombocytákat
- Recidíva kezelési lehetőségei:
 - első vonal megismétlése
 - Fludarabin mono-, vagy kombinált TH
 - Anti-CD52-antitest: alemtuzumab
 - Anti-CD20-antitest: ofatumumab
 - allogén őssejt-transzplantáció
- Kiegészítő terápiás eszközök:
 - sugárterápia nagy lymphoma, splenomegalia esetén
 - AIHA-ban glükokortikoidok, esetleg splenectomia
 - antitest-hiányos szindrómában fertőzéskor immunglobulin-pótlás
 - influenza és pneumococcus elleni védőoltás

12. Prognózis: változó, az egyetlen kuratív TH a csontvelő transzplantáció

13. Myeloma multiplex

1. Definíció: a plazmasejt-dyscrasiák közé tartozó, alacsony malignitású B-sejtes NHL, mely során egyetlen klón malignusan transzformált plazmasejtjei diffúzan vagy nodularisan infiltrálják a csontvelőt

- Különleges formái:
 - solitaer plasmocytoma: medullaris/extramedullaris monoklonális plazmasejt szaporulat, szisztémás tünetek nélkül
 - plazmasejtes leukaemia, nagyon agresszív változat
 - osteosclerotikus myeloma
 - nehéz-, vagy könnyűlánc-betegség és AL-amyloidosis

2. Előfordulás: 5/100.000/év, többnyire 45 év fölött, átlagos életkor 70 év

3. Etiológia: ismeretlen, szerepe lehet ionizációs sugárzásnak, peszticideknek

4. Kórleletan

- a malignus elfajulás a nyirokszervek csírcentrumában megy végbe, ahol a B-sejtek V-D-J rekombináción, szomatikus hipermutáción és kóros génátrendeződésen esnek át → gyakori a 14-es kromoszóma érintettsége
- az elfajult plazmasejt infiltrálja a csontvelőt és monoklonális immunglobulint termel (IgG, IgA, IgD)
 - termelhet paraproteint, vagy csak könnyű láncokat (kappa, lambda)
- a plasmocytomának nincs saját osteolyticus aktivitása, de osteolyticus területeket hozhat létre az osteoclastok serkentésével + az osteoblastok gátlásával
- MM típusai: IgG (53%), IgA (25%), IgD (1%), Könnyűlánc (20%), a-szekréciós myeloma (1%)

5. Klinikum: 3 fő tünet, melyből a DG-hez 2 kell (Ossermann-kritériumok)

- Monoklonális immunglobulinok a plazmában, ill. a vizeletben, veseelégtelenséggel, lerakódás okozta polyneuropathia, hiperviszkozitás
- Plazmasejtszigetek a csontvelőben, ill. > 15% plazmasejt a csontvelőben + anaemia, thrombopenia, granulocytopenia
- Osteolyticus szigetek a csontokban, osteoporosis, fájdalom, hypercalcaemia, patológiás törések

6. Képpalkotás: csontváz-RTG a párizsi séma szerint → koponya, gerinc, bordák, medence, femur, humerus

7. Labor

- rendkívül gyorsult lehet a süllyedés (>100m/h), de ha csak enyhén gyorsul, az nem zárja ki a DG-t
- proteinuria L-lánc ürítéssel („Bence-Jones-proteinek”) → kimutatás immunfixációval, a Bence-Jones fehérjék a vizelet 50°C-ra melegítésekor kicsapódnak, de továbbmelegítésre feloldódnak; a könnyűlánc-proteinek a szérumban is kimutathatók
- szérumfehérje-eltérések: emelkedett összfehérje, monoklonális immunglobulinok
 - Elektroforézis: keskeny alapú felszaporodás, többnyire a gamma-területen
- hypercalcaemia, anaemia, ritkán thrombocytopenia

8. Szövődmények

- vérképző csontvelő funkcionális gátlása, csontfájdalmak, patológiás törés
- hypercalcaemiás krízisek → polyuria, hányás, aluszékonyság
- Myeloma-vese (30%): könnyűláncok toxikus hatása a vesetubulusokra → nephrosis-sy, veseelégtelenség, akár dialysis is szükséges lehet → rendszeres ellenőrzés szükséges
- nephrocalcinosis, antitest-hiányos szindróma fertőzésekkel, hyperviscositas szindróma
- AL-amyloidosis
- nagy a kockázat secunder malignomára (4 év után 20%) és AML kialakulására

9. Stádiumbeosztás (Durie és Salmon, 1975): tumorsejtmassza: sejtszám x 10¹²/m² testfelület

I. stádium (kis tumortömeg: < 0,6)	Megfelel mind a 4 kritériumnak: <ul style="list-style-type: none">• Hb < 10g/dl• seCa normális• negatív RTG• alacsony monoklonalis immunglobulin koncentráció
II. stádium	sem az I., sem a III. stádiumba nem sorolható
III. stádium (nagy tumortömeg: > 1,2)	Egy vagy több az alábbiak közül: <ul style="list-style-type: none">• Hb < 8,5 g/dl• seCa emelkedett• súlyos, előrehaladott osteolysis• magas monoklonalis immunglobulin koncentráció

10. Stádiumbeosztás (ISS, 2005)

Stádium	Kritériumok	Definíciók	Átlagos túlélés (hónap)
I.	alacsony β_2 -M	β_2 -M < 3,5 mg/l albumin > 3,5 g/dl	62
II.	sem I, sem II	β_2 -M < 3,5 mg/l albumin < 3,5 g/dl vagy β_2 -M 3,5-5 mg/dl	44
III.	magas β_2 -M	β_2 -M > 5,5 mg/dl	29

11. Lefolyás

- Progrediáló (többnyire): a kezelésre rövidebb-hosszabb remisszió, majd a betegség ismét aktívvá válik, amelyet ismét kezelni kell
- Smoldering myeloma: lassú lefolyás, a monoklonalis immunglobulinok nem emelkednek, nincsenek myelomás szövődmények → progresszió: 5 éven belül 50% átmegy MM-be

12. DifferenciáldG:

- secunder monoklonalis gammopathia más malignus, ill. autoimmun betegségekben
- MGUS (meghatározatlan jelentőségű monoklonalis gammopathia)

13. Diagnózis: 3 kritérium (2003)

- a csontvelőben > 10% plazmasejt, a-szekretoros formában > 30% kell
- a szérumban, ill. vizeletben monoklonalis protein mutatható ki
- alábbi leletek egyike
 - hypercalcaemia
 - veseelégtelenség
 - anaemia
 - csontlaesiok

14. Kezelés

- Indikáció: szimptomás beteg, hypercalcaemia, veseelégtelenség, anaemia, csontbetegségek, hyperviszkozitás sy, gyakori fertőzések, egyéb szövődmények

