



# HEMATOLÓGIA EGYETEMI JEGYZET



**Debreceni Egyetem  
Általános Orvostudományi Kar  
Hematológiai Tanszék**

---

**HEMATOLÓGIA  
EGYETEMI JEGYZET**

---

**Szerkesztette:**

**Gergely Lajos  
Miltényi Zsófia  
Váróczy László**



**Debreceni Egyetemi Kiadó  
Debrecen University Press  
2025**

Lektorálta:  
Prof. Dr. Illés Árpád

© Debreceni Egyetemi Kiadó – Debrecen University Press,  
beleértve az egyetemi hálózaton belüli elektronikus terjesztés jogát is

ISBN 978-963-615-251-2 (print)

ISBN 978-963-615-252-9 (pdf)

Kiadta: a Debreceni Egyetemi Kiadó, az 1795-ben alapított  
Magyar Könyvkiadók és Könyvterjesztők Egyesülésének a tagja  
[dupress.unideb.hu](http://dupress.unideb.hu)

Felelős kiadó: Karácsony Gyöngyi

Borító: M. Szabó Monika

Műszaki szerkesztés: Madarász György

A nyomdai munkálatokat

a Debreceni Egyetemi Kiadó nyomdájára végezte 2025-ben

# TARTALOMJEGYZÉK

1. A NORMÁL HEMOPOESIS <i>Radnay Zita</i> .....	9
2. LABORATÓRIUMI NORMÁL ÉRTÉKEK A HEMATOLÓGIÁBAN <i>Radnay Zita</i> .....	22
3. PERIFÉRIÁS VÉRKENET, CSONTVELŐI KENET KÉSZÍTÉSE, ÉRTÉKELÉSE. A MEGALOBLASTOS CSONTVELŐ JELLEGZETESSÉGEI. BERLINI KÉK FESTÉS. <i>Pinczés László Imre</i> .....	26
4. AZ ANAEMIÁK ÁLTALÁNOS JELLEMZŐI ÉS DIFFERENCIÁLDIAGNÓZISA <i>Miltényi Zsófia</i> .....	35
5. HEMOGLOBINOPATHIÁK <i>Kenyeres Anna</i> .....	47
6. G-6-PDH DEFICIENCIA. SPHAEROCYTOSIS <i>Kenyeres Anna</i> .....	59
7. AUTOIMMUN HEMOLÍTIKUS ANÉMIA (PRIMER, SZEKUNDER) <i>Brúgós Boglárka</i> .....	68
8. PAROXYSMALIS NOCTURNALIS HEMOGLOBINURIA <i>Obajed Al-Ali Nóra</i> .....	79
9. APLASTICUS ANAEMIA <i>Illés Árpád</i> .....	83
10. AGRANULOCYTOSIS, LÁZAS NEUTROPENIA <i>Lovas Szilvia</i> .....	88
11. KRÓNIKUS MYELOPROLIFERATÍV NEOPLÁZIÁK <i>Batár Péter</i> .....	95

12. POLYCYTHAEMIA VERA	
<i>Reményi Gyula</i> .....	97
13. ESSENTIALIS THROMBOCYTHAEMIA	
<i>Magyari Ferenc</i> .....	102
14. MYELOFIBROSIS	
<i>Simon Zsófia</i> .....	108
15. KRÓNIKUS MYELOID LEUKÉMIA	
<i>Batár Péter</i> .....	119
16. MYELODYSPLASIÁS SYNDROMA	
<i>Miltényi Zsófia</i> .....	124
17. AKUT MYELOID LEUKÉMIA	
<i>Reményi Gyula</i> .....	132
18. AKUT LYMPHOBLASTOS LEUKÉMIA	
<i>Reményi Gyula</i> .....	141
19. KRÓNIKUS LYMPHOID LEUKAEMIA	
<i>Szász Róbert</i> .....	144
20. HODGKIN LYMPHOMA	
<i>Illés Árpád</i> .....	150
21. NON-HODGKIN LYMPHOMÁK KLASSZIFIKÁCIÓJA, DIAGNÓZISA	
<i>Gergely Lajos</i> .....	156
22. B-SEJTES AGRESSZÍV LYMPHOMÁK	
<i>Gergely Lajos</i> .....	169
23. FOLLICULÁRIS LYMPHOMA	
<i>Jóna Ádám</i> .....	176
24. INDOLENS LYMPHOMÁK	
<i>Batár Péter</i> .....	183
25. MYELOMA MULTIPLEX	
<i>Váróczy László</i> .....	190
26. A WALDENSTRÖM-MACROGLOBULINAEMIA	
<i>Váróczy László</i> .....	199

27. T-SEJTES LYMPHOMÁK	
<i>Páyer Edit</i> .....	203
28. CSONTVELŐTRANSZPLANTÁCIÓ	
<i>Gergely Lajos</i> .....	206
29. A NORMÁL HEMOSTASIS. VÉRALVADÁSI TESZTEK	
<i>Obajed Al-Ali Nóra</i> .....	213
30. THROMBOCYTOPENIÁK	
<i>Rázsó Katalin és Schlammadinger Ágota</i> .....	225
31. THROMBOCYTOPATHIÁK	
<i>Schlammadinger Ágota</i> .....	240
32. HAEMOPHILIA	
<i>Schlammadinger Ágota</i> .....	247
33. VON WILLEBRAND BETEGSÉG	
<i>Schlammadinger Ágota</i> .....	258
34. VELESZÜLETETT (FAMILIÁRIS) TROMBOFÍLIÁK	
<i>Boda Zoltán</i> .....	269
35. SZERZETT TROMBOFÍLIÁK	
<i>Boda Zoltán</i> .....	273
36. DISSZEMINÁLT INTRAVASCULARIS COAGULATIO – DIC	
<i>Rázsó Katalin</i> .....	276
37. TTP–HUS	
<i>Rázsó Katalin</i> .....	284
38. ANTIKOAGULÁNSOK	
<i>Boda Zoltán</i> .....	289



# 1. A normál hemopoesis

---

RADNAY ZITA

## Hemopoesis

A **vér** enyhén viszkózus folyékony kötőszövet, kb. 45%-ban alakos elemekből (ezeknek mintegy 99,9%-át a vörösvértestek adják, a többit a fehérvérsejtek, vérlemezkék) és kb. 55%-ban vérplazmából áll. A hemopoesis a vérben lévő alakos elemek képződésének és fejlődésének folyamata. A vérképzés fázisai a mesoblastikus, a hepato-lienalis és a myeloid fázis.

A terhesség első néhány hetében a vérképzés fő helye a szikhólyag. Az endothel- és a hemopoetikus sejtek (hemangioblastok) közös előalakjai betelepülnek a májba, a lépbe és a csontvelőbe, és a magzati élet 6. hetétől a 6-7. hónapos korig a máj és a lép képezi a vérképzés fő szerveit. A májban és a lépben a születés után kéthetes korig folytatódik a vérsejtek képződése. A magzati élet 6-7. hónapjától kezdve a csontvelő a legfontosabb vérképző szerv. Egészséges gyermekekben és felnőttekben új vérsejtek kizárólag a csontvelőben képződnek. A fejlődés különböző stádiumaiban lévő sejtek a csontvelői sinusokon kívül találhatóak, az érett sejtek pedig bekerülnek a sinusterekbe, a csontvelői mikrocirkulációba, majd innen az általános keringésbe.

A porcos csonttelep kezdeti átépülése során elemi velőüregek alakulnak ki, melyben az éretlen mesenchymalis sejtek állandóbb szövetet hoznak létre, ez a **vörös csontvelő** (*medulla ossium rubra*). Újszülöttkorban a teljes csontvelői állományban zajlik vérképzés, gyermekkorban azonban a hosszú csöves csontokban fokozatosan zsír veszi át a vérképző (vörös) csontvelő helyét, így felnőttkorban a vérképzés a csontrendszer központi részére és a combcsontok, illetve felkarcsontok proximális végeire korlátozódik. Ebben az állományban is a csontvelő mintegy 50%-át zsírszövet foglalja el. Felnőttben vörös csontvelő a csigolyák testében, a bordákban, a szegycsontban, a koponyatető diploéjában, a keresztcsontban, a medencecsontban és a lapockában, valamint fiatalabb korban a kar- és a combcsont fejében is található. A csontvelő elsősorban a csöves csontok nagy velőüregeiben, de részben spongiosájukban is, főként zsírszövetből álló **sárga**

**csontvelővé** alakul át (*medulla ossium flava*). A vérképző állományon kívüli zsíros csontvelő rendelkezik a vérképzés újraindításának képességével, és számos kórképben megfigyelhető a hosszú csöves csontokban újra kialakuló vérképzés. A máj és a lép is visszanyerheti a magzati vérképző szerepét (extramedulláris hemopoiesis).

A csontvelő differenciálatlan mesenchymasejtjeiből alakulnak ki a csontvelő vázát adó sejtek és a vér sejtjei. A mesenchymasejtek egy csoportja létrehozza a vérképző (hemopoeticus) állomány **kötőszövetes vázát**, amely nyúlványos reticulumsejteket, rácsrostokat, macrophagokat és zsírsejteket tartalmaz. A **hemopoeticus állomány** nagyobb mezők vagy kisebb szigetek formájában foglalja el a velőüreg perifériás részeit.

## Az őssejtek, a csontvelői mikrokörnyezet és a növekedési faktorok

Az őssejtek aszimmetrikus osztódása során az egyik utódsejt regenerálja az őssejt populációt, a másik elköteleződik a differenciálódás irányába. Az őssejtek szimmetrikusan is osztódhatnak, amikor az őssejt populáció növelésére van szükség. Az őssejtek differenciálatlan sejtek, fontos tulajdonságaik az önfenntartás képessége, a gyakori  $G_0$  állapot (csökkenti a sejtkárosító mutációk létrejöttének lehetőségét a ritka osztódás), apoptózis rezisztencia, multidrog rezisztencia (a sejtkárosodás csökkentésére) és a fejlett DNS kijavító mechanizmusok.

A **totipotens őssejtek** az élőlény minden differenciált sejt típusának kialakítására képesek, beleértve az extraembrionális szöveteket is (trophoblast, placenta). Tulajdonképpen ilyen a megtermékenyített petesejt a 8 sejtes szedercsúra állapotig.

**Pluripotens kolóniaképző egység (CFU) őssejtek:** Több fejlődési potenciállal bíró, ősi pluripotens sejtek, mitotikus aktivitásuk alacsony. Az extraembrionális szövettípusok kivételével minden sejt típus kialakítására képesek, ilyenek a blastocysta belső sejtjei.

**Multipotens őssejtek:** Sokféle, de korlátozott számú, különféle típusú szövet képzésére képes, pl. köldökzsinór vér őssejtjei.

A hemopoiesisben a hemopoetikus őssejtek játszanak fontos szerepet. Morfológiailag a kis lymphocytákhoz hasonló, de attól nagyobb sejtalakok. Az őssejtek felszínén lévő markerek szükségesek a különböző fejlődési stádiumban lévő őssejtek azonosításához és izolálásához. A CD34+, CD133- gyorsan megújuló, elkötelezett hemopoetikus őssejtek mennyiségét áramlási citometria során tudjuk meghatározni. Az őssejt búvóhely (niche) olyan speciális hely a szövetekben, ahol

az őssejtek az élet folyamán perzisztálnak és megfelelő inger hatására szaporodhatnak. A hemopoiesis folyamatát a **szöveti mikrokörnyezet** és a növekedési faktorok hatása befolyásolja. A csontvelői környezetet a mikrovaskularis hálózat és a stromasejtek alkotják. A kötőszövet jellegzetes mátrixanyagával otthont nyújt a fejlődő sejt kolóniáknak. A stromasejtek a hemopoetikus sejtek differenciálódását segítő növekedési faktorok termelésében is részt vesznek. A glikoprotein **növekedési faktorok** (hormonok, citokinek, interleukinek) együttesen, meghatározott kombinációban szükségesek az érés folyamatához. Legfontosabbak az erythropoetin, thrombopoetin, kit faktor vagy stem cell faktor (SCF), granulocytá-monocytá colonia stimuláló faktor (GM-CSF), az interleukin-3 (IL-3), az interleukin-6 (IL-6). A növekedési faktorok termelődésének szabályozásához fontos gének találhatóak az 5. kromoszóma hosszú karján. Az IL-3 és a GM-CSF hatása aspecifikus, a legkorábbi erythroid, megakaryoid, granulocytá és monocytá előalakokra is hat. A G-CSF a myeloblastra, az M-CSF a monoblastra, az erythropoetin a proerythroblastra, és a megfelelő, ezekből fejlődő érettebb alakokra van hatással. Az eosinophil és basophil granulocyták érését az IL-3 és a GM-CSF serkenti. A thrombocytáképzést a thrombopoetin szabályozza. Az erythropoetint a vese peritubuláris sejtjei termelik, elválasztásának legfontosabb ingere a hypoxia. A lymphocyták osztódását és differenciálódását a lymphokinek szabályozzák.

## A myeloid és lymphoid vérképzés előalakjai

A pluripotens CFU-sejtekből a myeloid és lymphoid sejtek képzésének irányába elkötelezett multipotens őssejtek fejlődnek ki. Újdonképződésük a csontvelőben alacsony szintű. A multipotens sejtalakokból differenciálódnak a kolóniaképző **progenitor sejtek**, amelyek már egy-egy specifikus sejt fajta elkötelezett eredő sejtjei. Magas mitotikus aktivitás jellemző. Specifikus kolóniákat képező sejtek (**colony forming cells/units – CFC/CFU**): erythrocyta- (CFC-E-), neutrophil granulocytá- és monocytá- (CFC-GM-), basophil granulocytá- (CFC-Bas-), eosinophil granulocytá- (CFC-Eosin-), megakaryocytá- (CFC-Meg-) képzést végeznek a vörös csontvelőben. B- és T-lymphocyták ugyancsak kolóniaképző sejtek származékai (CFC-B, CFC-T).

A vörösvértestek, a granulocyták, a monocyták és a megakaryocyták progenitor sejtjei a csontvelőben maradva biztosítják a sejt vonal fejlődését (**myeloid vérképzés**). A lymphocytá-képzés irányában elkötelezett sejtek egyik csoportja a csontvelőt elhagyja, és a thymusban differenciálódik **T-lymphocytákká**. A sej-

tek másik csoportja a csontvelőben és egyes nyirokszervekben (lép, béltraktus nyirokrendszere) fejlődik **B-lymphocytákká**. A funkcionálisan érett T- és B-sejtek a perifériás nyirokszervekbe (lép, nyirokcsomók, tonsillák) jutnak a vérkeringés közvetítésével (**lymphoid vérképzés**).

A specifikus kolóniaformáló sejtek egyre differenciáltabb, ún. **precursor sejteket** szolgáltatnak. Ezek a **blastsejtek** már magukon viselik a majdani érett sejtek néhány morfológiai vonását, monopotenciális sejtek, nagy mitotikus aktivitással. A blastsejtekből morfológiailag és funkcionálisan **magasan differenciálódott végső sejtalakok** (*erythrocyták, granulocyták, megakaryocyták, monocyták, lymphocyták*) érnek. Nagy számban találhatóak a vérképző szervekben és a vérben. Tovább már nem osztódnak.

## Erythropoesis

A **vörösvértestképzés** irányába differenciálódó CFU-utódsejtek a **proerythroblastok**. Relatíve nagy sejtek, 15–20 µm átmérő. Magjuk kerek, 1 vagy 2 magvacskát hordoz. Cytoplasma basophil a polyribosomák miatt.

**Basophil erythroblast:** További osztódások során a sejt tovább kisebbedik. A mag kromatinszerkezete rögössé válik, plazmája kifejezetten basophil lesz a globinszintézist végző szabad ribosomák miatt.

**Polychromatophil erythroblast:** A mag zsugorodása tovább folytatódik, és a plazma basophiliája nő. A plazma ibolyás vagy rózsaszínes kék. A szabad ribosomák megkezdik a vörösvértesték fő alkotórészének, a hemoglobinnak a termelését. A basophil festődésért a ribosomák, az eosinophil festődésért a haemoglobin felelős. Az erythroblastok nagyszámú szabad ribosomája fokozatosan helyet ad a sejtet kitöltő hemoglobinnak.

**Normoblast (orthochromatophil erythroblast):** További osztódások során a mag zsugorodik, a sejt elvesztve basophiliáját, intenzíven acidophillá válik a haemoglobintartalom következtében. A sejt rendelkezik a vörösvértest összes tulajdonságaival, de még tartalmazza a zsugorodott magot.

**Polychromatophil erythrocyta, reticulocytá:** A sejtmag kilökődik, eltűnik a csontvelőben, a sejt a véráramba kerül. Mennyisége a vörösvértest képzés ütemére utal. Az acidophil sejtek 1-2%-ában a cytoplasma residualis ribosomákat hordoz.

Végül a sejtek a jellegzetes bikonkáv korong (fánk) alakot felvéve érett **erythrocytává** alakulnak. A sejtátmérő csökken, a sejtorganellumok eltűnnek a sejtből, a cytoplasma festődése a haemoglobin-szintézissel összefüggő változást mutat,

a sejtmag kilöködött. Az oxigén és a szén-dioxid szállításáért felelős. A sejt legfőbb energiaforrása a glükózanyagcsere. A vörösvértestképzést érzékeny mechanizmusok szabályozzák, egyik legerősebb normális ingere az **oxigénhiány** (pl. magas hegyvidék, oxigén tensio változása). A szabályozásban az **erythropoetin** is részt vesz, a hormon szintézisének ingere a veseszövetben jelen lévő hypoxia. Normál szervezetben 90%-ban a vese peritubularis interstitialis sejteiben termelődik, 10%-ban a májban és egyéb szövetekben. Növekedés során, anaemia regenerációjához, sportoláskor, hypoxiás állapotokban, COPD-ben a fokozott szükséglet miatt több vörösvértest termelődik.

A vörösvértestek (**erythrocyták**) mag nélküli, korong alakú sejtek. Számuk férfiban 4,7–6,1 millió, nőben 4,2–5,4 millió/ $\mu\text{l}$ . A korongok felülnézetben kerek, bikonkáv idomúak, 7,5  $\mu\text{m}$  átmérőjűek, átmetszetben babapiskóta-alakot mutatnak. Lap szerinti összecsapzódásuk (pénztekercsképződés) jellegzetes oszlopszerű formát eredményez. Külső felületüket **sejthártya** borítja, mely lipidekből és glükolipidekből (60%), valamint fehérjékből és glükoproteinekből (40%) tevődik össze. Az erythrocytaantigének (**agglutinogének**) közül fontos a vércsoportot meghatározó glükolipid **AB0 antigén**. A belső sejtvázat **spektrinfilamentumok** és aktin képzik, melyeket fehérjék (*ankyrin, band 3 és 4*) kapcsolnak a sejtmembránhoz, fontosak a jellegzetes sejtmorfológia fenntartásához.

A vörösvértestek a vér térfogatának 45%-át teszik ki, ez az ún. hematokrit érték. Szerepük a légzési gázok szállítása. A cytoplasmát egy kromoprotein – a **hemoglobin** – tölti ki, mely vastartalmú **porfirinvázból** (*hem*) és **fehérjemolekulákból** (*globin*) áll. A haemoglobin egyetlen aminosavának felcserélődése (pontmutáció, glutamin  $\rightarrow$  valin) a vörösvértestek alakjának és oxigénkötő képességének megváltozását okozza **sarlósejtes anaemiában**.

A vörösvértest az átmérőjénél szűkebb kapillárison hosszú pálcika alakúvá nyúlva képes átjutni. A fiatal vörösvértestek még maradék basophilával rendelkeznek (polychromatophil erythrocyták). Ezek a diagnosztikai szempontból fontos **reticulocyták**, normál esetben a vörösvértestek 0,8–2,2%-a reticulocytá. A basophil anyag a keringő vérbe belépett vörösvértestekből 1-2 nap alatt eltűnik. A vörösvértestek **élettartama** a keringő vérben **100–120 nap**. Az előregedett vörösvértesteket elsősorban a lép, kisebb mértékben a máj és a vörös csontvelő bontja le, míg pótlásukra a vörös csontvelőből új vörösvértestek kerülnek a keringő vérbe. A vörösvértestek **utánpótlását** érzékeny mechanizmus szabályozza, vérvesztés, a levegő oxigéntartalmának csökkenése (hegyvidéken) a vörösvértestképzés erős ingere.

Az **erythropoesis rendellenességei** közül **anaemiát** okozhat csökkent képzés (összejt betegség, csontvelő infiltratio, hiányállapot (vas, folsav, B12), erythro-

poetin (Epo) hiány, ineffektív erythropoiesis a vvt minőségi hibái miatt), fokozott pusztulás (rövidült vvt élettartam, hemolitikus anaemia, membrán hiba, kóros hemoglobin, vvt enzim hiba, vvt elleni antitest) és vérvesztés (akut vagy okkult vérzés). Az **erythrocytosis** lehet primer (klonális őssejtbetegség (polycythaemia vera), kontrollálatlan Epo termelés vagy Epo adagolás, szabályozatlan, autonóm túltermelés) vagy szekunder (alacsony oxigén felvétel miatti fokozott vvt képzés, polyglobulia, pl. dohányzók, hegyvidéken élők, szív- és tüdőbetegségek esetén).

## Megakaryocita-thrombocyta sejtvonala (thrombocytopoesis)

Az őssejtek egy része **megakaryoblastok**at képez (15–25  $\mu\text{m}$ ), basophil plazmájú, behúzott magvú sejtek. Belőlük **promegakaryocita** fejlődik (45  $\mu\text{m}$ ), melynek érett alakjait **megakaryocytáknak** nevezzük.

A megakaryocyták óriás méretű (50–70  $\mu\text{m}$ ), polyploid sejtek. A plazma gyengén kék, szemcsézett, széle szabálytalan körvonalú. A mag nagy, karéjozott, lebecnyei összeköttetésben vannak, sűrű kromatinszerkezetű. A plazmában egymással összefolyó hólyagocskák útján kialakuló sejthártyakettőzetek (demarkációs csatornák) hozzák létre a lefűződő vérlemezkéket (**thrombocyták**). Termelődésük fő szabályozója a **thrombopoetin**, mely folyamatosan keletkezik a májban és a vesében. Felismerése Kelemen Endre magyar professzor nevéhez fűződik.

A vérlemezkék (thrombocyták) kisebb (2–4  $\mu\text{m}$ ) ovoid vagy kerek, lapos korong alakú **sejtfragmentumok**. Számuk 150000–400000/ $\mu\text{l}$ . Festett vérkenetekben külső részük alig festődik, centralisan ibolyás színnel festődő szemcsecsoportot tartalmaznak. Elektronmikroszkóppal szabályos sejthártyával borítottak. Külső plazmaszegélyük organelum szegény (*hyalomer*), a belső, centralis rész szemcsékkel telített (*granulomer*). A vérlemezke membránja betüremkedik a plazmába, segítve a bioaktív anyagok gyors szabad felszínre ürítését. A felszín alatt körkörös futó microtubulusabroncs látható.

A hyalomert átszövő aktin- és miozinszálcák a mozgást és aggregálódást segítik elő. A **granulomer** alkotóit alfa-, delta- és lambda-csoportokba soroljuk. Az alfa-granulumok vérlemezke-specifikus proteinek, köztük vérlemezke eredetű növekedési faktort, véralvadási faktorokat, fibrinogént, plazminogént, fibronektint, von Willebrand faktort és trombospondint hordoznak. A delta-granulumok szerotonin, hisztamin, ADP, ATP, kalcium- és pirofoszfát-tartalmúak. A lambda-szemcsék lysosomal enzimeket tartalmaznak.

Élettartamuk a keringő vérben kb. 7–10 nap. Szerepük a **véralvadás folyamatában** jelentős. Az ér endothel sérülése helyén a vérlemezkék összetapadnak (*aggregáció*), részben szét is esnek. Ennek során szerotonintartalmuk – érélyes érszűkítő és így a vérzéscsillapítás fontos tényezője – felszabadul. A thrombocyták a véralvadás során kicsapódó fibrinháló csomópontjaiba kerülnek, hozzájárulnak a koaguláció kaszkádfolyamataihoz, mely végül vérrögöt, **thrombus** eredményez.

A **thrombopoiesis rendellenessége** egyrészt a **thrombocytosis**, mely lehet primer [(csontvelői eredetű: myeloproliferatív betegségek (ET, PV, myelofibrosis, CML)] és secunder (gyakori okai a vashiány, akut vérzés, gyulladás, szolid tumor, rheumatoid arthritis, splenectomia). Thrombosis vagy vérzés kockázata áll fenn, ha kóros a túlermelt thrombocyták működése. A **thrombocytopenia** okai csontvelői elégtelenség, pancytopenia, aplasticus anaemia része lehet (AML, kemoterápia, irradiáció, csontvelői metasztázis, HIV), splenomegalia és hypersplenia, cirrhosis hepatis, TTP/HUS. Izolált thrombocytopenia okai gyógyszerek, vírusfertőzés, DIC, heparin (HIT), ITP. Vérzés kialakulására hajlamosít a csökkent vérlemezke szám.

## Granulocytopoiesis

A fehérvérsejtek (*leukocyták*) a vörösvértestektől eltérően magtartalmú tökéletes sejtek, számuk 4800–10800/μl. Fő feladatuk a kórokozók, fertőzött sejtek, idegen molekulák felismerése és eltávolítása a szervezetből. A granulocyták és a monocyták a phagocytosisban játszanak szerepet, a lymphocyták immunsejtek. A granulocyták polymorphonucleáris, a monocyták és lymphocyták monomorphonucleáris sejtek.

A **granulocyták** myeloid, azaz vörös csontvelői eredetű sejtek, általában lebevezett maggal és jellemző granulomokkal a plazmában. A szemcsék specifikus (**szekunder**) és nem specifikus (**primer**) **granulomok** osztályba sorolhatók. Az utóbbi szemcsék azúrfestéket kötő, *azurophil granulomok* és lysosomákat jelenítenek meg. Specifikus granulumaik jellege és festődése szerint **neutrophil, eosinophil és basophil sejteket** különböztetünk meg.

**Myeloblast:** A legkorábban felismerhető sejtalakok, 15 μm átmérőjű kerek sejtek, több nucleolust tartalmazó sejttaggal. Cytoplasma basophil, granulomoktól mentes.

**Promyelocyta:** Nagyobb méretű (18–24 μm) sejtek, behúzott sejttaggal és basophil cytoplasmával. A cytoplasmát kitöltő primer azurophil granuláció lysosomális vesiculáknak felel meg. A három granulocytaféleség még nem válik el egymástól.

**Myelocyta:** Kisebb sejt, a mag erősebben basophil és elliptikus. Mitózisra képes. A primer azurophil granulomok mellett szekunder szemcsézettség → differenciálódás.

A **neutrophil granulocyták** myelocytaiban ibolyaszínű szemcsék vannak a primer granulomok mellett. A csontvelőben képződő neutrophil sejtek **több érési stádiumon** mennek át, mielőtt kikerülnek a keringő vérbe. Az érés egyik mozzanata a mag lebenyeződésének kialakulása. A mag a fiatal érési alakoknál mélyebben behúzódott bab vagy patkó alakú, majd S-alakot vesz fel, és a teljes érésnél szűkül össze a mag egyes helyeken a lebenyeket összekötő szűk hidakká. A bab vagy patkó alakú maggal rendelkező fiatal (*juvenilis*) érési alakot **metamyelocytának** nevezzük. A közbülső, pálcika (**stab**), vagy szalag (**band**) magvúnak elnevezett és a lebenyezett magvú érett alak elkülönítése fontos.

**Szegmentált magvú neutrophil granulocyta:** Magja lebenyezett, a 3–5 magkaréjt vékony hidak kötik össze. A véráramba való kilökődés előtt a csontvelőben raktározódnak. A vérben 8–12 óra, míg a kötőszövetben 2–3 nap az életidejük.

Az **eosinophil granulocyták** fejlődésében a specifikus granulomok mellett jellemző a myelocyta mag egy helyen való teljes befűződése, ami a kétlebenyű magot hozza létre. A **basophil granulocytákban** a mag szabálytalan, festődése gyenge, a basophil granulomok hamarosan elfedik.

A **neutrophil granulocyták** a fehérvérsejtek 40–74%-át képezik. 10–12  $\mu\text{m}$  átmérőjűek, a keringő vérben gömb alakúak. Jellemzőjük a három (2–5), keskeny hiddal összekötött lebenyből álló, rögzös kromatint tartalmazó **mag**. **Plazmájuk** specifikus **granulumaik** aprók, ibolyarózsaszínűek. Gazdagok lysosym-, kollagenáz- és alkalikusfoszfataz-tartalomban.

Fertőzéses kórfolyamatokban, a fokozott igényeknek megfelelően a neutrophilok között több a fiatalabb sejtalak. A különböző fejlettségű sejtalakokat balról jobbra haladó (fiatal, pálcikamagvú, lebenyezett magvú) sorrendben szokták jelezni, a vérkép ilyenkor „**balra tolódott**”. A neutrophil leukocyták a **szervezet mobilis védekezőelemei**, átvándorolnak a kapillárisok falán a szöveti izgalom helyén (fertőzés, sérülés, idegen anyag bejutása), és baktériumokat vagy apróbb idegen anyagokat **phagocytálnak**, majd lysosoma jellegű, hidrolitikus enzimeket tartalmazó granulumaik segítségével megemésztik. A granulomok tartalmának exocytosisa a szöveti gyulladáshoz vezető reakciókban fontos.

Az **eosinophil granulocyták** a neutrophiloknál nagyobb sejtek (12–17  $\mu\text{m}$ ), durva specifikus granulumaik eosinophilan festődnek. **Számuk** a fehérvérsejteknek 0,1–5%-a egészséges emberben, allergiás állapotokban és parazitás megbetegedésekben megnő, fertőzéses állapotokban és hydrocortison (mellékvesekéreg-

hormon) adására eltűnhetnek a keringő vérből. **Magvuk** gyengébben festődő finomabb kromatin szerkezetű, általában kétlebenyű vékony összekötő híddal. **Eosinophil granulumaik** a plazmát szorosan kitöltik, erősen fénytörők, nagy méretűek. A granulom matrixállománya enzimeket (ribonukleáz, savas foszfatáz, foszfolipáz, mieloperoxidáz) tartalmaz. **Működésük:** allergiás és szöveti túlérzékenységi állapotokban tömegesen jelennek meg, phagocytosisra is képesek. A sejtek felszínén IgE-kötő receptorok mutathatók ki. Hízósejtekből ürülő ECF-A anyag és bakteriális termékek hatására kemotaktikus mozgást végeznek. Élettartamuk a vérben 8–12 óra, a kötőszövetben ismeretlen.

A **basophil granulocyták** az összes fehérvérsejtek 0,1–1,5%-át teszik ki. A neutrophilokkal megegyező nagyságúak. **Magvuk** gyengébb festődésű, lebenyezett, alakja nehezen ítéhető meg, a plazma intenzíven basophilan festődő **granulomai** elfedik. A kötőszövet hízósejtjeiéhez hasonlóak, metakromáziás festődésűek. Heparin, chondroitin-szulfát, hisztamin és leukotrién-3 tartalmúak. Membránjuk IgE-receptorokat tartalmaz. Allergének hatására a granulomok tartalma kiürül. A sejtek élettartama a vérben 8 óra, a keringést elhagyva ismeretlen.

## Monocytopoiesis

A progenitor CFC-GM sejtvonalból **monoblastok** alakulnak ki, melyekből basophil plazmájú, behúzott magvú **promonocyták** (10–15  $\mu\text{m}$ ) differenciálódnak. Mitotikus kapacitásukat elvesztve a sejtalakokból **monocyták** fejlődnek. A monocyták a fehérvérsejtek 3,4–9%-át teszik ki. Aránylag **nagy sejtek**, átmérőjük 12–15  $\mu\text{m}$ . **Magvuk** bab alakú, de a behúzóadás fokozódása folytán patkó alakot is felvehet. A mag gyengébben festődik, mint a lymphocytaké, kromatinhálózata finomabb, mint más fehérvérsejteké. A cytoplasma bő, szürkés-kék, és azurophil szemcséket tartalmaz. A véráramba kikerült sejtek életideje kb. 16 óra. Erős fagocitáló képességüket a keringő vérben nem fejlesztik ki tökéletesen. Teljes érettségüket elérve képesek kilépni az érpályán kívüli szövetekbe. A kötőszövetbe vándorolnak, és ott fagocitáló képességű sejtekké, **macrophagokká** alakulnak. A szöveti macrophagok további osztódásra képesek.

**Mononuclearis phagocytarendszer:** A szervezet különféle területein előforduló, a csontvelő monocytasejtjeiből származó macrophagejtek (a máj Kupffer-sejtjei, a csontszövet falósejtjei (osteoclast), a tüdőalveolusok macrophagejtjei, az idegrendszer microgliasejtjei, a bőr antigénprezentáló Langerhans-féle sejtjei). A rendszer sejtjei hónapokig életképesek. Szükség esetén **fibroblastokká** is alakulhatnak.

## A lymphocyták képződése

A lymphocyták a fehérvérsejtek 19–41%-a, nagyrésze a **nyirokszervekben képződik**. A fehérvérsejtek közül a legkisebb, a keringő vérben **kis** (6–8  $\mu\text{m}$ ), **közepes** és **nagy lymphocyta** (12–18  $\mu\text{m}$ ) fordul elő. A kis sejt a lymphocyták 92%-a, magvuk 5  $\mu\text{m}$  átmérőjű gömb, erősen festődő kromatinnal, amelyet keskeny plazmaszegély vesz körül. Kenetben a plazma gyengén kék, benne a sejtek egy részében azurophil granulomok találhatóak. A nagy lymphocyták magja 7  $\mu\text{m}$  átmérőjű. Élénk mozgású sejtek. Mindenfelé megtalálhatók (pl. a bélnyálkahártyában), áthatolnak a szövetrétegeken.

A **nyirokcsomók** legnagyobb átmérője 1 mm és 3 cm közötti. A nagyobbak bab alakúak, a domború részükön lépnek be a nyirokerek (vas afferens), a behúzódtottrészen a kapunál (hilum) lép ki az elvezető nyirokér (vas efferens) és itt lépnek be és ki a nyirokcsomót ellátó vérerek. A nyirokcsomónak rostos kötőszövetből álló **tokja** van, a tokból kötőszövetes gerendák (trabecula) nyomulnak be a belső állományba. A nyiroksejtek elrendeződése alapján a nyirokcsomón belül kéregállományt, velőállományt és közöttük az átmeneti zónát különítjük el. A **kéregállományban** a nyiroksejtek tüzös elrendeződést mutatnak. A **tüzők** egy külső tömöttebb és egy belső lazább magelrendeződésű részből állnak. A nyiroksejtek szaporodása a belső, lazább szerkezetű részben történik (centrum germinativum). A tüzőnek ez a része az immunrendszer immunválaszt kiváltó idegen anyaggal, antigénnel találkozása hatására alakul ki (másodlagos nyiroktüző). Az elsődleges nyiroktüzők egységesen tömöttebben elrendeződött kis sejtekből állnak. Az **átmeneti zónában** tüzők nincsenek, itt találhatóak tömötten rendeződve a T-lymphocyták. A **velőállomány** legbelül, a hilus szomszédságában helyezkedik el, lazább szerkezetű, nyiroksejt kötegek és szinuszok hálózatából áll. Az immunglobulinokat termelő B-sejtek, a plazmasejtek főleg itt találhatóak.

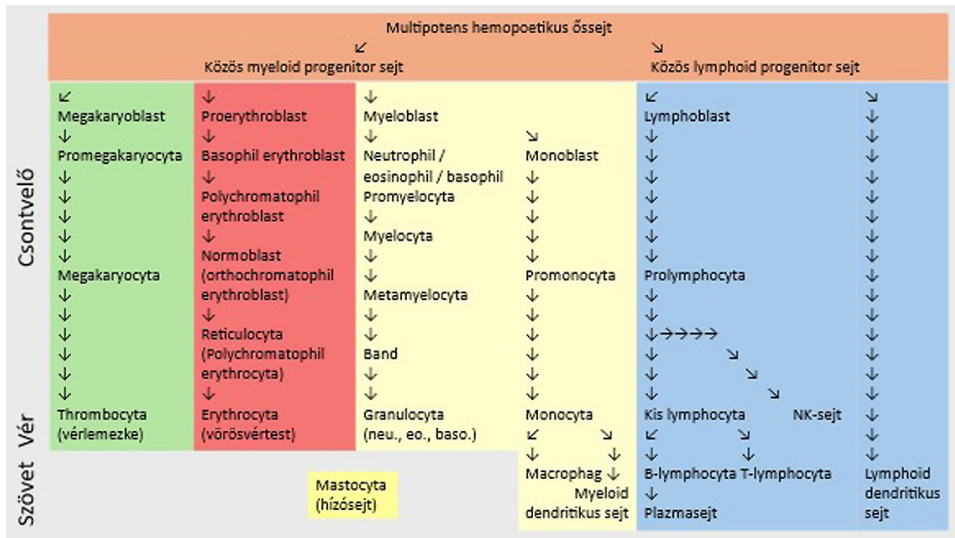
A **thymus** (csecsemőmirigy) a szegycsont mögött, a mediastinumban elhelyezkedő, kötőszövetes tokkal körülvevett, két lebenyből álló lapos szerv, melyben külső kéreg- és belső velőállomány különíthető el. A kéregben dajkasejteknek nevezett hámrétikulumsejtek veszik körül a lymphocyták csoportjait, a velőállományban Hassal-testeket képeznek a retikulumsejtek, és dendritikus sejtek mutatják be az antigéneket a T-lymphocytáknak. A csontvelőből származó T-lymphocyta előalakok a thymusba vándorolnak. Ott osztódnak, TCR-génátrendeződésen mennek keresztül, ezt követően pozitív majd negatív szelekció történik, melynek során 99% apoptózissal elpusztul.

A lymphocytáknak a védekezés immunfolyamataiban betöltött szerepe alapján két típusa ismert: **T- és B-lymphocyták**. A csontvelőben lévő hemopoetikus őssejtből származnak, a közös lymphoid progenitor sejtéből **lymphoblast** majd **pro-lymphocyta** alakul ki. A **T-lymphocyták** a csecsemőmirigybe (*thymus*) vándorolt őssejtekből fejlődnek, a nyirokszervekbe vándorolnak. A keringő lymphocyták 70–90%-át alkotják. Támogató, segítő (**helper**)  $T_h$ , pusztító, **cytotoxicus**  $T_c$  és **suppresszálo**  $T_s$  altípusai ismertek. Az immunválasz során az inaktív T-sejtek lymphokineket (*interferon*, *interleukinok*) szecernáló aktív sejtekké alakulnak, a cellularis immunitásért, a saját és idegen antigének elkülönítéséért felelősek.

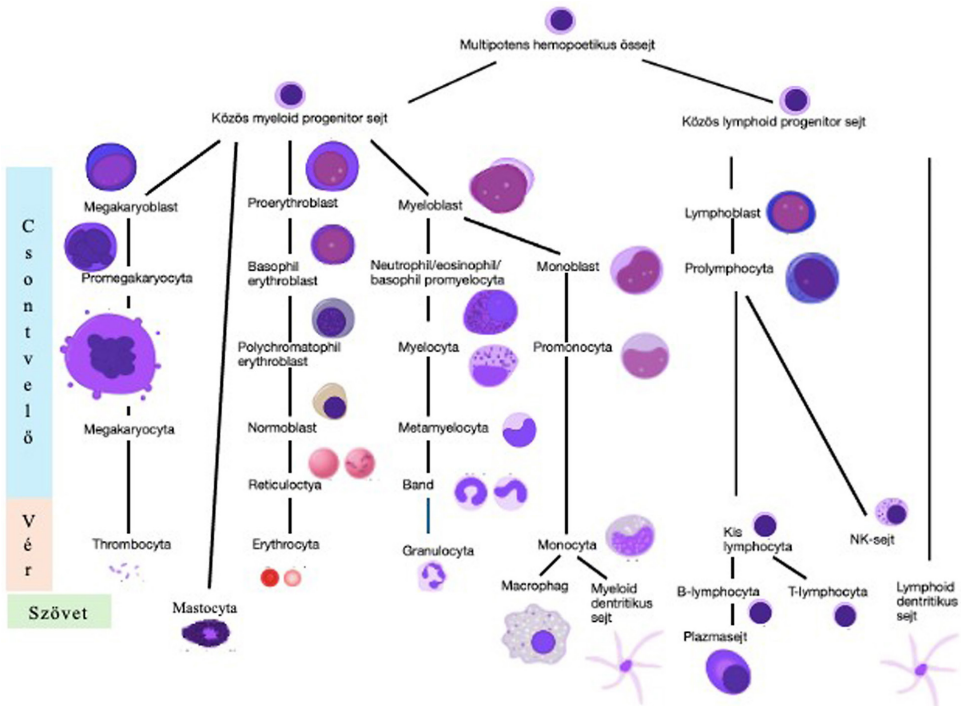
A **B-lymphocyták** (a lymphocyták 5-15%-a) primeren a csontvelőben fejlődve jutnak a nyirokszervekbe. Immunológiaiilag a madarak bursa Fabricii nevű cloacastruktúrájában fejlődő immunsejtekkel analógok. A B-lymphocyták antigéningerre osztódással és differenciálódással olyan sejtekké alakulhatnak, amelyek az immunvédekezésben közvetlenül részt vesznek. Az immunoglobulin génátrendeződés fontos az antigén specifikus válaszhoz. A humorális immunitást, antigén megjelenítést biztosítják. A B-lymphocyták antigénstimulusra immunoglobulinokat termelő **plazmasejtek** differenciálódnak a nyirokszervekben. A plazmasejtek jellegzetes morfológiájú sejtek, a mag kromatinállománya kerékküllőszerű, a cytoplasma erősen basophil, mitózisra nem képesek. Az immunsejtek között előfordulnak természetes sejtpusztító (**natural killer**) és **memóriasejtek** is. A natural killer (NK) sejtek (1-3%) a fertőzött és tumorsejtek elpusztítását végzik perforin segítségével. A lymphocyták élettartama nagyon különböző.

Az **immunfenotípus** vizsgálat nélkülözhetetlen a lymphocyta típusok elkülönítéséhez. A korai vagy pre-B sejt CD34, CD19, HLA-DR, CD38, CD10, Tdt pozitív. Az érett B-sejtek felszínén megjelenik a CD20, felszíni IgM, IgD, HLA-DR pozitívak. Az érett, már antigén stimuluson átesett B-sejtek felszínén CD23, kappa és lambda könnyűlánc is jelen van. A memória B-sejt CD5 pozitív. A plazmasejtek felszínén CD38 és CD138 expresszió észlelhető. A T-sejtek legkoraibb és standard markere a CD7, az érett T-sejtre jellemző a CD3 pozitivitás, később IL-2 receptor expresszió. Az érési folyamatok során válnak külön a CD4 és CD8 pozitív sejtek. Az NK sejtek felszínén MHC I receptor van.

A **fehérvérsejtszám rendellenességei** a leukocytosis (generalizált bakteriális vagy gomba fertőzés, lokális infekció, shock, AMI, toxicosis, égés, akut vérzés), balra tolt vércép magasabb Jugend és stab sejtszámmal, leukopenia (sepsis, vírusfertőzés, irradiáció, gyógyszerek- amidazophen, sulphonamidok, cytosztatikus terápia), agranulocytosis (myeloid sejt hiány, toxikus gyógyszer, kemoterápia), eosin-



A normál hemopoiesis folyamata (saját ábra)



A normál hemopoiesis folyamata a sejtek morfológiai jellemzőivel (saját ábra [https://en.wikipedia.org/wiki/File:Hematopoiesis\\_\(human\)\\_diagram.png](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Hematopoiesis_(human)_diagram.png) alapján)

ophilia (allergia, parazita, Hodgkin kór, CML), basophilia (splenectomia, colitis ulcerosa, terhesség, CML), lymphocytosis (virális (EBV, CMV) és krónikus bakteriális fertőzések (TBC), thyreotoxicosis, CLL, ALL, NHL), monocytosis (krónikus infekciók-syphilis, TBC, SLE, malária, infekció utáni gyógyulási időszak), lymphopenia (csontvelői elégtelenség, immunszuppresszív kezelés, kortikoszteroid terápia, lymphoma, tumor, SLE, immundeficiencia), leukemoid reakció (nagyobb fvs szám, nincs klonális őssejtbetegség, sepsis, paraneopláziás szindróma).

### Irodalom

1. A belgyógyászat alapjai. Szerk.: Tulassay Zs. Medicina, Budapest, 2016.
2. A hematológia alapjai. Szerk.: A.V. Hoffbrand, P.A.H. Moss, J.E. Pettit. Medicina, Budapest, 2011.
3. Funkcionális anatómia I. Írta: Szentágothai J., Réthelyi M. Medicina, Budapest, 2006.
4. Tantermi előadások anyaga.

## 2. Laboratóriumi normál értékek a hematológiában

RADNAY ZITA

A **vér** a teljes testtömeg 8%-át alkotja, kb. 5-6 liter. A vér több komponensből álló szövet.

A vér összetétele:

**Vérplazma (56%):** víz (91%), plazmafehérjék (7%): albuminok, globulinok, fibrinogén, ionok és molekulák (2%):  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ , glükóz, zsírsavak, karbamid, húgysav, aminosavak, vitaminok, hormonok, gázok.

A **plazmafehérjék** közül az **albumin (58%)**, tisztán aminosavból épül fel, a vér ozmózis jelenségeiben ill. számos hidrofób vegyület szállításában van szerepe, a **globulinok (38%)**, összetett fehérjék, fontos különböző anyagok szállításában és a szervezet védekezésében, és a **fibrinogén (4%)** a véralvadásban szerepel.

**Sejtes elemek (44%):** vörösvértestek, fehérvérsejtek (neutrophil, eosinophil és bazophil granulocyták, monocyták, lymphocyták) és vérlemezkék.

A **hematokrit** a vérsejtek százalékos arányát fejezi ki a teljes vértérfogathoz viszonyítva.

Az **MCV** (mean corpuscular volume) kiszámítása:  $\text{hematokrit (\%)} \times 10 / \text{vörösvértest szám (T/L)}$ .

Az **MCH** (mean corpuscular hemoglobin):  $\text{hemoglobin (g/L)} / \text{vörösvértest szám (T/L)}$ .

Az **MCHC** (mean corpuscular hemoglobin concentration):  $\text{hemoglobin (g/L)} / \text{hematokrit}$ .

Az **RDW** (red blood cell distribution width) a vörösvértestek eloszlási szélessége. A vörösvértestek méretbeli és térfogatbeli heterogenitására utal, az anisocytosis fokának mérőszáma. Az RDW az MCV értékkel együtt elemezve az anaemiák differenciál diagnosztikájában fontos.

A thalassemia és a vashiányos anaemia elkülönítésében segít a **Mentzer index**. Kiszámítása:  $\text{MCV (fL)} / \text{vörösvértest szám (10}^{12}\text{/L)}$ . Thalassemia esetén az index  $< 13$ , vashiányos anaemia esetén  $> 13$ . A thalassemia a globin szintézis zavara, a vörösvértest szám normál, de a vvt-k kis méretűek, törékenyebbek, így az index

< 13. A vashiányos anaemia microcyter anaemia, az MCV érték és a vvt szám is kisebb, így az index értéke > 13.

A **reticulocyta** a vörösvértest képződése során fontos előalak, mennyisége a vörösvértest képzés ütemére utal. A korrigált reticulocyta szám vagy **reticulocyta index** (RI) a csontvelő működéséről pontosabb képet ad. A reticulocytaszám %-os értékét szorozzuk meg a normál hematokritra vonatkoztatott hematokrit értékkel.

$$\text{Reticulocyta\%} = (\text{reticulocyta szám} / \text{vörösvértest szám}) \times 100$$

$$\text{Reticulocyta index (RI)} = \text{reticulocyta\%} \times (\text{mért hematokrit} / \text{normál hematokrit})$$

Az **MPV** (mean platelet volume, átlagos vérlemezke térfogat), **PDW** (platelet distribution width, vérlemezke eloszlási szélesség), **P-LCR** (platelet- large cell ratio, vérlemezke- nagyobb sejtek aránya) értékek a thrombocyták méretére és méretbeli változatosságára utalnak.

#### A mennyiségi (kvantitatív) vérkép (saját táblázat)

Vörösvértest szám (RBC)	nő: 4,2–5,4 T/L, férfi: 4,7–6,1 T/L (Tera/L, 10 <sup>12</sup> /L)
Hemoglobin koncentráció	nő: 115–150 g/L, férfi: 130–165 g/L
Hematokrit	nő: 0,35–0,47, férfi: 0,39–0,50
Átlagos VVT térfogat (MCV)	80–99 fL
Átlagos VVT hemoglobin tartalom (MCH)	27–31 pg
VVT átlagos hemoglobin koncentrációja (MCHC)	305–355 g/L
RDW%	11,5–14,5%
RDW-SD	37–54 fL
Reticulocyta%	0,8–2,2%
Reticulocyta #	40–97 G/L (Giga/L, 10 <sup>9</sup> /L)
VVT süllyedési sebesség (Westergren)	<20 mm/h
Thrombocyta szám (PLT)	150–400 G/L (Giga/L, 10 <sup>9</sup> /L)
MPV	7,2–11,1 fL
PDW	9–13 fL
P-LCR	13–43%
Fehérvérsejt szám (WBC)	4,8–10,8 G/L (Giga/L, 10 <sup>9</sup> /L)

A **minőségi (kvalitatív) vérkép** meghatározása perifériás vérből készült kenet mikroszkópos elemzésével és laboratóriumi automaták segítségével is történhet.

**A minőségi (kvalitatív) vérkép (saját táblázat)**

Neutrophil%	40–74%
Lymphocyta%	19–41%
Monocyta%	3,4–9%
Eosinophil%	0,1–5%
Basophil%	0,1–1,5%
Nagy festetlen sejtek (LUC)%	0–4%
Neutrophil #	1,9–8,0 G/L
Lymphocyta #	0,9–4,44 G/L
Monocyta #	0,16–0,88 G/L
Eosinophil #	0,01–0,6 G/L
Basophil #	0,01–0,2 G/L
Nagy festetlen sejtek (LUC) #	0–0,4 G/L
Átl. peroxidáz index	–10–10
Lebenyezettségi index	>1,9

A **kémiai laboreredmények** közül a hematológiai betegségek diagnosztikájában és a terápia követése során kiemelkedően fontosak a vesefunkciót meghatározó paraméterek, a húgysavszint és a laktát-dehidrogenáz (LDH) enzim. Az LDH érték a non-Hodgkin lymphoma esetén a prognózis és a terápiára adott válasz megítélésénél is szerepet játszik. A májfunkcióra utaló paraméterek ismerete is fontos a hematológiai betegségek által okozott máj érintettség, a májra toxikus szerek (pl. kemoterápiás szerek, antimikrobiális kezelések) hatásainak követése miatt. A myeloma multiplex diagnózis megállapításánál a CRAB kritériumok (hypercalcaemia, renal impairment, anaemia, bone lesion) fennállásának elemzéséhez szükséges a szérum calcium szint, vesefunkció és vérkép ismerete. Az anaemiák kivizsgálása során fontos a szérum vas, ferritin, B12 és folsav szint meghatározása. Hemolitikus anaemia esetén anaemia mellett magasabb totál bilirubin szint, indirekt bilirubin szint és LDH, alacsony haptoglobin érték és emelkedett reticulocyta szám jellemző.

Urea: 2,8–8,0 mmol/L

Kreatinin: férfi: 62–106  $\mu\text{mol/L}$ ; nő: 44–84  $\mu\text{mol/L}$

GFR:  $>90$  mL/p / $1,73$  m<sup>2</sup>

Húgysav: férfi: 200–420  $\mu\text{mol/L}$ , nő: 140–340  $\mu\text{mol/L}$

LDH: 135–220 U/L

Totál bilirubin:  $<20$   $\mu\text{mol/L}$

Konjugált bilirubin:  $<5$   $\mu\text{mol/L}$

CRP (C-reaktív protein): nő:  $<4,6$  mg/L, férfi:  $<5,2$  mg/L

Vas: férfi: 10,6–28,3  $\mu\text{mol/L}$ , nő: 6,6–26  $\mu\text{mol/L}$

Ferritin:  $>18$  éves férfi: 30–400  $\mu\text{g/L}$ , 18–50 éves nő: 15–150  $\mu\text{g/L}$ ,  $>50$  éves nő:  
30–400  $\mu\text{g/L}$

B12-vitamin: 145–637 pmol/L

Folsav: 10,4–42,4 nmol/L

Haptoglobin: 0,3–2 g/L

**A hematológiai és kémiai laboratóriumi paraméterek normálértékei, referenciatartományai a különböző laboratóriumokban egymástól eltérőek lehetnek. A Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézet honlapján is megtalálható normál referenciaértékekre hivatkozunk (<https://labmed.unideb.hu/inspection-search>). A referenciatartományok életkor szerinti különbséget is mutatnak.**

# 3. Perifériás vérkenet, csontvelői kenet készítése, értékelése.

## A megaloblastos csontvelő jellegzetességei. Berliini kék festés.

---

PINCZÉS LÁSZLÓ IMRE

### Bevezetés

A hematológiai betegségek diagnózisának alapját a vérből, a csontvelőből vagy a lymphoid szövetekből nyert sejtek vizsgálata képezi. A perifériás vér és a csontvelő alakos elemeinek nem csak számbeli, hanem morfológiai eltérései is fontos differenciáldiagnosztikai értékkel bírnak. A sejt elemek mikroszkópos vizsgálatához vagy a vérkeringésből származó perifériás vérre, vagy csontvelői szigeteket tartalmazó csontvelői aspirátumra van szükségünk. A vizsgálómódszer legfontosabb előnye a gyorsasága, mivel a mintavételt követően a kenet elkészítése gyakorlatilag azonnal megtörténhet, majd a festési eljárás órákban mérhető behatási idejét követően a kenet végleges, értékelhető állapotba kerül.

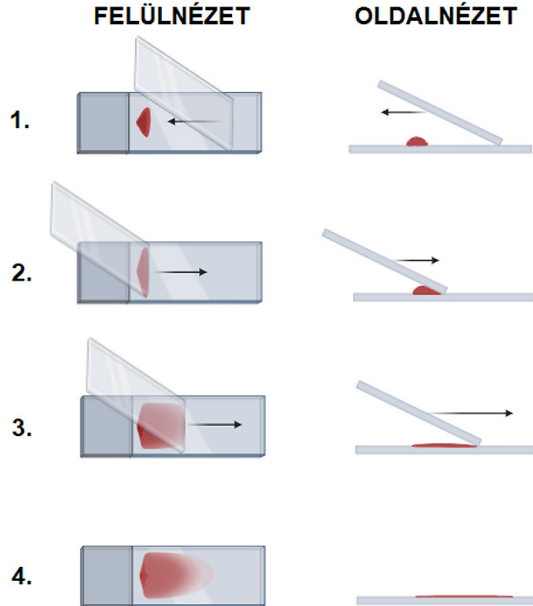
A **perifériás vérkenet** vizsgálata elsősorban a laboratóriumi vérkép vizsgálat során, a hematológiai automata által jelzett eltérések megerősítésére és precízebb vizsgálatára hivatott. A perifériás vérkenet megtekintése a sejthiányok (cytopeniák) és a sejtöbbletek (cytosisok) pusztán számszerű eltérései mellett, a megfigyelt morfológiai és festődési jellemzők, illetve a kóros alakok jelenléte vagy hiánya alapján befolyásolja a vizsgáló hematológus gondolatmenetét, ezáltal iránydiagnózist. A látottak segítik a további laboratóriumi és molekuláris vizsgálatok (pl. áramlási citometria, FISH) adekvát megválasztását, illetve megalapozhatják a csontvelői mintavétel indikációját.

A **csontvelői kenet** megtekintése abban az esetben szükséges, ha a vérkép-eltérések, illetve a perifériás vérkenet megtekintése során eredendően csontvelői kórkép, vagy a csontvelőt infiltráló (hematológiai- vagy nem hematológiai) megbetegedés gyanúja merül fel. A csontvelői minta vizsgálata során nem csak a csontvelőben jelenlévő vérképző sejtek morfológiája, hanem magának a csontvelőnek a sejt tartalma (cellularitása) és a csontvelői mikrokönyezet jellemzői is

differentiáldiagnosztikai értékkel bírnak. A perifériás vérhez hasonlóan a csontvelői kenet megtekintése a csontvelői minta további molekuláris vizsgálatainak helyes megválasztását is jelentős mértékben segíti.

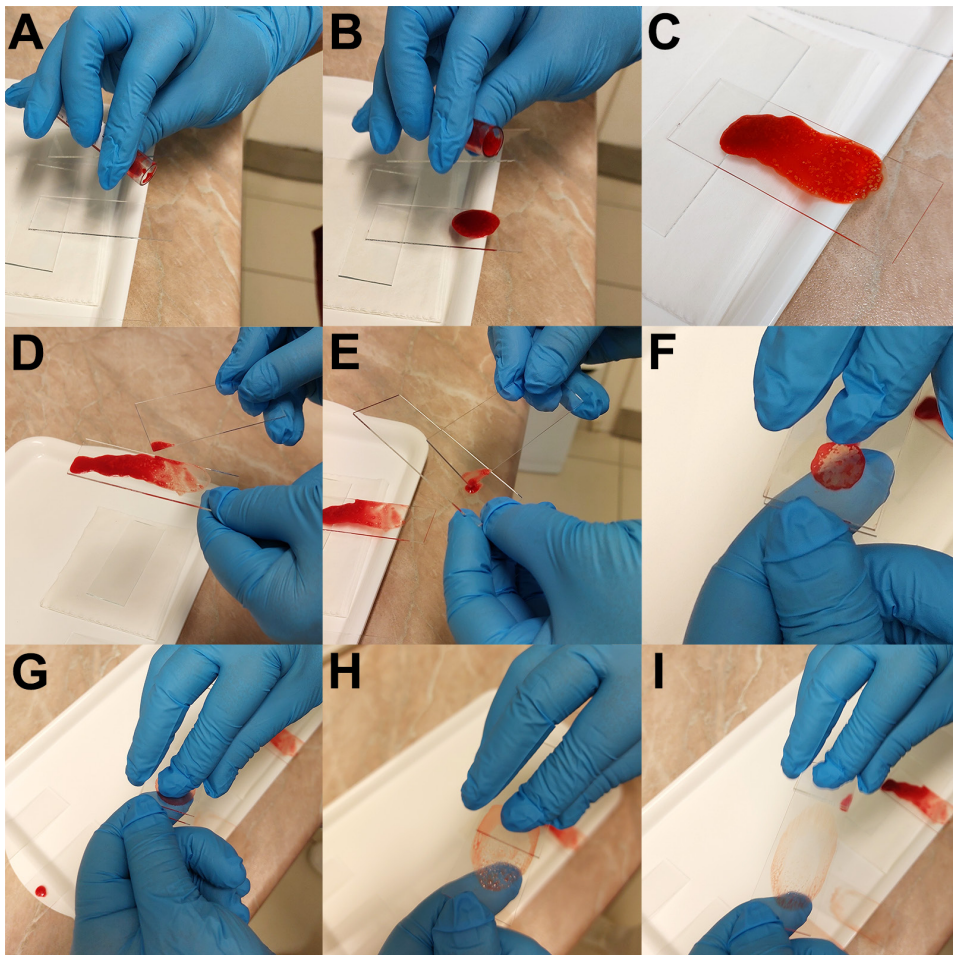
## A kenet készítése

A minta származási helyétől (perifériás vér vagy csontvelő) függetlenül a kenet elkészítése, azaz „kihúzása” ugyanazzal a módszerrel történik. A minta egy cseppjét egy tiszta tárgylemez hosszabbik oldalának harmadolópontjára, egyúttal rövidebbik oldalának felezőpontjára juttatjuk. Egy másik, a minta kikenésére szolgáló lemezt kb. 45°-os szögben tartva elhúzzunk a már előbb említett tárgylemezen, amíg a minta cseppjét eléri és az a lemez éle mentén szétfut. Ezt követően egy gyors mozdulattal a kikenésre szolgáló lemezt a tárgylemezen végig toljuk, ezáltal a minta a tárgylemez teljes szélességében és jelentős hosszában szétterül. A jól elkészített kenet ék alakú, azaz kezdetben vastagabb, majd fokozatosan teljesen elvékonyodik, így egy megfelelően értékelhető zónát biztosan magában foglal.



A kenetkészítés lépései (saját ábra)

A csontvelői kenet készítése során, a csontvelői szigetek mechanikai károsodásának elkerülése céljából a két felhasznált tárgylemezt lap szerint is összefektethetjük. Ebben az esetben a kenet vastagabb lesz, de a csontvelői alapszerkezet ép marad.



**A csontvelői kenet lap szerinti kihúzása (saját kép)**

- A–C. A szögben lehelyezett tárgylemezre csontvelői aspirátumot öntünk, amely a gravitációnak megfelelően lefut az üvegfelületen.
- D–F. Egy másik tárgylemez sarkával a morzsálékos csontvelői aspirátum egy részét egy új tárgylemezre helyezük, majd a két lemezt lap szerint összefektetjük.
- G–I. Egy lendületes mozdulattal a kenet kihúzása megtörténik.

## Rutin festési- és citokémiai eljárások

A rutin festési eljárások alapja, hogy a különböző festékanyagok a sejtorganellumokhoz pH értéküktől függően, azzal arányos affinitással kötődnek. Magyarországon a *May-Grünwald-Giemsa* szerzői néven ismert festési eljárás terjedt el, mely metilén-azúr és eosin keverékéből áll. Az ibolyakék színű metilén-azúr a savas vegyhatású sejtalkotókat (pl. sejtmag), a vörös színű eosin pedig a bázikus alkotóelemeket (pl. hemoglobin) festi meg.

A citokémiai eljárások során a friss kenet még életképes sejtjeiben zajló, in vitro közegben is aktív kémiai folyamatok szolgáltatják a módszer alapját. A citokémiai reakció során olyan festékanyaggal konjugált vegyületeket alkalmazunk, amelyek a sejtekben még működő enzimatisz utvonala szubsztrátjai. A még működő sejtek a megcélzott enzimatisz utvonala, illetve az utvonala helyet adó sejtalkotóban akkumulálják a festékanyagot. Ennek megfelelően a citokémiai eljárások specifikusak lehetnek egy teljes sejtvonala vagy egyes sejt típusokra, de bizonyos szubsztrátok esetén a reakció intenzitása vagy sejtben belüli lokalizációja ad lehetőséget a különbségek megállapítására. A citokémiai módszereket, melyek közül némelyik már csak orvostörténelmi érdekességgel bír, az alábbiakban ismertetjük.

### Berlini kék (BK)

A tárolt vas ferritin vagy hemosziderin formájában van jelen a csontvelői sejtekben. A magvas vörösvérsejtek hemosziderin tartalma jelentős (sideroblastok), a raktárak sejtben belüli elrendeződése egészséges és kóros sejtekben különbözővé válhat. A hemosziderin kimutatása válik lehetővé a BK reagenssel, ami a ferrocianid ionokhoz kötődve ad zöldeskék (porosz-kék) színreakciót. Gyakorlati haszna például a myelodysplasiás neopláziák egyik jó prognózisú, eltérő kezelési lehetőségeket lehetővé tevő alcsoportjának felismerésében van, mely típusosan SF3B1 mutációval és >15% gyűrűs sideroblast jelenlétével jár.

### Mieloperoxidáz (MPO)

A mieloperoxidáz reakció a myeloid sejt vonal minden tagjában (a myeloblastoktól az érett neutrophil granulocytáig) pozitív jelölést ad, mivel a sejt vonal citoplazmatikus granulumaiban lévő MPO enzimet mutatja ki. Gyakorlati haszna például a csontvelő vizsgálata során van, mivel az MPO reakcióval a myeloid sejtek

a lymphoid sejtektől jól elkülöníthetővé válnak, ezáltal az akut myeloid és az akut lymphoid leukemia megkülönböztetését segíti.

### **Granulocyta alkalikus foszfatáz (GAPA)**

A GAPA az egészséges egyének granulocytáiban változó mértékben fordul elő. A sejtenkénti aktivitást mikroszkópos vizsgálat során 0–4 között szükséges skálázni, összesen 100 db granulocytán. Ennek megfelelően az ún. „GAPA score” 0–400 közötti értéket vesz fel és CML-ben típusosan igen alacsony, szemben a többi myeloproliferatív kórképpel (pl. polycythaemia vera, myelofibrosis) és a reaktív granulocytosissal (pl. fertőzés). A molekuláris vizsgálatok elterjedése a GAPA score-t szinte teljesen kiszorította már a rutin diagnosztikából.

### **Perjódsv-Schiff (PAS)**

Az eljárás típusos példája annak, amikor a citokémiai reakció önmagában nem kellően specifikus, ám a festődés intenzitása vagy a pozitivitás eltérő jellege fontos kiegészítő adatot szolgáltat a sejtípusok elkülönítéséhez. Pl.: a myeloid sejtvonallal reakciója a myeloid éréssel diffúzan fokozódik, akut lymphoid leukémiában durva rögös, perinukleáris pozitivitás fordul elő.

### **A perifériás vérkenet**

A perifériás vér mikroszkóp alatt homogén képet mutat, ugyanakkor a fent említett „ék alak” miatt a kenet vastagabb, azaz egymást elfedő vörösvértesteket tartalmazó, és igen szellős, azaz nagy üres területeket felvonultató részeket is tartalmaz. A mikroszkópos vizsgálat optimális területe az, ahol a vörösvértestek széleiken érintik egymást. A megfelelő terület felkeresésére az áttekintésre kiválóan alkalmas kis nagyítással (10×) történik, majd az alakos elemek egyenkénti vizsgálata már 100×-os nagyítás alatt folytatódhat. Fontos figyelembe venni, hogy kenetben a fehérvérsejtek megoszlása nem egyenletes, mivel a kenet kihúzása során a granulocyták és monocyták a nagyobb méretüknél fogva a kenet széli részeire sodródnak, miközben a vörösvértestekhez hasonló méretű lymphocyták a középső részen koncentrálnak.

A vörösvértestek vizsgálata során megfigyeljük alakjukat, nagyságukat, színüket és rögzítjük, ha cytoplazmájukban inklúziós-, azaz zárványtesteket észlelünk.

Élettani esetben a vörösvértest alakja kerek és széle konvex, átmérője kb. 7–8  $\mu\text{m}$ , színe rózsaszín, a középső részen haloványabb területtel (ún. centrális pallor) és zárványtestet nem tartalmaz.

A fehérvérsejtek vizsgálata az egyes sejttípusok számbeli hiányának vagy szaporulatának megállapításán túl a kóros alakok felismerésére koncentrálnak.

A vérlemezkék átlagos mérete 1,5–3  $\mu\text{m}$ , tehát az egészséges vörösvértestek egyötöde – egyharmada. Kiemelt fontosságú a kenet áttekintése thrombocytopenia esetén, ugyanis a rutin vérvétel során alkalmazott vérvételi csőben lévő antikoaguláns (EDTA) hatására paradox módon a thrombocyták összecsapzódása, illetve az egyéb alakos elemekhez való kitapadása fordulhat elő, ami miatt a hematológiai automata tévesen alacsony vérlemezkeszámot mérhet. Thrombocytosis esetén a normálnál nagyobb méretű vagy felhőket képző vérlemezkék myeloproliferatív kórkép lehetőségét vetik fel a reaktív thrombocytosissal szemben.

**A vörösvértestek morfológiai eltérései (saját táblázat)**

Morfológiai eltérés	Morfológia leírása	Előfordulás, klinikai jelentőség
<b>Acanthocyta</b>	A VVT egyenetlen, markáns, tüskés kitüremkedéseinek imponáló citoplazmanyúlványok (vö. echinocyta)	Előrehaladott májbetegség, dyslipidaemiák és piruvát kináz deficiencia
<b>Anisochromia</b>	A megszokottnál nagyobb változékonyság a centrális pallor méretében / arányában	Vas-hiány, myelodysplasia, megelőző VVT-transzfúzió
<b>Anisocytosis</b>	A megszokottnál nagyobb változékonyság a VVT-k méretében	Vas-hiány, thalassemia, megelőző VVT-transzfúzió
<b>Basophil pettyezettség (durva)</b>	A VVT-k cytoplasmájában változó méretű, granuláris basophil elszíneződések. A VVT-ben diffúzan megfigyelhető (vö. Pappenheimer test)	Thalassemia, ólommérgezés, myelodysplasia, kemoterápia utáni állapot
<b>Basophil pettyezettség (finom)</b>	A VVT-k cytoplasmájában uniformis, pontszerű basophil elszíneződések. A VVT-ben diffúzan megfigyelhető (vö. Pappenheimer test)	Reticulocytosis, normál variáns
<b>Buboréksejt (bite/blister cell)</b>	A VVT membrán egyik pólusán félhold alakú kiszélesedés	Oxidatív hemolysis (G6PD)
<b>Dimorphismus</b>	Kettő, jól elkülöníthető VVT-populáció a morfológia alapján (pl. egy microcytaer és egy normocytaer vagy egy hypochrom és egy normochrom)	Myelodysplasia, megelőző VVT-transzfúzió, kezelés alatt álló hiányállapot

Morfológiai eltérés	Morfológia leírása	Előfordulás, klinikai jelentőség
<b>Echinocyta</b>	A VVT egyenletes, apró, tüskés kitüremkedéseinek imponáló citoplazmanyúlványok (vö. acanthocyta)	Múvi károsodás a vérvételi csőben (EDTA), súlyos veseelégtelenség
<b>Elliptocyta</b>	Ovális VVT	Vas-hiány, megaloblastos anaemia, hereditár elliptocytosis, kemoterápia utáni állapot
<b>Heinz test</b>	Lencse formájú inklúziós képlet a VVT membrán közvetlen környezetében. Csak speciális festési eljárással mutatható ki	Oxidatív hemolysis (G6PD)
<b>Helmet sejt</b>	A VVT világháborús sisakhoz hasonló morfológiája	VVT fragmentációjával járó kórképek (hemolysis)
<b>Howell–Jolly test</b>	Sötétlila, kerek, a VVT méretének kb. 10%-át kitevő inklúziós képlet a VVT cytoplasmájában	Hyposplenia, asplenia, myelodysplasia, kemoterápia utáni állapot
<b>Hypochromia</b>	A centralis pallor a VVT átmérőjének 1/3-át meghaladja	Vas-hiány, thalassemia, krónikus betegséghez társuló anaemia
<b>Irreguláris contrahalt sejtek</b>	Kisméretű, hyperchrom, centralis pallor nélküli VVT-k, melynek kerülete kerekded, de nem szabályos kör alakú (vö. spherocyta)	Nonspecifikus lelet, oxidatív hemolysis (G6PD) és hemoglobinopathiák esetén, illetve újszülöttekben gyakoribb
<b>Könnycsepp sejt</b>	A VVT stilizált / rajzolt vízcsepp alakú	Myeloproliferatív neoplasiák
<b>Pappenheimer test</b>	Általában többszörös, apró, sötétkék vagy lila granuláris inklúziós képletek a VVT-k cytoplasmájában. A VVT egy régiójára koncentrálódik (vö. basophil pettyezettség)	Vasterhelés, hyposplenia, myelodysplasia
<b>Polychromasia</b>	A VVT-k színbeli variabilitást mutatnak a megszokott vöröstől a sötétkék árnyalatig	Reticulocytosis, illetve újszülött kor
<b>Rouleaux</b>	A VVT-k lineáris, pénztekercshez hasonló aggregatioja	Hypergammaglobulinemia (monoclonalis [myeloma mpx.] és polyclonalis [infekció] esetben is megfigyelhető)

Morfológiai eltérés	Morfológia leírása	Előfordulás, klinikai jelentőség
<b>Sarlósejt</b>	Sarló vagy félhold alakú VVT-k	Sarlósejtes vérszegénység
<b>Schistocyta (fragmentocyta)</b>	Szabálytalan és változó formájú VVT-töredékek	VVT fragmentációjával járó körképek (hemolysis)
<b>Spherocyta</b>	Kisméretű, hyperchrom, centralis pallor nélküli VVT-k, melynek kerülete szinte szabályos kör alakú (vö. irreguláris contrahalt sejtek)	Autoimmun hemolyticus anaemia, nem kompatibilis vértranszfúzió (iatrogen vagy Rh-inkompatibilitás újszülöttnben), hereditær spherocytosis
<b>Stomatocyta</b>	A centralis pallor hosszúkás, téglalap alakú a megszokott kör alakkal ellentétben	Művi károsodás, hereditær stomatocytosis, Délkelet-ázsiai ovalocytosis, Rh null szindróma, obstruktív májbetegség
<b>Target sejt (céltábla sejt)</b>	A centralis pallor területén, annak centrumában lévő vörös terület	Thalassemia, májkárosodás, hyposplenia, hemoglobin-C vagy -SC betegség, hereditær xerocytosis
<b>VVT agglutinatio</b>	A VVT-k szőlőfürtökhöz hasonló, csomókban történő aggregatioja	Hideg agglutinin, hideg típusú AIHA

Amennyiben a festési eljárás külön nem kerül említésre, a fenti morfológiai leletek a *May-Grünwald-Giemsa* szerinti rutin eljárásnak megfelelőek. Ford, J. alapján [3].

