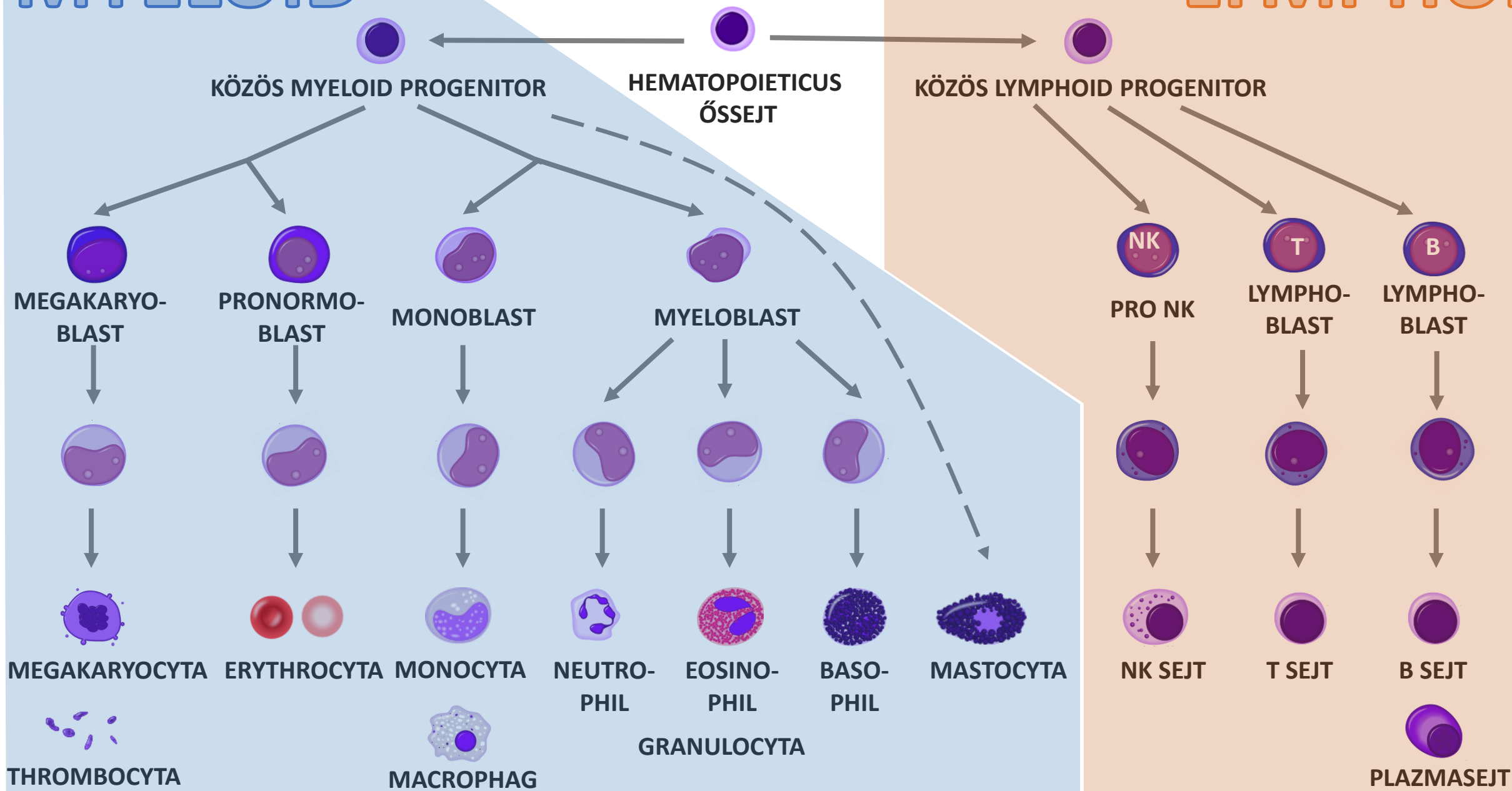


Hematopatológia

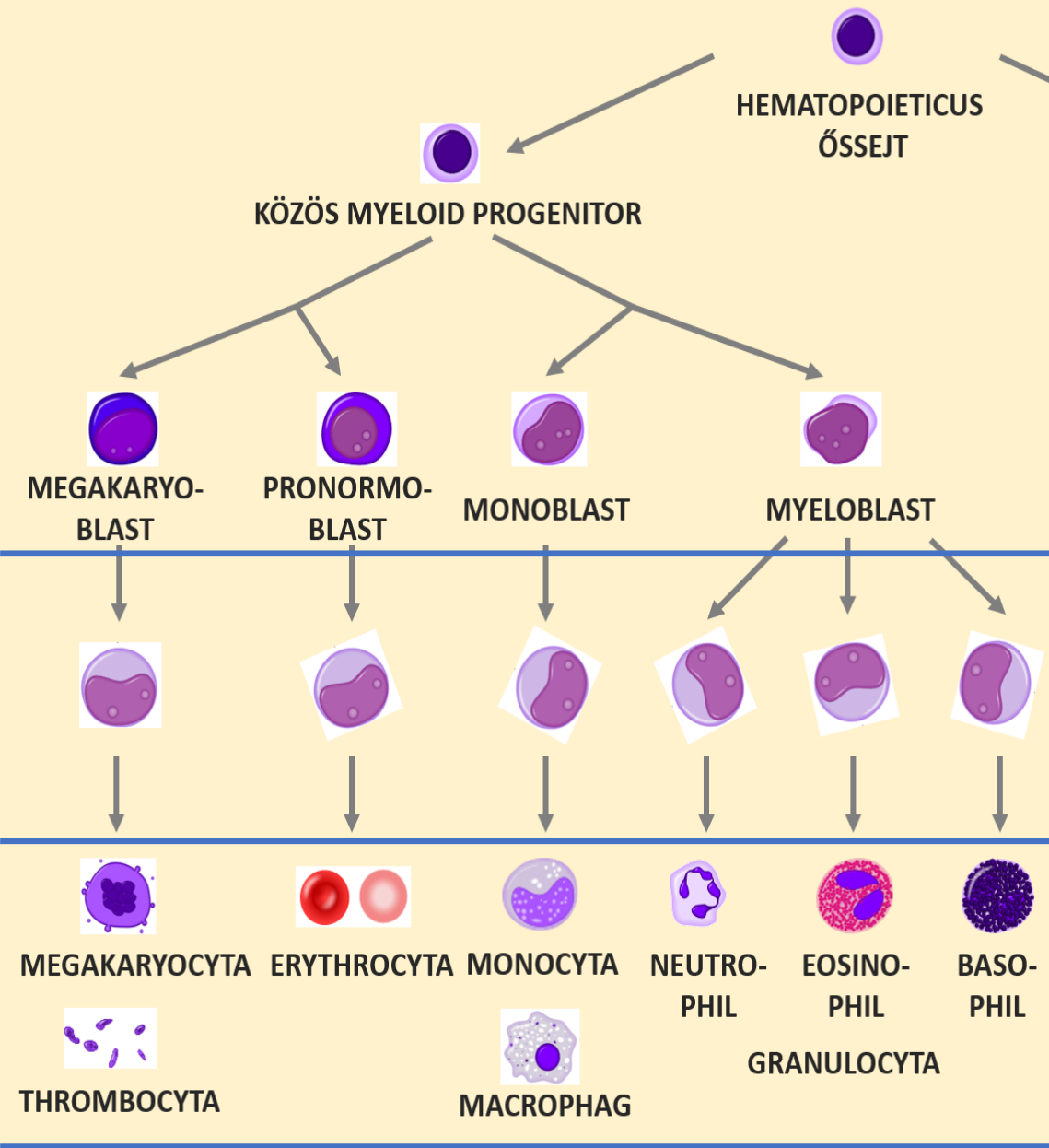
MYELOID

Normál vérképzés

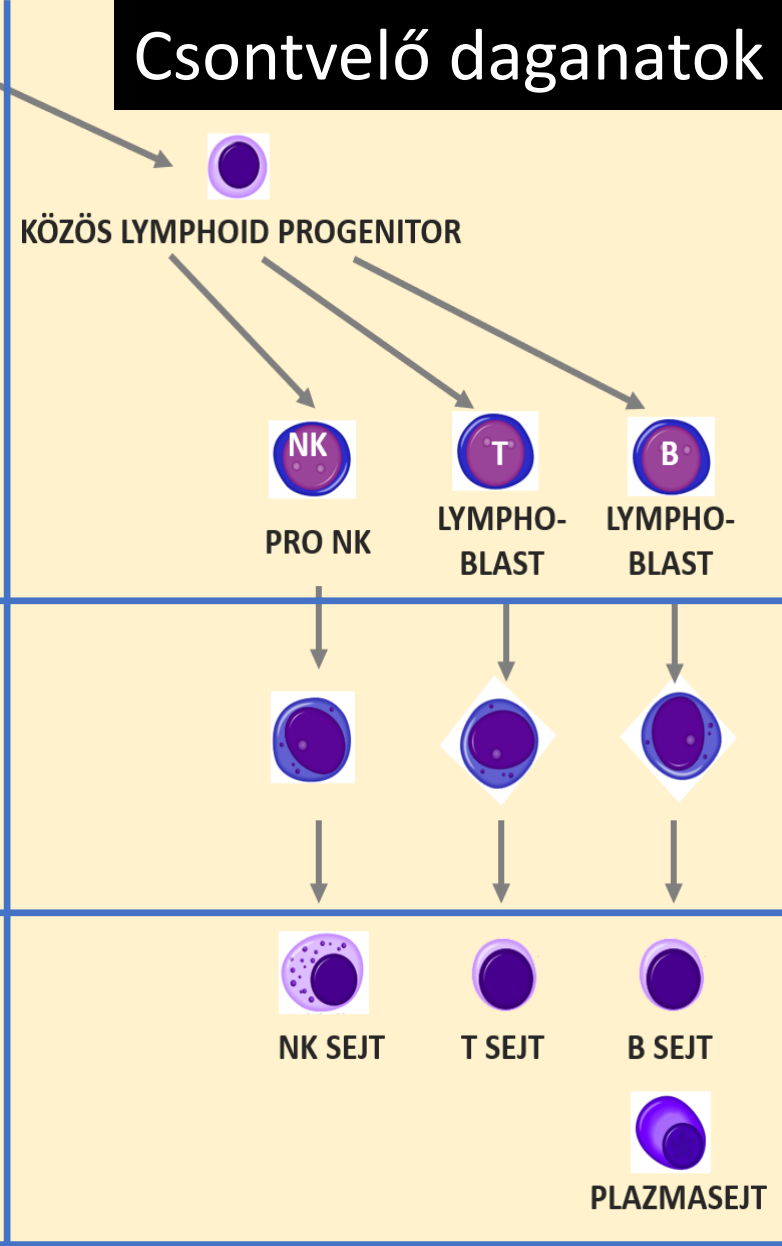
LYMPHOID



Csontvelő daganatok felosztásának elve



MYELOID



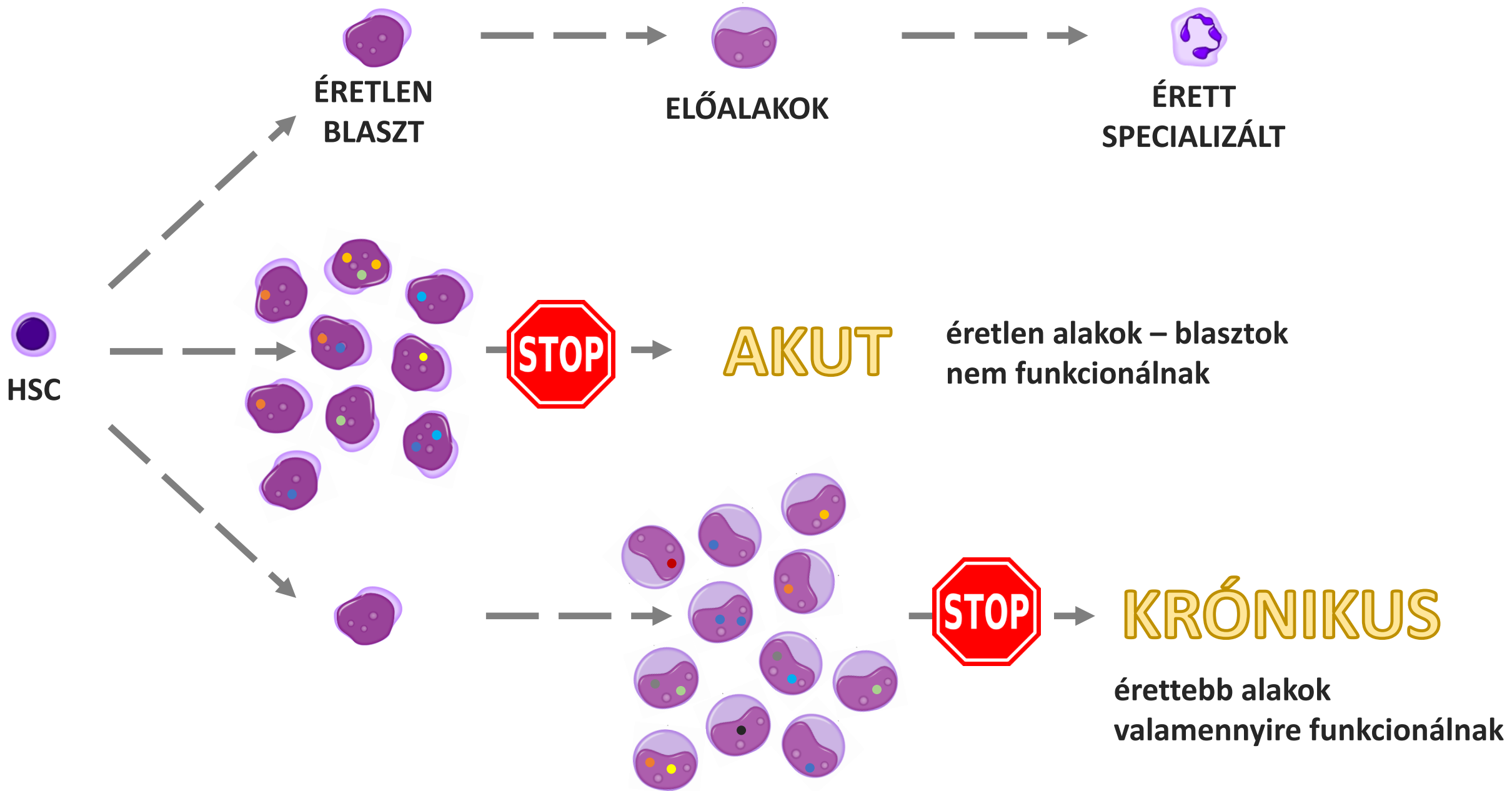
LYMPHOID

AKUT

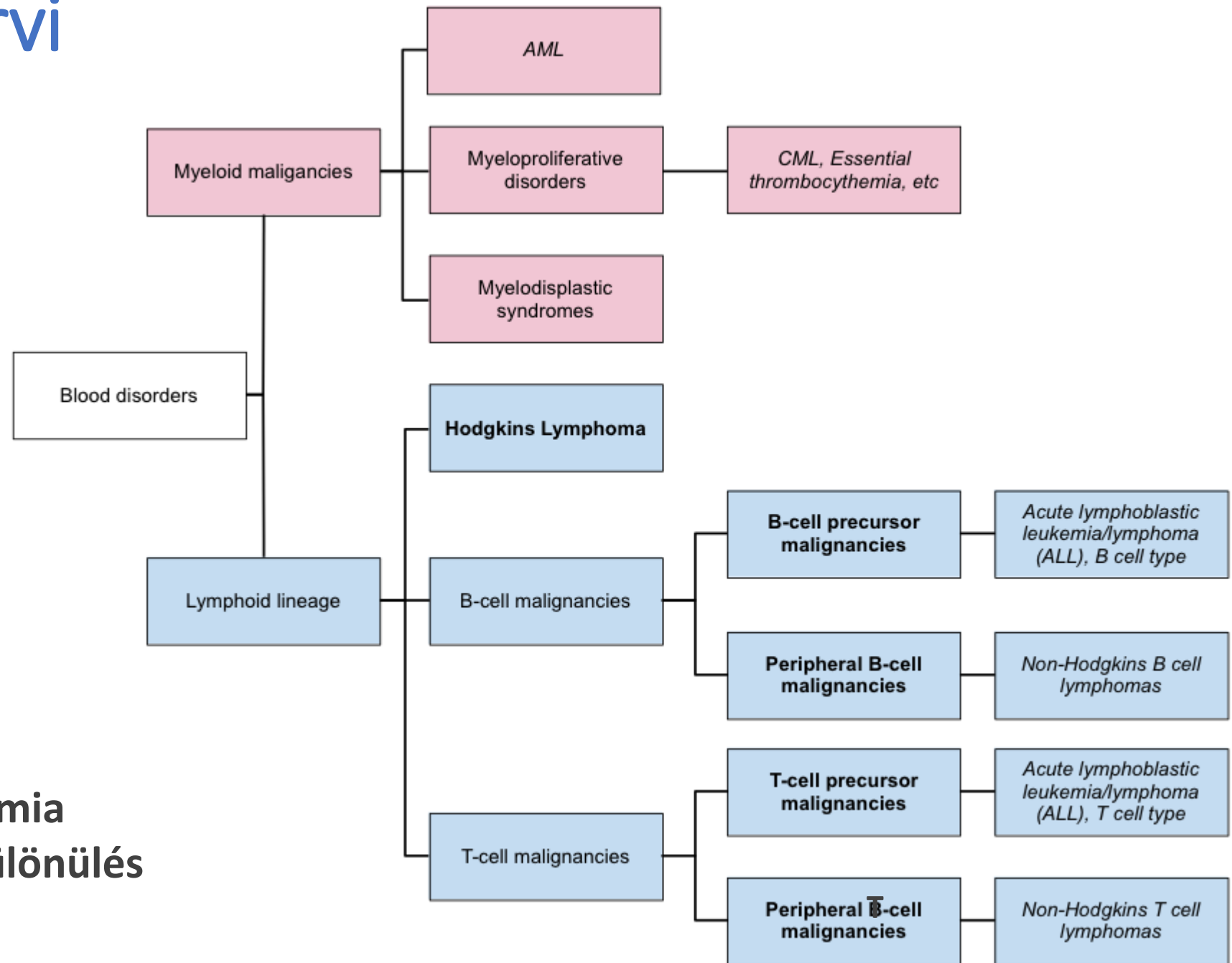
éretlen alakok - blasztok

KRÓNIKUS

érettebb alakok

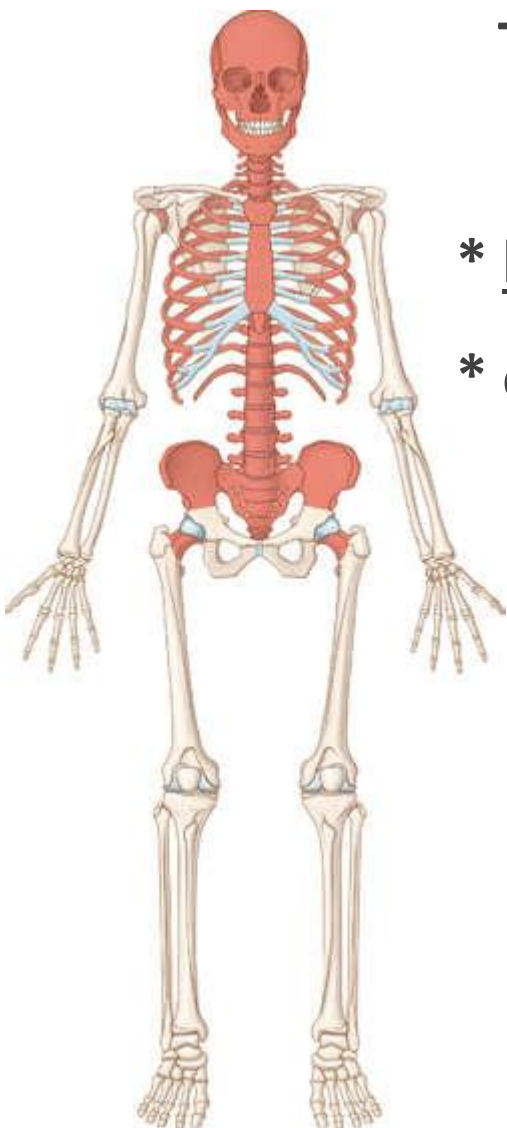


Vérképzőszervi Betegségek Felosztása (WHO)



Lymphoma – Leukaemia
nem éles elkülönülés

Leukaemia → csontvelői eredet



Teljesen éretlen **blastsejtek (akut)** vagy
Érettebb **előalakok (krónikus)**

- * kiszorítják a normál hemopoieticus folyamatokat
- * egy idő után a keringésben is megjelennek

Csontvelő

- Blast < 5% → normál
- Blast > 20% → akut leukaemia

TÜNETEK:

gyorsan alakul(hat)nak ki



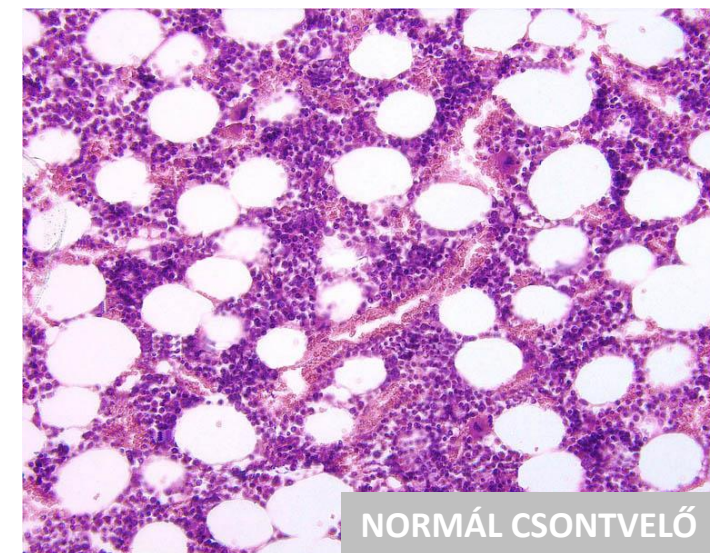
lásd: AKUT leukaemiák

gyerekekben akár napok / 1-2 hét alatt