- Elsővonalbeli kezelés
 - 75 év alatti, jó általános állapotú betegek: **indukciós TH** (pl. dexamethason, talidomid, bortezomib, lenalidomid), majd **mobilizációs TH**-nak cyclophosphamid + G-CSF őssej-aferezissel, ezután **autológ őssejt-transzplantáció**, bezárólag fenntartó kezelésként bortezomib vagy lenalidomid TH
 - 75 év feletti, komorbid betegek: kombinációs kezelés alacsonyan adagolt melphalan, prednizolon és talidomid vagy bortezomib adásával, majd fenntartásra bortezomib vagy lenalidomid
 - *talidomid, lenalidomid*: immunmodulációt kiváltó szerek, antiangiogenetikus hatással, apoptosist váltanak ki
 - *bortezomib*: proteasom-gátló szerda
- A recidíva kezelése:
 - ismételt, nagy dózisú TH, majd autológ őssejt-tx
 - TH protokoll: bortezomib/lenalidomid + dexamethason vagy bortezomib + doxil
 - indikáció: 60 éves életkorig, hosszantartó remisszió > 50%
- Kiegészítő kezelési eljárások
 - minden beteg korán kapjon biszfoszfonátokat az osteoclast aktivitás gátlására
 - csontgócok esetén helyi sugárTH a törések megelőzésére vagy fájdalomcsillapításra
 - fracturák operatív kezelése
 - antitesthiány-sy, fertőzések esetén IVIG
 - pneumococcus és influenza védőoltás

15. Prognózis: tízéves túlélés kb. 50%

14. Lymphadenopathia differenciáldiagnózisa

(előadás alapján)

1. Lymphadenomegalia meghatározása

- > 1cm-s tapintható nyacs a nyakon, tarkón, supraclavicularisan, axillarisan vagy inguinalisan
- tapinthatóság nem = megnagyobbodás (lehet tömörség)
- lehet véletlen lelet is képalkotón
- gyermekkorban többnyire infekcióra adott múltó reakció, 60 év fölött csak 40% benignus

2. Lymphadenomegalia mechanizmusai

- antigén expozíció → benignus lymphocyták és macrophag szaporulat → a nyacs térfogata növekszik
- gyulladás → gyulladásos sejtes infiltráció → lymphadenitis → volumen növekszik, fájdalmas, összekapaszkodó nyacsok erythemás bőrrel fedve
- lymphoid rendszer malignus sejteinek felszaporodása lymphoproliferatív kórképekben → rugalmas, tömött, összekapaszkodó, fájdalommentes csomók
- nyacs nagyobbodás malignus tumor metastasisa miatt → kemény, összekapaszkodó csomók
- lipidtároló macrophagok infiltrációja (lipidtárolási betegség)

3. A lokalizáció, mint támpont

- Tarkó, nyak hátsó része → rubeola, hajás fejbőr infekciója
- Retroauricularis régió → toxoplazmózis
- Fül előtt → szemhéj és conjunctiva gyulladása
- Nyak → TBC, lymphoma, gégeszeti tumor (féloldali!), tüdő vagy tápcsatorna carcinoma metastasis (pl. tömött Virchow a bal oldalon gyomorrákban)
- Axilla → kézserülés, helyi infectio, emlőrák, brucellosis, macskakarmolási láz
- Inguinalis → syphillis, lymphogranuloma venereum, egyéb nemi betegségek, alsó végtagi sérülés
- Femoralis → Pasteurella infekció, lymphoproliferatív betegség
- Hilaris, mediastinalis → malignus lymphoma, sarcoidosis, Hodgkin, TBC, gomba, carcinoma áttét
- Retroperitoneum → lymphoma, malignus tumor áttétei, mesenterialis lymphadenitis

4. Lymphadenopathia áttekintése

- Infekció
 - vírus → hepatitis, mononucleosis, CMV, rubeola, VZV
 - baktérium → Strepto- és Staphylococcus, Salmonella, Brucella, Listeria stb.
 - gomba → coccidioidomycosis, histoplasmosis
 - Chlamydia, Mycobacterium
 - paraziták, spirochaeták
- Immunológiai kórképek: RA, SLE, dermatomyositis, szérumbetegség, gyógyszerreakciók
- Malignus kórképek
 - malignus haematológiai betegségek: Hodgkin, NHL, ALL, CLL, AML
 - solid tumor nyacs-metastasisal → melanoma, Kaposi-sarcoma, seminoma, tüdő, emlő stb.
- Endokrin betegség, pl. Graves-Basedow
- Lipidtárolási betegségek → Gaucher, Niemann-Pick betegség
- Vegyes etiológia → sarcoidosis, amyloidosis, eosinophil granuloma, dermatopathiás lymphadenitis

5. Diagnosztikus lépések

- Anamnézis: életkor, gyógyszerek szedése, a megnagyobbodott nyacs jellege, helye, kiterjedése, helyi vagy általános tünetek

- Laboratóriumi vizsgálatok + szerológia a gyakoribb lymphotrop vírusok kimutatására
 - Paul-Bunnell
 - EBV ellenes IgG és IgM titer
 - CMV ellenes IgG és IgM titer
 - Vidal reakció
 - Toxoplasma-Yersinia-Leptospira-Brucella-tularaemia szerológia
 - HIV szeroteszt
- Képkeltő eljárások
 - kétirányú MRTG vagy mellkasi CT
 - hasi UH, hasi CT
- Szöveti mintavétel
 - lehetőleg ne aspecifikus helyről (inguinalis régió)
 - kétes esetben staging laparotomia

15. Hodgkin-kór

1. Definíció: monoclonalis B-sejt lymphoma

- Hodgkin-Reed-Sternberg sejtek: a nyacs csíracentrumából származó monoklonális B-sejtek
- több magvú Sternberg-óriássejtek és egy magvú Hodgkin sejtek
- a korai stádiumban lokalizált, később szisztémás betegség

2. Előfordulás: 3/100.000/év, férfiaknál gyakoribb, 30. és 60. év körül gyakorisági csúcs

3. Etiológia: ismeretlen; HIV és EBV kockázati faktornak számít

4. Patológia

- az érintett nyirokcsomókban a Hodgkin-Reed-Sternberg-sejtek 1%-ot tesznek ki, a többi reaktív CD4-pozitív lymphocytákból, monocytákból, eosinophilekből, fibroblastokból áll („tarka” cytológiai kép”)

5. Hisztológiai osztályozás (WHO)

- Klasszikus HL (93%)
 - nodularis sclerosis 60%
 - kevert 28%
 - lymphocyta gazdag 5%
 - lymphocyta szegény 0,3%
- Lymphocyta-predominanciájú HL (7%): nodularis paraganuloma
- kezelés közben a morfológia változhat, elszegényedhet sejttartalmában, vagy elhegesedhet, ezért kötelező a TH megkezdése előtt besorolni