VVT, vörösvértest; G6PD, glükóz-6-foszfát dehidrogenáz deficiencia; EDTA, etilén-diamin-tetraecetsav

## A csontvelői kenet

A csontvelői aspirátum vért, illetve a minta nyérése során, a vákuum által „kiszakított” csontvelő szigeteket tartalmaz. A minta a csontvelői sejtek morfológiájáról és egymáshoz viszonyított arányáról, illetve a kísérő stroma eltéréseiről ad információt. Az aspiráció hátránya, hogy a csontvelői sejtek egymáshoz- és stromához való viszonyának, illetve a velő cellularitásának megítélésére nem alkalmas. Mivel a hemopoietikus sejtek aránya a csontvelő teljes egészében hasonló, az egyszeri mintavétel a teljes velőállomány szempontjából reprezentatívnak tekinthető. Ki-

fejezetten sejtiszegény (pl. aplasticus anaemia), vagy átépült (pl. myelofibrosis) csontvelő esetén a velőállomány aspirációja sikertelen lehet. Ezt a jelenséget punctio sicca-nak, azaz „száraz szúrásnak” hívjuk.

Egy sejtű csontvelői minta vizsgálata során fontos feladat a megaloblastos-, illetve a hypercellularis vérképzés elkülönítése. Míg utóbbit a csontvelő fokozott proliferációs üteme okozza és a nagyobb méretű előalakok többvonalas felszaporodása jellemzi, a megaloblastos vérképzés kizárólag az erythroid vonalat érintő oszlási és érési zavar. Oka a DNS-szintézis zavara, melynek hátterében leggyakrabban a B12-vitamin és/vagy a folsav hiánya áll. A sajátos morfológia pedig ennek az etiológiának a következménye: a DNS-szintézis zavara miatt a sejtmag felépülése a többi sejt komponensnél lassabb ütemben halad. Mivel eközben az RNS és a cytoplasma szintézise konstans ütemben zajlik, a mag:cytoplasma arány eltolódik és nagyméretű, „felfújtt”, ezáltal fragilis előalakok jönnek létre, amelyek ezt a sajátságot a további érésük során is megőrzik. A megaloblastos morfológiát a proeritroblastok és a különböző érettségű normoblastok okozzák. Maguk a megaloblastok a perifériás keringésbe már nem jutnak ki, így a „megaloblastos anaemia” morfológiai diagnózisa csak csontvelői mintavétel alapján jelenthető ki.

### Irodalom

1. Matolcsy, A., Udvardy, M., Kopper, L. (2006). Hematológiai Betegségek Atlasza (1. kiadás). Medicina. ISBN 963 226 026 0.
2. Balduini C.L. (2020). Haematologica Atlas of Hematologic Cytology (13. kiadás). Ferrata-Storti Foundation. ISSN 0390-6078.
3. Ford, J. (2013). Red blood cell morphology. Int J Lab Hematol. 2013; 35:351–357.

A különböző hematológiai kórképekben jellemző perifériás és csontvelői eltérések digitalizált gyűjteménye az American Society of Hematology (ASH) online adatbázisában (ASH Image Bank) az érdeklődők számára hozzáférhető ([imagebank.hematology.org](http://imagebank.hematology.org)).

Külön köszönet illeti Dr. Baráthné Szikora Évát a képanyag elkészítésében nyújtott segítségéért!

## 4. Az anaemiák általános jellemzői és differenciáldiagnózisa

MILTÉNYI ZSÓFIA

Az anaemia a vér oxigénszállító kapacitásának csökkenését jelenti, amelyet a hemoglobin (hgb) szint csökkenése okoz. Mindig csak tünetként jelentkezik, nem önálló diagnózis, mindig keresni kell a kiváltó okot, betegséget. A fejlődő országok lakosságának többsége érintett lehet, általában hiánybetegségek miatt. A laboratóriumi diagnózist meghatározó referenciaértékek változóak lehetnek. (Klinikánkon alkalmazott határértékek férfiaknál: hgb <130 g/l, nőknél: hgb <115 g/l). Terhességben 1. trimeszterben 110 g/l alatti, 2-3. trimeszterben 105 g/l alatt, postpartum pedig 100 g/l alatt tekintjük kórosnak.

### Az anamnézis kulcsfontosságú elemei anaemiás beteg esetén:

- **Életkor:** Gyermekkorban kezdődött, vagy régóta fennálló anaemia esetén öröklött formákra gyanakodhatunk.
- **Időtartam:** Korábbi leletek elemzése segíthet megállapítani az anaemia fennállásának idejét és kapcsolódását korábbi betegségekhez.
- **Korábbi kezelés:** Vérátömlesztést, B12-vitamint, vasat kapott-e korábban?
- **Súlyosság:** Súlyosabb formákra utalhat a nehézlégzés és szívdobogás-érzés.
- **Krónikus vérvesztés:** Kiemelten fontos a nőgyógyászati anamnézis és a gastrointestinalis vérzés kikérdezése és kivizsgálása.
- **Hemolitikus epizódok:** Sötét vizelet, sárgaság előfordulhat hemolitikus anaemiák esetén.
- **Toxikus tényezők:** drogfogyasztás, környezeti toxinok
- **Diéta:** Alkoholizmus és húsmentes diéták hiánybetegségekhez vezethetnek.
- **Családi anamnézis:** Thalassemia gyanúját felvetheti, ha más családtag is érintett.
- **Társbetegségek:** Az anaemia hátterében fontos az alapbetegség tisztázása.

Az anaemia általános tünetei lehetnek sápadtság, hűvös bőr, sárgaság, gyengeség, fáradtság, szédülés, alacsony vérnyomás, palpitatio, tachycardia, súlyos esetben mellkasi fájdalom, angina pectoris, myocardialis infarktus is kialakulhat. Egyéb tünetek lehetnek a glossitis (nyelvgyulladás), cheilitis (ajakgyulladás), töredező körmök, hajhullás, PICA (nem szokványos dolgok iránti vágy, pl.: homok, jég, mész), dysphagia (nyelési nehézség, álhártyák a nyelőcsőben – Plummer-Vinson szindróma).

#### **Fizikális vizsgálat során észlelhető eltérések:**

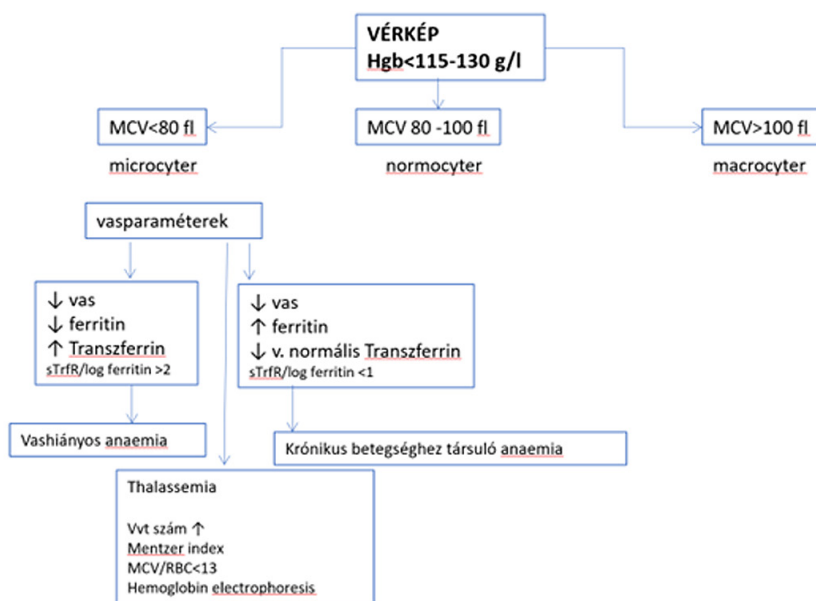
- **Bőr és nyálkahártyák:**
  - Sápadtság (*bármely anaemia*)
  - Icterus (*hemolitikus anaemia*)
  - Glossitis (*vashiány, anaemia perniciosa*)
  - Petechia (*thrombocytopenia, aplasticus anaemia*)
  - Fekély (*sarlósejtes anaemia*)
- **Nyirokcsomók:** megnagyobbodás (*mononucleosis, lymphoma*)
- **Szív:** tachycardia, szívnyagobbodás, zörejek (közepes-súlyos anaemia)
- **Has:**
  - Splenomegalia (*mononucleosis, leukaemia, lymphoma, CML, myelofibrosis*)
  - Hepatosplenomegalia (*májbetegség*)
- **Központi idegrendszer:**
  - Subacut gerincvelő degeneráció (*anaemia perniciosa*)

#### **Kórélettani osztályozás alapján csoportosíthatjuk:**

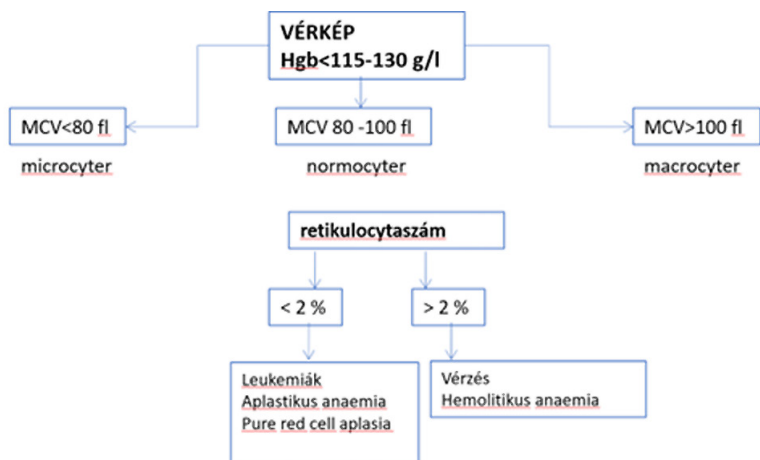
- **Jelentős vérzés:** Akut vérvesztésből eredő anaemia.
- **Csökkenet termelés:**
  - Hemoglobin szintézis zavara: vashiány, thalassaemia, krónikus betegségek.
  - DNS-szintézis zavara: B12- és folsavhiány.
  - Óssejt-betegség: aplasticus anaemia, leukaemiák.
  - Csontvelő-infiltráció: carcinoma, lymphoma.
  - Pure red cell aplasia.
- **Fokozott vérvesztés:** Leggyakoribb okok a gastrointetinalis tumorok és menstruáció.
- **Hemolízis:** Intrinsic (pl.: membrán defektusok), extrinsic (pl.: immuneredetű vagy fertőzés).

A mindennapi gyakorlatban az **MCV** (a vörösvértestek átlagos térfogata, 80–99 fL) szerinti **osztályozást** alkalmazzuk, mely alapján lehetnek:

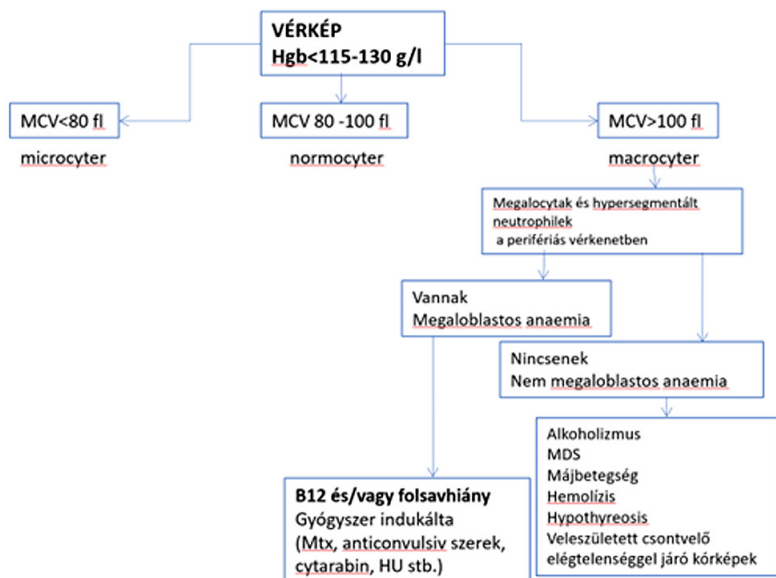
- Microcyter anaemia (MCV <80 fl): vashiány, thalassaemia, krónikus betegséghez társuló.
- Normocyter anaemia (MCV 80-100 fl): hemolízis vagy csontvelő-betegségek következtében.
- Macrocyter anaemia (MCV > 100 fl): megaloblastos (B12- és folsavhiány), nem-megaloblastos (pl. májbetegség, myelodysplasia).



Microcyter anaemiák (saját ábra)



Normocyter anaemiák (saját ábra)



Macrocyter anaemiák (saját ábra)

A macrocyter anaemiák két nagy csoportját különítjük el, a megaloblastos és nem megaloblastos anaemiákat.

A megaloblastos vércépzés okai lehetnek a B12 vitaminhiány, folsavhiány, B6 vitaminhiány, DNS anyagcsere gátlása (genetikus, citosztatikus kemoterápia, egyéb gyógyszerek pl.: altatószerek, fogamzásgátlók, methotrexat). Legfőbb jellemzője

a sérült DNS szintézis, a sejtek fokozott DNS tartalommal rendelkeznek (ditetraploid állapot közötti DNS mennyiség), míg az RNS, ill. fehérjeszintézis kevésbé károsodik, így a cytoplasma érése kevésbé károsodik. Ez aszinkron éréshez az eritroblasztok sejtmagja és citoplazmája között, ami megmagyarázza a megaloblasztok nagy méretét. Leggyakrabban anaemiában nyilvánul meg, de a DNS szintézis zavara valamennyi osztódó sejtet befolyásolja (epithel sejtek – szájnálkahártya, gyomor, vékonybél, cervix). A csontvelő hypercellularis, intramedullaris hemolízis alakulhat ki (a sejtek nagyok és sérülékenyek, ezért könnyen szétesnek).

## B12 vitaminhiány és folsavhiány

Tünetek:

- **Hematológiai:** fáradtság, sápadtság, súlyos esetben icterus, amely az in-  
effektív erythropoesis, intramedullaris hemolízis miatt jön létre
- **Gastrointestinalis rendszer:** atrophias gastritis acholorhydriával, atrophias  
glossitis (Hunter), vörös nyelv és nyelvégés
- **Idegrendszer:**
  - Periféria → axon károsodás
  - Gerincvelő → demyelinisatio (hátsó, oldalsó köteg)
  - Disztális, szimmetrikus, szenzoros neuropathia (ízületi helyzetérzés, vib-  
rációérzés zavarai, piramis tünetek)
  - Dementia, zavartság, n. opticus atrophia, ataxia
  - Az axonális degenerációt követően a neurológiai tünetek irreverzibilissé  
válnak.
  - A folsavhiány következtében megnő az embrionális idegrendszeri fejlő-  
dési rendellenességek gyakorisága (pl. velőcsőzáródási rendellenesség).

Laboratóriumi vizsgálatok:

Gyakori az alacsony fehérvérsejtszám és vérlemezkészám, ami a csontvelő általános működési zavarára utal. **Hiperszegmentált neutrophilek** (legalább hat szeg-  
messel rendelkező neutrophilek), **reticulocyta szám** a kezelés megkezdése előtt a reticulocyta szám alacsony vagy normális lehet. A B12- vagy folsavterápia elkezdését követően 3-4 nap múlva a reticulocyta szám növekedése (reticulocyta krízis) figyelhető meg, ami a vérképzés helyreállítását jelzi.

## B12 hiányos anaemia

Felnőtt emberi szervezet napi szükséglete kb. 2 µg. Kb. 2 mg tárolódik a májban és ugyanennyi a májon kívül. Ez a raktár 2-3 évre elegendő tartalékokat biztosít. Így csak nagyon hosszú idő alatt alakul ki tünetet okozó hiány. A vitamint a természetben mikroorganizmusok szintetizálják. A vitamin kobalt tartalmú, porfirin vázat tartalmazó vegyület (*cyanocobalamin*). Előfordul a májban, húskban, halakban, tejtermékekben, de nincs jelen a zöldségekben, gyümölcsökben, gabonafélékben.

### A B12-vitamin két fontos biokémiai reakcióban vesz részt:

- **Metil-B12** mint a metionin-szintáz enzim kofaktora:
  - B12 hiányában a metil-tetrahidrofolátról nem képes áttevődni a metil-csoport, így a folsav nagyrészt inaktív metil-THF formában reked meg (folsavcsapda), ami másodlagos folsavhiányhoz vezet, amely megaloblastos anaemiát eredményez.
- **Dezoxi-adenozil-B12** a metilmalonil-CoA szukcinil-CoA-vá történő átalakításában:
  - A metilmalonil-CoA hasonlósága miatt szubsztrátként épülhet be a zsírsav szintetázba, ami abnormális, elágazó láncú zsírsavakat eredményez. Ezek beépülnek a myelin hüvelybe, rontva annak szigetelését és stabilitását. Így a myelin degeneráció következtében neurológiai tünetek alakulhatnak ki. Az idegrendszeri tüneteket a homocisztein felszaporodása is okozhatja.

### Felszívódása:

- A táplálékkal bevitt B12-vitamin általában fehérjékhez kötötten van jelen. A gyomorban a sósav és a pepszin nevű enzim segítségével ezek a fehérjekötések felbomlanak, és a B12-vitamin szabad formában felszabadul.
- Miután a B12-vitamin felszabadult, a haptocorrinhoz kötődik, ami megvédi a gyomorsav lebontó hatásától.
- A gyomorból a vékonybélbe kerülve a hasnyálmirigy enzimek lebontják, a B12-haptocorrin komplex felbomlik. Ekkor a gyomor parietális sejtjei által termelt intrinsic faktor (IF) nevű fehérje kötődik a B12-vitaminhoz. Az intrinsic faktor elengedhetetlen a B12 felszívódásához.
- A vékonybél utolsó szakaszában, az ileumban található specifikus receptorok ismerik fel a B12-intrinsic faktor komplexet, és lehetővé teszik annak felszívódását a bélhámsejtekbe.

- A bélhámsejtekbe történő felszívódást követően a B12-vitamin kötődik a transzkobalamin II nevű transzportfehérjéhez. A transzkobalamin-B12 komplex a véráramba kerül, és így jut el a májba és a többi sejthez.

### B12 hiány okai:

- A tápanyag alacsony B12 vitamin tartalma (szigorú vegetáriánus diéta, idős-kori hiányos táplálkozás).
- Intrinsic faktor hiány (anaemia perniciosa, gastrectomia, gyomorresectio).
- Fokozott felhasználás (terhesség, szoptatás, serdülőkor, hemolízis, bélféreg → a *Diphilobotrium latum* fokozza a B12 felhasználását).
- Kompetíció a bélben (vakbélkacsban baktériumok, diverticulosis, bakteriális gyulladás).
- A felszívódás csökken az ileumban (krónikus pancreatitis, enteropathiak, hemicolecctomia, Crohn betegség, ileitis terminalis, AIDS, infiltratív bélbetegség).
- Congenitalis rendellenesség (nagyon ritka).
- Anaemia perniciosa

### Anaemia perniciosa:

**Nyugati országokban** a súlyos B12-vitaminhiány gyakori oka az anaemia perniciosa, amely autoimmun eredetű megbetegedés. **Leginkább nőknél fordul elő**, gyakran más autoimmun betegségekkel társul, és rendszerint 60 éves kor körül jelentkezik. Autoantitestek jelenléte jellemzi:

- **Intrinsic faktor (IF)** ellenes antitestek az esetek 100%-ában megtalálhatók.
- **Parietalis sejtek** ellenes antitestek 90%-ban kimutathatók, amelyek a gyomor H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP-ázát ismerik fel.
- **Pajzsmirigy antigén** ellenes antitestek az esetek 40%-ában fordulnak elő.

*Az autoimmun reakció következtében a gyomorfal elvékonyodik, a lamina propriában pedig plazmasejtes és lymphocytás infiltráció figyelhető meg. Jellemző tünetek:*

- **Neuropathia** (különösen férfiaknál).
- **Korai őszülés** (jellegzetesen fehér hajjal és általában kék szemekkel).

- **Myelosis funicularis:** ez járásbizonytalanságot (a hátsó köteg érintettsége), spasticus paresist és piramis tüneteket eredményez (a piramispálya érintettsége miatt).
- **Anaciditás.**

### Diagnózis:

- **B12-vitamin szint szérumban meghatározás immunkémiai módszerrel:** Normálérték 145–637 pmol/l. (Schilling tesztet már nem végzünk.)
- (A B12-hiány kimutatására mérhető a plazma homocisztein- és metilmalonsav szintje. Ezek a tesztek azonban nem specifikusak és a normálértékek különböző korcsoportokban eltérőek lehetnek.)
- **Folsavszint:** B12 hiány esetén a szérumban folsavszintje emelkedhet, míg a vörsvérsejtek folsavszintje csökkenhet.
- **Anaemia pernicioza esetén:** Gastroscopia és biopszia, valamint autoantitestek vizsgálata hasznos lehet.

### Kezelés:

- Oki kezelés és B12 vitamin pótlása.
- 1000 µg másnaponta két hétig intramuscularisan vagy subcutan, majd havonta vagy 3 havonta. Amennyiben étkezési hiányállapot (pl: vegetarianizmus), úgy per os pótlás tablettás formában.
- A parenterális pótlás hatékonyabb, ilyenkor hydroxicobalamint adunk, mert ez hatásosabb, mint a cianocobalamin, ugyanis erősebben kötődik a szérumban a vörsvérsejtekhez és lassabban ürül ki.

## Folsavhiányos anaemia

Átlagosan napi 3 mg folsavra van szükségünk. Az emberi szervezet nem képes folsavat szintetizálni, így azt külső forrásból kell biztosítani. Az élelmiszerekben (pl. zöldségek, főzelékek, máj) poliglutamát formájában található, és a vékonybélben monoglutamát formává bomlik. A folsav a jejunumban szívódik fel, nincs ismert plazmafehérje, amely segítené a folsav felvételét. A májban tárolt folsavkészlet néhány hétre, max. 3 hónapra elegendő. Hiánya különösen gyakori terhesség alatt és alkoholizmus esetén.

**Diagnózis és kezelés:**

- A szérum folsavszintje csökkent. [Laborfüggő normálértékek, egyetemünkön: (10,4–42,4 nmol/l)]
- Folsavpótlás (tabletta pl: 2 × 3 mg naponta).

**Vashiányos anaemia**

A krónikus vérszegénység leggyakoribb oka a vashiány, amely az összes anaemia kb. 80%-át adja, és ez a microcyter, hipochrom vérszegénység egyik fő oka. A nők körében gyakoribb (a betegek 75–80%-át érinti), és a fejlett országokban is kb. 15%-os előfordulást mutat.

**A vasanyagcsere/körforgás:**

- A szervezet teljes vastartalma kb. 4 g. A napi vaskörforgásban 20–25 mg vesz részt, a felszívódás és a veszteség egyensúly esetén napi 1-2 mg.
- A vas jelentős része haem vas formájában található meg a szervezetben, kisebb mértékben tartalék vasként, illetve funkcionáló (myoglobin és vastartalmú enzimek) és transzport vasként van jelen.
- A körforgás egy majdnem zárt rendszerben zajlik. Nincs jelentős vas excretio. Ennek az a következménye, ha túladagoljuk a vasat és az felhalmozódik, le fog rakódni egyes szervekben (szív, endokrin szervek, máj).
- A raktárak állapotát a bélen keresztüli vasfelszívódás szabályozza. Az enterocytákban a II-es vegyértékű vas szívódik fel, azonban a szabad vas toxikus, így fehérjéhez kötött állapotban lesz jelen szervezetünkben.
  - Transzport → transferrin
  - Reverzibilis vasraktár → ferritin
  - Irreverzibilis vasraktár → hemosziderin
- A hepcidin a májban szintetizálódó akut fázis fehérje, mely befolyásolja a vasanyagcserét. Szerepe, hogy elősegíti a ferroportin mRNS lebontását. Akadályozza a vas felszabadulását a makrofágokból és a bélhámsejtekből. A szintézisét fehérjék szabályozzák (HFE, hemojuvelin, 2. típusú transzferrin receptor).
- Gyulladás esetén a hepcidin szintézise IL-6 hatására fokozódik.

- **Felszívódást serkentik:** haem vas, Fe<sup>2+</sup>, savak (pl. C-vitamin), vashiány, terhesség, örökletes hemochromatosis, fokozott DMT1 és ferroportin ki-fejeződés.
- **Felszívódást gátolják:** anorganikus vas, Fe<sup>3+</sup>, lúgok, savkötők, vasfelesleg, fertőzés, tea, csökkent erythropoesis, magas hepcidinszint.

#### A vashiány okai:

- **Vérzés:**
  - gastrointestinalis vérzés (pl. tumor, diverticulosis)
  - menstruáció (myoma miatt bőséges lehet)
  - húgyutak
- **Felszívódási zavarok:**
  - coeliakia
  - gastrectomia
  - atrophias gastritis
  - H. pylori fertőzés
- IRIDA (Iron-Refractory Iron Deficiency Anemia)
  - AR öröklődés
  - TMPRSS6 gén miatt emelkedett hepcidin szint
- Megnövekedett vasigény:
  - csecsemő- és kamaszkor
  - terhesség, szoptatás
    - Terhesség alatt nő az anyai vörösvérsejttömeg, a magzat 300 mg vasat igényel, és szüléskor vérveszteség is jelentkezik.
- Nem megfelelő étrend:
  - önmagában ritkán okoz vashiányt, de a növényi forrásokból a vas felszívódása alacsonyabb

#### Ajánlott napi vasbevitel:

- Férfiak → 12 mg
- Menstruáló nők → 15 mg
- Terhesek → 30 mg

**Tünetei:**

- Az anaemia általános jelei és tünetei
- Szokatlan, erős étrendi kívánóosság (pica)
- Fájdalommentes glossitis, cheilitis
- Krónikus cystitis, vaginitis
- Stomatitis angularis, atrophias gastritis
- Nyelvégés
- Gyermekeknél pszichomotoros tünetek
- Töredezett vagy kanál alakú körmök
- Fejlődési zavar és a teljesítőképesség romlása
- Diffúz hajhullás
- Oesophagus álhártya miatt dysphagia (*Plummer-Vinson sy.*)

**Diagnózis:**

Vasparaméterek (vas, transferrin, transferrin szaturáció, solubilis transferrin receptor, ferritin). Minimum vas és ferritin szint, utóbbi nem elérhetősége esetén legalább a CRP szint ellenőrzése szükséges (*gyulladásban a vas nem tud felszabadulni!*)

Vasfelszívódási teszt: Éhgyomor esetén szérum vas vizsgálata, majd 2 tablettá Sorbifer Durules adása. Két óra múlva ismételten szérum vas mérés, mely során legalább 30 µg/l fölé kell emelkednie. Ha ez nem történik meg, az eredmény felszívódási zavarra utal. Coeliakia gyanúja esetén: endomysium, transzglutamináz ellenes antitestek, gastroenterológiai vizsgálat.

**Kezelés:**

- Az alapbetegség kezelése.
- Vaspótlás
  - Per os vaspótlás
    - A ferrovas (szulfát) felszívódása jobb, mint a ferrivasé.
    - Mellékhatások a betegek 20%-ban jelentkeznek, leginkább gastrointestinalis tünetek, Éhgyomorra, egyéb gyógyszerektől külön beveendő, vízzel. Ha panaszt okoz, akkor étkezés után 2-3 órával. Újabb ajánlások a másnaponta történő szedést is javasolják a mellékhatások csökkentése és a compliance javítása céljából. A per os vaspótlásra nem reagálóknál gyakori ok a nem megfelelő gyógyszeresedés.

- Intravénás
  - Ferrous gluconat → Ferrlecit
  - Ferrous carboxymaltose → Ferinject
  - Túlérzékenység, illetve anafilaxiás reakciók előfordulhatnak, esetleg fejfájás, hányás, fémés íz, szívfájdalom jelentkezhethet.
  - Parenteralis vasterápia indokolt:
- Gyulladásos gyomor-bél betegségekben
- Malabszorpciós szindrómában
- Az orális kezelés súlyos mellékhatásai esetén

Az intravénás vaspótlás dózisa a Ganzoni formula alapján számolható [teljes vasszükséglet = testsúly (kg) × (cél hgb – aktuális hgb(g/l)) × 0,24 + 500 mg(vasraktár)].

A vérképzés javulását a 7(-14). napon a reticulocyták tömeges megjelenése (reticulocytá-krízis) mutatja. Kb. 3-4 hét alatt érünk el 20 g/l-es hemoglobin növekedést.

# 5. Hemoglobinopathiák

KENYERES ANNA

A hemoglobinopathiák a globin gének veleszületett mutációi, melyek a globin szintézis minőségi vagy mennyiségi rendellenességét eredményezik.

A hemoglobin a vörösvértestekben található fehérje, ami az oxigén megkötéséért és szállításáért felelős a keringésben. A hemoglobin 4 polipeptid láncból (globinból) és 4 darab hemből épül fel. A felnőttek vére normális esetben 3 féle hemoglobint tartalmaz:

- HbA –  $\alpha_2\beta_2$  (egészséges felnőtt hemoglobin, 98%)
- HbF –  $\alpha_2\gamma_2$  (fetális hemoglobin, 1%)
- HbA<sub>2</sub> –  $\alpha_2\delta_2$  (<3,5%)
- Hb Barts –  $\gamma$  lánc tetramerek (egészségesben nincs)
- HbH –  $\beta$  lánc tetramerek (egészségesben nincs)

Más intracorporularis hemolitikus anaemiákhoz hasonlóan a hemoglobinopathiák is a malária által korábban vagy jelenleg is érintett területeken a leggyakoribbak. Ennek oka, hogy a rövidebb élettartamú vörösvértestekben a malária nem tud fennmaradni, ezért a hordozók védettek a fertőzéssel szemben, így szelekciós előnyt élveznek. A két leggyakoribb hemoglobinopathia a sarlósejtes anaemia és a thalassaemia.

## Sarlósejtes anaemia

Autoszomális recesszív öröklődésű betegség, mely a  $\beta$ -lánc 6. aminosav pozíciójában lévő glutaminsav valinra történő cseréjével jár. A mutáció következtében a hemoglobin labilissá válik, stresszhelyzetekben, pl. hypoxia vagy acidosis hatására a szerkezete megváltozik és polimerizálódik. Ezáltal megváltozik a vörösvértest alakja is → sarló alakú vörösvértestek keletkeznek. A sarlósejtek a mikrocirkulációban elzáródást, és ezzel szöveti hypoxiát okozhatnak.

**Tünettan:**

## 1. Krónikus hemolitikus anaemia

- o Általában normochrom, normocyter anaemiával jár
- o Hiányállapot, vagy együtt fennálló thalassaemia módosíthatja
- o Fejlődésbeli elmaradással járhat
- o Pigment epekövesség alakulhat ki a felszaporodott indirekt bilirubin miatt

## 2. Akut komplikációk:

## a) Súlyos anaemia

- i. Aplasticus krízis (parvovírus, vagy más infekció, folsavhiány miatt)
- ii. Lép szekvesztrációs krízis: a vértérfogat jelentős része szekvesztrálódik a lépben, gyorsan kialakuló splenomegalia, illetve hirtelen hgb esés, hypovolemiás shock jellemzi, a kiváltó ok ismeretlen
- iii. Hyperhemolitikus krízis: fokozott hemolízis jellemzi, kiválthatja infekció, gyógyszer, transzfúzió, vasoocclusiv esemény, vagy más okból bekövetkezett komplement aktiváció

## b) Fájdalmas vascularis occlusiv krízis: a sarlósejtek csökkent deformálhatósága és a vascularis endotheliumhoz való fokozott adhéziója miatt a véráramlási rendszer aktiválódik, érelzáródások alakulnak ki, amelyek szöveti hypoxiához és fájdalomhoz vezetnek,

- i. Általában fertőzés, acidózis, kiszáradás, oxigénhiány, hideghatás váltja ki
- ii. Megjelenhetnek súlyos kórképekként (vagy el is fedhetik azokat): akut coronaria szindróma, akut hasi kórképek, osteomyelitis, stroke, veseinfarktus, priapismus, thrombosis

## c) Infekciók: korábbi vasoocclusiók okozta lépinfarctusok következtében lépatrophia alakul ki, úgynevezett autosplenectomia történik, mely miatt a betegek tokos baktériumokkal szembeni védekezése jelentősen romlik, fulmináns sepsis alakulhat ki

## 3. Krónikus komplikációk:

## a) Fájdalom

## b) Neurológiai deficit:

## c) Pulmonológiai szövődmények: asthma, pulmonalis hypertonia

## d) Diastolés dysfunkció

## e) Krónikus lábszárfekély

## f) Proliferatív retino pathia

- g) Osteoporosis, csontinfarctusok
- h) Vesebetegségek
- i) Epekövesség

### Diagnózis:

Perifériás vérkenetben sarlósejtek, céltáblasejtek, Howell-Jolly-testek láthatók (magkromatinmaradvány, lépatrophia jele)

Sarlósejt-teszt → egy csepp EDTA-s vért a tárgylemezen lefedünk fedőlemezzel (elzárjuk a levegőtől) és 24 óra múlva sarlósejtek jelennek meg

Krónikus hemolitikus anaemia jelei:

- indirekt bilirubin-szint ↑
- LDH ↑
- haptoglobin ↓
- reticulocytaszám ↑ (10–25%)
- reaktív thrombocytosis előfordulhat

Hemoglobin elektroforézis

Megerősítő DNS teszt

### Kezelése:

Krízist kiváltó tényezők (pl.: fertőzések, hypoxia) kerülése

A fájdalmas vasoocclusiv krízisek esetén:

- a beteg nyugalomba helyezése
- erőteljes hidrálás
- akár kábító fájdalomcsillapító adása
- transzfúziók adása.

A funkcionális asplenia miatt fontos a tokos baktériumok (Pneumococcus, Haemophilus influenzae, Meningococcus) elleni vakcináció

Szupportív terápia: folsav, vaskelátorok

Kuratív: allogén őssejt-transzplantáció

### Gyógyszeresen:

- hydroxicarbamid: fokozza a foetalis hemoglobin (HbF) termelődést, ezáltal a HbS arány alacsonyabb lesz, kisebb eséllyel alakul ki vasoocclusív krízis.  
Dózis: 20 mg/tskg/nap.

- a legújabb kutatások a HbF-szintézisét serkentő butirátok ill. a HbS oldékonyságát fokozó új szereket célozzák
- L-glutamin: vasooclusív epizódok csökkentésére, hatásmechanizmus nem ismert, napi adag 2×5–15 g/nap
- crizanlizumab: P-selectin (endothel sejteken lévő adhéziós molekula) elleni monoklonális antitest, megakadályozza a keringő sarlósejtek és az endothel sejtek közti interakciót, ezáltal a vasooclusív kríziseket, 2 majd 4 hetente intravénásan adandó.

## Thalassaemia

Nagyjából a Föld populációjának 5%-a hordoz legalább egy thalassaemiás allélt, és nagyjából minden 1000. embernek klinikailag szignifikáns betegsége van.

- Örökletes vérbepzószeri betegség, amely a hemoglobín képződését érinti
- A hemoglobín egyik vagy mindkét lánc hibásan képződik, ami az oxigén-szállítási képesség csökkenését eredményezi a vörösvérsejtekben.
- Két csoportot különítünk el attól függően, hogy melyik globin gén hiányzik
  - Béta thalassaemia (gyakoribb forma)
  - Alfa thalassaemia
- A vérbepzben hypochrom microcyter anaemia látható
- Az alacsony MCV és MCH mellett magas vörösvértest szám is jellemző (5,5 T/l feletti) → Mentzer-index (MCV/vvt szám)
  - Thalassaemiában < 13
  - Vashiányos anaemiában > 13
- A betegség súlyossági fokozatai:
  - Alfa thalassaemiánál: minima, minor, intermedia és major
  - Béta thalassaemiánál: transzfúzió dependens (régén: major) és independens (régén: intermedia) thalassaemiát különítünk el, illetve thalassaemiás jelleget (vagy minor thalassaemiát)

## Béta thalassaemia

- Összesen 2 béta-globin génünk van (1-1 mindkét szülőtől)
- A genetikai eltérések többsége pontmutáció, melyek érinthetik:

- A promoter régiót → a globin gén csökkent transzkripciója ( $\beta^+$ )
- A kódoló régiót → súlyosabb következményekkel jár, egy nukleotid cseréje akár stopkodont is eredményezhet, így a globin szintézis teljes mértékben gátoltta válhat ( $\beta^0$ )
- Az mRNS splicingot → a mutáció miatt nem történik meg az mRNS hasítása, valamennyi mRNS molekula kóros lesz és még a sejtmagban lebomlik, így egyáltalán nem szintetizálódik  $\beta$ -globin.
- Béta thalassaemia minor:
  - A beteg csak 1 kóros allélt örököl
  - Általában tünetmentesek
  - Csak enyhe hypochrom microcyter anaemia van jelen → Hgb ↓, MCV ↓, VVT normális vagy ↑
  - A perifériás vérkenetben jellemző eltérések:
    - Céltábla sejtek
    - VVT-k basophil pontozottsága
- Béta thalassaemia major = homozigóta állapot (Cooley-anaemia)
  - Egyáltalán nem termelődik béta lánc, vagy csak kis mennyiségben szintetizálódik → nincs HbA
  - A feleslegben lévő alfa láncok kicsapódnak és hemolízist okoznak.
  - A súlyos vérszegénység 3–6 hónappal a születést követően válik nyilvánvalóvá, amikor a  $\gamma$ - $\beta$ -lánc szintézisváltás megtörténik (HbF → HbA)
  - A nagyméretű sejtpusztulás, a vasfelhalmozódás, az extramedullaris vérképzés miatt máj- és lépmeagnagyobbodás alakul ki
  - Hyperplasticus csontvelő miatt a kéregállomány elvékonyodik, nő a törések kockázata, fejlődési deformitások alakulhatnak ki.

## Alfa thalassaemia

- Az alfa-láncot kódoló gének defektusa következtében az alfa-lánc szintézise csökken, így a hemoglobin szerkezetében főleg béta-lánc lesz többségben
- Ezek a hemoglobinok kevésbé okoznak membránkárosodást, mint a béta-thalassaemiában létrejött  $\alpha$ -globin aggregátumok, így kevésbé jellemző az ineffektív erythropoesis.
- Összesen 4 alfa-globin génünk van (2-2 mindkét szülőtől)
- A betegség súlyossága attól függ, hogy hány gén sérült:
  - Csak egy hibás gén: Általában tünetmentes hordozó állapot, melyet gyakran nem is diagnosztizálnak.

- Két hibás gén: Enyhe tünetek, például kisebb fokú vérszegénység jelentkezhet (alfa-thalassaemia minor).
- Három hibás gén: Súlyosabb vérszegénységet eredményezhet (hemoglobin H-betegség), amely sárgaságot, megnagyobbodott lépet, és hypochrom, microcyter vérszegénységet okoz.
- Négy hibás gén: Ez az alfa-thalassaemia legsúlyosabb formája, amely magzati korban általában halálhoz vezet (hydrops fetalis)

#### Thalassaemiák (saját táblázat)

Szindróma	Genotípus	Vérkép eltérés	Hemoglobin analízis
<b>Alfa thalassaemiák – csökkent alfa globin lánc</b>			
Major alfa thalassaemia	(-- / --)	Súlyos microcyter anaemia hydrops foetalissal, általában in utero elhalással	Hb Barts (γ lánc tetramerek) Hb Portland (embrionális hgb) Nincs HbA, HbF, HbA2
Hb H betegség	(α- / --) vagy (α <sup>t</sup> / --)	Mérsékelt microcyter anaemia	Hb H (β-tetramerek) – 30%-ig HbA2 – 4%-ig
Minor alfa thalassaemia (thalassaemiás jelleg)	(α- / α-) vagy (α / --)	Enyhe microcyter anaemia	Hb Barts – 3–8%, csak újszülött korban
Alfa thalassaemia minima	(α α / α-)	Norm. vagy kissé csökkent hgb, norm. vagy alacsony MCV	normális
<b>Béta thalassaemia – csökkent béta globin lánc</b>			
Transzfúzió dependens béta thalassaemia (régebben thalassaemia major)	(β <sup>0</sup> / β <sup>0</sup> ) vagy (β <sup>0</sup> / β <sup>+</sup> )	Súlyos microcyter anaemia céltábla (target) sejtekkel, hgb 30-40 g/l	HbA2 – 5% felett HbF – 95%-ig Nincs HbA
Nem transzfúzió dependens béta thalassaemia (régebben thalassaemia intermedia)	(β <sup>+</sup> / β <sup>+</sup> ) vagy (β <sup>0</sup> / β <sup>+</sup> )	Mérsékelt microcyter anaemia	HbA2 – 4% felett HbF – 50%-ig
Minor béta thalassaemia (thalassaemiás jelleg)	(β / β <sup>0</sup> ) vagy (β / β <sup>+</sup> )	Enyhe microcyter anaemia	HbA2 – 4% feletti HbF – 5%-ig

α<sup>t</sup>: α-globin strukturális mutációja nagyon alacsony (1-10%-os) hgb képződéssel

β<sup>0</sup>: nincs béta globin termelés

β<sup>+</sup>: csökkent béta globin termelés

## Tünettan

### 1. Anaemia

- Thalassaemia major/transzfúzió dependens thalassaemia → súlyos anaemia
  - Hb Barts esetén már in utero jelentkezhet anaemia, akár hydrops foetalis is kialakulhat, mely az élettel összeegyeztethetetlen, a magzati elhalás a 2. trimeszter végétől a 3. trimeszter közepéig jellemző
  - Béta thalassaemia majorban 6-12 hónapos korban kezdődnek a tünetek
  - Sápadság, sárgaság, sötét vizelet, irritabilitás, elődomborodó has a hepatosplenomegalia miatt, gyarapodási képtelenség, magas perctérfogattal járó szívelégtelenség, infekciók
  - Az extramedullaris vérképzés helyei növekednek → a hosszú csöves csontok és az arccsontok deformálódnak, hepatosplenomegalia, vese megnagyobbodás alakul ki
  - A túlzott vasterhelés által érintett szervek: szív, máj, endokrin szervek
  - Rendszeres transzfúzió igény
- Thalassaemia intermedia/nem transzfúzió dependens thalassaemia → mérsékelt anaemia:
  - Általában 75–105 g/l közti hemoglobin érték
  - Időszakosan előfordulhat transzfúzió igény
    - Terhesség
    - Infekciók
  - Késő felnőttkorra transzfúzió dependenssé válhatnak
- Thalassaemia minor → microcytosis
  - Általában csak hypochrom, microcyter vérképzés jellemzi normális hemoglobin értékkel
  - Enyhe anaemia előfordulhat, de hgb általában 100 g/l feletti

### 2. Hemolízisből származó komplikációk

- Sárgaság és pigment epekövek
- Hepatosplenomegalia

### 3. Extramedullaris vérképzésből származó komplikációk

- Az ineffektív csontvelői vérképzés miatt a vérképzés a csontvelőn kívül, extramedullarisán zajlik, ahogy az embrionális korban
- Csontdeformitások:
  - arccsontok változása → mókusarc, testalkat változás → rövid végtagok a korai epiphysis záródás miatt, dobozszerű bordák és végtagcsontok

- Osteopenia/osteoporosis
- Csontkinövések: az erythroid csontvelő betejedhet a csontok cortexébe áttörve a csonton, pl a mellkasba vagy a kismedencébe, nyomási tüneteket okozva
- Csontfájdalom
- Vastúlterhelés: transzfúziók általi fokozott vasbevitel és az ineffektív erythropoiesis okozta fokozott intesztinális felszívódás eredménye, a felesleges vas a szívben, májban, endokrin szervekben rakódik le, melynek következményei:
  - Szívelégtelenség, aritmiák
  - Májkárosodás
  - Endokrin dysfunctio: diabetes mellitus, hypogonadismus, hypothyreosis
- Fejlődésbeli elmaradás, okai:
  - Krónikus anaemia
  - Ineffektív vérképzés okozta hypermetabolikus állapot és csontfejlődési rendellenességek
  - Hypermetabolizmus és kelátor kezelés okozta hiányállapotok
  - Vastúlterhelés okozta endokrinopathiák

#### 4. Légzőszervi eltérések

- Restriktív légzési zavar a csontdeformitások miatt
- Pulmonális hypertonia

#### 5. Hypercoagulábilis állapot → thrombosisok

#### 6. Lábszárfekélyek

#### 7. Daganatos megbetegedések nagyobb rizikója

- Hematológiai malignitások: fokozott sejt turnover miatt
- Hepatocellularis carcinoma: transzfúziókkal átvitt vírusfertőzések és vastúlterhelés okozta májcirrhosis miatt

### Diagnózis alapjai

#### 1. Anamnézis és fizikális vizsgálat

- Családi anamnézis
  - Típust és súlyosságot lehet gyanítani
  - Compound heterozigóta állapot felmerülhet (pl. sarlósejtes anaemiás jelleg és thalassaemiás gén)

- Negatív családi anamnézis nem zárja ki a thalassaemiát (mindkét szülő lehet tünetmentes hordozó)
- Tünetek kezdete
- Tünetek súlyossága
- Fizikális vizsgálat: sárgaság, csontdeformitások, splenomegalia

## 2. Laborvizsgálat

- Teljes vérkép és hemolízis irányú vizsgálat
  - Microcyter anaemia
  - Normális vvt szám, emelkedett reticulocytaszám
  - LDH, indirekt bilirubin emelkedik, haptoglobin csökkent, Coombs teszt negatív
  - Normális fehérvérsejt és vérlemezke szám
  - HLA tipizálás: ha felmerül allogén csontvelő transzplantáció szükségessége
- Vashiányos anaemia kizárása
  - Együtt is fennállhatnak, ez módosíthatja a hemoglobin elektroforézis eredményét
  - Vastúlterhelés megítélésére is alkalmas
- Hemoglobin analízis és genetikai teszt

## Differenciál diagnosztika

- Vashiányos anaemia: vvt szám is csökken, vasraktárak kiürültek
- Krónikus betegséghez vagy inflammációhoz társuló anaemia: ferritin normális, vagy magas lehet, de normocyter az anaemia
- Más öröklött anaemiák (pl piruvát kináz deficiencia, glükóz-6-foszfát dehidrogenáz deficiencia): vvt szám nem magas, nincsenek csontdeformitások, enyhe a microcytosis
- Májbetegség és a céltáblasejtek egyéb okai: a vvt membrán emelkedett lipid tartalma miatt alakulnak ki, általában felnőttkorban, nincs extramedulláris vérvképzés
- Szerzett HbH betegség: ATRX gén szerzett mutációja okozza, myelodysplasiás szindrómához vagy más hematológiai malignitáshoz társulhat



- Fontos az alloimmunizáció és más transzfúziós szövődmények elkerülése
- Vaskelátorok:
  - deferoxamine (csontnövekedésre káros hatással van, gyerekeknek nem ajánlott)
  - **deferasirox (Exjade)**
  - deferiprone
- **Luspatercept:**
  - Smad  $\frac{2}{3}$  szignált gátolja
  - A késői erythroid érést segíti elő, ezáltal csökkenti vagy teljesen megszünteti a transzfúzió igényt
  - subcutan adható
  - gyerekeknél, várandós nőknél, splenectomizáltakban kerülendő
  - mellékhatások: vérnyomásemelkedés, thromboemboliás események, fejlődési rendellenességek, extramedullaris haemopoeticus góccok
- **Fájdalomcsillapítás:** osteoporosishoz vagy splenomegaliához kapcsolódó fájdalom
- **Splenectomy szerepe (ma már jelentősen háttérbe szorult)**
  - súlyos anaemia
  - a transzfúziós igény drámai növekedése
  - növekedésbeli elmaradás
  - hypersplenia okozta egyéb cytopeniák
  - tünetes splenomegalia
  - lépinfarctus vagy lépvéna thrombosis
- **Allogén csontvelő transzplantáció**
  - Súlyos esetben merül fel
  - A legjobban kiválasztott jelölteknél is nagy a toxicitás és a transzplantációhoz kapcsolható mortalitás

### Követése

Évente 2–4 alkalommal érdemes monitorozni a vasraktárakat és a túlterhelés következtében kialakuló szervkárosodásokat.

- Vérkép
- Vasraktárak
- Cardialis státusz: MR vizsgálat a ferritinszint szignifikáns emelkedése esetén
- Pulmonalis státusz: pulmonális artériás hypertonia alakulhat ki
- Májfunkció és víruszerológiák
- Vesefunkció
- Csontrendszer: növekedési elmaradás vagy csontdeformációk esetén csontsűrűség vizsgálat
- Endokrin rendszer: évente pajzsmirigy funkció vizsgálat, illetve késői pubertás esetén kiegészítő vizsgálatok

Prognózis: az egyre fejlettebb kezelésekkel párhuzamosan fokozatosan nő a túlélés, de egyénenként még mindig jelentősen változhat. Major thalassaemiában a 30 éves életkort az 1970–74 között születettek 84%-a érte el, ez az arány 93%-ra nőtt az 1985–97 között születettek körében.

#### **A prognózist befolyásoló legfőbb rizikófaktorok:**

- Szívbetegség
- Szérum ferritin > 1000 ng/ml
- Férfi nem
- Splenectomia

#### **Kezeletlenül:**

- Alfa thalassaemia major: intrauterin elhalás hydrops foetalis következtében
- Transzfúzió dependens thalassaemia: 5 éves korra a betegek 85%-a meghal, a vezető halálok a vastúlterhelés okozta cardiomyopathia
- Nem transzfúzió dependens thalassaemia: változó prognózis az anaemia mértékétől, transzfúzió igénytől és a vaskelátor kezeléstől függően
- Thalassaemia minor: nincs hatása a túlélésre

# 6. G-6-PDH deficiencia. Sphaerocytosis.

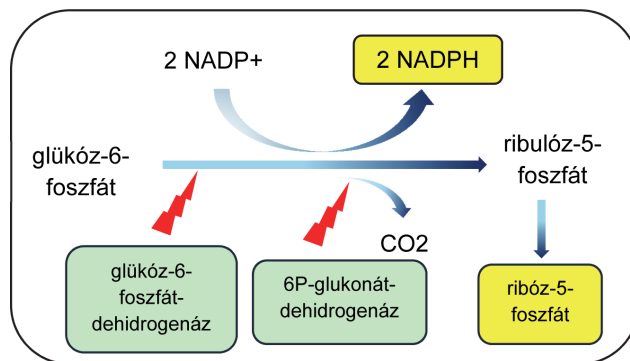
KENYERES ANNA

## G-6-PDH deficiencia

A glükóz-6-foszfát dehidrogenáz deficiencia a leggyakoribb enzimdefektus okozta vörösvérsejt betegség, mely kb. 400–500 millió ember érint világszerte.

A vörösvértestekben a glükóz a pentóz-foszfát útvonalba lép be, mely során a pentóz-foszfátokon kívül NADPH képződik. Ez a redukált glutation előállítására révén fontos szerepet játszik az oxidatív stressz elleni védelemben. Csökkent NADPH képzés esetén a hemoglobin SH-csoportja oxidálódik az oxidatív stressz hatására és denaturált hgb – Heinz-testek jönnek létre a vörösvértestek citoplazmájában (*basophil festődésű granulomok*), melyek membránkárosító hatásuk révén rigid és sérülékeny vörösvértesteket eredményeznek.

Összességében az G-6-PDH enzim hiányában a vörösvértestek különösen érzékenyek lesznek az oxidatív stressz hatásokkal szemben, ami intravasculáris hemolízishez fog vezetni.



Pentóz foszfát út (saját ábra)

A sejteken belül a glükóz a hexokináz enzim segítségével egy ATP-t felhasználva foszforilálódik, így glükóz-6-foszfáttá (G6P) alakul. A G6P-nak számos lehetséges sorsa lehet a sejtben belül, két fő anyagcsere út kiindulási molekulája: glikolízis és

pentóz foszfát-út. A gyorsan osztódó (pl vöröscsontvelő, bőr, nyálkahártya, tumorok) vagy aktívan szintetizáló sejteknek (máj, zsírszövet, mellékvesék) egyrészt nagy mennyiségű pentózra van szükségük a DNS és RNS szintézishez, másrészt fokozottan ki lehetnek téve az oxidatív stressznek, aminek kivédésében a NADPH játszik szerepet. A pentóz foszfát út sebességmeghatározó enzime a glükóz-6-foszfát dehidrogenáz.

### Epidemiológia/etiológia

Világszerte jelenlévő eltérés. Eloszlása összefügg a malária által érintett területekkel, mutatva, hogy az enzimeltérés szelekciós előnyt biztosított az infekcióval szemben (mivel a vvt nem normális).

X-hez kötött betegség, férfiak esetében hemizigótákról van szó, az összes vörösvérsejtjük érintett. Az eltérést öröklő nők heterozigóták, emiatt a vörösvérsejtek felében van csak kóros enzim, a másik fele a normális allélt expresszálja. Emiatt általában nincs súlyos hemolízisük. Amennyiben nőkben nem a kóros gént hordozó X-kromoszóma inaktiválódik, a betegség súlyosabb formában is megjelenhet.

Variánsok:

- A osztály: krónikus hemolízissel társult súlyos enzim hiány (a normális enzim aktivitás kevesebb, mint 20%-a)
- B osztály: közepesen súlyos enzimhiány, oxidatív stressz hatására jelentkező intermittáló hemolízissel (mediterrán és afrikai típus). Kiváltó tényező lehet pl. a fava bab vagy bizonyos gyógyszerek fogyasztása
- C osztály: normális (60–150% közötti) enzimaktivitás, hemolízis nélkül

### Tünettan

**Akut hemolitikus anaemia:** általában akut fertőzések, bizonyos gyógyszerek vagy ételek okozta oxidatív károsodás váltja ki.

- 2–4 nappal a kiváltó noxa után hirtelen jelentkező sápadtság, sárgaság, sötét vizelet képében jelentkezik
- Kísérheti hasi vagy hátfájdalom
- A hemoglobin szint hirtelen 30–40 g/l-el csökken

- Súlyossága az enzim defektus mértékétől függ, az enyhe, önlimitáló formától az súlyos, életveszélyes állapotig változhat.

#### **Leggyakoribb kiváltó gyógyszerek:**

- Fluorokinolonok
- Primaquinin
- Sulfanylureák
- Nitrofurantoin
- Rasburicase

#### **Leggyakoribb kiváltó ételek:**

- Fava bab
- Henna összetevők
- Naftalon

#### **Fertőzések:**

- gyakorlatilag bármilyen organizmus (vírus, baktérium, rickettsiosis) kiválthat akut hemolízist
- súlyossága változó lehet az enyhe, önlimitáló formától a súlyos, akut vesekárosodást és akár többszervi elégtelenséget okozó hemolízisig.

#### **Neonatalis sárgaság:**

A osztályú variánsnál jellemző, illetve a B-csoportnál is előfordulhat. Ilyenkor a sárgaság súlyosabb, mint az anaemia. A bilirubin csúcértéke a 2-3. nap körül alakul ki.

#### **Veszületett nem sphaerocytás hemolitikus anaemia és krónikus hemolízis:**

A krónikus hemolízis nem jellemző, de súlyos formákban előfordulhat anaemiával vagy anélkül. A szokásos kiváltó noxák súlyosbíthatják.

### **Diagnózis alapjai**

Laborparaméterek akut hemolízis esetén:

- Súlyos anaemia
- Hemoglobinuria

- Hemolízis egyéb laborparaméterei: emelkedett LDH szint és nem-konjugált bilirubin, csökkent haptoglobin szint
- Akut vesekárosodás
- Perifériás kenetben microspherocyták (csökkent átmérőjű, kerek vvt-k), eccentrocyták (aszimmetrikus sejtek), „bite” és „blister” sejtek, valamint Heinz testek láthatók
  - Bite: mintha kiharaptak volna belőle egy darabot
  - Blister: ez egyik oldalán „kipukkadt”, mellette egy hemoglobin tócsa képződött.
  - Heinz testek: denaturált hemoglobin láncok, gyakran a sejtmembránhoz kapcsolatlan

### Tesztelés:

- Indikációi:
  - Ismeretlen eredetű neonatális sárgaság
  - Ismertelen eredetű Coombs-negatív hemolitikus anaemia
  - Tünetmentes egyének szűrése, akikben a G-6-PDH deficiencia valószínűsége nagy és az akut hemolízist kiváltó gyógyszerek adása szükséges
  - Érintett családtag tünetmentes családtagja vagy újszülöttje
- Metódusa:
  - Szűrés: a megfelelő G6PDH aktivitás mellett a képződő NADPH mennyisége ultraibolya fény alatt szemikvantitatív módon határozható meg
  - Megerősítő teszt: meghatározott mennyiségű vvt hemolizátumot adnak szubsztrátot (G6P) és kofaktort (NADP) tartalmazó keverékhez és spektrofotometriás vizsgálattal mérik a képződő NADPH mennyiségét.

### Differenciál diagnosztika

- Más veleszületett hemolitikus anaemiák
  - Más enzimdefektus, pl: piruvát kináz deficiencia
  - Hemoglobinopathiák, pl: thalassaemia, sarlósejtes anaemia
  - Membrán/citoszkeleton eltérések, pl: öröklött sphaerocytosis, elliptocytosis
- Szerzett hemolitikus anaemiák
  - Immunhemolitikus (auto/allo)
  - Nem immunhemolitikus

- Neonatalis hyperbilirubinaemia egyéb okai
  - Magzati és újszülöttkori hemolitikus betegség
  - Csökkent bilirubin clearance

### Kezelések

- A legfontosabb az oxidatív stressz kerülése, amikor már ismert a betegség.
- Diétás megkorlátozások: a kiváltó ételek kerülése
- DE! Az akut fertőzések elkerülése nem mindig lehetséges.
- Akut hemolitikus epizód esetén:
  - A kiváltó noxa elhagyása vagy az infekció adekvát kezelése
  - Agresszív hidrálás
  - Súlyos anaemia esetén transzfúzió adása
- Újszülöttkori hyperbilirubinaemia kezelése:
  - Enyhe esetben nem szükséges
  - Közepes súlyosságnál fényterápia
  - Súlyos esetben cseretranszfúzió
- Krónikus hemolízis esetén napi 1 mg folsav pótlás
- Terhesség:
  - a heterozigóta várandós nők nem veszélyeztetettek, de kerülniük kell az esetleges kiváltó gyógyszerek, ételek fogyasztását, mert azok átjutva a placentán a magzatot veszélyeztethetik
  - fiú újszülött esetén különösen figyelni kell a hyperbilirubinaemia lehetőségére

## Sphaerocytosis

A sphaerocytosis az intrakorpuszkuláris hemolitikus anaemiák közé tartozó, aránylag ritka, heterogén betegség, melyet a vörösvérsejt membránt és a citoskeletonot alkotó fehérjéket kódoló génekben bekövetkezett mutációk okoznak. Ez a leggyakoribb sejtmembrán defektus által okozott, veleszületett hemolitikus anaemia. A mutációk következtében inadekvát összeköttetés alakul ki a vörösvérsejt membrán kettős lipidrétege és a citoskeleton között, emiatt csökken a vörösvértest membrán felszíne, a felszín és a térfogat aránya, a vörösvértestek bikonkáv helyett gömb alakot vesznek fel, ami sérülékenyebbé teszi őket, ez hemolízishez és csökkent életidőhöz vezet.

**Örökletes spherocytosisban leggyakrabban érintett fehérjék és gének (saját táblázat)**

Érintett fehérje	Fehérje funkciója	Kódoló gén	Öröklés-menet
Alfa-spektrin	<ul style="list-style-type: none"> <li>heterotetramereket képeznek, a horizontális citoszkeleton fő alkotói</li> <li>az ankirin-band 3 komplexhez kapcsolódva nélkülözhetetlenek a lipid membránnal alkotott vertikális interakciókban</li> </ul>	SPTA1	AR
Béta-spektrin		SPTB	AD
Ankirin	<ul style="list-style-type: none"> <li>a protein 4.2-vel együtt a band 3 és az Rh-asszociált glikoprotein alkotta transzmembrán fehérjét a spektrin tetramerhez horgonyozza</li> </ul>	ANKI	AD vagy AR
Band 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>a vörösvértest plazma membrán és a citoszkeleton fehérjék közti kohézió biztosítása</li> <li>bikarbonát-klorid csere révén a megfelelő sejthidráltás biztosítása</li> </ul>	SLC4A1	AD
Protein 4.2	<ul style="list-style-type: none"> <li>megerősíti a band 3 és az ankirin közti kötődést</li> </ul>	EPB42	AD

**Epidemiológia**

A sphaerocytosis minden népcsoportban megtalálható, az észak európaiak körében kissé gyakoribb, 2000–5000 emberből 1-et érint.

**Etiológia**

A sphaerocytosist az alfa- vagy béta-spektrin, ankirin, protein 4.2, illetve a band 3 fehérjék csökkent képződése vagy hiánya okozza, melyek a vörösvértest citoszkeleton felépítésében, illetve a kettős lipid membránhoz való kapcsolódásban töltenek be különböző szerepeket.

**Tünettan**

Súlyosságtól függően a sphaerocytosis bármelyik életkorban felismerésre kerülhet. A legsúlyosabb esetekben intrauterin hydrops foetalist okozhat, enyhébb formákban lehetséges, hogy csak a 7-8. évtizedben kerül felismerésre. A vezető tünet az érintettek döntő többségében enyhe vagy közepes fokú hemolízis, vagy hemolitikus anaemia, az ismert családi halmozódás segíti a felismerést. Súlyos hemolízis esetén sárgaság, epekövesség (pigmentkövek), folsav hiány, splenomegalia alakulhat ki.

## Diagnózis alapjai

**A sphaerocytosis gyanúja az alábbiak alapján kell, hogy felmerüljön:**

- hemolízis laboratóriumi (és klinikai) jelei:
  - alacsony hemoglobin szint (sápadt küllem)
  - magas reticulocytaszám
  - emelkedett LDH és indirekt – nem konjugált – bilirubin szint (sárgaság, subicterus)
  - mérhetetlenül alacsony haptoglobin szint
- Coombs teszt negatív
- Perifériás kenetben látott gömb alakú vörösvértestek
- Pozitív családi anamnézis sphaerocytosisra, vagy negatív eredmény az egyéb hemolitikus anaemiák tesztelésekor

**Kiindulási tesztek:**

- Vértkép és vörösvértest paraméterek
  - MCV általában normális
  - leghasznosabb paraméter az MCHC, általában > 360 g/L
  - RDW nőhet
  - a szignifikáns reticulocytosis növelheti az MCV-t
- perifériás kenet – sphaerocyták
- hemolízis laborparaméterei: totál és konjugált bilirubin, LDH, haptoglobin, reticulocytaszám
- Coombs teszt – OVSZ

**Megerősítő tesztek:**

- Ozmotikus fragilitás teszt
  - Az ozmotikus rezisztenciát vizsgálja hipotóniás sóoldatban
  - A normális erythrocyták hemolízise a NaCl-oldat 0,46% alatti hígításánál kezdődik
  - Ha a haemolízis 0,46% fölötti NaCl-oldatban már elkezdődik, az csökkent ozmotikus rezisztenciát jelent
  - Sphaerocytosisban már 0,6%-os töménységénél is van lízis
- Membrán proteinek gél elektroforézise → gold standard módszer

Specifikus teszt: új generációs DNS szekvenálás a genetikai mutáció kimutatására

## Differenciál diagnosztika

- más szerzett hemolitikus anémiák
  - elliptocytosis, stomatocytosis, xerocytosis
  - perifériás kenet
  - genetikai tesztelés
- vörösvértest enzim defektusok
  - glükóz-6-foszfát deficiencia
  - piruvát kináz deficiencia
- újszülött kori alloimmun hemolitikus anémia
  - ABO vagy Rh inkompatibilitás okozza az anya és magzat között
  - az anyai antitestek átjutnak a placentán, idegenként ismerik fel a magzati vörösvértest antigéneket és hemolízist okoznak
- infantilis pyknocytosis
- kongenitális diszeritropoetikus anémia
- autoimmun hemolitikus anémia

## Kezelés

Specifikus kezelés nem áll rendelkezésre. Ahogy a többi veleszületett hemolitikus anaemiánál, a sphaerocytosis kezelésének célja a krónikus hemolízis és anaemia szövődményeinek megelőzése, vagy lehetőség szerinti minimalizálása.

- Ellenőrzés
  - Gyakorisága függ az állapot súlyosságától
  - Ismert családi halmozódás esetén az újszülöttek fokozottabb megfigyelése szükséges hyperbilirubinaemia irányába
  - Anaemia általában a születést követő 2-3. héten alakul ki, ekkor akár transzfúzió is szükségessé válhat
  - Enyhébb esetekben éves kontroll vizsgálat is elég
  - Vírus vagy más infekciók esetén súlyosbodhat az anaemia, ilyenkor fokozottabb ellenőrzés szükséges
  - A gyermekek megfelelő fejlődésének rendszeres ellenőrzése szükséges
- Szupportív kezelés
  - Hyperbilirubinaemia kezelése újszülöttkorban (fénykezelés, folyadékbevitel, gyógyszeres kezelés, vércsere)
  - Folsav pótlás

- Eritropoetin adás
- Óvintézkedések jelentős splenomegalia esetén a léruptura fokozott kockázata miatt
- Transzfúziós megfontolások
  - Gyermekkorban gyakran lehet szükség transzfúzióra, akár enyhe, autoszomális domináns esetekben is
  - Az élet első hónapjában jelentkező transzfúzió igény nem feltétlenül jelent súlyos fenotípust
  - Autoszomális domináns esetekben nem jellemző a jelentős, vastúlterheléshez vezető transzfúzió igény
  - A legtöbb autoszomális recesszív sphaerocytosis transzfúzió dependens, amíg meg nem történik a splenectomia
  - Aplasticus krízis – parvo B19 vírusinfekció vagy egyéb csontvelőt károsító noxa – esetén egyébként nem transzfúzió dependens egyéneknél is kialakulhat átmeneti transzfúzió igény
  - Nem megfelelő transzfúziós ellátás esetén növekedésbeli elmaradás, az ineffektív erythropoesis miatt vastúlterhelés következhet be
  - Vastúlterhelés már 15–20 éveség vvt-massza adását követően is kialakulhat
- Splenectomia
  - Súlyos hemolízis esetén hatékonyan javítja a vérszegénységet
  - Indikációk
    - Splenomegalia okozta hasi fájdalom
    - Sárgaság okozta panaszok
    - Növekedésbeli elmaradás
    - Extramedulláris vérképzés okozta csontdeformitások
  - Ideális életkor 5 éves kor után
  - Tokos baktériumok elleni immunizáció kiemelt fontosságú
  - Epekövesség esetén cholecystectomiával egybekötött splenectomia megfontolandó
  - Nem megfelelő válasz esetén krónikus transzfúzió igény, vaskelátorok alkalmazása
- Allogén csontvelő transzplantáció szóba jön, de magas kockázatú

# 7. Autoimmun hemolitikus anémia (primer, szekunder)

BRÚGÓS BOGLÁRKA

Az **autoimmun hemolitikus anémia (AIHA)** egy ritka szerzett anaemia, ahol a vörösvértestek (vvt) felszíni antigénjei ellen irányuló autoantitestek a vvt-k széteséséhez vezetnek, a vörösvértestek élettartama a szokásos 100-120 napról néhány napra csökken. A hemolízis általában extravaszkulárisan (máj és lép) következik be, ritkán intravaszkulárisan. A diagnózis alapja a hemolitikus anémiát jelző laboratóriumi paraméterek jelenléte, illetve a pozitív direkt anti-globulin teszt (DAT) vagy Coombs-teszt pozitivitása. A Coombs-teszt során a vörösvértestekhez in vivo kötődött autoantitestek vagy komplement komponensek kimutatása történik. A szervezetben a vörösvértesek autoantitestekkel való fedettsége több úton is kialakulhat, lehet transfúziós szövődmény következménye, terhességi alloimmunizáció, autoimmun hemolitikus anémia következménye vagy gyógyszer okozta hemolitikus reakció. Az indirekt DAT teszt során az antigén-antitest kapcsolódása in vitro történik (keringő antitestek kimutatása). Tehát a fentiek alapján a Coombs-teszt pozitivitása nem mindig egyenlő az AIHA diagnózisával.

Az autoimmun hemolitikus anémiát az autoantitestek izotípusa, illetve hőmérséklet-reaktivitása, termikus jellemzőik alapján csoportosítjuk, ismerünk meleg és hideg típusú AIHA-t.

**A meleg (w) és hideg (c) hemolitikus anémiák (saját táblázat)**

wAIHA	cAIHA	Atípusos
Primer wAIHA	Hideg agglutinin betegség (CAD)	Kevert típusú meleg és hideg AIHA
Szekunder wAIHA	Szekunder hideg agglutinin szindróma (CAS)	DAT-negatív AIHA
Gyógyszer-indukálta	Paroxizmális hideg hemoglobinura (PCH)	

wAIHA-meleg autoimmun hemolitikus anémia, cAIHA-hideg autoimmun hemolitikus anémia

## Epidemiológia, pathogenezis

Az AIHA ritka betegség, becsült incidenciája 1–3/100000/év. A leggyakoribb, az esetek mintegy 2/3-a meleg típusú AIHA, ezt követi az esetek 15–20%-val a CAD/CAS, a harmadik leggyakoribb típusú a kevert AIHA. A PCH nagyon ritka, főleg gyermekkorban jelentkezik. A DAT-negatív típus nem gyakori. A pathogenezis hátterében a különböző stimulusok hatására kialakuló IgG, IgM ritkán IgA típusú autoantitestek állnak, illetve a CAD/CAS, PCH pathomechanizmusában a komplement aktiváció fontos. Az IgG autoantitestek komplementet kevésbé aktiválnak, viszont nagy affinitással kötődnek a fagociták Fc $\gamma$  receptorához, ezáltal fokozzák a vörösvértestek IgG-mediálta fagocitózist.