lassan alakul(hat)nak ki



lásd: KRÓNIKUS leukaemiák



NORMÁL CSONTVELŐ

Leukaemia

ÁLTALÁNOS TÜNETEK:

CSONTVELŐELÉGTELENSÉG

: A tumorsejtek kiszorítják a normál hemopoieticus folyamatokat

Vörösvértest ↓



ANAEMIA



Fáradtság

Thrombocyta ↓



THROMBOCYTOPENIA



Vérzészavarok; DIC

Neutrophil ↓



NEUTROPENIA



Infekciók; Láz

Blast ↑



LEUKOCYTOSIS



Leukostasis

Metabolizmus ↑

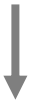


**IZZADÁS
FÁRADÉKONYSÁG**

SZERVINFILTRÁCIÓ

: A tumorsejtek különböző szerveket szűrnek be

Lép



SPLENOMEGALIA

Máj



HEPATOMEGALIA

Nyirokcsomó (ritkán érintett)



LYMPHADENOMEGALIA

Gingiva



GINGIVAHYPERPLASIA

Csontvelő



CSONTFÁJDALOM

Akut leukaemia – Elkülönítés

LYMPHOID



TdT :DNS polimeráz

lymphoblast

lymphocyta

myeloblast

Magi festődés

N.B.: Nem 100%-os az elkülönítés

TdT-t bármilyen éretlen blaszt expresszálhat, de inkább lymphoid differenciációra utal
MPO sincs jelen minden AML formában