6. Immunológiai funkciózavarok: legyengült celluláris immunitás a T-sejtek zavarával, fokozott esendőség TBC, gomba és vírusfertőzésekkel szemben

7. Staging: Ann-Arbor osztályozás

I.	Egy nyacs régió, vagy egy extranodális terület érintettsége
II.	2/több nyacs régió a rekesz azonos oldalán, vagy körülírt extranodális góc + nyacs érintettség a rekesz azonos oldalán
III.	2/több érintett nyacs régió a rekesz mindkét oldalán, vagy extranodális gócok és érintett nyacs-k a rekesz mindkét oldalán
IV.	disszeminált folyamat egy/több extranodális szervben, nyacs-érintettséggel vagy anélkül

A: általános tünetek nélkül

B: láz és/vagy éjszakai izzadás és/vagy más okkal nem magyarázható fogyás

Kockázati tényezők

- nagy mediastinalis tumor (mellkas átmérőjének 1/3-ánál nagyobb)
- extranodularis érintettség
- 3/több nyacs régió érintettsége
- gyorsult vvt-süllyedés, B-tünetek

8. Klinikum

- Általános, ún. B-tünetek: láz (>38°C), lehet unduláló (Pel-Ebstein) lázmenet, éjszakai izzadás, fogyás
- Egyéb tünetek: teljesítmény-csökkenés, bőrvizketés, lokalizált nyacs-fájdalmak alkoholfogyasztás után
- Nyirokcsomó duzzanat: perifériás, többnyire törzsközei nyirokcsomók, többnyire cervicalis
 - fájdalommentlan, összekapaszkodó, bulky-disease esetén > 10cm átmérővel

- Esetleg hepatosplenomegalia
- Neurológiai, endokrin, csont- és tüdőmanifesztációk, urogenitalis érintettség
- Labor: gyorsult süllyedés, LDH emelkedés, esetleg anaemia

9. DiffDG: más eredetű nyacs-duzzanatok, pl. NHL, helyi fertőzés stb.

10. Diagnózis

- szövettani megerősítés a megnagyobbodott/gyanús nyirokcsomókból
- tünetek
- képalkotók: két irányú MRTG, hasi UH, nyak-mellkas-has CT vizsgálata, esetleg PET
- kezelés toxikus mellékhatásainak követése: EKG, echocardiographia, légzésfunkció
- családtervezési céllal esetleg spermakonzerválás

11. Kezelés: centrumokban, TH protokollok szerint

- a kuratív TH célja a komplett remisszió, a kezelés prognóziscsoportok szerint történik
 - 1. lokalizált, korai stádium → IA-IIB, rizikófaktorok nélkül → 2xABVD + IF-RT
 - 2. intermediér → IA-IIB + rizikófaktor → 2x BEACOPP + 2xABVD + IF-RT
 - 3. előrehaladott → IIB rizikófaktorokkal, III-IV → 8x BEACOPP + RT
 - IF-RT: érintett mező besugárzása
 - ABVD-séma: adriamycin + bleomycin + vinblastin + dacarbazin, ismétlés a 29. napon
 - BEACOPP: bleomycin + etoposid + adriamycin + cyclophosphamid + oncovin (=vincristin) + procarbazin + prednizolon, ismétlés a 22. napon
- a besugárzás mellékhatásai
 - akut sugárreakció: hányinger, hányás, gyengeség, dermatitis, mucositis
 - a besugárzás posztterápiás következményei:
 - pneumonitis → dyspnoe, ingerköhögés, enyhe tüdőfibrosis
 - pericarditis
 - neurológiai szövődmények → Lhermitte-sy, a felső végtagok paraesthesiája
 - pm-érintettség esetén hypothyreosis
 - ovarium-besugárzás: sugárkasztráció
- a recidíva terápiaja: a recidíváló betegek 3 csoportba oszthatók
 - progresszió → primer, nem hatott a kemoTH → progresszió már a TH alatt, vagy 3 hónapon belül
 - korai recidíva → a komplett remisszió 3-12 hónap
 - késői recidíva → > 12 hónap komplett remisszió → újabb kemoTH sikeres lehet
 - az első két csoport prognózisa kedvezőtlen, intenzív kezelési stratégiát igényelnek

12. Utógondozás: anamnézis + klinikai vizsgálat + labor → fontos, mert a recidívák 2/3-a az első 2 évben, 90%-uk 5 éven belül történik

- MRTG
- hasi UH

13. Prognózis: staging, a primer megbetegedés prognózisa jó

- leggyakoribb halálokok:
 - nem kontrollálható betegség, TH-rezisztens recidíva
 - másodlagos daganatok
 - fertőzések
 - késői cardiopulmonalis károsodások

16. Non-Hodgkin lymphoma

1. Definíció: malignus klonális daganatok, a B-, vagy T-sejtekből, 30%-uk leukaemiásan manifesztálódik

2. Előfordulás: 5-10/100.000/év, gyakorisága az életkorral nő

3. Osztályozás: klinikai, morfológiai, immun-fenotipikus és molekuláris genetikai kritériumok szerint

- Klinikai csoportosítás
 - Indolens (alacsony malignitású), pl. follicularis lymphoma: kb. 70%, rendszerint csak gyors progresszió vagy kifejezett tünetek esetén kell kezelni, kemoTH-val a gyógyulás lehetetlen
 - Agresszív (nagy malignitású): kb. 30%, TH nélkül hamar halálos, de kemoterápiával részben gyógyítható
- WHO-osztályozás

B-sejtsor NHL-je	T-sejtsor NHL-je
Előalakos lymphoma	Előalakos lymphoma
B-előalakos lymphoblastos leukaemia/lymphoma	T-előalakos lymphoblastos leukaemia/lymphoma
Perifériás lymphoma	Perifériás lymphoma
B-CLL, kissejtes lymphocytás lymphoma	T-sejt-CLL
B-sejt prolymphocytás leukaemia	T-sejt-nagysejtes granulált lymphocytás lymphoma
B-CLL variáns: lymphoplasmocytás lymphoma monoclonalis gammopathiával	agresszív NK-sejt leukaemia
Lymphocytás lymphoma	Mycosis fungoides
Köpenysejtes lymphoma	Perifériás T-sejtes lymphoma
Follicularis lymphoma	Angioimmunoblastos T-sejtes lymphoma
Marginális zóna B-sejtes lymphoma	Extranodalis NK/T sejtes lymphoma, nasal és nasalis típusú
Plazmasejtes myeloma/plasmocytoma	Anaplasiás, nagysejtes lymphoma
Diffúz, nagy B-sejtes lymphoma	
Mediastinalis nagysejtes B-sejtes lymphoma	
Burkitt-lymphoma	