Az IgM típusú antitestek pentamer szerkezetükből adódóan erőteljes komplement aktivációt okoznak, így jelenlétükben a komplement mediálta vörösvértest pusztulás az elsődleges (a fagociták felszínén lévő C3b és C4b komplementet kötő receptorok vannak). Az immunglobulinok által opsonizált vvt-k fagocitózisa többnyire a lépben történik (extravaszkuláris hemolízis). A kevert AIHA-s betegekben mind az IgG mind a C3d kimutatható a vörösvértestek felszínén. CAD/CAS esetében agglutináló IgM típusú antitestek, ún. hideg agglutininek (cold agglutinin-CA) mutathatók ki, amelyek a testhőmérsékletnél alacsonyabb hőmérsékleten, általában 0–4 °C-on reagálnak a vvt felszínén lévő antigénnel. A keringésben normálisan is jelen vannak ártalmatlan hideg autoantitestek, amelyek poliklonálisak, klinikai jelentőségük rendszerint nincs. A CA titer ilyen esetekben nem haladja meg a 64-et. A klinikumban elsősorban azonban a hőamplitúdó jelentős, amely az a legmagasabb hőmérséklet, amelyen az antitest reagál az antigénnel, ha ez kiszélesedik, tehát már szobahőmérsékleten, vagy 28–30 °C-on reagál akkor súlyos agglutináció és hemolízis jöhet létre. A komplement aktiváció a klasszikus útvonalon történik. A C3b-vel fedett vvt-k fagocitózisa CAD/CAS esetében a májban történik. Súlyos esetekben intravaszkuláris hemolízis is kialakul, szolubilis C3a és C5a is képződhet, amelyek proinflammatorikusak és felelősek a CAD-os betegek fáradékonyságáért (fatigue).

AIHA patofiziológiája (saját táblázat)

Típus	Patofiziológia	Target antigén	DAT
wAIHA	extravaszkuláris	Band3	IgG $\pm$ C3d
CAS	intravaszkuláris	I/i	C3d
CAD	intravaszkuláris	I/i	C3d
Kevert AIHA	intra- és extravaszkuláris	Band3, I/i	IgG+C3d

Típus	Patofiziológia	Target antigén	DAT
PCH	intravaszkuláris	P antigén (GLOB)	C3d
DAT-negatív AIHA	extravaszkuláris	?	negatív
DI-AIHA	intra- és extravaszkuláris	?	IgG±C3d

Etiológia alapján megkülönböztethető az **idiopathiás** vagy **primer AIHA**, amely nem mutat összefüggést semmilyen alapbetegséggel, gyakoribb nőkben és incidenciája a 4-5. életévizedben nagyobb, illetve a szekunder AIHA, amely más betegségekhez társul, mint például lymphoproliferatív betegségek, autoimmun betegségek, immundeficiencia, tumorok, infekciók stb.

#### AIHA szekunder okai (saját táblázat)

A szekunder AIHA leggyakoribb okai
<b>hematológiai és lymphoproliferatív betegségek:</b> CLL, lymphoma (Hodgkin, non-Hodgkin: angioimmunoblastos T-sejtes lymphoma, marginális zóna lymphoma), MDS
<b>autoimmun betegségek:</b> SLE, APS, szisztémás sclerosis, Sjögren szindróma, autoimmun thyreoiditis (Hashimoto thyreoiditis, Basedow-kór), anaemia perniciosa, PBC, IBD, RA, autoimmun hepatitis, myasthenia gravis, colitis ulcerosa
<b>immundeficienciák:</b> CVID, IgA-hiány, ALPS, hyper-IgM szindróma
<b>genetikai háttér:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HLA-B8, BW6 asszociáció (HLA-DQ6 lókusztól csökkent gyakoriság)</li> <li>• Immunglobulin nehéz- és könnyűláncának (IGHV és IGKV) különböző variábilis régió összefüggésbe hozhatók AIHA-val, különösen az I antigénkötésért felelős, és a CAD-ben leggyakoribb (&gt;60%) IGHV4-34, IGHV3 és IGKV3-20 gének</li> <li>• Károsodott CTLA-4 szignál, főként CLL-ben</li> <li>• LT-<math>\alpha</math> polimorfizmusa az AIHA magasabb előfordulásával jár</li> <li>• TCRG, TCRB-autoreaktív klonális T-CD8+ sejtek az AIHA esetek 50%-ában</li> <li>• KMT2D, CARD11</li> </ul>
<b>gyógyszerek:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cephalosporinok, penicillinek, metformin, diclofenac, ibuprofen, <math>\alpha</math>-metildopa, chlorpromazin, procainamid, thiazid, kinin, PD-1 gátlók</li> <li>• újabb molekulák: cladribin, fludarabin, lenalidomid, oxaliplatin, tenipozid, pentostatin</li> <li>• új kismolekulák: ibrutinib, venetoclax, idealisib</li> </ul>
<b>szolid tumorok:</b> thymoma, ovarium dermoid cysta/carcinoma, prostata carcinoma
<b>infekciók:</b> EBV (mononucleosis infectiosa), CMV, HBV, HCV, HIV, Parvovirus B19, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Treponema pallidum, Leishmania, SARS-CoV2, tuberculosis, brucellosis, babesiosis, syphilis, RSV

ALPS-autoimmun lymphoproliferatív szindróma, APS-antifoszfolipid szindróma, CLL-krónikus lymphocytás leukémia, CVID-common variable immunodefektus, SLE-szisztémás lupus erythematosus, PBC-primer biliaris cirrhosis, RA-rheumatoid arthritis, IBD-iinflammatory bowel disease

## A diagnózis alapjai

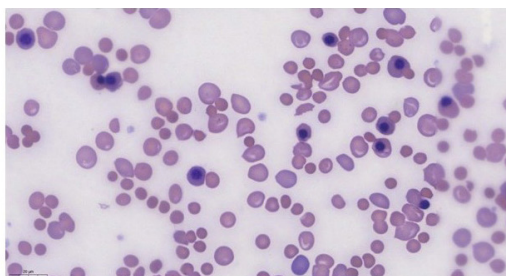
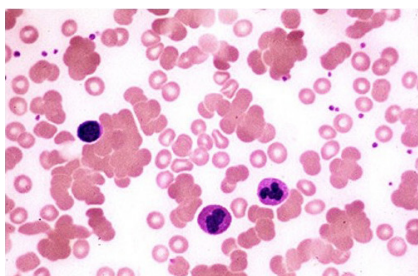
Az AIHA klinikai spektruma heterogén, az enyhe kompenzált esetektől a súlyos, életet veszélyeztető esetekig terjed. A hemolízis markerei az indirekt hyperbilirubinémia, emelkedett LDH, csökkent haptoglobulin szint, reticulocytosis, anémia. A perifériás kenetben sphaerocyták, vvt fragmentumok, magvas vvt-k, hideg AIHA-ban vvt agglutináció fordul elő. A hemolízis helye szerint extravaszkuláris és intravaszkuláris hemolízist különböztetünk meg.

Az intravaszkuláris hemolízis esetén a vörösvértestek pusztulása a keringésben, a sejtek tartalmának a plazmába történő felszabadulásával jár, melyet mechanikai trauma, a komplement rögzülése és aktiválódása a sejt felszínén, valamint a fertőző ágensek okozhatnak. A gyakoribb extravaszkuláris hemolízis a vörösvértestek eltávolítása és pusztulása a lép és a máj makrofágjai által történik. Egy normál, 8 mikronos vörösvértest képes deformálódni és átjutni a lépsinusok nyílásain. A membránfelszín szerkezeti elváltozásával rendelkező vörösvértestek (beleértve az antitesteket is) nem képesek áthaladni ezen a hálózaton, és a makrofágok fagocitálják és elpusztítják őket. Ennek megfelelően a hosszabb ideje fennálló krónikus extravaszkuláris hemolízis splenomegáliát okoz. Azonban ezt a két esetet nem mindig lehet élesen elkülöníteni egymástól. wAIHA-ban döntően extravaszkuláris hemolízis észlelhető, az IgG komplementet gyengén aktivál, az IgG-vel opsonizált vvt-eket a lép távolítja el. Az IgM komplementet aktivál, spontán vvt agglutináció alakul ki a keringésben, intravaszkuláris hemolízis jön létre CAD/CAS-ban, a C3b-vel opsonizált vvt-eket pedig a máj távolítja el (ezért nem hatékony kezelés a splenectomia CAD-ban).

### Laboratóriumi eltérések a hemolízis helye szerint (saját táblázat)

Destrukció helye	Intravaszkuláris	Extravaszkuláris
Vérkép	vvt szám és Hgb ↓ reticulocytosis	vvt szám és Hgb ↓ reticulocytosis
Morfológia	spherocytosis	microspherocytosis

Destrukció helye	Intravaszkuláris	Extravaszkuláris
Vér	Hemoglobinémia haptoglobin ↓ LDH nő indirekt hyperbilirubinémia hiperkalémia acidózis	LDH nő indirekt hyperbilirubinémia
Vizelet	hemoglobinuria UBG nő	UBG nő
	hemosiderinuria-1 hét múlva	



**Spherocyták, magvas vvt-k, agglutináció (saját kép)**

A diagnózis alapja a Coombs-teszt, amelyet általában polispecifikus anti-humán globulin szérummal végeznek, amelynek a specificitása több fajta immunglobulin osztály ellen irányulhat, de kötelezően kimutatja a vörösvértestek IgG vagy C3d komplementtel való fedettségét. A monospecifikus anti-humán globulin tesztek egy adott ivigulin osztály, vagy annak egy részegysége ellen irányulnak. Megerősítő vizsgálatokat, valamint az etiológia tisztázására irányuló vizsgálatokat táblázatban soroltuk fel. A thrombocytopenia társulása ritka, az AIHA és immunthrombocytopenia együttes előfordulása az Evans szindróma.

### **Differenciáldiagnosztika**

Az anémia egyéb okait ki kell zárni: vérzés, metabolikus okok, vashiány, B12-vitamin hiány, congenitális hemolitikus anémiák (membrán defektusok, enzimopátiák és hemoglobinopátiák).

## Prognózis

Egy 2022-ben megjelent dán közlemény adatai alapján a primer AIHA-s betegek átlagos túlélése 9,8 év volt, a szekunder AIHA-s betegek túlélése 3,3 évnek adódott. A CAD-os betegek túlélése 8,8 év volt.

### A hemolitikus anémia kivizsgálása (saját táblázat)

#### Hemolízis alap vizsgálatok:

- Vértkép, reticulocytá, LDH, haptoglobin, bilirubin, DAT, perifériás kenet, vizelet: hemosiderin

#### Szekunder okok vizsgálata:

- Szérum Ig, elektroforézis, paraprotein, könnyűláncok
- Áramlási citometria
- Vírus- és baktérium szerológia
- Anti-dsDNA, ANA
- Tumormarkerek
- Képzőanyagok: mellkas-, hasi CT

#### Kiegészítő vizsgálatok:

- Csontvelő (CHAD, >60 év, csv infiltrációra utaló klinikai tünetek)
- Vesefunkció, alvadási tesztek
- Májfunkció, Parvovirus B19
- EPO szint

#### Kiegészítő szerológia (Országos Vérellátó Szolgálat végzi):

- Direkt agglutinin teszt (DAgGT)
- Hideg agglutinin titer (CHAD >1:500, CA-nem szign. hideg agglutinin <1:64)
- Monospecifikus DAT IgM, A, G, C3
- Donath Landsteiner teszt

## Az egyes hemolitikus anémia típusok ismertetése

### wAIHA

A meleg típusú AIHA bármely korcsoport és nem esetén előfordul, változó súlyosságú hemolitikus anémia, de általában fiatalabb életkorban kezdődik (40 éves kor), női dominanciával. Legtöbbször akutan kezdődik, súlyos anémiát okoz, ami kezelést igényel. Típusosan alattomosan fejlődnek ki a tünetek (gyengeség, szédülés, fáradtság, dyspnoe, kevésbé specifikus tünetek a láz, vérzés, köhögés, hasi fájdalom,

hátfájdalom, fogyás, angina, szisztolés zörej) és lefolyására jellemzők a remissziók-relapszusok. Fulmináns hemolízis esetében sárgaság, sápadtság, oedema, fekete vizelet (haemoglobinuria), splenomegalia, hepatomegalia és lymphadenopathia kíséri az anémiát. Ez az akutabb, potenciálisan életveszélyes megjelenés általában vírusfertőzéshez kapcsolódik, főleg gyerekekben.

**Kezelés:** A meleg AIHA *elsővonalbeli* kezelése a prednisolon (vagy ekvivalens dózisban a methylprednisolon) 1–1,5 mg/kg/nap dózisban, lassan csökkentve 2–3 hét alatt és 4–6 hónap múlva elhagyni általában az esetek 80%-ban remisszióhoz vezet. Relapszus esetén *másodvonalbeli* kezelés az anti-CD20 gátló rituximab a választandó, 70–80%-os válasz várható. A refrakter esetekben a kortikoszteroid mellé is adható, vagy relapszus esetén is alkalmazható. Kétféle adagolási séma létezik a standard dózis a hetente 375 mg/m<sup>2</sup> 4 alkalommal, de enyhébb esetekben a heti 100 mg/hét dózis 4 alkalommal is elfogadható kezelési mód. A *harmadvonalbeli* kezelés egyéb immunszuppresszív gyógyszere: azathioprin, cyclosporin, mycophenolate mofetil, cyclophosphamid, stb. Refrakter esetekben a plazma-sejt-ellenes kezelések, mint a proteaszóma inhibitor *bortezomib* is szóbajön (1,3 mg/m<sup>2</sup> 4–6 ciklus), anti-CD38 monoklonális antitest, *daratumumab* is hatékony lehet. Klinikai tanulmány és/vagy egyedi méltányossági kérelem keretében elérhető gyógyszerek: neonatális Fc-receptor gátló *nipocalimab*, BTK inhibitor *ibrutinib/rilzabrutinib*, anti-B-sejt aktiváló faktor (BAFF) ellenes antitest *ianalimumab*, Syk inhibitor *fostamatinib*, komplement gátló *pegcetacoplan*, stb.

A splenectomia ma már háttérbe szorult, a refrakter esetekben fiatalabb betegeknél jön szóba, megfelelő vakcinációt (tokos baktériumok ellen: Haemophilus influenzae B, Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis) követően javasolt elvégezni, amennyiben újabb, innovatív terápia nem jön szóba.

Akut súlyos, fulmináns hemolízis esetén, ha gyors hatásra van szükség intravénás immunglobulin (IVIG) adása javasolt, ugyanis az immunszuppresszív gyógyszerek hatása lassabban alakul ki. Kritikus, terápia refrakter esetekben, különösen hideg típusú hemolitikus anémiában plazmaferézis kezelés is indokolt lehet, a kezelés során az immunkomplexek, fehérjéhez kötött toxinok, autoantitestek eltávolítása a célunk.

## CAD/CAS

A hideg AIHA általában idősebb korban jellemző, krónikus lefolyású, enyhébb anémiát okoz, kezelést nem mindig igényel. A hideg AIHA tovább csoportosítható, megkülönböztetjük a hideg agglutinin betegséget (CAD) illetve a hideg agglutinin

szindrómát (CAS), amelynek hátterében vírusinfekció, autoimmun betegség vagy lymphoproliferatív kórkép mutatható ki.

A CAD-ot a legutóbbi WHO (Egészségügyi Világszervezet) 2022-es klasszifikációja alapján a monoklonális gammopátiák közé soroljuk. A betegség szerzett autoimmun hemolitikus anémia, amelynek hátterében egy low-grade csontvelői lymphoproliferáció áll, amely definíció szerint nem meríti ki a B-sejtes lymphoma fogalmát (MYD88 L265P mutáció negatív). A betegség incidenciája pontosan nem ismert, egy 86 CAD-os beteg adatait feldolgozó norvég tanulmányban az incidencia 1/1 millió, míg a prevalencia 16/1 milliónak adódott, négyszer gyakoribb hideg éghajlatú országokban. A betegek átlagéletkora 76 év, az első tünetek 67 éves korban jelentkeztek, enyhe női túlsúly észlelhető. A betegek átlagos túlélése a diagnózistól számítva 12,5 év, átlagosan 82 évesen haltak meg, tehát a CAD nem rövidíti az átlagélettartamot.

A klinikai tünetek részben a komplement mediálta hemolízisnek, részben a hideg indukálta agglutinációnak köszönhetőek. A hemolitikus anémia tünetei, mint a sápadtság, nehézlégzés, tachycardia, gyengeség, sötét vizelet gyakori. Az anémia rendszerint nem súlyos, mivel a hemolízis kompenzált, de sok esetben a hemoglobin szint 70 g/l alatti. A hemoglobinuria a betegek 15%-ban figyelhető meg. A hideg indukálta, IgM-mediált agglutináció okozta vaszkuláris tünetek közül gyakori a Raynaud-jelenség, az acrocyanosis (a végtagok vörösödése/kékülése, amelyet extrém hidegérzet és izzadás kísér), ischaemia, livedo reticularis, súlyos esetben gangréna kialakulása, ezek a tünetek elsősorban a CA hőamplitúdójától függenek. Gyakori tünet a fáradékonyság, „fatigue”, amely a betegek 90%-nál észlelhető napi szinten.

A CAD diagnosztikus kritériumai a krónikus hemolízis jelei, polispecifikus DAT pozitívítás, monospecifikus DAT erős C3d pozitívítást mutat, a hidegagglutinin titer  $>64$  4 °C-on, malignitás kizárható, megerősítő vizsgálathoz crista biopszia javasolt, szekunder okok kizárása.

A szekunder CAS ritkább, ennek főbb okai: infekciók (*Mycoplasma pneumoniae*, mononucleosis infectiosa, egyéb: adenovírus, CMV, influenzavírus, VZV, HIV, *E. coli*, *L. monocytogenes*, *T. pallidum*), lymphoproliferatív betegségek (CLL, lymphoma, Waldenström macroglobulinaemia), egyéb szolid tumor: tüdő laphámsejtes carcinoma, colorectalis carcinoma metastasis, basalsejtes carcinoma, kevert parotis tumor.

A leggyakoribb forma a *Mycoplasma*-asszociált CAS, amely jellemzően felnőttkorban vagy serdülőknél a betegség kezdetét követő 2-3. héten jelentkezik. A legtöbb betegnél a hemolízis hirtelen jelentkezik, sápadtsággal, sárgasággal, levertséggel.

gel. A prognózis jó, és a hemolitikus szövődmény általában 4-6 héten belül magától megszűnik, bár halálos lefolyásról is beszámoltak.

A hideg környezet súlyosbíthatja a beteg állapotát, általában télen fordul elő akut hemolitikus esemény hemoglobinuriával. A végtagok fokozottabb hideg-expozíciója miatt exacerbációkor acrocyanosis, Raynaud-jelenség alakulhat ki és néha a vörösvértest-agglutináció olyan jelentős, hogy érelzáródást, nekrozist okoz. A thromboemboliás szövődmény rizikója nagy.

**Kezelés:** A CAD/CAS kezelésében fontos a hideg expozíció kerülése, folsav pótlás, transfúzió adása (fontos, hogy 37 °C-ra melegítve). A prednisolon kevésbé hatékony, akut esetekben javasolt adni, viszont a dózis csökkentésével a relapszus valószínű. Az enyhe anémia és tünetek esetén „watch and wait” megközelítés javasolt. Immunszuppresszív gyógyszerek (azathioprin, cyclophosphamid, cyclosporin) kevésbé hatékonyak. A splenectomia nem javasolt, mivel a krónikus hemolízis főként a májban történik. A súlyos hemolízis esetén thromboprofilaxis indokolt. Akut súlyos esetekben plazmaferézis jön szóba.

A CAD kezelésében részben a *B-sejt ellenes terápia*, részben a *komplement gátló* kezelések javasolhatóak. **Első vonalbeli** kezelés az anti-CD20 gátló rituximab kezelés, de monoterápiában nem hatékony, gyakori a relapszus. A rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) + bendamustin (90 mg/m<sup>2</sup>) 1. és 2. napon, 28 napos ciklusokban (4 ciklus) az elsőként választandó. **Másodvonalbeli kezelés** rituximab monoterápia ismételhető, rituximab+fludarabin (40 mg/m<sup>2</sup>), bortezomib monoterápia megpróbálható (1,3 mg/m<sup>2</sup>). **Harmadvonalban** nincsenek evidenciák, TKI (tirozin kináz inhibitor) ibrutinib, acalabrutinib javasolható.

Súlyos refrakter esetekben komplement gátló kezelés javasolt. A leginkább tanulmányozott kezelés CAD-ban, a 2022-ben az FDA által engedélyezett **sutimlimab (Enjaymo)**, amely egy humanizált monoklonális IgG4 antitest, amely szelektíven kötődik a C1s komplement fragmentumhoz, gátolva a C1 komplex képződést és ezáltal a klasszikus komplement kaskádát. A kezelés elkezdése előtt 1 hónappal a tokos baktériumok elleni vakcináció javasolt.

## Kevert AIHA

A meleg típusú IgG antitestek és a hideg-reaktív IgM antitest jelenléte is kimutatható, rendszerint súlyos intra- és extravaszkuláris hemolízis észlelhető. Az esetek 5–8%-a. Az esetek fele idiopáthiás, 25–42%-ban SLE-hez társul. Prednisolonra jól reagál. A másodvonalbeli kezelés: rituximab vagy komplement gátlás.

## Gyógyszer-indukálta immun hemolitikus anémia (DIIHA)

A klasszikus értelemben véve nem AIHA. A gyógyszer hatására kialakult gyógyszer ellenes antitestek okozzák, lehet gyógyszer-dependens: a gyógyszer kis molsúlya miatt csak akkor vált ki ellenanyag termelődést, ha fehérjéhez kötődik: neoantigén (vvt, thr felületi vagy szabad antigénhez) illetve gyógyszer-independens: az immunrendszerre hatva valódi vvt ellenes autoantitest termelődést vált ki. Több, mint 100 gyógyszer jöhet szóba pl. gyulladásgátlók, antimikrobális, antineopláziás, antihipertenzív és vízhajtó. Gyógyszer dependens pl. adszorpció (penicillin). Gyógyszer independens: methyldopa, procainamid, fludarabine, ibuprofen, naproxen, diclofenac) (intravazális haemolízis).

Kezelés: a gyógyszer elhagyása, szsz prednisolon.

## Paroxysmális hideg hemoglobinuria (Donath-Landsteiner teszt pozitív hemolitikus anémia)

Hideg reaktív IgG antitest mutatható ki, a vvt-k destrukciója komplement mediált úton történik. Az antitest egy bifázisos hemolizin (anti-GLOB korábban anti-P antitest), az IgG autoantitest hidegben (0° C–4 °C) kötődik a vörösvértestekhez és komplementet rögzít. Amikor a hőmérséklet 37 °C fölé emelkedik, az antitest disszociál az vörösvértestekről, de a kezdetben megkötött komplement aktiválódik, és hemolízist okoz (bifázisos hemolízis). Az antitest általában fertőzésre adott válaszként képződik. A DAT pozitív anti-C3-ra, de általában negatív anti-IgG-re. Mint a hidegagglutininek, a bifázisos IgG autoantitestek is gyakran specifitást mutatnak, legtöbbször a P-antigén ellen irányulnak, ami a legtöbb ember vörösvértestjein megtalálható. A diagnózist a Donath-Landsteiner-teszt igazolja: hemolízis in vitro tesztelése a páciens szérumával, mosott O-csoportos sejtekkel, amelyek kifejezik a P-antigént (GLOB) és friss normál szérummal (komplementforrás). A minta egy részét 0–4 °C-on inkubálják, egy másik részét 37 °C-on, a harmadik részét pedig 30 percig 0–4 °C-on, majd 60 percig 37 °C-on. PCH-ra diagnosztikus, ha csak a harmadik csoportban figyelhető meg hemolízis. A perifériás kenetben jellegzetes a neutrophilek erythrophagocytosisa. A jelenséget 1904-ben írták le, általában infekciót követően, korábban a szifilisz tünete volt, manapság infekciók vagy malignitás szövődménye (pl. adenovírus, influenza, szifilisz, CMV, VZV, Mumps, Mycoplasma pneumoniae, E. coli).

*Tünetek:* erős hát-, láb-, fejfájás, hányinger, hasmenés, sötét vizelet, hepatosplenomegália.

*Kezelés:* gyermekekben spontán javulás várható. Súlyos esetekben transzfúzió, plazmacsere kezelés, rituximab, komplement inhibitor (eculizumab).

### **DAT-negatív AIHA**

Az esetek 1–10%, a DAT szenzitivitás 92–97% közötti. A szekunder okokat ki kell zárni. A háttérben álló tényezők: IgG antitestek alacsony titere (kimutathatósági határ alatti), alacsony affinitású IgG, labor technikai okok, IgA típusú antitest, meleg reaktív IgM antitest, illetve monomer IgM, amely komplementet nem köt. Kezelés a többi típus kezelésével megegyező.

### **Irodalom**

1. Wilma Barcellini, Bruno Fattizzo: Autoimmune hemolytic anemias: challenges in diagnosis and therapy. *Tranfus Med Hemother* 2024; 51: 321–331.
2. Sigbjorn Berentsen, Bruno Fattizzo, Wilma Barcellini: The choice of new treatments in autoimmune hemolytic anemia: how to pick from the basket? *Front Immunol.* 2023; 14: 1180509.
3. Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, Randen U et al: Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients. *Blood* 2020; 136 (4): 480–488. DOI: 10.1182/blood.2020005674
4. Melika Loriahini, Christine Cserti-Gazdewich, Donald R. Branch: Autoimmune hemolytic anemias: classifications, pathophysiology, diagnoses and management.
5. Mulder FVM, Evers D, deHaas M et al: Severe autoimmune hemolytic anemia; epidemiology, clinical management, outcomes and knowledge gaps. *Front Immunol.* 2023. 14: 1228142.

# 8. Paroxysmalis nocturnalis hemoglobinuria

OBAJED AL-ALI NÓRA

## Epidemiológia

A paroxysmalis nocturnalis hemoglobinuria (PNH) egy ritka, szerzett, klonális őssejtdefektus. Incidenciája 0,08–0,35/100 000/év. Bármely életkorban jelentkezhet, diagnóziskor az átlagéletkor 40 év, mindkét nemben egyforma arányban fordul elő.

## Pathomechanizmus

A PNH kialakulásának hátterében az X kromoszómán elhelyezkedő PIGA gén szerzett mutációja áll, melynek következtében a gliko-foszfatidil-inozitol (GPI) horgonyfehérje mennyisége csökken. A GPI a hemopoetikus őssejtek és a belőlük kialakuló vörösvérsejtek membránjában horgonyzó szerepet tölt be, hozzá kapcsolódnak többek között a CD55 (DAF – decay accelerating factor) és CD59 (MIRL – membrane inhibitor of reactive lysis) komplementgátló fehérjék. A GPI hiányában a sejtek védtelenek a komplement aktiváció útján kialakuló membrane attack complex-szel (C5b-C9 MAC), így a komplement mediálta lízissel szemben. A komplementrendszer diszregulációja a vörösvértesteken krónikus és/vagy paroxysmalis intravaszkuláris hemolízishez, valamint fehérvérsejt és thrombocytá aktivációhoz vezethet. A hemolízis következtében szabad hemoglobin szabadul fel, mely toxikus, következtében a nitrogén-monoxid (NO) szintje csökken. Mindezek anaemiához, trombózisra való hajlamhoz vezethetnek.

## Klinikum

A PNH klinikai megjelenése egyénenként változó. A klasszikus PNH-s betegeknek a hemolízis, míg a betegek egy részénél a csontvelőelégtelenség (aplasticus anae-

mia/myelodysplasiás szindróma) dominál. Stresszfaktorok pl. infekció, bizonyos gyógyszerek vagy trauma hemolitikus kríziseket válthatnak ki.

### Szervi diszfunkciók, tünetek:

*Időszakos hemoglobinuria:* a hemolízis éjszaka, savas pH mellett könnyebben bekövetkezik, ezért általában reggel jelentkezik jellegzetes kóla/sör színű vizeletürítés. Innen a betegség elnevezése.

*Anaemia – tünetei:* fáradtság, gyengeség, dyspnoe, sápadtság stb.

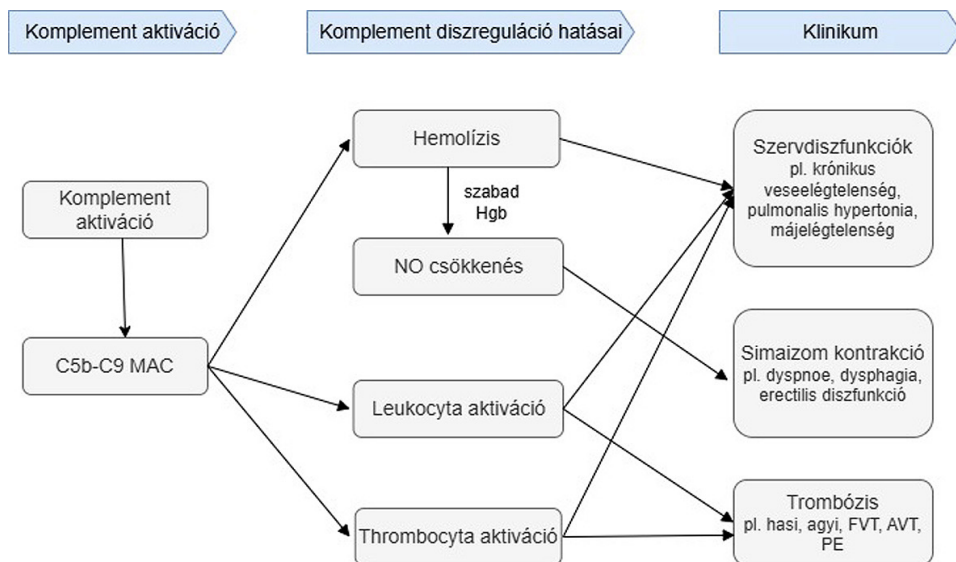
*Thrombocytopenia* – tünete a vérzés, pl. gasztrointesztinális, urogenitális vérzés, bőrvérzések stb.

*Leukopenia* – következtében infekciók alakulnak ki, tünetei pl. láz, szervspecifikusan köhögés, hasmenés stb.

*Szokatlan lokalizációjú trombózisok* – pl. máj vénákban – Budd-Chiari-szindróma; v. lienalisban stb.

*Vazokonstriktió következményei:* dysphagia, hasfájás, pulmonalis hypertensio, erektilis diszfunkció, neurológiai tünetek, fejfájás.

*Krónikus veseelégtelenség:* oliguria, emelkedett salakanyag szintek, proteinuria stb.



A PNH pathomechanizmusa és tünetei (saját ábra)

## Diagnózis

A PNH gyanúját felveti a jellegzetes klinikum: az egyéb okkal nem magyarázható hemolitikus anaemia, reggeli sötét vizelet, szokatlan lokalizációjú trombózis. Nem specifikus laborvizsgálatok: reticulocytosis, emelkedett indirekt bilirubin szint, emelkedett LDH szint, csökkent haptoglobin szint. Specifikus vizsgálat régebben a HAM teszt (savas hemolízis) volt (már nem végezzük), jelenleg perifériás vérből áramlási citometria vizsgálatot kell végezni, mellyel gyorsan igazolható a sejt-felszíni CD55/CD59 markerek hiánya. A vizsgálattal az is meghatározható, hogy mely sejtvonalak (vörösvértest, thrombocyta, fehérvérsejt) milyen arányban érintettek (PNH klón).

## Kezelés

Korábban csak kortikoszteroid és egyéb szupportív terápia, mint antikoaguláció, transzfúzió állt rendelkezésre. A PNH kezelésében a komplementgátló kezelés megjelenése jelentette az áttörést. Ma már a komplementgátlás az arany standard kezelési mód. A terminális komplement aktiváció gátlói a **C5-gátló monoklonális antitestek; az eculizumab (Soliris) és a ravulizumab (Ultomiris)**. Mindkét készítmény IgG monoklonális antitest, mely a C5 komplement fehérjéhez kötődve megakadályozza a C5b-9 MAC létrejöttét. Így anélkül állítják le a komplement terminális út aktiválódását, hogy az alternatív út aktivációját a C3 szintjén érdemben befolyásolnák, mely nélkülözhetetlen a mikroorganizmusok opszonizációjához, az antigénprezentációhoz és az immunkomplexek kiürüléséhez. Az eculizumab volt az első komplementgátló készítmény. A két szer hatékonysága és mellékhatás profilja hasonló, a különbség az adagolásban van: az eculizumabot intravénásan 2 hetente kell alkalmazni, míg a ravulizumab előnye, hogy 8 hetente kell adni. Nemrég került elfogadásra egy új, subcutan adható anti-C5 monoklonális antitest alapú szer is, a crovalimab, de még nem elérhető széleskörben.

A C5 gátló kezelés csökkenti az intravaszkuláris hemolízis mértékét, a transzfúziós igényt és a trombózisok kockázatát. Fokozott komplement aktiváció pl. infekció vagy a C5 gátlás csökkenése esetén áttöréses hemolízis azonban előfordulhat. Emellett a komplement terminális út gátlása révén a vörösvértestek C3 általi opszonizációja és fagocitózisa fokozódik, tehát extravaszkuláris hemolízis is kialakulhat, így a betegek egy része transzfúzió dependens maradhat. Emiatt a proximális komplementútvonalt gátló szereket fejlesztettek ki: pegcetacoplan (C3 gátló), iptacopan (B faktor gátló), danicopan (D faktor gátló). Mind az intra-, mind

az extravaszkuláris hemolízis mértékét csökkentik, azonban áttöréssel hemolízis itt is előfordul, sőt, akár súlyosabb formában. Elérhetőségük limitált.

A hatékony komplementgátló kezelés indikátora a szervi diszfunkciók, tünetek csökkenése/megszűnése, laborparaméterek közül pedig a hemoglobinszint és az LDH szint rendeződése.

A komplementgátló terápia megkezdése előtt a hatásmechanizmusból adódóan meningococcus védőoltásra van szükség, valamint a védettség kialakulásáig antibiotikum adására is.

Thromboembóliás esemény kialakulása esetén vagy a komplementgátló terápia elindításáig antikoaguláns kezelésre lehet szükség. Ez történhet LMWH, K-vitamin antagonistákkal vagy DOAC alkalmazásával.

Terápia-refrakter esetekben allogén csontvelő-átültetés is szóba jön.

# 9. Aplasticus anaemia

ILLÉS ÁRPÁD

Az aplasticus anaemia olyan pancytopeniás állapot, mely során a csontvelőben kető vagy több sejtvonal károsodik. Kimondottan ritka betegség, Magyarországon évente mindössze 40-50 esetet diagnosztizálunk. A férfi:női arány 1:1. Az életkori megoszlás bimodális, az első csúcspont fiatal felnőttkorban észlelhető, az átlagéletkor 20 éves kor körül van, a második csúcs kb. 60 évnél észlelhető.

Ritka esetekben egy sejtvonal izolált károsodása is előfordulhat. Ha a granulopoesist érinti a károsodás, akkor beszélünk pure white cell aplasiáról, ha az erythropoesist, akkor pure red cell aplasiáról, ha a thrombopoesist, akkor pedig amegakaryocitás thrombocytopeniáról.

## Aplasticus anaemia diagnosztikus kritériumai (módosított Cammita kritériumok) (saját táblázat)

<b>Súlyos AA</b>	a csontvelői cellularitás <25% ÉS legalább 2 kritérium a perifériás vérben következőkből: <ul style="list-style-type: none"><li>• neutrophil &lt;0,5 G/l</li><li>• thrombocyta &lt;20 G/l</li><li>• reticulocyta &lt;20 G/l</li></ul>
<b>Nagyon súlyos AA</b>	Ugyanaz, mint a súlyos AA, de a neutrophil szám <0,2 G/l (nagyon fokozott az infekció hajlam és életveszély)
<b>Nem súlyos AA</b>	Nem meríti ki sem a súlyos sem pedig a nagyon súlyos AA kritériumait

## A betegség okai:

### 1. *Congenitalis* (nagyon ritka, 10–20%)

- **Fanconi-anaemia:** Autoszomális öröklődésű genetikai betegség, az érintettekben fokozott a spontán kromozómatörések száma, ez adja a diagnosztikai alapot is. Gyakran együtt jár csökkent növekedéssel, csontrendszeri rendellenességekkel (radius vagy hüvelykujj hiány), veseproblémákkal, hypo-/hyperpigmentatioval, szívfejlődési rendellenességgel, mentális retardációval.

- **Schwachman-Bodian-Diamond szindróma:** Ritka, autoszomális recesszív öröklődésű betegség. Fő jellemzője a neutropénia, melyhez a pancreas csökkent exocrin funkciója, csonttérkérek, alacsony növény és cystas fibrózis is társulhat. Gyakran transzformálódik myelodysplasiás szindrómába vagy akut leukémiába.
- **Thrombopoetin receptor hiány:** Congenitális amegakaryocytás thrombocytopenia és familiáris aplasticus anaemia jellemzi
- **Disceratosis congenita:** Genetikailag telomer rövidülés jellemzi. A betegek bőre pigmentált, korán őszülnek, körömtérkérek, szemészeti gyulladásoos kórképek és leukoplakia is társulhat.

## 2. *Szerzett, idiopathiás aplasticus anaemia (80–90%)*

Leggyakrabban ezzel a formával találkozunk. A betegséget gyakran egy trigger (vírusfertőzés és/vagy autoimmun folyamat stb.) indítja el. Kialakulhat sekunder toxikus ágensek, fertőzések következtében is. Toxikus ágensek közül kiemelendő a csontvelőt ért közvetlen besugárzás és a cytostaticus készítmények hatása, de nem felejtendő bizonyos gyógyszercsoportok toxicitása sem, pl. antibiotikumok közül a chloramphenicol. Vírusfertőzések immunmediált celluláris csontvelői folyamatokat indítanak el, mely következtében kialakul a csontvelői aplasia. Leggyakoribb okozója a Parvovírus B19, de a hepatitis vírusokat, EBV-t, CMV-t is minden esetben ki kell zárunk. Lezajlott fertőzést követően az immunmediált csontvelői mechanizmusok továbbra is jelen vannak, így nem a vírus eliminálása a cél, hanem az immunrendszer helyreállítása.

## 3. *Paroxysmalis Nocturnalis Hemoglobinuria*

Az aplasticus anaemia okai (saját táblázat)

Aplasticus anaemia	
<i>Veleszületett (10–20%)</i>	<i>Szerzett (80–90%)</i>
Fanconi anaemia	Idiopathiás
Dyskeratosis congenita	Ionizálósugárzás
Porc-haj hypoplasia	Toxikus hatások: benzol, pesticidek, szerves foszfátok, cytostaticumok
Pearson szindróma	Idiosyncrasias: gyógyszerek (chloramphenicol, phenylbutazon, sulphanilurea, sulphonamid, antiepileptikumok, allopurinol, novolumab stb.)

<b>Aplasticus anaemia</b>	
Amegakaryocitás thrombocytopenia	Vírusfertőzések: Parvovírus B19 hepatitis, HIV, CMV
Shwachman-Diamond szindróma	Paroxismalis nocturnalis haemoglobinuria
Dubowitz szindróma	Terhesség
Diamond-Blackfan szindróma	Transzfúziós GVHD
Familiaris aplasticus anaemia	Eosinophil fascitiis

## Patogenezis

AA-t hypocelluláris csontvelő, a multipotens sejtek és a CD34+ progenitor sejtek alacsony száma jellemzi, melyek mértéke korrelál a csontvelő elégtelenség és a pancytopenia súlyosságával.

Bár számos patofiziológiai folyamat szerepe felmerült a betegség kialakulásában, a legtöbb esetben T-sejt mediált autoimmun folyamat feltételezhető, melynek következtében az aktivált citotoxikus T-sejtek expanziója következik be, melyek gátolják a hemopoesist, elpusztítják a haemopoetikus őssejteket. Megváltozott T-sejt-receptor jelátvitel is kimutattak, mely szintén hozzájárul a rendellenes működéséhez. Az antigén stimulus a CD4+ T-sejtek poliklonális expanziójához és a proinflammatorikus citokinek (az interferon (IFN)- $\gamma$ , valamint a tumornekrózis faktor (TNF)- $\alpha$ ) fokozott termeléséhez vezet. A T sejtek szerepét az a klinikai megfigyelés is támogatja, hogy az immunszuppresszív terápia (IST), az antithymocyta globulin (ATG) és a ciklosporin A (CyA) kombinációja a súlyos aplasztikus anémiában szenvedő betegek akár 80%-ában is képes választ kiváltani, valamint az oligoklonális T-sejt-populáció (ahogy a magas Th17/Treg arány is) jellemzően csökken az IST-t követően, majd emelkedik/ visszatér relapsuskor. A létrejövő csontvelő elégtelenség a myeloszuppresszív hatású citokinek, az IFN- $\gamma$  és a TNF- $\alpha$  és a Fas útvonalon közvetített apoptózis következménye, mely végül a CD34+ progenitor sejtek és a HSC-ek apoptózisához vezet. A telomerek hibás homeosztázisa, a telomerek lerövidülése, a sejtproliferáció leállítását és apoptózist eredményez. Kimutatták, hogy a telomerhossz-rövidülés mértéke korrelál az AA súlyosságával, a relapsus kockázatával, a túléléssel és a klonális evolúció kockázatával is. Egyre több vizsgálat támasztja alá a thrombopoietin (TPO) és a TPO jelátvitel szerepét is a HSC homeosztázisban és proliferációjában.

**Tünetek:**

Anaemia tünetei (sápadtság, fáradtság, nehézlégzés, tachycardia), thrombocytopenia miatt kialakuló petechiák, purpurák, vérzések, neutropénia miatt kialakuló fertőzések.

## Diagnózis

1. **Laboreltérések:** Pancytopenia (csökken az alakos elemek száma, de nincs a perifériás kenetben morfológiai eltérés). A betegség súlyos, ha az abszolút neutrophil szám  $<0,5$  G/l, a thrombocyta szám  $<20$  G/l és a reticulocytá szám  $<20$  G/l. Nagyon súlyos esetben az abszolút neutrophil szám  $<0,2$  G/l (a fokozott infekció hajlam életveszélyt jelent.)
2. **Csontvelő:** Elzsírosodott hypocelluláris, a zsírszövet a csontvelői tér több mint 75%-át teszi ki. A csontvelői cellularitás mindössze 25–30%, emellett jelentősen lecsökken a hemopoetikus őssejtek száma is, láthatóak a relatíve felszaporodott cytotoxicus lymphocyták.

## Differenciál diagnózis

Minden olyan betegségtől el kell különítenünk, amely infiltrálja a csontvelőt vagy pancytopeniat okoz (malignus myeloproliferatív kórképek, szolid tumorok csontvelői infiltrációja, PNH).

## Kezelés

A szupportáció (transzfúziók, G-CSF, antimycoticumok, antibiotikumok) mellett minden esetben figyelembe kell venni a betegség súlyosságát, a beteg életkorát, általános állapotát és ehhez mérten kell megválasztanunk a számára megfelelő kezelést.

1. **Csontvelő transzplantáció:**

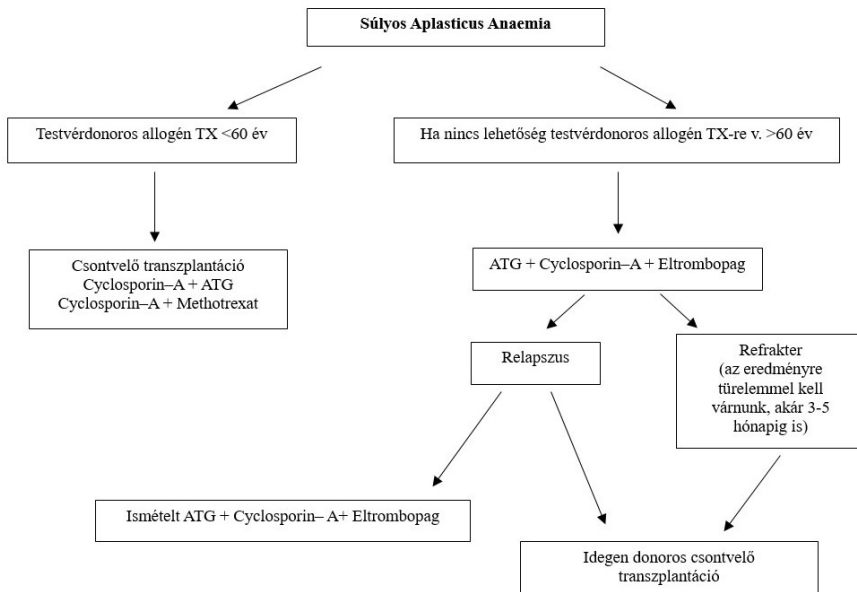
Abban az esetben, ha a beteg 60 év alatti, fitt, nincsen súlyos komorbiditás és a kötelező vizsgálatok során sem derül fény kizáró tényezőre elsődlegesen és rövid időn belül allogén csontvelő transzplantáció történik, tekintettel a sürgősségre, HLA identikus testvérdonor szükséges, mert nagyon fontos az időfaktor.

Amennyiben nincs HLA identikus testvérdonor, úgy ma már a haploidentikus transzplantáció is megfelelő lehet. Csontvelő bankból származó donorra hónapokon keresztül nem lehet várni, ebben az esetben meg kell kezdeni a kombinált ISU kezelést!

## 2. *Kombinált immunszuppresszív (ISU) terápia:*

Abban az esetben alkalmazzuk, ha a beteg idősebb, társbetegségei vannak, vagy nincs megfelelő HLA identikus testvérdonora. Kombinált immunszuppresszív kezelés közben a MUD donor keresését is elindítjuk, hiszen, ha a kezelés sikertelen, akkor már van idő MUD allogén transzplantációra.

- **Antithymocyt globulin (ATG):** Nyúlban (vagy van lóban) képződött humán sejtek elleni immunglobulin. Kifejezetten drága kezelés, mellékhatásokkal (CD3 és CD4 sejteket eliminálja).
- **Cyclosporin A:** Specifikus T sejt ellenes citosztatikum
- **Eltrombopag:** Segíti a thrombocytá képződést, mindemellett fokozza a hemopoetikus őssejtek képződését is.



A súlyos aplasticus anaemia kezelése (saját ábra)

# 10. Agranulocytosis, lázas neutropenia

LOVAS SZILVIA

## Definíciók:

- Leukopenia: a fehérvérsejtek számának csökkenése
- Neutropenia: a neutrophil granulocyták számának csökkenése (abszolút neutrophil szám (ANC) $<1,5$  de inkább  $1$  G/l), ha láz is társul, akkor lázas neutropeniáról beszélünk
- Agranulocytosis: súlyos neutropenia, ANC $<0,5$  G/l, nagyon súlyos ANC $<0,1$ G/l

## Etiológia:

A neutropenia kialakulásához számos ok vezethet, melyek két fő csoportra oszthatunk: a csontvelői képzés zavara illetve a granulocyták fokozott pusztulása.

### Csontvelői képzés zavarai (saját táblázat)

Aplasticus zavar	Érészi zavar
<ul style="list-style-type: none"><li>• Csontvelői károsodás:<ul style="list-style-type: none"><li>◦ kemikáliák (pl. benzol)</li><li>◦ gyógyszerek: kemoterápiás szerek, NSAIDok, antibiotikumok, antithyreoid és pszichotróp szerek</li><li>◦ irradiáció</li><li>◦ őssejtek elleni autoantitestek</li></ul></li><li>• Csontvelő-infiltráció: leukémiák, lymphomák, solid tumorok</li><li>• osteomyelosclerosis</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• veleszületett érési zavarok (ritka, az elasztáz-2 defektusát okozzák)<ul style="list-style-type: none"><li>◦ Kostmann-szindróma: autoszomális recesszív módon öröklődő csontvelő-megbetegedés, melyet leggyakrabban a neutrophil elasztáz enzim defektusa okoz</li><li>◦ Ciklikus neutropenia: 21 naponként leesik a fehérvérsejtszám, a fvs-képzés enzimatikus zavara miatt. A ciklusos változások a növekedés során gyengülnek, de néhány eset felnőttkorban is megmaradhatnak.</li><li>◦ etnikai/familiáris: például az afroamerikaiakban alacsonyabb a neutrophilek száma</li></ul></li><li>• Myelodysplasias szindróma</li><li>• B12-vitamin- vagy folsavhiány</li></ul>

**Granulocyták fokozott sejtpusztulása (saját táblázat)**

<b>Immun-neutropeniák</b>	<b>Nem immunológiai eredetű</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autoantitestek következtében               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Idiopathiás</li> <li>◦ szekunder                   <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ akut fertőzés után</li> <li>▪ krónikus, HIV-fertőzésnél</li> <li>▪ Lymphomák</li> <li>▪ autoimmun betegségek: SLE, Felty-szindróma, rheumatoid arthritis, Sjögren-szindróma</li> </ul> </li> <li>◦ gyógyszer-indukálta (agranulocytosis esetek 70%-a)</li> </ul> </li> <li>• granulocyták elleni alloantitestek</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• felhasználás bakteriális fertőzések következtében</li> <li>• Megoszlási zavar: hypersplenismus</li> <li>• Vírusfertőzések: pl. vírus hepatitisek, Influenza, COVID, HIV</li> </ul>

**Klinikai megjelenés:**

A leukopeniás betegek ellátása szempontjából a neutrophil granulocyták abszolút számának a meghatározása a legnagyobb jelentőségű. A fertőzés kockázata a neutropenia mértékével arányos. A klinikai megjelenés az ANC függvényében változik:

- 1 G/l feletti ANC: gyakran tünetmentes
- 0,5–1 G/l között: az infekciók kockázata nő
- 0,5 G/l alatt: gyakori, főleg bakteriális infekciók jelentkehetnek, az enyhe fertőzéstől a súlyos szepszisig

**Tünetek:**

Az enyhe neutropenia gyakran tünetmentes. A súlyosabb neutropenia esetében amikor az abszolút neutrophil szám 1 G/l alatt van, a fertőzések kockázata nő. Száj és torok fertőzések (mucositis), fájdalmas, nehezen kezelhető fekélyek (száj, perianalis régió, bőr) megjelenése, gyakori lázas állapot, bakteriális és virális fertőzések halmozódása figyelhető meg.

**Diagnózis:**

- Anamnézis, kitérve a szedett gyógyszerekre, megelőző betegségekre, fertőzésekre is
- abszolút neutrophil granulocytá-szám meghatározása
- Csontvelővizsgálat (ha a neutropenia anaemiával és thrombocytopeniával társul vagy ha az izolált neutropenia perzisztál)

- Továbbá szükséges lehet immunológiai vizsgálatok (granulocytá ellenes antitestek kimutatása, antinukleáris antitest (ANA), Rheuma-faktor (RF), szérum immunglobulin (Ig) vizsgálatok elvégzése is.

### **Terápia:**

- Oki: a neutropenia háttérben feltételezett gyógyszer kihagyása
  - a kiváltó alapbetegség kezelése
- Tüneti:
  - fertőzés elleni védelem, izoláció
  - ún. neutropeniás étrend, mely során tilos a nyers, földdel érintkező, illetve füstölt élelmiszerek fogyasztása
  - láz vagy infekció esetén hemokultúra levételét követően, széles spektrumú antibiotikum alkalmazása
  - a tartós neutropenia esetén vírus- illetve gombafertőzések (pl.: invazív candidiasis, aspergillosis) megjelenhetnek, profilaktikus antivirális és antimycotikus kezelés alkalmazása is javasolt
  - granulocytá-kolóniastimuláló növekedési faktorok adása (G-CSF)
  - autoimmun neutropeniákban alkalmazhatók: 1. kortikoszteroidok, 2. intravénás immunglobulin (iVIG), 3. immunszuppresszív szerek.

### **Agranulocytosis speciális jellemzői:**

Az agranulocytosis izolált, heveny neutropenia (ANC 0,5 G/l alatt, de mérhetően alacsony is lehet), amely súlyos, életveszélyes fertőzőes állapotot okozhat. A háttérben leggyakrabban gyógyszer hatása áll, amely hapténként reverzibilis immunreakciót, általában érésgátlást idéz elő a granulopoesisben. Súlyos agranulocytosisban a szervezet védekezőképessége, az antigénbemutatás és a macrophag működés teljesen megszűnhet, súlyos fertőzés, septicaemia alakulhat ki, amelyek esetenként halálos kimenetelűek is lehetnek.

### **Etiológia:**

#### ***Gyógyszer-indukálta agranulocytosis (~70%)***

Számos kiváltó gyógyszer létezik, a leggyakoribbak a következők:

- metamizol
- thyreostaticumok: thiamazol, kisebb mértékben propylthiouracil

- chloramphenicol: 20 g kumulatív dózis felett
- ticlopidine (0,8%!), sokkal kisebb mértékben clopidogrel
- amidazophen
- sulphasalazin
- új antipszichotikumok (pl. olanazapin, clozapin)
- rituximab (anti CD20) – late onset neutropenia
- egyes antihisztaminok

Az agranulocytosist előidéző érésgátlás a kiváltó szer elhagyása után megszűnik és 8–15 nap alatt a granulopoesis helyreáll, a vérkép normálissá válik. A szer ismételt alkalmazásakor a tünetek gyorsan kiújulnak.

### *Nem gyógyszer indukálta agranulocytosis (~30%)*

- csontvelő betegségei:
- aplasticus anaemia, akut leukémiák, myelodysplasticus szindróma, B12 vitaminhiány, folsav hiány
- perifériás granulocytá destrukció: hypersplenizmus, autoimmun betegségek

### **Klinikai megjelenés:**

- **Triád:** láz + aphthosus stomatitis + angina agranulocytotica
- Az angina agranulocytotica az oralis mucosa erózióját vagy fekélyét jelenti.

### **Diagnózis:**

- a granulocytaszám rendkívül gyorsan csökken
- a hemoglobin és a thrombocytaszám általában normális vagy alig változik
- a perifériás vérképben érett szegment, neutrophil nem vagy alig található
- csontvelőben promyelocytá-túlsúly, normál erythro-és thrombopoesis

### **Kezelés:**

- Izolálás, akár csíramentesített kórterem biztosítása
- Hemokultúra és egyéb tenyésztési minták levételét követően széles spektrumú antibiotikum (meropenem vagy piperacillin-tazobactam vagy ceftazidim + amikacin) és G-CSF
- klórhexidines szájöblögetés

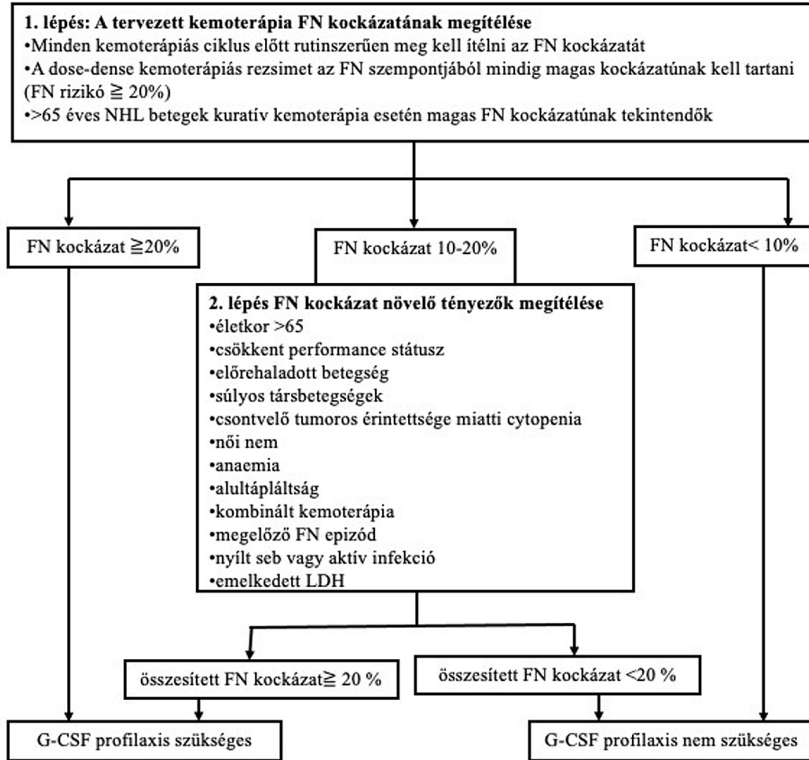
- Ha a beteg három nap után is lázas, akkor célzott antibiotikum és/vagy antimycoticum adása szükséges
- Szupportív kezelés
- Neutropenias étrend (nyers, földdel érintkező, illetve füstölt élelmiszerek tilosak!)

### **Lázás neutropenia**

A lázas neutropenia [angolszász nyelvterületen febrile neutropenia (FN)] egy életveszélyeztető, hematológiai sürgősségi állapot, amellyel az orvosi gyakorlatban bármelyik szakterületen találkozhatunk. Leggyakrabban a hematológiai és onkológiai osztályokon, kemoterápiához társultan alakulhat ki, ezért minden kemoterápiás ciklus indítása előtt meg kell határozni a lázas neutropenia kialakulásának kockázatát.

- >20%: kemoterápia után azonnal G-CSF adása szükséges 7–10 napig (primer profilaxis).
- Átmeneti zóna is (10–20%): egyedi mérlegelés alapján, additív tényezőket (pl. kor, nem, általános állapot, társbetegségek, infekciók, anamnézisben szereplő FN-epizód) figyelembe véve döntünk a G-CSF alkalmazásáról: gyakran itt nem szükséges.
- <10%: Nem szükséges G-CSF primer profilaxisban

A kemoterápiához társult FN kialakulásának kockázata alapján három csoportot különíthetünk el:



Kemoterápiához társult FN kockázata és profilaxis (saját ábra)

A hematológiai gyakorlatban a kezelési protokollokat az FN megjelenési gyakorisága alapján három rizikócsoportba sorolhatjuk: magas, közepes és alacsony.

*A leggyakoribb szerek, illetve protokollok, a lázas neutropenia kialakulási kockázata szerint, az alábbi táblázatban szerepelnek:*

**Lázas neutropenia kialakulási kockázata (saját táblázat)**

<b>Magas</b>	<b>Közepes</b>	<b>Alacsony</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Blinatumumab</li><li>• FLAG-Ida, HIDAC, 3+7, Gemtuzumab-ozogamycin</li><li>• DA-EPOCH</li><li>• R-ICE, R-ESHAP</li><li>• BEACOPP, DexamBEAM</li><li>• VTD-PACE</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inotuzumab-ozogamycin</li><li>• Quizartinib</li><li>• O-B, R-CHOP, R-B, R-CVP</li><li>• FRC</li><li>• Cladribin</li><li>• DHAP</li><li>• CHOEP</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• GemOx</li><li>• ABVD</li><li>• Brentuximab-vedotin</li><li>• Lenalidomid</li></ul>

**Irodalom**

Tulassay Zsolt: Belgyógyászat alapja (2021)

Gerd Herold: Belgyógyászat

Hematológiai előadásanyagok

[www.AMBOSS.com](http://www.AMBOSS.com)

# 11. Krónikus myeloproliferatív neopláziák

---

BATÁR PÉTER

Gyűjtőfogalom, amely azoknak a krónikus myeloproliferatív kórképeknek a csoportját jelenti, amelyek a myeloid őssejt betegségéből erednek. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) legutóbbi, 2022-es beosztása alapján az alábbi betegségek tartoznak ide:

- krónikus myeloid leukémia (CML)
- polycythemia vera (PV)
- esszenciális thrombocythemia (ET)
- primer és secunder myelofibrózis (MF)
- krónikus neutrophil leukémia
- krónikus eozinophil leukémia

Az idős kor, ritka betegségei. A diagnóziskor a betegek döntő többsége 65 évesnél idősebb. Közös patogenetikai jellemzőjük a myeloid őssejt klonális elfajulása, melynek következtében a myeloid sejtvonala osztódásának és differenciálódásának hibája alakítja ki a betegségekre jellemző kórképet. A klonális expanziót úgynevezett alapító (driver) mutációk kialakulása okozza. Az MPN csoportjába tartozó betegségeket kétféle jelentős genetikai eltérés (*JAK2* gén mutáció és *BCR::ABL1* onkogén) jelenléte vagy hiánya alapján *JAK2* pozitív és *JAK2* negatív (*BCR::ABL1* pozitív) MPN szerint osztályozzuk. Az extrém ritkán előforduló krónikus neutrophil és eozinophil leukémiák esetén más genetikai okok állnak a háttérben, ismertetésük meghaladja ennek a jegyzetnek a kereteit.

A klinikai képet változó mértékben jelentkező splenomegalia, valamint az egyes kórképek típusos vérkép eltérései jellemzik. A betegség krónikus jellegéből fakadóan a betegek sokáig tünetmentesek maradnak és sokszor csak egy véletlen vérkép vizsgálat kapcsán derül fény a betegségeire. Bőrvizsgálat, fogyás, léptáji feszítő fájdalom és általános gyengeség észlelhetőek. PV és ET esetén fokozott thromboembóliás kockázattal is számolni kell, valamint a hosszú kórlefolys során szekunder myelofibrózis alakulhat ki. A myelofibrózis és a CML eseteit pedig blasztos

transzformáció, akut leukémia kialakulása jellemzi. A célzott kezeléseknek (JAK2 gátlók, BCR::ABL1 tirozinkináz-gátlók) köszönhetően a betegek életminősége és túlélése is jelentősen javult az utóbbi években. Az adott betegégek kapcsán javasolt kezelési módokat az egyes kórképeket tárgyaló fejezetekben részletesen ismertetjük.

**A myeloproliferatív neopláziák 4 nagy kórképének genetikai jellemzői  
(saját táblázat)**

MPN	<i>JAK2</i> mutáció	<i>BCR::ABL1</i> onkogén
polycythemia vera	+	-
esszenciális thrombocythemia	+*	-
myelofibrózis	+*	-
krónikus myeloid leukémia	-	+

\* az esetek egy részében nem a JAK2 mutáció, hanem CALR, 12-exon, MPN mutatható ki

# 12. Polycythaemia vera

REMÉNYI GYULA

A polycythaemia vera (PV) (Vaques-Osler kór) a Philadelphia kromoszóma negatív, krónikus myeloproliferatív betegségek (MPN) közé tartozik az essentialis thrombocythemia (ET) ill. az idült myelofibrózis (MF) mellett. Bár az első leírások a XIX. század végéről származnak, önálló myeloproliferatív entitásként való elfogadása Dameshek nevéhez fűződik (1951) A betegség kialakulásának a megértéséhez, illetve hatékony kezelés kifejlesztéséhez nagyban hozzájárult a Jak-2 V617F mutáció felfedezése (2005), Ritka betegség, előfordulás a kb. 2/100000/év, ami kb. 200 új, döntően 60 év körüli beteget jelent Magyarországon. Míg kezelés nélkül az átlagos túlélés csupán 18 hónap, addig ez 14 évre emelkedik kezeléssel, és a 60 év alatti populációban ez 24 év.

A Jak-2 V617F mutáció a „driver” mutáció. Az esetek 95%-ban kimutatható, 2-3%-ban egy hasonló a 12-es exont érintő mutáció jelentkezik. Így praktikusán csaknem minden PV-s beteg Jak-2 mutáció pozitív. A patológiás őssejtek eritropoetin nélkül is képesek osztódni, azonban a krónikus myeloid leukémiától (CML) eltérően a Jak-STAT útvonal gátlása nem eredményezi a malignus klón eliminációját, egyéb mutációk, onkogének is működnek a patogenézisben. Ezeknek prognosztikus szerepe is van: ASXL1, TET2 mutációk rosszabb prognózissal járnak.

A diagnózis a polycythaemián alapszik: emelkedett a vörösvértest-szám, magas a hemoglobin, haematokrit, amihez panmyelózis társul: a csontvelőben mindhárom sejtvonal túlbujánzása van (leukocytosis, thrombocytosis is), a szérum EPO-szint alacsony és a Jak-2 mutáció kimutatható. Differenciál diagnózis a másodlagos polyglobulia, ami a legtöbbször a csökkent oxigénellátottság miatt alakul ki (szívelégtelenség, tüdőbetegségek, dohányzás, hegyvidék), ritkán EPO-t termelő tumor, vagy veleszületett polycythaemia (Chuvás) lehet, de ezeknél nincs Jak-2 mutáció.

**A polycythaemia vera diagnosztikus kritériuma az International consensus classification 2022 alapján (saját táblázat)****Major kritérium:**

- Hgb>165 g/L, Htc>49% (férfi), Hgb>160 g/L, Htc>48% (nő) vagy a vvt-szám >25%-kal több, mint a normál érték
- Jak-2 V617F vagy Jak-2 exon 12 mutáció
- A csontvelő biopszia az életkorhoz képest hypercelluláris, három vonalas proliferációval, kifejezett erythroid, granulocyta, és pleomorf, atypia nélküli érett megakaryocyta szaporulattal.

**Minor kritérium:**

subnormális szérum eritropoetin-szint

**Diagnózis:**

A PV diagnózisához mindhárom major kritérium, vagy a két első major kritérium mellett a minor kritérium megléte szükséges.

A klinikum 4 részre bontható:

1. általános tünetek,
2. splenomegáliás tünetek,
3. érszövődmények,
4. késői szövődmények.

A morbiditást és a mortalitást leginkább az érszövődmények adják: döntően az artériás oldalon: stroke, TIA, AMI, angina pectoris, perifériás vasooclusiv betegségek. Kisebb részben a vénás thromboembóliás jelentkezik: MVT, tüdőembólia, Budd-Chiari szindróma. Ezzel a vaszkuláris mortalitás  $1,7 \times 100$  beteg/év (ECLAP study). Essentialis thrombocythemiával szemben a vérzéses komplikációk sokkal ritkábban jelentkezik. A fokozott vaszkuláris morbiditás háttere multifaktoriális. A legkézenfekvőbb a megnövelt vérviszkozitás mellett az emelkedett fehérvérsejt- ill. kisebb részben az emelkedett thrombocyta-szám. Thrombocytosis nélkül is érzékenyebbek a vérlemezkék, amit a fokozott thromboxán generáció is jelez. Nagyobb mértékben képződnek gyulladáshoz vezető citokinek (MIP-1 $\alpha$ , eotaxin, GM-CSF, IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-1RA, IL-7, HGF, MIG, VEGF, IL-5, IL-11 and IL-23). A Jak-2 V617F mutáció önmagában is, még kialakult PV nélkül is fokozott trombozisos rizikóval jár, különösen magas Jak-2 allélterheltség mellett [VAF (variáns allél frekvencia)>50%]. Hosszútávú szövődmény a myelofibrózisba illetve akut leukémiába való transzformáció. Erre a magas Jak-2 allélterheltség, járulékos kromoszóma és molekuláris

eltérések, illetve megelőző alkiláló kezelések hajlamosítanak. A hydroxyurea leukemogén hatása örök vita tárgya, mindenesetre egy fiatalabb beteg évtizedekig tartó hydroxyurea terápiája meggondolandó.

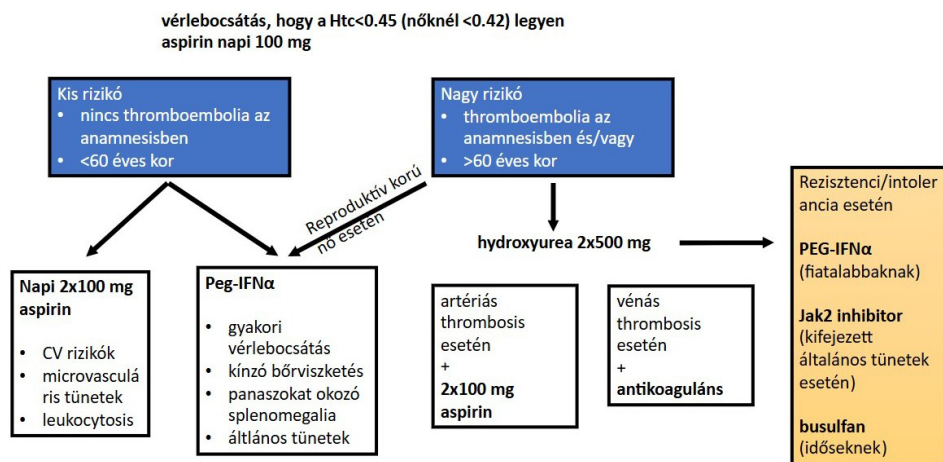
A polycythaemia vera tünetei (saját táblázat)

Általános tünetek		Lép-megnagyobbodás	Érszövődmények		Késői szövődmények
citokin szimptomák	hyper-viszkozitás	korai teltségérzés hasi diszkomfort	artériás	vénás	szekunder myelofibrózis, akut leukémia
fáradtság, viszketés, izomfájdalom, éjszakai izzadás, reszketés ébredéskor	fejfájás, koncentrációs képtelenség, szédülés, bőrpír, látászavar, fülzúgás, kéz-, lábzsibbadás		Stroke, TIA, akut myocardiális infarktus, perifériás thrombo- embolia, mikro- cirkulációs zavar	mélyvénás thrombosis, tüdőembólia, Budd-Chiari szindróma	

Kezelésében a legfontosabb a hyperviszkozitás megszüntetése és az artériás érszövődmények megelőzése. Kis rizikójú betegnél (60 évnél fiatalabb, thromboembóliás anamnézis nélkül) ez a napi  $1 \times 100$  mg **aszpirin** adását és **vérlebocsátást** jelent. Cél a hematokrit (htc) <45% (nőknél 42%) alatt tartása. Ehhez a mindennapi gyakorlatban akár heti többszöri 300–400 ml vér lebocsátását (és 500 ml Salsol adását) is jelentheti. Nagyon fontos az ismert **kardiovaszkuláris rizikók** (dohányzás, magasvérnyomás, cukorbetegség, magas koleszterin, elhízás) **eliminálása!** A **statin** koleszterin csökkentőknek a gyulladáscsökkentő hatásuk miatt is jótékony additív hatásuk van. A Jak-2 mutáció önmagában, már CHIP (clonal hemopoiesis of indeterminate potential) stádiumban is fokozott kardiovaszkuláris rizikóval jár. Kialakult vaszkuláris esemény után az aszpirin napi kétszeri adása is javasolt lehet.

Nagyrizikójú betegnél (60 év felett, megelőző kardiovaszkuláris esemény után) cytoreduktív kezelés is szükséges. A mindennapi gyakorlatban ez a **hydroxyureát** jelenti. Mellette szól, hogy receptre felírható, a betegek jól tolerálják. Hosszútávú (évek, évtizedek) adásakor másodlagos daganatok (bőr, húgyúti) illetve leukémia kialakulására lehet számítani. Az esetek 15–20%-a rezisztens (nem csökken megfelelően a htc, fvs-, thr-szám, ill. a lép méret) vagy intoleráns a gyógyszerre: pl. láb-szárfekély alakul ki. Ha a beteg fiatalabb (50–60 és alatti), akkor inkább a **pegi-**

**lált-interferon** az elsőként választandó (peginterferon alfa-2a, ropeginterferon alfa-2b). Ezek előnye, hogy a patológiás őssejtre is hatnak, jól és stabilan csökkentik a Jak-2 VAF-ot és ezáltal a mind a korai és mind a késő szövődmények előfordulását. Hátrányuk, hogy csak egyedi méltányosság alapján beszerezhetőek és a betegek 10–20%-a nem tolerálja és a mellékhatások miatt végül abba kell hagyni az adásukat. A HU és/vagy az interferon refrakter vagy intoleráns betegeknél, vagy kifejezett splenomegáliánál a Jak-2 gátló **ruxolitinib**, esetleg egyéb Jak-2 gátló: **fedratinib**, **momelotinib** is szóba jön. Adása még különösen jótékony, ha az általános tünetek (fáradtság, bőrviszketés) dominálnak. Ez a kezelés is csökkentheti a Jak-2 allélterheltséget, ami végső soron progressziómentes túlélést és az teljes túlélést is javítja (Majic-PV study). A hosszútávú szövődmények (myelofibrózis, akut leukémia) kialakulását leginkább interferonnal ill. ruxolitinibbel tudjuk késleltetni. Újabb lehetőség a hepcidin mimetikum **rusfertide**, ami a főleg a nagy vérlebcsátási igényt csökkenti, de egyelőre csak tanulmányokban elérhető.