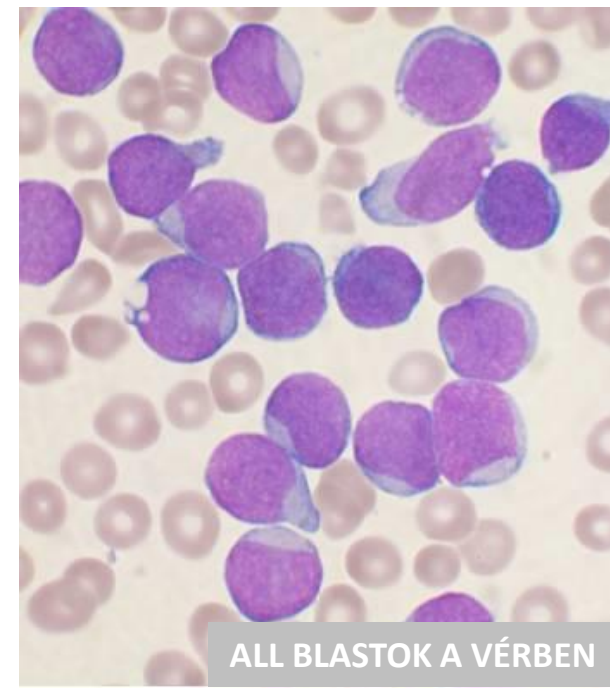
MYELOID / MONOCYTAER

MPO :myeloperoxidáz

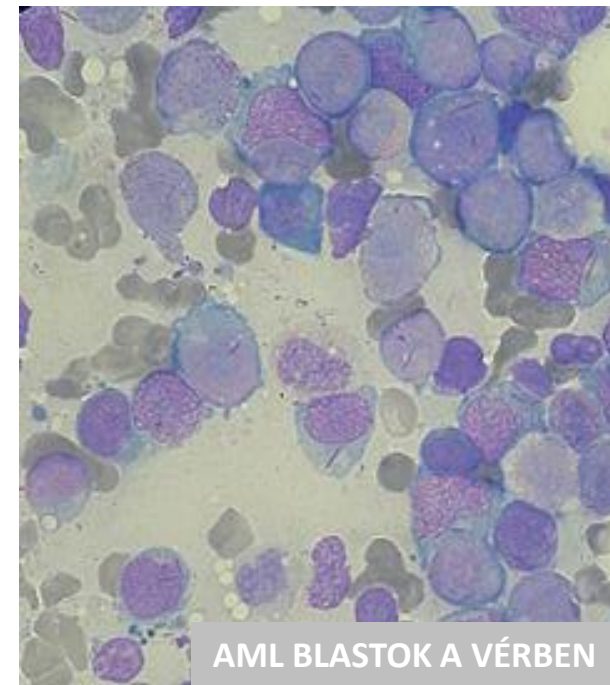
Auer pálca (HE) –
kristályosodott MPO

NSE :nem specifikus észteráz

Citoplazmatikus festődés



ALL BLASTOK A VÉR BEN



AML BLASTOK A VÉR BEN

Akut lymphoid leukaemia

Gyermekkori leukaemiák 80%-a ALL

B-ALL (85%) : markerek: Ig, CD10, CD19, CD20

a ma használt WHO osztályozás a genetikai alterációkon alapul

pl.: t(12;21) – ETV6-RUNX1; jó prognózis; ált. gyermekekben
t(9;22) = Ph⁺ – BCR-ABL1; rossz prognózis; ált. felnőttekben

T-ALL (15%) : markerek: CD3, CD4, CD8

T-Lymphoblastos Leukaemia/Lymphoma

Tinédzserek; Thymus/mediastinalis megnagyobbodás

Hasznos tudnivalók:

- Akut leukaemiák 30%-a ALL, 70%-a AML
- ALL-ek 75%-a 6 éves kor alatt
- Gyermekkori leukaemiák 80%-a ALL
- ALL-ek 85%-a B-ALL, 15%-a T-ALL
- Gyógyulási ráta gyermekekben 80%-os
- felnőttekben 50%-os

Akut myeloid leukaemia

Medián életkor diagnóziskor: 68 év

WHO klasszifikáció (nem kell megtanulni)

- **AML with recurrent genetic abnormalities**
 - AML with t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
 - AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16); CBEB-MYH11
 - Acute promyelocytic leukemia (APL) with t(15;17); PML-RARA
 - AML with t(9;11); MLLT3-MLL
 - AML with t(6;9); DEK-NUP214
 - AML with inv(3) or t(3;3); RPN1-EVI1
 - AML (megakaryoblastic) with t(1;22); RBM15-MKL1
 - Provisional entity: AML with mutated NPM1
 - Provisional entity: AML with mutated CEBPA
- **AML with myelodysplasia-related change**
- **Therapy-related myeloid neoplasms**
- **AML NOS (not otherwise specified):**
 - FAB klasszifikációnál szereplő kategóriák tartoznak ide
- **Myeloid sarcoma**
- **Myeloid proliferations related to Down syndrome**
- **Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm**

Hasznos tudnivalók:

- Akut leukaemiák 30%-a ALL, 70%-a AML
- AML leggyakrabban: 50 – 70 év között
- Citomorfológiai osztályozást itt is felváltotta a **citogenetikai osztályozás (WHO vs FAB)**
- A genetikai aberrációk alapján jósolható a prognózis:
 - kedvező – intermedier – kedvezőtlen alterációk
- Rossz prognózist jelent:
 - idős kor
 - FLT3 mutáció (tirozin kináz); del chr 5/7
 - MDS-hez vagy terápiához társulás (kemo/radio)

FAB klasszifikáció (nem kell megtanulni) (vö. 2-3. dia)

FAB	Név	Felnőtt betegek (%)
M0	Min. differenciált akut myeloblastos leukaemia	5%
M1	Akut myeloblastos leukaemia kiérés nélkül	15%
M2	Akut myeloblastos leukaemia kiéréssel	25%
M3	Akut promyelocytás leukaemia	10%
M4	Akut myelomonocytás leukaemia	20%
M4eos	Akut myelomonocytás leukaemia csv. eosinophiliával	5%
M5	Akut monocytás leukaemia	10%
M6	Akut erythroid leukaemia	5%
M7	Akut megakaryocytás leukaemia	5%

Akut myeloid leukaemia

Akut promyelocytás leukaemia (APL)

tumorsejtek tele Auer pálcával!

Kezelése a leukaemiák sikertörténete

1970-es évekig a prognózis az egyik legrosszabbnak számított

→ gyors progresszió, fatális vérzések (DIC)

1977 – **t(15;17)** felfedezése → PML-RARA fúziós fehérje differenciációt gátol

Th.: **ATRA** + chemo – a promyelocyták kiérését eredményezve 95% komplett remisszió!

Akut monocytás leukaemia

Monoblasztok felszaporodása

Gingivahyperplasia!

Akut megakaryoblastos leukaemia

Down-szindrómához társul 5 éves kor alatt



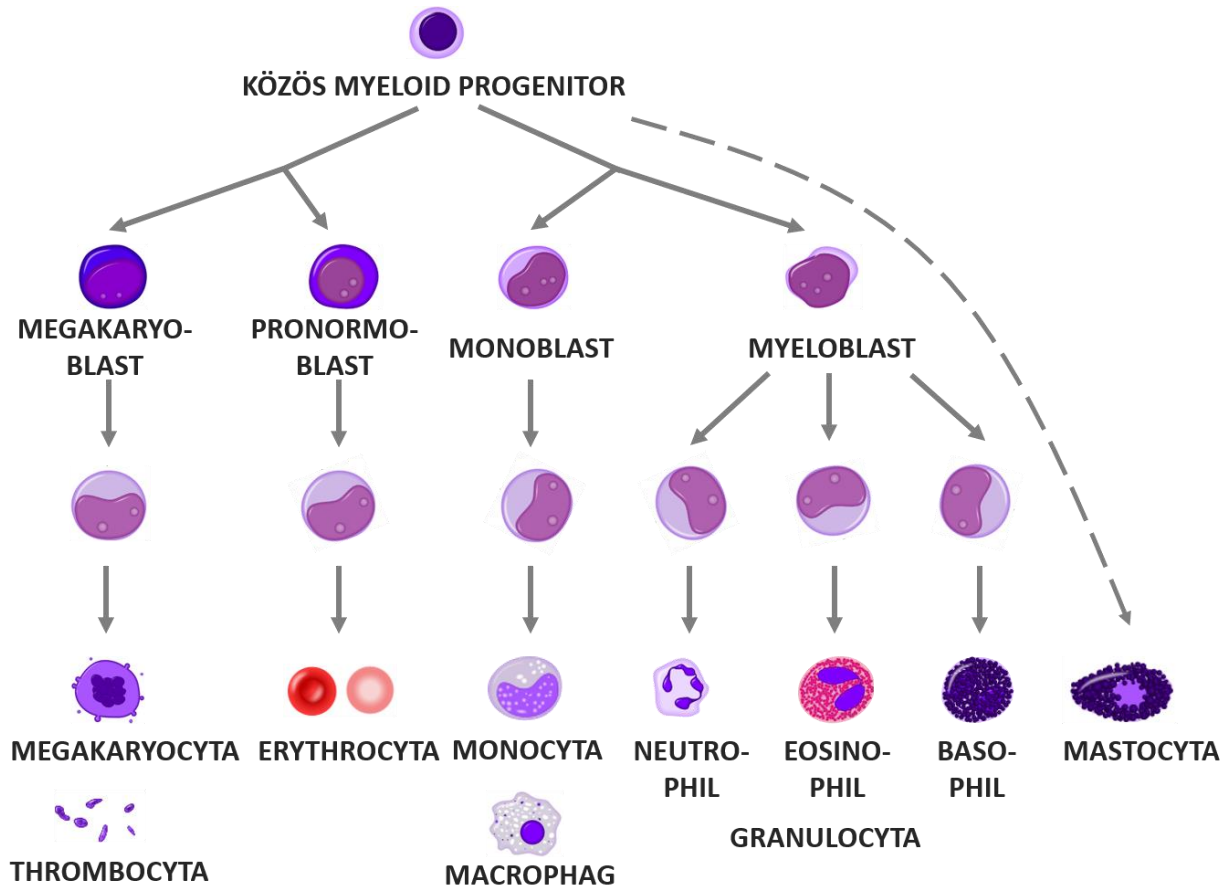
RARA = retinoid receptor α

ATRA = all-trans retinoic acid

PML = promyelocytás leukaemia gene

<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:AMLCASE-66.jpg>

Krónikus myeloproliferatív betegségek



Krónikus megakaryocytás leukaemia
= idiopathiás myelofibrózis (MF)

Esszenciális thrombocytaemia (ET)

Polycythaemia vera (PV)

Krónikus neutrophil leukaemia

Krónikus eosinophil leukaemia

Krónikus basophil leukaemia

CML

Myelodysplasia

ineffektív hemopoiesis; pancytopenia

Krónikus myeloid leukaemia (CML)

Medián életkor diagnóziskor: 66 év

Fiatalokban ritkábban fordul elő, általában agresszívabb formában jelentkezik

Azon kevés neoplasiák egyike, melyek egyetlen specifikus genetikai eltérésre vezethetők vissza
t(9;22) = Philadelphia kromoszóma → BCR-ABL fúziós gén → **BCR-ABL fúziós fehérje**
>90%-ban jelen van CML-ben

Hasznos tudnivalók:

- Felnőttkori leukaemiák 20%-a CML

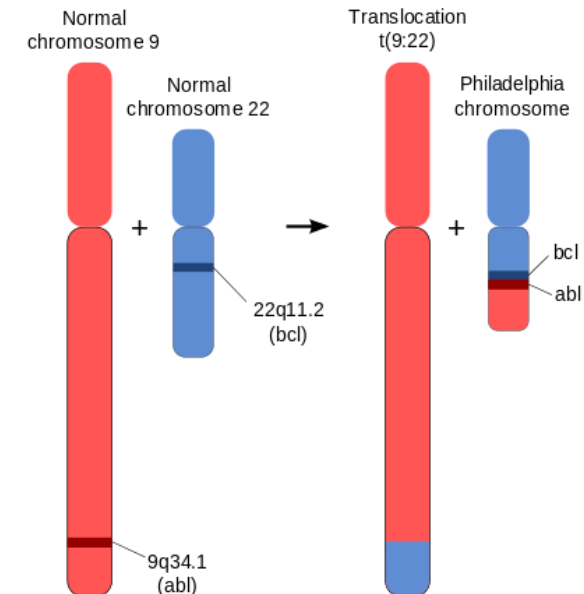
- erőteljes tirozin-kináz aktivitás
- pontos patomechanizmus még tisztázatlan