4. Etiológia

- Immundefektus: veleszületett, pl. Wiskott-Aldrich / szerzett
- Besugárzás, radioaktív expozíció késői szövődményei
- Fertőzések
 - vírus: HTLV1 és -2, EBV (Burkitt)
 - H. pylori
- Toxikus anyagok: oldószerek, pl. benzol, toluol

5. Patogenezis: transzlokáció révén előálló hibrid gének, pl. t(14;18), t(11;14), t(11;18)

- Stádiumbeosztás: Ann-Arbor klasszifikáció szerint, +/- B tünetek (ld. Hodgkin)
 - I. Egyetlen nyacs-régió, vagy egy lokalizált extranodális terület érintett
 - II. Két/több nyacs régió, vagy lokalizált extranodális terület, a rekesz egyik oldalán
 - III. Két/több nyacs régió, vagy lokalizált extranodális terület a rekesz mindkét oldalán
 - IV. Egy/több extralymphaticus szerv disszeminált részvétele, nyacs-érintettséggel/anélkül

6. Klinikum

- perzisztáló/progrediáló, többnyire fájdalomtalan nyacs-megnagyobbodás
- hepato-, vagy splenomegalia, extralymphaticus térfoglalások
- B-tünetek
- haemopoiesis beszűkülése → anaemia, fertőzések, vérzések
- agresszív kockázati tényezők: 60 év feletti életkor, III-IV. stádium, >1 nyirokcsomó érintettsége, emelkedett LDH, rossz általános állapot

7. Differenciáldiagnózis: reaktív lymphadenitis, szolid tumor metastasis, sarcoidosis, tbc, HIV, EBV

8. Diagnózis: anamnézis, B-tünetek, fizikális vizsgálat, labor

- vérkép, beleértve: PLT, reticulocytá, GOT, GPT, gamma-GT, seBi, Crea, húgysav, VC, LDH
- süllyedés, CRP, elektroforézis, immunglobulinok, véralvadási értékek
- nyacs-kimetszés ékeketőleg biopszia nélkül
- képalkotók: MRTG, hasi UH, nyak/mellkas/has CT
- kiegészítő diagnosztika: csontvelő hisztológia, klinikai tünetektől függő egyéb vizsgálatok

9. Terápia: heterogén protokollok, cél a komplett remisszió → minden objektív lelet teljes visszafejlődése, a csontvelőben nem marad vissza lymphomás infiltráció

10. B-sejtes NHL fontosabb kórképei

1. Follicularis lymphoma: a nyacs csíracentrumából kiinduló B-sejtes daganat, t(14;18) → apoptosiss-ellenes bcl2-onkogén fokozott expressziója

- többnyire éveken át indolens, az összes NHL 25%-a
- *Kezelés:*
 - I-II. Stádium (lokalizált): Extended field besugárással gyakran hosszú betegségmentesség és potenciális gyógyulás érhető el
 - III-IV Stádium (generalizált): a kezelés palliatív, akkor kell elindítani, ha a beteg tünetessé válik
 - R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednizolon), a 6 ciklust addig ismétljük, amíg remissziót el nem érünk, utána fenntartás rituximabbal
- *Prognózis:* az átlagos túlélési idő 10 év, t(14;18) esetén a kiújulás kockázata magas

2. A marginális zóna lymphomái: a folliculust gyűrűszerűen körülvevő B-sejtes zóna betegsége

- 3 kórképet foglal magába
 - extranodalis MZL, pl. MALT, BALT, SALT
 - nodalis MZL
 - splenicus MZL
- a nyacs-k marginális zónájának transzformált sejtjeiből keletkezik, amelyek membránkötött immunglobulinokat és B-sejtmarkereket expresszálnak
- *Kezelés:* többnyire lokalizált I-II stádium, így besugáráss elegendő, a generalizált a follicularis lymphomához hasonlóan kezelendő

3. Köpenysejtes lymphoma: a tumorsejtek B-sejtmarkeret expresszálnak, de a CLL-lel ellentétben CD23-at nem. Gyors lefutású betegségek, az átlagos túlélés < 3 év. A klinikai képen a nyacs-megnagyobbodás és a splenomegalia a domináns.

- *Előfordulás:* összes NHL 5%-a
- *Kezelés:* agresszívabb, mint az eddigieknél
 - 65 év alatti betegek: indukció immun-kemoterápiával, majd nagy dózisú kemoterápia + autológ őssejt-tx, fenntartásra rituximab

4. Diffúz, nagy B-sejtes lymphoma: agresszív NHL, az összes NHL 30%-a (így ez a leggyakoribb)

- *Kezelés:* a primer TH célja kuratív, a gyógyulási arány 50-90%
 - 3 prognosztikai csoport
 - 1. idősebb betegek (>60 év)
 - 2. fiatalabb, alacsony kockázatú betegek
 - 3. fiatalabb, magas kockázatú betegek → nincs standard terápia
 - az 1-2 prognosztikai csoportban R-CHOP

5. Mediastinalis, nagy B-sejtes lymphoma: lokálisan invazív tumorok az elülső mediastinumban, amelyek centroblast-szerű sejteikről és sclerotisatos hajlamukról ismerhetők fel

- úgy kell kezelni, mint a diffúz nagy B-sejtes lymphomát

6. Burkitt-lymphoma és precursor B-lymphoblastos lymphoma

- Burkitt: nagy proliferációs rátájú blastok, az endémiás formának akár 90%-a is EBV-társult, míg a sporadikusnak csak 20%-a
 - t(14;18) jellemző, leggyakrabban gyerekek és fiatalok érintettek
- B-lymphoblastos lymphoma: B előalakos ALL nodalis variánsa
- TH: úgy kell kezelni, mint a B-sejtes ALL-t

11. T-sejtes NHL fontosabb kórképei

1. Cutan T-sejtes lymphoma: a bőrlymphomák 2/3-a cutan T-sejtes lymphoma, ezen belül >90% T-helper sejtes → a mycosis fungoides (cutan forma) és a Sézary-sy. (generalizált forma) hasonló hisztológiájú cutan T-helper sejtes lymphomák, együtt a cutan lymphomák 50%-át teszik ki

- Osztályozás:
 - T-sejtes előalakos neoplasia → T lymphoblastos lymphoma/leukaemia
 - Perifériás T-sejtes lymphoma
 - T-CLL
 - Mycosis fungoides és Sézary sy. együtt 45%
 - Paget-szerű reticulosis
 - Pleomorf kis-, közép- és nagysejtes lymphoma
 - T-immunoblastos
 - Cutan lymphoproliferatív betegségek egyéb formái
- Hisztológia:
 - Lutzner-sejtek/Sézary-sejtek: atípusos T-sejtek, cerebriform beszűrődésekkel a sejtmagokon
 - Pautrier microabscessusok: lymphocyták intraepithelialis felhalmozódása
 - Mycosis sejtek: nagy basophil sejtek, nagy nucleolussal
- Mycosis fungoides: krónikus lefolyású, alacsony malignitású, perifériás T-sejtes lymphoma primeren cutan manifesztációval, amely előrehaladott stádiumban a nyacs-kat és a belső szerveket is érinti, és végül halálos kimenetelű,
 - Stádiumok:
 - Premycoticus: éles határú, infiltrált, finoman hámló erythemák, kifejezett viszketés – sokszor évekig fennáll
 - Infiltratív stádium: nagyobb plakkok, az egész kültakarót érinti, erős viszketés
 - Mycoticus (tumoros) stádium: félgömb alakú tumorok az infiltrátumokon belül, amelyek erosióra és kifeléyesedésre hajlamosak
 - DG: klinikai kép + hisztológia + immunhisztokémia + molekuláris biológia
 - TH: Psoralen + UV-besugárzás (PUVA)