A polycythemia vera kezelési algoritmus (saját ábra)

## Irodalom

1. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Tefferi A, Barbui T. Am J Hematol. 2023 Sep;98(9):1465–1487.
2. JAK2V617F variant allele frequency >50% identifies patients with polycythemia vera at high risk for venous thrombosis. Guglielmelli P, Loscocco GG, Mannarelli C, Rossi E, Mannelli F, Ramundo F, Coltro G, Betti S, Maccari C, Ceglie S, Chiusolo P,

- Paoli C, Barbui T, Tefferi A, De Stefano V, Vannucchi AM. *Blood Cancer J.* 2021 Dec 11;11(12):199.
3. Treatment of the blood cancer polycythemia vera with ruxolitinib in the MAJIC-PV study: a plain language summary. Harrison CN, Fox S, Boucher R, McMullin MF, Mead AJ. *Future Oncol.* 2024 Oct 1:1–12.
  4. Polycythemia vera: past, present and future. Patel AB, Masarova L, Mesa RA, Hobbs G, Pemmaraju N. *Leuk Lymphoma.* 2024 Nov;65(11):1552–1564.

# 13. Essentialis thrombocythemia

Magyari Ferenc

Az essentialis thrombocythemia (ET) a World Health Organization (WHO) 2022-s beosztása alapján a Philadelphia (kromoszóma) negatív, krónikus myeloproliferatív neoplazmák (MPN) csoportjába tartozik, úgymint a polycythemia vera és a primer myelofibrózis is. Ennek alapját az adja, hogy a betegségek pathomechanizmusában szerepet játszó, úgynevezett alapító (driver) mutációk (Janus-2 pszeudokináz gén V617F – Jak2, calreticulin gén exon 9 – CALR, thrombopoetin gén – MPL) közösek. Mindemellett létezik egy International Consensus Classification (ICC) 2022-s beosztás is, mely a myeloid neoplazmák és akut leukémiák csoporton belül a myeloproliferatív neoplazmák közé sorolja.

## International Consensus Classification (ICC) 2022-s beosztásának egy csoportja, myeloproliferatív neoplazmák (saját táblázat)

### Myeloproliferatív neoplazmák

- Krónikus myeloid leukémia
- Polycythemia vera
- Essentialis thrombocythemia
- Primer myelofibrózis:
  - Korai/prefibrotikus primer myelofibrózis
  - Overt primer myelofibrózis
- Krónikus neutrophil leukémia
- Krónikus eozinophil leukémia, másképp nem meghatározott
- Myeloproliferatív neoplazma, mely nem osztályozható

## Incidenca, prevalencia

Az ET egy ritka betegség, incidenciája 0,5–1,5/100 000 lakos/év, melynek alapján körülbelül 100–150 új beteggel számolhatunk Magyarországon évente, illetve 2000 felett van a gondozott betegek száma. Női predominancia észlelhető 2:1-es arányban, illetve a diagnózis idején az átlagéletkor 60 év körüli.

## Pathogenezis

Az ET jelenlegi tudásunk szerint egy haemopoetikus őssejtből kialakuló, egy, vagy több mutációt követően klonális expanzióval létrejövő betegség. A pathogenezisben a thrombopoetin receptor citokin jelátvitelének különböző szinten való sérülése játszik fő szerepet. A betegek kb. 80%-nál van kimutatható úgynevezett alapító (driver) mutáció, melyek közül leggyakoribb a JAK2 mutáció (50–60%), ezt követi a CALR (20–25%), majd az MPL mutáció (1–5%), illetve a fennmaradó kb. 20% tripla negatív (nincs driver-mutáció). Specifikus citogenetikai eltérés ET-ben nincs, azonban 8 és 9 kromoszóma triszómia, 13q és del 20q előfordul. A komplex kariotípus eltérések kedvezőtlen kimenettel társulnak. Mindemellett ún. nem driver-mutációk is kimutathatóak, melyek közül a TP53, SF3B1, SRSF2 és U2AF1 rossz prognózissal társul.

## Tünetek/laboratóriumi/fizikális eltérések

Az ET tüneteit a mikrocirkulációs zavarok, nagyerekben előforduló thrombózisok (artériás és vénás egyaránt), illetve jóval ritkábban vérzékenység jellemezheti, illetve ezen eltérések akár egy betegen belül is kialakulhatnak. Mikrocirkulációs zavar képében visszatérő fejfájás, livid ujjak, erythromelalgia jelentkezhethet. Jellemző lehet a fáradékonyság, B tünetek, izzadákonyság, nagyobb lép esetén hasi panaszok. A betegek egyharmada tünetmentes, egyharmadának vaszkuláris esemény kapcsán derül ki a betegsége, illetve egyharmaduknál betegség asszociált tünetek vannak. A perifériás kvantitatív vérképben nagy thrombocytaszám észlelhető, mely tartósan, 3 hónapot meghaladóan 450 G/L feletti. A perifériás vérkenetben ún. „thrombocytá felhők” és thrombocytá anisocytosis (széles PDW [platelet distribution width]) jellemzi. Mindemellett leukocytosis és főleg CALR pozitív esetekben anaemia is jelentkezhethet már a diagnóziskor. Perifériás vérből is kimutatható ún. driver mutációk vizsgálata gyakoriságnak megfelelően (JAK2/CALR/MPL), illetve nem driver mutációk azonosítása. ET-re típusos fizikális vizsgálati jel nincs, bizonyos esetekben enyhe splenomegalia észlelhető, illetve a végtagokon a mikrocirkulációs zavarok láthatóak lehetnek. Célszerű az egyéb artériás (dohányzás, DM, hypertonia, vérzsír stb.) és vénás rizikófaktorok (pl. thrombophilia) rögzítése az anamnézisben, illetve ezek keresése/követése és kezelése a gondozás során.

## Diagnosztika

Az ET diagnosztikájának alapja laboratóriumi, molekuláris genetikai és szövettani vizsgálat. A diagnosztikához nélkülözhetetlen a csontvelő biopszia (szövethenger, crista ilei) elvégzése és patológiai vizsgálata, egyrészt az egyéb myeloid kórképek kizárásához és a csontvelői fibrózis mértékének megállapításához. A szövettani képre jellemző a normocelluláris csontvelő, illetve az érett, nagy megakariocytá clusterok. Fiatal betegnél (AMI, stroke), illetve ritka lokalizációban (hasúri erekben) kialakuló thrombotikus események esetén célszerű myeloproliferatív betegség irányába vizsgálatokat kezdeményezni, akár normál vérkép esetén is, ha egyértelmű ok nem azonosítható.

Az ET diagnosztikus kritériumait a táblázatban mutatjuk be, melyhez a 4 major vagy az első 3 major és a minor kritérium teljesülése szükséges (nem változott a WHO 2022-ben).

### Az essentialis thrombocythemia diagnosztikus kritériumai a WHO 2016-s beosztás alapján (saját táblázat)

#### Major kritériumok

1. Thrombocytá szám 450 G/L felett.
2. Csontvelő biopszia a megakaryocytá vonal proliferációját mutatja elsősorban, az érett, nagy, hyperlobulált magvú megakaryocyták érintettségével az erythropoesis és a granulopoesis lényeges fokozódása és balra tolódása nélkül. Ritkán enyhe (Grade 1) reticulín fibrosis.
3. A BCR-ABL 1 pozitív CML, PV, PMF, MDS és egyéb myeloid neopláziák kizárhatók.
4. JAK2-, CALR- vagy MPL mutáció mutatható ki.

#### Minor kritérium

Klonális marker jelenléte és a reaktív thrombocytosis kizárhatósága.

## Kezelés

Tradicionálisan egy alacsony rizikójú (60 év alatti és nincs thrombotikus esemény az anamnézisben) és egy nagy rizikójú alcsoport (60 év feletti vagy thrombotikus esemény az anamnézisben) különült el. A betegség kezelésénél alapvetően a fokozott thrombózis/vérzés rizikó csökkentése a cél, mindamelllett, hogy a betegséggasszociált tünetek is elmúljanak. Elsődleges a thrombocytá aggregáció gátlás és magas rizikójú esetekben citoreduktív szerek alkalmazása. Thrombocytá aggregá-

ció kezelésként aspirin (esetleg clopidogrel) profilaxis standard dózisban (100 mg/nap) ajánlott. Citoreduktív szereket tekintve, első vonalban a beteg/kezelőorvos/betegség/életkor figyelembevételével: **hydroxyurea** (DNS gátló, mellékhatás: alszárfekély, macrocytózis, polineuropathia, pancytopenia), **anagrelide** (megakarocytá-proliferáció gátló, mellékhatás: thrombocytá aggregáció gátló, szívelégtelenség romlása, fejfájás), **peginterferon/ropeginterferon** (MPN összejt cytotoxikus, mellékhatás: májfunkció romlás, hajhullás, neuropszichiáriai tünetek) jöhet szóba. Nemzetközi irodalmi adatok alapján a hydroxyurea az első választandó gyógyszerelés, melyhez képest az anagrelide non-inferiornak (nem rosszabb) bizonyult. Fialtal, fertilis korú, potenciális gyermekvállalási szándék esetén citotoxikus gyógyszer (hydroxyurea), vagy kis molekula (anagrelide) nem adható, ilyen esetekben a peginterferon, vagy ropeginterferon jön szóba. Nagyon magas thrombocytá szám esetén (döntően 1500 G/L felett) szerzett Willebrand betegség jelentkezhet, mely fokozott vérzékenységgel társulhat, ilyenkor a citoreduktív kezelés (akár thrombocytá-apheresis) mellett faktorkészítmény adása jön szóba. Pipobromán és busulfan jelenleg nem elérhető, leukemogén hatásuk sem zárható ki. Az International Prognostic Score for WHO-defined ET (IPSET) thrombotikus rizikóbesorolása alapján terápiás algoritmus áll rendelkezésre.

#### Az IPSET rizikótényezőit figyelembe vevő terápiás algoritmus ET-ben (saját táblázat)

<b>1. Nagyon kis rizikójú</b>	életkor <60 év, nem volt TE, nem mutált JAK2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• megfigyelés amennyiben nincs CV rizikótényező</li> <li>• ASA napi 1×, amennyiben van CV rizikótényező</li> </ul>
<b>2. Kis rizikójú</b>	életkor <60 év, nem volt TE, mutált JAK2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• napi 1× ASA</li> <li>• CV rizikó mellett a napi 2× szedett ASA megfontolandó</li> </ul>
<b>3. Intermediér rizikójú</b>	életkor >60 év, nem volt TE, nem mutált JAK2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HU+napi 1×ASA</li> <li>• CV rizikó mellett a napi 2× szedett ASA megfontolandó</li> </ul>
<b>4. Nagy rizikójú</b>	megelőző TE vagy életkor >60 év és mutált JAK2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• megelőző artériás thrombózis bármilyen életkorban: HU+napi 1×, nagy CV rizikó esetén napi 2× ASA megfontolható</li> <li>• megelőző vénás thrombózis bármely életkorban: HU+szisztémás anticoagulans kezelés, ha JAK2 + vagy CV rizikótényezője is van: + napi 1×ASA megfontolható</li> </ul>

## Prognosztika

Az ET esetén a betegek életkilátásai nem jelentősen, de elmaradnak az ún. egészséges populációhoz viszonyítva, de az MPN-k között a legjobb. Az ET-nél egy vizsgálatban azt találták, hogy a 15 éves túlélés kb. 80%, a 10 éves transzformációs kockázat post-ET myelofibrózisba, illetve akut leukémiába kevesebb, mint 1%.

Különböző rizikófaktorok mentén létrehozott IPSET prognosztikai rendszer (túlélés és thrombózis) alapján, a betegek várható túlélése és a thromboembóliás (TE) esemény kockázata becsülhető. Ezáltal a terápiás ajánlás is specifikusabbá vált.

**Az ET-s betegek rizikótényezői a túlélés és a thrombotikus esemény szempontjából (IPSET), illetve az egyes prognosztikai csoportokhoz tartozó median túlélés és a thromboembóliás esemény kockázata (saját táblázat)**

Rizikófaktor	IPSET (túlélés)	IPSET (thrombózis)
Kor > 60 év	2	1
Megelőző TE esemény	1	2
Fvs-szám > 11 G/L	1	
Cardiovascularis rizikófaktorok	1	
JAK2 V617F pozitivitás	2	
Prognózis csoportok	Medián túlélés	TE esemény valószínűség
Kis rizikó	0 pont (még nem érte el)	<2 pont (1,03% beteg/év)
Közepes rizikó	1-2 pont (24,5 év)	2 pont (2,35%/év)
Nagy rizikó	3-4 pont (14,7 év)	>2 pont (3,56% beteg/év)

## Differenciál-diagnosztika

A thrombocytózissal járó myeloproliferatív kórképek (prefibrotikus és overt MF, PV, CML), egyéb myeloid betegségek (5q-eltéréssel járó MDS), reaktív okok (vérzéses állapotok, autoimmun betegségek, akut/idült gyulladások, egyéb malignitások stb.), illetve például splenectomiát követően „fiziológiás” eltérésként jelen lévő magas thrombocytaszám elkülönítése szükséges.

## Irodalom

1. Tefferi A és munkatársai: Essential thrombocythemia: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2024;99:697–718.
2. Egyed Miklós, Illés Árpád: Aktualitások az essentialis thrombocythaemia diagnosztikájában és terápiájában. *Hematológia és Transzfúziológia.* DOI: 10.1556/2068.2018.51.1.2
3. Krähling Tünde és munkatársai: Komplex molekuláris genetikai vizsgálati algoritmus myeloproliferatív neoplasiák diagnosztikájában. *Orv. Hetil.* 2014, 155(52), 2074–2081.

# 14. Myelofibrózis

---

SIMON ZSÓFIA

A primer myelofibrózis (PMF; korábban krónikus idiopátiás myelofibrózis vagy agnogén myeloid metaplasia) a klasszikus Philadelphia kromoszóma negatív krónikus myeloproliferatív neopláziák (MPN) közé tartozik az essentialis thrombocythemia (ET) és a polycythemia vera (PV) és a nem besorolható/unclassifiable MPN-U mellett. Jellemzője a myeloid sejtek klonális proliferációja, a különböző grádusú csontvelő fibrózis, a vérképzés változó mértékű elégtelensége, illetve az extramedullaris vérképzés megjelenése, az eltérő mértékű hepato-splenomegalia kialakulása, valamint a leukémiás transzformáció fokozott kockázata és az életkilátások romlása. Myelofibrózis kialakulhat a polycythemia vera, illetve az essentialis thrombocythemia kórlefolása során is a kórképek progressziójaként, ezeket eseteket másodlagos, vagy post-PV, post-ET myelofibrózisnak nevezzük. Megjelenésük, kezelésük a PMF-hez hasonló.

## Epidemiológia

A PMF a Philadelphia negatív krónikus MPN között a legritkább entitás. Pontos epidemiológiai adatok nem állnak rendelkezésre, az irodalmi adatok alapján az évenkénti incidencia 0,22–0,99/100 000 fő között van, átlagosan 0,5/100 000 főre tehető. Hazai epidemiológiai adatok nem állnak rendelkezésre, a becsült incidenciac és prevalencia alapján évenként 50-80 új beteggel kell számolni és 400–600 gondozott PMF beteg lehet országosan. Elsősorban az idősebb életkor betegsége, a diagnózis idején az átlagos életkor 67 év, 50 éves kor alatt csupán az esetek 15–17%-a jelentkezik. Eltérő mértékű (2:1, 3:1) férfi dominancia figyelhető meg. A várható túlélés átlagosan 6 év.

## Etiológia

A PMF pontos oka nem ismert, kialakulásához – az egyéb krónikus myeloproliferatív betegségekhez hasonlóan – egy szomatikus mutáción átesett pluripotens haematopoeticus őssejt klonális proliferációja vezet. Az esetek csekély hányadában kimutatható összefüggés a betegség kialakulása és bizonyos toxikus hatások, elsősorban ionizáló sugárzás, illetve thorium, benzol expozíció között.

## Pathogenezis

Ugyan a PMF genetikai trigger mutációja nem ismert, de tudjuk, hogy a myeloproliferatív neoplasiák, köztük a PMF kialakulásában is a JAK/STAT jelátviteli útvonal folyamatos (direkt vagy indirekt) aktivitásának fontos szerepe van (ezért újabban a Ph kromoszóma negatív MPN-ákat összefoglalóan JAK2 betegségként is szokták emlegetni). A betegség kifejlődését eredményező és a konstitutív JAK/STAT aktivációhoz vezető szomatikus mutációk (operatív megnevezéssel driver-mutációk, vagy betegség inicializáló mutációk) közül a PMF esetében a betegek ~50%-ában mutatható ki a *JAK2* V617F mutáció, 30–35%-ban a calreticulin gén (*CALR*) különböző mutációi és kb. 5%-ban az *MPL* W515L/K mutáció, míg az esetek hozzávetőleg 10%-ában ezen mutációk egyike sincs jelen, ezek a betegek az ún. „triple-negative” csoportba tartoznak. Ritkábban további/addicionális mutációk is megfigyelhetők (pl.: *TET2*, *ASXL1*, *IDH1/2*, *EZH2*, *DNMT3A*, *TP53*, *SRSF2*, *SF3B1*, *U2AF1* stb.), melyek elősegíthetik a betegség akcelerációját, transzformációját akut leukémiába és rontják a túlélést. Kedvezőtlen a nagy molekuláris rizikót (HRM: high molecular risk) jelentő *ASXL1*, *IDH1/2*, *EZH2*, *SRSF2*, *U2AF1* mutáció jelenléte (lásd: prognózis). Egy betegben több mutáció is előfordulhat, de a driver-mutációk – főszabály szerint – együtt nincsenek jelen. A mutációk mellett a betegek 50–60%-ában a diagnózis idején klonális cytogenetikai eltérés is kimutatható, bár ezek egyike sem specifikus a PMF-re, ugyanakkor prognosztikai jelentőségük lehet (lásd: prognózis).

A hematopoetikus őssejtet érintő szomatikus mutáció eredményeként krónikus myeloproliferáció és megakaryocita hyperplasia alakul ki. A klonális sejtek aberráns citokin expressziója és az immunrendszer diszregulációja vezethet a másodlagosan kialakuló csontvelői fibrózishoz, elégtelen csontvelői vérképzéshez, majd következményes extramedullaris haematopoesishez, (hepato)splenomegaliához és a konstitucionális tünetek megjelenéséhez.

## Panaszok, tünetek

A PMF-re jellemző leggyakoribb tünet a súlyos mértékű krónikus fáradtság/kimerültség (fatigue), mely a betegek 50–70%-ában jelen van. Az elégtelen csontvelői vérképzés cytopeniák kialakulásához vezethet, melyek közül az anémia tünetei dominálnak általában. A változó mértékű, de akár igen súlyos (hepato)splenomegalia jelentős hasi diszkomfort érzéssel, fájdalommal, korai teltségérzéssel jár együtt. A hepatosplenomegalia fontos következménye/szövődménye lehet a portalis hypertonia kialakulása, mely asciteshez, oesophagus varicositashoz, ebből adódó súlyos GIT vérzéshez, hepaticus encephalopathiához vezethet. A MPN-re jellemző fokozott thromboemboliás kockázat PMF-ben is megfigyelhető, elsősorban a hasúri thrombotikus események (Budd-Chiari syndrome, mesenterialis thrombózis, lépvéna thrombózis) gyakoriak, nem ritkán a betegség első tünetét jelentik. A csontvelői fibrózis mozgásszervi panaszokat, jelentős fájdalmakat okozhat. A viszketés a betegek 15–20%-ában jelentkezik. A hypermetabolicus állapotot kísérő ún. aktivitási tünetek (a testsúly >10%-át meghaladó fogyás 6 hónap alatt, éjszakai izzadás, tartós hőemelkedés/láz) a betegek 5–20%-ában vannak jelen. Ugyanakkor a betegek 15–30%-a panaszmentes a diagnózis idején, csak a splenomegalia és/vagy laboratóriumi eltérések miatt indult kivizsgálás kapcsán igazolódik a PMF. A tünetek súlyosságának megítélésére, illetve a terápia hatékonyságának követésére erre rendszeresített kérdőív kitöltése (pl.: Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form: MPN-SAF) javasolt.

## Diagnózis

A PMF diagnózisa a WHO 2022, vagy az ICC kritériumai alapján történik, a két klasszifikáció ebben a kórképben érdemben nem tér el. A betegség két alcsoportját különböztetjük meg: a prefibrotikus/korai MF, és a manifeszt MF (overt myelofibrózis). A diagnosztikai kritériumokat táblázat tartalmazza.

## Kivizsgálás

- **Anamnézis:** A rutinszerű belgyógyászati anamnézis mellett célzott kérdések a betegség asszociált tünetek meglétéről, thromboemboliás előzményről, transzfúziós anamnéziszről.

- **Fizikális vizsgálat:** belgyógyászati fizikálisvizsgálat, fókuszálva a hepatosplenomegalia, esetleges ascites meglétére, keresve a cytopeniák (anemia, thrombopenia) fizikális jeleit
- **Laboratóriumi vizsgálatok:**
  - Vértkép: kvantitatív, kvalitatív, retikulocyta, kenet (leukoerythroblastosis, dacryocyták), előfordulhatnak cytózisok és cytopeniák egyaránt
  - Kémia: LDH, húgysav (+rutin kémia)
  - Driver mutációk vizsgálata (perifériás vér): JAK2V617F, CALR, MPL, valamint perifériás vér blast arány
  - Csontvelő szövettan (crista biopsia), cytogenetika (csontvelő aspirátum), progresszió gyanúja esetén a vizsgálat ismételt elvégzése szükséges lehet
  - NGS myeloid panel (csontvelő aspirátum, vagy perifériás vér): ajánlott, ha elérhető, (nem minden betegnél van klinikai relevanciája, progresszió gyanújakor a vizsgálat ismételt elvégzése szükséges lehet)
  - Kiegészítő vizsgálatok (perifériás vér, nem minden betegnél kell): HLA tipizálás, ha allogén transzplantáció lehetősége felmerül, thrombophilia irányú kivizsgálás terhelő egyéni, családi anamnézis esetén, ha klinikailag indokolt, pseudo-von Willebrand betegség kizárása (jelentős thrombocytosis vagy vérzéses panaszok esetén)
- **Képalkotó vizsgálatok:** hasi UH/CT/MR vizsgálat a hepatosplenomegalia pontos méretének megítélésére, a terápiás válasz felmérésére (amennyiben nagyon pontos értékekre és követésre van szükség, pl. gyógyszeratanulmány. Thromboemboliás szövődmények kivizsgálására célzott vizsgálatok (Duplex UH, CT, CT angio, stb).

## Differenciál diagnózis

A PMF-t meg kell különböztetnünk az egyéb krónikus myeloproliferatív betegségektől (CML, PV, ET, MDS, CMMoL). A prefibroticus-MF nagyon hasonló az ET-hez, a thrombocytosis, a klonális markerek, tünettan alapján nem lehet megkülönböztetni őket, így a csontvelő vizsgálata elengedhetetlen. A másodlagos csontvelői myelofibrózistól (infekció, autoimmun kórképek, hajjas sejtes leukémia, egyéb lymphoid malignitások, metasztatikus tumorok, toxikus myelopathiák) is kell különíteni az anamnesztikus adatok, kísérőtünetek, laborleletek stb. alapján.

## Prognózis

A krónikus Ph-myeloproliferatív neoplasiák közül a PMF prognózisa a leginkább kedvezőtlen, ebben a betegségben a legrövidebb a túlélés (2–10 év között, átlagosan 6 év) és a legnagyobb az akut myeloid leukémiába való transzformáció rizikója. A kórlefolyás becslésére számos prognosztikai modell áll rendelkezésre, alkalmazásuk célja a terápiás stratégia meghatározása. Léteznek tisztán klinikai prognosztikai modellek, és vannak, amik az újabb molekuláris prognosztikai markereket is magukba foglalják. A rendelkezésre álló legjobb, legmélyebb modell használata javasolt. A prognózis becsléséhez online kalkulátorok elérhetőek, alkalmazásuk javasolt.

- **Klinikai alapú prognosztikai rendszerek:** IPSS (International Prognostic Scoring System), mely a diagnózis időpontjában alkalmazható, öt független tényezőt (>65 év életkor, <100 g/l hemoglobinszám, >25 G/l fehérvérsejt szám, >1% a keringő blastok aránya, aktivitási tünetek jelenléte) vizsgál. A kórlefolyás során bármikor használható a DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System) modell, melyben az anémia súlyozottan van jelen. A DIPSS modellt kibővítve a kedvezőtlen karyotípus eltérésekkel, a transzfúziós igényvel és a thrombocytopeniával kapjuk meg DIPSS-plusz prognosztikai rendszert, mely a klinikai modellek között legnagyobb túlélésbeli különbséget mutatja.
- **Molekuláris paramétereket is tartalmazó prognosztikai rendszerek:** MIPSS70, MIPSS70v2: a klinikai paraméterek mellett (anémia, leukocytosis, keringő blast arány, thrombocyta szám, aktivitási tünetek, csontvelő fibrózis grádusa) figyelembe veszi az 1. típusú CALR mutáció, a nagy molekuláris rizikójú mutációk (*ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2*, *U2AF1 Q157*, *IDH1/2*), a kedvezőtlen karyotípus eltérések (20q-, 13q-, +9, 1 kromoszóma transzlokáció, duplikáció, Y kromoszómát érintő eltérések kivéve a Y-, -7, i(17q), inv(3)/3q21, 12p-/12p11.2, 11q-/11q23, +21, +19) jelenlétét, hiányát.  
<http://www.mipss70score.it/>
- **Tisztán genetikai prognosztikai modell:** GIPPS
- **Post-ET, Post-PV prognosztikai modell:** MYSEC-PM <http://mysec-pm.eu/>

## Kezelés

Az MF kezelésére rendelkezésre álló lehetőségek közül jelenleg az egyetlen kuratív jellegű terápia az allogén hemopoetikus őssejt átültetés (alloHSCT). A beavatkozásnak ugyanakkor jelentős kockázata van, ezért valójában kevés beteg számára reális alternatíva, de minden betegünk esetében mérlegelni kell a beavatkozás elvi lehetőségét a betegség, a beteg és a potenciálisan rendelkezésre álló donor jellemzőinek figyelembevételével.

Az MF kezelési stratégiáját alapvetően a betegek prognózisa határozza meg. A fenti prognosztikai rendszerek használatával két nagy betegcsoportot tudunk elkülöníteni: az alacsony és a magas kockázatú betegeket.

- **Alacsony kockázatú betegcsoport** (DIPSS 0-2, DIPSS-plus 0-1, MIPSS70 0-3, MIPSS70v2 0-3, MYSEC-PM 0-13): a betegség asszociált tünetek felmérése szükséges,
  - Ha a beteg tünetmentes, úgy elégséges a szoros követés, a tünetek és a prognózis rendszeres felülvizsgálata – obszerváció
  - Amennyiben a betegnek vannak tünetei, úgy tünet vezérelt terápia javasolt, melynek elsődleges célja az életminőség és esetleg a kórlefolyás javítása. Válogatott esetekben ebben a betegcsoportban is felmerülhet az alloHSCT lehetősége.
- **Magas/nagy kockázatú betegcsoport** (DIPSS  $\geq 3$ , DIPSS-plus  $\geq 2$ , MIPSS70  $\geq 4$ , MIPSS70v2  $\geq 4$ , MYSEC-PM  $\geq 14$ ): az alloHSCT lehetőségét szükséges mérlegelni
  - Amennyiben az alloHSCT szóba jön, azt kell eldönteni, hogy az mennyire sürgető és ennek megfelelően kell a kezelést irányítani, a lépméret csökkenteni lehetőség szerint a transzplantáció előtt. Amennyiben az alloHSCT nem jön szóba, úgy a kezelést tünet vezérelten végezzük, a terápia elsődleges célja a beteg életminőségének (esetleg prognózisának) javítása.

### A tünet vezérelt terápia során alkalmazható gyógyszerek, beavatkozások:

- **Hydroxiurea/hydroxycarbamid:** alkalmas a cytoredukcióra, javíthatja a tüneteket és csökkentheti a lépméretet (ez általában mérséklet és átmeneti hatás)
- **Steroid:** javíthatja a fatigue-ot és a cytopeniákat (számos mellékhatása van, inkább kiegészítő kezelés)

- **Lépirradiáció:** csökkenti a lépméretet, a beteg hasi panaszait enyhítheti, amennyiben az extramedullaris vérképzésben jelentősebb szerepe van, úgy a cypopeniákat jelentősen ronthatja, hatása átmeneti, ritkán alkalmazzuk.
- Egyéb lokalizációban fellépő extramedullaris vérképzés (pleura, KIR, stb) vagy jelentős végtagfájdalom esetén **lokális irradiáció** egyedi mérlegelés alapján szóba jöhet
- **JAK-inhibitor kezelés:** a Ph negatív krónikus MPN-ben karakterisztikus pathogenetikai eltérés a JAK/STAT útvonal kóros és folyamatos aktivitás fokozódása. A mutáció felfedezését (2005) követően logikus terápiás célpont volt ennek gátlása, mely a JAK-inhibitor gyógyszer fejlesztéséhez vezetett. Ezek a szerek nem szelektívek a JAK2V617F mutációra, hanem a jelátviteli útvonalat gátolják, így a JAK2V617F negatív betegek esetében is hatásosak. A betegek többségében a splenomegalia mértékét szignifikánsan csökkentik és jelentősen javíthatják a betegség asszociált tüneteket is, ugyanakkor a betegek nagyobb hányadában a hatékonyság elvesztése, vagy mellékhatások megjelenése miatt a kezelést el kell hagyni hosszabb-rövidebb időt követően. Hatásmechanizmusukból adódóan jellemző mellékhatásuk a cypopeniák (anémia, thrombopenia) kialakulása, de ennek súlyossága eltérő lehet az egyes gyógyszerek között. A különböző JAK-i szerek úgynevezett off-target hatása, így mellékhatásaik is különböző. Egymás után, szekvenciálisan alkalmazva is eredményesek lehetnek. Jelenleg ma Magyarországon a MF elsővonalbeli kezelésére a **ruxolitinib** (first in class molekula) van törzskönyvezve, ennek hatástalansága esetén adható másik JAK-i kezelés a **fedratinib**. Jelenleg nálunk még nem elérhető, de az európai törzskönyvezése már folyamatban van az anémiás betegeknek kissé kedvezőbb **momelotinibnek**, míg a súlyos thrombopenias betegekben is biztonságosabban adható **pacritinib** bár bír FDA törzskönyvel, Európában még csak klinikai vizsgálatban adható (EMA törzskönyvezés leghamarabb 2025-ben indul).
- **Transzfúzió:** transzplantációra alkalmas beteg szűrt, irradiált vérkészítményt kapjon, jelentős transzfúziós igény esetén vaskelátor kezelés alkalmazása szükséges lehet

A kezelési lehetőségek mérlegelésekor mindig meg kell vizsgálni, hogy van-e a beteg számára elérhető **klinikai vizsgálat**, MF esetében is (ahogyan az onkohematológiai betegségek esetében általában) a kezelést szerencsés/javasolt klinikai vizsgálat keretében végezni.

Az MF kezelésére számos olyan gyógyszer bizonyítottan hatékony, melynek indikációs körében a myelofibrózis kezelése nem szerepel (off label). Ezek a gyógyszerek csak külön engedéllyel alkalmazhatók (indikáción túli alkalmazás engedélyezése), többnyire emellett finanszírozási engedély (egyedi méltányossági támogatás) igénylése is szükséges. Ilyen gyógyszerek:

- IMiD terápia (thalidomid, lenalidomid): JAK-i kezelések jelenléte óta ritkábban alkalmazzuk, inkább csak JAK-i hatástalanságot követően, gyakran steroiddal kombinálva. A lenalidomid 5q- cytogenetikai eltérés esetén hatékony lehet. Csökkenthetik a lép méretét, javíthatják a vérképet, hatásuk mérsékelt
- Pegylált interferon-alfa terápia: alacsony kockázatú, splenomegalia nélküli, vagy csak mérsékelt splenomegaliával járó esetekben lehet jó a cytosisos mérséklésére és a tünetek javítására. MF-ben ritkábban használjuk, mint ET-ben, PV-ben
- Danazol (egyedi importtal szerezhető be Magyarországon) az anémiát javíthatja, hatékonysága elmarad a momelotinibtől, adható monoterápiában vagy JAK-i kezeléssel kombinálva
- ESA: elsősorban az alacsony EPO szinttel bíró betegeknél javíthatja az anémiát, de növelhetik a lép méretét, kombinálhatók JAK-i kezeléssel
- Luspatacept: klinikai vizsgálatokban monoterápiában és JAK-i kezeléssel kombinálva is javította az anémiát, jelenleg MF-ben nincs törzskönyve
- azacitidin±JAK-i terápia esetenként hatékony lehet a lépméret csökkentésében

Blastos krízis (AML-be történő transzformáció) nagyon kedvezőtlen prognózisú állapot, amennyiben a beteg alkalmas lehet alloHSCT-re, úgy arra kell törekedni, ehhez hypomethyláló (azacitidin) kombinálható JAK-i kezeléssel, vagy még inkább venetoclax terápiával, illetve nagy dóziszú kemoterápia alkalmazása is szóba jöhet. Amennyiben a beteg nem alkalmas alloHSCT-re, úgy hypomethyláló±JAK-i /venetoclax kombináció jön szóba, esetleg kis dóziszú ARA-C.

## Irodalom

1. Dombi P, Illés Á, Demeter J et al: Development of the registry for Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasia in Hungary. *Orv Hetil* 2016; 157: 98–103.
2. Tefferi A: Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnoses, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2023; 98: 801–821.
3. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 36: 1703–1719, 2022.
4. Simon Zs: JAK-inhibitor kezelés a Philadelphia kromoszóma negatív myeloproliferatív kórképek ellátásában. *Orvostovábbképző szemle* 2022, 1-8, 8, 2022.
5. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F et al: Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals Oncol* 2015; 26(S5): v85–v99.

## Kapcsolódó internetes oldalak

Tefferi A: Management of primary myelofibrosis. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) 2024  
NCCN guideline: [mpn.pdf](#)

### A WHO 2022 kritériumai a primer myelofibrózis diagnosztizálásában (saját táblázat)

A) Prefibrotikus/korai primer myelofibrózis diagnosztikai kritériumai. A diagnózis megállapításához mindhárom major és legalább egy minor kritériumnak teljesülnie kell.

<b>Major kritériumok:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Megakaryocita proliferáció és atípia legfeljebb grade 1 reticulin fibrosis mellett, amit fokozott (korhoz illesztett) csontvelői cellularitás, granulocita proliferáció és gyakran csökkent erythropoiesis kísér</li> <li>• Nem teljesül a BCR-ABL+ CML, PV, ET, myelodysplasias szindróma vagy más myeloid malignitás WHO kritériuma</li> <li>• Kimutatható a JAK2 vagy CALR vagy MPL mutáció, vagy ezek hiányában más klonális marker*, vagy kizárható a reaktív csontvelői reticulin fibrózis**</li> </ul>
<b>Minor kritériumok***:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Komorbiditással nem magyarázható anémia</li> <li>• <math>\geq 11</math> G/L leukocytosis</li> <li>• tapintható splenomegalia</li> <li>• LDH emelkedés (intézményi referenciaszint fölött)</li> </ul>

**Manifeszt (overt) primer myelofibrózis diagnosztikus kritériumai.**  
**A diagnózis megállapításához mindhárom major és legalább egy minor kritériumnak teljesülnie kell. (saját táblázat)**

<b>Major kritériumok:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Megakaryocita proliferáció és atípia, amit grade 2/3 reticulin és/vagy kollagén fibrózis kísér</li> <li>• Nem teljesül a BCR-ABL+ CML, PV, ET, myelodysplasias szindróma vagy más myeloid malignitás WHO kritériuma</li> <li>• Kimutatható a JAK2 vagy CALR vagy MPL mutáció, vagy ezek hiányában más klonális marker*, vagy kizárható a reaktív csontvelői fibrózis**</li> </ul>
<b>Minor kritériumok***:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Komorbiditással nem magyarázható anémia</li> <li>• <math>\geq 11</math> G/L leukocytosis</li> <li>• tapintható splenomegalia</li> <li>• LDH emelkedés (intézményi referenciaszint fölött)</li> <li>• Leukoerythroblastosis</li> </ul>

\* A három driver mutáció hiányában a leggyakoribb kísérő mutációk kimutatása (pl.: ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/2, SRSF2, SF3B1) segíthetnek a betegség klonális jellegének igazolásában

\*\* Másodlagos csontvelői fibrózis, amit fertőzés, autoimmun betegség vagy más krónikus gyulladásos állapot, hajas sejt leukémia vagy más lymphoid neoplasma, metastaticus tumor vagy toxikus (krónikus) myelopathia okozhat

\*\*\* Legalább egy minor kritérium jelen van, két egymást követő méréssel megerősítve

**A primer myelofibrózis klinikai jellegű prognosztikai modelljei (A) és az ezek alapján becsülhető várható túlélés (B) (saját táblázat)**

A)

<b>Tényező</b>	<b>IPSS</b>	<b>DIPSS</b>	<b>DIPSS-plusz</b>
Kor >65 év	1	1	1
B-tünet	1	1	1
Hemoglobin <100 g/L	1	2	1
Fvs >25x10 <sup>9</sup> /L	1	1	1
Perifériás blaszt $\geq 1\%$	1	1	1
Thr <100x10 <sup>9</sup> /L			1
VVT transzfúzió függés			1
Kedvezőtlen karyotípus +8,-7/7q-,i(17q),inv(3), -5/5q-,12p-, 11q23 rearr.			1

B)

Rizikó-csoport	IPSS	Átlagos túlélés (év)	DIPSS	Átlagos túlélés (év)	DIPSS-plus	Átlagos túlélés (év)
Alacsony rizikó	0	11,25	0	Nem érték el	0	15,4
Intermedier-1	1	7,92	1-2	14,2	1	6,5
Intermedier-2	2	4,00	3-4	4,0	2-3	2,9
Magas rizikó	≥3	2,25	5-6	1,5	≥4	1,3

# 15. Krónikus myeloid leukémia

BATÁR PÉTER

A krónikus myeloid leukémia ritka betegség, a krónikus myeloproliferatív neopláziák (MPN) családjának tagja. Incidenciája 1–2/100 000 eset évente. Az egyik legrégebben és legrészletesebben tanulmányozott leukémia. A diagnóziskor a betegek több, mint fele 65 évnél idősebb. Enyhe férfi dominancia jellemzi. Típusos citogenetikai eltérés a 9-es és a 22-es kromoszómák hosszú karjai közötti reciprok transzlokáció következtében létrejövő kisebb kromoszóma (Philadelphia kromoszóma) jelenléte. A transzlokáció következtében kialakuló fúziós génszakasz (*BCR::ABL1* onkogén) egy kóros tirozinkináz aktivitású fehérjét (*BACR::ABL1*) kódol, amely a myeloid sejtsor osztódásának, differenciálódásának és a programozott sejthalál (apoptózis) jelátviteli szabályozó mechanizmusainak zavarát okozva alakítja ki a betegségre jellemző klinikai képet.

A kórkép felismerésekor a betegek közel fele tünetmentes. Gyakran csupán egy véletlen vérkép vizsgálat kapcsán észlelt nagyobb fehérvérsejt szám miatt elindított kivizsgálás kapcsán igazolódik a betegség. A leukocytosis sokszor extrém mértékű is lehet, amely a vér viszkozitását megnövelve idegrendszeri tüneteket (fejfájás, szédülés, hányás) okozhat. Az előrehaladott esetekben anémia és splenomegalia alakul ki. A vérlemezke szám normális vagy emelkedett. A trombocytopenia a betegség akcelerációját, blastos transzformációját jelzi. A perifériás vérképben a myeloid sejtvonal különböző érési stádiumában lévő, döntően érett sejtjei, nemritkán basophilia észlelhetőek. A diagnózis felállításához a perifériás vérkép és a csontvelő morfológiai, citogenetikai valamint a *BCR::ABL1* allél kimutatására molekuláris biológiai (polimeráz láncreakció, PCR) vizsgálatok elvégzése szükséges. A kórlefolyást klinikailag 3 fázis jellemzi (krónikus, akcelerált és blasztos). Diagnóziskor a betegek jelentős része krónikus fázisban van. Bár a CML modern, tirozinkinázgátló (TKI) terápián alapuló kezelése a kórlefolyást alapjaiban változtatta meg, a TKI kezelésre rezisztens esetekben a betegség akcelerációja, ill. blasztos krízis (leukémiás transzformáció) alakulhat ki.

A diagnóziskor észlelhető betegség-specifikus jellemzők (életkor, lép mérete, vérlemezke szám, a periférián észlelt blasztok, eosinophilia és basophilia) alapján

a kórlefolyás megjósolható. A rizikó az ELTS pontszám alapján jól meghatározható. Az ELTS pontszám egyszerű vérkép adatokat (vérlemecke szám, myeloblaszt sejtek aránya), a lépméretet, valamint a kort használja a kórlefolyás megítélésében.

A CML kialakulásában kulcsszerepet játszó malignus genetikai transzformáció (Philadelphia kromoszóma) molekuláris szintű megismerése ( $BCR::ABL1$  fúziós onkoprotein) segített a célzott daganatellenes terápia kidolgozásához, amihez a  $BCR::ABL1$  fehérje kóros tirozinkináz aktivitásának gátlása kiváló célpontot jelentett. Druker és munkatársai az 1990-es évek végén fejlesztették ki azt az imatinib néven ismertté vált TKI-t, ami a  $BCR::ABL1$  fehérje kináz doménjében kompetitíven gátolja az ATP kötődését, így akadályozva meg a szubsztrát foszforilációját ami ezáltal a kóros jelátviteli útvonal megszakításához vezet.

A CML kezelésének alapja a folyamatos és tartós (akár élethosszig tartó, lásd később) TKI terápia. A kezelés elindítását követően előbb a vérkép rendeződik (teljes hematológiai remisszió), később (kb. 6 hónap) a citogenetikai vagy fluoreszcens *in situ* hibridizáció (FISH) vizsgálatok a Philadelphia kromoszóma eltűnését igazolják (teljes citogenetikai remisszió). Ezzel párhuzamosan a  $BCR::ABL1$  allél mennyisége a diagnóziskor észlelt 100%-ról fokozatosan csökken, melyet valós idejű mennyiségi PCR (RT-qPCR) módszerrel adott időpontokban ellenőrizni kell. A TKI kezelés célja az, hogy 12 hónap folyamatos terápiát követően a teljes hematológiai és komplett citogenetikai válaszok mellett a  $BCR::ABL1$  allél mennyisége 0,1%-ra csökkenjen (major molekuláris válasz). Ebben az esetben az akcelerált vagy blasztos fázisba történő transzformáció esélye minimális. Az RT-qPCR vizsgálati módszer standardizálása (international score, IS) lehetővé tette az egyes molekuláris biológiai laboratóriumok által kiadott eredmények összehasonlíthatóságát és ennek megfelelően egységes, nemzetközi kezelési irányelvek kialakítását.

Az imatinib kezelés kapcsán az esetek egy részében (30–40%) gyógyszer okozta mellékhatások (intolerancia) vagy a kezelés hatástalansága (rezisztencia) alakulhat ki. A mellékhatások egyrészt a TKI kezelés direkt, csontvelőt károsító hatásából (citopéniák), másrészt a tirozinkináz-gátlás nem specifikus, a szervezet más tirozinkináz-aktivitású fehérjeinek bénításából, úgynevezett „*off-target*” hatásából adódnak. A rezisztencia kialakulásában  $BCR::ABL1$ -specifikus vagy attól független folyamatok játszanak szerepet. A  $BCR::ABL1$ -specifikus rezisztencia jóval gyakoribb. Oka a  $BCR::ABL1$  onkogénben a diagnóziskor már meglévő vagy a TKI kezelés során kialakuló szomatikus pontmutációk, melyek következtében a  $BCR::ABL1$  fehérje ATP kötő helyének térszerkezeti változása következik be ami megakadályozza az imatinib specifikus kötődését. Az első generációs TKI (imatinib) kezelés kapcsán észlelt intolerancia és rezisztencia tette szükségessé újabb,

második (dasatinib, bosutinib, nilotinib) és harmadik (ponatinib) generációs TKI-k kifejlesztését.

Bár a második és harmadik generációs TKI-k hatékonyak az imatinib rezisztenciát okozó BCR::ABL1 mutációkkal szemben, hosszútávú alkalmazásuk során észlelt jelentős mellékhatásaik korlátozzák a széles körben való alkalmazhatóságot. A nilotinib esetén a vércukor háztartás felborulása, akár cukorbetegség, hasnyálmirigy gyulladás, valamint szív- és érrendszeri eltérések tapasztalhatóak. A bosutinib kezelés jelentős gasztrointesztinális mellékhatásokat (hasmenés) okozhat. Dasatinib alkalmazása mellett gyakori a mellkasi folyadékgyülem, ritkán pulmonális hypertonia alakul ki és a thrombocyta funkció gátlásából eredő vérzékenység is megfigyelhető (leggyakrabban gasztrointesztinális vérzés). A legtöbb BCR::ABL1 mutációval szemben hatékony harmadik generációs ponatinib kezelés esetén súlyos kardiovaszkuláris szövődmények, hipertónia, pancreatitis, és thromboembóliás események előfordulásának fokozott kockázata észlelhető.

A TKI kezelés során jelentkező intolerancia és rezisztencia miatt dózis módosítás vagy terápia váltás szükséges. Amennyiben a dózis csökkentésével a mellékhatás nem rendeződik vagy ismét jelentkezik, úgy TKI terápia váltás indokolt. Terápia váltás esetén minden esetben egyénileg, betegre-szabottan kell megválasztani az új TKI kezelés típusát a beteg életkora, társbetegségei, és a választott TKI mellékhatás profilja alapján. A terápia választás lehetőségei egyre szűkülnek a többedik (>2) kezelési vonalban és a terápia eredményei is elmaradnak az első vagy második vonalban alkalmazott TKI kezelések eredményeitől. Fiatal betegnél észlelt, többféle tirozinkináz-gátlóval szemben is rezisztens esetben (különösen T315I mutáció esetén) allogén őssejt transzplantáció is szükséges lehet.

A közelmúltban egy új TKI is kifejlesztésre került (asciminib), ami a klasszikus BCR::ABL1 tirozinkináz-domén ATP-kötő hely kompetitív gátlóktól eltérő hatásmechanizmussal gátolja a fehérje működését. Az asciminib specifikusan képes kötődni az ABL1 domén mirisztin-„zsebéhez” ami a BCR::ABL1 kinázfehérje térszerkezetének módosítása révén, annak működését allosztérikusan gátolva, a többi TKI-vel szemben rezisztens esetekben is (beleértve a T315I mutációt is) hatékony. A többi TKI-től eltérő molekuláris célpont lehetőséget biztosít arra is, hogy a jövőben kombinált TKI-kezeléssel (ATP-kötőhely kompetitív gátló + allosztérikus gátló) a multirezisztens esetek is hatékonyan kezelhetőek legyenek.

Tartós és mély molekuláris válasz (BCR::ABL1 IS < 0,001%) esetén a TKI kezelés teljes elhagyásának lehetősége is felmerül (kezelésmentes remisszió). Egyre több klinikai adat szól amellest, hogy a megfelelően hosszú (minimum 4 év) TKI-

kezelés során elért stabil és mély molekuláris válasz esetén, az arra alkalmas betegek 40-50%-a végleg elhagyhatja a TKI-kezelést.

Az idősebb, számos társbetegségben szenvedő betegeknél a teljes túlélés, az életminőség javítása, az akcelerált és a blastos fázis megelőzése a kitűzött cél. Az ilyen betegeknél a legtöbb tapasztalattal bíró és a legkevesebb mellékhatással járó imatinib kezelés elindítása javasolt. Fiatalabb betegeknél, egyéb társbetegség hiányában a minél gyorsabban elért, minél mélyebb molekuláris válasz (*BCR::ABL1* IS < 0,001%) és a kezelésmentes remisszió (a TKI kezelés végleges elhagyása) az elsődleges cél. Ebben az esetben első kezelési vonalban második generációs TKI kezelés választása javasolt.

A közel két évszázada felismert, egykor halálos betegség az utóbbi két évtizedben a célzott terápiáknak köszönhetően az esetek egy részében gyógyíthatóvá vált, a betegek jelentős részének túlélése pedig ma már eléri az egészséges populáció túlélési adatait.

#### A TKI kezelésre adott válaszok jellemzése (saját táblázat)

A TKI kezelésre adott válasz	Eredmény
Komplett hematológiai	fehérvérsejt-szám <math>10 \times 10^9/L</math> thrombocyta-szám <math>450 \times 10^9/L</math> a perifériás vérben nincs promyelocyta, myelocyta, blast sejt a lép nem tapintható
Komplett cytogenetikai	nincs kimutatható Philadelphia kromoszóma
Major molekuláris	BCR/ABL1 IS < 0,1% (=MMR vagy MR3)
Mély molekuláris	BCR/ABL1 IS < 0,032% (=DMR vagy MR4.5) BCR/ABL1 IS < 0,001% (=DMR vagy MR5)

TKI = tirozin-kináz-gátló, MMR = major molekuláris válasz,  
DMR = mély molekuláris válasz, IS = international scale.

**Az ELN (Európai Leukémia Hálózat) ajánlása a CML kezelésére (saját táblázat)**  
<https://doi.org/10.1556/2068.2023.00166>

Diagnózis megállapításától eltelt idő	Célkitűzés (optimális válasz)	Figyelmeztető jelek	Kudarc
3 hónap	BCR-ABL1 $\leq 10\%$ és/vagy Ph+ $\leq 35\%$ (parciális citogenetikai válasz)	BCR-ABL1 $> 10\%$ és/vagy Ph+ 36–95%	Nincs komplett hematológiai remisszió és/vagy Ph+ $> 95\%$
6 hónap	BCR-ABL1 $< 1\%$ és/vagy Ph+ 0% (komplett citogenetikai válasz, CCyR)	BCR-ABL1 1–10% és/vagy Ph+ 1–35%	BCR-ABL1 $> 10\%$ és/vagy Ph+ $> 35\%$
12 hónap	BCR-ABL1 $\leq 0,1\%$ (MMR)	BCR-ABL1 $> 0,1-1\%$	BCR-ABL1 $> 1\%$ és/vagy Ph+ $> 0$
12 hónap után bármikor	Stabil MMR vagy mélyebb válasz	CCA/Ph- (-7, vagy 7q-)	A hematológiai vagy citogenetikai remisszió vagy MMR elvesztése, mutációk a Ph+ sejtekben

CCA/Ph- = klonális citogenetikai eltérés a Ph-negatív sejtekben; CHR = komplett hematológiai válasz, CCyR = komplett citogenetikai válasz; MMR = major molekuláris válasz; PCR = polimeráz láncreakció; Ph+ = Philadelphia-pozitív.

**A klasszikus ATP-kötőhely kompetitív tirozinkináz-gátlók generációi és adagolásuk (saját táblázat)**

tirozinkináz-gátló	generáció	napi dózis
imatinib	első	1×400 mg
nilotinib	második	2×300 mg (első vonal) 2×400 mg (második vonal)
dasatinib	második	1×100 mg
bosutinib	második	1×500 mg (javasolt: 1×400 mg)
ponatinib	harmadik	1×45 mg (javasolt (1×30 mg))

**Az egyes TKI-k mellékhatásai (saját táblázat)**

tirozinkináz-gátló	gyakori mellékhatás
imatinib	citopénia, izom fájdalom, oedema
nilotinib	citopénia, vércukor háztartás felborulása, cukorbetegség, hasnyálmirigy gyulladás, májenzimek emelkedése, szív- és érrendszeri tünetek
dasatinib	citopénia, mellkasi folyadékgyülem, pulmonális hipertónia, vérékenység (leginkább gasztrointesztinális vérzés)
bosutinib	citopénia, hasmenés
ponatinib	citopénia, hipertónia, stroke, hasnyálmirigy gyulladás, kardiovaszkuláris betegségek, tromboembóliás események

# 16. Myelodysplasiás syndroma

MILTÉNYI ZSÓFIA

A hemopoetikus őssejtek **klonális** eredetű megbetegedésével járó heterogén betegségecsoport, melyet egy vagy több sejtvonalat érintő **dysplasia** jellemez. Az **ineffektív haemopoesis** következtében a perifériás vérben kialakuló **cytopenia** határozza meg a betegség klinikai megjelenését, a tüneteket (anaemia, fertőzések, vérzések). A növekvő myeloblast arány következtében fennáll a lehetősége az MDS akut myeloid leukémiába történő progressziójának, mely tovább rontja a betegség végkimenetelét. Döntően az idősebb korosztályt érinti.

## Etiológia

- Az esetek többségében primer formában fordul elő, de ismert secunder formája is (megelőző kemoterápiás kezelések, sugárzás, környezeti toxinok).
- A de novo MDS pontos kiváltó faktorai nem teljesen ismertek, de feltételezhető, hogy egy vagy több szomatikus mutációt eredményező onkogén folyamat eredményei. platelets, and white blood cells (WBC
  - Kialakulásának kockázata relatíve magasabb néhány genetikai szindróma együttes fennállása esetén (Fanconi anaemia, Diamond-Blackfan anaemia).
  - A leggyakrabban előforduló driver mutációk az RNS splicing (SRSF2), DNS metiláció (TET2, DNMT3A), kromatin modifikáció (ASXL1), transzkripció reguláció (RUNX1) és DNS repair control (TP53) mutációk.
  - Immunológiai tényezők is szerepet játszanak a kórkép kialakulásában → autoimmun betegségben szenvedők körében sokkal nagyobb számban fordul elő MDS.

## Tünetek

- Anaemia → fáradékonyság, gyengeség, csökkent aktivitás
- Neutropenia → visszatérő infekciók
- Thrombocytopenia → gyakori vagy megmagyarázhatatlan vérzések

## Diagnózis

Az MDS lehetőségét a vérképben észlelt cytopeniák vetik fel leggyakrabban.

- **A diagnózis három pillére**
  - 1. perzisztens és klinikailag mással nem magyarázható cytopenia;
  - 2. hemopoetikus elemek dysplasiája;
  - 3. cytogenetikai és/vagy molekuláris genetikai bizonyíték a klonális hemopoesisről
- **Perifériás vérkép, laboratóriumi paraméterek:**
  - Cytopenia → többnyire anaemia (jellemzően macrocyter)
    - küszöbértékek:
  - abszolút neutrophil szám <1,8 G/L
  - hemoglobín <100 g/l
  - thrombocyta <100 G/L

A cytopenia háttérében álló lehetséges másodlagos okokat mindig ki kell zárni → hematológiai daganatok, hiánybetegségek, anyagcserezavarok, hemolízis, autoimmun betegségek, gyógyszerek, infekciók

- **Citomorfológia, szövettan**
  - Az egy sejtvonalban legalább 10%-os dysplasiát mutató elváltozás tekinthető szignifikánsnak.
  - A csontvelő lehet hypo-, normo- vagy hypercelluláris.
  - A hypocellularis csontvelői kép gyakrabban fordul elő gyermekkori MDS-ben és terápia-asszociált formában.
  - A granulocytákban megjelenő dysplasiás elváltozás a nukleáris lebenyek számának csökkenése, a kromatin rendellenes szerkezete, esetleg annak elvesztése.

- Az erythroid dysplasiát leggyakrabban nukleáris rendellenességek jellemzik, beleértve a rendellenes kromatin kondenzációt, többmagvúságot és a sejtmag aszinkron érését. Cytoplazmatikus elváltozások közül a gyűrűs sideroblastok a legjellemzőbbek.
- A megakaryocyták egymástól távol elkülönülő sejtmaglebenyeket, vagy kis méreteket mutatnak.
- Csontvelői aspirátum lehetőségét biztosít a cytomorfológia részletes értékelésére és a myeloblastok százalékos arányának megítélésére.
- A biopszia segítségével meghatározhatjuk a csontvelő sejttösztetését és szerkezetét, társuló fibrózis mértékét.
- **Citogenetika és molekuláris genetika**
  - A betegek 50–60%-ánál valamilyen cytogenetikai rendellenesség észlelhető, a terápiával összefüggő myelodysplasiás esetek >90%-a mutat abnormalis karyotípust.
  - A WHO 2022-es klasszifikációja szerint bizonyos MDS-hez kapcsolódó citogenetikai rendellenességek jelenléte – a leggyakoribb a –7, del(7q), del(5q) és i(17q) – elegendő lehet az MDS diagnózisának megerősítéséhez cytopeniás betegekben, még akkor is, ha a jelentős dysplasia hiányzik.
  - A flow cytometria, a fluoreszcens in situ hibridizáció (FISH) és a genom szekvenálás további segítséget nyújt a diagnózisban és a rizikócsoportokba történő besorolásban.
  - Szomatikus mutációk azonosítása prognosztikai információkat szolgáltat.
  - A legtöbb mutáció (pl.: RUNX1, ASXL1, TP53) negatívan befolyásolja a prognózist, míg az SF3B1 egy specifikus mutáció, amely a gyűrűs sideroblastokkal járó MDS-hez kapcsolódik és jó prognózist jelez.

#### Az MDS minimális diagnosztikai kritériumai (saját táblázat)

<b>Fő kritériumok</b>	stabil <b>cytopenia</b> (egy vagy több sejt sorban) több mint <b>6 hónap</b> on keresztül
	<b>egyéb</b> hematológiai, illetve nem hematológiai <b>okok kizárása</b> , mely a cytopenia/dysplasia hátterében állhatnak
<b>MDS-hez kapcsolódó kritériumok</b>	<b>min. 10% dysplasia</b> egy sejt sorban, vagy min. 15% gyűrűs sideroblast jelenléte
	5–19% <b>myeloblast</b> sejt jelenléte csontvelő kenetben
	<b>tipikus kromoszóma eltérések</b> (karyotipizálással vagy FISH módszerrel)
<b>Járulékos kritériumok</b>	abnormális fenotípusú clonalitást mutató csontvelői sejt populációk
	molekulárisan kimutatható klonális abnormalitások (pl.: RAS mutáció)
	tartósan visszaszorult kolóniaképzés a csontvelőben

## A myelodysplasiás szindróma 2022-es WHO klasszifikációja (saját táblázat)

MDS altípus	Blastok	Cytogenetika	Mutációk
<b>MDS meghatározó genetikai abnormalitásokkal</b>			
MDS alacsony blast számmal és izolált 5q delécióval (MDS-5q)	<5% csontvelőben és <2% perifériás vérben	5q deléció önmagában, vagy 1 másik abnormalitással, kivéve monoszómia 7 vagy 7q deléció	
MDS alacsony blast számmal és SF3B1 mutációval (MDS-SF3B1)	<5% csontvelőben és <2% perifériás vérben	5q deléció hiánya, monoszómia 7, vagy komplex kariotípus	SF3B1
MDS biállélikus TP53 inaktivációval (MDS-biTP53)	<20% csontvelőben és perifériás vérben	Általában komplex	Két vagy több TP53 mutáció, vagy 1 mutáció TP53 kópiaszám veszteséssel
<b>MDS, morfológiailag meghatározott</b>			
MDS alacsony blast számmal (MDS-LB)	<5% csontvelőben és <2% perifériás vérben		
MDS, hypoplasticus (MDS-h)	<5% csontvelőben és <2% perifériás vérben		
<b>MDS emelkedett blast számmal (MDS-IB)</b>			
MDS-IB1	5–9% csontvelőben vagy 2–4% perifériás vérben		
MDS-IB2	10–19% csontvelőben vagy 5–19% perifériás vérben		
MDS fibrózissal (MDS-f)	5–19% csontvelőben; 2–19% perifériás vérben		

## Prognózis

- International Prognostic Scoring System (IPSS) alapján kockázati csoportok kerültek kialakításra, figyelembe kell venni a **csontvelői myeloblastok százalékos megoszlását, a cytopeniák számát és a karyotípust.**
- Az IPSS átdolgozott változata, az IPSS-R **IPSS-R (Revised International Prognostic Scoring System)**, melyet 2012-ben vezettek be, és az MDS-ben szenvedő betegek várható kimenetelét próbálja becsülni. Az IPSS-R öt fő tényezőt vesz figyelembe:
  - Csontvelői blast arány
  - Cytogenetikai rendellenességek
  - Hemoglobin szint
  - Thrombocyta szám
  - Neutrophil szám
- A betegeket öt kockázati alcsoportba sorolja. Az alacsony kockázatú MDS olyan esetekre vonatkozik, akik egy legfeljebb IPSS-R 3,5 értékkel rendelkeznek, beleértve a nagyon alacsony, alacsony rizikójú betegeket és néhány közepes kockázatú esetet. A magas kockázatú MDS kategóriába tartoznak azok a betegek, IPSS-R  $\geq 4$  pontszámmal rendelkeznek, azaz a magas, nagyon magas kockázatú és a fennmaradó közepes rizikójú betegek.
- Az egyes kategóriák segítségével becsülhető a betegek várható túlélési ideje és az akut myeloid leukémiába (AML) történő progresszió kockázata.

A cytogenetikai rendellenességek csoportosítása az IPSS-R-ben (saját táblázat)

Nagyon jó	Jó	Közepes	Rossz	Nagyon rossz
-Y; del(11q)	normál karyotípus; del(5q); dupla eltérések: del(5q), del(12p), del(20q)	del(7q); +8; +19; i(17q); egyéb független klón	-7; inv(3)/t(3q)/ del(3q); dupla eltérés -7/7q-; komplex karyotípus >3 eltéréssel	Komplex karyotípus >3 eltéréssel

IPSS-R prognosztikai pontszámok (saját táblázat)

	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Citogenetika	nagyon jó	–	jó	–	közepes	rossz	nagyon rossz
Csontvelői blast (%)	<2	–	2<–<5	–	5–10	>10	–
Hemoglobin (g/dl)	>10	–	8–<10	<8	–	–	–
Thrombocyta (G//l)	>100	50–100	<50	–	–	–	–
ANC (G/l)	>0,8	<0,8	–	–	–	–	–

- **IPSS-M (Molecular International Prognostic Scoring System):** Az IPSS-M rendszert 2022-ben fejlesztették ki, és tovább finomítja az IPSS-R módszert azáltal, hogy figyelembe veszi a genetikai mutációkat is, melyek gyakran előfordulnak MDS-ben. (<https://mds-risk-model.com/>)
- Az IPSS-M további prognosztikai jelentőséggel bír, mivel 31 MDS-hez kapcsolódó génmutációt vesz figyelembe.
- Az IPSS-M rendszer szintén öt kockázati kategóriát alkalmaz:
  - Nagyon alacsony
  - Alacsony
  - Közepes
  - Magas
  - Nagyon magas

## Kezelés

- Célja a cytopéniák javítása (hemoglobinszint növelése, a vérezés és a fertőzések kialakulási esélyének csökkentése), valamint a betegség természetes progressziójának megváltoztatása.
- Az egyetlen kuratív kezelési lehetőség az allogén őssejttranszplantáció, mely a betegség döntően időskori előfordulása miatt gyakran nem reális opció.
- A terápia megválasztása a beteg kockázati besorolásától, általános állapotától, társbetegségektől, valamint az allogén őssejttranszplantációra való alkalmasságától függ.
- A kezelési stratégiát elsősorban az IPSS-R és IPSS-M határozza meg.
- Kockázattól függetlenül minden betegnek szupportív kezelést kell kapnia szükség esetén.

- A szupportív ellátás részét képezi a vörösvértest-transzfúzió a tünetekkel járó anaemia, a vérlemezke-transzfúzió pedig a vérzéses szövődmények kezelésére, az antibiotikumok bakteriális fertőzések esetén és a vaskelátorok vastúlterhelés megelőzésére.

**Alacsony kockázatú csoportok (IPSS-R max 3,5 pont, IPSS-M: nagyon alacsony, alacsony, mérsékelt alacsony) kezelése:**

Az alacsonyabb kockázatú MDS kezelésének fő céljai a hematológiai javulás a szövődmények (pl.: vérzés és súlyos fertőzések) megelőzésére, a transzfúziós teher csökkentése és az életminőség javítása.

- **Az anaemia kezelése:**
  - Szupportív kezelés (vörösvértest-transzfúzió) és vaskelációs kezelés
  - Erythropoiesis-stimuláló szerek (rekombináns EPO és darbepoetin). Hazánkban az epoetin alfa hatóanyagú Binocrit és Retacrit érhető el.
  - 5q delécióval járó MDS → lenalidomid
  - hypometiláló ágensek
  - gyűrűs sideroblastos MDS → luspatcept (Reblozyl)
- **Thrombocytopenia kezelése:**
  - Thrombocyta-transzfúzió a standard kezelési forma.
  - A TPO receptor agonisták közé tartozó romiplosztim és eltrombopag több vizsgálatban is hatékonyak bizonyultak, de csak klinikai vizsgálatban elérhetőek.
- **Neutropenia kezelése:**
  - Lázás vagy egyéb fertőzési jelekkel rendelkező, neutropeniás betegeknél javasolt széles spektrumú antibiotikumok azonnali alkalmazása.
  - A granulocyta kolónia-stimuláló faktor rutinszerű használata vagy profilaktikus antibiotikumok alkalmazása nem javasolt.

**Magas rizikójú MDS kezelése:**

A magasabb kockázatú MDS-ben szenvedő betegeknél a kezelés elsődleges célja a betegség természetes lefolyásának megváltoztatása, a betegség progressziójának késleltetése, a túlélési esélyek javítása.

- **Allogén őssejttranszplantáció:**
  - Az egyetlen kuratív kezelési lehetőség az MDS kezelésére

- A betegek mindössze max. 10%-a alkalmas a kezelésre az életkor, a társbetegségek és az eljáráshoz kapcsolódó magasabb mortalitás miatt.
- **Hypometiláló ágensek (HMA):**
  - Az azacitidin jelenleg az elsővonalbeli kezelést jelenti a legtöbb magasabb kockázatú MDS esetében. DNS-metiltransferáz inhibitorként működik, a DNS demetilációjához vezet a sejtben
  - Dózisa: 75 mg/m<sup>2</sup> sc, 1–7 nap, 28 napos ciklus
  - **Előnyök:**
    - Az életkor nem limitáló tényező
    - Jól tolerálható (ált. enyhe mellékhatások)
    - Ambuláns kezelés formájában is beadható
  - **Hátrányok:**
    - Hatékonyság (Az azacitidinre adott terápiás válaszok gyakran késnek, átlagosan 3 hónapos válaszidővel, ami arra utal, hogy a betegeket nem szabad rezisztensnek tekinteni legalább 6 kezelési ciklus előtt.)
    - Cytopenia fokozódása
    - Nem eradikálja a dysplasticus klónt
    - egy idő után elveszti hatékonyságát, így mindig lesz relapsus
- **Intenzív kemoterápia:**

Az antraciklin/citarabin alapú kezelésekkal végzett intenzív kemoterápia hatékony lehetőség a HMA-re nem reagáló betegek esetén, illetve gyakran alkalmazzák allo-HSCT-t megelőzően.

- **Új kezelési lehetőségek**
  - **Venetoclax (nem befogadott terápia, klinikai vizsgálat folyamatban):**
    - Kiszorítja a BCL-2 által elkülönített proapoptotikus fehérjéket, ami az apoptózis aktiválásához vezet a mitokondriális külső membrán permeabilitásának fokozása révén.
    - Szinergiát mutattak ki a HMA-k és a Venetoclax között.

Bár az immuncheckpoint inhibitor monoterápia hatékonysága korlátozott, szinergikus hatása lehet a hypometilációs szerekkel, amely új lehetőséget kínálhat a HMA sikertelensége esetén.

# 17. Akut myeloid leukémia

REMÉNYI GYULA

A myeloid irányban elkötelezett progenitor sejtek klonális, malignus megbetegedése az akut myeloid leukémia. Klonális, azaz egy elfajult sejt burjánzásából alakul ki a tumor, ami a képzés helyét, a csontvelőt infiltrálja és a véráram révén minden-hova eljut. Az akut kifejezés itt két dolgot jelent: egyrészt a kialakulása és a betegség fatális lefolyása (kezelés nélkül) pár hét alatt történik, valamint a tumorsejtek fiatal, éretlen myeloblastok. Felnőtt korban az akut leukémia 70–80%-a az AML, míg 20–30% az akut lymphoblastos leukémia (ALL) előfordulása. Az AML ritka betegség, átlagosan 2-3/100000 ember/év, azaz Magyarországon évi 300 új eset van. Jellemzően a 70 év körül, a korral nő az incidencia, de minden életkorban előfordul. Kialakulásában kemikáliák (pl. benzol), sugárzás (Hiroshima, Csernobil), dohányzás, kemoterápiák szerepet játszanak, főleg, ha genetikai hajlam is van rá (pl. Down-sy, Fanconi anémia). Ha más malignitás, annak kemo-radioterápiája nem szerepel az anamnézisben, akkor primer, de-novo leukémiáról beszélünk, míg, ha ezek megelőzik a leukémia kialakulását pl. emlőrák kemoterápiája 1-2 évvel korábban, vagy MDS, MPN, PNH, aplastikus anémia akkor szekunder AML-ről beszélünk. A leukemogenezis többlépcsős folyamat: sugárzás, vegyszerek, kemoterápia, vírusfertőzések, öröklött tényezők, megelőző myelodysplasiás sy., vagy myeloproliferatív betegségek hatására a leukémiás őssejtben génmutációk alakulnak ki, amik sejt proliferációs előnyt (tyrozin kináz mutációk: FLT3, JAK-2, c-KIT, ABL1 és GTP-áz mutációk: n-RAS, k-RAS) ill. sejt érés gátlást (fúziós gének: CBF, RUNX1, KMT2a, EVI1, TEL, RARA, vagy pontmutációk: CEBPA, NPM1) hoznak létre. A legelső kimutatható mutációk az epigenetikus modulátor gének: DNMT3A, TET2, ASXL1, amik már akár évekkel a leukémia diagnóza előtt megjelenhetnek (CHIP, clonal hemopoiesis of indeterminate potential). Megfelelő időben és kombinációban jelentkező mutációk így okozzák a leukémiás elfajulást: nagy mennyiségben képződik differenciálatlan sejt, myeloblast, ami a normális hemopoézist kiszorítja és csontvelői elégtelenséghez (anémia, neutropénia ill. thrombocytopenia) vezet. Ha ezen blastok aránya 20%-ot meghaladja a vérben és/ vagy a csontvelőben, akkor AML-ről beszélünk. AML esetén az esetek

felében sikerül valamilyen kromoszóma rendellenességet kimutatni (deléció, duplikáció, inzerció, transzlokáció), aminek prognosztikai jelentősége van: ez alapján jó, intermedier ill. kedvezőtlen csoportba sorolhatjuk a betegeket. Míg kedvező esetben csak kemoterápiával is elérhető a gyógyulás, addig intermedier, és főleg kedvezőtlen esetben, csak a kemoterápia és hemopoetikus őssejttranszplantációval együtt van esély a tartós remisszióra. Hasonlóan a kromoszóma eltérésekhez léteznek speciális „visszatérő”, azaz AML-ben ismert, gyakran kialakuló mutációk, mint pl. az FLT3, NPM1, CEBPA, IDH, TP53 stb. mutációk. Ezeknek ugyanúgy prognosztikai szerepük van: pl. a NPM1 mutáció önmagában jó, az FLT3 mutáció intermedier vagy pl. a TP53 mutáció rossz prognózissal jár. Fontos megemlíteni, hogy ezek a kromoszóma ill. molekuláris eltérések a betegség lefolyása, javulása vagy éppen progressziója során változhatnak: eltűnhetnek, vagy éppen új eltérések alakulhatnak ki (klonális evolúció).