Három fázis:

1. Krónikus (nagyjából érett alakok osztódnak; 90% tünetmentes)
2. Akcelerált (további citogenetikai változások adódnak)
3. Blaszt krízis (teljesen éretlen blasztsejtek)

Terápia (jelentősen javították a prognózist)

1. Imatinib (TKI)
2. Allogén őssejttranszplantáció



Krónikus lymphoid leukaemia (CLL)

Hasznos tudnivalók:

- Leggyakoribb felnőttkori leukaemia
- Medián életkor 72 év

majdnem érett **B-sejtek** klonális szaporulata
Ig-termelés nem vagy „rosszul” történik



hypogammaglobulinaemia



autoimmun hemolyticus anaemia
immunthrombocytopenia

Ha multiplex nyirokcsomó érintettség van
leukocytosis nélkül:

CLL = SLL (small lymphocytic lymphoma)

+ Átalakulhat diffúz nagy B-sejtes lymphomává
(Richter transzformáció)

A sejtek „törékenyek” → kenet készítésekor szétesnek = smudge cells = **Gumprecht rögök**

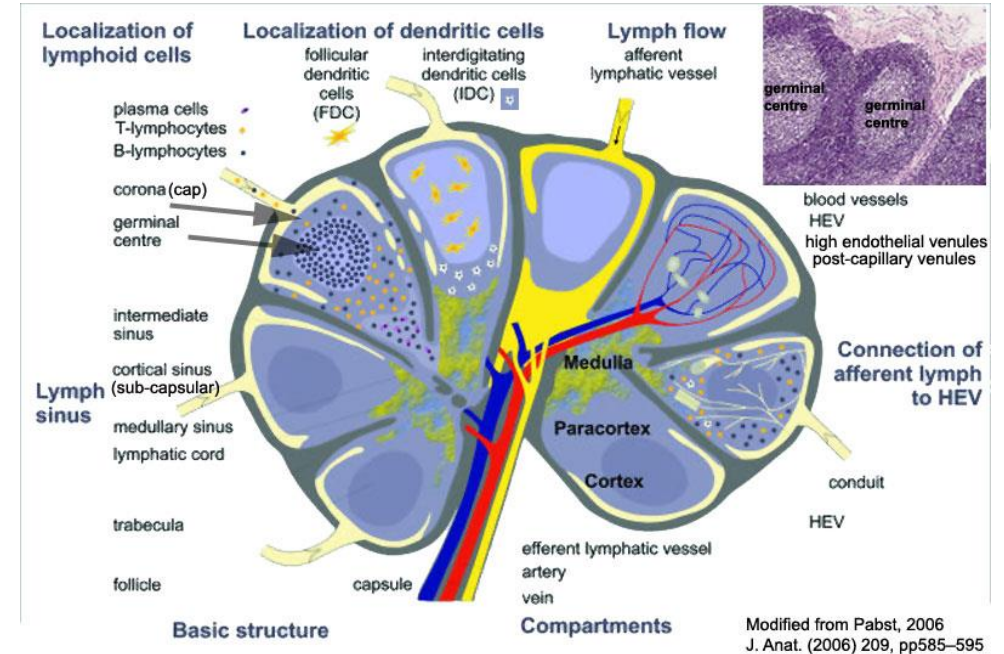
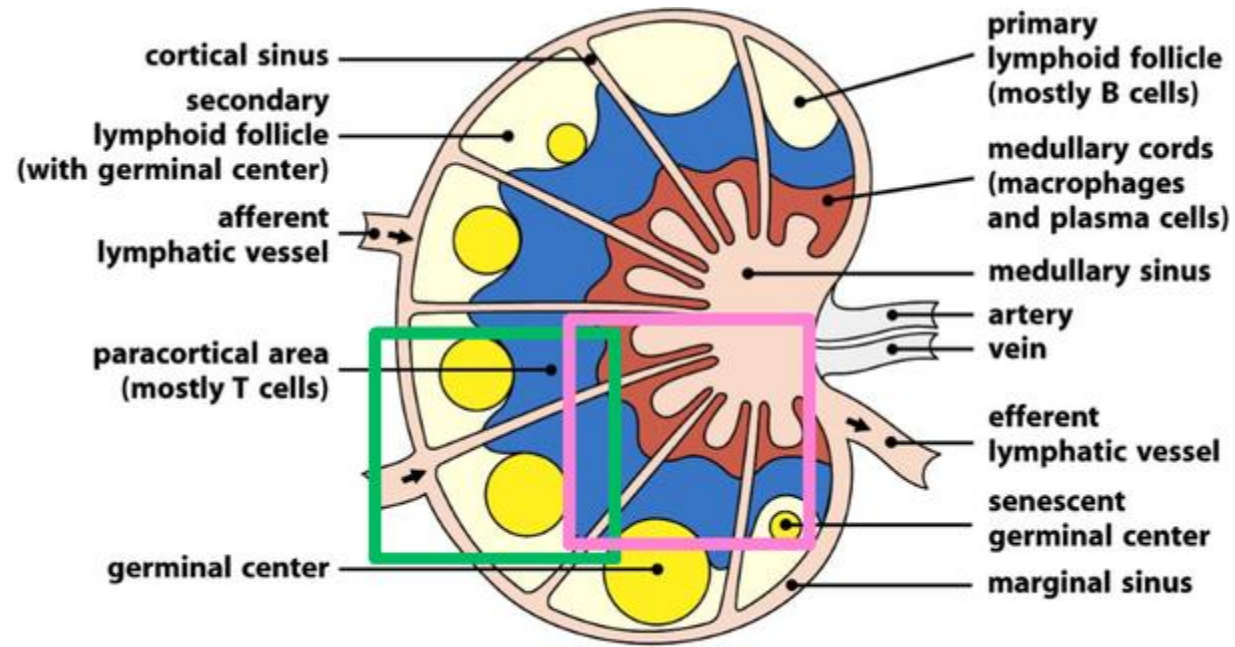
Markerek: CD19+, CD20+, **CD5+**, **CD23+**, CD38+, Zap70+, γ vagy δ Ig-láncok; CD10-, cyclinD-

Pathogenesis: 13q14 del. → miR-15, miR-16 del. → **bcl2 overexpresszió** → anti-apoptózis

Terápia

1. Nem gyógyítható (csv transzplantáció magas halálozással jár a többnyire idős betegeknél)
2. Cél a tünet- és panaszmentesség pl. biológiai terápiák - rituximab (anti-CD20)
3. Indolens esetekben nem igényel terápiát

Normál nyirokcsomó szerkezete



Reaktív lymphadenopathia

Benignus, reverzibilis, szekunder nyirokcsomómegnagyobbodás - hyperplasia

Többféle morfológiai mintázat lehetséges (utalhat az etiológiára)

1. Follicularis hyperplasia

B-sejtes válaszreakció

Változatos méretű és alakú folliculusok

Megnagyobbodott centrum germinativumok prominens köpenyzónával

Centrum germ.-ban keverten kis és nagy B-lymphocyták → centrocyták, centroblastok

Gyakori mitózisok

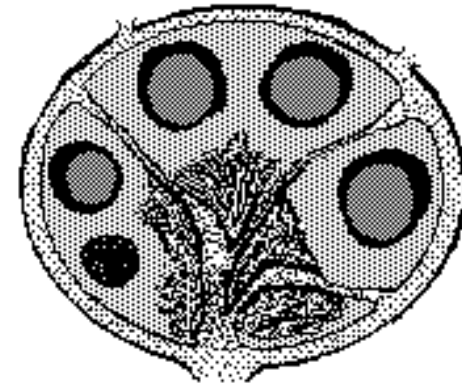
Tingibilis test macrophagok

Egyik sejtfeleség sem dominál

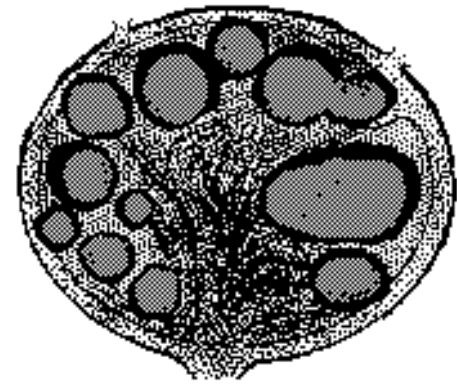
Subcapsularis sinus megtartott

2. Sinus histiocytosis

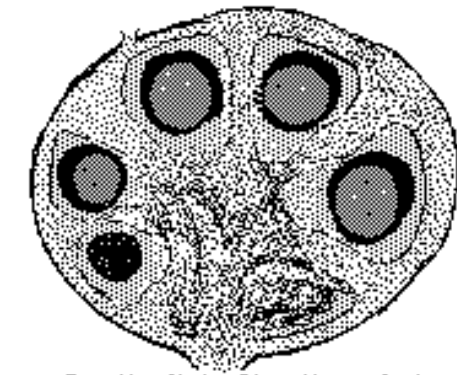
Kitágult sinusok, bennük **histiocyta/macrophag** gyülemek



Normal Lymph Node



Reactive Follicular Hyperplasia



Reactive Node : Sinus Hyperplasia

Reaktív lymphadenopathia

Benignus, reverzibilis, szekunder nyirokcsomómegnagyobbodás - hyperplasia

Többféle morfológiai mintázat lehetséges (utalhat az etiológiára)

3. Diffúz paracorticalis hyperplasia

T-sejtes válaszreakció

Paracorticalis és interfollicularis zónák expanziója

Heterogén sejtpopuláció, egyik sejtféleség sem dominál

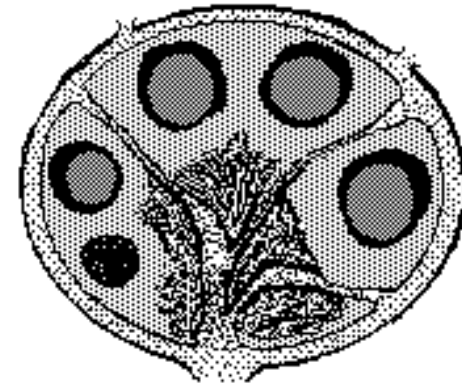
HEV venulák proliferációja

4. Kevert

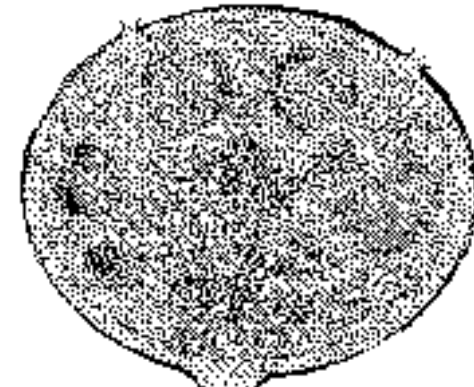
5. Akut lymphadenitis

Neutrophil granulocyták infiltrálják a nyirokcsomót

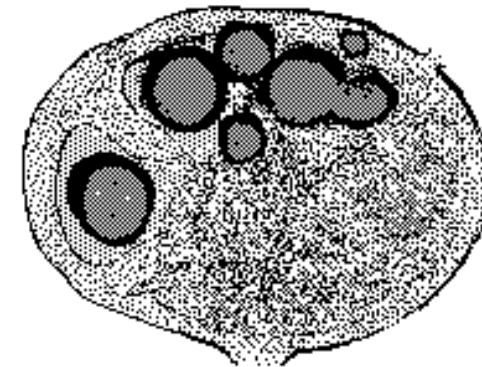
Kezdetben a sinusokat töltik ki, súlyos esetben az egész nyics. nekrotikus