- Sézary szindróma: alacsony malignitású cutan T-sejtes lymphoma, diffúz erythrodermával; a perifériás vérbe Sézary-sejtek jutnak ki
 - Klinikum:
 - generalizált bőrérzékenység: viszketés, erythroderma, alopecia
 - nyirokcsomók duzzanata
 - leukaemiás vérkép + Sézary sejtek
 - DG: klinikai kép + hisztológia + immunhisztokémia + molekuláris biológia + labor
 - TH: PUVA
 - Prognózis: több évig viszonylag jó lefolyás, majd gyakran gyors dekompenzáció

2. Nagysejtes anaplasticus lymphoma (T- és Nulla-sejtes típus): gyermekeknél gyakoribb

- klinikailag és szövettanilag heterogén, a daganatsejtek CD30 antigént expresszálnak
- DG és TH a nodalis formánál az agresszív B-sejtes lymphomáéval azonos

3. Precursor T-lymphoblastos lymphoma: T-precursor-ALL nodalis változata, a prognózis és a TH is megegyezik

17. Transzfúzió

1. Véradás, vérkivizsgálás

- a vérbiztonság alapja a véradó egészsége → nyilatkozni kell egészségi állapotáról + rövid belgyógyászati vizsgálat
- a véradó adhat
 - teljes vért → férfiak 4-szer, nők 3-szor évente, 450 ml alkalmanként
 - aferezissel csak egyes vérkomponenst → thrombocyta, plazma, vvt
- AB0 és RhD vércsoportrendszer vizsgálata → antigén, a többi antigénnel szembeni ellenanyagszűrés
- szűrik a vérrel átvihető fertőzéseket → HCV, HIV, HBV, syphillis

2. Vérkészítmények

- a vvt-ről eltávolítják a „buffy coat”-ot (fvs, thrombocyta tartalmú határreteg) → az össz-fehérvérsejt tartalom 1×10^8 -ra csökkenthető → különböző szűrésekkel ez tovább csökkenthető
- a vérkészítmények fvs-tartalmának csökkentésével megelőzhető a nem haemolyticus lázas reakció, a CMV-átvitel és a Creutzfeld-Jakob
- vérvétel steril műanyag zsákba → 3 részre osztás → vvt-koncentrátum + határreteg + FFP
 - a határretegből (buffy coat) thrombocytakoncentrátum készülhet
- minősítő címkén AB0, RhD, vérvétel és lejárati időpontja, előírt tárolási hőmérséklet, vérkomponens mennyisége, a véradás egyéni azonosítója stb.
- fontosabb vérkészítmények és alkalmazási javallat:
 - teljes vér (450 ml) → nincs, feldolgozás 24 órán belül
 - helyreállított vér (450 ml, szűrt, nem saját plazmában) → cseretranszfúzió
 - vvt-koncentrátum (200 ml, határreteg-szegény) → anaemia
 - vvt-koncentrátum mosott fiz.sóban reszuszpendálva → anaemia, IgA-hiány, plazmafehérje-allergia, nem AB0 azonos vvt-transzfúzió
 - thrombocytakoncentrátum (1 E saját vérből) → thrombocytopenia, vérzés
 - fvs-koncentrátum → befolyásolhatatlan granulocytopenia + fertőzés
 - FFP → véralvadási zavarok, vérvesztés
- bármelyik vérkészítmény besugározható a GVHD megelőzése céljából

3. Vörösvérsejt-készítmények kompatibilitása

Vércsoport-szerológiai alapfogalmak

- alloantitest az idegen vvt ellen, autoantitest a saját vvt-vel szemben
- az AB0 antitestek hideg-antitestek, optimumuk 4°C , általában IgM, közvetlenül agglutinálnak, így ún. teljes antitestek
- Coombs-módszer:
 - direkt: mosott, fehérjementes vvt-hez adják a Coombs-savót (anti-humán-globulin) → ismert savóval mutatunk ki ismeretlen antigént
 - indirekt: a szérumban lévő keringő antitesteket lehet ismert antigén tulajdonságú vvt-vel kimutatni

AB0 vércsoportantigének és –antitestek

- A antigén → anti-B antitest
- B antigén → anti-A antitest
- 0 antigén → anti-A és anti-B antitest
- AB antigén → nincs antitest

RhD vércsoportrendszer

Egyéb vércsoportrendszerek

- kb. 22 rendszer, pl. Kell, Cellano, Duffy, Lewis stb. → transzfúzió és terhesség kapcsán ellenük antitest termelődhet, amelyek megrövidíthetik az idegen vvt-k élettartamát, haemolyticus transzfúziós szövődményt okozva
- ellenanyagszűrés: a beteg savójának vizsgálata ismert antigéntulajdonságú vvt-vel → a pozitív, azonosítanunk kell az antigént, a beteg pedig csak választott vért kaphat
- a beadás előtt keresztpróba: a donor és a recipiens összeférhetőségének vizsgálata → negatív ellenanyagszűrés mellett is kb. 1% pozitív → nem vizsgáltuk a nem összeférhető antigént

4. A transzfúzió előkészítése

- az indikációt nemcsak a leletek, hanem főleg a beteg állapota alapján ítéljük meg
- a vvt-készítménynek a beadáskor 20-37°C közötti hőmérsékletűnek kell lennie
- beadás előtt ellenőriznünk kell a beteg hőmérsékletét, vérnyomását, pulzusát, vizeletének mennyiségét és színét, valamint a vérképet