## Az AML tünetei

A csontvelői elégtelenség tünetei: a neutropénia miatti fokozott fertőzéshajlam (pneumonia, egyéb infekciók), az anémia miatti gyengeség, szerv működési zavarok, a thrombocytopenia miatti vérzékenység (petechiák, purpurák, vérzések) mellett általános tünetek, mint hőemelkedés, láz, étvágytalanság, fogyás, csontfájdalom jelentkezhet. Az ekkor elvégzett vérvizsgálat rendszerint felvetik a hematológiai betegség gyanúját: magas fvs-szám (de lehet normális, sőt alacsony is!), anémia, thrombocytopenia. A vérképautomata által adott kvalitatív vérvizsgálat vagy nem meghatározható vagy alacsony neutrophil és magasabb monocyta, vagy nagy festetlen sejt arányt mutat.

### A diagnózishoz megerősítéséhez szükséges:

- perifériás kvalitatív vérvizsgálat: >20% myeloblast kimutatása
- csontvelő aspiráció/csontvelő biopszia: >20% myeloblast kimutatása
- csontvelő áramlási citometria: myeloblastokra jellegzetes CD markerek kimutatása
- csontvelő cytogenetika: az esetek felében kimutatható „visszatérő” eltérések vannak (lásd. ELN 2022 rizikó besorolás)
- molekuláris markerek kimutatása PCR technikával (FLT3, NPM1, CEBPA, IDH mutációk)

- next generation sequencing (NGS) myeloid panel (54 génmutáció kimutatója pl. TP53, RUNX1, ASXL1, TET2, DNMT3A)

A fenti módszerekkel a 2022 WHO vagy ELN (European LeukemiaNet) klasszifikáció szerinti AML diagnózis állítható fel, ami most már a társult genetikai, molekuláris eltéréseken és a megelőző MDS/MPN, kemoterápiák meglétéén alapul, mint a hagyományos mikroszkópos morfológián (FAB: AML M0-7). Míg korábban 20% feletti blast-szám kellett a AML diagnózisához, addig ma már számos genetikai eltérés esetén elég a >10% blast, míg ezek hiányában változatlanul >20% a limit.

#### AML beosztás a 2022 ELN konszenzus alapján (saját táblázat)

AML és a kapcsolódó daganatok
AML visszatérő genetikai rendellenességekkel (amely $\geq 10\%$ -os blastot igényel csontvelőben vagy a perifériás vérben)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• APL t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA</li> <li>• AML t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1</li> <li>• AML inv(16)(p13.1q22) vagy t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11</li> <li>• AML t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A</li> <li>• AML t(6;9)(p22.3;q34.1)/DEK::NUP214</li> <li>• AML inv(3)(q21.3q26.2) vagy t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1)</li> <li>• AML más ritka ismétlődő transzlokációkkal</li> <li>• AML mutált NPM1-gyel</li> <li>• AML in-frame bZIP-mutált CEBPA-val</li> <li>• AML t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 myeloid szarkómával</li> </ul>
Bizonytalan sejtvonalas leukémia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akut, differenciálatlan leukémia</li> <li>• Kevert fenotípusú akut leukémia (MPAL) t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1</li> <li>• MPAL t(v;11q23.3)/KMT2A átrendezéssel</li> <li>• MPAL, B/myeloid, nincs másképp meghatározva</li> <li>• MPAL, T/myeloid, nincs másképp meghatározva</li> </ul>
Az AML-nek jelölt kategóriák (ha $\geq 20\%$ blast van a csontvelőben vagy a perifériás vérben) vagy MDS/AML (ha 10-19% blast a csontvelőben vagy a perifériás vérben)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• AML mutált TP53-mal</li> <li>• AML myelodysplasiával kapcsolatos génmutációkkal</li> </ul>

Az ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 és/vagy ZRSR2 mutációi határozzák meg
<ul style="list-style-type: none"> <li>• AML myelodysplasiával összefüggő citogenetikai rendellenességekkel</li> <li>• Más módon nem meghatározott AML Down-szindrómához kapcsolódó yeloid proliferációk</li> <li>• Down-szindrómához társuló átmeneti kóros myelopoiesis</li> <li>• Down-szindrómához társuló myeloid leukémia</li> </ul>
Blastos plazmacitoid dendrikus sejtes neoplazia

### Prognosztikai tényezők (saját táblázat)

A beteggel kapcsolatos prognosztikai tényezők	A betegséggel kapcsolatos prognosztikai tényezők
kísérő betegségek	fvs-szám – a tumortömeggel arányos
általános állapot (ECOG)	megelőző MDS/MPN/kemoterápia
terápiára adott válasz	cytogenetika/mutációk

### ELN 2022 rizikóbesorolás a diagnóziskor kimutatott genetikai eltérések alapján (saját táblázat)

<b>Kedvező rizikó</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1</li> <li>• inv(16)(p13.1q22) vagy t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11</li> <li>• Mutált NPM1, FLT3-ITD mutáció nélkül</li> <li>• bZIP in-frame CEBPA mutáció</li> </ul>
<b>Intermedier rizikó</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutált NPM1, FLT3-ITD mutációval</li> <li>• vad-típusú NPM1, FLT3-ITD mutációval</li> <li>• t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLL3::KMT2A</li> <li>• Cytogenetikai és/vagy molekuláris rendellenességek, amelyek nem minősülnek kedvezőnek vagy kedvezőtlennek</li> </ul>
<b>Kedvezőtlen rizikó</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• t(6;9)(p23;q34.1)/DEK::NUP214</li> <li>• t(v;11q23.3)/KMT2A-átrendeződéssel</li> <li>• t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1</li> <li>• t(8;16)(p11;p13)/KAT6A::CREBBP</li> <li>• inv(3)(q21.3q26.2) vagy t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, ECOM(EV11)</li> <li>• t(3q26.2;v)/MECOM(EV11)-átrendeződéssel</li> <li>• -5 vagy del(5q); -7; -17/abn(17p)</li> <li>• Komplex kariotípus, monosomiás keriotípus</li> <li>• ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, vagy ZRSR2 mutáció</li> <li>• TP53 mutáció</li> </ul>

## Kezelés

A kezelés megkezdésekor el kell dönteni, hogy a beteg kora és társbetegségei alapján alkalmas-e intenzív kemoterápiára, vagy csak kevésbé intenzív kezelést visel el, vagy esetleg még azt sem, csupán támogató terápia (transzfúziók, tüneti terápia) jön szóba. Az is elképzelhető, hogy a beteg kezdeti rossz általános állapota csupán nem intenzív kezelést tesz lehetővé, amit a későbbiekben, az állapot javulásával intenzifikálni lehet.

1. **intenzív kemoterápia +/- HSCT:** fiatal (<70 év), fitt betegnél gyógyító céllal. Az ELN 2022 rizikóbesorolás alapján kedvező rizikó esetén csak intenzív kemoterápia elégséges lehet a gyógyuláshoz, míg intermedier ill. kedvezőtlen rizikó esetén allogén hemopoetikus őssejttranszplantáció (HSCT) is szükséges.
2. **nem intenzív kemoterápia:** 75 év felett, vagy súlyos társbetegségek esetén
3. **támogató kezelés** (best supportive care): elesett állapotú betegnél
4. **fenntartó kezelés**
5. **refrakter/relabáló betegek kezelése**

1. A mai kezelésekkal a betegek 30–40%-át tudjuk meggyógyítani. A gyógyulásra csak a fitt, fiatal, intenzív kezelést / HSCT-t kapó betegeknél lehet számítani, de a mostani nem intenzív kezeléssel is az idős, vagy társbetegségekkel rendelkező betegeknél már 1–3 év túlélést lehet elérni. A kezelés elkezdése előtt fontos a beteg ált. állapotának stabilizálása, javítása: az infekciók kezelése, hydrálás, allopurinol, sze. választott, szűrt (transzplantáció várományos betegnél irradiált) vér, thrombocyta koncentrátum adása, nagy tumortömeg (magas fvs-szám) esetén hydroxyurea adása (esetleg leukaferesis), amivel a tumorlízis szindróma kialakulását lehet megelőzni. Ez alatt az 1-2 hét alatt rendszerint a rizikóbesoroláshoz és az esetleges célzott terápiához szükséges vizsgálati eredmények is megjönnek: flow cytometria, cytogenetika, FLT3, NPM1. Amennyiben fiatal, gyermekvállalás előtt álló betegről van szó spermium ill. petesejt prezervációra kell törekedni. Sajnos ezek megszervezése időigényes, amire sokszor nincs lehetőség. Az intenzív kemoterápia toxicitása nagy, a betegek 5–20%-ka kerül be szövődmények miatt az intenzív osztályba és a mortalitás is akár 20% lehet, f aminek a valószínűsége a kórral nő. A kezelés a **remisszió indukciós** kezeléssel indul, ami a mindennapi gyakorlatban a „3+7”-t jelenti: 1–3 napokon adott antraciklin származék, legtöbbször **daunorubicin/idarubicin** kombinálva az 1–7 napokon adott folyamatos **ara-C** adásával.

Kedvező cytogenetika esetén (t(8;21), i16, NPM1 mutáció) ezt a kezelést **anti-CD33 antitest (gemtuzumab-ozogamycin)** lehet kiegészíteni (GO + „3+7”). FLT-3 mutáció esetén **FLT-3 gátlóval** kombináljuk a 3+7 terápiát, mint a **mydostaurin**, újabb lehetőség a **quizartinib, gilteritinib**. Más remisszió indukciós kezelések is léteznek: cladribin + idarubicin + ara-C (CLIA), nagy dózisú Ara-C (HDAC) önmagában, vagy egyéb szerrel (HAM, FLAG-Ida). Újabban, főleg a nagy rizikójú betegeknél a fenti kezeléseket az orálisan adható **BCL-2 gátló venetoxlax-szal** is kombináljuk. A kombinált kemoterápiával csontvelői aplázia alakul ki és optimális esetben a leukémiás sejtek visszaszorulnak és a normális vérvérvétel tér vissza. A remisszió indukcióval az esetek 70–90% körül komplett remisszió (CR) alakul ki, a csontvelő felszabadul a tumoros elnyomás alól és újraindul a működése, amivel a vérvétel is normalizálódik. Ehhez általában 3–4 hét szükséges. Addig a beteg optimális esetben egyágyas, HEPA filteres, izolált szobában van, profilaktikus antibiotikum (fluorokinolon) sulfamethoxazole-trimethoprim, antivirális (acyclovir), antimycotikus (posaconazol), granulocita kolónia stimuláló (G-SCF) (filgastrim) adása mellett. Ennek ellenére a kezelés előtt és alatt is nagyon gyakoriak az infekciós szövődmények, a neutropénia, és az immunszuprimált állapot miatt. Ezért ezek erélyes és azonnali és lehetőleg célzott (pl. hemokultúra, szerológiai alapján) kezelése szükséges szélesspektrumú antibiotikumokkal (carbapenemek, 4. generációs cefalosporinok, aminoglikozid kombinációk), antimycoticumokkal (posaconazol, voriconazol, amphotericin-B) és antivirális szerekkel (acikclovir, ganciklovir). Ha remissziós indukciós kezeléssel elértük a CR-t, akkor a **konzolidációs kezelés** következik. Ez nagy ill. közepes rizikójú, fiatal (<65 év) és fitt betegnél, alkalmas donor esetén az allogén hemopoetikus őssejt transzplantációt jelenti (HSCT). Mivel ennek megszervezése mind a beteg, mind a donor és mind a technikai háttér tekintetében időigényes a mindennapi gyakorlatban a HSCT előtt még egy vagy több konzolidációs kemoterápia következik. A kis rizikójú AML esetén, vagy ha a beteg nem alkalmas transzplantációra csak kemoterápiákkal történik a konzolidáció, melynek a célja a csontvelői reziduális blastok számának folyamatos csökkentése olyan szintig (MRD negatív komplett remisszió [CR]), amivel már a beteg saját immunrendszere is meg tud birkózni és nem tér vissza a betegség. Ehhez több ciklus kemoterápiát kell adni. A **konzolidációs kezelés nagy, vagy közepes dózisú (1 g/m<sup>2</sup>, vagy 3 g/m<sup>2</sup>) ara-C adását jelenti** több napon keresztül. Ahogy az indukciós kezelésnél, itt vannak alternatívák (FLAG, HAM, FLAG-Ida) illetve speciális megfontolások: APL esetén ATO + ATRA, FLT3 mutációnál FLT3 gátló, kis rizikójú betegnél GO alkalmazása. Ha a cytogenetika/FISH t(15;17)-t mutat, az akut promyelocytás leukémiát igazol

(APL, vagy AML M3), és akkor az indukció a **arzén-trioxid (ATO)** ill. **all-trans-retinoid acide (ATRA)** adását jelenti. Ezen betegek >90%-a CR-t ér el és a gyógyult betegek aránya is ilyen magas. Korábban ez az altípus különösen nagy halálozással járt, mivel az esetek nagy részében disszeminált intravaszkuláris koaguláció (DIC) alakul ki, a nagyszámú promyelocytában meglévő alvadásaktív anyag miatt. ATRA (és ATO) alkalmazásával ezek az éretlen sejtek kiérnek, és pár nap alatt javul a véralvadás, elmúlik a DIC. Már az APL gyanúja esetén is javasolt az ATRA adása. Ennél a kezelésnél a leggyakoribb a **differenciációs szindróma**, mint mellékhatás. Ha az indukciós kezelés elkezdését követő 3-4. héten végzett kontroll csontvelő vizsgálat CR-t igazol (<5% myeloblast, jó vérkép), akkor következik **konzolidációs** kezelés (4 ciklus, 2 havonta, heti 5 napig adott **ATO + ATRA**). A legjobb, ha **MRD negatív CR** alakul ki, azaz mérhető reziduális betegség nincs: sok színű áramlási cytometriával <0,1% reziduális myeloblast mutatható csak ki, vagy ha van egyéb marker pl. NPM1, PML/RARA, RUNX1, KMT2A stb., akkor azok szintje a kimutathatóság alatti szintre csökken PCR, vagy NGS módszerrel.

2. A **nem intenzív terápiával** a túlélés meghosszabbítható, de gyógyulás általában nem várható. (Amennyiben a beteg jelenlegi ált. állapota nem teszi lehetővé az intenzív kezelést, de későbbiekben ez javul, akkor a kezelés intenzifikálásával +/- HSCT gyógyulás elképzelhető.) A gold-standard kezelés a **Ven-Aza**: venetoclax napi 400 mg (feltitrálás után) 1-28 napig és Azacitidin 75 mg/m<sup>2</sup> sc. inj. 1-7 napokon. Ezek a ciklusok ismétlődnek, amíg a betegnek előnye származik belőle. A betegek 2/3-a reagál a kezelésre és átlagosan 1.5 év túlélés várható. Akiknél MRD negatív CR alakul ki a túlélés hosszabb (pl. IDH, NPM1 mutációnál. N/KRAS, FLT3 és különösen TP53 mutáció esetén a kezelésre válaszolók aránya kisebb. A lázas neutropenia, infekciók a leggyakoribb mellékhatás. Célzott terápia lehet az IDH1, vagy FLT3 mutált betegnél az ivosidenib + azacitidin, ill. Ven-Aza + midostaurin kezelés. Nem intenzív kezelés még, ha az intenzív kezelésnél használatos gyógyszereket csökkentett adagban/ ideig adjuk. Így pl. a „3+7” helyett „1+5”. Hydroxyurea per os adható és egy kicsit „fogja” a leukémiát.

3. **Támogató kezelés** azon betegek számára az egyedüli lehetőség, akiknél a nagyon idős kor, a súlyos társult betegségek, az elesett ált. állapot semmilyen megterhelő terápiát nem tesz lehetővé. Itt a vér és thrombocytá transzfúziók (+/- hydroxyurea), infekciók kezelése és a folyadékpótlás, fájdalomcsillapítás, pszichés támogatás jön csak szóba.

4. A **fenntartó** kezelés AML-ben újdonság. Főleg **célzott terápiát** jelenti a konszolidációk után: **FLT3 gátló adását** még 1-2 évig, főleg HSCT után (sorafenib, gilteritinib, midostaurin). De ha nincs is célzott terápia, a hónapokig adott **hypometiláló szerek** (szazacitidin, decitabin), lehetőleg orálisan adva, esetleg **venetoclax-szal** kombinálva (VenAza) javíthatja a túlélést.

5. Az intenzív kezelés mellett is a betegek fele, harmada visszaesik, a betegsége kiújul (relabál), vagy már a kezdeti kemoterápiára sem reagál (refrakter). Az ilyen **R/R AML** sikeres kezelése általában nem megoldott. Kezelésében kombinált kemoterápia jön szóba, amik általában első vonalban adva túl toxikusnak tartunk: **FLAG-Ida, HAM, FLAMSA, venetoclaxsal** kombinálva. Ha sikerül CR-t elérni, akkor **HSCT szükséges**. Relabáló FLT3-ITD mutáció esetén **másodvonalszintű FLT3 gátló** (gilteritinib) jön szóba. Itt különösen javasolt **klínikai tanulmány** keretében új lehetőségek kipróbálása. (**menin inhibitorok NMP1, KMT2A mutációban, TP53 mutáció esetén magrolimab, eprenetapopt**) A nagy rizikójú, szekunder AML, vagy idősebb AML-es betegnél nagyobb arányban várható, hogy a betegsége kezelésre refrakter vagy relabálni fog. Minél agresszívabb a leukémia, annál hamarabb jön vissza a betegség: egy, vagy több év után már ritkábban újul ki az AML. Újabb lehetőség relabáló betegnél kis tumortömegnél MRD+ CR, vagy optimális esetben MRD negatív CR-ben a **CAR-T terápia**.

## Irodalom

1. Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Shimony S, Stahl M, Stone RM. *Am J Hematol.* 2023 Mar;98(3):502–526.
2. Classification of myeloid neoplasms/acute leukemia: Global perspectives and the international consensus classification approach. Daniel A Arber, Robert P Hasserjian, Attilio Orazi, Vikram Mathews, Andrew W Roberts, Charles A Schiffer, Anne Stidsholt Roug, Mario Cazzola, Hartmut Döhner, Ayalew Tefferi. *Am J Hematol.* 2022 May;97(5):514–518.
3. The International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. DA Arber, A Orazi, RP Hasserjian, et al. *Blood.*, 140 (11) (2022), pp. 1200–1228.
4. Long-term follow-up of VIALE-A: Venetoclax and azacitidine in chemotherapy-ineligible untreated acute myeloid leukemia. Pratz KW, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Döhner H, Récher C, Fiedler W, Yamamoto K, Wang J, Yoon SS, Wolach O, Yeh SP, Leber B, Esteve J, Mayer J, Porkka K, Illés Á, Lemoli RM, Turgut M, Ku G, Miller C, Zhou Y, Zhang M, Chyla B, Potluri J, DiNardo CD. *Am J Hematol.* 2024 Apr;99(4):615–624.

5. Midostaurin plus daunorubicin or idarubicin for young and older adults with FLT3-mutated AML: a phase 3b trial. Jorge Sierra, Pau Montesinos, Xavier Thomas, Laimonas Griskevicius, Thomas Cluzeau, Denis Caillot, Ollivier Legrand, Clara Minotti, Mario Luppi, Firas Farkas, Bourras-Rezki Bengoudifa, Geralyn Gilotti, Sejla Hodzic, Alessandro Rambaldi, Adriano Venditti *Blood Adv.* 2023 Aug 17;7(21):6441–6450.
6. How I Treat TP53-Mutated Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. Michael Loschi, Pierre Fenaux, Thomas Cluzeau. *Cancers (Basel)*. 2022 Sep 18;14(18):4519.

# 18. Akut lymphoblastos leukémia

REMÉNYI GYULA

A lymphoid irányban elkötelezett progenitor sejtek klonális, malignus megbetegedése az akut lymphoblastos leukémia. Klonális, azaz egy elfajult sejt burjánzásából alakul ki a tumor, ami képzés helyét, a csontvelőt és a lymphoid szerveket (nyirokcsomók, lép) infiltrálja és a véráram révén mindenhova eljut, és akár a meninxeket, herét is érintheti. A felnőttkori heveny leukémiák 20–30%-a. Mivel a tumorsejtek a vérben keringenek, ezért fehérvérúségről, leukémiáról beszélünk, de a betegség ezen keringő sejtek nélkül is megjelenhet (csak nyirokcsomó, csontvelő, meninx, máj, lép, esetleg egyéb szervek involválásával). Ilyenkor lymphoblastos lymphomáról beszélünk. Mivel B és T lymphocyták vannak, ezért különböző éretlenségű B-sejtes ill. T-sejtes ALL létezik (ritkább a kevert fenotípusú akut leukémia /MPAL/, ahol a lymphoid mellett myeloid markerek is vannak a tumorsejtek felszínén) és a B-sejtes sokkal gyakoribb, mint a T-sejtes (85% vs 15%). Incidenciája kb 1/100000/fő/év felnőttkorban, míg gyermekeknél ez a leggyakoribb hematológiai daganat, a legtöbb beteg 10 év alatti gyermek, főúknál gyakoribb. Kialakulásában öröklött tényezők és környezeti faktorok (sugárzás, vegyszerek, megelőző MDS, kemoterápia) szerepelnek. Míg a gyerekkori esetek jól gyógyíthatók >70% meggyógyul, addig felnőtt korban ez az arány 30–40%. Ezt az magyarázza, a kézenfekvő életkor és társbetegségekén túl, hogy különböző driver mutációk, mutációs profilok vannak a különböző korcsoportokban. Például a Ph1 kromoszóma előfordulása az életkor előrehaladtával nő, felnőtt ALL-ben eléri a 30%-t is, míg csecsemőkorban a KMT2A génmutáció gyakoribb, rosszabb prognózisokkal.

## Tünetek

A tüneteket részben a csontvelő és lymphoid és egyéb szerveket érintő lymphoblastos infiltráció magyarázza:

- csontvelőelégtelenség (neutropenia – infekciók, anaemia – gyengeség, szerv működési zavarok, thrombocytopenia – vérzékenység, petechiák, purpurák)

- hepato-splenomegalia, nyirokcsomóduzzanat, mediastinalis bulky
- fájdalommentes hereduozzanat (főleg relapsus esetén)
- meningeális érintettség: fejfájás, zavartság, hányás
- általános tünetek: láz, étvágytalanság, fogyás, éjszakai izzadás, csont-, izomfájdalom

## Vizsgálatok

- perifériás kvalitatív vérkép: >20% lymphoblast kimutatása
- csontvelő aspiráció/csontvelő biopsia: >20% lymphoblast kimutatása
- csontvelő áramlási citometria: lymphoblastokra jellegzetes CD markerek kimutatása (CD10, B-sejtes pl.: CD19, CD20, CD22, CD79a, T-sejtes: CD1a, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8)
- csontvelő cytogenetika, FISH: visszatérő genetikai eltérések: pl.: Ph1 kromoszóma, 11q23, hyperdiploidia
- next generation sequencing (NGS) lymphoid panel (Ph-like ALL)
- képalkotó vizsgálatok: mellkas rtg/CT (mediastinalis bulky T-ALL-ben), hasi UH, CT
- liquorvizsgálat (meningeális leukémia igazolása)

## Differenciál Diagnózis

- Burkitt lymphoma, egyéb leukémiák, lymphomák
- Aplasticus anaemia
- Infekciók

## Kezelés

A kezelés elkezdése előtt fontos a beteg ált. állapotának stabilizálása, javítása: az infekciók kezelése, hidrálás, allopurinol, sze. választott, szűrt (transzplantáció várományos betegnél irradiált) vér, thrombocyta koncentrátum adása, nagy tumortömeg (magas fvs-szám) esetén hydroxyurea adása (esetleg leukaferesis), amivel a tumorlízis szindróma kialakulását lehet megelőzni. Ez alatt az 1-2 hét alatt rendszerint a rizikóbesoroláshoz és az esetleges célzott terápiához szükséges vizsgálati eredmények is megjönnek: flow cytometria, cytogenetika. Amennyiben fiatal gyermekvállalás előtt álló betegről van szó spermium ill. petesejt prezervációra kell

törekedni. Sajnos ezek megszervezése időigényes, amire sokszor nincs lehetőség. A kezelése kemoterápia +/- HSCT.

Számos terápiás protokoll létezik, mindegyikben a „lymphoid” szerek kombinációja szerepel, mint a **steroid (prednisolon, metilprednisolon, dexametazon), vincristin, L-asparagináz, ill. egyéb szerek: antraciklinek (daunorubicin, adiamycin, idarubicin, mitoxantron), methotrexát. Ilyen protokollok: Hoelzer, BFM, GRAALL, GM-ALL, CALGB 8811, hyper-CVAD stb). Ph1 poz. betegnél bcr/abl tyrosin kináz gátló kezelés is szükséges: imatinib, dasatinib, ponatinib. Clofarabin, T-ALL-ben nelabarin kezelés másodvonaltól jön szóba. Mivel a betegek egy része CD20 pozitív, ezért rituximab immunoterápia javítja az eredményeket. Konzolidáló kezelésnél vagy relapsus esetén egyéb antitestes kezelés anti-CD22 **inotuzumab ozogamycin**, CD3-CD19 bi-engager **blinotumomab**, legújabbán CAR-T sejtés kezelés jöhet szóba, a HSCT mellett.**

Az ALL kezelésének részei:

- rizikóbecslés: életkor (1–10 év jobb prognózis), fvs-szám (>30 G/L B-ALL, >100 G/L T-ALL rossz prognózis), Ph1 kromoszóma: rossz, a KIR érintettség rossz, T-ALL: rossz
- prefázis: a tumortömeg óvatos csökkentése többnyire steroiddal±vincristinnel
- indukció: a csontvelő felszabadítása a leukémiás teher alól, OPAL alapszerek (Oncovin + Prednisolon + Anthraciclin + L-asparagináz)
- korai konszolidáció: újabb kemoterápia más szerekkel pl. MTX, purinethol, valamint KIR profilaxis (intrathecalis MTX, AraC, dexametazon adása)
- konszolidáció: kemoterápia vagy nagyrizikójú betegnél HSCT
- fenntartó: a Dg-tól 2 évig folyamatos általában orális kezelés purinethol, steroid, bcr/abl gátlók
- követés

# 19. Krónikus lymphoid leukaemia

SZÁSZ RÓBERT

## Epidemiológia

A krónikus lymphoid leukémia (CLL) a felnőtt lakosság leggyakoribb leukémiája, különösen a nyugati országokban. A betegség előfordulása az életkorral növekszik; az átlagéletkor diagnóziskor 70 év körül van. Férfiaknál nagyobb gyakorisággal fordul elő, mint nőknél (kb. 2:1 arányban). Az előfordulás Észak-Amerikában és Európában gyakoribb, míg Ázsiában viszonylag ritka. Örökletes tényezők szerepe is ismert, mivel a családban előforduló CLL esetén a betegség kialakulásának kockázata emelkedett.

## Patofiziológia

A CLL a B-lymphocyták klonális malignus betegsége, amelyet a csontvelőben és a nyirokszövetekben lévő éretlen, abnormális B-sejtek felszaporodása jellemez. A CLL kialakulása többlépcsős folyamat, melyben a B-sejt receptor (BCR) krónikus stimulációja és autonóm aktivitása, epigenetikai eltérések, illetve genetikai változások a főbb lépcsőfokok. A genetikai eltérések között gyakran megfigyelhetők a deléciók (pl. 13q-, 11q-, 17p-), illetve mutációk pl. a TP53 génben, amelyek a betegség prognózisában fontos szerepet játszanak. A CLL-ben számos mutáció figyelhető meg, de ezek előfordulási gyakorisága egyenként kicsi, így nem jelenthető ki, hogy egyértelműen ezek a mutációk okozzák a betegséget, leginkább a progresszivitással állnak összefüggésben. A CLL-es sejtek funkcióképtelenek, és hajlamosak az apoptózis elkerülésére. A csontvelői infiltráció eredményeképpen a normális hematopoézis károsodik, ami vérszegénységet, thrombocytopeniát és immunhiányt eredményezhet.

## Klinikai megjelenés

A CLL legtöbbször lassú lefolyású, és a kezdeti stádiumban tünetmentes lehet. A betegségre többnyire rutinvizsgálat során észlelt emelkedett fehérvérsejtszám hívja fel a figyelmet. A tünetek előrehaladottabb stádiumban jelentkeznek, ezek közé tartoznak a fáradékonyság, éjszakai izzadás, szubfebrilitás, fogyás és a nyirokcsomók, máj vagy lép megnagyobbodása.

## Diagnózis

A diagnózis felállítása elsősorban a perifériás vérkép és a vérkenet vizsgálatán alapul, ahol kicsi és érett megjelenésű, de malignus lymphocyták jelenléte mutatható ki. A flow-citometria során a sejtek **CD5**, **CD19**, **CD20**, **CD23** és felszíni klonális **immunglobulin könnyűlánc** pozitivitása segít elkülöníteni a CLL-t más lymphoid neopláziáktól. További vizsgálatok közé tartozik a molekuláris diagnosztika (pl. FISH, génszekvenálás), amelyek segítségével meghatározhatóak a prognosztikai jelentőségű genetikai eltérések.

## Stádium beosztás

A CLL stádiumbeosztása elsősorban a betegség kiterjedtségétől és a vérkép eltéréseitől függ. Két fő rendszert alkalmaznak, melyekből hazánkban inkább a Rai beosztás terjedt el:

**Rai stádium beosztás** (az USA-ban használatos):

- 0: Lymphocytosis
- I: Megnagyobbodott nyirokcsomók
- II: Hepato-splenomegalia vagy splenomegalia
- III: Anaemia, <100 g/l hemoglobinszám
- IV: Thrombocytopenia, <100 G/l thrombocytaszám

**Binet stádiumbeosztás** (Európában elterjedt):

- A: Legfeljebb 3 érintett nyirokcsomó régió, normális hemoglobinszám és thrombocytaszám

- B: 3-nál több érintett nyirokcsomó régió, normális hemoglobin és thrombocytaszám
- C: Alacsony hemoglobin vagy thrombocytaszám, bármennyi érintett nyirokcsomó

## Prognosztikai faktorok

A CLL prognózisát több tényező befolyásolja, beleértve a genetikai eltéréseket, a beteg életkorát, a klinikai stádiumot és a betegség proliferációjának ütemét.

Az IGHV mutációs státusza a legfontosabb prognosztikai marker: a mutált IGHV-val jellemezhető CLL kedvezőbb prognózissal jár, míg a nem mutált IGHV proliferatív betegségformát jelez.

A FISH vizsgálattal kimutatott 17p deléció és a génszekvenálással detektált TP53 mutáció szintén rossz prognózist jeleznek, ezek a betegek kemoterápia rezisztensek.

A FISH vizsgálattal klasszikusan vizsgált eltérések még a 13q deléció, mely kedvező prognosztikai marker, illetve a 11q deléció, mely kedvezőtlen. A 12-es kromoszóma triszómiája általában splenomegáliával jár.

Egyes szekvenálással kimutatott eltérések a Richter transzformáció valószínűségét növelik (NOTCH1, SF3B1, BIRC3)

Biomarkerek közül a béta-2-mikroglobulin szintje, illetve CD38 pozitivitás is prognosztikai értékkel bírnak.

## Gyakori szövődmények

A CLL-re jellemző immunhiányos állapot egyik paramétere könnyen mérhető, a betegek Ig szintje gyakran csökkent. Ennek következtében fokozott hajlam alakul ki fertőzésekre (pl. herpesz vírusok, oportunistá fertőzések, gombás infekciók). Az immunológiai surveillance elvesztése másodlagos daganatok megjelenésére predisztinálja a betegeket.

A vérképzést érintő autoimmun komplikációk (pl. autoimmun hemolitikus anaemia, immunthrombocytopenia) is gyakoriak.

Emellett a betegség átalakulhat agresszívabb lymphomává, amit Richter-transzformációnak nevezünk. Ez a szövődmény ritka, de súlyos, gyors lefolyású, nehezen kezelhető klinikai kórképet eredményez.

## A CLL kezelési indikációi

A krónikus lymphoid leukémia (CLL) kezelésének megkezdését a beteg állapotától és a betegség progressiójától függően határozzuk meg. Az aszimptomatikus, korai stádiumú betegek esetében gyakran alkalmazzák a „watch-and-wait” stratégiát, azaz a rendszeres megfigyelést kezelés nélkül. A „watch-and-wait” stratégia lehetőséget ad a betegek számára, hogy a kezelés mellékhatásai nélkül éljék életüket, amíg a betegség progressiója nem indokolja a beavatkozást. A betegek egy harmadánál soha nem észlelünk kezelést igénylő progressziót.

A kezelés megkezdésének indikációi a következők:

1. Gyors progresszió jelei: A perifériás vérben a lymphocytaszám gyors növekedése (általában >50% emelkedés 2 hónap alatt, vagy több mint 50%-os emelkedés 6 hónap alatt).
2. Szervkompresszió vagy jelentős organomegália: Jelentős méretű nyirokcsomók (>10 cm), hepatomegalia vagy splenomegalia (>6 cm a bordaív alatt), illetve ezek okozta szervkompressziós tünetek (pl. hasi fájdalom, uréter obstructio).
3. Csontvelő-elégtelenség következtében kialakult cytopeniák: Súlyos anaemia (Hb <10 g/dl) vagy thrombocytopenia (thrombocytaszám <100 G/l) esetén kezelés szükséges, ha a csontvelői érintettség miatt alakulnak ki, nem pedig autoimmun mechanizmus következményeként.
4. Autoimmun szövődmények: Autoimmun hemolitikus anaemia (AIHA) vagy immun trombocytopenia (ITP) megjelenése, amely nem reagál a standard immunszuppresszív terápiára.
5. Tünetekkel járó betegség: Amennyiben a beteg B-tüneteket tapasztal, mint például tartós láz (ismeretlen eredetű), éjszakai izzadás vagy jelentős testsúlycsökkenés (>10% az utóbbi 6 hónapban).
6. Életminőséget rontó tünetek: Fáradékonyosság, gyengeség, illetve egyéb olyan tünetek, amelyek jelentősen rontják a beteg életminőségét, és amelyek a CLL progressiójával hozhatók összefüggésbe.
7. Richter-szindróma (transzformáció): A CLL agresszív lymphomába alakulása, azaz Richter-transzformáció megjelenése esetén azonnali, intenzívebb kezelés szükséges. Ennek tünetei lehetnek a gyorsan növekvő nyirokcsomók, erőteljes szisztémás tünetek megjelenése.

## Kezelésben alkalmazott gyógyszerek

A CLL kezelésében elsővonalon olyan célzott terápiák állnak rendelkezésre, mint a Bruton-tirozin kináz (BTK) inhibitorok (pl. ibrutinib, acalabrutinib) és a Bcl-2 inhibitor venetoclax. Továbbá a CD20 ellenes monoklonális antitestek (pl. rituximab, obinutuzumab) is széles körben használatosak. A korábban alkalmazott alkilálószeres (pl. klorambucil) és purin-analógok (pl. fludarabin) szerepe a célzott terápiák megjelenésével csaknem megszűnt.

A Bcl-2 inhibitor venetoclax a CLL sejtek gátolt apoptózisát aktiválja újra. A kezelés elkezdésekor a tumor lízis szindróma elkerülésére kell törekedni. A venetoclax kezeléssel a betegek jelentős részénél a kimutathatóság szintje alá lehet szorítani a leukémiát, mely lehetővé teszi a gyógyszer fix idejű alkalmazását.

A Bruton tirozin kináz a B-sejt receptor jelátviteli útjának egyik központi fehérjeje. A BTK inhibitorok így erőteljesen fékezik a sejtek proliferációját, migrációját, adhézióját, ugyanakkor elősegítik a sejtek apoptózisát. Klasszikusan folyamatos terápiaként alkalmazzuk a betegség progressziójáig, ami általában rezisztencia mutációk kialakulása miatt következik be. A BTK inhibitorok mellékhatásai közül kiemelhető a vérékenység, pitvarfibrilláció, hipertónia és hirtelen szívhalál.

## Protokollok

A kezelési protokoll kiválasztásában meghatározó a beteg kockázati profilja, életkora és komorbiditása. Az elsővonalbeli terápiák közé tartozik az ibrutinib, acalabrutinib, valamint a venetoclax obinutuzumabbal kombinálva.

Fiatalabb, kedvező prognózisú mutált IGHV-jú betegeknél kombinált immunkemoterápiát is lehetett régebben alkalmazni (pl. fludarabin, ciklofoszamid, rituximab – FCR). Annak ellenére, hogy FCR kezeléssel a válogatott betegek jelentős részénél valószínűleg gyógyulást lehetett elérni, a mellékhatások és a célzott terápiák hatékonysága miatt teljesen háttérbe szorult, ma már csak kivételesen jön szóba.

Relapszus esetén a fix idejű rituximabbal kombinált venetoclax és a folyamatos terápiát igénylő BTK-inhibitorok váltakozó alkalmazása jelenthet megoldást. A jövő kezelési tendenciái közé tartozik a BTK inhibitorok és Bcl-2 inhibitorok kombinálása a hatékonyság növelése és a véges időtartamú kezelés érdekében.

Klinikai vizsgálatok során újabb terápiák is elérhetők, mint például a CAR-T sejtherápia.

A jelenlegi itthoni ajánlás a betegség első vonalbeli kezelésében mindenképp a fix idejű, egy éves kezelést preferálja célcsoporttól függetlenül, mely a venetoclax és obinutuzumab kombinációját jelenti. A közeljövőben ez kiegészülhet a szintén egy éves időtartamú ibrutinib és venetoclax kombinációval. A kettő közti választást a teljesen orális terápia preferenciája, illetve a mellékhatásprofil segítheti.

A relabáló betegek választható terápiái közötti döntést több tényező befolyásolja. Ezek közül a legfontosabb a TP53 aberráció jelenléte. Ilyen esetekben a legtöbb ajánlás a folyamatos BTKi kezelést preferálja. Amennyiben a nem TP53 pozitív beteg relapszusa 3 éven túl jelentkezik, továbbra is fix idejű kezelés javasolt rituximab és venetoclax kombinációjával. Az ajánlások azonban nem kizárólagosak.

# 20. Hodgkin lymphoma

ILLÉS ÁRPÁD

## Általános jellemzők, histopathológiai jellegzetességek

A Hodgkin-lymphoma (HL) a lymphoid rendszer malignus, centrum germinativum eredetű B-sejtjeinek a daganatos proliferációja. A betegség a nyirokrendszer mentén terjed, gyakran nyirokcsomó régióról régióra. Extranodális érintettség ritkán jellemző rá. Leggyakrabban a fiatal felnőttek betegsége. A betegek mintegy 90%-a ma már meggyógyítható.

A betegséget először 1832-ben Sir Thomas Hodgkin írta le. Később leírásra kerültek a daganatosnak tartott, többmagvú Reed-Sternberg sejtek – HRS (bagolyszem sejtek) és a Hodgkin-sejtek (óriás mononukleáris Reed-Sternberg sejtek). A daganatos sejtek aránya kicsi, 1-3%. Vegyes, változatos összetételű inflammatorikus jellegű sejtes környezetben (fészekben) foglalnak helyet. A fészekben hízósejtek, CD4+ Th sejtek, granulocyták, CD4+ Treg sejtek, CD8+ Tc sejtek, fibroblastok és eosinophilok vannak. Ezek a sejtek ligandokkal, receptorokkal lépnek kölcsönhatásba a daganatos sejtekkel, kemokineket, citokineket termelnek, így autokrin és parakrin módon hatnak egymásra és a daganatos sejtekre megakadályozva azok pusztulását, sőt stimulálva annak túlélését.

## Epidemiológia

A Hodgkin-lymphoma incidenciája 2-3/100 000 lakos/év. Magyarországon kb. 200 új eset van évente, férfiaknál gyakoribb az előfordulása.

A betegség pontos etiológiája nem tisztázott, felmerülnek a háttérben genetikai, immunológiai és környezeti exogén faktorok is. Nem öröklődik, de családi halmozódást mutathat.

Típusos kromoszóma eltérés HL esetén nincs, de az esetek 80–90%-ban jelen van a HRS sejtekben a 9p24 amplifikáció, mely a PD-L1 és PD-L2 nagymértékű megjelenését okozza a HRS sejteken. Ez egy koinhibitoros molekula, mely képes

a gátolni a környezetében lévő citotoxicus T-sejtek funkcióját, hozzájárulva ezzel a HRS sejtek túléléséhez.

Predisponáló tényezők lehetnek a különböző vírusfertőzések. Az esetek 80%-ban klonális-EBV termék kimutatható a Hodgkin-Reed-Sternberg sejtekben.

#### Osztályozás WHO (2022) (saját táblázat)

NLPHL CD 20+		Nodularis, lymphocytá predománás HL (3–5%)
CHL (Klasszikus) Környezeti háttér és a CD30+ kollagénrostok milyensége alapján 4 alcsoport (+5. Nem osztályozható)	NSHL	Nodularis sclerosis HL (40–80%)
	LRCHL	Lymphocytában gazdag klasszikus HL (3–5%)
	MCHL	Kevertsejtes HL (20–60%)
	LDHL	Lymphocytaszegény HL (1–2%)

#### A két csoport klinikailag és immunfenotípusban is különbözik (saját táblázat)

	cHL	NLPHL
Kormegoszlás	Bimodális (20–30, 50–60)	Unimodális (középkorú)
Férfi arány	NS: 50%, MC 70%	70%
Lokalizáció	Mediastinum, has, lép	Perifériás nyirokcsomók
Stádium	Gyakran II vagy III–IV	Általában I
B-tünetek	40%	<20%
Lefolyás	Agresszív, gyógyítható	Indolens, késői relapszus
B-sejtes NHL rizikója	1%	2–6,5%

Két fő csoportot különböztetünk meg Hodgkin-lymphomában:

1. **Nodularis lymphocytá predománás (NLPHL)** forma, mely felszíni B sejt marker (CD20) pozitív, de CD30 és CD 15 negatív
2. **Klasszikus HL csoport (LP, NS, MC, LD)**, melyek B sejt marker negatívak, de CD30 és CD15 pozitívak

A két csoportbeli immunfenotípus különbség kiemelkedő fontosságú, hiszen **ez lehet a célzott terápia alapja.**

## Klinikai tünetek

A betegek nagy része panaszmentes, az első tünet melyet észrevesznek magukon a fájdalommentes nyirokcsomó megnagyobbodás. A nyirokcsomók 60%-ban a nyakon, 20%-ban axillarisán, 10%-ban mediastinalisan, inguinalisan vagy a hasüregi régióban jelennek meg. A lymphadenomegalia lokálisan kompressziós tüneteket okozhat az érintett régiókban. Jelentkezhet hepatomegalia, splenomegalia. Általános tünetek közül nagyon gyakori az unduláló láz (Pel-Ebstein) fogyás és az éjszakai izzadás, ezt a triászt B tüneteknek vagy aktivációs tüneteknek nevezzük. Előfordul még bőrvizketés, gyengeség, fáradtság, gyakori infekciók a betegek körében. Megemlítendő még a whisky tünet, ekkor alkohol fogyasztást követően jelentkezik a nyirokcsomó duzzanat és fájdalom.

## Diagnózis

A diagnózis alapja minden esetben immunhisztokémiai vizsgálattal alátámasztott szövettani lelet. Ez lehet perifériás vagy testüregi nyirokcsomó biopszia, intervenció core biopszia, endoscopos biopszia stb. A vékonytű aspirációs citológia NEM elégséges a diagnózis felállításához.

Ha a birtokunkban van a szövettani lelet, mely HL-t igazolt további kiegészítő vizsgálatokra van szükség a staging és prognózis meghatározásához. Elengedhetetlen az egész test 18 FDG-PET/CT vizsgálat elvégzése, hogy átfogó képet kapjunk a betegség kiterjedéséről (staging), illetve a kezeléseket követően is ezzel a módszerrel fogjuk követni magát a betegséget is (interim, restaging). Szükség van továbbá az alaplabor vizsgálatokra, illetve vírusserológiai vizsgálatokra is.

## Stádiumok és prognózis

A stádiumokat az **Ann-Arbor beosztás Cotswoldsi módosítása** alapján határozzuk meg.

A korai (I–II.) és az előrehaladott (III–IV.) stádiumokban különböző prognosztikai tényezők alkalmazása javasolt. Korai stádiumban ilyen tényező az életkor  $\geq 50$  év, az érintett régiók száma  $> 3$ , a 'bulky' tumor jelenléte és a vörösvérsejt-süllyedés (amennyiben nincs B-tünet, úgy  $> 50$  mm/h, B-tünet meglétekor  $> 30$  mm/h). Egy tényező jelenléte már kedvezőtlen prognózist jelent, ez alapján korai kedvező vagy

**Stádiumbeosztás (saját táblázat)**

	I	II	III		IV
	1 nyirokcsomó-régió vagy 1 nyirokszerv	≥ 2 nyirokcsomó-régió (érintett régiók számát indexben tüntetik fel) Rekesz azonos oldalán!!!	nyirokcsomó régiók Rekesz mindkét oldalán!!!		disszeminált betegség + nem közvetlen ráterjedésből eredő extranodalis érintettség
			Hasi régió alapján		
			III/1	III/2	
			portalis léphilus coeliacalis	paraaorticus mesenterialis iliacalis inguinalia	
A	tünetek nélkül láz (38 °C) éjszakai izzadás fogyás (testsúly >10%-a 6 hónap alatt) szomszédos nyirokcsomó-régióból eredő extranodalis érintettség gócos lépérintettség				
B					
E					
S					
X					bulky betegség (tumor ≥ 10 cm)

korai kedvezőtlen stádiumú csoport különíthető el. Előrehaladott stádiumban a Hasenclever–Diehl-score használata terjedt el, melynek elemei: életkor ≥45 év, férfinem, IV. stádium, hypoalbuminaemia (<40 g/l), anaemia (<105 g/l), leukocytosis (>15 G/l), lymphocytopenia (<0,6 G/l vagy 8%). Minden tényező 1 pontot jelent, összesítve a kedvező prognózis 0-3 pont, ekkor 90% az 5 éves túlélés. Kedvezőtlen prognózis a >3 pont, ekkor már csak 50% az 5 éves túlélés.

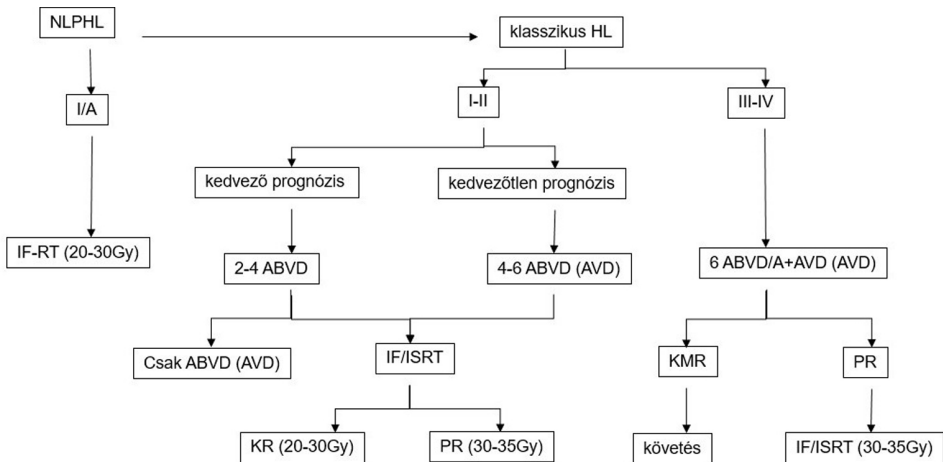
**Kezelés**

NLPHL I/A stádiumban a kezelés eltérő a standard kezeléstől. Ebben az esetben az érintett mezős besugárzást (IF-RT) önállóan alkalmazzuk 20–30 Gy dózisban. Az NLPHL többi stádiumának primer kezelése megegyezik a klasszikus Hodgkin kezelésével. Klasszikus Hodgkin-lymphomában a staging PET/CT-t követően az ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazine) kemoterápia. Célunk a teljes metabolikus remisszió elérése, így követnünk kell a kezelés során a terápiás választ. Két kemoterápiás ciklust követően ismételt PET/CT (interim) vizsgálatot végzünk, amennyiben a korai terápiás válasz megfelelő, csökken az érintett nyirokcsomók aktivitása (parciális remisszió, remisszió) a képalkotón, a megkezdett

terápia 4–6 ciklusig folytatandó. Ha az aktivitás nem változik, vagy kiterjedtebbé válik a betegség (refrakter, nem megfelelően reagáló) szükséges a terápia váltás és szükségessé válhat illetve amennyiben komplett metabolikus remisszióba kerül úgy konszolidáló autológ őssejttranszplantáció is szükséges. Hasonló módon a relabálás után is az. un. második remisszióban. Centrumunkban a leggyakoribb mentő kezelés a DHAP (cytarabin, dexamethason, platina), ennek második ciklusával megtörténik maga az őssejtgyűjtés is. Ezt követően ismételt PET/CT vizsgálat történik, amennyiben az eredmény negatív (KMR) megtörténik a AHSCT. Ha a mentő kezelés mellett sem sikerült remissziót elérni akkor javasolt az új innovatív terápiák, mint a Brentuximab-Vedotin + MMAE (Adcetris, anti-CD30) alapú terápia, ill. PD1 gátlók (pembrolizumab, nivolumab) alkalmazása.

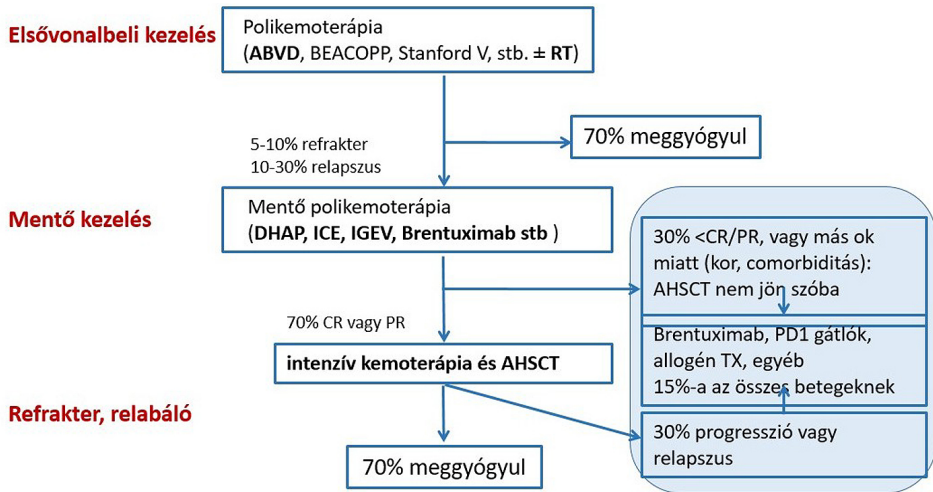
A tumorsejt felszínén PD1-ligand van, amely összekapcsolódik a T-sejtek PD-1 receptorával, valamint a T-sejtek összekapcsolódnak még az antigén prezentáló sejtek PD1 ligandjával is. Ez gátló hatást fejt ki, úgynevezett koinhibitoros kapcsolat jön létre köztük. Emiatt a dendritikus sejtek nem aktiválják a T-sejteket, azok nem szaporodnak, nem tudják elpusztítani a daganatos HRS sejteket. Maga a gyógyszer egy PD-1 gátló monoklonális antitest, tehát ezt a kapcsolatot gátolja, és a GÁTLÁS GÁTLÁSA aktivációt eredményez. Végül a dendritikus sejt fokozottan aktivál, prezentálja az antigént, a T-sejt szaporodik, elpusztítja a daganatos sejteket. A célzott innovatív terápiák (Brentuximab-Vedotin és PD1 gátlók) kombinálhatóak a hagyományos polikemoterápiákkal is.

Korábban a betegség gyógyításában kiemelkedően fontos volt a sugárterápia használata, azonban napjainkban a késői súlyos szövődmények miatt ennek alkalmazása visszaszorult a polikemoterápia mellett. A sugárterápia újabb lehetőségei közé tartozik a besugárzott volumen csökkentése, így az érintett régió (involved-site) radioterápiája (ISRT), illetve csak az érintett nyirokcsomó besugárzása (az involved-node radioterápia alkalmazásával), melyekkel ugyanolyan jó progressziómentes és teljes túlélés érhető el, mint a korábbi klasszikus érintett mezős radioterápia alkalmazásával. Az alkalmazott össz dózis ma már általában mindössze 20–30 Gy.



### A Hodgkin-lymphoma első vonalbeli kezelése (saját ábra)

*A+AVD = Adcetris + adriamicin, vinblastin, dacarbazin; A(B)VVD = adriamicin, (bleomicin), vinblastin, dacarbazin; HL = Hodgkin-lymphoma; NLPLH = Nodularis lymphocytá predománás Hodgkin-lymphoma; IF = érintett mezős; IS = érintett régiós; KMR = komplett metabolikus remisszió; PR = parciális remisszió*



### A relabáló/refrakter Hodgkin-lymphoma kezelése (saját ábra)

*ABVD = adriamicin, bleomicin, vinblastin, dacarbazin; BEACOPP = cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, procarbazine, prednisolon, vincristin, bleomycin; Stanford V = mechlorethamin, doxorubicin, hydrochlorid, vinblastin, vincristine, bleomycin, etoposide, prednisolon; DHAP = dexametason, cytarabin, cisplatin, ICE = carboplatin, ifosfamid, etoposide; IGEV = ifosfamid, gemcitabin, vinorelbin, prednisolon; CR = komplett metabolikus remisszió; PR = parciális remisszió; AHST = autológ haemopoetikus őssejt transzplantáció*

# 21. Non-Hodgkin lymphomák klasszifikációja, diagnózisa

GERGELY LAJOS

A lymphomák a nyirokszervek daganatos megbetegedései. A Hodgkin-lymphoma külön, önálló csoportot képez, míg valamennyi egyéb lymphoma típust a non-Hodgkin lymphoma (NHL) gyűjtőcsoportba soroljuk. Az NHL-ek rendkívül heterogén betegségek bonyolult osztályozással. Az 1974-ben kiadott Kiel-i, és az 1994-es REAL klasszifikáció már csak történelmi jelentőségűek, ma a legújabb, 2022-es WHO beosztást használjuk (The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022 Jul;36(7):1720–1748.). A lymphomák között két főcsoportot különböztetünk meg, a Hodgkin-lymphoma és a non-Hodgkin lymphomák csoportját. Utóbbit további két alosztályra, B-sejtes, illetve T-sejtes lymphomákra osztjuk. Mindkét csoporton belül további éretlen és érett sejtes altípusok szerepelnek. Általánosságban elmondható, hogy a B-sejtes lymphomák jóval gyakoribbak (az összes NHL kb 85–88%-a) és döntően jobb prognózisúak, míg a T-sejtes betegségek ritkák és kedvezőtlen kimenetellel társulnak.

Az utóbbi években a molekuláris vizsgálatok területén soha nem látott fejlődést tapasztalhattunk. Ennek köszönhetően lehetővé vált az egyes lymphoma entitások génexpressziós cluster analízise, mellyel számos új, értékes információt nyerünk. Világossá vált, hogy eddig homogénnek tűnő betegségek valójában jelentős különbségeket mutatnak, és távoli betegségek között hasonlóságok igazolódtak (pl. *Hodgkin lymphoma és primer mediastinális nagy B-sejtes lymphoma*). Ugyancsak az újgenerációs genomszekvenálás segítségével az egyes tumorsejtek teljes genomja vizsgálható, a jelenlévő mutációk egyértelműen azonosíthatóak. Ez rendkívül fontos, mivel a sejtaktivációs, jelátviteli útvonalak mutációi (BTK, PI3P, JAK2, MYD88, CARD11, stb.) sok esetben megmagyarázzák a betegség kialakulását és lehetőséget teremtenek célzott kezelésre. Lymphomákban is igazolást nyert, hogy egy betegségen belül is különböző sejtklonok vannak jelen, melyek eltérő tulajdonsággal rendelkezhetnek és meghatározhatják a betegség kezelésre adott válaszát, a kemorezisztens relapszusok kialakulását. Ezek az eredmények ismét további változásokat sürgetnek a jelenleg használatos WHO felosztáson, a jövőben várható

egy komplex, molekuláris analízisen alapuló, mutációkat is magában foglaló felosztás megalkotása.

A non-Hodgkin lymphomák (NHL) **incidenciája** az életkor előrehaladtával fokozatosan **növekszik**, nem látható a Hodgkin lymphomára jellemző bimodális eloszlás. Európában a 0–4 éves populációban 0,6–1 / 100000, majd fokozatosan emelkedik és 50 éves korra 4–15 / 100000, és 70 éves korra 6–48 / 100000 régióként eltérő mértékben. Vannak olyan lymphoma típusok, amelyek többnyire fiatalabb korban jelentkeznek, például a döntően húszas éveikben járó nőkre jellemző primer mediastinális B-sejtes lymphoma, vagy az Afrikában endémiás Burkitt lymphoma, mely gyerekekben gyakori.

A betegség **prevalenciája** az egyre hatásosabb kezeléseknek köszönhetően az elmúlt 20 évben csaknem **megduplázódott**, 50–75/100000-re tehető. A leggyakoribb a diffúz nagy B-sejtes lymphoma (DLBCL), mely az összes NHL közel 30–40%-át teszi ki. Ezt követi a follikuláris NHL, mely a nyugati országokban az esetek 25–32%-a, és a Távol-Keleten a betegek mindösszesen 15%-a. A B sejtes lymphomák az összes lymphoma több mint 85–88%-át adják. Ugyanakkor egyes T- és NK-sejtes lymphoma típusok a távol keleten sokkal gyakoribbak. A HTLV-1 asszociált T-sejtes NHL szinte kizárólag távol keleten fordul elő.

## Etiológia

Mivel heterogén betegcsoportról beszélünk, az etiológiai tényezők is sokszínűek. A lymphoma kialakulásához genetikai és környezeti tényezők együttes hatása szükséges, a közös pont feltehetőleg a krónikus immunstimuláció, mely általában fertőzés vagy autoimmun folyamat talaján alakul ki.

1. **Fertőzések:** Egyes vírusok a gazdaszervezet genomjába integrálódnak, és igazolt a szerepük a lymphoma genesisben. Ilyen a HTLV-1, ami a felnőttkori T-sejtes leukémia/lymphoma és a Sézary-szindróma kialakulásának rizikóját fokozza, a HHV-8 a Kaposi sarcoma kialakulásában (AIDS-es betegek érintettek főleg), vagy az EBV, aminek több lymphoma típus kialakulásában is igazolt a szerepe (pl. Burkitt, Nazális T/NK sejtes, post-transzplantációs). Más vírusfertőzésekkel összefüggésbe hozhatók bizonyos lymphomák megjelenése. A HIV okozta súlyos immunszuppresszió (alacsony CD4+ sejtarány) kedvez elsősorban nagy B-sejtes lymphomák kialakulásának (pl. agyi DLBCL), míg a CMV szerepe CLL-ben feltételezhető, a HCV pedig a B-sejtes lymphomák kialakulásában fontos. A baktériumok közül kiemelendő a *H.pylori*, mely a gyomor MALT-lymphoma kialakulására hajlamosít.

2. *Genetikai eltérések:* Számos non-Hodgkin lymphoma altípusban megfigyelhető egy karakterisztikus genetikai eltérés, mely sok esetben a betegség fennállásának elsődleges oka lehet (driver mutáció). Általában jellemző a betegségre a genetikai instabilitás, ami felveti celluláris regulációs mechanizmusok működésének a zavarát is. Több altípusra jellemző az intraklonális diverzifikáció, klonális evolúció, mely egyre rosszabb prognózisú betegséget eredményezhet. Mindezek ellenére ma még a genetikai eltérés kialakulásának oka és mechanizmusa azonban nem ismert. Az esetek egy részénél egy celluláris proto-onkogén transzlokálódik a 14-es kromoszómán levő immunglobulin nehézlánc (IgH) gén mellé és ezáltal folyamatosan over-expresszálódik általa kódolt onkogén. A genetikai mutációkat szokták csoportosítani elsődleges (a betegséget lényegében okozó) és másodlagos (a folyamatos proliferáció, genetikai instabilitás során később kialakuló) eltérésekre. Az elsődleges mutációk mindig, minden lymphoma sejten megtalálhatóak, míg a másodlagos mutációk későbbiek, változatosak, azok megléte vagy hiánya jellemez a daganaton belüli eltérő klónokat, melyek a lymphoma heterogén viselkedését is meg tudják magyarázni.

Az alábbiakban felsorolt karakterisztikus transzlokációk jellemzőek lymphomákban (saját táblázat):

Érintett gén	Transzlokáció		Lymphoma típus
bcl-2	bcl-2/IgH	t(14;18)	Folikuláris lymphoma
c-myc	c-myc/IgH	t(8;14)	Burkitt lymphoma
c-myc	c-myc/Igλ, Igκ	t(2;8), t(8;22)	Burkitt lymphoma
alk	npm/alk	t(2;5)	Anapláziás nagysejtes
bcl-6	bcl-6/IgH	t(3;14)	Diffúz nagy B sejt
cyclin-D1 (bcl-1)	Cyclin D1/IgH	t(11;14)	Köpenysejtes
bcl-10	bcl-10/IgH	t(1;14)	MALT lymphomák
bcl-3	bcl-3/REL, NFκB	t(14;19)	B sejt lymphomák és CLL
PAX 5	PAX 5/IgH	t(9;14)	lymphoplasmocytoid

Ma az újgenerációs genomszekvenálás (NGS) lehetőségeit kihasználva számos pathognomikus pontmutációt tudtak igazolni. Itt elsősorban a B sejt receptor jelátviteli útvonal mutációit említjük (Syk, Btk, CARD11), de fontos a MYD88 mutáció is, mely a kostimulatorikus szignálok, elsősorban Toll receptorok útvonalában található. Ugyancsak fontos a BRAF V600E mutáció, mely számos betegségben előfordul és a hajas sejt leukémiában szinte 100%-ban megtalálható. B-sejt

malignitásokban nagyobb gyakorisággal fordul elő NOTCH1 (EGF like transzmembrán receptor), SF3B1 mutáció (splicing factor 3b protein komplex), ami az U2 snRNP része szintén gyakran fordul elő B-CLL-ben, MDS-ben.

3. *Epigenetikai eltérések:* Az utóbbi 15 évben jelentős ismeretekre tettünk szert a gének komplex működésével kapcsolatban. Igazolódott, hogy a gének expressziójának szabályozása nem csak a DNS szinten, a gének” ki-bekapcsolásával” van szabályozva, mint korábban ezt gondoltuk. Az epigenetikus szabályozás szerepe ma már vitathatatlan, a gének által kódolt fehérjék és egyéb sejtalkotórészek expressziójának közel 50%-át ez a mechanizmus szabályozza. A folyamatnak több eleme van, de kiemelt fontosságú a mikroRNS –ek (miRNS) szerepe, melyek képesek a **géntranszlációt befolyásolni**, szabályozni. Ez a szabályozás lehet represszió és aktiváció is génenként eltérő módon. A B-sejtes lymphomák etiológiájában számos miRNS eltérés igazolódott. Az eltérések lehetnek csökkent vagy fokozott miRNS expresszióval járók. A B-CLL esetén gyakran észlelhető 13q- mutáció esetén a bcl-2 gént szabályozó miRNS-ek expressziója csökken, így jelentősen emelkedik a sejtben a Bcl-2 protein szint, ami apoptózis rezisztenciához vezet.

Az epigenetikus szabályozás másik fontos eleme a DNS hiszton kód szabályozása, ahol a hiszton metiláció-demetiláció és acetiláció-deacetiláció egyensúlyával kontrollálja a szervezet a transzkripciót. A metiláció (és demetiláció) hatása lehet expresszió és represszió is génenként eltérően. A **metiláció** hatására a DNS szakasz **kondenzálódik** és így a rajta tárolt génszakasz nem lesz elérhető az enzimek részére. Az **acetiláció** hatására a hiszton pozitív töltése csökken, és így a negatív töltésű foszfátcsoportokhoz (DNS) való kötődés lazul, a nukleoszómában levő **DNS szakasz fellazul**, elérhetővé válik a rajta tárolt genetikai kód. Mint ahogy látható, ezen mechanizmusok folyamatos, összehangolt működése elengedhetetlenül fontos a genetikai kód megfelelő kifejeződéséhez. Ezen enzimek működési zavara is elősegíti a lymphomák kialakulását, illetve ezen enzimek gátlása (HDAC inhibitorok, DNS hypometiláló szerek) terápiás target lehet a jövőben.

4. *Környezeti tényezők és non-Hodgkin lymphomák kialakulása:* A fentebb felsorolt genetikai eltérések létrejöttében a környezeti tényezők és a szervezet immun surveillance funkciója együttesen szerepet játszanak. Az ionizáló sugárzás, kemikáliák, különösen a peszticidek valószínűleg fontosak, de nincs bizonyítható összefüggés. Tekintettel arra, hogy naponta sok-sok ezer támadás éri a szervezetünket a külvilág felől, és így nem tudjuk azonosítani egyértelműen azt az ágenszt, mely felelős a betegség kialakulásáért. Vannak közlések arról, hogy tartós expozíció benzén származékokkal esetleg szerepelhet kiváltó okként. Gumigyártás és műanyagipar során keletkező melléktermékek tartós expozíciója is szerepet játszik

hat a lymphomák kialakulásának hátterében. A környezeti tényezők közül a nap-sugárzás és D3 vitamin szint fontos tényező az immunregulációban. Igazolt, hogy a lymphoma kialakulásakor mért magasabb D3 vitamin szint esetén jobb a betegség prognózisa, azonban a diagnózis után elkezdett D3 vitamin szubsztitúció már nincs hatással a betegség kimenetelére.

5. *Szervtranszplantáció és lymphomák kapcsolata:* A sikeres szerv és szövet transzplantációhoz szükséges a tartós immunszuppresszió alkalmazása, ami jelentősen növeli a szövödmények kialakulásának esélyét. A szervtranszplantációk után elsősorban EBV vírusfertőzéssel összefüggő B-sejtes lymphomák alakulnak ki. Speciális, rendkívül gyors lefolyású, de ma már jól kezelhető entitás a posztranszplantációs lymphoproliferatív betegség (PTLD). A betegség szoros asszociációt mutat EBV fertőzéssel. Az esetek 15%-ában rosszabb prognózisú T-sejtes folyamat zajlik. Az allogén csontvelő-átültetés után csak rövidebb ideig kell immunszuppressziót alkalmazni, így itt sokkal kisebb a kockázata a lymphoma kialakulásának.

6. *Az immunrendszer szerepe:* A lymphomák kialakulásában fontos szerepet játszik a folyamatos proliferáció, immunaktiváció. A lymphomákban a B-sejtek állandó aktivációs szignált közvetítenek a sejtmag felé. A folyamatos szignál oka lehet autoantigén permanens jelenléte, receptor mutáció és fokozott érzékenység, jelátviteli vagy kostimulatorikus útvonal mutációja. Mindezek eredményeképpen a B-sejtek már nem képesek a normális autoregulációra, nem igényelnek környezeti kostimulatorikus szignált és folyamatosan proliferálnak. Ez pedig kedvez újabb mutációk kialakulásának is, ami a klonális evolúció lehetőségét jelenti és a tumorsejtek kezeléssel szembeni rezisztenciájához is vezethet. Az utóbbi évek kutatásai rávilágítottak, hogy a fokozott perifériás tolerancia (Treg sejtek jelenléte) kedvez az autoimmunitásnak és lymphoma kialakulásának, mivel a lokális cytokin milieu a T-sejteket funkcionális anergia állapotában tartja. Ezt a kóros nagymennyiségű B sejt által termelt citokinek (IL-4, IL-10) is segítenek fenntartani, ezáltal biztosítva a szükséges mikrokörnyezetet a daganatsejtek számára. A daganatsejtek pedig a programozott sejthalál ligand-1 (PD-L1) expresszióval segíthetik elő ezt a folyamatot. A T sejteken található PD1 a target sejten levő PD-L1 (vagy PD-L2)-al kötődve az immunválasz leállítását eredményezi. Amennyiben a daganatsejtek nagy mennyiségű PD-L1-t expresszálnak, a környező T-sejteket funkcionális anergia állapotába tudják irányítani, elkerülve a pusztulásukat. *(Ezért nagyon ígéretes terápia a PD1 – PD-L1 kapcsolat megbontása a PD1 vagy PD-L1 gátókkal.)*

7. *B-sejt receptor és B-sejt érés és lymphomák kapcsolata:* A normális B-sejt érés, sejtkiváltás elengedhetetlen feltétele a BCR szignál jelenléte. A centrum germinatívumban a B-sejtek CD10-et és bcl-6-ot expresszálnak. A bcl-6 képes a B-sejt

receptor szignált erősíteni, így lehetőséget teremteni, hogy a nem túl nagy affinitású antigén receptorokkal rendelkező B-sejtek az aktiváció által túléljenek, szelektálódjanak. Ugyanakkor a nagy affinitású B-sejt receptor a MAPK-n keresztül képes gátolni a bcl-6 expressziót, biztosítva ezzel a fiziológiás feedback mechanizmust. A bcl-6 elvesztése során már csak az erős kötődésű antitestek tudnak megfelelő szignált továbbítani, kiválasztódik a megfelelő affinitású B-sejt, illetve az autoreaktív klónok elpusztulnak. A kialakult, elkötelezett B-sejtek az ún. aktivált B-sejtek. A B-sejt receptor felszíni expresszióját a CD79A/B komplex stabilizálja és a receptor megfelelő működéséhez dimerizáció szükséges. Egyes esetekben autodimerizáció is képes tartós kóros szignált fenntartani. Ugyancsak fontos, hogy a B sejt receptor aktivációs downstream útvonal terminális része már közös a Toll receptorok szignál útvonalával. Kiemelt fontosságú a TLR-9, ami a MYD88-on keresztül közvetít aktivációs szignált. A MYD88 minden (kivéve a TLR 3-at) Toll receptor downstream szignál útvonalában jelen van. Ilyen módon is lehetséges a krónikus infekciók okozta tartós B-sejt stimuláció. Ugyancsak folyamatos aktivációs szignált eredményez a bcl-2, p53 mutációk megjelenése.

## Tünetek

A Non-Hodgkin lymphoma az esetek 80%-ában valamilyen perifériás vagy belszervi nyirokcsomó régió érintettsége miatt kerül felismerésre. A leukémiától abban különbözik, hogy a tumoros lymphoid sejtek a felszíni homing molekulák expressziója miatt a nyirokcsomókban akkumulálódnak és csak egyes esetekben terjednek extralymphatikusan. A normálisan nem, vagy alig detektálható nyirokcsomók mérete megnő (1–4 cm-es), gyakran több nyirokcsomó összefolyó (konfluáló) konglomeratumot képez, és az ultrahangkép is gyakran jellegzetesen megváltozik (alak, echogenitás és vascularizáció alapján). Az 1 cm, vagy ennél kisebb, normális ultrahangképet mutató nyirokcsomót nem tekintjük kórosnak. Az 1–2 cm-es, de reaktív ultrahangképet mutató nyirokcsomó majdnem biztos, hogy gyulladáshoz társul, szintén nem malignus. Amennyiben a testüregben a konglomeratum mérete **10 cm-t** eléri, vagy a **mellkasi átmérő 1/3-át**, akkor **bulky** betegségről beszélünk. Gyakoribb megjelenési helyek a nyaki-, submandibularis, supraclavicularis, axilláris és inguinalis nyirokcsomó régiók, a mediastinum és a paraaortikus nyirokcsomók, de tulajdonképpen bárhol kialakulhat a betegség. A perifériásan **tapintható csomók jellegzetesen tömött, kissé mobilis, nem fájdalmas nyirokcsomók**, melyek sokszor már több hete –de akár hónapok óta– perzisztálnak. Agresszív lymphomák

ban a nyirokcsomók gyorsan, hetek alatt nőnek, míg indolens lymphomák esetén néha évek óta meglévő nyirokcsomó is lehet. Nem ritka a rutin mellkasröntgennel felismert mediastinális kiszélesedés, különösen fiatalok mediastinális B sejtes lymphomája vagy Hodgkin-lymphoma esetén. A nodális (nyirokcsomó) érintettség mellett gyakori az extranodális érintettség, és vannak primeren extranodális lymphomák is. A leggyakoribb érintett szervek a csontvelő, lép, máj, gyomor, központi idegrendszer, here, pajzsmirigy.