Normal Lymph Node



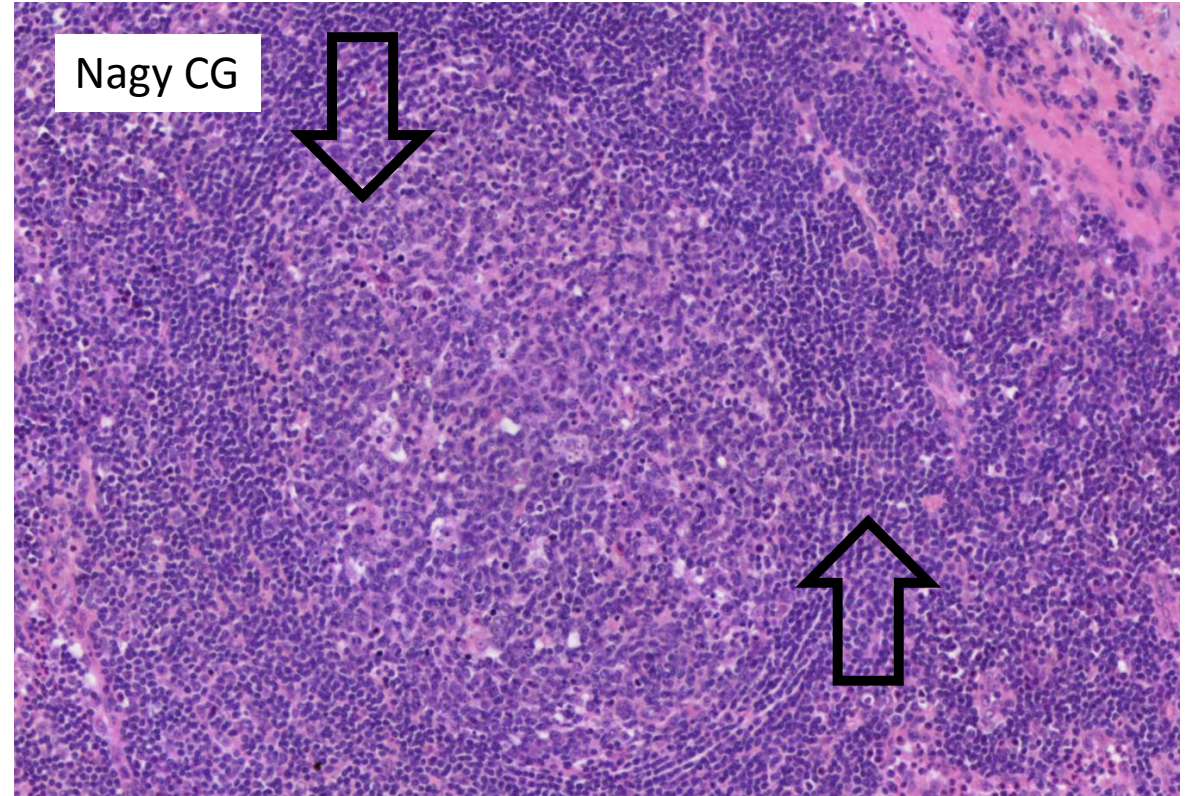
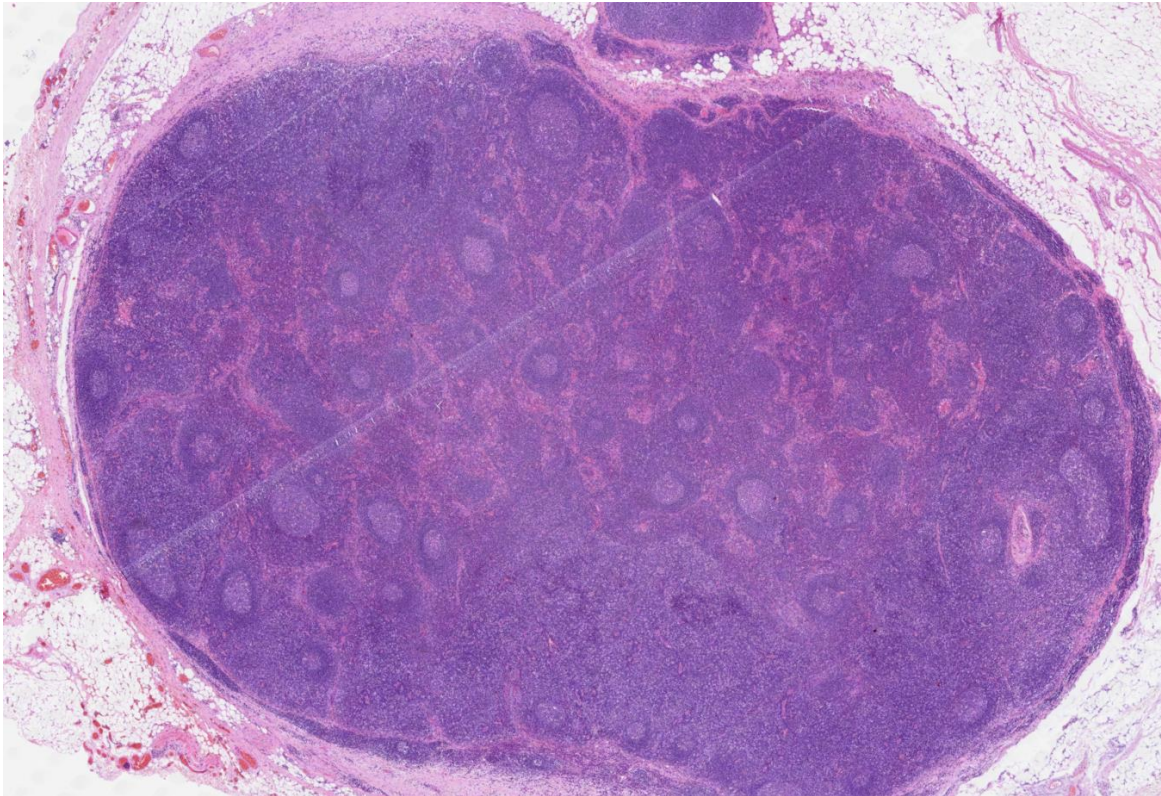
Diffuse Hyperplasia



Mixed Hyperplasia

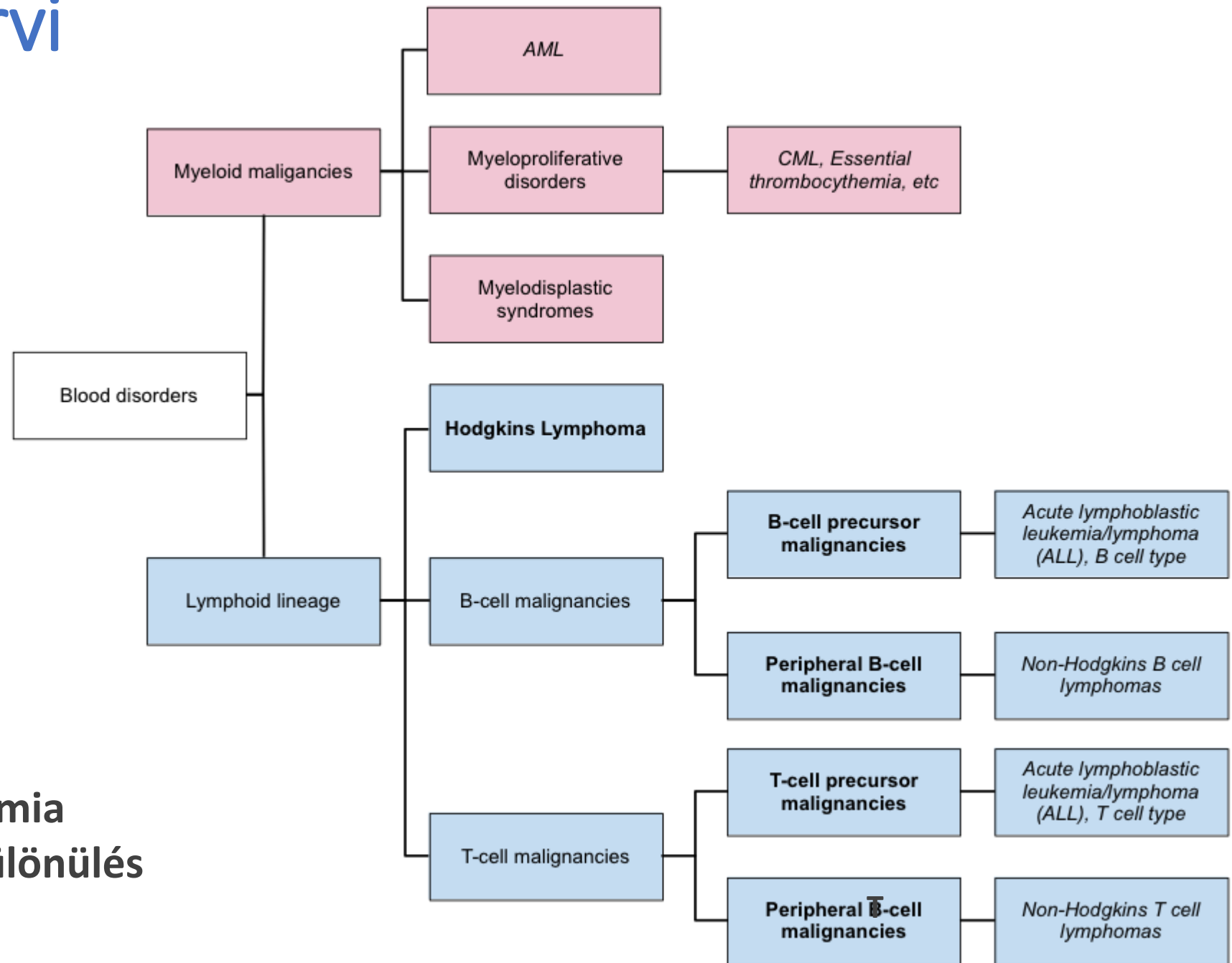
Reaktív nyirokcsomó morfológia - metszet

- Nycs megnagyobbodik, de alakja szabályos (nem kerek)
- Sok transzformált folliculus = follicularis hyperplasia



Szabályosan rétegződő MZ

Vérképzőszervi Betegségek Felosztása (WHO)



Lymphoma – Leukaemia
nem éles elkülönülés

Hodgkin-lymphoma

Malignus, klonális, B-sejt eredetű lymphoma

Bimodalis koreloszlás: leggyakoribb típus:

1. csúcs: 25-30 év → noduláris sclerosis

2. csúcs: 50-70 év → kevertsejtes

Etiológia:

EBV

immundeficiencia (pl. HIV, chemo, transzpl.)
autoimmun betegségek (pl. RA, sarcoidosis)

Férfi > Nő

Stádiumbeosztás: I – IV

egy vagy több nycs / extralymph szerv
rekesz alatt és/vagy fölött

B-tünetek +/-

5-éves túlélés: 80-90%

Klinikum:

- Fájdalmatlan nycs-megnagyobbodás, ált. egy régióban kezdődik
 - nyaki nyirokcsomó 60-70%
 - axillaris nyirokcsomó 20-30%
 - inguinalis nyirokcsomó 10-20%
- Esetleg hepatosplenomegalia
- B-tünetek:
 - éjszakai izzadás
 - fogyás
 - láz (Pel-Ebstein lázmenet)
- Alkohol indukálta nycs-fájdalom

Labor:

fehérvérsejtszám ↑/↓

eosinophilia, anaemia, LDH↑, vitD & Ca²⁺↑

Terápia:

az első neoplasia, amit sikeresen kezeltek
sugárterápiával, ill. kombinált kemoterápiával

Hodgkin-lymphoma

Szövetteni osztályozás (WHO)

KLASSZIKUS Hodgkin lymphoma (CHL)

Noduláris sclerosis (NSHL)

leggyakoribb altípus (> 60%); jó prognózis

Lokalizáció: többnyire mediastinalis és cervicalis

Kevertsejtes (MCHL)

<30%; prognózis kissé rosszabb, mint a nod. scler.