5. A vérátömlesztés módja

- Biológiai próba: cél a bio-összeférhetőség ellenőrzése → 25 ml, sugárban beadott vér, majd 3-5 perc szünet, közben a beteg megfigyelése → tünetmentesség esetén a transzfúzió folytatása
- A beteg megfigyelése, szövődmények
 - Akut szövődmények
 - nem haemolyticus, lázas reakció → antitestek a donor fvs ellen
 - haemolyticus reakció → AB0 összeférhetetlenség
 - septicus reakció → baktériumok a vérkészítményben
 - akut tüdőkárosodás (TRALI) → recipiens fvs elleni antitestek a donorplazmában
 - allergia/anaphylaxia → donorplazma-fehérje elleni antitestek
 - hypocalcaemia → nagy mennyiségű FFP vagy saját plazmába reszuszpéndált thrombocyta beadása
 - hyperkalaemia → lejárathoz közeli, nagy mennyiségű vvt-készítmény
 - hypothermia → nem kellően felmelegített vérkészítmény
 - keringés-túlterhelés → idős, szívbeteg egyénnek túl nagy mennyiség beadása
 - a beteget a trafó után 2 órát fektetni kell, ellenőrizni + fontos az első spontán ürített vizelet vizsgálata
 - Késői szövődmények
 - haemolyticus reakció → a beadás után 2-3 héttel is megjelenhetnek antitestek
 - GVHD → a donor lymphocyták szaporodva károsítják a gazdaszervezetet
 - poszttranszfúziós purpura → PLT-ellenes antitestek
 - immunizálódás → idegen vvt, fvs, plazma, antigén
 - fertőzés átvitele → hepatitis, HIV, CMV, syphillis stb.
 - haemosiderosis → vastúlterhelés

6. A vérátömlesztés formái

- Csepptanszfúzió → anaemiás betegnek
- Túlnyomásos → vérnyomásmérő mandzsettájával vagy kézi erővel
- Masszív → rövid idő alatt nagy mennyiségű vérkészítmény (24 óra alatt a keringő mennyiség 50%a)
- Polytransfusio → rendszeres vérátömlesztés
- Autotranszfúzió → a véradó és a fogadó azonos személy
- Intrauterin → legkorábban a 18. héten

18. A thrombocyták számbeli zavarai

1. Kórélettan: a keringő thrombocyták normál élettartama 9-10 nap, biológiai féléletidejük kb. 4 nap. Egészségesekben, szükség esetén a thrombocytaszám akár a normális ötszörösére fokozódhat. A thrombocyták 2/3-a a vérben kering, a maradékot a lép reverzibilisen tárolja.

2. Etiológia

- Csontvelői képzés zavara
 - Csökkent thrombocytopoiesis: aplasticus zavar → a csontvelőben a megakaryocyták száma csökkent
 - lehet veleszületett, vagy szerzett
 - csontvelő károsodás → gyógyszerek, vegyszerek, sugárzás, fertőzések, megakaryocyt-ellenes antitestek
 - a csontvelő infiltrációja → leukaemia, carcinoma, malignus lymphoma
 - osteomyelonecrosis
 - Megakaryocyták érési zavara → a CSV-ben a megakaryocyták száma normális vagy emelkedett, ineffektív thrombo-, erythro- és granulopoesis → B12-, vagy folsav-hiány
- Fokozott perifériás forgalom → a CSV-ben a megakaryocyták száma emelkedett
 - Immunthrombocytopeniák (ITP)
 - ismeretlen alapbetegség, primer ITP
 - akut ITP
 - gyakran postinfectios, főleg gyermekeknél, GIT vagy felső légúti vírusfertőzés után
 - kórlefolyása önmagát korlátozza, gyakran nem igényel terápiát, esetleg immunglobulin-adás lehet szükséges
 - jó prognózis, 80%-ban spontán remisszió
 - krónikus ITP
 - DG: izolált thrombocytopenia, a thrombocyták élettartama megrövidült, 80%-ban kimutatható IgG autoantitest, a csontvelőben fokozott megakaryopoesis
 - klinikum: vérzéses jelenségek <30.000/ul PLT esetén
 - TH: szteroid (prednizolon) az elsővonalbeli, a remisszió után 2-3 hónap alatt leépítve → ha nem reagál, vagy több, mint egy recidíva lép fel: immunglobulin, splenectomia merül fel
 - ismert alapbetegség, secunder ITP
 - malignus lymphoma
 - autoimmun betegségek
 - HIV
 - csontvelő-átültetés után
 - DIC
 - gyógyszer által kiváltott
 - alloantitest által kiváltott → pl. posttransfusios thrombocytopenia
 - Más eredetű thrombocytopeniák
 - hypersplenia → fokozott raktározás a lépben
 - műbillentyű, extracorporalis keringés
 - thromboticus microangiopathia
 - TTP (ADAMTS13 zavar), HUS (EHEC fertőzés után)

- megvastagodott falú arteriolák, kapillárisok, endothel oedema és leválás, az érlumen thromboticus elzáródása, intravasalis haemolysis
- láz és súlyos általános tünetek, zavartság, görcsrohamok, veseelégtelenség
- DG: akutan fellépő thrombocytopenia, Hb-csökkenés, >2% fragmentocytá, Coombs-negatív haemolysis, ADAMTS13 meghatározás, kórokozó kimutatás
- TH: a kiváltó ok kezelése + tüneti → plazmaferezis, plazma adás
- Kombinált képzési és lebontási zavar, pl. alkoholos májcirrhosis

3. Klinikum: petechiás vérzések

4. Laboratórium: PLT < 140.000/ul, mellette a vérzési idő normális → vérzésveszély 30.000/ul thrombocytaszám fölött rendszerint nincs

5. DifferenciáldG:

- aggregátum, ill. agglutinátum képződése → vérvételi technika, hideg agglutininek
- szatellitaképződés a leukocyták és thrombocyták között
- óriás thrombocyták → örökletes, MDS

6. Diagnosztika

- Anamnézis → lefolyás (akut/krónikus), családi anamnézis, előzetes fertőzések, gyógyszerek
- Okozó betegségek keresése → képzési zavarok, érési zavarok, fokozott felhasználódás
- ITP gyanúja esetén auto-, ill. alloantitestek keresése
- Csontvelő vizsgálata → megakaryocyták száma → képzési zavarban csökkent, fokozott lebontás, ill. érési zavar esetén emelkedett

7. Kezelés

- Oki TH
 - kiváltó gyógyszer elhagyása, HIIT kezelése, ITP kezelése
- Tüneti: thrombocytá-aggregáció gátlót nem szabad adni
 - thrombocytá-pótlás → több donor véreből poolozott, vagy egy donortól, ferezissel nyert koncentrátummal
 - terápiás pótlás indokolt vérzés esetén
 - profilaktikus pótlás → intermittáló képzési zavarban, ha a PLT 10-20.000/ul alá esik
 - megakaryocyták proliferációjának és érésének serkentése, pl. thrombopoetin

19. A thrombocyták működési zavarai

1. Veleszületett thrombocytopathiák

- Aggregáció zavara, pl. Glanzmann-Naegeli-thrombastenia, ADP-receptordefektus → óriás thrombocyták, GPIIb-IIIa receptor defektusa a fibrinogénhez kötődés hiányával, ill. az ADP-receptor defektusa
- Adhézió zavara, pl. Bernard-Soulier sy. → óriás thrombocyták, GPIb-IX-V-receptor defektusa, a vWF-hez való adhézió hiányával
- Szekréción defektus, pl. Wiskott Aldrich, Chediak-Higashi → hiányzó vagy csökkent release a különböző tároló granulumokból
- A release-reakció zavara, pl. COX-defektus, aszpirinszerű defektus → az eikozanoid anyagcsere zavara (prostaglandinok, leukotriének)