Lymphomákban specifikus és jellegzetes laboratóriumi eltérés nincs. A szervezet gyulladáshoz való reakcióját tükrözi a megnövekedett vörösvértest süllyedés (**We**) és **β2-mikroglobulin** szint. Ehhez társulhat csökkent albumin szint is. A tumorsejtek intenzív proliferációja emelkedett **LDH** szintet eredményezhet. Amennyiben van a perifériás vérben/csontvelőben keringő tumorsejt, a T-sejt receptor (TCR) vagy B-sejt receptor (IgH) génátrendeződési PCR vizsgálata igazolhat monoklonális populációt. Megjegyzendő, hogy kis mennyiségű monoklonális populáció lehet reaktív is. Egyes lymphomatípusok perifériás érintettsége (leukémiás fázisa) jól detektálható az áramlási citometria segítségével.

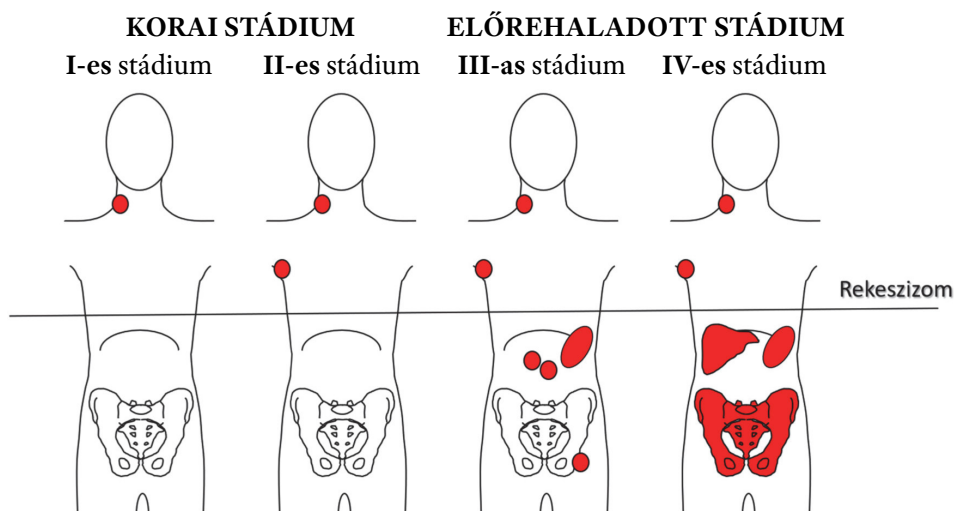
Előrehaladott esetekben a jellegzetes **B tünetek** hívják fel a figyelmet a betegségre. Ezek a cytokin túlermelődés következtében jelentkeznek. Ilyenek a **láz**, mely visszatérő jellegű, antibiotikumra nem reagál. (*Jellegzetes láztípus, a főleg Hodgkin lymphomában jelentkező Pel-Ebstein féle láz.*) A testtömeg 10%-át meghaladó **fogyás** kevesebb, mint 6 hónap alatt és az **éjszakai izzadás**. Viszonylag gyakrabban találkozunk lymphomákban autoimmun jelenségekkel. Leggyakoribb a CLL-ben észlelhető ITP (immun thrombocytopenia) és AIHA (autoimmun hemolitikus anaemia) megjelenése. A hemolitikus anaemia elsősorban meleg típusú antitestek által alakul ki ilyen esetekben.

## Diagnózis

A NHL-ek elsődleges diagnózisa szövettani vizsgálaton alapul, a finomtű aspiráció, citológia nem elégséges. A szövettani analízis során a daganatos sejtek és a jellegzetes mikrokörnyezet együttes vizsgálata történik. A minta származhat nyirokcsomóból vagy bármely más érintett szervből. A feldolgozás során a sejtfelszíni CD markerek meghatározására immunhisztokémiai vizsgálat történik, a génmutációk azonosítására pedig FISH és PCR vizsgálat. Lehetséges a daganatszövet teljes mutációs profiljának meghatározása újgenerációs genom szekvenálással (NGS). Az elmúlt években egyre inkább elterjedt a folyadékbiopsziás vizsgálat, mely során mi-

nimál invazív módon, különböző testnedvekből (vér, nyál, vizelet, ascites) nyert minták NGS analízise történik. Ezzel a módszerrel a daganatos sejtekből aktív és passzív úton felszabaduló keringő szabad DNS és RNS mutatható ki. Míg a hagyományos szövettani mintavételek esetén egy adott lokalizációból származik a minta, így korlátozott értékű lehet, ezzel szemben a folyadékbiopsziával a lymphomák térbeli heterogenitásának és szubklonális mutációknak a detektálása is lehetséges. A jövőben mindenképp várható, hogy a folyadékbiopszia és az újgenerációs genomszekvenálás a rutin diagnosztika részét fogják képezni.

A lymphomák diagnózisában a képalkotó modalitások közül a  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT vizsgálat vált rutin eljárássá. A rendkívül gyorsan bomló  $^{18}\text{F}$ fluorral jelölt cukormolekulát az intenzív életciklust folytató sejtek (*tumor, gyulladás*) a környezethez képest nagyobb mértékben veszik fel, ami a PET vizsgálatnál vizuálisan leképezhető. A CT-vel pedig pontos anatómiai lokalizációhoz juthatunk, tehát a PET/CT egy olyan képalkotó modalitás, mellyel egyszerre nyerhetünk strukturális és metabolikus információt. A betegség felismerésekor végezzük az ún. staging PET/CT-t. A kapott eredmény alapján az Ann Arbor stádiumbeosztást alkalmazzuk a betegség stádiumának meghatározására. Ez alól kivételt képeznek a bőrlymphomák és a gastrointestinális (elsősorban gyomor) lymphomák. Az Ann Arbor stádiumokat ma már a Lugano-i stádiumok szerint adjuk meg, ahol az I és II a korai stádium és a III-IV az előrehaladott betegség. A Hodgkin lymphomában a korai stádiumot még kedvező és kedvezőtlen alcsoportra is szokás osztani. Kedvezőtlen a korai alcsoport, ha a beteg 50 évnél idősebb, ha bulky tumor van, ha B tünet van vagy



Az Ann-Arbor-i stádiumbeosztás (saját ábra)

a vörösvértest süllyedés 50 mm/H-t meghaladja, vagy több mint 4 nyirokrégió érintett. A non-Hodgkin lymphomák esetében a Lugano osztályozás nem tartalmazza már a B tüneteket.

Az **Ann Arbor** klasszifikációban I-es stádiumú a betegség, amennyiben csak egy nyirokcsomó régió érintett. II-es stádiumról beszélünk, ha több régió érintett, de a rekeszizomnak csak egyik oldalán. III-as, ha a rekeszizom mindkét oldala involvált, végül IV-es stádiumú, ha nyirokrendszeren kívüli, úgynevezett extranodális érintettség is kimutatható.

A PET/CT-t nem csak a diagnóziskor, hanem a terápiára hatékonyságának megítélésére is használjuk. Egy agresszív lymphomás beteg gondozása során legalább három <sup>18</sup>FDG-PET/CT vizsgálat készül: staging, interim és re-staging felvétellel. Az interim PET/CT-t általában a tervezett kezelési ciklusok felénél végezzük, hogy lemérjük az addigi korai terápiás választ. Megfelelő metabolikus remisszió esetén folytatjuk a kezelést, amennyiben azonban nem optimális a terápiás válasz, más típusú kezeléssel kell folytatni. Miután a beteg megkapta a tervezett terápiát, re-staging vagy end-of-treatment (EOT) vizsgálat történik, a végleges válasz le mérésére.

A felvételek értékelésére standardizált módon a Lugano kritériumok szerinti Deauville 5 pontos skálát használjuk. Ebben a máj és a mediastinum metabolikus aktivitásához hasonlítjuk a lymphomás eltérések aktivitását, 3-as érték a májjal egyező aktivitás, ennél nagyobb szám pozitív, míg kisebb negatív leletet jelent.

### **Deauville 5 pontos skála:**

3. Nincs aktivitás
4. Az eltérés aktivitása kisebb, mint a mediastinumban mérhető aktivitás
5. Az aktivitás nagyobb, mint a mediastinumban, de kisebb, mint a májban mérhető
6. A máj aktivitását mérsékelten (2-3×) meghaladó aktivitás
7. A máj aktivitását jelentősen meghaladó laesiók és/vagy új laesiók
- X. Új lézió, ami nem hozható összefüggésbe a lymphomával

A kedvező válasz a komplett metabolikus remisszió (KMR), ami esetén Deauville 3 vagy ennél jobb értéket mérünk. Indolens lymphomák esetén a PET/CT nem minden esetben ad elegendő információt, mivel a sejtek életsiklusa lassú, így nem halmozzák minden esetben a jelzett cukormolekulát megfelelő mértékben.

## Kórlefolyás

A non-Hodgkin lymphomák klinikai viselkedés szerint két csoportba sorolhatók: indolens és agresszív altípusokba a Kiel-i felosztás óta.

Az indolens lymphomákra jellemző, hogy a sejtek lassan osztódnak, így a betegség lassabban is terjed, és nem szükséges minden esetben rögtön a betegség felismerésekor kezelést kezdeni. A kezelés elkezdésének az indikációja indolens lymphomákban a betegség kifejezett kiterjedése, egyéb tünetek megjelenése. A jelenleg alkalmazott terápiákkal nem tudjuk a betegeket véglegesen meggyógyítani, csak átmeneti remisszió érhető el, mely után a betegség kiújulására mindig számítani kell. A kezeléssel a célunk a remissziós időszakok minél hosszabbra nyújtása, a tumortömeg csökkentésére irányul.

Ezzel szemben az agresszív lymphoma típusokra a sejtek gyors proliferációja és rapid progresszió jellemző. Itt a beteg meggyógyítása a cél, ezért az adekvát kezelést a diagnóziskor el kell kezdeni, hiszen anélkül akár hetek alatt is a beteg halálát okozhatja a betegség. Általában kemoterápiával jól befolyásolható, gyógyítható betegségek.

## Prognosztika

A lymphomás betegek diagnózisakor a prognózis megítélésben a leginkább elterjedt pontrendszer az IPI, azaz a Nemzetközi Prognosztikai Index. Számításánál figyelembe vesszük az életkort, az Ann Arbor stádiumot, a szérum LDH értéket, a beteg általános állapotát, valamint az extranodális érintettség jelenlétét. Mindegyik tényezőre 1 pont adható, a kapott pontok alapján pedig a betegeket különböző kockázati osztályba sorolhatjuk, melyek eltérő túléléssel társulnak.

Az IPI a különböző szövettani altípusú lymphomáknál specifikusan módosul, olyan tényezőkkel egészül ki, melyek az adott betegségben pontosabb rizikóbecslést nyújthatnak. Így például DLBCL-ben az R-IPI, folliculáris lymphomában a FLIPI, köpenysejtes lymphomában a MIPI használatos.

### DLBCL-ben használt R-IPI pontszámok:

1. **60 évnél idősebb életkor**
2. **Emelkedett szérum LDH érték**
3. **Ann Arbor stádium III vagy IV**

4. Több, mint 1 **extranodális** érintettség
5. **ECOG státusz** nagyobb, mint 2

#### **Folikuláris lymphomában használatos FLIPI pontszámok:**

1. **60** évnél idősebb életkor
2. Emelkedett szérum **LDH** érték
3. **Ann Arbor** stádium III vagy IV
4. **5-nél több nodális** régió
5. **Hgb** < 120 g/l

#### **A köpenysejtes lymphomában használatos MIPI pontszámok:**

1. Életkor
2. ECOG státusz
3. Emelkedett szérum **LDH** érték
4. Fehérvérsejtszám
5. Ki67 proliferációs index

## **A kezelés általános elve**

Az onkológiában általában, így a hematológiában is egyénre és betegségre szabott kezelést alkalmazunk. A betegség pontos szövettani típusán és kiterjedésén túl a kezelési lehetőségeket jelentősen meghatározza a beteg általános állapota és társbetegségei. Ennek objektivizálására a világon egységesen az ECOG és Karnofsky státuszt használjuk. Az ECOG teljesítmény státusz 5 fokozatú, és a teljes, korlátozás nélküli fizikai aktivitástól a halálig kategorizálja a beteg állapotát. A Karnofsky-index értéke 0-tól 100-ig terjed, ahol a skála egyik végpontja a szintén a panaszmentes állapotot, másik pedig a halált jelöli. Jó általános állapotú, fiatal, társbetegségektől mentes betegeknél aktív, agresszív kezelés alkalmazható. Idős, de jó állapotú betegek óvatosabban, de aktívan kezelhetők, míg rossz általános állapotban lévő, komorbiditásoktól terhelt betegeknél csak palliáció jön szóba. A kezelés indítása előtt meg kell határozni a stratégiát, valamint azt, hogy kuratív vagy palliatív jellegű a tervezett kezelés. Kuratív célzatú kezelés esetén vállaljuk a kis százalékban előforduló, akár súlyos kockázatot is a potenciális gyógyulás reményében. Palliatív kezelés esetén a célunk az életminőséget elfogadható szinten tartani minimális kezelési toxicitás mellett.

Általánosságban elmondható, hogy a NHL-k elsővonalbeli kezelésében kortikosteroidot, hagyományos kemoterápiás szereket és modern, immunmechanizmusú készítményeket kombinálunk. Ezek döntően intravénásan adandók, esetenként subcutan, orális vagy intrathecalis alkalmazással. A szükséges gyógyszerdózist testfelszínre vonatkoztatva számítjuk ki. Csökkent veseműködés, májkárosodás esetén dózisredukció szükséges. A hatás eléréséhez nem csak az optimális gyógyszermenyiség, hanem a dózisintenzitás is fontos, tehát hogy megfelelő időközönként kapja a beteg a kezelést. A kortikosteroidok közül metilprednizolont és dexametazont használunk, míg a hagyományos kemoterápiás szerek között az alkiláló ciklofoszfamid és ciszplatin, az antraciklin típusú doxorubicin, és a növényi alkaloidok, mint vincristin vagy etopozid a leggyakrabban alkalmazottak. Az immunterápiák csoportjából a B-sejtes betegségek esetén a CD20 ellenes monoklonális antitestek, elsősorban rituximab, ritkábban obinutuzumab jelentik a kezelés alapját.

Sugárkezelést ritkán alkalmazunk a NHL-ek kezelésében, de a bulky kiindulási terület besugarozása az immunkemoterápia után szükséges lehet.

Amennyiben az elsővonalbeli kezeléssel megfelelő terápiás választ értünk el, de később a betegség kiújul, **relapsusról** beszélünk. Ha a betegség eleve nem reagált az elsőként választott terápiára, úgy **kemorezisztens** (refrakter) betegséggel állunk szemben. Ilyen esetekben mentő (**salvage**) kezelésre van szükség. Relapszus esetén egyéb, másodvonalbeli kemoterápiás protokollok jönnek szóba autológ őssejt transzplantációval egybekötve, kemorezisztens betegségben viszont a hagyományos kemoterápiás szerek helyett egyértelműen immunterápia ajánlott mentőkezelésként.

Az immunterápiák között mindenképp említést érdemelnek a bispecifikus antitestek és a kiméra antigén receptorokat expresszáló T-sejtes (CART) kezelés. Mivel a T-sejtek a tumorelles immunválasz effektorsejtjei, jelenleg az immunmoduláció egyik fő célpontjaivá váltak a daganatterápiában.

A bispecifikus antitestek szimultán két tarrgettel rendelkeznek, melyek közül az egyik a T-sejtek felszínén expresszálódó CD3 receptor, a másik pedig egy B-sejt felszíni antigén, ami lehet CD19 vagy CD20. Legfontosabb képviselőik az epcoritamab, glofitamab, blinatumomab.

A toxinnal konjugált antitestek, mint a polatumab-vedotin (CD79), brentuximab-vedotin (CD30) és loncastuximab-teserin (CD19) esetén egy monoklonális antitesthez kötnek erős citotoxikus molekulát, amit az antitest a célsejtbe szállít, és sejten belül fejt ki a mérgező hatást.

A kiméra antigén receptorokat expresszáló T-sejtek szintén forradalmasították az immunterápiát. A CART-sejteket a beteg a beteg saját legyűjtött T-sejtjeiből

állítjuk elő. Génmanipulálás során a T-sejt-receptorok egy meghatározott célpont ellen módosulnak, így egy tumorspecifikus CART-sejt jön létre, mely ötvözi a T-sejtek effektor működését és a B-sejtek antigénfelismerő képességét, melynek eredményeként az antigén specifitás és a citotoxikus hatás kombinációjával pusztíthatók a daganatsejtek. Lymphodepléciós kezelés után visszajuttatjuk a betegbe az előállított sejt készítményt.

A kismolekulák közül a bcl-2 gátló venetoclax apoptózis indukció révén fejti ki antitumor hatását. A Bruton tirozin kináz gátló ibrutinibbel, acalabrutininbellel, pirtubiritinibellel pedig a B-sejt receptor jelátviteli útvonalait gátoljuk. A lenalidomid és pomalidomid a cereblon mechanizmusok keresztül képesek gátolni a sejtek proliferációját, aktivációját.

## 22. B-sejtes agresszív lymphomák

GERGELY LAJOS

Az agresszív non-Hodgkin lymphomák közös tulajdonságai, hogy a lymphomás sejtek nagyon gyorsan proliferálnak, ami rövid idő alatt a tumortömeg jelentős növekedését okozza. A citokin felszabadulás következtében jellemző a B-tünetek jelenléte. Gyakran sürgősségi kórállapotok, kompressziós szindrómák képében jelentkeznek, mint vena cava superior szindróma, pericardiális tamponád, ileus. Az adekvát terápiára általában jól reagálnak és meggyógyíthatók. Mivel B-sejtes betegségek, első vonali kezelésük alapja az anti-CD20 immunterápia, kiegészítve kortikosteroiddal és hagyományos kemoterápiás szerekekkel. A leggyakoribb agresszív NHL-ek a diffúz nagy B-sejtes lymphoma (DLBCL), a Burkitt lymphoma és a köpenysejtes lymphoma (MCL). A ritka lymphoblastos lymphoma nagyon hasonló az akut lymphoid leukémiához, csak a csontvelőben nincs jelentős lymphoblast infiltráció, de kezelése legsikeresebben az ALL kezeléséhez használt protokollokkal (pl. HyperCVAD) lehetséges.

### Diffúz nagy B-sejtes lymphoma (DLBCL)

A diffúz nagy B-sejtes lymphoma a leggyakoribb non-Hodgkin lymphoma, az összes eset mintegy 30-50%-a. Incidenciája az életkor előrehaladtával nő, a betegek medián életkora a hetedik évtizedre esik, enyhe férfi dominancia jellemzi. Prevalenciája a terápia fejlődése és jobb túlélési eredmények miatt az elmúlt évtizedekben nagymértékben nőtt. Az esetek túlnyomó részében primer betegség, ritkán azonban indolens lymphomákból (follikuláris lymphoma, CLL) transzformálódik. Az extranodalis érintettség gyakori, kb. 40%-ban van jelen és bármelyik szervet involválhatja. Ennek megfelelően a tünetek változatosak lehetnek, a fájdalommal nyirokcsomó megnagyobbodástól neurológiai tüneteken át az érintett szerv diszfunkciójáig (pleura érintettség – dyspnoe, myelon kompresszió – alsóvégtagi paraparesis, stb.). Pathogenezisében nem ismert konkrét alapító mutáció, hanem többszörös genetikai eltérések, génmutációk, kromoszóma transzlokációk, és

egyéb citogenetikai aberrációk egyaránt szerepet játszanak, amelyek molekuláris szinten a B-sejt receptor fokozott aktivitásához vezetnek. A DLBCL-re jellemző sejtek tipikus morfológiával bíró nagy B-sejtek, viszonylag nagy laza kromatinszerkezetű maggal és jól körülírt, világos citoplazmával. A felszíni CD antigének közül a CD19, CD20, CD22 és CD79 mutatnak pozitívítást a legtöbb esetben. A sejteredet megállapítására a **Hans algoritmust** használjuk, melyben a CD10, BCL6 és MUM1 proteinek expressziója alapján két fő csoportot különítünk el, a jobb prognózisú centrum germinativum (CG)-, és a rövidebb túléléssel járó non-centrum germinativum (nonCG, aktivált B-sejtes) altípust.

A betegség felismerésekor kötelező a  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT vizsgálat, mely alapján a betegség kiterjedése, a kiindulási **Ann Arbor stádium** meghatározásra kerül. A prognózis becslésére a módosított Nemzetközi Prognosztikai Indexet (**R-IPi**) használjuk, mely klinikai jellemzőket vesz alapul, mint a beteg életkora, performanace státusza (ECOG), a betegség kiterjedtsége, extranodalis érintettség jelenléte és szérumban a laktát-dehidrogenáz szint.

A diffúz nagy B-sejtes lymphoma kezelésének célja a beteg meggyógyítása. A mai kezelésekkel a betegek közel 70%-a gyógyítható meg. A rituximab bevezetése mérföldkő volt a DLBCL terápiájában, hiszen 15%-kal javította a gyógyulási eredményeket a hagyományos kemoterápiás szerekhez képest, és jelentősen csökkentette a betegség kiújulásának rizikóját. Ma a DLBCL elsővonalbeli kezelése az **R-CHOP** (rituximab, ciklofoszfamid, vincristin, adriablastin, prednisonon) immun-kemoterápia. 14 vagy 21 naponta, maximum 8 ciklus adható az antraciklin típusú kemoterápia (adriablastin) dózisfüggő kardiotoxicitása miatt. Éppen ezért javasolt a kezelés megkezdése előtt a kardiovaszkuláris rizikóbecslés és a beteg követése során kardiológiai ellenőrzés.

A kezelés hatásosságát a 4. ciklus után kontrolláljuk, ekkor készül az interim PET/CT felvétel. Interim PET/CT-vel igazolt komplett metabolikus remisszió (Deauville 1-2) esetén a toxicitás csökkentése érdekében dózisredukció javasolt, 8 teljes ciklus R-CHOP helyett 6 R-CHOP + 2 R adandó.

Disszeminált betegség, többszörös extranodalis vagy önálló hereérintettség esetén a központi idegrendszeri propagáció esélye nagy (rizikóbecslésre a CNS-IPi alkalmas), emiatt intrathecalis profilaxissal szükséges kiegészíteni az R-CHOP-t. Ha kiinduláskor bulky betegség volt jelen, az immunkemoterápia után lehetséges kiegészítő sugárkezelés is. Fenntartó kezelést DLBCL-es betegekben nem alkalmazunk.

**Kemorefrakter** esetekben a hagyományos kemoterápiás szerek helyett inkább modern, **immunmechanizmusú gyógyszerek** alkalmazása javasolt, mint kettős támadásponttal rendelkező bispecifikus antitestek, CART kezelés, kismolekulák.

Amennyiben a betegség remisszió elérése után kiújul, **relapszusról** beszélünk. Autológ transzplantációra alkalmas betegekben CG altípusban az R-DHAP (rituximab, dexamethason, nagy dóziszú citozin arabinozid, cisplatin), míg nonCG csoportban R-ICE (rituximab, ifoszfamid, carboplatin, etopozid) **immun-kemoterápiás, nem keresztrezisztens, közép dóziszú mentőkezelés** alkalmazása javasolt, ezt követően pedig **autológ őssejtátültetés**. Ha a beteg életkora, társbetegségei miatt a transzplantáció nem kivitelezhető, másodvonalban polatuzumab-vedotin + RB (rituximab, bendamustin) terápia ajánlott. Ha ezen kezelésre sem reagál a betegség akkor további vonalban elsősorban immunterápia alkalmazása indokolt. Ilyenek a CD19 ellenes CAR-T sejtek (tisa-cel, axi-cel, liso-cel) és a CD20xCD3 bispecifikus antitestek, mint a glofitamab, epcoritamab. A CD19 ellenes tafasitamab is alkalmazható lenalidomiddal kombinálva. Szintén lehetséges a CD19 molekulához kötött immunotoxin, a loncastuximab-teserine alkalmazása.

Külön entitást képez a primer központi idegrendszeri DLBCL, aminek viselkedése és kezelése alapjaiban eltér a korább leírtaktól. A szisztémás DLBCL-hez képest rosszabb prognózisú betegség. Többnyire neurológiai tünetekkel jelentkeznek, és CT/MRI képkeltő után idegsebészeti beavatkozással történik a diagnózishoz elengedhetetlen szövettani mintavétel és esetenként debulking is. Elsősorban aktivált B-sejtes fenotípusú a betegség. Itt is szükséges a <sup>18</sup>FDG-PET/CT primer staging vizsgálat. Az intracraniális góccok jól halmozzák a radiofarmakont, és az egész testet leképezve biztonsággal elkülöníthető a tiszta központi idegrendszeri lymphoma a szisztémás betegség központi idegrendszeri megjelenésétől. Mivel az R-CHOP nem hatol át a vér-agy gáton, így nem is alkalmas a kezelésre. A terápia alapját a nagy dóziszú intravénás metotrexát képezi, ezt kombináljuk rituximabbal, procarbazzinnal, vincristinnel (**R-MPV** protokoll). 14 naponta általában 6 ciklust alkalmazunk. Amennyiben sikerül komplett remissziót elérni, annak fenntartására **konzolidáló autológ őssejttranszplantációt** végzünk tiotepa, busulfan, ciklofoszfamid kondicionálást követően. Ha az R-MPV nem hatásos, lehetséges a MATRIX protokoll alkalmazása, melyben Ara-C is megtalálható. Fontos megjegyezni, hogy a nagy dóziszú metotrexatot tartalmazó protokollokban alkalmazott letális dóziszú metotrexát nagy körültekintést igényel, hiszen súlyos orális mucositis, irreverzibilis vesekárosodás, máj-és csontvelő elégtelenség alakulhat ki. Emiatt a szupportív kezelés részeként erélyes hidrállást (napi 4-5 liter infúzió) és alkalizálást, intravénás folsavat alkalmazunk szoros laborkontroll mellett. Refrakter esetek kezelésében a teljes koponya sugárkezelés (WBRT) is lehetséges és legújabban nagyon biztató eredmények vannak CAR-T sejtes kezeléssel. Idősebb betegekben az ibrutinib monoterápia képes tartós hatást elérni.

A high-grade B-sejtes lymphoma (HGBL) egy speciális DLBCL entitás. Ebben a kóros B-sejtek rendkívül intenzív osztódást mutatnak. Nem sorolható be a klasszikus CG vagy nonCG csoportba. Viselkedése rendkívül agresszív, azonnali kezelési indikációt képez. Amennyiben a beteg kellően fitt, R-DA-EPOCH (rituximab, etopozid, vincristin, adriablastin, ciklofoszfamid, prednisolon) protokoll vagy ennél is agresszívabb pl. a HyperCVAD (hyperfrakcionált ciklofoszfamid, vincristin, adriablastin, prednisolon) és metothrexate/citarabin váltott protokoll alkalmazása jön szóba. Nagy a kiújulási esély, így ezen betegek elsővonalbeli konszolidációs autológ transzplantációját mérlegelni kell a megfelelő, jó remissziót elérő betegekben.

## Burkitt lymphoma

A Burkitt lymphoma szoros kapcsolatban áll az akut leukémiával, majdnem minden esetben L3 ALL képében jelentkezik. A betegség endémiás Afrikában, míg fejlett országokban sokkal ritkább. Az **EBV** és **HIV** fertőzés fontos szerepet játszik a betegség kialakulásában. Az endémiás forma elsősorban gyerekekben, fiatalokban jelenik meg, főleg az állkapcsot és az arcot érinti. Ezzel szemben a nem endémiás betegség többnyire felnőtt férfiakban alakul ki, hasi megjelenéssel kezdődik, gyakran bulky tumortömeeggel, és jellemző a csontvelő érintettség. A citokin túltermelés miatt szinte mindig jelen van B-tünet.

A Burkitt lymphomára jellegzetes karakterisztikus mutációk a **t(8;14)**, **t(2;8)** és a **t(8;22) transzlokációk**, melyek fokozott c-myc expresszióhoz vezetnek. A perifériás vérkép érintettsége esetén a klasszikus L3 morfológiával jellemezhető limfoblasztokat láthatjuk, változó mérettel és vacuolizált citoplazmával. A daganatsejtek CD19, CD20 és CD79a pozitívak és CD5, CD23 negatívak. A sejtek nagyon gyorsan osztódnak, csaknem 100%-ban pozitívak a Ki-67 proliferációs markerrel (100 vizsgált sejtől 100 osztódó fázisban van). A rendkívül intenzív proliferáció miatt jellemző laboreltérés az extrém magas LDH érték.

Mivel a Burkitt lymphoma is B-sejtes betegség, a kezelés alapja a rituximab, amit többféle kemoterápiás szerrel kombinálunk. Nagyon gyors kinetikájú lymphoma típus, így agresszív kezelést igényel. Hatásos kezeléssel az esetek több mint 90%-a gyógyítható. Ebben a betegségben igen jó hatású a metothrexat és hyperfrakcionált ciklofoszfamid és metothrexat, ezért elsősorban az ún. **Magrath protokoll** – alternáló R-CODOX-M / R-IVAC (R-CODOX-M: rituximab, ciklofoszfamis, vincristin, doxorubicin, methotrexat; R-IVAC: rituximab, ifoszfamid, etopozid, citarabin) – alkalmazása ajánlott összesen maximum 6 ciklusban

(3-3 ciklus). **Intrathecalis profilaxis** adása itt is szükséges. Legújabb közlés alapján az R-DA-EPOCH kezelés eredményei is egészen jók. Ezt követően megfontolható a konszolidáló autológ csontvelőátültetés elvégzése is, de az elsővonalbeli kezelésre jól reagáló esetek transzplantáció nélkül nagy százalékban meggyógyulnak. Emiatt a transzplantáció elsősorban relapszus, vagy salvage kezelést igénylő esetekben ajánlott. Fenntartó kezelés nem szükséges Burkitt lymphoma kezelése során.

## Köpenysejtes lymphoma

A köpenysejtes lymphoma ritka betegség, az összes NHL kb. 5-6%-át teszi ki. Főleg idősebb betegeket érint, a medián életkor 65 év, férfi dominancia jellemzi. Az agresszív és az indolens lymphomák kedvezőtlen tulajdonságait ötvözi, miszerint egyes esetekben kezelés nélkül gyorsan progrediál, azonban a jelenleg elérhető terápiákkal nem gyógyítható, átmeneti remisszió után a betegség kiújulására mindig számítani kell. A tünetek változatosak, de viszonylag gyakori a splenomegalia, a gastrointestinalis traktus és a Waldeyer-gyűrű érintettsége és ezzel összefüggő panaszok. Sok esetben igazolható a csontvelői propagáció, leukémiás és központi idegrendszeri érintettséggel járó forma is előfordul.

Karakterisztikus genetikai aberráció a **t(11;14) transzlokáció**, mely során a 11-es kromoszómán levő Cyclin D1 (CCND1) gén a 14-es kromoszómán levő immunglobulin nehézlánc (IgH) génszakasz mellé, annak szabályozása alá kerül. Ezáltal, mint celluláris onkogén, a fokozott expressziója okozza a malignus B-sejt proliferációt. A szövettani képen kis lymphocytá szerű, hasadt magvú sejteket látunk többnyire diffúz elrendeződésben. A tumorsejtek általában CD5, CD19, CD20, CD52 pozitívak, ugyanakkor CD10 és CD23 negatívak a legtöbb esetben. A leukémiás formára jellemző a SOX11 génmutáció. A SOX11 negatív esetek indolens lefolyásúak. A TP53 mutáció hosszútávon rossz prognózist/kemorefrakteritást jelez.

A standard képpalkotó eljárás itt is a  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT. Prognózisbecslére a köpenysejtes lymphoma Nemzetközi Prognosztikai Indexet (MIPI) használjuk. Az érték kiszámításához az ECOG státusz, LDH érték és fehérvérsejtszám ismerete szükséges, és tovább pontosítható a szövettani mintában meghatározott Ki-67 proliferációs index ismeretében.

A köpenysejtes lymphoma kezelése kissé eltér az egyéb agresszív lymphomákétól. Mivel ez **nem gyógyítható** betegség, a **remissziós periódus megnyújtása** a cél, mely érdekében indukciós kezelést (megfelelő paraméterek esetén konszolidáló autológ transzplantációt) és **fenntartó kezelést** alkalmazunk.

Az elsővonalbeli kezelést alapvetően meghatározza, hogy a beteg alkalmas-e autológ transzplantációra. Fiatal, jó állapotú vagy jó biológiai korú 65 év feletti betegeknél az indukciós kezelést követő első komplett remisszióban konszolidáló autológ őssejtátültetés (autológ-HSCT) szükséges. Az indukciós kezelés rituximab és konvencionális kemoterápiás szerek kombinációjából áll. Elsővonalbeli indukcióként a **Nordic protokoll** (emelt dóziszú R-CHOP és rituximab+nagy dóziszú citarabin alternálva, melyet ki lehet egészíteni már első vonalban kovalens Bruton tirozin kináz inhibitorral), az R-HyperCVAD vagy alternáló R-CHOP/R-DHAP alkalmazása jön szóba. A transzplantáció után rituximab fenntartó kezelés (legalább 2 évig) szükséges. Őssejtátültetésre nem alkalmas betegek esetén elsővonalban rituximab+bendamustin+ibrutinib kezelés javasolt, melyet szintén rituximab fenntartó terápia követ.

A relabáló betegek kezelésében a kovalens Bruton tirozin kináz (BTK) inhibitorok játszanak fontos szerepet (ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib). Harmadik vonalbeli kezelésként a nem kovalens BTK inhibitorok (pirtobrutinib), CART sejt-tes kezelés, illetve allogén-HSCT jön szóba.

## Agresszív lymphomák kezelésének legfontosabb mellékhatásai

Agresszív lymphomák esetében általában nagy a kiindulási tumortömeg, az immun-kemoterápia hatására gyors kezdeti sejtpusztulás megy végbe, ami tumor lízis szindrómát (TLS) eredményezhet. A TLS-re a progresszíven emelkedő szérumban kálium, foszfát, LDH, húgysav és kreatinin szint jellemző, következményes akut vesekárosodással és szívritmuszavarok kialakulásával. Ezt megelőzendő, allopurinol (esetleg rasburikáz), masszív hidrálás és diuretikus kezelés szükséges az első ciklus kemoterápia előtt, a kezelés közben pedig szoros laborkontroll, a szérumban elektrolitok szintjének és a veseműködés monitorozása.

A rituximab és steroid terápia szövődménye, hogy a betegek hosszútávon immunkompromittálttá válnak. Az anti-CD20 kezelés elhúzódó B-sejt deplációhoz vezet, ennek következtében komplex immunregulációs zavar lép fel, valamilyen fokú hypogammaglobulinaemiával és a CD4+ T-sejtek funkciójának károsodásával. Emiatt a rituximab kezelésben részesülő betegek fertőzésekre fokozottan hajlamosak. Vírusfertőzések, CMV, EBV, Nyugat-Nílus vírus, hepatitis B és VZV reaktiváció, COVID-19 infekció, gombainfekciók, opportunisták kórokozói, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia gyakori szövődmények. Ezért rendkívül fontos a megfelelő

antifungális és antivirális profilaxis alkalmazása, illetve fertőzések tünetek esetén mindig gondolni kell a fenti kórokozókra.

**Az elhúzódó immunszuppresszió miatt a betegek élő attenuált vakcinát semmilyen körülmények között nem kaphatnak.** Az egyéb vakcinák alkalmazhatóak, de az immunitás kialakulásának valószínűsége csekély, így a védőoltást még vagy az anti-CD20 kezelés előtt, vagy a kezelést követő hat hónap múlva javasolt beadni. Az immunrekonstrukció az utolsó kezeléstől számított 12-18 hónapon belül válik teljessé.

# 23. Folliculáris lymphoma

JÓNA ÁDÁM

A folliculáris lymphoma (FL) a nyirokcsomó csíracentrumából kiinduló B-sejtes malignitás, többnyire éveken át indolens marad. A betegség során relapszusok és remissziók váltják egymást, kockázati tényezőt jelent, hogy transzformálódhat az agresszív lefolyású nagy B-sejtes lymphomába (LBCL). Az FL lefolyása igen heterogén az egyes betegeknél, vannak, akiknél éveken át jól kontrollálható, míg másoknál agresszív, olykor a kemoterápiára sem reagáló típus jelentkezik. Az előrehaladott stádiumú FL jelenleg csupán kezelhető és nem gyógyítható betegség.

## Epidemiológia

A nyugati világban a FL a második leggyakoribb lymphoma, körülbelül az összes non-Hodgkin lymphoma 20%-át teszi ki. Az indolens lymphomák 70%-a FL. Európában a megbetegedés incidenciája 2,18 eset 100 000 főre vonatkoztatva. Gyakrabban fordul elő a fehér populációban, mint az afrikai és ázsiai populációkban. A betegségben érintettek átlagos életkora 60-65 év, megfigyelhető enyhe női dominanciával. Számos kockázati tényező köthető a FL kialakulásához, ide sorolható többek közt a különböző kémiai ágensek, mint például a mezőgazdasági peszticidek, egyes infekciók, mint a HIV, HTLV-1, Epstein-Barr vírus és a hepatitis C vírus. Különböző autoimmun eredetű megbetegedésekkel is összefüggésbe hozható a FL, ide tartozik a rheumatoid arthritis, lupus erythematosus és a gyulladássos gasztrointesztinális megbetegedések.

## Pathogenezis, klasszifikáció

A FL csoportosítása a 2022-es WHO klasszifikáció alapján történik. A neoplasticus folliculusokat gyakran igen nehéz meghatározni, általában csökkent köpeny zóna jellemző. Az FL típusos nyirokcsomóit centrocyták és centroblastok ke-

veréke alkotja, körülöttük nem malignus sejtek vannak, mint a macrophagok, T-sejtek és a follicularis dendriticus sejtek. A diffúzan centroblastokból felépülő zónák megegyeznek a LBCL-nál látottakkal. A FL grádus besorolása (Berard kritegiumok) azon alapul, hogy hány centroblast esik egy nagy felbontású látómezőre (high-power field HPF). Grade 1 esetében 0–5 db centroblast látható, grade 2-nél 6–15. A grade 3 további felosztásra került: grade 3A és 3B. Mindkét esetben több mint 15 centroblast látható látómezőnként. A 3B grádus kifejezetten rossz prognózisra utal, mert megjelenésében és a terápiára adott válaszában is hasonlít a LBCL-ra.

**A FL grádus besorolása (saját táblázat)**

<i>Grade 1–2</i>	<i>0–15 centroblast / HPF</i>
1	0–5 centroblast / HPF
2	6–15 centroblast / HPF
<i>Grade 3</i>	<i>&gt;15 centroblast / HPF</i>
3A	Centrocyták megjelennek a látómezőben
3B	solid centroblastos területek

Ezekon kívül a FL betegek 85-90%-a rendelkezik a 14-es illetve 18-as géneket érintő reciprok transzlokációval: **t(14;18)** (q32;q21). Ez a transzlokáció az antiapoptotikus BCL2 fehérje túlzott expresszióját eredményezi.

Egy másik, az FL betegek 25%-ra jellemző mutáció, ami az **EZH2** gént érinti. Az EZH2 hiszton- metiltranszferázként működik és szerepet játszik többek között a B-sejtek differenciálódásában, ezáltal a haematopoesisben is van szerepe. FL betegekben is megfigyelt funkciónyerő mutáció révén a metiláció hibás lesz. Ezek a genetikai eltérések nem specifikusak a FL-ra, más egyéb tumoros betegségekben is előfordulnak, azonban a diagnózis megerősítésére kiválóan alkalmazhatóak.

## Pathológiai variánsok

Az in situ follicularis neoplasia (ISFN) nagy mértékben tartalmaz BCL2-transzlokált B-sejteket de a nyirokcsomókban az egyéb diagnosztikus markerek hiányoznak. Az ISFN ugyan progrediálhat FL-ba de ennek a kockázata relatíve alacsony.

A gyerekkori típusú FL-nál hiányzik a t(14;18) transzlokáció, prognózisa jó.

A duodenális típus esetében gyakran a mucosát és a submucosát is érintő polypoid léziók formájában jelentkezik. Ebben az esetben előfordulhatnak spontán regressziók is.

## **Klinikai megjelenés, diagnosztika**

A betegek többségére fájdalomtalan nyirokcsomó megnagyobbodás jellemző a nyaki, axilláris, inguinális és femorális régiókban. A mediastinum nagymértékű érintettsége ritkán fordul elő. A betegek 15–20%-a kerül felismerésre I-II-es stádiumban. A szisztémás tüneteket összefoglaló néven B-tüneteknek nevezzük, ide tartoznak a láz, éjszakai izzadás, indokolatlan fogyás (a testsúly >10%-a hat hónapon belül). A diagnózis alapját a nyirokcsomó vagy az érintett szerv/szövet kimetszése/core-biopsziája és a minta immunhisztokémiai vizsgálata (CD19+, CD20+, CD10+, bcl-2+, bcl-6+, sIg+, CD5-, CD43-) adja, a biztos alapokon nyugvó diagnózishoz finomtű biopszia nem elégséges. A csontvelő aspirátum áramlási citometriás vizsgálata a szövettani diagnózist alátámaszthatja, esetleg kiválthatja (pl.: a beteg általános állapota nem engedi meg a nagy műtéti megterheléssel járó testüregi mintavételt). A FISH vizsgálattal igazolt t(14;18) a diagnózis megerősítésében és a betegség követésében is hasznos lehet, de negativitása nem zárja ki a FL diagnózist.

FL betegek követése során kitüntetett figyelmet kapnak a laktát dehidrogenáz enzim (LDH) illetve a béta-2-microglobulin, melyek független prognosztikai értékkel bírnak. A szövettani vizsgálatokra nyirokcsomó biopsziát alkalmaznak. Perifériás vérkenet alkalmazásával teljes vérvizsgálatot végeznek és a szervezetben keringő lymphoma sejteket keresik áramlási cytometria segítségével. A csontvelő vizsgálata fontos lehet a prognózis megállapításában. A kezelés tervezéséhez elengedhetetlen a víruszserológiai vizsgálatok (főként hepatitis B és C vírus) elvégzése is.

A PET/CT kulcsfontosságú a betegség kiterjedtségének megállapítására a stádium besorolás során (staging), illetve a kezelésre adott korai válasz lemérése során (interim vizsgálat nem megalapozott, de információt adhat, a restaging (kezelés utáni) vizsgálat pedig kifejezett prognosztikus értékkel bír).

## **Stádium besorolás, prognózis**

A kezelési stratégia helyes megállapításához alapvető a módosított Ann Arbori klasszifikáció (Lugano klasszifikáció) alkalmazása.

A **FLIPI**, vagyis a Follicularis Lymphoma International Prognostic Index a legközkeletűbben végzett prognosztikai besorolás napjainkban. A FLIPI pontrendszer még a CD20 elleni antitest, a rituximab kezelés elterjedése előtt lett kialakítva. A FLIPI-ben vizsgált öt kitüntetett paraméter: az életkor, melynél a 60 év a határ, az érintett nyirokcsomók száma, ami, ha meghaladja a 4-et az növeli a kockázati besorolást; az LDH-szint melynél a normálértéket meghaladó érték lesz pontértékű – felnőttek esetében ez 220 U/l érték felett-; a hemoglobin szint, ahol a 125 g/l-nél alacsonyabb érték számít, illetve a klinikai stádium – I; II; III vagy IV. Ezek alapján a FL betegek három rizikócsoportha sorolhatók. Az alacsony kockázatú betegeknél maximum egy tényező érintett az ötből, az ötéves túlélésük 90%-ra becsülhető. A közepes kockázattal rendelkezőknél két tényező érintett, a túlélés pedig 78%-ra csökken. A magas kockázati csoportnál három vagy több paraméter eltérő, ezen betegek túlélése 52% marad.

A **FLIPI-2** pontrendszer a rituximabbal kombinált kemoterápiás kezeléseket követően lett meghatározva. Ez a pontrendszer is öt paramétert vizsgál, melyek egy része átfedésben van a FLIPI-1 rendszerrel, az életkori kritérium itt is 60 év fölött lett meghatározva, illetve a csökkent hemoglobin szint pontértékű. A másik három tényező: a csontvelő érintettsége, a béta-2-microglobulin emelkedett értéke, illetve az érintett nyirokcsomók száma helyett a 2-es rendszer az involvált nyirokcsomók legnagyobb átmérőjét figyeli, ami 6 cm fölött lesz beszámítható. A progressziómentes túlélés (PFS) tekintetében a 6 cm-től nagyobb nyirokcsomók független prognosztikai tényezőnek számítanak.

#### Prognosztikai tényezők FL-ban (saját táblázat)

FLIPI-1	FLIPI-2
Életkor > 60 év	Életkor > 60 év
Stage III/IV	Csontvelői érintettség
Hgb < 125 g/l	Hgb < 125g/l
LDH-szint emelkedett	B2M emelkedett
Érintett nyirokcsomók száma > 4 db	Érintett nyirokcsomó átmérője > 6 cm

Hozzávetőlegesen az FL betegek 20%-ál megfigyelhető a betegség korai progressziója a kemo-immunoterápiát követően. Általában a diagnózis felállítását követően vagy a kezelés után 24 hónapon belül progresszió vagy relapszus észlelhető („progression of disease” – **POD24**). Sajnos ezek a betegek kifejezetten rossz kimenetelre számíthatnak, az öt éves túlélés csupán 50% lesz a várt 90% helyett.

A szövettani transzformáció LBCL-ba körülbelül 2%/év gyakoriságú.

## Kezelés

Az FL jellemzője, hogy igen változatos klinikai megjelenéssel kerül diagnosztizálásra, illetve a betegek egy része tünetmentes, ezért a kezdeti terápiás stratégiák nagy mértékben eltérhetnek egymástól. A legtöbb betegnél lassan növekvő lymphadeneopathiaként jelentkezik a betegség, ebben az esetben a diagnózis felállításakor a Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (**GELF**) kritériumok határozzák meg, hogy szükséges-e a terápia elindítása. Amennyiben kezelés megkezdése nem szükséges, akkor a figyelő várakozás (watch and wait) stratégiáját választjuk.

### A GELF kritériumrendszer (saját táblázat)

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• A legnagyobb nyirokcsomó mérete &gt;7cm</li> <li>• Legalább három érintett nyirokrégió meghaladja a 3 cm-t</li> <li>• Szisztémás tünetek jelenléte</li> <li>• Pleuralis vagy peritoneális serosa infiltráció</li> <li>• Jelentős lépmegnagyobbodás</li> <li>• Egyéb szervek kompressziója</li> <li>• Leukémia vagy cytopenia</li> </ul> |
|--|

Egy másik hasonló kritérium-rendszer a **BNLI** (British National Lymphoma Investigation).

### BNLI kritérium rendszer (saját táblázat)

#### *British National Lymphoma Investigation*

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pruritus vagy B-tünetek jelenléte</li> <li>• Hirtelen progresszió az elmúlt 3 hónapban</li> <li>• Életet veszélyeztető szervinfiltráció</li> <li>• A csontvelői érintettség eredményeként jelentős csontvelő depresszió (Hgb &lt;100g/l, csökkent fvs, csökkent thrombocyta szám)</li> <li>• Lokalizált csont laesio</li> <li>• Vese érintettség</li> <li>• Macroscopicus májérintettség</li> </ul> |
|--|

A BNLI kritériumrendszer

A FL kezelése a diagnóziskor megjelenő stádiumtól függ. A korai stádiumban megjelenő formák (I-II. stádium) esetében a sugárterápia lehet az első választás, ami a betegek jelentős részénél gyógyulást eredményezhet, de kezelési indikációk képező nagyságú tumortömegnél az előrehaladott stádiumban részletezett immun-

kemoterápiás kombinációk is alkalmazhatók. A diagnózis során korai stádiumba nagyjából a betegek 10-20%-a tartozik.

A FL kezelés eredménye nagyon sokat javult, amióta széles körben elterjedt az anti-CD20 antitest **rituximab** alkalmazása, a betegek medián túlélése megközelíti a 20 évet. Sajnos így is a legtöbb betegnél relapszus lép fel.

Előrehaladott stádiumban (III-IV. stádium) illetve azon II. stádiumban lévő betegeknél, ahol a sugárterápia nem alkalmazható, a kezelési stratégiák közé tartoznak: kemoterápia anti-CD20-antitesttel kombinálva: R-CVP, R-CHOP, R-bendamustin.

Az 1-2-es grádusú betegek **R-CVP** protokoll alapján kaphatnak kezelést, 21–28 napos ciklusokban. Ebben az esetben az első nap intravénás cyclophosphamide és vincristine, illetve az első öt nap per os vagy intravénás prednisolone. Újabban elterjedt a **rituximab-bendamustin** kezelés is első vonalban, amely az eddigiekkel összevethető hatékonyságú de kevésbé toxikus, alopecia sem alakul ki. A 3-as grádusú betegek **R-CHOP** protokoll szerinti kezelést kapnak – az 1. nap cyclophosphamid, vincristine, doxorubicin kombinációt intravénásan, illetve ezt az 1-5 nap még prednisolonnal is kiegészítik per os vagy vénás úton – 21 naponként ismételve 6–8 ciklusban, ezt követően 2 évig 2 havonta rituximab fenntartó kezelés van, ez a progressziómentes túlélést jelentősen, kb. 20%-kal javítja. A 65 évnél idősebb betegek granulocita kolónia stimuláló faktor (G-CSF) profilaxisban is részesülnek a kemoterápiát követően 5–10 napig, naponta 48 millió egység G-CSF-t kapnak, vagy a kezelés után egyszeri pegilált formában.

Nagy rizikójú betegeknél egy újabb anti-CD20 antitest, az obinutuzumab alkalmazására is lehetőség van kemoterápiával kombinációban. (**G-CHOP**, Gazyvaro az obinutuzumab gyári neve)

## Relabáló/refrakter betegek kezelése

A relabáló/ refrakter betegek kezelésének megkezdése is csak akkor szükséges, ha kezelési indikáció áll fenn. Az elsővonalbeli kezeléshez illesztve **obinutuzumab-bendamustin** (Gazyvaro-bendamustin) kombinációja is szóba jön másodvonalban vagy **R<sup>2</sup>** kezelés (rituximab-lenalidomide kombináció) is egy elfogadott terápiás alternatívává vált.

Azon szelektált betegeknél, mint korai relapszus (POD24), nagy kiterjedésű és metabolikus aktivitású tumortömeg esetén, fiatal (70 év alatti), jó biológiai állapotú betegek esetén LBCL szerű másodvonalbeli protokollok, ill. **autológ transzplantáció** végezhető.

Számos új hatanyag van jelenleg klinikai vizsgálatokban kiprobálás alatt, mint az anti-CD19 monoklonális antitest **tafasitamab** vagy az EZH2 gátló **tazemetostat** önmagában vagy pl. R<sup>2</sup> kezeléssel kombinációban.

**Allogén őssejttranszplantáció** csak egy fiatal, igen szelektált beteganyag esetén végezhető.

A T-sejtek működésének bevonására két terápiás stratégia áll fejlesztés alatt a bispecifikus antitestek és a kiméra antigén receptor T-sejt (CART) terápia.

A FL-ban alkalmazható CD3/CD20+ bispecifikus antitestek közé tartozik a **mosunetuzumab**, az **epcoritamab**, a **glofiatamab** és az **odrenextamab**, amelyek összekapcsolják a CD3+ T-sejteket és a CD20+ malignus FL sejteket, amelyek így végül apoptózison mennek keresztül.

Az FL-ben két anti-CD19 CART kezelés elfogadott eljárás az **axicabtagene ciloleucel** (Yescarta) és a **tisagenlecleucel** (Kymriah). Egy lymphodepletios kezelést követően a CART sejteket infúzióban visszajuttatják a beteg keringésébe, ahol a CART sejtek felismerik és kapcsolódnak a daganatsejtekhez, majd aktiválódás és toxinkibocsátás után elpusztítják azokat. Sajnos a kezelés igen magas költségei miatt Magyarországon csak klinikai tanulmány keretében hozzáférhető.

## Irodalom

1. Cerhan, J.R. Epidemiology of Follicular Lymphoma. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2020, 34, 631–646.
2. Lossos, I.S. Progress and Challenges in the Treatment of Follicular Lymphoma. *Clin. Lym. Myel. Leu.* 2017, 17 (Suppl. 2), S179.
3. Solal-Celigny, P. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2006, 7, 270–275.
4. Casulo, C., Byrtek, M., Dawson, K., Zhou, X., Farber, C. M., Flowers, C. R., Hainsworth, J. D., Maurer, M. J., Cerhan, J. R., Link, B. K., Zelenetz, A. D., & Friedberg, J. W. (2015). Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. In *Journal of Clinical Oncology* (Vol. 33, Issue 23, p. 2516). Lippincott Williams & Wilkins. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.59.7534>

# 24. Indolens lymphomák

BATÁR PÉTER

## Hajas sejtés leukémia

A hajas sejtés leukémia (HSL) ritka, krónikus kórlefolyású, B-sejt eredetű, mérsékelt malignitású (indolens) non-Hodgkin lymphoma (NHL). Főként középkorú férfiakat érint, az összes leukémia kb. 2%-a, az átlagéletkor a betegség felismerésekor 50 év. Leggyakrabban pancytopenia (anemia, neutropenia, thrombocytopenia) mellett észlelt jelentős splenomegalia esetén kell gondolni rá.

A HSL elnevezése a perifériás vérkenetben látható, a betegségre típusos, hajas sejtekről (citoplazma-nyúlványokkal rendelkező kóros B-lymphocyták) ered. A hajas sejtek ovális maggal és „szőrösen” nyúlványos citoplazmával rendelkeznek. A perifériás véren kívül a csontvelőt és a lép vörös pulpáját is diffúzan infiltrálják. A betegségre jellemző genetikai eltérés a BRAF V600E mutáció. A BRAF egy szerin/treonin kináz aktivitású fehérje, amely fontos szabályozó szerepet játszik a mitogén által aktivált protein kináz (MAPK) jelátviteli útvonalában. A gén mutációja a MAPK kaskád fokozott stimulációjához vezet, ami a sejtosztódás szabályozásának felborulását, és a betegségre jellemző kóros B-sejtek kialakulását és felszaporodását okozza.

Az esetek jelentős részében nincsenek jellegzetes klinikai tünetek. Jellemző lehet a gyengeség (anemia), visszatérő fertőzések (neutropenia), vérzékenység (thrombocytopenia), valamint a splenomegalia következtében kialakuló bal oldali bordaív alatti fájdalom. Ritkán lítikus csontelváltozások okozta csont fájdalmak jelentkezhetnek. A betegség előrehaladtával pancytopenia alakul ki, fizikális vizsgálat során splenomegalia észlelhető, általában a periférián tapintható kórosan megnagyobbodott nyirokcsomók jelenléte nélkül. A betegek egy részénél képalkotó vizsgálatok során retroperitoneális lymphadenomegalia észlelhető. Szisztémás, ún. B-tünetek (láz, fogyás, éjszakai izzadás) szintén jellemzőek a betegség aktivitására.

A diagnózis alapja a típusos, kóros morfológiájú (hajas) lymphocyták kimutatása vérkenetben és a leukémiás B-sejtek jellegzetes immunfenotípusának meghatározása flow cytometriai vizsgálattal (CD5 és CD10 negativitás, CD20, CD11c,

CD22, CD25, CD103, CD123, CD200, cyclin D1, annexin A1 pozitívitás). A BRAF V600E mutáció molekuláris biológiai módszerrel (polimeráz láncreakció, PCR) történő kimutatása szintén segíti a diagnózis felállítását. A crista iliaca biopszia hisztológiai vizsgálatával meghatározható a csontvelői infiltráció mértéke. Jellemzőes szövettani lelet a lépesméz-szerű szerkezet és a fibrosis jelenléte. A csontvelő HSL-ben gyakran nem aspirálható (punctio sicca). A betegség gyanúja esetén ezért mindig csontvelő biopszia végzése indokolt.

A HSL differenciál diagnosztikájában fontos az aplasticus anaemiától és a myelofibrózistól való elkülönítés. Mindkét esetben a csontvelő hisztológiai, valamint a perifériás vércép morfológiai vizsgálata segíti a megkülönböztetést. Aplasticus anaemia esetén a splenomegalia nem jellemző. Fontos az egyéb, hepato-splenomegáliával járó kórképek (cirrhosis hepatis, vena portae vagy vena lienalis thrombosis, stb.) okozta cytopeniáktól való elkülönítés is.

A betegek kis részében (kb. 10%) a panasz- és tünetmentes esetekben nincs szükség kezelésre. A betegek rendszeres hematológiai ellenőrzése, megfigyelése javasolt. A kezelés fő indikációi a jelentős anemia (hgb < 100 g/L, transzfúzió igény), neutropenia (abszolút neutrophil szám < 1,0 G/L), thrombocytopenia (thr < 100 G/L), az ismételt vagy súlyos infekciók kialakulása és a panaszokat okozó splenomegalia vagy csont érintettség jelenléte.

A HSL kezelésének alapját a purinnukleozid analóg (cladribin, pentostatin) kezelés jelenti. Bár mindkét szer egyformán hatékony, az egyszerűbb, szubkután injekció formában való alkalmazása miatt a cladribin kezelés jóval elterjedtebb. Azonban egyik kezelés sem kuratív, a kezelést követően hosszú távon megmarad a visszaesés kockázata ezért a betegek tartós és folyamatos követése rendkívül fontos. A kezelés leggyakoribb mellékhatása a már egyébként is jelenlévő cytopenia fokozódása. Ezért infekció esetén a kezelés elkezdésével várakozni kell. Ilyen esetekben az  $\alpha$ -interferon terápia segíthet a hatékony kezelés mielőbbi elkezdésében. Kiegészítő kezelésként granulocita kolóniai stimuláló faktor (G-CSF) alkalmazása ajánlott. A cladribin kezelést követően visszaeső betegek esetén az újabb cladribin kezelést anti-CD20 antitest (rituximab) terápiával javasolt kiegészíteni, de a rituximab és bendamustine kombináció is ajánlott. BRAF V600E mutáció esetén a BRAF kináz fehérje specifikus gátlószere a vemurafenib szintén hatékony kezelési lehetőség. A többi visszaeső indolens NHL-hez hasonlóan, HSL esetén is hatékony kezelési módszer a B-lymphocyták specifikus, sejt-szintű jelátviteli útvonalát (bruton-tirozinkináz) célzottan gátló kezelés (ibrutinib).

## Marginális zóna lymphomák

A marginális zóna lymphomák (MZL) az indolens, B-sejtes, döntően extranodális (priméren nem a nyirokcsomókból kiinduló) non-Hodgkin lymphomák (NHL) heterogén csoportját alkotják. Az összes B-sejtes NHL kb. 10%-a tartozik közéjük. Klinikopatológiailag három típus különíthető el:

1. extranodális (eMZL, más néven nyálkahártya-asszociált lymphoid-szövet eredetű (MALT) lymphoma)
2. splenicus (sMZL)
3. nodális (nMZL)

A MZL kórlefolyása indolens, elhúzódó jellegű, melyet az alkalmazott kezelések ellenére bekövetkező, időnkénti relapszusok kísérnek vagy ritkábban agresszív lymphomába történő transzformáció alakulhat ki. Sokszor nem szükséges a kezelése és csak a betegek szoros megfigyelése, követése javasolt.

### 1. Extranodális MZL

Az eMZL vagy MALT lymphoma a MZL-k leggyakoribb szubtípusa (70%), a mucosa-asszociált lymphoid szövetből kiinduló B-sejt eredetű klonális betegség. A MZL másik két szubtípusától eltérően számos etiológiai tényező (fertőzések, krónikus gyulladás, autoimmun betegség) kiválthatja. Az idős kor betegsége, diagnóziskor az átlagos életkor 65 év. A nőknél gyakrabban fordul elő, jellemzően egyéb autoimmun betegségekhez társulhat. Incidenciája a fejlődő országokban alacsonyabb, ami a környezeti tényezők szerepére utal. Leggyakrabban gyomor és bél megjelenés jellemzi. A szemkörnyéki lymphoid szövetből kiinduló NHL-k közel 90%-a MALT lymphoma, de kialakulhat a nyálmirigy, a könnymirigy, a vékonybél, a pajzsmirigy, illetve a tüdő lymphoid szövetében is.

Kialakulásában krónikus antigén stimulushoz van szerepe, amely a B-lymphocyták klonális átalakulását és expanzióját idézi elő. Fertőző ágensek, krónikus gyulladás, és autoimmun folyamatok egyaránt szerepet játszhatnak kialakulásában. Gyakran társul a gyomor (*Helicobacter pylori*), a vékonybél (*Campylobacter jejuni*), a szem (*Chlamydia psittaci*), a tüdő (*Achromobacter xylosoxidans*) és a bőr (*Borrelia burgdorferi*) krónikus bakteriális infekciójához. A hepatitis C vírus fertőzés szintén szerepet játszhat a MALT lymphomák kialakulásában. Autoimmun folyamatok kö-

zül Hashimoto thyreoiditis, Sjögren syndroma és SLE fennállása esetén a MALT lymphoma kialakulásának kockázata a sokszorosára nő.

A tünetek a kiindulási szerv lokalizációjától függően jelentkeznek. Leggyakrabban a gyomor érintett. Az indolens kórlefolyás miatt a folyamat hosszú ideig tünetmentes és lokalizált marad. A disszeminált formák később jelennek meg. A gyakori relapszusok ellenére a kórlefolyás indolens jellegű. Agresszív lymphomába történő transzformációja viszonylag ritka és a betegség késői, előrehaladott szakaszában fordulhat elő.

A diagnózishoz feltétlenül szükséges a megfelelő szövettani mintavétel. A szövettan morfológiai értékelésén túl a lymphocyták jellemző sejtfelezési CD markereinek vizsgálata (flow citometria) és az esetleges kórokozó kimutatása (mikrobiológiai vizsgálatok) segítik. Morfológiailag monocitoid B-sejtes proliferáció klonális expanziója jellemzi.

Gyomor érintettség esetén az endoscopia mellett az endoscopos ultrahang vizsgálat elvégzése is ajánlott, amely a gyomor nyálkahártya érintettség kiterjedésének mértékét jól meghatározza. Csontvelő szövettani vizsgálat (crista iliaca biopszia) elvégzése javasolt csontvelői érintettség igazolására, amely az esetek kb. 20%-ában pozitív. A stádium pontos meghatározására PET CT vizsgálat végzése szükséges.

A betegség rizikójának meghatározására, valamint a kezelésre adott válasz megítélésére a módosított MALT-IPI pontrendszer alkalmazása javasolt. Az életkor, az emelkedett LDH érték, az Ann Arbor stádium, és a nyálkahártya érintettség kiterjedése alapján a betegség kimenetele jól megbecsülhető. Ennek alapján négy különböző rizikó csoport különíthető el. A rizikó besorolás alapján a betegség kimenetele, illetve a kezelésre adott válasz jól megbecsülhető.

Negatív mikrobiológiai eredmény, kis rizikó, korai stádium, tünetmentes, lokalizált, illetve számos, súlyos **társbetegség és idős kor** esetén csak megfigyelés javasolt („*watch and wait*”).

Pozitív mikrobiológiai tenyésztés esetén korai stádiumban a kiváltó fertőzés kezelése javasolt. Gyomorra lokalizált, *Helicobacter pylori* pozitív MALT lymphoma esetén a kezelés claritromycin, amoxicillin és proton-pumpa gátló kombinációjával történik. A szem adnexumaiból kiinduló MALT limfómában, pozitív *Chlamydia Psittaci* mikrobiológiai eredmény esetén, doxycyclin kezelés javasolt. Doxycyclin rezisztencia vagy relapsus esetén a clarithromycin kezelés eredményes lehet.

A sebészeti (műtéti) kezelés szerepe a többi indolens B-sejtes NHL-hez hasonlóan MZL eseteiben is igen korlátozott. Lokalizált betegség esetén, leginkább diagnosztikus célból jön szóba (szövettani vizsgálat). Leginkább tüdő érintettség esetén kerül rá sor. Gyomorra lokalizált MALT lymphoma esetén, *Helicobacter*

*pylori* negativitás vagy többszöri sikertelen eradikáció és tüneteket okozó betegség esetén a sugárterápia hatékony lehet.

Anti-CD20 monoklonális antitest (rituximab) kezelés javasolt lokalizált, gyomor eredetű, *Helicobacter pylori* kombinált kezelésére nem reagáló esetekben, valamint idős betegek esetén.

Kiterjedt, nagy rizikójú betegségben a rituximab kezelés bendamustinnal való kombinációja szükséges (kemo-immunoterápia, R-bendamustin kezelés). A kezelésre adott választ 4-6 ciklust követően végzett PET CT vizsgálat elvégzésével lehet értékelni. Amennyiben a kezelésre adott válasz megfelelő (komplett remisszió), úgy a betegek további követése javasolt.

A kemo-immunoterápiára nem megfelelően reagáló vagy visszaeső esetekben célzott, a B-lymphocyták egyik specifikus, sejt-szintű jelátviteli útvonaltát (bruton-tirozinkináz) gátló kezelés javasolt (ibrutinib).

## 2. Splenicus MZL

A marginális zóna lymphomák kb. 20%-a, a leggyakoribb primer lép eredetű lymphoma. A nemek közötti megoszlásban nincs lényeges különbség. A betegek medián életkora a diagnóziskor 65 év. Általában indolens lefolyású betegség, de ritkán agresszív lymphomába (DLBCL) vagy leukémiás transzformációba való elfajulása alakul ki. Az sMZL szövettanilag a lép fehér pulpájának marginális zónájából származik. A gyakran jelentős mértékű splenomegalia és lép érintettség mellett előfordulhat a lép-hilusi nyirokcsomók, a csontvelő, ritkábban a máj érintettsége is. A vérkép eltéréseket (gyakori cytopeniák, ritkábban izolált lymphocytosis) a splenomegáliához társuló hypersplenia okozza (a megnagyobbodott lép fokozott fagocita funkciója). Gyakori a monoklonális fehérje szaporulattal járó krioglobulinémia is. Az sMZL klasszikus eseteire a periférián tapintható nyirokcsomók megnagyobbodása nem jellemző.

A legtöbb beteg panaszmentes. A betegségre sokszor véletlenül, például rutin vérkép vizsgálat során észlelt anémia, thrombocytopenia kapcsán derül fény (hypersplenia). Máskor a splenomegalia okozta klinikai tünetek kapcsán kerül felismerésre. A kvalitatív vérképben gyakran láthatóak villózus lymphocyták is (a nyúlványok **általában** a sejtek két pólusán helyezkednek el). Előrehaladott stádiumban a legfontosabb tünetek a splenomegalia következményei (bal oldali bordaív alatti fájdalom, cytopenia). Az anémia és/vagy thrombocytopenia mellett lymphocytosis is gyakran kialakul. Az esetek egy részében monoklonális immunglobulin is kimutatható a szérumban (legtöbbször IgM típusú). Hepatitis vírus szerológiai

vizsgálat elvégzése is szükséges mert az esetek egy részében lezajlott hepatitis C vírus (HCV) fertőzés állhat a betegség kialakulásának hátterében. Differenciál diagnosztikai szempontból is fontos a szerológiai vizsgálat elvégzése az esetleges szekunder okok (krónikus C vírus hepatitis, májcirrhosis stb.) kizárása céljából.

A megfelelő diagnózis felállítása a fizikális vizsgálat (splenomegalia, anémia tünetei), laboratóriumi eredmények (jellemző B-sejt immunfenotípus: CD19, CD20, CD22 pozitív és CD5, CD10, CD23, CD11c negatív, anémia, thrombocytopenia, hepatitis vírus szerológia, stb.), illetve képalkotó vizsgálatok (hasi UH, CT és PET CT) értékelésén alapszik. Megjegyzendő, hogy a diagnózishoz nem szükséges a lép eltávolítása szövettani vizsgálata céljából.

A HCV státusz ismerete különösen fontos, ugyanis a megfelelő antivirális kezelés a legtöbb esetben a lymphoma regresszióját, akár teljes gyógyulását is eredményezheti. Pozitív esetekben az antivirális kezelés mielőbbi elindítása javasolt.

Indolens esetekben (mérsékelt splenomegalia esetén és B-tünetek hiányában) nem szükséges azonnal elkezdeni a kezelést, szoros megfigyelés („*watch and wait*”) javasolt. Kezelés csak panaszokat okozó betegség, progresszív splenomegalia, cytopeniák (hgb <100 g/l, thr < 80x10<sup>9</sup>/L,) esetén indokolt. Figyelembe kell venni az egyéb kísérő betegségeket és a beteg biológiai állapotát, életkorát is.

Aktív, tüneteket okozó, előrehaladott betegségben a rituximab monoterápia vagy a rituximab + bendamustin kezelés a betegek jelentős részében teljes gyógyulást eredményez. Sebészeti beavatkozás (splenectomia) nem javasolt. Diagnosztikus célból végzett splenectomia csak azokban a ritka esetekben indokolt, amikor a splenomegalia oka egyéb módon nem állapítható meg. A relapszusok gyakorisága miatt a kezelést követően a betegek tartós ellenőrzése nagyon fontos.

### 3. Nodális MZL

A margniális zóna lymphomák legritkább csoportja, az összes MZL 10%-a. A diagnózis felállításakor a betegek átlagos életkora 60 év, nemi különbség nem tapasztalható. A ritka előfordulása miatt az evidencián alapuló kezelési ajánlások leginkább az egyéb indolens B-sejtes NHL-k (leggyakrabban folliculáris lymphoma) eredményeire támaszkodnak.

A nodális MZL esetei indolens viselkedésűek, általában lassan progrediálnak. Emiatt a diagnózis felállításakor a betegség már sokszor előrehaladott, kiterjedt állapotban van. A betegek 10–20%-ánál jellegzetes lymphoma aktivitási tünetek (fogyás, láz, éjszakai izzadás) állhatnak fent. Anémia az esetek negyedében, thrombocytopenia 10%-ban jelentkezik. Leggyakrabban a nyaki és a hasi nyirokcsomók

megnagyobbodása észlelhető. A csontvelő az esetek több mint felében érintett. Az esetek egy részében lezajlott HCV infekció igazolható, az autoimmun folyamatok fennállása viszont ritkább, mint a többi MZL-ben. Diagnóziskor az esetek harmadában már jelentős (>5 cm), gyakran a rekesz feletti régióban jelentkező lymphadenomegália észlelhető. A betegek felénél diagnóziskor már Ann Arbor III–IV. stádiumban észlelhető. Az esetek egy részében IgM típusú monoklonális fehérje mutatható ki a szérumban. Szövetteni megjelenése hasonló az egyéb (extranodális, splenicus) marginális zóna lymphomáknál látott képhez. Szövetteni vizsgálattal igazolható agresszív transzformáció az esetek 10%-ában alakulhat ki és rossz prognózissal jár.

A kezelés megkezdése a többi indolens lymphomákhoz hasonlóan csak tünetek fennállása vagy előrehaladott betegség esetén javasolt. Ennek megítélésében a diagnózist követően elvégzett stádium meghatározó PET CT vizsgálat segíthet. A tünetmentes, kis tumortömeeggel rendelkező betegek esetén a megfigyelés elegendő („*watch and wait*”). HCV pozitív esetekben a vírus eradikációja a lymphoma regresszióját eredményezheti. A kezelést aktivitási tünetek fennállása, csontvelői infiltráció következtében kialakult cytopeniák, nyirokcsomók gyors növekedése, igen nagy méretű (>5 cm, „bulky”) nyirokcsomók jelenléte, illetve következményes szervi kompresszió esetén javasolt elkezdni.