Lokalizáció: többnyire hasi és lép

Lymphocyta-gazdag (LRHL)

ritka; jó prognózis

Lokalizáció: többnyire cervicalis és axillaris

Lymphocyta-depléció (LDHL)

nagyon ritka (< 1%); legrosszabb prognózis

Lokalizáció: többnyire rekesz alatt

NODULÁRIS LYMPHOCYTA PREDOMINÁNS (NLPHL)

Ritka (5%); legjobb prognózis

Morfológia

= **Reed-Sternberg sejt** (többmagvú)

= Hodgkin sejt (egymagvú)

CD15+, CD30+, CD25+

CD45-, CD20-

Gyulladásos háttér

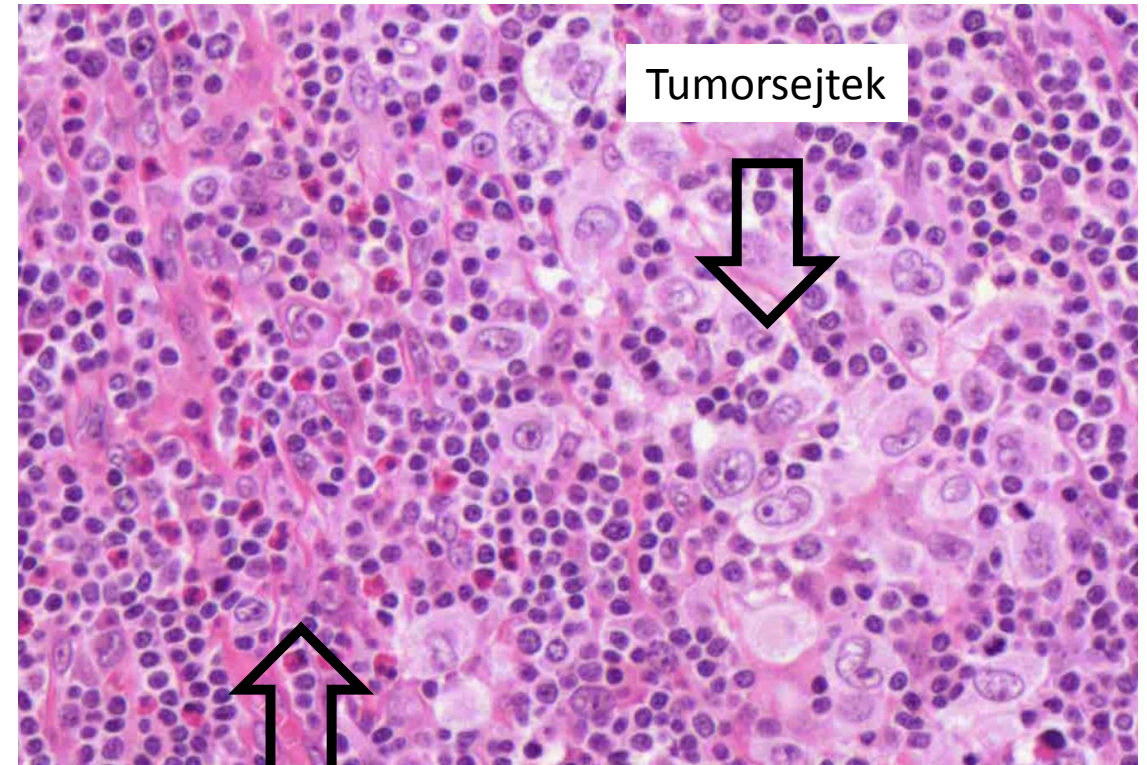
- eosinophilek, neutrophilek, macrophagok, lymphocyták, plasmasejtek, fibroblastok
- a reaktív sejtek száma nagyobb mint a tumorsejteké
- ritkán granulomák

= **popcorn sejt** (multilobulált mag)

CD15-, CD30-, CD20+ ∅ RS sejt

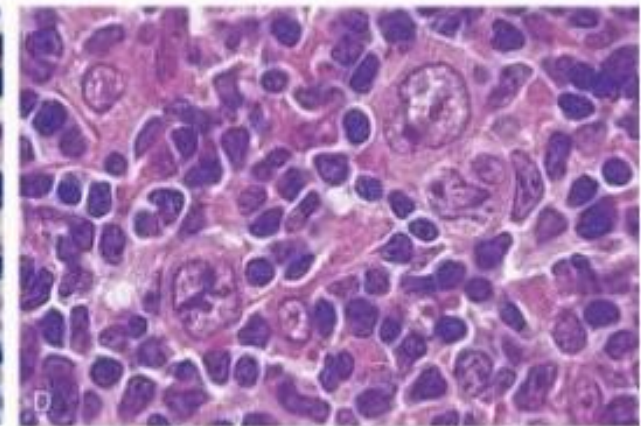
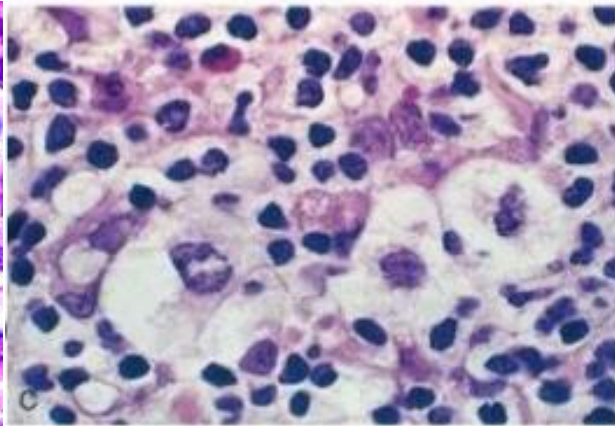
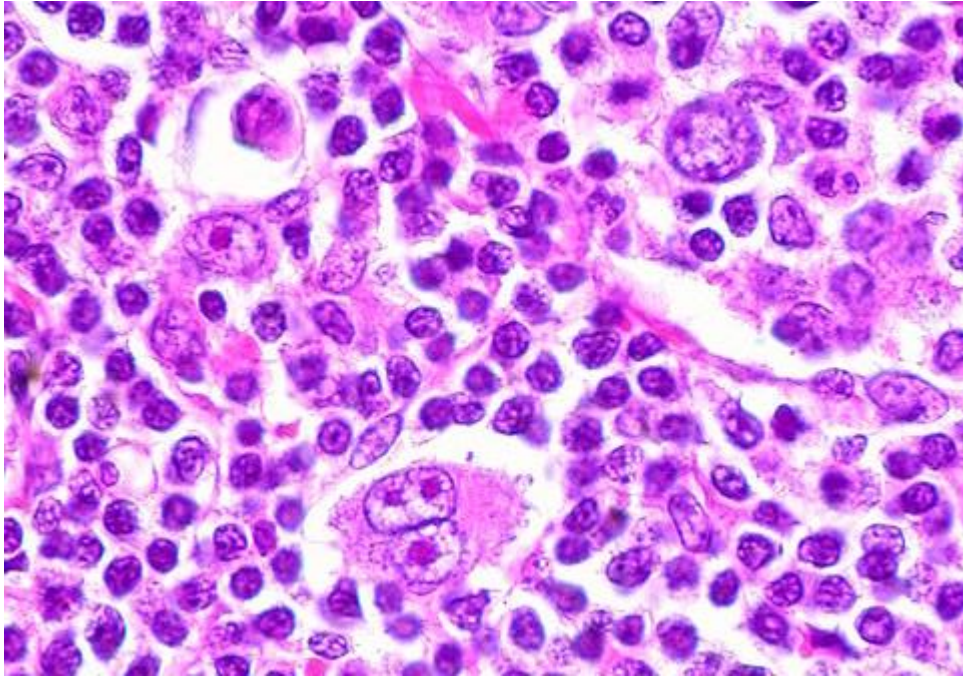
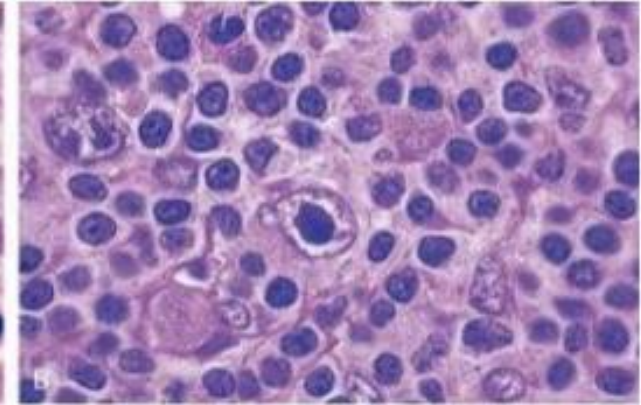
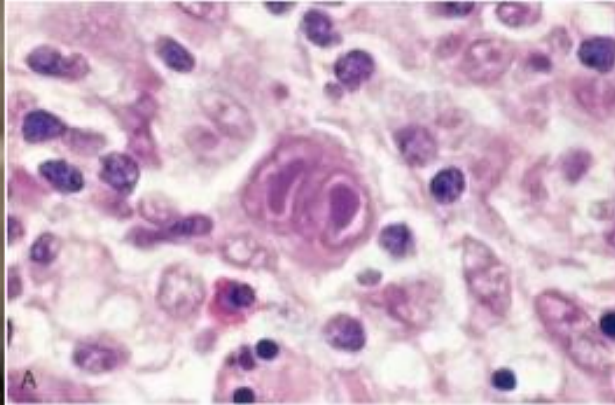
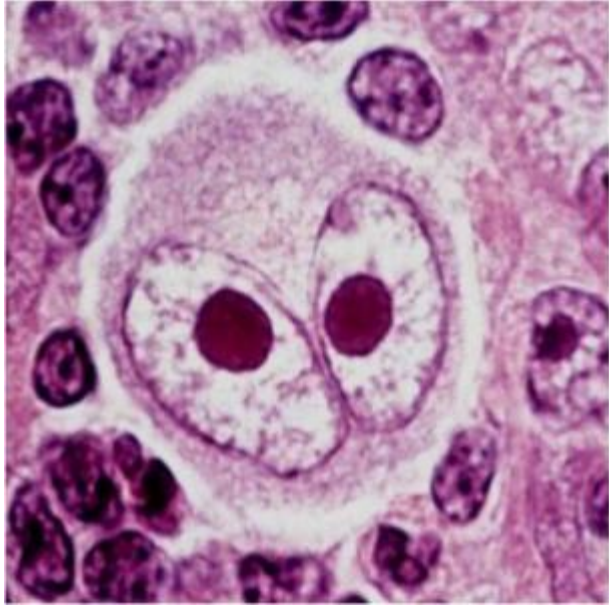
HL (nodular sclerosis) morfológia - metszet

- Nycs parciális vagy teljes érintettség
- Jellegzetes morfológiájú tumorsejtek! (tumorsejtek aránya <10%)
- Kísérő sclerosis



Reaktív sejtek (sok eosinophil)

Hodgkin-lymphoma – Reed-Sternberg sejtek



Non Hodgkin-lymphoma

6. leggyakoribb neoplasma (lymphomák 85%-a)

Növekvő incidencia világszerte

Korral növekvő incidencia → csúcs: >50 év

Rizikófaktorok:

Immunológiai (pl. autoimmun (pl. Hashimoto, Sjögren))

Infekciós (pl. HTLV, EBV, HIV, HCV, H. pylori)

Genetikai (pl. Klienefelter-sy, SCID)

Környezeti (pl. dohányzás, peszticid, herbicid, benzén)

Malignus, **monoklonális** B- vagy T-sejtszaporulat

N.B.: a reaktív, nem tumoros lymphoproliferáció poliklonális!

Megjelenés: **Nodalis** és/vagy **Extranodalis**

→ nycs

→ bőr, gastrointestinum, CNS, here, ...