2. Szerzett thrombocytopathiák

- Gyógyszerek → thrombocyt-aggregáció gátlók, pl. aszpirin, clopidogrel
- Thrombocyták felületének IgA, vagy IgM anitesttel történő bevonása → plasmocytoma
- Uraemia
- Funkcionálisan gyengébb értékű thrombocyták ET-ben és PV-ben

3. Klinikum → spontán vérzés többnyire nincs, csak sérülések vagy műtétek kapcsán

4. Diagnózis: megnyúlt vérzés idő, normális thrombocytaszám

5. Kezelés (szerzett thrombocytopathia)

- Oki: alapbetegség kezelése, TAG elhagyása; vérzésveszélyes helyzetben az aszpirin hatásának megszűnéséig (4-5 nap) parenteralis desmopressin adandó
- Tüneti: gondos vérzéscsillapítás, sz.e. transzfúzió

20. Haemorrhagias diathesis, haemophilia

1. Definíció: patológiás vérzési hajlam, a vérzés lehet → túl hosszán tartó / túl erős / adekvát ok nélküli

- A következő zavarok miatt jöhetnek létre:
 - Thrombocytá eredetű (70%) → thrombocytopenia, thrombocytopathia
 - Plazma eredetű (20%) → coagulopathia
 - Vasculáris eredetű (10%) → haemorrhagiás diathesis

2. Előfordulás: 90%-ban szerzett kórforma, leggyakrabban gyógyszer váltja ki; a veleszületett formák közül a von Willebrand szindróma a leggyakoribb

3. A haemorrhagiás diathesisek klinikuma

- primer zavarban a fokozott vérzés a sérülés után azonnal megindul, a secunder zavarban ezzel szemben csak bizonyos idő elteltével indul meg a vérzés
- Jellemző vérzések a különböző haemorrhagiás diathesisekben
 - Coagulopathia: haemarthros, haematoma, nagy kiterjedésű, éles határú vérzések, izombevérzések
 - Thrombocytá vagy vasculáris eredetű haemorrhagiás diathesisek: petechia, purpura, echymosis
 - Kombinált haemostasis zavarok: DIC, von Willebrand szindróma → petechiák + nagy kiterjedésű vérzések életlen szélekkel

4. Diagnózis

- anamnézis, klinikai kép, a vérzés típusa
- alvadási tesztek
 - thrombocytaszám
 - vérzésidő
 - aPTI, INR, fibrinogén
 - Rumpell-Leede-teszt: kapilláris rezisztenciavizsgálat, kóros eredmény a vasculáris-, és a thrombocytazavarokban
 - megnyúlt INR: II, V, VII, X
 - megnyúlt aPTI: VIII, IX, XI, XII

5. A coagulopathiák beosztása

- Defekt coagulopathiák
 - veleszületett: von Willebrand sy., haemophilia
 - szerzett: (K-vitamin függő faktorok: II, VII, IX, X, protein C, protein S)
 - K-vitamin függő faktorok szintézisének zavara, pl. újszülöttkor, májkárosodás
 - K-vitamin hiány → malabszorpciós szindróma, AB kezelés után, elzáródásos icterus
 - K-vitamin antagonistá terápia (kumarinok)
- Immun coagulopathiák: isoantitest-képződés a VIII-IX faktorokkal szemben a szubsztitúciós kezelés kapcsán, vagy autoantitestek
- Consumptios coagulopathia (DIC)
- Hyperfibrinosis

6. Haemophilia

- A (85%), B (15%)
- Etiológia:
 - Haemophilia A: hiányzó (90%), vagy inaktív (10%) VIII-as faktor
 - Haemophilia B: hiányzó, vagy inaktív IX-es faktor

- Haemophilia A genetikája: > 600 féle mutáció, többnyire pontmutáció, XR öröklődés
- Klinikum: köldökzsinórvérzés, nagy kiterjedésű vérzések, izom- és ízületi vérzések + arthropathia
- Súlyossági fokozatok, a VIII-as faktor aktivitása szerint:
 - Subhaemophilia: 16-50%, többnyire tünetmentes
 - Enyhe: 6-15%, erős trauma után haematoma, műtétet követő utóvérzés
 - Középsúlyos: 1-5%, már enyhe traumát követően is haematoma
 - Súlyos haemophilia: <1%, spontán vérzések, állandó haemarthrosisok
- DiffDG: von Willebrand, vérzések más faktor örökletes hiánya miatt
- Diagnózis: pozitív családi anamnézis, klinikai tünetek, vézéstípus, a laborban normál vézésidő, megnyúlt aPTI
- Kezelés:
 - vérzések megelőzése, főleg az ízületekben
 - ne adjunk thrombocyta-aggregáció gátlót, im. injekciót
 - gondos helyi vérzéscsillapítás
 - alvadási faktorok pótlása → enyhe haemophiliában szükség szerint, súlyos esetben tartós profilaxis jön szóba

7. von Willebrand szindróma

- a tünetmentes esetek prevalenciája 1%, tüneteseké 0,1 ezrelék, így ez a leggyakoribb veleszületett haemostasis zavar
- Etiológia
 - veleszületett:
 - 1-es típus (80%): vWF és VIII csökkent, AD öröklődés
 - 2-es típus: kvalitatív defektusok, 4 altípus
 - nagy és közepes multimerek hiányoznak
 - nagy multimerek hiányoznak
 - csökkent interakció thrombocytákkal
 - csökkent affinitás a VIII faktorra
 - 3-as típus, legsúlyosabb: vWF hiányzik, VIII erősen csökkent
 - szerzett, pl. monoklonalis gammopathia, malignus lymphoma, autoimmun betegségek
- Patogenezis: a vWF-nek három szerepe van
 - primer haemostasis: thrombocyták összekapcsolása a subendothelialis kollagénnel (adhézió)
 - thrombocyta-aggregáció
 - komplexet képez a VIII faktossal → lelassítja annak lebomlását a plazmában
- Klinikum: többnyire nincsenek vérzéses tünetek, legfeljebb enyhe fokúak, keverednek a petechiák és a haemophiliás vérzések, jellegzetes a nykh-vérzés
- DG: családi anamnézis + klinikum, megnyúlt vérzési idő
- Kezelés: gondos helyi vérzéscsillapítás, TAG alkalmazása tilos
 - enyhe vérzésben desmopressin → serkenti a vWF felszabadulását
 - a desmopressin 2B altípusban ellenjavallt
 - nagyobb vérzések kapcsán inaktivált VIII/vWF koncentrátumot adunk