A kis rizikójú, idős betegeknél a rituximab monoterápia javasolt. Az előrehaladott, nagy rizikójú esetekben javasolt kemo-immunoterápia (R-bendamustin) esetén fontos a beteg általános állapotának, infekcióra való hajlamának figyelembevétele is.

#### MALT-IPI pontrendszer (saját táblázat)

		pont
életkor	60 év alatt	0
	60 év felett	1
szérum LDH	normál	0
	nagy	1
Ann Arbor stádium	I. vagy II.	0
	III. vagy IV.	1
többszörös nyálkahártya érintettség		2

Rizikócsoport	pontszám
kis	0
kis-közepes	1
közepes-nagy	2
nagy	≥ 3

## 25. Myeloma multiplex

---

VÁRÓCZY LÁSZLÓ

A myeloma multiplex (MM) klonális plazmasejt-szaporulattal járó indolens lymphoproliferatív kórkép. Elsősorban idősebb korban fordul elő, diagnóziskor az átlag életkor 65 év. A férfiak megbetegedése gyakoribb. Az etiológiája jórészt ismeretlen, de összefüggés mutatható ki az obesitással és bizonyos vegyszerek expozíciójával. A betegség kialakulását minden esetben megelőzi egy monoclonalis gammopathiának (MGUS) nevezett tünetmentes epizód, mely többnyire felfedezetlen marad. A betegség tünetei a monoklonális myelomasejt-szaporulattal vagy az általuk fölös mennyiségben termelt, M-proteinnek vagy helytelenül „paraproteinnek” nevezett immunglobulin-molekulák szervkárosító hatásaival hozhatók összefüggésbe. A csontvelőt infiltráló plazmasejtek kiszorítják a normális hemopoetikus elemeket, így az anaemia tünetei mellett a thrombocytopenia miatt vérzékenység, a leukopenia miatt pedig gyakori fertőzések alakulhatnak ki, utóbbit az ún. immunparensis, a normálisan funkcionáló immunglobulinok csökkent termelése is fokozza. A plazmasejtek aktiválják az osteoclastok működését, mely a csontleépülési folyamatokat fokozza, osteopeniát, lyticus csontlesiók, patológiás csonttörések kialakulását eredményezi. A kóros M-proteinek, azon belül is elsősorban az immunglobulin szabad könnyűláncok, egyes szervekben lerakódva károsítják azok funkcióját. A legfontosabb célszerv a vese, ritkábban szív- és májérintettséggel is találkozhatunk. A MM leggyakoribb szövődményei a **CRAB** mozaikszóval foglalható össze: hypercalcaemia (C), veseelégtelenség (R – renal failure), anaemia (A) és csontlesiók (B – bone lesions). A betegek túlnyomó többségének (60–70%) a legelső tünete a csontfájdalom, gyakoriságban ezt követik a csontvelő- és veseelégtelenséggel kapcsolatos kórjelek.

## Diagnosztika

### A betegség kritériumrendszere

A myeloma multiplex diagnózisának felállításához a 2014-ben érvénybe lépett International Myeloma Working Group (IMWG) ajánlást használjuk. A diagnosztikához a kritériumokat megcélzó laboratóriumi és képalkotó eljárásokat szükséges elvégezni, más vizsgálati módszerek (pl. genetika) pedig a betegség prognózisáról, stádiumáról adnak információt.

### Laboratóriumi vizsgálatok

A betegség gyanúja esetén csontvelői mintavétel szükséges, mely lehet aspiráció vagy biopszia. Hagyományosan a 10% feletti plazmasejt-szaporulatot tekintjük kórosnak, de az IMWG kritériumok értelmében törekedni kell arra, hogy a plazmasejtek klonalitását bizonyítsuk – ennek eszközei lehetnek a citoplazmában elhelyezkedő monoklonális immunoglobulin kimutatása immunperoxidáz festéssel vagy az áramlási citometria vizsgálat.

A betegség prognózisában fontos szerepe van bizonyos genetikai eltéréseknek. Ezek vizsgálatára a fluoreszcens in situ hibridizáció (FISH) vagy a DNS alapú next generation sequencing (NGS) módszerei alkalmasak. A genetikai eltérések közül standard prognózisra utal a hiperdiploiditás (elsősorban a páratlan számú kromoszómák triszómiája) és a  $t(11;14)$ , míg kedvezőtlen kimenetelt jeleznek bizonyos transzlokációk és deléciók, így a  $t(4;14)$ ,  $t(14;16)$ ,  $t(14;20)$  és a  $del(17p)$ .

A plazmasejtek által termelt monoklonális fehérje (M-protein vagy szabad könnyűlánc) kimutatása történhet szérumból vagy vizeletből. Szűrővizsgálatként agaróz gél vagy kapilláris zóna elektroforézis alkalmazandó, a kvantitatív meghatározás módszerei a nefelometria és a denzitometriás jelölés. Kis mennyiségű M-komponens kimutatására immunfixációt használunk. MM-ben a szérum M-protein koncentráció a legtöbbször 30 g/l feletti, leggyakrabban IgG és IgA típusú, az IgD, IgE vagy IgM myeloma ritkaságnak számít. Ha mennyiségi meghatározásra törekszünk, akkor a vizelet-elektroforézist 24 órán keresztül gyűjtött mintából végezzük, de szűrésre random vizelet is megfelelő mintaként. A hagyományos Bence–Jones-próba valójában a vizeletben megjelenő könnyűláncok indirekt kimutatását jelenti. Az automatizált szabad (nehézlánchoz nem kapcsolódó) könnyűlánc immunoassay-k segítségével meghatározható a szérum abszolút szabad kappa és lambda könnyűlánc koncentrációja, valamint a két érték hányadosa.

A vörösvérsejt-süllyedés olcsó, nem specifikus eljárás, ám a MM szempontjából annyi a jelentősége, hogy felkeltheti a gyanút, főleg, ha extrém magas értéke csontfájdalommal társul. A vérképvizsgálat igazolhatja a cytopeniákat, a vérkenet a keringő plazmasejtek jelenlétét. A kenetvizsgálatkor „pénztekercs-képződése” látványos, bár nem specifikus jelensége hívhatja fel a figyelmet az M-fehérje jelenlétére. A vesekárosodás megítélésére a szérum urea, kreatinin, GFR és az általános vizeletvizsgálat szolgál. Hypercalcaemia mintegy 10%-ban fordul elő. A totál kalcium mellett az ionizált kalcium szintjét is meg kell határozni, mivel a kalcium nagyobbrészt fehérjéhez kötött, ezért a magas összfehérjeszint és a hypoalbuminaemia lehetetlenné teszi a totál kalcium helyes értelmezését. Az emelkedett LDH-szint magas sejtproliferációs aktivitásra, rossz prognózisra utal. A szérum albumin és a béta-2-microglobulin szint meghatározása döntő fontosságú a betegség stádiumának és prognózisának meghatározása szempontjából

### **Képpalkotó vizsgálatok**

Ezen eljárásokkal a myelomás csontléziókat és plasmocytomákat mutatjuk ki. A csonteltérések detektálásának és követésének legegyszerűbben elérhető módszere a konvencionális röntgenvizsgálat. A lehetséges eltérések: a csont belső corticalis rétegének elvékonyodása, a lyticus léziók és az ún. „molyrágta” mintázat. A CT szenzitivitása – különösen az axialis csontok esetében – meghaladja a röntgenét, alkalmas kisebb csontléziók detektálására csakúgy, mint az ossealis és extraossealis plasmocytomák kimutatására. A nagy sugárterhelést kiküszöbölendő dolgozták ki újabban az ún. alacsony dózisu (low dose) teljes test CT protokollokat, melyek különösen alkalmasak a lyticus folyamatok, illetve extramedullaris léziók detektálására. Az MRI vizsgálat pontos képet ad az esetleges gerincvelői és idegi kompresszióról, a lágyrész-infiltrációkról, valamint a csontvelő myelomás infiltrációjáról, viszont a mineralizáció mértékét nem jelzi. A PET-CT az MRI-hez hasonló szenzitivitású módszer a csontléziók detektálásában, ám a csontvelői infiltráció megítélésére kevésbé alkalmas.

### **Stádiummegállapítás (R-ISS)**

A myeloma multiplex esetén a betegség stádium megállapításához korábban a meglehetősen bonyolult Salmon-Durie módszert, majd később a mindössze két egyszerű laboratóriumi markerrel, az albuminnal és a béta-2-mikroglobulinnal ( $\beta$ 2MG)

operáló ISS rendszert használtuk. Legújabbán az ISS továbbfejlesztett változata, az LDH szintet és a genetikai eltéréseket is figyelembe vevő R-ISS rendszer javasolt.

## Terápia

A MM kezelését alapvetően két tényező határozza meg: a kórlefolyás és a beteg általános állapota, mely magában foglalja az életkort és a társbetegségeket. Mivel a mai tudásunk szerint allogén csontvelő transzplantáció nélkül meggyógyíthatatlan betegségről van szó, a kórlefolyás remissziókkal és relapszusokkal tarkított, utóbbi miatt az indukciós kezelést követően még másod-, harmad- és többedvo-nalbeli terápiákat is alkalmaznunk a kell. A beteg általános állapota elsősorban azt határozza meg, hogy része lehet-e az indukciós kezelésnek a nagy dózisú kemote-rápiát követő autológ őssejt-transzplantáció.

A terápiában alkalmazott új, innovatív szereket az alábbiakban foglaljuk össze:

### Proteasoma gátlók

A proteasomák nagy intracelluláris fehérjekomplexumok, melyek fontos szerepet játszanak a daganatsejtek DNS-javító folyamataiban, így a túlélésben és a proliferációban is. A proteasoma gátlók az NF $\kappa$ B jelátviteli útvonalba beavatkozva idéznek elő apoptózist. Első képviselőjük a reverzibilis hatású parenteralisan alkalmazható bortezomib, újabb generációs szerek az irreverzibilis hatású, parenteralis carfilzomib és az orális kisserelésű ixazomib. A daganatellenes hatás mellett kedvezően befolyásolják a csontleépülési folyamatokat is. Mellékhatásaik közül a cytopeniákat, sensomotoros polyneuropathiát (bortezomib), cardiotoxicitást (carfilzomib) és a gastrointestinalis toxicitást (ixazomib) kell említeni.

### Immunmoduláns szerek (Imid-ek)

Angiogenezis gátló hatásuk mellett fokozzák a citotoxikus T- és NK-sejt aktivitást, viszont gátolják a regulatorikus T-sejteket és a daganatsejtek proliferációját. Hatásukat egy cereblon nevű ubiquiter fehérjéhez kötődve fejtik ki. E gyógyszercsoport képviselői a thalidomid, a lenalidomid és a pomalidomid, valamennyiüket per os formában alkalmazzuk. Legfontosabb mellékhatásuk a thromboembolia rizikó fokozódása, így alkalmazásuk során mindenképpen antikoaguláns profilaxisra van

szükség. Emellett a thalidomid súlyos neuropathiát, míg a lenalidomid és a pomalidomid elsősorban cytopeniákat okozhat.

### **Monoklonális antitestek**

A monoklonális antitestek a myelomasejtek felszínén expresszálandó antigéneket célozzák meg. Hatásukat háromféle mechanizmus útján fejtik ki: a direkt tumor-ellenens aktivitás mellett beindítják az antitest dependens celluláris citotoxikációs (ADCC) reakciókat, valamint a komplement-mediált sejtlysis. Az elotuzumab targetje a SLAMF-7 molekula, míg a daratumumab és az isatuximab a CD38 molekulát célozzák meg. A belantamab-mafadotin egy antitest-toxin konjugátum, melynek célpontja a BCMA (B-cell maturation antigene) molekula, de az antigén-antitest kötődéssel egy időben egy microtubulusokat gátló sejtmeleg is felszabadul.

### **Bispecifikus antitestek**

A bispecifikus antitestek (pl. teclistamab, elrantamab, talquetamab) hatásmechanizmusa igen izgalmas: a tumorantigén mellett az effektor T-sejtek CD3 molekuláihoz is képesek kötődni, és így egy „immunológiai szinapszis” kialakítása révén effektív sejtes immunválaszt tudnak kiváltani.

### **Egyéb jelátvitel-gátlók**

A bcl-2 inhibitor hatású venetoclaxot elsőként a chronicus lymphoid leukémia kezelésében törzskönyvezték, majd később derült ki, hogy a bcl-2 gént érintő t(11;14) eltérést hordozó MM betegek kezelésében is hatékony lehet. A selinexor egy nukleáris transzport fehérje gátló kis molekula, mely az MM refrakter-relabáló eseteiben alkalmazható.

### **CAR T-sejtek**

A kiméra antigénreceptorral felruházott T-sejt (CAR T-sejt) kezelés esetén a betegek saját T-sejtjeit módosítják genetikailag úgy, hogy valamely vírusvektor segítségével egy tumorantigénre specifikus receptor genomját juttatják be ex vivo körülmények között, majd a sejteket visszajuttatják a szervezetbe. Myeloma multiplex esetén a CAR T-sejt készítmények (pl. Ide-cel) többnyire a BCMA antigént célozzák meg és igen eredményesen alkalmazhatók a sokszorosán refrakter betegek körében is.

## **Első vonalbeli (indukciós) kezelés**

Az újonnan diagnosztizált MM betegek kezelése során többnyire 3-4 szerből álló kombinációkat alkalmazunk. Számos protokoll létezik, de többségük tartalmaz proteasoma gátlót, immunmoduláns szert és szteroidot, emellett hagyományos citosztatikumokat (pl. cyclophosphamid, melphalan) is alkalmazhatunk. A terápia kiválasztásakor figyelembe vesszük a beteg életkorát, társbetegségeit – idősebb, polimorbid egyének esetén inkább csak csökkentett dózisu, kettős kombináció –, illetve a prognosztikai markereket – nagy rizikójú betegeknél inkább innovatív szereket tartalmazó négyes kombináció. A leggyakrabban használt kombinációkat táblázatban tüntettük fel.

## **Nagy dózisu kemoterápia és autológ őssejt-transzplantáció (APSCT)**

4–6 ciklus indukciós kezelés után, megfelelő terápiás választ elérve az arra alkalmas betegek – 70 évnél fiatalabb életkor, jelentős komorbiditás nélkül – esetén az első vonalbeli kezelés része az autológ őssejt-transzplantáció. A megfelelő mennyiségű hemopoeticus őssejt gyűjtése szoló kolóniastimuláló (G-CSF) kezelés útján vagy kemoterápia + G-CSF alkalmazásával történhet. Az őssejtek visszaadása előtt a betegek nagy dózisu melphalan kondicionáló kezelésben részesülnek. Bár végleges gyógyulás az autológ transzplantáció után sem várható, átlagosan egy 2-3 évig tartó remissziós időszak kialakulására lehet számítani.

## **Fenntartó kezelés**

Az APSCT-t követően a minél hosszabb remissziós időszak elérése érdekében célszerű fenntartó kezelést alkalmazni. A standard jelenleg az immunmoduláns hatású lenalidomid monoterápia, de főleg magas rizikójú betegek esetén proteasoma gátlók (bortezomib, ixazomib) is alkalmazhatók.

## **A refrakter és relabáló esetek kezelése**

A betegek túlnyomó többsége az elsődleges kezelés után óhatatlanul visszaesik, a remisszióban töltött idő átlagosan 2-3 év. Ilyenkor új terápia válik szükségessé. Kivételesen, hosszú remissziós időszakot követően próbálkozhatunk a korábban már sikerrel alkalmazott indukciós protokollal is, de többnyire új szerek bevetése

válik szükségessé. Alkalmazhatunk új generációs proteasomagátlókat (carfilzomib, ixazomib), Imid-eket (lenalidomid, pomalidomid), monoklonális antitesteket (daratumumab, isatuximab, elotuzumab), illetve ezek kombinációit. Ha a beteg ezen szerekre is refrakterré válik, akkor a belantamab-mafadotin, a selinexor és a CAR T-sejt kezelés jöhet még szóba, de sajnos ezek a szerekek hazánkban még nem elérhetők, legfeljebb klinikai tanulmány keretein belül. Fiatal, jó általános állapotú beteg esetén az allogén őssejt-transzplantáció is megfontolandó lehet, mely akár kuratív is lehet.

### **Szupportív terápia**

A myelomás csontbetegség kezelésére biszfoszfonát készítményeket (elsősorban zoledronsav) illetve Rank-ligand ellenes antitestet (denosumab) alkalmazhatunk, kalcium és D-vitamin szupportáció mellett. Anaemia esetén erythropoetin készítmény adható, melynek segítségével a betegek transfúziós igénye csökken. A tumoros csontfájdalmak miatt minor illetve major analgeticumok (ópiátok) rendelésére is szükség lehet. Extrém hiperviszkozitási tünetek esetén a plazmaferezisnek is szerepe lehet.

### **Prognózis, túlélés**

Míg korábban a myeloma multiplexszel diagnosztizált betegek átlagosan 2-3 évig éltek, jelenleg a korszerű terápiás eljárások birtokában a várható túlélés akár 8–10 év is lehet. Ez az érték különösen elfogadható annak ismeretében, hogy a betegek többsége a diagnóziskor már elmúlt 60 éves. A túlélést befolyásolja a betegség stádiuma, a genetikai eltérések, valamint a szervi szövődmények súlyossága is.

**A myeloma multiplex diagnosztikus kritériumrendszere az IMWG 2014-es ajánlása alapján (saját táblázat)**

I.	Klonális plazmasejt-szaporulat a csontvelőben (arányuk eléri vagy meghaladja a 10%-ot) vagy szoliter plasmocytoma formában
II.	Szervi károsodások, melyeket az angol CRAB mozaikszó foglal össze: hypercalcaemia (C), veseelégtelenség (R), anaemia (A), csontléziók (B)
III.	Az alábbi három új biológiai tényező közül valamelyik: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 60%-nál nagyobb csontvelői plazmasejtarány</li> <li>• 100 feletti szérumszabadszabvány arány</li> <li>• egynél több fokális myelomás lézió MRI-vel vizsgálva</li> </ul>

**Az ISS és R-ISS stádiummegállapító rendszer (saját táblázat)**

Prognosztikai faktor	Kritérium
<b>ISS stádium</b>	
I.	szérumszabvány $\beta 2\text{MG} \leq 3,5 \text{ mg/l}$ és szérumszabvány albumin $\geq 35 \text{ g/l}$
II.	sem I., sem III. stádiumnak nem felel meg
III.	szérumszabvány $\beta 2\text{MG} \geq 5,5 \text{ mg/l}$
<b>FISH eredmény nagy rizikójú standard rizikójú</b>	del(17p), t(4;14), t(14;16) a fentiek közül egyik sem
<b>R-ISS stádium</b>	
I.	ISS I. stádium, normál LDH, standard rizikójú FISH
II.	sem R-ISS I., sem R-ISS III. stádiumnak nem felel meg
III.	ISS III. stádium és: vagy magas LDH, vagy nagy rizikójú FISH

**Kezelési protokollok myeloma multiplexben (saját táblázat)**

	Protokoll rövidítése	Gyógyszeres összetétel
1. vonalbeli / indukciós kezelések	VMP	bortezomib – melphalan – prednisolon
	Len/Dex	lenalidomid – dexamethasone
	VTD	bortezomib – thalidomid – dexamethasone
	CyBorDex	cyclophosphamid – bortezomib – dexamethasone
	VRd	bortezomib – lenalidomid – dexamethasone
	DaraVTD	daratumumab – bortezomib – thalidomid – dexamethasone
	DRd	daratumumab – lenalidomid – dexamethasone

	<b>Protokoll rövidítése</b>	<b>Gyógyszeres összetétel</b>
Relapszusban adható kezelések	Len/Dex	lenalidomid – dexamethasone
	KRd	carfilzomib – lenalidomid – dexamethasone
	KD	carfilzomib – dexamethasone
	DRd	daratumumab – lenalidomid – dexamethasone
	DVd	daratumumab – bortezomib – dexamethasone
	IRd	ixazomib – lenalidomid – dexamethasone
	Pom/Dex	pomalidomid – dexamethasone
	PVd	pomalidomid – bortezomib – dexamethasone

### Irodalom

1. Váróczy László: A myeloma mutiplex diagnosztikai és terápiás újdonságai. Orvostovábbképző Szemle. 2022; 10: 25–31.
2. Varga Gergely: A myeloma multiplex kezelési javaslata 2024-ben. Hematológia-Transzfuziológia 2024; 57: 104–115.
3. Rajkumar SV: Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol 2024; 99: 1802–1824

# 26. A Waldenström-macroglobulinaemia

VÁRÓCZY LÁSZLÓ

A Waldenström-macroglobulinaemia (WM) az indolens non-Hodgkin-lymphomák csoportjába tartozó, egy jellemzően a csontvelőben terjedő lymphoplasmocytás lymphoma és következményes monoklonális IgM-hiperszekréción okozta klinikai tünetegyüttes. Megkülönböztetünk premalignus állapotot (IgM MGUS), a tünetmentes betegséget (smoldering WM) és a klinikai tünetekkel járó, szövődményes formát (aktív WM).

## Epidemiológia, Etiológia

Férfi predomanciájú betegség, valamint jól ismert a családi halmozódás, genetikai tényezők szerepe például a 6q- deléciók kóroki szerepe.

## Tünetek

A tünetek szerteágazóak, mégis 2 fő irány alapján szétoszthatóak. A tünetek egyik csoportját a monoklonális immunglobulin jelenlétével összefüggő panaszok okozzák, mint a hyperviszkozitás-szindróma, a Coombs-pozitív hideg hemolitikus anaemia, a distális, szimmetrikus és lassan progrediáló perifériás neuropathia, a paraproteinek parenchymás szervekben történő lerakódása következtében kialakuló szervkárosodások, mint például amyloidosis vagy glomerulonephritis. A másik tünetcsoportot a B-sejtes lymphomáknál ismert általános tünetek okozzák, mint például a hepatosplenomegalia, lymphadenomegalia, csontvelő infiltráció következtében kialakuló cytopenia.

## Diagnózis

A diagnosztika két alappillére a szérum-IgM monoklonális fehérje jelenléte és csontvelő lymphoplasmocytás infiltrációja. Gyakori extramedulláris manifesztáció a lymphadenomegalia és a splenomegalia. A diagnózis felállításához szükséges a rutin laboratóriumi vizsgálatokon felül a szérum LDH, béta-2-microglobulinm szérumprotein ELFO és immunfixáció, immunglobulin szintek, szérum szabad könnyűláncok, hepatitis vírus szerológia, vizelet üledék és fehérjeürítés meghatározás, valamint a crista biopszia elvégzése. A betegeknél IgM-paraproteinaemia mellett IgG és IgA-hiány detektálható. Az extramedulláris tumortömeg felmérésére képalkotó vizsgálatok (hasi UH, hasi CT) elvégzése javasolt.

A típusos immunfenotípus megjelenés: felszíni IgM+, CD5+/-, CD10-, CD19+, CD20+, CD22+, CD27+, CD79+. Citogenetikai eltérések ismertek, melyek új generációs szekvenálással (NGS) határozhatóak meg. Elsőként a MYD88 L265P mutációját fedezték fel ebben a betegségben 95–97%-os gyakorisággal, emellett 30–40% os gyakorisággal CXCR4-mutációk, 17%-ban ARIDA-mutációk és 10% körüli gyakorisággal CD79B-mutációk vannak jelen.

## Prognózis

A prognózis meghatározására az IPSSWM-score rendszer használható, ahol figyelembe vesszük az életkort, hemoglobin szintet, thrombocytaszámot, béta2-microglobulin és a szérum monoklonális IgM színjét. A revidiált IPSSWM-score rendszerben a thrombocytaszám helyett a szérum LDH-t vesszük figyelembe a szérum albumin mellett. Ezek alapján megkülönböztetünk alacsony, közepes és magas rizikójú betegeket.

## Kezelés

A WM jelenleg még inkurábilis betegség, így a terápia célja a tünetek tartós csökkentése és a szervkárosodások megelőzése. A tünetmentes betegek csak observációt igényelnek. A tünetek súlyossága, az életkor, a cytopeniák, a tumortömeg, a neuropathia jelenléte a kezelés megkezdésének az indikációi. Az a beteg, akinél autológ őssejttranszplantációt (ASCT) tervezünk, ne kapjon őssejttoxikus terápiát,

mint például orális alkilezőszert (chlromabucil) vagy nukleozidanalógokat (fludarabin, cladribin).

### Első vonalbeli terápiák

- rituximab monoterápia: alkalmas a minimális tünetekkel rendelkező alacsony rizikójú betegeknél
- rituximab+alkilezőszerek (bendamustin, cyclophosphamid)
- DRC: dexamethason, rituximab, cyclophosphamid –súlyos neuropathiánál elsőként választandó  
RB: rituximab,bendamustin- nagy tumor tömeg esetén preferálandó
- rituximab+ proteaszómagátlók (bortezomid, carfilzomib)  
BRD: bortezomid, rituximab, dexamenthason- ha cytopenia, hyperviszkozitás vagy egyéb IgM asszociált tünet dominálja a képet, ez a kezelés javasolt  
CARD: carfilzomib, rituximab, dexamethason
- rituximab+ nukleozidanagolók  
R-F: rituximab, fludarabin  
R-RC: rituximab, fludarabin, cyclophosphamid
- high risk betegeknél ASCT

### Relapsus esetén választható terápiák

- Ilyenkor bármelyik a fent említett, első vonalban javasolt és még nem alkalmazott terápia sikerrel adható, valamint lehetőség van ibrutinib alkalmazására is.
- Az ibrutinib egy Bruton tirozin kináz gátló gyógyszer. A Bruton-féle tirozin-kináz (BTK) a B-sejt receptor (BCR) jelátviteli útvonal kulcsfontosságú összetevője. A BTK egy fontos fehérje, amely szabályozza a sejtproliferációt és a sejtek túlélését különböző B-sejtes lymphomákban és CLL-ben. A BTK inhibitorai a BTK fehérjéhez kötődve fejtik ki hatásukat, blokkolják ennek a fehérjének az aktivitását és elősegítik az apoptózist. BTK inhibitorok közül európai törzskönyvvvel rendelkezik még az acalabrutinib és a zanubrutinib.
- Remisszióba jutott betegnél mérlegelendő az ASCT, a transzplantációt követő remisszió hossza általában jelentős, a myelománál szokásos progressziómentes túlélésnél szignifikánsan hosszabb.
- Amennyiben nem tervezünk autológ őssejttranszplantációt purin nukleozidanalógokat (fludarabin, cladribin) is alkalmazhatóak.

## Szupportív terápia

Hyperviszkozitási szindróma esetén az afezesis alkalmazandó, amivel eltávolíthatóak a keringő IgM-pentamerek. Ismert a rituximab azon hatása WM-ben, hogy kezdetben paradox IgM emelkedést okoz („IgM flare”). Így azoknál a betegeknél, akiknél magas a paraprotein koncentráció vagy a szérum viszkozitás csak aferízis után lehet indítani a kezelést. Hipogammalobulinaemia miatt visszatérő bakteriális infekciók esetén antibiotikus profilaxis, immunszuppresszív kezelés mellett antivirális profilaxis megfontolandó. Súlyos fertőzésekben immunglobulinpótlás.

## Differenciál diagnosztika

A WM-et fontos elkülöníteni az egyéb monoklonális gammopathiával bíró lymphomáktól, (például CLL, marginális zóna és köpenyejtes lymphoma), a myeloma multiplextől, MGUS-tól, valamint neuropathia esetén a POEMS-szindrómától és az AL-amyloidosistól.

## Irodalom

1. Mucsi O., Nagy Zs.: Újdonságok a Waldenström-makroglobulinémia kezelésében. Magyar Onkológia 2017; 61: 12–20
2. Grunenberga A, Buske C: How to manage Waldenström’s macroglobulinaemia in 2024. Cancer Treat Rev 2024; 125:102715.

# 27. T-sejtes lymphomák

PÁYER EDIT

## Általános jellemzők

Ritka, heterogén betegség számos szövettani altípussal. A non-Hodgkin lymphomák mindössze 10%-a. Gyakran előrehaladott stádiumban kerül felismerésre. Legtöbbször rossz prognózisú betegség.

## Szövettan

A szövettani altípusokat cutan, extranodalis, leukaemiás és nodalis formákra oszthatjuk. Részletes beosztást lásd a WHO 2022 klasszifikációban.

## Eloszlás szövettani alcsoportok szerint

T-sejtes lymphoma altípusai (saját táblázat) International Peripheral T-Cell and Natural Killer/T-Cell Lymphoma Study: Pathology Findings and Clinical Outcomes International T-Cell Lymphoma Project, 2008 alapján

Altípus	Előfordulás
Perifériás T-sejtes lymphoma NOS	25,9%
Angioimmunoblastos lymphoma (T helper follicularis)	18,5%
NK/T-sejtes lymphoma	10,4%
Felnőttkori T-sejtes leukaemia/lymphoma	9,6%
ALK poz. Anapláziás nagysejtes lymphoma	6,6%
ALK neg. Anapláziás nagysejtes lymphoma	5,5%
Enteropathia asszociált	4,7%
Primer cutan	1,7%
Hepatosplenikus	1,4%
Subcutan panniculitis szerű	0,9%

Altípus	Előfordulás
Nem meghatározható altípusú PTCL	2,5%
Egyéb betegség	12,2%

## Klinikai tünetek

- Általános tünetek: gyengeség, fáradékonyság, subfebrilitás
- B tünetek (láz, fogyás, éjszakai izzadás)
- Immunológiai jelenségek (bőrtünetek, vasculitis, hemolyticus anaemia, thrombocytopenia, arthritis, hypergammaglobulinaemia)
- Lymphadenomegalia
- Hepatomegalia, splenomegalia
- Kompressziós tünetek

## Diagnosztika

- Nyirokcsomó: core biopszia/teljes nyirokcsomó eltávolítás
- Crista biopszia
- Áramlási cytometria
- Képpalkotó: Teljes test CT vagy <sup>18</sup>FDG-PET/CT
- Szövettan: hematoxilin-eosin, immunhisztokémia
- Genetika: IgH, TCR génátrendeződés, FISH (pl. ALCLt(2;5), NGS, genom térképezés (DUSP22, TP63, GATA3, ALK, TET2, DNMT3A, TBX21 stb.)
- EBV (NK/T-sejtes), HTLV-1 (Felnőttkori T-sejtes leukémia/lymphoma) kimutatás

## Kezelés

### Általánosságban:

- CHOP (ciklofoszfamid, doxorubicin, vincristine, prednisolon) szerű protokollok (pl. etopoziddal kiegészítve)
- Relapszus/refrakter betegség esetén mentő kezelésként alkalmazható: ESHAP (etopozid, steroid, cytarabine=araC, platina- pl. carboplatin), Ge-

mOx (gemcitabine, oxaliplatin), DHAOx/C (dexamethasone, cytarabine = AraC, oxaliplatin/carboplatin), ifosfamidot tartalmazó protokollok (pl. ICE-ifosfamid, carboplatin, etopozid, IGEV-ifoszfamid, gemcitabine, vinorelbin)

**Célzottan:**

- CD30 pozitív lymphomákban: (pl. ALCL) Brentuximab-Vedotin (Adcetris)-CHP/CHEP (cyclophosphamide, doxorubicin, prednisolone/cyclophosphamide, doxorubicin, etopozid, prednisolon)
- NK/T-sejtes lymphomákban: asparaginase tartalmú protokollok (pl. SMILE-dexamethason, metotrexát, ifosfamid, L-asparigánáz, etopozid)
- ALK pozitív: ALK gátló-crizotinib
- T helper follicularis altípusban: azacitidine (DNMT3A, TET2 szerepe miatt)

**Transzplantáció:**

- nem szükséges első vonalban: ALK+ ALCL, Extranodalis NK/T-sejtes lymphoma I-II. stádium
- Autológ: egyéb szövettani altípusok esetén első vonalban, lehetőleg komplett remisszióban, vagy nagyon jó parciális remisszióban
- Allogén: relapsus esetén, Hepatosplenicus lymphoma, T-prolymphocytas leukemia, Felnőttkori T-sejtes leukemia/lymphoma, Aggresszív NK leukémia/lymphoma, Mycosis fungoides visceralis forma, Sezary szindróma

# 28. Csontvelőtranszplantáció

GERGELY LAJOS

A csontvelőtranszplantáció során az alap feltételezés az volt, hogy a beteg csontvelői őssejtet ki kell cserélni egészségesre. Az 1960-as évektől kezdődött és először leukémiás betegeken próbálkoztak a klasszikus allogén csontvelőtranszplantációval. Az első beavatkozásért Nobel díjat kapott E. Donall Thomas amerikai orvos. Az ugrásszerű fejlődés az 1970-es évektől indult, amikor a ciklosporin alkalmazásra került, mert segítségével az immunológiai különbség miatti graft versus host betegség (GVHD) kontrollálhatóvá vált. Kezdetben a beavatkozás mortalitása nagy, 30% feletti volt. A későbbiekben felismerték, hogy a GVHD-val együtt jár a graft versus leukemia (GVL) hatás, ami nagymértékben felelős a gyógyulásért. Ezt elsőként Kelemen Endre professzor ismerte fel Budapesten. Ma már az allogén csontvelőtranszplantáció egy jól kiforrott terápiás lehetőség, a mai korszerű gyógyszerek és lehetőségek mellett a halálozás jelentősen csökkent és a transzplantáció utáni relapszusok számát is hatásosan tudjuk kontrollálni. Az allogén csontvelőtranszplantáció után a betegben kiméra állapot jön létre, hiszen a csontvelői sejtek és az általuk képzett vér alkotóelemek donor eredetűek, míg a többi somatikus sejt marad recipiens eredetű. Ennek ellenére a csontvelőtranszplantáció után a tartós immunszuppressziót el lehet hagyni, nem kell élet végig alkalmazni, mint solid szerv transzplantációt követően.

Az autológ csontvelőtranszplantáció az 1970-es évek második felétől kezdett kialakulni. Felismerték, hogy a csontvelőtranszplantáció technikailag kivitelezhető, így a beteg saját őssejtjeit is lehet gyűjteni és fagyasztani. Ezután lehetőség nyílt ezen betegeken egy rendkívül nagy dóziszú kemoterápiás kezelésre, hogy a maradék kóros sejteket elpusztítsák, de ennek mellékhatása a teljes myelobláció, a csontvelő teljes pusztulása. A fagyasztott őssejteket felolvasztva és visszaadva, ez a hatás kivédhetővé vált. Ez a technika az autológ csontvelőtranszplantáció, amit az angolszász nomenklatura gyakran nagy dóziszú terápia autológ őssejt mentő kezeléssel (HDT+AH SCT) nevez, ami jobban tükrözi a valóságot. Ugyanakkor meg kell jegyezni, hogy az autológ transzplantáció során a felépülő immunrendszer változhat, eltűnhetnek autoimmunitást okozó klónok és megjelenhetnek tumorelles

klónok. Manapság az autológ transzplantációs centrumok szerepe fontos, hiszen a bevezetésre kerülő új sejtes terápiák (elsősorban CAR-T) alkalmazása is ezen centrumokban lehetséges a megfelelő akkreditáció és engedélyek birtokában.

## **Autológ őssejttranszplantáció és lépései:** (HDT+APSCT, autoPBSCT, aHSCT)

Autológ csontvelőtranszplantáció igényének a felmerülése esetén a betegnél igazolni kell, hogy betegsége kemoszenzitív, tehát az alkalmazott salvage terápia mellett a tumor tömeg csökken. Ezt elsősorban CT, PET/CT alkalmazásával lehet igazolni. Amennyiben ez igazolható, akkor a beteget fel lehet terjeszteni engedélyeztetésre autológ őssejtátültetésre. Kemoterápiára nem reagáló betegek esetén az autológ transzplantáció biztosan nem fog érdemi javulást eredményezni a beavatkozás nem javasolt.

Ezt követően első lépésben a perifériás őssejtgyűjtés szükséges. Ilyen esetben a betegbe egy duplalumenű centralis kanül kerül beültetésre, majd egy kemoterápiás kezelést kap. Leggyakrabban 3 g/m<sup>2</sup> ciklofoszamid, uromitexan védelemben, vagy a betegsége hatásos kemoterápiás kezelés. A kezelés hatására csontvelő depresszió alakul ki, de közben folyamatosan adagoljuk a G-CSF –et (napi 48–96 Millió Unit). Myelomás betegekben elsősorban lehetőség van kemoterápia nélküli, csak G-CSF adását követő őssejtmobilizálásra is. A kemoterápiát követő mélypont (nadír) után a periférián elkezd emelkedni a fehérvérsejt szám, megjelennek a keringő CD34+ őssejtek. A detektálásuk áramlási citometriával történik. Általában 20–250 sejt /ul mennyiségben vannak jelen. Ekkor a kanülon keresztül megtörténik az őssejtgyűjtés a speciális készülékkel (citaferézis). Ezeket az őssejteket aztán sterilen fel kell dolgozni, tápoldat, DMSO hozzáadása után speciális kontrollált fagyasztóban le kell hűteni és folyékony nitrogénben (–196 °C) tároljuk őket felhasználásig. Amennyiben a sejtek nem kellő számban vannak jelen a keringésben, lehetőség van plerixafor (Mozobil) alkalmazására a gyűjtés előtt 8 órával, mely a CXCR4 blokkolásával „mobilizálja” a csontvelőből és nyirokszövetekből az őssejteket és ezáltal megnő számuk a periférás vérben.

Ezt követően a beteg még kaphat további kezelést, majd a transzplantációt ütemezzük, mikor már tumormentes a beteg. A transzplantáció akkor lesz sikeres, ha a betegben előtte már <sup>18</sup>FDG-PET/CT vizsgálattal nem detektálható viabilis tumorszövet. Myeloma esetén a szérum M komponens és a csontvelői plasmasejtek aránya kell, hogy normalizálódjon. Leukaemiás formák esetén a ma már egyre

elterjedtebb az MRD mérés indokolt, amikor igen érzékeny módszert használva sem tudunk kimutatni kóros sejtet. Tumortömeeggel rendelkező és/vagy PET+ betegek transzplantációja nem adja meg a várt előnyt és a betegség kiújul. Ez alól kivétel volt a Hodgkin lymphoma, ahol még ilyen esetben is lehetett sikert elérni a ke-moszenzitivitás visszaállításával és transzplantációt követő további kezelésekkel, bár az új kezelések (brentuximab-vedotin, PD1 és PD-L1 gátlók) már itt is szinte minden esetben el tudjuk érni a kívánt teljes remissziót a transzplantáció előtt.

A transzplantáció során a beteg beköltözik a steril boxba és megkapja kb. 2 nap–6 nap alatt a rendkívül nagy dózisu kezelést (többnyire R-BEAM, TBC, vagy 200 mg/m<sup>2</sup> melphalan). Ezt követően a transzplantáció napján a folyékony nitrogénben lefagyasztott őssejteket a betegágy mellett felolvasztjuk kb. 2-3 perc alatt és a beteg a centralis kanülön megkapja a sejteket, mint egy transzfúziót. E közben a beteget monitorozni kell, mivel ritkán a fagyasztás miatt a sejtekhez adott anyagok, elsősorban a DMSO, ritmuszavart, hasi panaszokat, hányást tudnak okozni. Ez a tevékenység a transzplantáció.

Ezt követően a betegnél naponta folyik a szupportív kezelés, ha szükséges kap vörösvértest koncentrátumot és thrombocytát, minden esetben irradiálva, hogy infekciót és immunkompetens sejteket ne vigyünk át a készítménnyel. A 10. naptól kezdve elkezd növekedni a fehérvérsejt, majd 1-2 nappal utána a vérlemezke, a graft „megtapad”. Biztonságos Fvs (ANC  $\geq$  1 G/l) és Thr ( $\geq$  20 G/l) érték esetén a beteg a „boxból” távozik, majd otthonába távozhat, ami általában a 13–18. nap körül történik.

Otthon még 100 napig nagyon szigorú tisztaság, kesztyű, maszk viselése indokolt, mivel a fertőzésveszély nagy. Ezen időszak alatt a beteg speciális követést, figyelmet igényel a megfelelően képzett orvos részéről is. Speciális diétát is kell tartania, kerülve a nyers húsokat, tejet, zöldségeket és gyümölcsöket a fertőzésveszély miatt. A 100 napon van egy állapotellenőrzés, PET/CT, csontvelővizsgálat és ennek megfelelő eredménye esetén mondhatjuk, hogy sikeres volt a beavatkozás.

## **Autológ őssejttranszplantáció indikáció**

**Első komplett remisszióban (az elsővonali kezelés konszolidálása):**

- myeloma multiplex
- Nagyon agresszív DLBCL
- Agyi DLBCL

- Köpenysejtes lymphoma
- T-sejtes NHL (kivéve az ALK+ ALCL eseteket)
- Idősebb AML betegek, ha allogén transzplantáció nem kivitelezhető

#### **Kiújulást követően második komplett remisszióban:**

- DLBCL
- Hodgkin lymphoma
- Agresszív korai relapsus után follikuláris lymphomában
- Myelomában lehet 2. transzplantációt végezni, ha az első után legalább 2 évig remisszió volt
- T-sejtes lymphomában, ha megelőzően nem volt még transzplantáció
- Minden más kiújult agresszíven viselkedő NHL

#### **Egyéb betegségek:**

- sclerosis multiplex
- scleroderma
- Crohn betegség

## **Allogén csontvelőtranszplantáció**

Magyarországon általában 65 év alatti betegeken végezzük el, de nemzetközi adatok már akár 75 éves korig is javasolnak allogén transzplantációt.

Allogén transzplantáció esetén a donor csontvelői őssejtek egy másik immunrendszert képviselnek, egy lehetőleg jobban HLA egyező egyénből (2 × 6 lokusz HLA-A, B, C, DP, DQ, DR) származnak. A donor lehet családi MRD (matched related donor) vagy regiszterből idegen donor (MUD – matched unrelated donor). MUD esetén elfogadható a DP, vagy DQ allél eltérés, ez még megfelelő gyógyszeres kezeléssel ellensúlyozható. Az utóbbi időben elterjedt a haploidentikus transzplantáció, mivel a beteg gyermekei, vagy szülei minden esetben haploidentikusak (legalább 6/12 egyezés). A technika lehetőséget teremt arra is, hogy A vagy B allél eltéréssel idegen donort (MUD) alkalmazzunk. Az egészséges donorokat a gyűjtés előtt ki kell vizsgálni és náluk a G-CSf adagolásával érünk el a perifériás vérben kellő keringő őssejtet, ami a korábban leírt módon gyűjtünk és feldolgozunk. A beadásuk előtt szükséges egy kondicionáló kezelés alkalmazása. Ez lehet myeloablatív (MAC), csökkentett intenzitású, de még myeloablatív (RIC) vagy nem myelo-

ablatív (NMA). Általában fitt fiatalabb betegek MAC kondicionálást kapnak, ami jobban elősegíti a megtapadást és hatásosabban képes a beteg őssejteket elpusztítani. Ugyanakkor idősekben a jelentős toxicitás és potenciális halálozás miatt általában RIC vagy NMA kondicionálást alkalmazunk. A kondicionálásban használt fő gyógyszerek a fludarabin, busulfan, ciklofoszfamid, thiotepa, treosulfan, teljes test besugárzás és az ATG (anti-thymocita globulin). Minden esetben szükséges átmeneti GVHD profilaxist alkalmazni. Ennek fő gyógyszere a calcineurin inhibitor ciklosporin vagy tacrolimus és a metothrexate. A haploidentikus transzplantáció esetén az első 4 napban a beteg még nem kap immunszuppressziót, a beadott T-sejtek expandálni kezdenek, majd a 3-4. napon 50–50 mg/kg ciklofoszfamid iv adásával („in vivo purging”) szelektíven elpusztítjuk a gazdaszervezetet felismerő T sejteket.

Ugyancsak lehetséges ma már szelektált graftot alkalmazni. Ilyenkor a levett őssejteket laboratóriumban szelektálják (CD19 és CD3 alfa-béta negatív szelekció) és úgy adják vissza. Így a beadott készítmény ezen sejteket nem tartalmazza, de megvan benne a CD34+ őssejt és a CD3 gamma-delta valamint az NK sejtek. Ezen készítménnyel nincs olyan tartós T-sejt aplázia a transzplantáció után, ami a vírusinfekciók számának csökkenését eredményezi. Az utóbbi időben jelentősen terjed az anti-cytokín kezelés, mint immunszuppresszió alkalmazása. Itt elsősorban a JAK gátló ruxolitínbet alkalmazását kell említeni.

A transzplantációt követően általában 14–21 napos aplázia van, ekkor szigorú izoláció szükséges, a beteg teljesen steril körülmények között van. Folyamatosan figyelni kell a bakteriális, gomba és vírusinfekciókat, melyeket kezelni kell.

Minden betegnél kötelező gomba infekció profilaxis általában pozakonazol alkalmazásával és a CMV szeropozitív beteg esetén a reaktiváció megelőzésére a letermovirt is alkalmazzuk az aciklovir mellett. Ugyancsak fontos a pneumocystis profilaxis Sumetrolim alkalmazásával. Ezen túl a betegről rendszeresen küldünk mintát bakteriológiai, virológiai vizsgálatokra és szükség esetén a kezelést kiegészítjük a szükséges antimikrobás kezelésekkel.

Általában a 28. nap körül végzünk egy csontvelő-vizsgálatot, amelyen látható, hogy van-e maradvány betegség és az STR („short tandem repeat”) analízis elvégezhető, ami megmutatja, hogy a csontvelőben hány százalékban maradt még meg a recipiens vércépzése. Általában ekkor már 0–3% körüli értéket kapunk, tehát már legalább 97% donor eredetű sejt van a csontvelőben. A beteg otthonába távozva még kell, hogy szedjen immunszuppresszív kezelést, antivirális, antimycotikus és antibakteriális profilaktikus kezelést egy ideig. A beavatkozás után jelentkezhet akut GVHD és késői krónikus GVHD. Mindkettő kezelést igényel. A kezelés első

gyógyszere a szteroid és hamar lehet alkalmazni a ruxolitínb-et is. Az extracorporalis fotoferezis nagyon hatásos a krónikus GVHD kezelésében. Használható a brutintirozin-kináz gátló ibrutinib és a ROCK2 gátló belumosudil is a GVHD kezelésére.

A transzplantációt követően a követés a kezelőorvos figyeli a zajló immunreakciókat, a GVH (graft versus host) és GVL (graft versus lymphoma/leukemia) reakciót, és az STR értéket. Úgy alkalmazza a jelentős immunszuppresszív kezelést, lehetőleg ne legyen GVHD, vagy csak éppen enyhe legyen, de működjön folyamatosan a GVL effektus, mivel ez hozza meg a beteg részére a gyógyulást. Amennyiben nincs kimutatható GVH (és GVL), akkor a betegség kiújulásának a veszélye lényegesen nagyobb, ezért lehetőség szerint a GVH-t akár indukálni is kell (pl. immunszuppresszió csökkentése, donor lymphocita infúzió /DLI/). A korszerű szupportív terápia (antimikrobás kezelések, immunszuppresszió, kolónia stimuláló faktorok) és fejlett diagnosztika együttesen jelentősen javította a betegek peritranszplantációs mortalitását. Nem myeloablatív, mini kondicionáló kezelés esetén a beavatkozás mortalitása 5–7% alatt van. Az immunszuppresszív kezelést változó ideig 80–150 napig adjuk leggyakrabban, aztán ez elhagyható. Ugyanakkor a tartós immunszuppresszió alkalmazása szükséges lehet, GVHD jelenléte miatt sokszor 1–4 évig is vannak problémák a beteggel. Megfigyelték, hogy a beavatkozás anti-tumor hatása és a tartós betegségmentes túlélés egyértelműen összefügg a kialakult GVH/GVL mértékével.

A betegnél általában 300 nap után rendeződik teljesen az immunrendszer, legkésőbb a T-sejt frakció normalizálódása következik be. Ha a beteg jól van, nincs GVHD, nem kell immunszuppresszív kezelés, akkor általában a 300. nap után a gyermekkori oltási program ismétlése javasolt, mivel a korábbi védettségét a beteg elveszti.

Elsősorban AML transzplantációja után javasolt átmeneti fenntartó kezelés alkalmazása is, a kiújulás megelőzése miatt. Itt a sorafenib, azacitidin, venetoclax alkalmazása lehetséges.

## **Allogén csontvelőtranszplantáció az alábbi betegségekben javasolt**

**Első komplett remisszióban 65 év alatti betegeken:**

- Közepes és nagy rizikójú AML és olyan AML, amely első indukciós kezelésre nem reagált

- Akut lymphoid leukemia, ha nem AYA protokollt kapott a beteg
- Myelodyspláziás szindróma egyes esetei
- Súlyos myelofibrozis fiatalabb betegeken
- Súlyos aplasztikus anaemia (SÜRGŐSSÉGI INDIKÁCIÓ!)

**Később elvégezhető, illetve javasolt:**

**(Ezt a beteggel egyeztetni kell, közös döntés)**

- Rossz prognosztikájú fiatal CLL beteg
- Fiatal, agresszív myelomás betegek
- Kiújult autológ transzplantáció utáni T-sejtes NHL
- Kiújult AML, aki még nem volt transzplantálva
- Kiújult ALL, aki még nem volt transzplantálva
- Bármely betegség esetén, ha autológ csontvelőtranszplantáció után kiújulást észlelünk és a beteg még kellő

# 29. A normál hemostasis. Véralvadási tesztek

OBAJED AL-ALI NÓRA

## A hemostasis fogalma

A véralvadási rendszer (hemostasis) védi a szervezetet a vérzéssel és a thrombusképződéssel szemben. A hemostasis három fő komponense (érfal endothelium, thrombocyták és véralvadási faktorok) közötti bonyolult kölcsönhatások eredményeképp jön létre az egyensúly, amely biztosítja a szervezet hemostasisát. A hemostasisban minden folyamatnak van egy antagonistája is. Bármely komponens defektusa a coagulatio egyensúlyának felborulásához vezethet. Antikoaguláns túlsúly esetén vérzékenység (hemorrhagiás diathesis), prokoaguláns túlsúly esetén érpályán belüli alvadékképződés alakul ki, melynek következtében thrombosisok, thromboemboliák keletkeznek. A thrombosisok lehetnek artériásak (pl. akut myocardialis infarktusz, stroke, akut perifériás artériás occlusio), vénásak (pl. mélyvénás thrombosis, pulmonalis embolia) vagy diffúzak (DIC, TTP).

Normális körülmények között az érfal sérülése esetén gyors vasoconstrictio után thrombocytá dugó alakul ki, ezt követően fibrinhálóval átszőtt véralvadék keletkezik, majd plazmin hatására bekövetkezik a fibrinolysis, a vérrög oldódik.

## A hemostasis alkotóelemei

### Endothelium

Az érfal endothelsejtjei thromboticus – szöveti faktor (tissue factor, TF), thrombocytá aktiváló faktor (platelet activating factor, PAF), von Willebrand faktor (VWF), endothelin, plazminogén-aktivátor-inhibitor (PAI-1) – és antithromboticus – szöveti faktorút inhibitor (tissue factor pathway inhibitor, TFPI), prosztaciklin, nitrogén-monoxid (NO), szöveti plazminogén aktivátor (t-PA), thrombomodulin, heparán-szulfát, adenozin – faktorokat termelnek, melyek a különböző erekben eltérő arányban fordulnak elő.

## Thrombocyták

A thrombocyták a véralvadás sejtes elemei. A csontvelői megakaryocytákból fragmentálódnak, korong alakúak. Élettartamuk 7-10 nap. Sejtmagjuk nincs, sejtoranellumaik a dense és alfa granulumok, melyek az aktiváció során kiszabaduló fontos anyagokat raktároznak, pl. szerotonin, ADP,  $Ca^{2+}$  pirofoszfát, fibrinogén, VWF, FV, thrombocytaredetű növekedési faktor (PDGF), thrombocytá 4-es faktor (PF-4). Élettani körülmények között a thrombocyták nem kapcsolódnak az ér endothellel. Fontos kiemelni a vörösvértestek „propeller effektusát”, ami azt jelenti, hogy az érpályán belül középen áramolva az érfal mellé szorítják a thrombocytákat és az alvadási faktorokat, ahol létrejöhet a véralvadás. A thrombocyták felszíni receptorai:

- VWF receptor: glikoprotein Ib/IX/V (GPIb/IX/V)
- fibrinogén receptor: glikoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa)
- kollagén receptorok: glikoprotein Ia-IIa, GPVI

## Alvadási faktorok

A véralvadási faktorok a plazmában inaktív formában jelen lévő fehérjék. Jelölésük a felfedezés sorrendje szerint, római számokkal történik. Aktivált formájukat „a” betűvel jelöljük. Az alvadási faktorok többségét a máj termeli. A FII, FVII, FIX és FX szintéziséhez K vitaminra van szükség, ezek a K vitamin függő alvadási faktorok. Az alvadási faktorok enzimkomplexeket alkotnak, melyek enzimekből, szubsztrátokból és kofaktorokból állnak, működésükhöz foszfolipid felületre és  $Ca^{2+}$ -ra van szükség.

Véralvadási faktorok (saját táblázat)

Faktor	Elnevezés	Szerep	Hiányállapot
FI	fibrinogén	fibrinháló képzése	afibrinogenemia hypofibrinogenemia DIC májelégtelenség
FII	prothrombin	aktív formája a thrombin (FIIa) thrombocyták, FI, FV, FVII, FVIII, FXI, FXIII, <u>protein C</u> aktiválása	veleszületett hiány K-vitamin hiány, kumarin májelégtelenség

Faktor	Elnevezés	Szerep	Hiányállapot
FIII	szöveti faktor – tissue factor (TF)	VIIa kofaktora (extrinsic tenáz, FIX aktiválása)	veleszületett hiány
FIV	calcium	faktorok foszfolipid réteghez való kötéséhez szükséges kofaktor	hypocalcaemia
FV	proakcelerin	FXa kofaktora	veleszületett hiány DIC
FVI	nem létezik (korábban az aktivált V-ös faktort nevezték így)		
FVII	prokonvertin	FIX, FX aktiválása	veleszületett hiány K-vitamin hiány, kumarin májelégtelenség
FVIII	antihemofiliás faktor A, antihemofiliás globulin	FIXa kofaktora	veleszületett hiány = Hemofília A szerzett inhibitor
FIX	antihemofiliás faktor B, Christmas faktor	FX aktiválása	veleszületett hiány = Hemofília B K-vitamin hiány kumarin kezelés májelégtelenség
FX	Stuart Power faktor	prothrombin aktiválása	veleszületett hiány K-vitamin hiány kumarin kezelés májelégtelenség
FXI	Rosenthal faktor	FIX aktiválása	veleszületett hiány
FXII	Hageman faktor	FXI aktiválása	hiánya nem okoz vérzékenységet
FXIII	Laki-Lóránd faktor	fibrinháló stabilizálás	veleszületett hiány szerzett inhibitor

## A coagulatio

A hagyományos nevezéktan a véralvadást kaszkádszerű aktiválódási folyamatként ábrázolja, mely során az egyik soron lévő proteáz hasítja és aktiválja a soron következőt. A folyamatot két szakaszra tagolták az alapján, hogy a trigger az endotheliumon kívül vagy belül jelentkezett: extrinsic és intrinsic útra, mely a közös útban folytatódik tovább. Napjainkra bizonyítást nyert azonban, hogy in vivo a véralvadás

nem csupán kaszkádszerű folyamat, annál jóval összetettebb. Az új elmélet a hemostasis sejtes alapú modellje, mely a hemostasist három egymással átfedő részre bontja: iniciációs, amplifikációs és propagációs fázisra.

### **Iniciációs fázis**

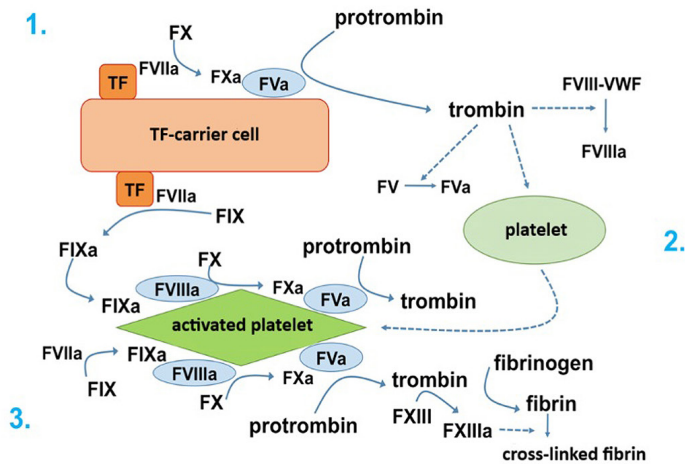
A véralvadást az érfal sérülésekor szabaddá váló szöveti faktor (TF) indítja be. Az iniciációs fázis a szöveti faktort expresszáló sejt köré lokalizálódik. A TF megkötöti a keringésben levő FVII-t. A TF/FVIIa komplex („extrinsic” tenáz komplex) elnevezésének megfelelően aktiválja a FX-et (FXa). A TF/FVIIa komplex ezen kívül a FIX-et is aktiválja, mely szintén a FX aktiválódását katalizálja („extrinsic” út). A FXa a FVa-val egy másik enzimkomplexet alkot, a „prothrombinázt”, mely prothrombinból (FII) thrombint (FIIa) képez. Ekkor még csak kis mennyiségű thrombin keletkezik.

### **Amplifikációs fázis**

A keletkezett kis mennyiségű thrombin az amplifikációs fázis során aktiválja a trombocytákat és a kofaktorokat. Ezek a faktorok a FV, a FVIII és a FXI. Eközben a trombocyták más úton is aktiválódnak. Az endothelium sérülése kapcsán szabaddá váló kollagén rostokhoz kötődik a VWF, a kikötött VWF pedig a keringő trombocytákhoz kötődik, ezt nevezzük trombocytá adhézióknak. A trombocyták egymással is kapcsolódnak, a trombocytá-thrombocytá kapcsolat GPIIb/IIIa receptorok, fibrinogén, fibronectin és VWF segítségével alakul ki, ezt nevezük trombocytá aggregációknak. Ezzel párhuzamosan a trombocyták szekretálják granulumjaik tartalmát, további aktiválódást iniciálva. Az ADP és a PAF a  $Ca^{2+}$  mobilizálásával, a foszfolipáz  $A_2$  pedig a trombocytá foszfolipidjéből arachidonsav képzésével aktiválja a prosztaglandin-anyagcserét, mely végső soron thromboxán  $A_2$  képződéséhez vezet, amely igen erős trombocytáaktiváló és vasoconstrictor hatással bír. A trombocytá aktiválódás során gömb alakot vesznek fel, állábaik lesznek segítve az összetapadást, felszínük sokszorosára nő, prokoaguláns, negatív töltésű foszfolipidek, pl. foszfatidil-szerin jelenik meg a felszínükön, mely jelentősen felgyorsítja a véralvadási reakciókat. Kialakul a trombocytá dugó (fehér thrombus).

## Propagációs fázis

A propagációs fázis az aktivált thrombocyták felszínén történik, kialakulásában számos véralvadási fehérjének van szerepe. Az iniciáció során aktivált FIX a FVIIIa-hoz kötődve az „intrinsic” tenáz enzimkomplexet alkotja, mely szintén FX-et aktivál („intrinsic” út). A FXa egyesülve kofaktorával a FVa-val már nagy mennyiségű prothrombináz komplexet képez, így ebben a fázisban már nagy mennyiségű thrombin jön létre. A thrombin jelenlétében végbemegy a fibrinogén-fibrin (FIa) átalakulás, valamint utolsó lépésben aktiválja a FXIII-at is, mely stabilizálja a fibrinhálót. A thrombocytá dugóból, fibrinhálóból és a beletapadó vörösvértestekből végül kialakul a stabil véralvadék (vörös thrombus).



A coagulatio sejt alapú modellje.

1.: iniciációs fázis, 2.: amplifikációs fázis, 3.: propagációs fázis. Forrás: Bagoly, Zsuzsa (2023) *Hemosztázis vizsgálatok cerebrovaszkuláris kórképekben: új biokémiai és klinikai vonatkozások*, Akadémiai nagydoktori mű, Debreceni Egyetem, 2023 szerint, Versteeg HH et al, *Physiol Rev*, 2013 alapján.

## Fibrinolysis

A hemostasis egészséges működése elegendő az érsérülésből fakadó vérvesztés megállításához, ezáltal megfelelő körülményt teremt a sebgyógyulás megkezdéséhez. A véralvadási rendszer feladata azonban a vérrög kialakulásával még nem ér véget. Kontroll nélkül a véralvadási folyamat kiterjedt thrombusképződéshez, az

érpálya teljes és kiterjedt elzáródásához, végső soron az érintett területek vérellátási zavarához vezetne. A keletkezett vérrög megfelelő ütemű és minőségű feloldása, ezáltal az érrendszer folytonosságának teljes és végleges helyreállítása a fibrinolysis.

### **Fibrinolysis aktivációja**

A fibrinolysis aktivációját a thrombin indítja el azzal a tulajdonságával, hogy az endotheliumból t-PA felszabadulását segíti elő. A plazminogén aktivátorok hatására következik be a plazminogén-plazmin átalakulás. A plazmin a fibrinogént és a fibrint is hasítja, fibrin degradációs termékek (FDP) keletkeznek.

### **Fibrinolysis gátlása**

A fibrinolysis gátlásában a plazminogén aktivátorok természetes inhibitorai vesznek részt. A legjelentősebb a PAI-1, mely a t-PA gátlásán keresztül akadályozza a plazmin kialakulását, így a fibrinolysist. A fibrinolysis további inhibitorai a thrombinaktivált fibrinolysis-inhibitor (TAFI), mely stabilizálja a fibrinhálót, valamint az  $\alpha_2$  antiplazmin, mely a plazmint gátolja.

## **A coagulatio regulációja**

A coagulatio természetes inhibitor rendszerei megakadályozzák, hogy a keringésben nyomokban keletkező thrombin kontrollálatlan véralvadáshoz vezethessen. Három ilyen rendszer létezik:

### **1. Antithrombin (AT)**

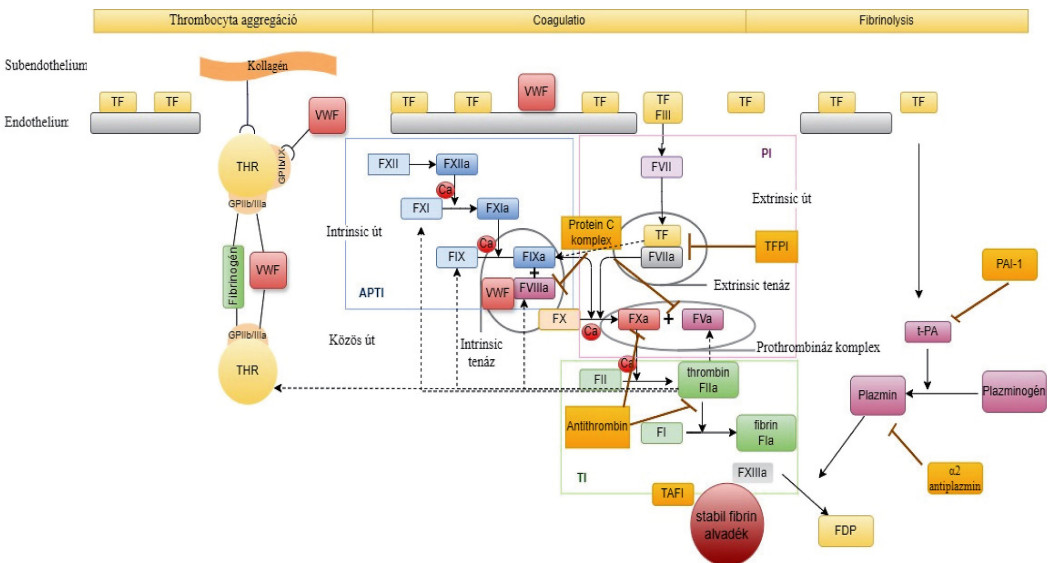
Az antithrombin a máj által termelt szerin-proteáz inhibitor glikoprotein. A thrombin természetes inhibitor, de gátolni képes egyéb alvadási faktorokat is, pl. a FXa-t. A thrombinhoz kötődve irreverzibilis komplexet alkotva inaktíválja azt. A folyamat lassú, azonban heparin vagy az ér endothel felszínén lévő heparán-szulfát akár több ezerszeresére képes felgyorsítani.

## 2. Protein C, Protein S

Mindkét fehérjét a májsejtek termelik, K-vitamin függő glikoproteinek. A protein S (PS) a protein C (PC) kofaktora. A PC-t a thrombin aktiválja, az aktivált PC-PS komplex pedig a FVIIIa és a FVa inaktiválása révén fejt ki antikoaguláns hatását.

## 3. Szöveti faktor út inhibitor (TFPI)

A legerősebb antikoaguláns, mely a TF-FVIIa komplex gátlásán keresztül fejt ki hatását. Heparin adása jelentősen felerősíti ezt a hatást.



A véralvadás hagyományos ábrázolása (saját ábra)

## Véralvadási tesztek

A véralvadási rendszer vizsgálata során a celluláris (thrombocyták) és a humorális (véralvadási faktorok) rendszer veleszületett vagy szerzett zavarait vizsgáljuk. A vasculáris rendszer eltérései nem a hemostasis tárgykörébe tartoznak, de a kóros vérzési idő utalhat vasculáris eltérésre is. A vérzékenység (haemorrhagiás diathesis) kivizsgálása során először szűrővizsgálatokat végzünk, melyek alapján megjósolhatjuk, hogy a hemostasis mely része szenved zavart, majd célzott, speciális tesztek végzünk.

## Celluláris rendszer vizsgálata

A celluláris rendszer mennyiségi (thrombocytopeniák) és minőségi (thrombocytopathiák) zavarait különítjük el.

### 1. Mennyiségi zavarok

A normál thrombocyta szám 150-400 G/l, alatta thrombocytopeniáról, felette thrombocytosisról beszélünk. A 100-150 G/l közötti értéket még biológiailag normálnak tartjuk, azaz érdemben fokozott vérzés kockázatra nem számítunk. A thrombocytaszámot rutin vérkép vizsgálat tartalmazza, melyet EDTA-val alvadásgátolt vérvételi csőből végzünk. Előfordulhat, hogy az ilyen mintában a thrombocyták in vitro aggregálódnak, ezáltal a vérvételi automata tévesen alacsony thrombocytaszámot mér, ezt nevezzük pseudothrombocytopeniának. Ilyen esetben citráttal vagy  $MgSO_4$ -tal alvadásgátolt csőbe kell mintát venni, melyből így teljes vérkép nem, csak thrombocytaszám határozható meg.

### 2. Minőségi zavarok

A thrombocytopathiák vizsgálata során a thrombocyták funkcióját, az adhéziót, aggregációt, szekréciót vizsgáljuk. Adhéziós zavar a VWF vagy thrombocyta felszíni receptorának hiánya, illetve funkcionális károsodása esetén alakul ki (von Willebrand betegség, illetve Bernard-Soulier-szindróma); aggregációs zavar fibrinogén vagy a fibrinogén receptor (GPIIb/IIIa) hiány, valamint a vérlemezkek szekréciós zavara esetén léphet fel. A thrombocyta funkciózavarok szűrőtesztjei a vérzési idő és a PFA-100 záródási idő, speciális tesztjei a VWF antigén, aktivitás mérés és a thrombocyta aggregációs vizsgálat.

#### A vérzési idő meghatározása Ivy szerint:

A thrombocyta dugó kialakulásáig eltelt időt méri. A vizsgálat csak standardizált módszerrel végezve megbízható. A vizsgálat során vérnyomásmérő mandzsettával 40 Hgmm-es nyomással elszorítjuk a felkart. Speciális egyszerhasználatos eszközzel standard méretű sebet ejtünk az alkar belső felszínén, majd fél percenként a sebet nem érintve szűrőpapírral felitatjuk a vércseppeket. A vérzési idő addig tart, amíg utoljára észlelünk vércseppet a szűrőpapíron. Normál esetben ez 2,5–9,5 perc. Nehéz standardizálhatósága miatt már ritkán használjuk.

**PFA-100/200 (platelet function analyser):**

A PFA-100/200 jól alkalmazható vizsgálat a von Willebrand betegség és a thrombocyta funkciózavarok szűrőtesztjeként. A vizsgálat során citráttal alvadásgátolt teljes vért áramoltatunk át egy thrombocyta aktiváló anyagokkal (kollagén+adrenalin vagy kollagén+ADP) átitatott membránon lévő nyíláson. Az aktivált thrombocyták kitapadnak a falhoz és a kialakult thrombocyta dugó fokozatosan eltömíti a nyílást. A teljes elzáródásig eltelt idő a záródási idő. Thrombocyta funkciózavar esetén az aggregáció nem megfelelő ütemű, így a PFA-100/200 záródási idő megnyúlik.

**Thrombocyta aggregáció vizsgálat:**

Citráttal alvadásgátolt vérből alacsony fordulatszámon való centrifugálással thrombocyta dús plazmát nyerünk, majd ebben vizsgáljuk különböző aktivátorok (ADP, adrenalin, kollagén, arachidonsav) hatására turbidimetriás módszerrel a thrombocyták aggregációját. Lumiaggregometria során a vérlemezkék aktivációja során a dens granulumokból kiszabaduló ATP is mérhető.

**Von Willebrand betegség diagnosztikája:**

- VWF mennyiség meghatározása: VWF antigén meghatározása (VWF:Ag), immunturbidimetriás módszerrel
- VWF funkció vizsgálata kötődési tesztekkel funkcionális assay-vel történik: korábban riztacetin kofaktor aktivitás (VWF:RCo), nem elég szenzitív ma-napság: VWF:GPIbR/ VWF:GPIbM

**Egyéb vizsgálatok:**

- thrombocyta felszíni glikoproteinek (GPIb/IX/V, GPIIb/IIIa) hiányának vagy csökkenésének kimutatása áramlási citometriával

**Humorális rendszer vizsgálata**

A véralvadási vizsgálatok szerves része az alvadási idő meghatározása. A vizsgálat-hoz citráttal alvadásgátolt vérmintából centrifugálással thrombocyta szegény plaz-mát nyerünk, majd egy triggerrel (pl. calcium) adunk a mintához. A fibrinképződésig eltelt idő az alvadási idő. A mérés koagulométerrel történik.

### **Prothrombin idő (PI)**

A PI meghatározásánál a TF és calcium hozzáadása az alvadási folyamat triggere, a fibrinképződésig eltelt idő a prothrombin idő. Normál tartomány 8–12 sec +4 sec (kontroll átlagnál legalább 4 secundummal hosszabb alvadási idő kóros). A PI így az extrinsic coagulációban résztvevő faktorok (FVII, FX, FV, FII, FI) csökkenéséről vagy hiányáról ad információt. A FII, FVII, FX K-vitamin függő alvadási faktorok, ez a vizsgálat tájékoztatást ad a K-vitamin antagonistá terápia hatékonyságáról, viszont a terápia pontos monitorozására a PI-ből INR-t (nemzetközi normalizált ráta) kell számítani: beteg és kontroll PI hányadosa az ISI-edik (nemzetközi érzékenységi index, standardizált trombolasztin (szöveti faktor)) hatványon.

$$(PI_{\text{beteg}}/PI_{\text{kontroll}})^{ISI}$$

### **Aktivált parciális trombolasztin idő (APTI)**

A kontakt faktorokat (FXII, FXI) felületaktív anyagokkal és foszfolipidekkel aktiválják. Az intrinsic és a közös út alvadási faktorairól ad tájékoztatást, tehát a FVII kivételével az összesről. Normál értéke 28–40 sec +9 sec.