Növekedési mintázat: **Follicularis** vagy **Diffúz**

Túlélés:

Low grade → 6-10 év

High grade → hónapok

Rossz prognosztikai jelek:

idős kor

érintett régiók száma ↑

LDH ↑

β2-microglobulin ↑

B-sejtes NHL (85%)

Prekurzor B-sejtes lymphoblasztos
leukaemia/lymphoma

N.B.: Akut lymphoblasztos leukaemia (ALL) = lymphoblasztos lymphoma (LBL) ugyanazon biológiai entitások, csak a megjelenés más

Érett B-sejtes lymphoma

Follicularis lymphoma 😊

Diffúz nagy B-sejtes lymphoma 😞

Burkitt-lymphoma 😞

MALT lymphoma 😊 / extranod. marg. zóna lymphoma

Hajassejtes leukaemia 😊

Köpenysejtes (mantle cell) lymphoma 😞

Lymphoplasmocytás lymphoma / Waldenström

B-CLL/SLL (kis lymphocytás) lymphoma 😊

T-sejtes NHL (15%)

Prekurzor T-sejtes lymphoblasztos
leukaemia/lymphoma

Érett T-sejtes lymphoma

Perifériás T-sejtes lymphoma 😞

Felnőttkori T-sejtes leukaemia/lymphoma 😞

Mycosis fungoides 😊 / Sezary-sy 😞

Follicularis lymphoma

2. leggyakoribb NHL

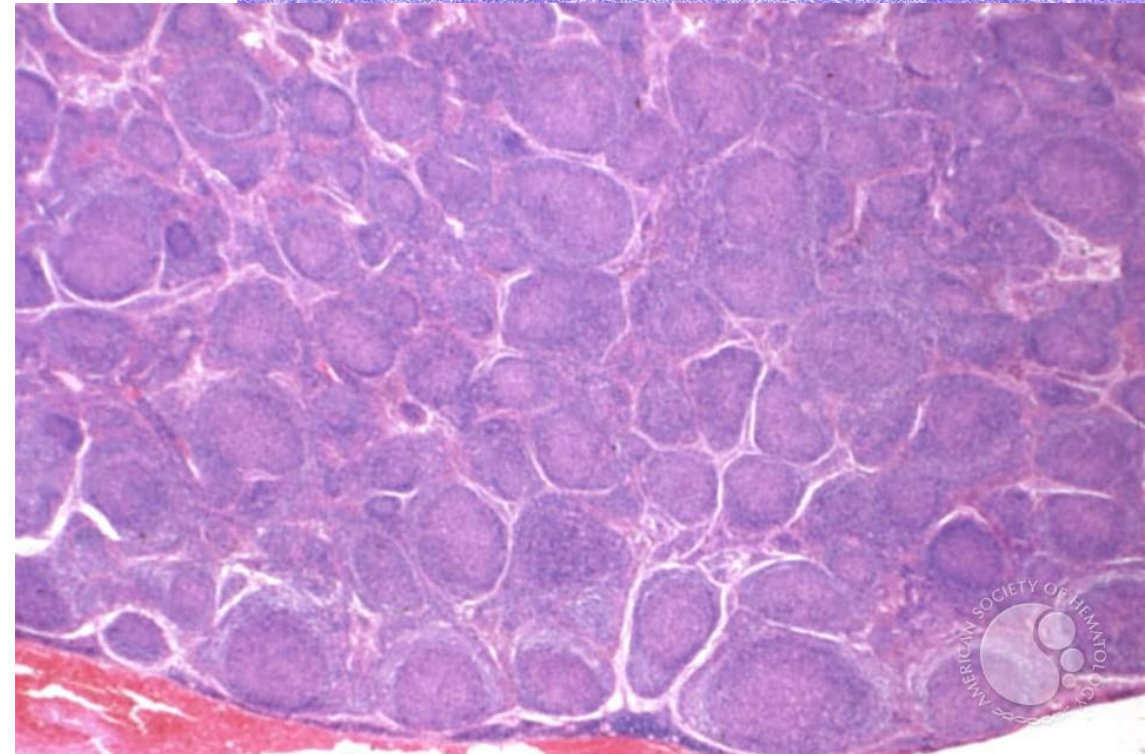
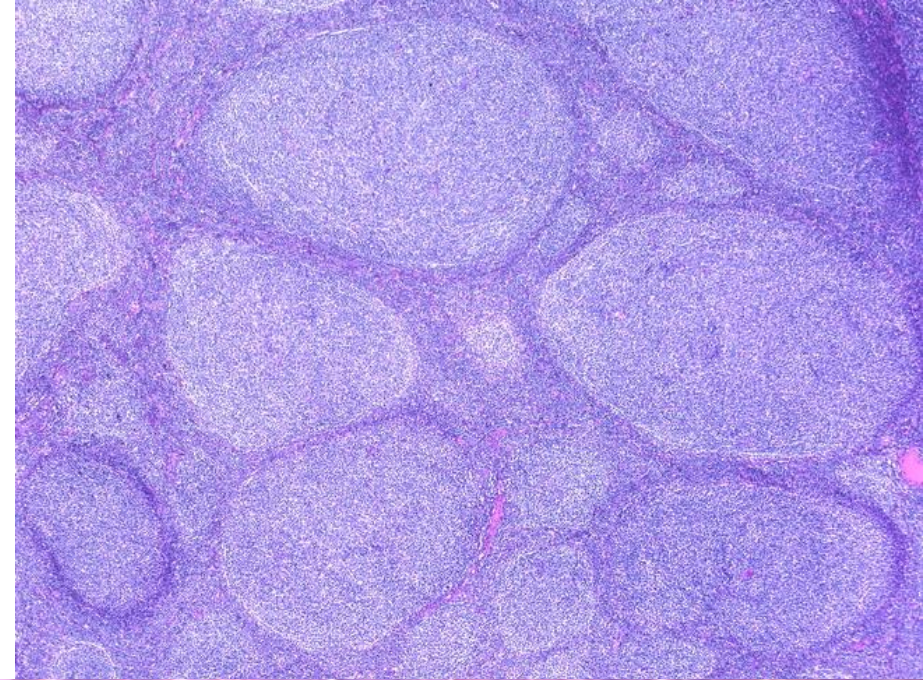
Leggyakoribb indolens NHL

Centrocyta eredet

t(14;18) a **bcl-2** gén az Ig-promoter mögé transzlokálódik
apoptózist gátol

Malignus folliculusok polaritása elveszett
(nincs világos-sötét zóna)

Nincs vagy vékony köpenyzóna

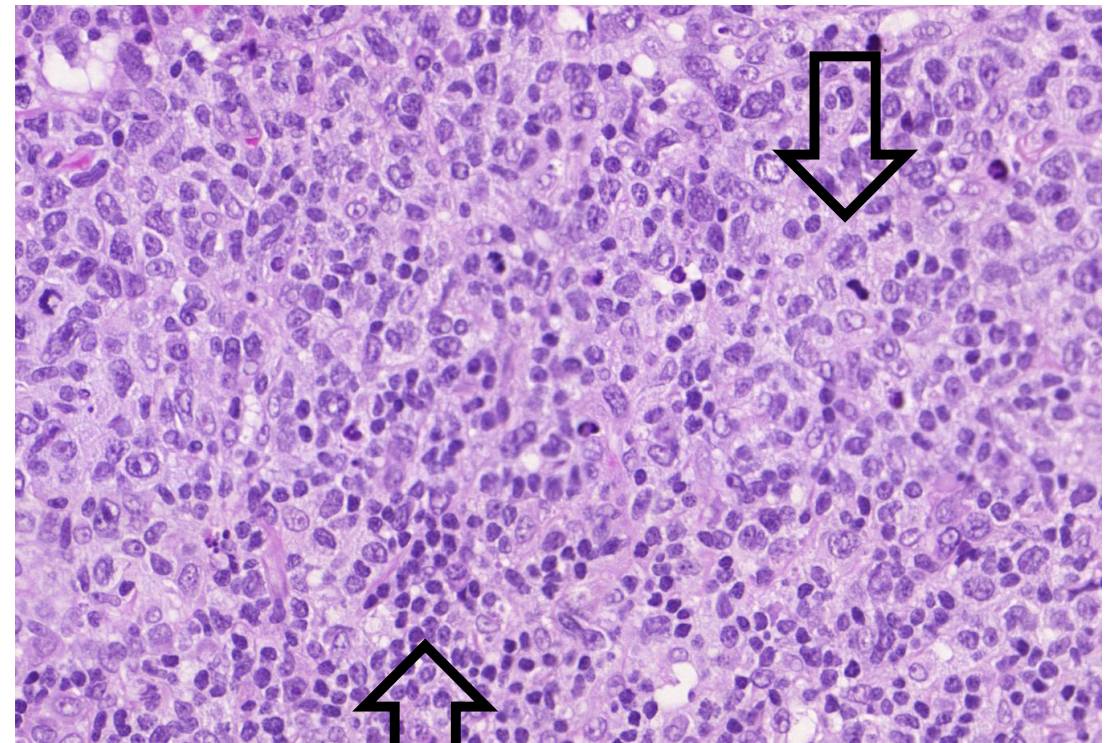
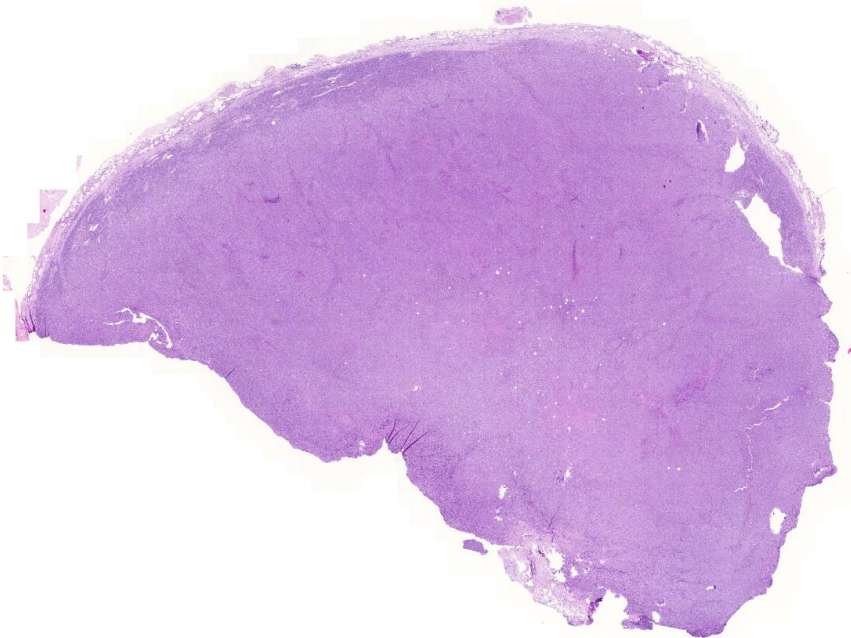


Diffúz nagy B-sejtes lymphoma (DLBCL)

- **Leggyakoribb** NHL (NHL-ek 20%-a)
- Leggyakoribb **agresszív** NHL
- Kialakulhat: de novo
 más lymphomából transzformációval (Richter transzformáció)
- Klinikailag:
 egy vagy több régióra korlátozódó gyors, fájdalomtalan nycs-megnagyobbodás
 vagy extranodalis szövetszaporulat
 → gyomor, Waldeyer-gyűrű, bőr, lágyszövetek, agy, később csontvelő
- Kezelés nélkül rövid idő alatt fatális; kezeléssel 60-80%-ban komplett remisszió érhető el

DLBCL morfológia (metszet)