8. Vascularis haemorrhagiás diathesisek: a vérzési idő megnyúlt lehet, csökkent a kapilláris rezisztencia

- Hereditaer: Rendu-Osler-Weber betegség, Ehlers Danlos
- Szerzett: C-vitamin hiány, Henoch-Schönlein, purpura senilis

21. DIC

1. Definíció: szisztémás thrombo-haemorrhagiás szindróma → a végartériákban disszeminált microthrombusok keletkeznek, eközben az alvadási faktorok és thrombocyták felhasználódnak és haemorrhagiás diathesis következik be → consumptios coagulopathia

2. Kórélettan: alvadás aktiválódása

- alvadási faktorok, thrombocyták felhasználódása → vérzés, esetleg shock → mikrocirkulációs zavar
- multiplex fibrin és thrombocytá-thrombusok
- reaktív hyperfibrinolysis → alvadási faktorok proteolysis
- következmény: többszervi elégtelenség

3. Etiológia

- Prothrombinaktivátorok érpályába jutása
 - szülészeti szövődmények → magzatvíz embólia, placenta idő előtti leválása, septicus abortus
 - trombokinázból gazdag szervben végzett műtétek (tüdő, pancreas, prostata)
 - manifeszt haemolysisek, kígyóméreg, széteső daganatok
- Az alvadás indirekt aktiválása, pl. baktérium toxinok által, Gram-negatív sepsis
- Endogén alvadási rendszer kontakt aktiválódása

4. Lefolyás

- akut DIC
 - prae-DIC: kockázati betegségek jelenléte, de nincsenek jellemző laboreltérések
 - manifeszt DIC: jellegzetes laboreltérések + haemorrhagiás diathesis
 - post-DIC: reaktív túlzott alvadékonyság, normalizálódó laborparaméterek, fibrinmonomerek már nem mutathatók ki
- krónikus DIC

5. Szövődmények: MODS, ARDS, akut veseelégtelenség, shock, májelégtelenség

6. Diagnózis

- DIC kialakulására hajlamosító alapbetegség
- labor (akut, manifeszt DIC-ben): thrombocytopenia, csökkent fibrinogén, fibrinmonomerek kimutatása, aPTI emelkedett, D-dimer emelkedett

7. Kezelés

- a kiváltó alapbetegség oki kezelése (ez a legfontosabb)
- tüneti kezelés
 - prae-DIC: heparin, 500 NE/h iv.
 - manifeszt DIC: FFP, thrombocytá-koncentrátum, <1g/l fibrinogén és vérzés esetén fibrinogénpótlás; heparint ne adjunk!
 - post-DIC: heparin → aPTI-t a normális 1,5-2-szeresére kell beállítani
- a szövődmények kezelése, pl. veseelégtelenségben dialízis

22. Csontvelő- és őssejt-transzplantáció

1. Lényege: a betegnek kondicionálást követően őssejtet adunk, amelyből új vérképzés alakul ki → a beadott sejtek nem pusztulnak el

- az átültetés lehet autológ vagy allogén, ikrek esetén szingén

2. Őssejtgyűjtés, őssejtforrások

- klasszikus forrás a csontvelő, a gyűjtés műtéti úton, anaesthesiában történik, összesen 1-1,5l vérrel hígult csontvelő kerül levételre a cristából
- keringő perifériás vérből, sejtszeparátorral
- köldökzsinórvér → gyermek, kis súlyú felnőtt esetén elegendő lehet
- ma autológ átültetésre főleg perifériás őssejtet használnak → gyorsabb megtapadás

3. Kondicionálás, izolálás, megtapadás

- kondicionálás: nagy adagú kemoTH és besugárzás → cél a daganatos sejtek elpusztítása (ha vannak), illetve a recipiens immunrendszerének bénítása
- klasszikusan a kondicionálás supraletalis kezelést jelent, de ez nem minden esetben indokolt, így újabban enyhébb, non-myeloablatív előkészítő módszereket is alkalmaznak
- a supraletalis kezelés következtében a beteg 3-4 hetes aplasiába kerül → ennyi idő az új haemopoiesis kialakulása az őssejtből → a beteg vvt- és PLT-pótlásra, valamint steril elkülönítésre szorul
- megtapadás: a fvs-szám annyira megnő, hogy a neutrophilszám legalább 3 napig 500 feletti, de még ezután is hosszán immunszupprimált
- autológ átültetés után 6 hónap, allogén után legalább másfél év antimikrobás profilaxis

4. Szövődmények

- egész emésztőrendszerre kiterjedő mucositis
- bakteriális és invazív gombás fertőzések, herpesvírusok, egyes protozoonok
- GVHD: a donor T-sejtek idegennek ismerik fel a recipiens szöveteket, két fő forma
 - heveny: 100 napon belül jelentkezik, hasmenés, icterus, májenzim emelkedés, bőrtünetek
 - I-IV. stádium, a III-IV életet veszélyeztető, nehezen kezelhető
 - idült: 100 napnál hosszabb idő után, elsősorban bőrijelenségek → hyper- és hypochloratio, nyálkahártyák lichenoid elváltozása, conjunctiva sicca
 - súlyos immunhiány, fertőzések
 - kezelés: immunosuppresszív szerek, de a legfontosabb a megelőzés

5. Graft versus tumor hatás

- a graft a megmaradt daganatos sejtekkel szemben is agresszivitást mutat

6. Indikációk

- autológ átültetésnél 65, allogénél 60 év az életkori felső határ HLA-azonosság esetén
- allogén átültetés:
 - súlyos aplasticus anaemia → sürgős, akkor a legjobbak az eredmények, ha az átültetés egy hónapon belül megtörténik, ezért az aplasticus anaemiás beteg mindenkit megelőzve az élre kerül, ha 45 évesnél fiatalabb (idősebb korban jobb az immunosuppresszív TH)
 - akut leukaemia → az első teljes remisszió elérése után standard kezelés
 - CML → az egyetlen kuratív TH, fiatal korban, ill. előrehaladott betegség esetén jobb a tx, de időseknél lehet, hogy jobb az élethosszig szedett glivec
 - MM → óvatos betegválasztás, mert kockázatos, de teljes gyógyulást eredményezhet
 - Myelodysplasia → csak a betegek 40%-a gyógyul az allogén átültetésre
 - CLL → csak fiatal betegek agresszív betegségénél jön szóba

- autológ átültetés
 - NHL → kifejezett és közepes malignitás, ha érzékeny a megkezdett kezelésre; kemorezisztens beteget nem érdemes transzplantálni
 - Hodgkin-kór → első relapsus
 - MM → a beteget nem gyógyítja meg, de a medián túlélést meghosszabbítja
 - akut leukaemia → myeloid betegségek nagy kockázatú eseteinek első remissziója