- diffúz növekedési mintázat – a nyirokcsomó alapszerkezete felbomlik
- centroblast, immunoblast jellegű tumorsejtek (tumorsejtek aránya >90%)
- Sok osztódás-apoptosis (nem a csíracentrumokban, hanem diffusan)



osztódások

reziduális lymphocyták

Köpenysejtes lymphoma

Agresszív NHL

Köpenysejt eredet (mantle zone)

t(11;14) a **bcl-1/cyclinD1** gén az Ig-promoter mögé
sejtproliferációt serkent

Burkitt lymphoma

nagyon agresszív NHL

Centroblast eredet

t(8;14) a **myc** gén az Ig-promoter mögé
sejtproliferációt serkent

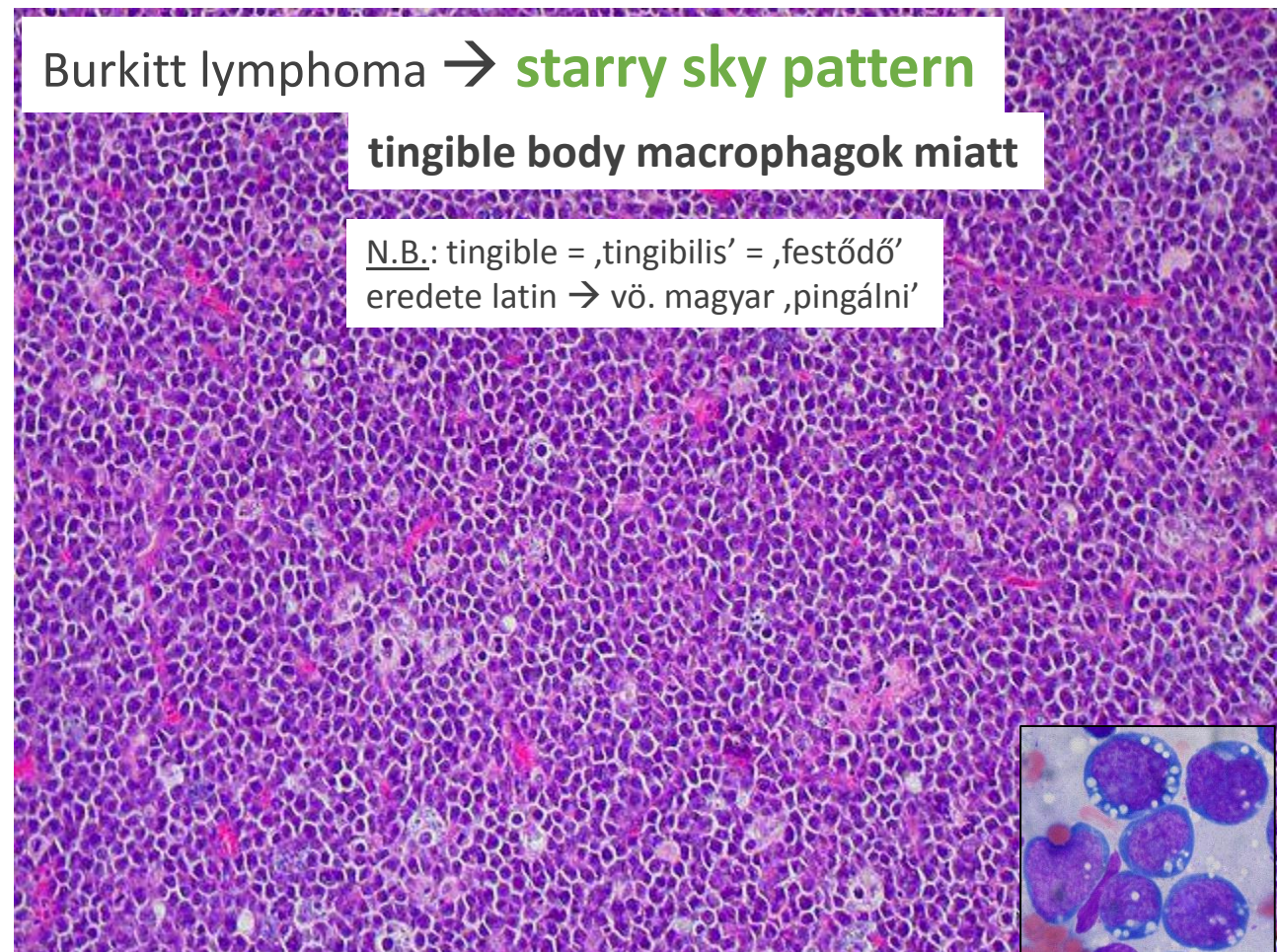
Megjelenés:

endémiás: extranodalis → **állkapocs**

Afrika; EBV-asszociált

sporadikus: nodalis → abdominalis
kevésbé EBV-asszociált

Jellegzetes szövettan: „**csillagos ég**”



Marginalis zóna lymphoma

Indolens NHL

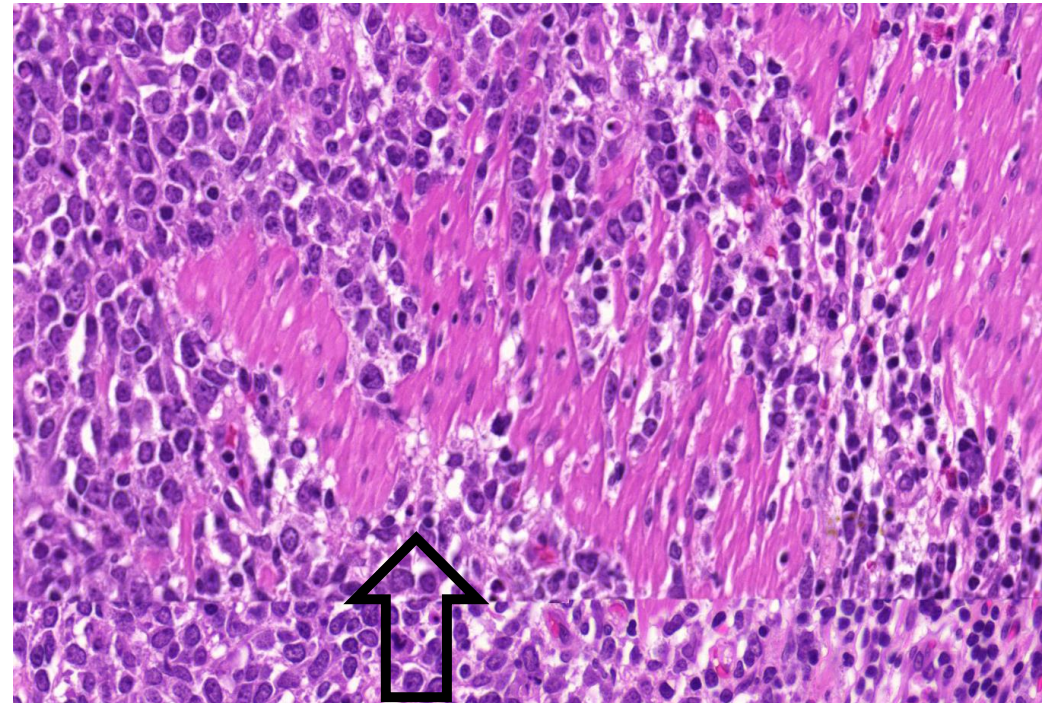
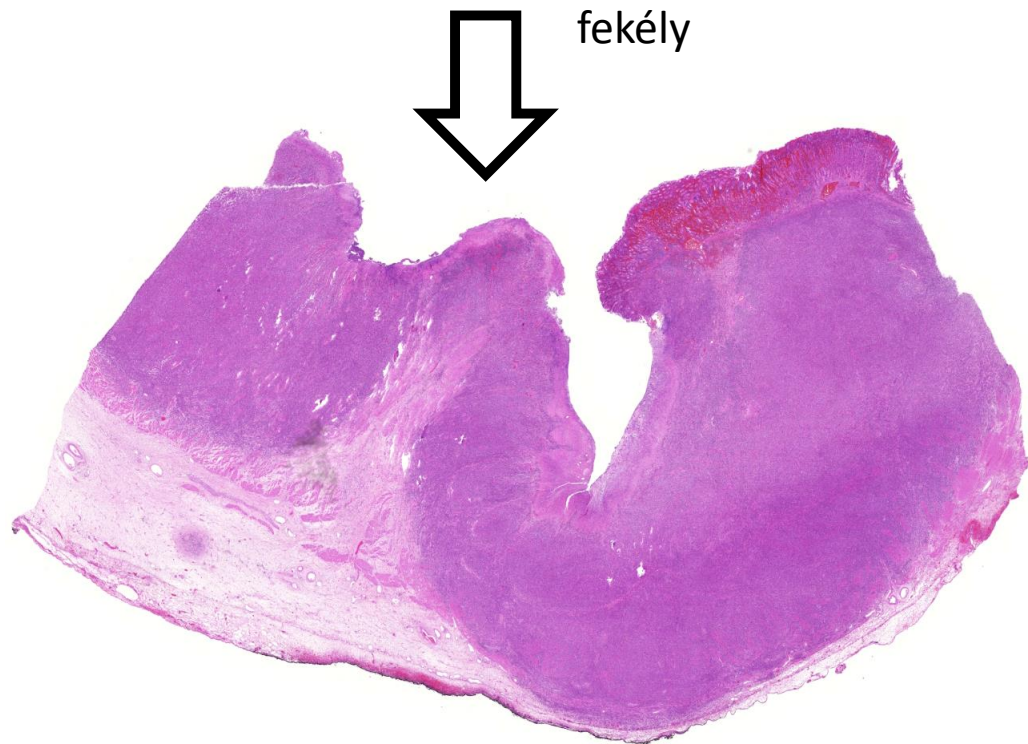
Marginalis zóna eredet

Nem egy entitás, több altípusa van

- Nodalis
- Splenicus
- **MALT-lymphoma (leggyakoribb extranodalis lymphoma)**
 - **M**ucosa **A**ssociated **L**ymphoid **T**issue
 - Leggyakoribb lokalizáció: **gyomor**
 - ok: **H. pylori** okozta chronicus gastritis
 - H. pylori **eradikáció után remisszió** (55-75%-ban)!
 - Transzformáció: **DLBCL**

Gyomor lymphoma morfológia (metszet)

- diffúz növekedési mintázat a gyomorfalban (ddg: diffus gyomor carcinoma)
- Blastos morfológia, sok osztódás = DLBCL



tumorsejtek infiltrálják az izomfalat

T-sejtek lymphomák

Perifériás T-sejtes lymphoma

Heterogén betegségcsoport
Általában disszeminált

Felnőttkori T-sejtes leukaemia/lymphoma

Japán, Karibi térség, Közép-Afrika - endémiás
HTLV-1 vírus asszociált

Mycosis fungoides

CD4 helper T sejt eredetű
Dermis és epidermis érintett -> Pautrier-féle
microabscessusok
A bőr leggyakoribb lymphomája
Indolens
Progresszió = **Sezary-syndroma**

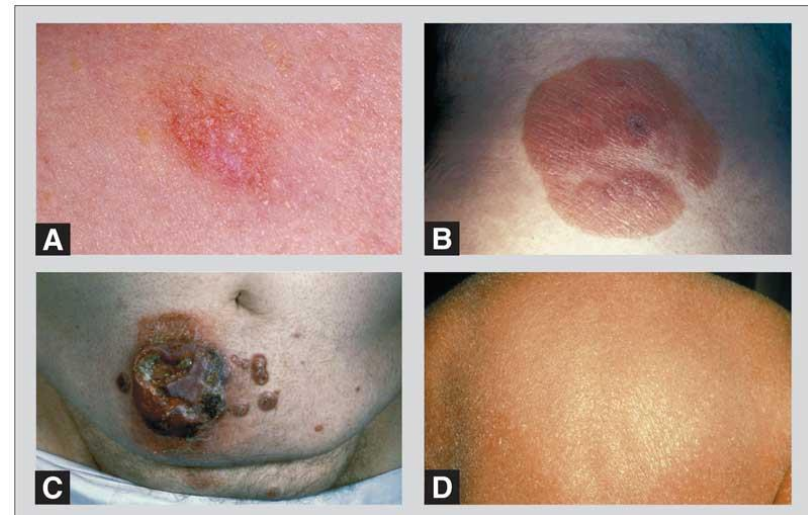


Figure 1: Clinical manifestations of mycosis fungoides—Image (A) shows typical early patch with erythema and mild scale; (B) shows a typical plaque, with raised, palpable borders, central clearing, and overlying scale; (C) shows a large tumor with necrosis and ulceration; and (D) shows generalized erythroderma. Reprinted with permission from Figure 1 in Smith B, Wilson L: *Oncology (Williston Park)* 17:1281-1288, 2003.[63]