### **Thrombin idő (TI)**

A thrombin hozzáadása és a hatására kialakuló fibrin alvadék megjelenése között eltelt idő. Normál értéke 14–22 sec +8 sec.

### **Keveréses vizsgálat**

Amennyiben az alvadási idő megnyúltak, annak eldöntésére, hogy a megnyúlás faktorhiány vagy inhibitor (gátlótest) okozza, keveréses vizsgálatra van szükség. Lényege, hogy a beteg plazmájához egészséges plazmát keverünk 1:1 arányban. Faktorhiány esetén az alvadási idő normalizálódik (a pótoltt faktorok korrigálják az alvadási időt), inhibitor jelenlétében pedig megnyúlt marad (a faktorelles anti-testek a pótoltt faktorokat is gátolják, így a korrekció nem jöhet létre).

### **Coagulopathiák**

A humorális rendszer veleszületett vagy szerzett zavarai a coagulopathiák. Létrejöhetnek az alvadási faktorok vagy antikoaguláns faktorok csökkent szintje, hiánya, működési zavara vagy az alvadási faktorok ellen termelődött inhibitor jelenléte

esetén. A szűrőtesztek (PI, APTI, TI) eltérései támpontot adhatnak, hogy a coagulációs kaszkád mely területén keresendő a deficiencia, mely faktorokat vizsgáljuk tovább. A coagulopathiák speciális tesztjei a faktormeghatározások. A faktormeghatározások alvadási vagy kromogén tesztekkel történnek. A gátlótestek titerét Bethesda egységben adjuk meg.

## Viszkoelasztikus vizsgálatok

A viszkoelasztikus vizsgálatok (VET) a hemostasis folyamatok gyors és átfogó áttekintésére alkalmasak. A VET gyakorlatilag valós időben ad tájékoztatást a vérrögképződésig eltelt időről, a vérrögképződés sebességéről, a vérrög szilárdságáról és a vérrög felbomlásáról, azaz lysiséről. Ennek megfelelően közvetlen információt kapunk mind a sejtek, mind a fehérjék hozzájárulásáról az alvadáshoz, beleértve a vérlemezkék számát és minőségét, a fibrin(ogén) működését és az alvadási faktorok funkcióját. Gyors átfutási ideje és bőséges információtartama miatt a VET szerepe a különböző klinikai krízisállapotokban, például traumában, kardiovaszkuláris sebészetben és intenzív ellátásra szoruló coagulopathiákban kiemelkedő, mivel a coagulopathia gyors diagnosztizálására alkalmas és valós idejű, fázisú, célzott terápiát tesz lehetővé. A Debreceni Egyetemen 2022. óta a *ClotPro* típusú, új generációs viszkoelasztikus analizátor segítségével történnek a VET vizsgálatok.

Véralvadási tesztek (saját táblázat)

		Teszt	Eltérés
<b>Celluláris rendszer</b>	Szűrőtesztek	thrombocyta szám meghatározás	thrombocytopenia thrombocytosis
		vérzési idő Ivy szerint	thrombocytopenia thrombocytopathia vascularis rendellenesség
		PFA-100/200 záródási idő	von Willebrand betegség thrombocytopathiák
	Speciális tesztek	aggregáció és szekréción vizsgálat VWF:Ag meghatározás VWF-thrombocyta kötődési tesztek (VWF:GPIbR/ GPIbM) GP Ib/X, GPIa-IIa, GPIIb/IIIa hiány/csökkenés kimutatása flowcytometriával	von Willebrand betegség thrombocytopathiák

		<b>Teszt</b>	<b>Eltérés</b>
<b>Humorális rendszer</b>	Szűrő-tesztek	prothrombin idő (PI) (FVII, FX, FV, prothrombin, fibrinogén)	faktorhiány K-vitamin hiány, kumarin DOAC: FX-gátlók (pl. apixaban, rivaroxaban, edoxaban) májbetegség citráttúlsúly fibrinolyticus kezelés
		aktivált parciális thromboplastindió (APTI) (FXII, FXI, FIX, FVIII)	FXII, FXI, FIX, FVIII hiány – hemofília A/B kumarin, heparin DOAC: FX-gátlók, direkt thrombin gátlók (dabigatran) citráttúlsúly inhibitor, lupus antikoaguláns von Willebrand betegség (2N)
		thrombin idő (TI) (fibrinogén, fibrin)	a/hypo/dysfibrinogenaemia DOAC: direkt thrombin gátló heparin májbetegség
	Speciális tesztek	faktormeghatározás inhibitor kimutatás: Bethesda egység	veleszületett vagy szerzett faktorhiányok

# 30. Thrombocytopeniák

RÁZSÓ KATALIN ÉS SCHLAMMADINGER ÁGOTA

Thrombocytopenia alatt a vérlemezék számbeli csökkenését értjük. Ez a vérzékenység leggyakoribb oka. Klinikailag petechiák, purpurák megjelenése, nyálkahártyavérzés jellemzi. Előfordulhat azonban akár életet fenyegető emésztőrendszer vagy központi idegrendszer érintő vérzés is. A thrombocytopenia súlyossága különböző mértékű lehet.

*Enyhe thrombocytopenia* esetén Thr 100–150 G/L között van, de ismert tény, hogy a populáció kb. 2,5%-nak a normál vérlemezke száma 100–150 G/l között van.

*Közepes thrombocytopenia* – Thr: 50–100 G/l.

*Súlyos thrombocytopenia* – Thr: 20–50 G/L.

*Nagyon súlyos thrombocytopenia* – Thr <20 G/l.

Súlyos spontán vérzésre Thr <20 G/l érték alatt számíthatunk, de döntően a háttérben álló alapbetegség határozza meg az adott beteg vérzésre való hajlamát (ITP-ben THR:1–2 G/l érték esetén sincs gyakran vérzés, míg DIC-ben THR:20–30 G/l esetén is lehet súlyos vérzés és thrombózis is!). Az alacsony Thr szám nem „véd” meg a thrombotikus eseménytől! Emellett is lehet kiterjedt artériás/vénás thrombózis a kiserekben (TTP, DIC, HITT, stb).

## A thrombocytopenia okai:

### 1. Csökkent csontvelői megakaryopoesis

- szelektív megakaryocytogátlás – ritka veleszületett kórképek (May-Hegglin anomália nagy granulocytainklúziókkal, Wiskott-Aldrich szindróma ekzema és immundeficienciával, c-MPL thrombopoetin receptor kódoló gén mutációja hiányzó rádius csontokkal), részben ITP-ben is
- gyógyszeres, vegyi anyagok, vírusfertőzések
- általános csontvelői elégtelenség része:
  - aplastikus anaemia
  - cytotoxikus gyógyszerek
  - sugárkezelés

- myelodysplasiás szindróma
  - leukémiák
  - myelofibrózis
  - csontvelői-infiltráció (pl. carcinoma, lymphoma)
  - myeloma multiplex
  - megaloblastos anaemia
2. Fokozott thrombocytapusztlás
    - immunológiai háttérű (autoimmun – ITP, SLE-vel, CLL-lel, lymphomával társult),
      - gyógyszer indukálta (heparin).
      - fertőzések: HIV, HCV, CMV, parvovírus B19, stb
      - transzfúziót követő purpura
  3. Kóros vérlemezke-eloszlás (sequestratio a megnagyobbodott lépben – hypersplenia)
  4. Consumptio kiterjedt thrombotikus folyamatokban (DIC, TTP, HUS, egyéb TMA-k)
  5. Felhígulás masszív folyadékpótlás vagy transzfúzió esetén (10–20 E vvt. konc. /24 h).

## **Immun thrombocytopenia – ITP**

Az immun thrombocytopenia (ITP) a vérlemezkek immun mechanizmusú pusztulása következtében kialakuló szerzett, izolált thrombocytopenia, melyre a 100 G/l alatti vérlemezke szám jellemző. Az esetek többségében benignus lefolyású, de időnként súlyos, akár életet veszélyeztető állapot kialakulásához vezethet. Az ITP körülbelül 80%-a elsődleges *primer immun thrombocytopenia*, mely önálló betegség, háttérben nincs kimutatható ok. *Szekunder ITP* esetén, az esetek 20%-a, a thrombocytopenia valamilyen egyéb betegséghez társul. Ez lehet autoimmun kórkép (pl. SLE, antifoszfolipid szindróma, autoimmun hemolízis – Evans szindróma), lymphoproliferatív betegség (pl. CLL), immundeficiencia (pl. common variable immunodeficiencia, CVID), akut vagy krónikus vírusbetegség (pl. HCV, HIV), *Helicobacter pylori* fertőzés, gyógyszerhatás, vakcináció, csontvelő transzplantáció.

A primer ITP incidenciája 3,3/100000 felnőtt évente, prevalenciája 9,5/100000 felnőtt. Fiatal felnőttkorban nőkben gyakoribb, idősebb korban nőkben és fér-

fiakban azonos gyakorisággal fordul elő. Összeségében az ITP incidenciája 2–5/100 000 fő az átlag populációban.

Az utóbbi időben a betegséggel kapcsolatos terminológia sokat változott. A diagnózist követő első három hónapban újonnan diagnosztizált betegségről, 3–12 hónap között perzisztáló, 12 hónapon túli betegség esetén krónikus ITP-ről beszélünk. Spontán remisszió bármikor bekövetkezhet, de az évek múlásával krónikus ITP esetén az esély egyre csekélyebb. Relapsus szintén bármikor felléphet remissziót követően.

## Patomechanizmus

Az elsődleges ITP: 1. szerzett immunbetegség, 2. melyet a thrombocytamembrán fehérjék ellen termelődő antitestek, a csökkent megakaryocytopoiesis illetve a 3. vérlemezkek T-sejt mediált destrukciója következtében jön létre. Az egyes tényezők hangsúlya a patomechanizmusban betegenként változó. Ez magyarázhatja a különböző kezelésre adott eltérő választ is.

A betegek 60-70%-ban mutathatók ki thrombocyta elleni antitestek. Ezek többnyire IgG típusúak és a vérlemezkek felszíni fehérjéi, elsősorban a GPIIb/IIIa és a GPIb/IX komplex ellen irányulnak. Hatásukra fokozódik a vérlemezkek phagocytosisa a lépben illetve a májban, de van apoptózist indukáló és a megakaryocyták képzését gátló hatásuk is. Gátolhatják a vérlemezkek működését, ami magyarázatot ad az azonos vérlemezkeszám melletti eltérő klinikai vérzékenységre. A betegek 30–40%-ban viszont nincsenek kimutatható thrombocyta elleni antitestek, az antitestek kimutathatósága nem diagnosztikus kritérium. Ezekben az esetekben a T-sejt mediálta immunmechanizmusoknak van szerepe. A betegek egy részében olyan CD8<sup>+</sup> citotoxikus T sejtek jelenlétét igazolták, melyek direkt módon képesek a vérlemezkek lízisét okozni és a csontvelőben akkumulálódva a vérlemezke képzést is gátolják.

Ma már bizonyított, hogy a fokozott pusztulás mellett a thrombocyták képzése is csökkent ITP-ben. A képződő antitestek, illetve a citotoxikus T sejtek gátolják a megakaryocyták érését, a vérlemezkek képzését és fokozzák a megakaryocyták apoptózisát. Emellett a thrombopoietin (TPO) szint – melynek a thrombocytopenia mértékének megfelelően emelkednie kellene – többnyire normális ITP-ben, feltehetőleg a fokozottan pusztuló vérlemezkekhez való kötődése következtében (relatív TPO hiány).

## Tünetek

Sok beteg teljesen tünet és panaszmentes, de ha a thrombocytopenia súlyos,  $\text{Thr} < 30 \text{ G/l}$  (vagy inkább  $< 10 \text{ G/l}$ ), petechiák, purpurák jelenhetnek meg a bőrön (száraz purpura) és a nyálkahártyákon (nedves purpurák), valamint a bőrön kis traumára, nyomásra vagy spontán kialakuló véraláfutások fordulhatnak elő. Előfordul orrvérzés, fogínyvérzés, menorrhagia, véres vizelet. Életveszélyes állapotot leginkább koponyaűri, illetve gastrointestinális vérzés okoz. A vérzékenység mértéke és a vérlemezkeszám összefügg, de nem mindig arányos. Spontán vérzések megjelenésére  $30 \text{ G/l}$  alatti thrombocytaszám esetén kell számítanunk, így általánosságban ez a terápia indítás kezdő értéke is. A vérzésveszély felmérésénél azonban egyéb, a vérlemezkeszámtól független tényezőket (pl. a beteg életkora, életmódja, társbetegségei, fertőzések, antithrombotikus terápia, korábbi vérzés, NSAID szedés stb.) is figyelembe kell venni.

## Diagnózis

Napjainkban sem áll rendelkezésünkre olyan laboratóriumi vizsgálat, mely egyértelműen igazolná vagy kizárná az ITP diagnózisát. A diagnózis felállítása továbbra is az anamnézis, a fizikális vizsgálat, a teljes vérkép és a perifériás vékép vizsgálatán és a thrombocytopenia egyéb okainak kizárásán alapul.

## Szükséges vizsgálatok

**Anamnézis:** nagyon fontos tisztázni, hogy mióta vannak tünetek, korábban fordult-e elő hasonló tünet, panasz, illetve, hogy a családban fordult-e elő valamilyen vérzékenység. Gyermekkor óta fennálló, terápiára refrakter thrombocytopenia, illetve a családban előforduló alacsony vérlemezkeszám fel kell vesse veleszületett thrombocytopenia lehetőségét. Rá kell kérdezni az alkoholfogyasztásra, autoimmun, malignus betegségekre, korábbi vírusfertőzésekre (HBV, HCV, EBV, CMV, egyéb). Közelmúltban lezajlott fertőzések, vakcináció és transzfúzió közvetlen összefüggésben lehetnek thrombocytopenia kialakulásával.

## Fizikális vizsgálat

A vérzéses jelenségektől eltekintve egyéb eltérés általában nem észlelhető. Fiatal betegeknel a lép elérhető lehet, de ennél jelentősebb splenomegalia egyéb kór-

képre utal. Máj- és nyirokcsomó megnagyobbodás esetén szintén egyéb kórképre kell gondolni.

### **Teljes vérkép és retikulocytaszám**

ITP-re izolált thrombocytopenia jellemző, a másik két sejt sorban eltérés nincs. Anémia vérvesztés, valamint vashiány és társuló autoimmun hemolízis következtében is előfordulhat, ezek elkülönítésében segíthet a retikulocytaszám meghatározása.

### **A perifériás vérkenet vizsgálata**

A perifériás vérkenet vizsgálata fontos része az ITP diagnosztikájának, bár egyre inkább háttérbe szorul. ITP-ben a perifériás kenetnek – a kevesebb vérelemezektől eltekintve – normálisnak kell lennie. A fehérvérsejtek és vörösvértestek morfológiája, összetétele, ITP-ben normális, kóros alakok eltérő diagnózisra utalnak. Sok fragmentocytá mikroangiopathiás hemolízisre, TTP-HUS-ra utalhat. Nagyon kicsi vagy nagyon nagy (óriás) thrombocyták veleszületett thrombocytopenia lehetőségét vetik fel. A perifériás kenetben látott thrombocytá aggregátumok EDTA-indukálta (pseudo-) thrombocytopeniára jellemzőek, melyet minden esetben ki kell zárni. EDTA-indukálta thrombocytopenia esetén a gyakran súlyos thrombocytopenia ellenére nincsenek vérzéses tünetek, panaszok. Általában véletlenül, egyéb okból történt vérképvizsgálat során derül ki, ártalmatlan jelenség.

Kis, néhány thrombocytából álló aggregátumok előfordulnak 2B típusú von Willebrand betegségben is.

### **Csontvelő vizsgálat**

A csontvelő vizsgálata (aspiráció és biopszia) fiatal betegekben, típusos esetben nem feltétlenül szükséges a diagnózis felállításához és a kezelés elkezdéséhez. Szükséges azonban elvégezni, ha a klinikai kép, illetve a labor adatok felvetik csontvelői betegség lehetőségét. Kötelező elvégezni splenectomia előtt, illetve terápia refrakter ITP-ben is.

### **Helicobacter pylori vizsgálat**

Felnőtt betegeknél elvégzendő, urea kilégzési teszttel vagy széklet antigén vizsgálattal.

## **HIV és HCV teszt**

### **Immunglobulin szintek mérése**

Az alap immunglobulin szinteket (IgG, IgA és IgM) meg kell határozni minden ITP-s betegnél. Alacsony immunglobulin értékek CVID-re utalhatnak.

### **Direkt antiglobulin teszt**

Feltétlenül indokolt, ha egyidejű anémia áll fenn, magas retikulocytaszámmal illetve anti-D immunglobulin kezelés előtt.

## **Vércsoport meghatározás**

### **Thrombocyta felszíni glikoproteinek elleni antitest vizsgálat elvégzése**

Rutinszerűen nem javasolt, mert a thrombocyta-asszociált IgG (PaIgG) pozitív lehet immun és nem immun thrombocytopeniában egyaránt.

### **Antifoszfolipid antitestek**

Antikardiolipin antitestek és lupus antikoaguláns vizsgálat. Felnőttkori ITP-ben 40%-ban pozitív lehet.

### **Antinuklearis antitest**

#### **Pajzsmirigy funkció és pajzsmirigy elleni antitestek vizsgálata**

Mind hyper-, mind hypothyreosisban előfordulhat enyhe thrombocytopenia a csökkent thrombocyta féleletidő, illetve a csökkent termelés miatt. A pajzsmirigy elleni antitestek meghatározása segít azon betegek megtalálásában, akik pajzsmirigy betegségre hajlamosak.

### **Akut és perzisztáló fertőzések keresése**

Akut vírusfertőzések és vakcináció (attenuált élő vírussal) okozhat – többnyire átmeneti – thrombocytopeniát. Thrombocytopenia egyes krónikus vírusfertőzésekben pl. EBV, CMV, parvovírus) is előfordulhat.

## Differenciáldiagnózis

Minden thrombocytopeniás betegnél, akinek nincsenek vérzékenységi tünetei a legelső lépés az **EDTA-indukálta (pseudo-) thrombocytopenia** kizárása.

**Egyéb, nem immunológiai mechanizmusú thrombocytopeniák** kizárása: májbetegség, alkohol fogyasztás, infekció (szepszis), mikroangiopathiás kórképek (TTP, HUS, DIC), csontvelőt érintő betegségek (MDS, leukémia, csonttátek, aplasztikus anémia, megaloblasztos anémia), veleszületett thrombocytopeniák.

A **szekunder immunthrombocytopeniát** okozó betegségek, állapotok keresése.

## Kezelés

ITP-ben a kezelés célja nem a thrombocytaszám normalizálása, vagyis a cél nem  $\text{Thr} > 150 \text{ G/l}$ , hanem a beteg számára biztonságos thrombocytaszám elérése. Minden beteg esetén egyénre szabott terápia szükséges.

### Kezelés szükségessége:

Amennyiben nincs vérzés, illetve nem terveznek vérzés rizikójával járó beavatkozást,  $50 \text{ G/l}$  feletti vérlemezkeszám felett kezelés általában nem szükséges.

Spontán vérzések megjelenésére  $20\text{--}30 \text{ G/l}$  alatti thrombocytaszám esetén számíthatunk,  $10 \text{ G/l}$  alatti vérlemezkeszám esetén, függetlenül a tünetektől, mindenképpen kezelés indokolt.

Ugyancsak kezelés szükséges, ha a vérlemezkeszám  $10\text{--}50 \text{ G/l}$  között van és a betegnek vérzékenységi tünetei vannak, illetve életmódja, társbetegségei miatt nagy a vérzésveszély. Egyidejű thrombocytagátló illetve antikoaguláns kezelés szükségessége esetén a vérlemezkeszám  $50 \text{ G/l}$  felett tartandó. Amennyiben ez nem lehetséges, egyénileg kell mérlegelni a thrombotikus és a vérzéses komplikációk veszélyét.

Amennyiben valamilyen vérzésveszéllyel járó beavatkozást terveznek, megfelelő thrombocytaszám biztosítása szükséges:

- Fogászati kezelés >  $20\text{--}30 \text{ G/l}$
- Egyszerű foghúzás >  $30 \text{ G/l}$
- Komplex foghúzás >  $50 \text{ G/l}$
- Mínor sebészet >  $50 \text{ G/l}$

- Major sebészet > 80 G/l
- Major idegsebészet > 100 G/l
- Császármetszés  $\geq$  50 G/l
- Epiduralis anaesthesia  $\geq$  80 G/l

### Első vonalbeli kezelés

Első vonalbeli kezelésként kortikoszteroid, nagy dóziszú immunglobulin kezelés jön szóba. A kortikoszteroidok csökkentik az antitesttel fedett thrombocyták eliminációját és az auto-antitest termelést. Prednisolon (0,5–2 mg/kg/nap) a betegek 70–80%-ban emeli a thrombocytaszámot, hatásának kialakulásához több nap-több hét szükséges. A mellékhatások elkerülése érdekében 3–4 hét után fokozatosan le kell építeni. Hosszú távú hatékonysága korlátozott (10–25%). Nagy dóziszú (30 mg/kg/nap) methylprednisolon gyorsabban hat (4,7 nap vs. 8,4 nap), a betegek 80%-ban eredményes, de hatása átmeneti, fenntartó kezelés szükséges szájon át szedett szteroiddal. A konvencionális dóziszú (1 mg/kg/nap) intravénás methylprednisolonnal kezdett terápia hatása valamivel gyorsabban alakul ki, mint az orális prednisoloné, de hosszabb távon nem jelent szignifikáns előnyt a konvencionális orális prednisolonhoz képest. A nagy dóziszú dexamethason (HD-DXM) kezelés (40 mg/nap 4 napig) 2–4 hetente ismételve 80–90%-os válaszaránnyal járt egy olasz tanulmányban és a hatás 70–80%-ban tartós volt, különösen, ha a beteg legalább 3 ciklust kapott. Későbbi tanulmányok megerősítették, hogy a HD-DXM kezelés hatékonyabban és gyorsabban emeli a vérlemezke számot, kevesebb mellékhatással, de a hosszú távú eredményekben nem volt szignifikáns különbség.

Intravénás immunglobulin kezelés (IVIg) akkor javasolt, ha a vérlemezkeszám gyors emelésére van szükség pl. vérzés esetén, vagy beavatkozás előtt. Az IVIg blokkolja az antitesttel fedett thrombocyták destrukcióját a lépben. A javasolt dózis 1 g/kg 1-2 napon át vagy 0,4 g/kg 5 napig azoknál a betegeknél, akik a nagyobb dózissal járó volumenterhelést nem tolerálják. A thrombocytaszám a betegek 80%-ban 2-4 napon belül emelkedik, a hatás többnyire már 24 órán belül jelentkezik. Ugyanakkor a kezelés eredménye általában csak átmeneti, a vérlemezkeszám 2–4 héten belül visszatér a kiindulási értékre.

Intravénás anti-D kezelés nem splenectomizált, Rh(D) pozitív betegeknél jön szóba. Az intravénás immunglobulin kezelés alternatívája, 50–75  $\mu$ g/kg dózisban bolusban adva hatékonysága hasonló az IVIg-hez, hatása 4-5 napon belül kialakul és 3-4 héten belül lecseng. Hemolitikus anémiát okoz, ami többnyire enyhe. Alkalmazása előtt direkt antiglobulin teszt és retikuloctaszám meghatározás szükséges

autoimmun hemolízis kizárására. Mellékhatásként előfordult súlyos, fatális intravaszkuláris hemolízis, DIC és veseelégtelenség, ezért jelenleg ITP indikációban nem törzskönyvezett anti-D készítmény Európában. Az Amerikai Egyesült Államokban elérhető, adható készítmény.

### **Második vonalbeli kezelés**

Amennyiben az első vonalbeli kezelést, a szteroid terápia leépítését követően a vérlemezkeszám 30 G/l alá esik, illetve, ha a betegnek vérzéses tünetei jelentkeznek, második vonalbeli kezelés válik szükségessé. Ilyenkor a kezelés célja a biztonságos thrombocytaszám elérése a lehető legkevesebb mellékhatás árán. Korábban a splenectomia volt a második vonalban leggyakrabban javasolt beavatkozás, a gyógyszeres terápia fejlődésével (thrombopoietin receptor agonisták, rituximab) azonban alkalmazása visszaszorult, és a kezelési lehetőségek végére került.

### **Sürgősségi kezelés**

Sürgősségi kezelés indokolt súlyos thrombocytopenia és súlyos, illetve életet veszélyeztető vérzés, fenyegető vérzésveszély és műtéti beavatkozás szükségessége esetén.

Intravénás immunglobulin (1 g/kg/nap 1-2 napig) és nagy dózisu methylprednisolon (1 g/nap 3 napig) a javasolt kezelés, melyek együtt vagy külön is adhatók. Aktív, súlyos vérzés esetén thrombocyta koncentrátum adása is javasolt. A vérzésveszély csökkentésére adható fibrinolízis gátló (pl. tranexamsav). Húgyúti vérzés esetén fibrinolízis gátló adása nem ajánlott. Plazmaferézis ITP-ben nem hatékony.

Aktív vérzés, súlyos thrombocytopenia esetén az antithrombotikus gyógyszereket, nem szteroid gyulladáscsökkentőket el kell hagyni, a menstruációt fel kell függeszteni. A traumák kerülése és a vérnyomás szigorú ellenőrzése és beállítása szükséges.

### **Thrombopoietin receptor agonisták**

A valódi áttörést az ITP második vonalbeli kezelésében a thrombopoietin receptor agonisták (TPO-RA) megjelenése és elterjedése jelentette. A thrombopoietin receptor agonisták a megakaryocyták felszínén elhelyezkedő thrombopoietin receptorhoz kötődve fokozzák a vérlemezkeképzését. Jelenleg három TPO-RA van forgalomban az Európai Unióban: az eltrombopag (Revolade), az avatrombopag

(Doptelet) és a romiplostim (Nplate). Az eltrombopag és avatrombopag szintetikus kis molekulák, míg a romiplostim egy Fc-peptid fúziós fehérje. Kötődési helyük a thrombopoietin receptoron eltérő.

Az eltrombopag szájon át szedhető, ITP-ben kezdő dózisa napi  $1 \times 50$  mg (kelet-ázsiai származásúakban 25 mg), a dózis 75 mg-ig emelhető. Felszívódását a savcsökkentők és a kalcium tartalmú ételek, illetve az ásványianyag-pótló étrend kiegészítők rontják, ezért a bevételét megelőző 4 órában, illetve az azt követő két órában a betegek nem vehetnek be savcsökkentő gyógyszert, nem fogyaszthatnak tejterméket és ásványianyag tartalmú étrend kiegészítőket. Az avatrombopag szintén szájon át szedhető készítmény. Nagy előnye, hogy nincsenek táplálkozási megszorítások, a gyógyszer étellel bevehető. Napi 20 mg a kezdő dózisa, mely napi 40 mg-ra emelhető. A romiplostim subcutan adandó, hetente egyszer. A dózist fokozatosan kell feltitrálni,  $1 \mu\text{g}/\text{kg}$  dózissal kezdve, a maximális dózis  $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ .

Mindhárom molekula eredményesen, a betegek 80–90%-ban emeli rövid és 60–70%-ban hosszú távon a vérlemezkeszámot. A hatás egy-két hét, avatrombopag esetén 3–5 nap alatt jelentkezik. Splenectomizált és nem splenectomizált betegekben egyaránt hatékonyak. A TPO-RA gyógyszerek megjelenésekor hatásmechanizmusukból következően azt feltételezték, hogy csak addig hatnak, amíg a beteg szedi őket. Későbbi tapasztalatok alapján azonban igazolódott, hogy a gyógyszer elhagyását követően tartós remisszió alakulhat ki a betegek 25–30%-ban, feltehetőleg immuntoleranciát kiváltó, illetve a szabályozó T sejtekre gyakorolt hatásuk következtében. Amennyiben az egyik TPO-RA nem hatékony vagy mellékhatás jelentkezik, váltás javasolt másik gyógyszerre, mert az alternatív TPO-RA ilyen esetekben is eredményes lehet (más a kötődési helyük).

Mindhárom gyógyszer jól tolerálható, kevés mellékhatással. A leggyakoribb, kezeléssel összefüggésbe hozható mellékhatás a fejfájás volt. Az eltrombopag alkalmazása esetén májenzim emelkedés előfordulhat, ezért rendszeres májfunkció ellenőrzés szükséges. Ugyancsak az eltrombopagot hozták összefüggésbe a szürkehályog gyakoribb előfordulásával, ezért a kezelés megkezdése előtt, illetve a gyógyszer szedése alatt szemészeti vizsgálat, gondozás javasolt. TPO-RA esetében 5–10%-ban előfordulhat csontvelői reticulín illetve 2%-ban kollagén felszaporodás. Ez többnyire klinikailag nem jelentős és reverzibilis. A thromboembóliás események rizikójának emelkedését figyelték meg TPO-RA-t szedő betegeknél. Thrombotikus események mind artériás, mind vénás oldalon előfordulhatnak, többnyire olyan betegekben, akiknek egyéb, trombólízisra hajlamosító rizikótényezők is vannak. Bár nem teljesen egyértelmű az összefüggés a vérlemezkeszám és a thromboembólia kialakulása között, a terápia irányításakor ajánlott a magas vérlemezkeszám elkerü-

lése. A cél a biztonságosnak tartható, vérzésmentességet biztosító,  $\geq 50$  G/l érték (többnyire 50-200 G/l között).

Mindhárom készítmény adható és felírható dokumentáltan súlyos immun trombocytopeniás purpurában (ITP) szenvedő felnőtt, valamint a készítmény alkalmazási előiratában meghatározott 18 év alatti gyermek betegek részére (vérlemezkeszám  $30 \times 10^9/l$  alatt van és/vagy fokozott a vérzési rizikó), ha korábbi gyógyszeres terápiára tartósan nem reagált. A kezelést fel kell függeszteni, ha a vérlemezkeszám négyheti, maximális adag alkalmazása mellett sem éri el a klinikailag jelentős vérzés elkerüléséhez szükséges szintet.

### Rituximab

Az ITP második vonalbeli, gyógyszeres kezelésének egyik útja a CD20 ellenes monoklonális antitest, a rituximab alkalmazása. A rituximab több autoimmun betegségben bizonyult hatékonynak, ITP-ben rövid távon eredményes lehet, azonban a hosszú távú eredmények nem egyértelműen meggyőzőek.

A kezelést követően a válaszarány 50–60%, egy évnél azonban már csak a betegek 33–38%-a, 5 év után 21–26%-a nem igényel kezelést. Az ITP-ben alkalmazott standard dózis  $375 \text{ mg/m}^2$  négy egymást követő héten, a válaszig median 5,5 hét telik el, de ennél később, 2-3 hónap múlva is bekövetkezhet. Megjelentek közlések heti 100 mg-os dózissal is, 4 héten át, a rövid és hosszú távú válaszarány azonban így alacsonyabb és gyakoribb a relapszus. Relapszus esetén a rituximab ismételt alkalmazása többnyire hatékony.

A mellékhatások többnyire enyhék, de előfordulnak: infúziós reakciók, hypogammaglobulinaemia, átmeneti neutropenia jelentkezhet, fokozva az infekciókra való hajlamot. Ez utóbbi még kifejezettebb a dexamethasonnal való kombinációkban. Hepatitis B reaktiváció lehetséges, ezért alkalmazása előtt hepatitis B szűrés javasolt. Rituximab terápiát követően néhány esetben progresszív multifokális encephalopathia kialakulását jelentették. Rituximab adása után 6–12 hónapig a védőoltások hatása gyengül, ezért a splenectomia előtt szükséges vakcinációt még a rituximab alkalmazása előtt el kell végezni. A rituximab alkalmazása alatt és a következő 12 hónapban fiatal nőknél a terhesség elkerülése javasolt.

A rituximab nincs törzskönyveztve ITP-ben.

## Fostamatinib- spleen tyrosine kinase (SYK) inhibitor (Tavlesse)

Az USA-ban 2018 áprilisában, Európában 2020 januárjában törzkönyvezték felnőtt krónikus ITP-s betegek kezelésére, akik nem reagáltak egyéb kezelésre. Csökkenti az antitesttel fedett thrombocyták destrukcióját, hasonlóan az IVIg-hez, illetve csökkenti a T lymphocyták proliferációját, csökkenti a B lymphocyták aktivációját, antitest termelését. Effektív és biztonságos gyógyszer, orális készítmény. Kezdő dózis  $2 \times 100$  mg, mely  $2 \times 150$  mg-ra emelhető

A többfajta kezelésre resistens krónikus ITP-s betegek kb 40%-a jól reagál (THR > 50G/L) fostamatinibre.

## Splenectomy

Immun thrombocytopeniában a lép az antitest termelés és az antitesttel fedett vérlemezkek eltávolításának központi helye. A legjobb hosszú távú eredményeket ma is a lép eltávolítása biztosítja ITP-ben. A betegek 80–90%-ban emelkedik a vérlemezkeszám közvetlenül a műtét után és 50–75%-ban a válasz tartós, a beteg nem igényel további kezelést. Nincs olyan klinikai adat, ami megjövendölné a splenectomiára adott választ. Általánosságban az mondható, hogy fiatalabb betegekben (<50 év) az eredmények jobbak, és ezekben kevesebb a relapszus is, valamint a műtéttel kapcsolatos komplikáció. A műtéttel kapcsolatos mortalitás leggyakoribb oka a vérzés, ezért azoknál a betegeknél, akik reagálnak szteroidra, illetve intravénás immunglobulinra, javasolt a vérlemezkeszámot a műtét előtt 30–50 G/l fölé emelni. A műtét után heparin (LMWH) profilaxis javasolt a fokozott thromboembóliás rizikó, illetve a lépvéna és portális véna trombózis gyakoribb előfordulása miatt.

A lép eltávolítása a fertőzésekre való fogékonyság életre szóló fokozódását okozza. A legrettegettebb szövődmény a súlyos postsplenectomiás szepszis („overwhelming postsplenectomy infection” – OPSI), mely nagy, 40–50%-os mortalitással jár. A kórokozó többnyire *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* illetve *Meningococcus*. Tervezett műtét előtt legalább 2 héttel vakcináció szükséges ezen kórokozók ellen. Rituximab kezelést követően 6–12 hónapig a védőoltások nem biztosítanak megfelelő védeltséget, ezért amennyiben a beteg rituximabot kap, a kezelés előtt javasolt a vakcinák beadása. Splenectomizált betegekben évente az influenza elleni védőoltás beadása is szükséges. Felnőttekben rutinszerűen nem indokolt antibiotikum profilaxis splenectomiát követően, de a betegek figyelmét

fel kell hívni a fertőzés fokozott rizikójára, javasolni kell, hogy tartsanak otthon antibiotikumot és láz esetén azonnal forduljanak orvoshoz. ITP-ben spontán vagy kezelésre kialakult gyógyulás 6–12 hónap után is kialakulhat, ezért a splenectomia elvégzését a nagy összefoglalók csak ennyi idő eltelte után, krónikus ITP-ben javasolják. Súlyos thrombocytopeniával járó, egyéb terápiára refrakter esetekben azonban hamarabb is szükségessé válhat, néha elkerülhetetlen.

## **Az első- és második vonalbeli kezelésre nem reagáló betegek terápiás lehetőségei**

Amennyiben a beteg a második vonalban alkalmazott kezelés ellenére sem kerül remisszióba, vérlemezkeszáma 20–30 G/l alatt van, illetve vérzéses tünetek jelentkeznek, további kezelés szükséges. Az újabb terápia indikálása előtt azonban ismételten át kell gondolni a diagnózist, ki kell zárni a thrombocytopenia egyéb okait, illetve a szekunder immun thrombocytopeniát. Amennyiben még nem történt meg, elvégzendő a csontvelő vizsgálat, illetve a *Helicobacter pylori* infekció kizárása. Splenectomia után visszaeső vérlemezkeszám esetén melléklép keresése indokolt, ennek jelenlétére utalhat, amennyiben a perifériás kenetben nem láthatók Howell-Jolly testek.

Terápiás lehetőségként szóba jön kis dóziszú szteroid alkalmazása, az első és második vonalbeli gyógyszerek kombinációja, illetve ezek kiegészítése immunszuppresszív, immunmoduláns hatású gyógyszerekkel. Ez utóbbiakat évtizedek óta alkalmazzák az immun thrombocytopenia kezelésében. Használatuk személyes tapasztalaton, kis esetszámú vizsgálatokon alapul. Adható vincristin, vinblastin, danasol, cyclophosphamid, azathioprin, mycophenolat mofetil, cyclosporin A.

## **ITP terhességben**

Az ITP diagnózisa terhesség alatt is a thrombocytopenia egyéb okainak kizárásán alapul, különös tekintettel a terhesség alatt előforduló thrombocytopeniákra. Terhesség során, a második trimeszter közepétől a vérlemezkeszám a hemodilúció és a fokozott clearance miatt gyakran alacsonyabb a normálisnál (gesztációs thrombocytopenia), a vérlemezkeszám csak ritkán csökken 75 G/l alá. Gesztációs thrombocytopenia esetén szülést követően egy-két hónapon belül a vérlemezkeszám normalizálódik, az újszülött thrombocytaszáma normális. Terhesség során

azonban súlyos, potenciálisan életveszélyes betegségek, állapotok is kialakulhatnak, melyek thrombocytopeniával járnak pl. preeclampsia, HELLP szindróma (hemolízis, emelkedett májenzimek, alacsony thrombocytaszám), akut terhességi zsírmáj, TTP, HUS, DIC. Autoimmun betegség, SLE, antifoszfolipid szindróma, valamint veleszületett thrombocytopenia, 2B típusú von Willebrand betegség is kerülhet felismerésre terhesség alatt.

Terhesség alatt szteroid, illetve immunglobulin kezelés javasolt első sorban. A kis dózisu szteroid többnyire jól tolerálható, de tartós adása esetén számolni kell mellékhatásaival az anyában (hypertonia, cukorbetegség, testsúlynövekedés, osteoporosis, psychosis). Első trimeszterben adott, nagy dózisu, tartós szteroid kezelés esetén kissé emelkedik a szájpadahasadék kialakulásának esélye az újszülöttnél. Súlyos thrombocytopenia esetén nagy dózisu immunglobulin kezelés javasolt. Terhesség során azathioprin, szükség esetén cyclosporin adható, egyéb immunszuppresszív szer, danazol, TPO mimetikumok teratogenitás miatt, illetve tapasztalat hiányában nem ajánlottak. A rituximab a placentán átjut és az újszülöttnél elhúzódó lymphopeniát okoz, ezért nem javasolt. Amennyiben a terhesség alatt splenectomia elvégzése válik elkerülhetetlenné, annak elvégzése a második trimeszterben javasolt.

A szülésvezetés módját a nőgyógyászati indikáció alapján kell meghatározni. Önmagában az ITP nem jelenti a császármetszés indikációját. Császármetszés 50 G/l feletti vérlemezke szám esetén végezhető. Gerincközeli érzéstelenítéshez 80 G/l feletti vérlemezkeszám szükséges. A traumás szülést, fogó, illetve vákuum használatát azonban kerülni javasolt. ITP-s anyák újszülöttjeinél kb. 10%-ban fordul elő 50 G/l alatti thrombocytaszám. Az anyai thrombocytaszám alapján nem lehet következtetni a gyermek vérlemezkeszámára. Nem ajánlott a magzati thrombocytaszám meghatározása a szülés előtt, illetve alatt, a szülést követően azonban a köldökzsinór vérből vérkép meghatározás szükséges. A neonatalis thrombocytopenia mélypontja a szülést követő 2–5 között nap van. Intracranialis vérzés a thrombocytopeniás újszülöttek 0–1,5%-ban alakul ki, leggyakrabban 24–48 órával a szülés után.

## Gondozás

Az ITP felnőttekben többnyire krónikus betegség, ezért a thrombocytaszám ellenőrzése szükséges tünetmentes betegekben is, illetve azoknál, akiknek thrombocytaszámuk normalizálódott vagy tartósan stabil. Az ellenőrzés gyakoriságát egyénileg,

a klinikai képtől, a thrombocytaszámtól és a terápiától függően kell megállapítani. Minden vérzésveszéllyel járó beavatkozás előtt soron kívül vérkép vizsgálat is szükséges. Rutin vérkép ellenőrzés történhet a háziorvosnál, de a terápia követése, annak ismételt átgondolása hematológus feladata.

### **Irodalom**

Cooper N, Ghanima W: Immune Thrombocytopenia NEJM 2019; 381:945–55.  
Provan D. and Semple I.W. Ebio Medicine. 2022. Feb; 76: 103820

# 31. Thrombocytopathiák

---

SCHLAMMADINGER ÁGOTA

## Definíció

A thrombocytopathiák a vérlemezke működés zavarával járó betegségek. A vérlemezkeszám többnyire normális, de egyes kórképekben a funkció zavarhoz thrombocytopenia is társulhat.

## Etiológia

A thrombocytopathiáknak veleszületett és szerzett okai lehetnek. A veleszületett okok többnyire ritka, autoszomális recesszíven öröklődő kórképek. A szerzett thrombocytopathia jóval gyakoribb, ilyenkor a vérlemezke működés zavarát gyógyszerhatás okozza, vagy valamilyen alapbetegséghez társul.

**Veleszületett thrombocytopathiát** okozhat a thrombocytá felszíni receptorok hiánya vagy kóros működése következtében kialakuló adhéziós és aggregációs zavar, valamint a thrombocytá szekréció károsodása.

**1. Az adhézió zavarai:** Az adhézióban szerepet játszó receptorok hiánya vagy kóros működése által okozott kórképek.

a) *Bernard-Soulier szindróma:* A von Willebrand faktor (VWF) thrombocytá felszíni receptorának, a GPIIb/IIIa/V komplexnek a hiánya vagy kóros működése okozza. A thrombocytáfunkció zavarához macrothrombocytopenia is társul, a perifériás kenetben óriás thrombocyták láthatók. A risztocetin indukálta thrombocytá aggregáció (RIPA) hiányzik. A diagnózis áramlási citometriával, illetve genetikai vizsgálattal igazolható.

b) *„Platelet type” (pseudo) von Willebrand betegség:* A GPIIb-ben levő funkciónyerő mutáció hatására a GPIIb fokozottan köti a VWF-t. A nagy VWF multimerek eltűnnek a keringésből, thrombocytopenia alakul ki. A 2B típusú von

Willebrand betegséghez hasonlóan, kis dózisú (0,5–0,6 mg/ml) risztocetin hatására már aggregáció jön létre a thrombocyta aggregációs vizsgálatok (RIPA) során. A két kórkép keveréses vizsgálatokkal, illetve genetikai vizsgálattal különíthető el.

- c) *Kollagén receptor hiány*: a GPVI és a GPIa-IIa kollagén receptorok defektusa által okozott thrombocyta funkciók zavar.

## 2. Az aggregáció zavara

- a) *Glanzmann-thrombasthenia*: a fibrinogén thrombocyta felszíni receptorának (GPIIb/IIIa) mennyiségi vagy minőségi zavara. A thrombocyta adhézio létrejön, de hiányzik az azt követő, fibrinogén mediálta aggregáció. A thrombocytaszám normális. A thrombocyta aggregációs vizsgálat során a RIPA normális, viszont hiányzik az ADP, adrenalin, kollagén és arachidonsav által kiváltott aggregáció.

3. *Székreció zavarok*: nagyon sok különböző oka lehet a thrombocyta aktivációt követő székreció zavarának. Ide tartoznak az  $\alpha$ - és a dense granulumok rendellenességei, az arachidonsav felszabadulását és metabolizmusát, valamint a tromboxan receptort érintő defektusok, az ADP és  $\alpha_2$  adrenerg receptort érintő defektusok és a szignálátvitel zavarai. A rendkívül szerteágazó etiológia miatt csak néhány példát említünk.

### a) $\alpha$ -granulumok rendellenességei

- i. *Gray platelet („szürke thrombocyta”) szindróma*: a vérlemezkék  $\alpha$ -granulumainak hiánya következtében aggregációs zavar alakul ki, ami thrombocytopeniával és csontvelői fibrózissal társul. A perifériás kenetben a thrombocyták nagyok és jellegzetesen szürke színűek.

### b) A dense ( $\delta$ ) granulumok rendellenességei

- i. *Izolált dense granulum hiány*
- ii. *Hermansky-Pudlak szindróma*: a vérzékenységhez oculocutan albinismus, tüdőfibrózis, granulomatosus colitis, neutropenia társul
- iii. *Chediak-Higashi szindróma*: a vérzékenységhez oculocutan albinismus és a phagocytosis zavara miatt ismétlődő pyogen infekciók társulnak.
- iv. *Wiskott-Aldrich szindróma*: thrombocytopenia, ekzema és immundeficiencia társulása jellemzi. A thrombocyták kicsik és funkciójuk is károsodott. Fokozott a hajlam autoimmun és malignus betegségekre. X-hez kötötten öröklődik.

### c) Az $\alpha$ - és dense granulumok kombinált defektusa

**d) A szekréció receptor mediált, enzimdefektus okozta, illetve a szignálátvitel zavarához társuló defektusai:**

Ide tartozik az arachidonsav felszabadulás zavara, a cyclooxygenáz-hiány (aspirin-like betegség), a thromboxan szintetáz hiány; a thromboxan A<sub>2</sub>, az ADP és az adrenalin receptor defektusa; a szignál transzdukció enzimeinek kóros működése

**e) A thrombocytamembrán prokoaguláns aktivitásának zavara (Scott-szindróma):** a thrombocyta aktiváció során a foszfatidil-serin nem kerül a sejtmembrán külső oldalára, a thrombocyták prokoaguláns hatása és a thrombin generáció csökken.

**Szerzett thrombocytopathiák** számos okból kialakulhatnak. A leggyakoribb ok a gyógyszerhatás, de sok belgyógyászati/hematológiai betegséghez társulhat thrombocyta funkciók zavar.

1. A vérlemezke működést befolyásoló gyógyszerek:
  - a) aszpirin és nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID): az aszpirin irreverzibilisen, az NSAID-k reverzibilisen gátolják a cyclooxygenázt.
  - b) ADP-receptor antagonisták: clopidogrel, ticlopidin, prasugrel, ticagrelor, cangrelor
  - c) GPIIb/IIIa antagonisták: abciximab, tirofiban, eptifibatid
  - d) antibiotikumok pl. penicillin, cephalosporinok
  - e) cardiovascularis szerek pl. nitroglycerin, propranolol, Ca-csatorna blokkolók
  - f) antidepresszánsok
  - g) antihisztaminok
  - h) egyéb: pl. anaestheticumok, onkológiai szerek, Ginkgo biloba
2. Krónikus veseelégtelenség
3. Májcirrhosis
4. M protein jelenléte (MGUS, myeloma multiplex, Waldenström macroglobulinaemia)
5. Myeloproliferatív betegségek
6. Myelodysplasiás szindróma (MDS), leukémiák
7. Thrombocyta ellenes antitestek (ITP, SLE)
8. Cardiopulmonalis bypass

## Tünetek

A thrombocyta funkció zavaraira klinikailag *bőr- és nyálkahártya vérzések* jellemzők. A bőrön kis traumára vagy anélkül suffusiók jelennek meg. Időnként petechiák is előfordulhatnak. A nyálkahártya vérzések közül gyakori az orrvérzés, fogínyvérzés, foghúzást követő vérzés. Nőbetegeknél kifejezett lehet a menorrhagia és előfordulhat postpartum vérzés is. Gastrointestinalis vérzés és húgyúti vérzés is kialakulhat.

## Diagnózis

- 1. Vérkép vizsgálat:** minden vérzékeny beteg kivizsgálásának része. Thrombocytopathiában általában normális, de a veleszületett thrombocytopathiák egy része thrombocytopeniával is társul. Ilyenkor fontos kiegészítő adat a thrombocyták mérete (mean platelet volume – MPV). Nagy thrombocyták utalhatnak pl. Bernard-Soulier vagy gray platelet szindrómára, míg nagyon kis thrombocyták vannak pl. Wiskott-Aldrich szindrómában. Minden vérzékeny betegnél található vashiány anémiát. A thrombocytopathia néhány szerzett okának kizárása (pl. MDS, myeloproliferatív kórképek) szempontjából is fontos.
- 2. Perifériás vérkenet vizsgálata:** a vérlemezkék mérete és morfológiája, óriás thrombocyták jelenléte megítélhető. Differenciális diagnosztikai szempontból is fontos.
- 3. Vérzés idő:** Az Ivy szerinti vérzés időt korlátozott standardizálhatósága miatt csak ritkán használjuk
- 4. PFA-100:** szűrőtesztként alkalmazható, „in vitro vérzés időként” értékelendő. Thrombocytopathiákban általában megnyúlik. Ugyanakkor normális PFA záródási idő nem zárja ki thrombocyta funkciók zavar lehetőségét (pl. clopidogrelt szedőkben normális a PFA).
- 5. Thrombocyta aggregációs vizsgálat:** A thrombocytopathiák diagnosztikájában legjobban alkalmazható vizsgálat. Citráttal alvadásgátolt vérből alacsony fordulatszámú történő centrifugálással thrombocytadús plazmát (PRP) nyerünk. A beteg PRP-jéhez különböző anyagokat (risztocetin, adrenalin, ADP, arachidonsav, kollagén) adunk és görbe formájában rögzítjük az általuk létrehozott aggregációt. A risztocetin által kiváltott agglutinációhoz VWF és annak thrombocyta felszíni receptora, a GPIIb/IX/V szükséges, míg

az adrenalin, ADP, kollagén és arachidonsav indukálta aggregáció fibrinogén révén jön létre, fibrinogén és felszíni receptora a GPIIb/IIIa szükséges a létrejöttéhez. Lumiaggregométerrel a dense granulumokból felszabaduló ATP is mérhető, ami a thrombocyta szekrécióról ad felvilágosítást.

**6. Célzott, speciális vizsgálatok:** Ha a thrombocyta aggregáció alapján beazonosítjuk, hogy milyen funkció zavarról lehet szó, a diagnózis pontosítása speciális vizsgálatokkal történhet. A felszíni receptorok vizsgálatát áramlási citometriával végezzük. A dense testek mepakrinnal, az egyéb organelleumok elektronmikroszkópos vizsgálattal vizualizálhatók.

**7. Genetikai vizsgálat:** segít a diagnózis megerősítésében

**8. Szerzett thrombocytopathiák irányában szükséges vizsgálatok:** vese- máj-funkció, immunglobulinok, szérum fehérje elektroforézis vizsgálat.

## Differenciális diagnózis

**Von Willebrand betegség:** A tünetek szempontjából a legjobban átfedő kórkép, ami nem véletlen, hiszen a VWF hiánya is thrombocyta adhézíós zavarhoz vezet. Az elkülönítés alapja a VWF mennyiségének és funkciójának vizsgálata, valamint a thrombocyta aggregációs vizsgálat.

**Thrombocytopeniával járó betegségek, immun thrombocytopenia (ITP):** a thrombocytopeniával járó veleszületett thrombocyta funkciós zavarokat gyakran diagnosztizálják és kezelik ITP-ként, nem egyszer splenectomiáig is eljuttatva a beteget. Veleszületett thrombocytopenia gyanúját kell felvesse a gyermekkor óta perzisztáló, szteroid vagy egyéb kezelésre refrakter thrombocytopenia, az elsőfokú rokonok között előforduló thrombocytopenia, nagyon nagy vagy nagyon kis méretű vérlemezkék jelenléte.

A *thrombocytopathia szerzett okait, gyógyszerhatást* mindig keresni kell a háttérben.

### Kezelés

- **Megelőzés:** mint minden vérzékenységben, thrombocytopathiákban is fontos a megelőzés, a vérzésveszéllyel járó beavatkozások előkészítése, az aszpirin és a nem szteroid gyulladáscsökkentők kerülése. A fogínyvérzések jelentősen csökkenthetők gondos fogápolással, fogászati gondozással.

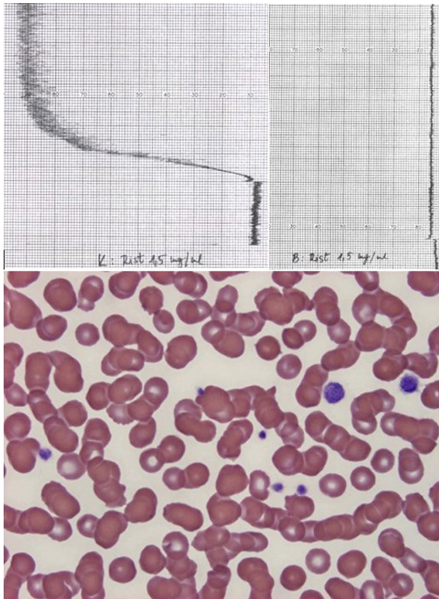
- **Desmopressin – DDAVP:** thrombocytopathiákban is gyakran hatékony. Alkalmazható pl. urémiához társuló vagy aszpirin okozta vérzés esetén.
- **Thrombocyta transfúzió:** veleszületett és szerzett thrombocytopathiákban is az egyik legfontosabb kezelési mód, a beteg thrombocytaszámától függetlenül. A thrombocyta felszíni receptorok hiánya esetén (pl. Bernard-Soulier szindrómában, Glanzmann thrombastheniában) szövődményként alloantitestek alakulhatnak ki, ami megnehezíti a további thrombocyta pótlást.
- **Rekombináns aktivált FVII (NovoSeven):** a thrombocytopathiák közül Glanzmann thrombastheniában rendelkezik törzskönyvvvel, olyan esetekben, amikor alloantitestek alakultak ki. Más thrombocytopeniákban (pl. Bernard Soulier szindrómában) is hatékony.
- **Fibrinolysis gátlók:** kiegészítő kezelésként jó hatásúak nyálkahártya vérzésekben (pl. fogínyvérzés, menorrhagia, gastrointestinalis vérzés).
- **Fogamzásgátló tabletták:** menorrhagia esetén, a menstruációs vérzés csökkentésére.
- **Allogén csontvelő transzplantáció:** nagyon súlyos vérzékenység esetén megoldást jelenthet.

## Prognózis

Thrombocytopathia nagyon sok betegséghez társulhat, és az alapbetegség határozza meg a beteg prognózisát. Maga a thrombocytopathia többnyire nem veszélyezteti a betegek életkilátásait, de ritkán rendkívül súlyos, életveszélyes vérzések is kialakulhatnak.

## Követés

A betegek rendszeres ellenőrzést igényelnek. Fontos a vérkép kontroll és a vasparaméterek vizsgálata, szükség esetén vaspótlás indítása. Törekedni kell a krónikus vérvesztéssel járó állapotok (fogínyvérzés, menorrhagia) kontrolljára. Minden vérzésveszéllyel járó beavatkozás csak megfelelő előkészítéssel történhet, hematológussal történt konzultációt követően.



**Bernard-Soulier szindróma: a beteg (B) thrombocytái nem aggregálódnak nagy dózisú (1,5 mg/ml) risztocetinre (K: kontroll). A perifériás kenetben óriás thrombocyták láthatók. A beteg thrombocytaszáma 50 G/l. (saját kép)**



**Thrombocytá aggregáció Glanzmann-thrombastheniában: a GPIb-VWF függő risztocetin indukálta thrombocytá aggregáció (RIPA) normális, viszont teljes hiányzik az aggregáció adrenalin, ADP, kollagén és arachidonsav hatására, amihez a GPIIb/IIIa receptor és fibrinogén kölcsönhatása lenne szükséges. (saját kép)**

# 32. Haemophilia

## SCHLAMMADINGER ÁGOTA

### A betegség definíciója, pathomechanizmusa

A haemophilia a coagulopathiák közé tartozó kórkép. A coagulopathia a vérzékenységnek az a formája, amit véralvadási faktorok hiánya vagy csökkent működése okoz.

A *haemophilia A* a VIII-as alvadási faktor (FVIII), a *haemophilia B* a IX-es véralvadási faktor (FIX) hiányát jelenti. A korábbi irodalomban szereplő haemophilia C alatt a XI-es alvadási faktor (FXI) hiányát értették, jelenleg ezt is, a FVII, FX, FV, FII, FXIII hiányához hasonlóan, a ritka coagulopathiákhoz sorolják. A haemophilia B-t az első felismert beteg neve után Christmas-betegségnek is nevezik.

A betegség *súlyosságát* a faktorszint alapján határozzák meg:

- Súlyos haemophilia: FVIII/FIX < 1%
- Középsúlyos haemophilia: FVIII/FIX: 1–5%
- Enyhe haemophilia: FVIII/FIX 5–40%

Súlyos haemophiliában spontán vérzések vannak, középsúlyos haemophiliában lehetnek spontán vérzések, de többnyire trauma által provokált vérzések fordulnak elő, enyhe haemophiliában csak trauma, előkészítés nélkül történő műtét, beavatkozás okoz vérzést. A felismert betegek többsége súlyos haemophiliás.

A betegség örökletes, de ritkán szerzett formája is kialakul. *Öröklődése* X-hez kötött, recesszív, mind a FVIII, mind a FIX génje az X-kromoszóma hosszú karján található. A betegek túlnyomó többsége férfi, a nők hordozók (carrierek). Ritkán homozygota, compound heterozygota, hemizygota állapot miatt a nők is lehetnek súlyos haemophiliások, illetve az X-kromoszóma random inaktivációja miatt a hordozók faktorszintje is változó és lehetnek vérzékenységi tüneteik. Mivel kb. az esetek 30%-ban de novo mutáció okozza a betegséget, a családi anamnézis gyakran negatív.

A *betegség pathomechanizmusa*: a FVIII és a FIX a X-es faktort aktiváló tenáz komplex részei, a FVIII-nak kofaktor, a FIX-nek pedig szerin proteáz funkciója

van. A FVIII a keringésben a von Willebrand faktorhoz (VWF) kötődve kering. Thrombin hasítás hatására leválik a VWF-ről, aktiválódik és a thrombocyta thrombus foszfolipid felszínéhez kötődve odahorgonyozza a másik két fehérjét, a FIX-t és a FX-t, létrehozva a tenáz komplexet. Mind a FVIII-ra, mind a FIX-re szükség van az alvadási kaszkád további folyamataihoz, a nagy mennyiségű thrombin keletkezéséhez. A FVIII az endothel sejtekben, a FIX a hepatocytákban termelődik. A FVIII felezési ideje 8–12 óra (VWF nélkül 2 óra), a FIX felezési ideje 18–24 óra.

## Előfordulás

A haemophilia ritka betegség, az A-haemophilia hatszor gyakoribb, mint a B. Nagyjából 5000 fiú újszülöttre jut egy A-haemophiliás, és 30000 fiú újszülöttre egy B-haemopiliás gyermek születése.

## Tünetek

A haemophiliára legjellemzőbbek az ízületi és az izomvérzések, melyek súlyos és középsúlyos haemophiliában spontán jelentkeznek. Az első ízületi vérzések általában egy éves kor táján lépnek föl, ahogy a gyermek lábra áll. A leggyakrabban érintett ízületek a térd, a könyök és a boka, de bármelyik ízületben kialakulhat vérzés. Az ízületi és izomvérzések mellett előfordulnak bőrvérzések, suffusiók, illetve nyálkahártya vérzések (pl. orrvérzés, véres vizelet) is. Ritkák, de életet közvetlenül veszélyeztetők a központi idegrendszeri, a nyelvet és a garatképleteket, a nyakat érintő, a retroperitoneális és a gastrointestinalis vérzések. Ha az ízületi vérzések nincsenek megfelelően kezelve, illetve nem sikerül profilaxissal megelőzni őket, az ízületi üregbe került vér gyulladásos folyamatot, synovitist indít el. Az ízületi üreget egy gyulladásos, erekben gazdag bolyhokból álló, sérülékeny szövet tölti ki, ami növeli az ismételt bevérzések esélyét. A gyulladásos folyamat károsítja az ízületi porcot, az érintett csontokat, és mozgás korlátozottságot, krónikus fájdalmat okozó súlyos ízületi károsodáshoz, úgynevezett haemophiliás arthropathiához vezet.

## Diagnózis

A diagnózis alapja a véralvadási vizsgálatok elvégzése. A- és B- haemophiliában izolált APTI (aktivált parciális thromboplastin idő) megnyúlást látunk, a PI (pro-

thrombin idő) és a TI (thrombin idő) normális. Veleszületett haemophiliában az APTI megnyúlás korigálható: normál plazmát a beteg plazmájához 1:1 arányban hozzáadva az alvadási idő normalizálódik. Haemophiliában a vérlemezkeszám és a vérzési idő normális. A pontos diagnózis a FVIII, illetve a FIX aktivitásának mérésével (FVIII:C, FIX:C) igazolható. Pozitív családi anamnézis esetén már a szülést követően, a köldökcsont vérből diagnosztizálható a betegség az érintett faktor aktivitásának meghatározásával (az újszülöttkori K-vitamin hiány, az éretlen máj miatt a FIX aktivitás újszülöttkorban kb. 50%-kal alacsonyabb a későbbi FIX szintnél). Negatív családi anamnézis esetén az első vérzések kivizsgálása kapcsán diagnosztizálják a betegséget. Enyhe haemophiliában a diagnózis felállítása felnőttkorig elhúzódhat, néha csak műtétek előtti véralvadási vizsgálatok során végzett APTI meghatározás hívja fel a figyelmet a betegségre.

Veleszületett súlyos, közepsúlyos haemophiliában fontos a genetikai háttér tisztázása. Ennek az inhibitor kialakulásának rizikója, illetve genetikai tanácsadás, a későbbi prenatális diagnosztika szempontjából van jelentősége. Haemophilia A-ban a 22-es intron inverziója okozza a súlyos esetek 40%-t, 1%-ban pedig az 1-es intron inverziója áll a háttérben. A FVIII génje nagy, így a genetikai kivizsgálást ezen mutációk keresésével kezdik, és negatív esetben történik meg a teljes gén szekvenálása. Haemophilia B-ben a betegséget többnyire missense mutációk okozzák, ritkán fordulnak elő deléciók, nonsense mutációk. A FIX gén mérete is kisebb, így a genetikai kivizsgálás egyből a teljes gén szekvenálásával történik.

## Differenciál diagnosztika

A betegséget elsősorban a *többi veleszületett coagulopathiától* kell elkülöníteni. Ebben segítenek az alvadási idők: FVII hiányban izolált PI megnyúlás, míg FV, FX, FII, fibrinogén hiányban PI és APTI megnyúlás is van. A fibrinogén (FI) defektusa esetén a TI is nyúlik. FXI és FXII hiányban ugyancsak izolált APTI megnyúlás észlelhető (a FXII hiánya nem jár vérzékenységgel). Az egyértelmű diagnózist az egyes faktorok szintjének meghatározása biztosítja. A FXIII hiánya nem okoz eltérést az alvadási időkből, FXIII defektus kizárása csak faktorszint meghatározással lehetséges. Mindenképpen gondolni kell rá vérzékenység, sebgyógyulási zavar és habituális abortus társulása esetén.

A *szerzett hemofília* autoimmun betegség, melyet valamelyik alvadási faktor ellen kialakult autoantitest okoz. Leggyakrabban a FVIII érintett (szerzett haemophilia A). Klinikailag felnőttkorban jelentkező súlyos vérzékenység jellemzi,

spontán kialakuló, kiterjedt bőr alatti vérzésekkel. Előfordulhat izomvérzés és életet veszélyeztető (intracranialis, retroperitonealis, gastrointestinalis etc.) vérzés. A veleszületett haemophiliával ellentétben az ízületi vérzés kevésbé jellemző. A nem felismert szerzett haemophilia súlyos vérzést okozhat műtétek során. A diagnózis lehetőségét szerzett haemophilia A-ban megnyúlt APTI veti fel, mely a gátlótest jelenléte miatt ekkor normál plazmával nem korrigálható. A biztos diagnózist faktormeghatározás és a gátlótest jelenlétének igazolása biztosítja, ennek mennyiségét Bethesda-egységben (BE) szokták megadni. A betegség 50%-ban idiopathiás, a háttérben csak az esetek felében találunk kiváltó okot (malignus vagy autoimmun betegség, posztpartum állapot, gyógyszerhatás etc.). A kezelés alapja az immunszuppresszió (leggyakrabban: szteroid, cyclophosphamid, rituximab), a két legismertebb, Magyarországon alkalmazott kezelés az ezen gyógyszereket kombináló CyDRI, valamint a Budapest-protokoll. A gátlótest eradikálásáig súlyos, életveszélyes vérzések bármikor kialakulhatnak, ezek kezelése speciális faktorkészítményekkel (rekombináns aktivált FVII, aktivált prothrombin komplex koncentrátum, porcin FVIII) lehetséges.

*Von Willebrand betegség (VWB):* a haemophiliánál jóval gyakoribb és többnyire klinikailag enyhébb vérzékenység, a diagnózisra is általában nagyobb gyerekeknél vagy akár felnőtt korban derül fény. A vérzékenység jellege eltérő, VWB-ben inkább bőr- és nyálkahártya vérzések jellemzőek, az ízületi vérzés ritka, csak a leg-súlyosabb 3-as típusban, illetve a 2N altípusban fordul elő. Férfiak és nők egyaránt érintettek. Laboratóriumi szempontból a von Willebrand faktor mennyiségének és aktivitásának meghatározása segít elkülöníteni az A-haemophiliától. A 2N (Normandy) VWB altípusban a VWF-FVIII kötés károsodott, ezért a FVIII:C alacsony és a klinikai tünetek is hasonlóak. A két betegség elkülönítése speciális laborvizsgálattal, a VWF-FVIII kötésének ELISA módszerrel történő vizsgálatával, vagy genetikai vizsgálattal lehetséges.

*Thrombocytopeniára* klinikailag petechiák, purpurák jellemzők. A vérlemezkeszám alacsony.

*Thrombocytopathiában* (vérlemezke működési zavarban) bőr- és nyálkahártya vérzések jellemzők. Az alvadási idők normálisak, néhány kivételtől eltekintve a vérlemezkeszám is. A vérzés idő megnyúlt.

*Megnyúlt APTI-t* okozhat *lupus antikoaguláns* jelenléte. Ez klinikailag nem jár vérzékenységgel, sőt trombózisa hajlamosít. Ilyenkor az APTI normál plazmával nem korrigálható. Lupus antikoaguláns jelenléte speciális labortesztekkel (lupus szenzitív APTI, hígított Russel vipera venom – dRVV teszt, hexagonális foszfolipid teszt) igazolható.

## Terápia

Az alkalmazás gyakorisága alapján megkülönböztetünk profilaktikus és szükség szerinti kezelést, az alkalmazott készítmények alapján pedig faktorpótló és nem faktorpótláson alapuló terápiát. Új lehetőség a génterápia.

### *Profilaxis és szükség szerinti kezelés*

Az ízületekbe jutó vér, még kis, úgynevezett szubklinikus vérzések esetén is tartós ízületi károsodáshoz vezet. Ezért a fejlett országokban a haemophilia kezelésének alapja a *profilaxis*. A hagyományos, faktorpótló terápiák vonatkozásában ez azt jelenti, hogy rendszeres faktorpótlással olyan faktorszintet biztosítunk, hogy spontán ízületi vérzések ne alakuljanak ki. A profilaktikus faktorpótlás alap gondolata az volt, hogy a súlyos haemophiliás betegek faktorszintjét emeljük a közép súlyos szintre, vagyis 1% fölé, mert közép súlyos haemophiliában már ritkák a spontán vérzések. Ugyanakkor ma már tudjuk, hogy a teljes vérzésmentességhez 15%, vagy afölötti folyamatos faktorszint lenne szükséges. Ez a jelenlegi készítményekkel tartósan nem, vagy csak rendkívül intenzív faktorpótlással lenne biztosítható, ezért a Haemophilia Világszövetség jelenlegi ajánlása a 3–5%-os FVIII/FIX völgykoncentráció (a következő profilaktikus adag beadása előtti faktorszint). Az új terápiák célja szintén a vérzések megelőzése, de ezek nem magát a FVIII/FIX-t pótolják, hanem a thrombin generációt állítják helyre, ezáltal biztosítják a vérzésmentességet.

A kezelés másik módja a *szükség szerinti* („*on-demand*”) kezelés. Ez azt jelenti, hogy a beteg csak vérzés esetén, illetve vérzésveszéllyel járó beavatkozás, pl. műtét előtt kap faktorpótlást. A fejlett országokban így történik az enyhe, illetve a klinikailag nem súlyosan vérzékeny közép súlyos haemophiliás betegek kezelése. Súlyos haemophiliában, ahol a kezelés alapja a profilaxis, vérzés, illetve műtétek esetén adnak kiegészítésként szükség szerinti faktorpótlást. Azokban az országokban, ahol a rendszeres faktorpótlás jelentős költségét nem tudja vállalni a finanszírozó, súlyos haemophiliában is szükség szerinti kezelést alkalmaznak. Az elérendő és a jelenlegi faktorszint, valamint a beteg testsúlyának ismeretében a beadni szükséges FVIII/FIX mennyiség kiszámolható.

A FVIII nagy fehérje, nem lép ki a keringésből, 1 NE/kg beadott faktor a plazma FVIII szintjét 2%-kal emeli, ezért a beadandó egységek mennyisége a (kívánt faktorszint% – aktuális faktorszint%)  $\times$  testsúly (kg)  $\times$  0,5 = beadandó mennyiség (NE) képlettel számolható. A FIX kisebb fehérje, kilép a keringésből. Megosztási tere ennél fogva nagyobb, 1 NE/kg FIX faktor a FIX szintet csak 1%-kal emeli.

A beadandó egységek mennyisége a (kívánt faktorszint% – aktuális faktorszint%) × testsúly (kg) = beadandó egység (NE) képlettel számolandó.

A FVIII-t rövidebb felezési ideje miatt naponta 2×, a FIX-t naponta 1× kell adni. Az egyes vérzések, illetve a műtétek esetén elérendő faktorszinteket és az alkalmazás időtartamát táblázat foglalja össze.

## Alkalmazott készítmények

### 1. Faktorpótló terápia

A haemophilia A és B hagyományos kezelése a hiányzó faktor pótlásán alapul. Az alvadási faktorok liofilizált formában állnak rendelkezésre, a melléjük adott oldószerben oldandók és beadásuk intravénásan történik. Mivel nagyon fontos a későbbi károsodások megelőzése szempontjából, hogy a faktor beadása a vérzés kezdetét követően mihamarabb megtörténjen, a betegség kezelésére alkalmas faktorkészítményeket a betegek otthon tárolják és beadásukat kisgyermek esetén a szülők, nagyobb gyermekek és felnőttek esetén a betegek maguk végzik.

A faktorkoncentrátum felezési ideje alapján megkülönböztetünk standard felezési idejű (standard half-life – SHL) és hosszított felezési idejű (extended half-life – EHL) készítményeket, valamint a közeljövőben elérhető lesz egy különlegesen hosszú felezési idejű FVIII készítmény, az efanesoctocog alfa.

*SHL készítmények:* plazmából előállított vírusinaktivált faktorkoncentrátumok, illetve rekombináns készítmények állnak rendelkezésre. Felezési idejük azonos a természetben előforduló FVIII, illetve FIX fehérje felezési idejével. Profilaxisra a FVIII-t ezért másodnaponta vagy hetente háromszor, a FIX-t hetente kétszer kell adni 20–40 E/kg dózisban. A gyakori szúrások ellenére sokszor így sem biztosítható a cél völgykoncentráció.

*EHL készítmények:* rekombináns FVIII/FIX készítmények, melyek felezési idejét pegilálással, az IgG1 Fc részével való fúzióval vagy albuminhoz kötéssel meghosszabbították. A FIX esetében ez áttörést hozott, felezési idejét sikerült 4-5-ször hosszabbá tenni, ami heti egyszeri, vagy akár kéthetente történő adagolást tesz lehetővé. A FVIII esetében viszont csak 1,5–1,7× hosszabb felezési időt sikerült elérni ezzel a módszerrel, ezért a készítmények adása továbbra is 3-4 naponta szükséges.

Mind az SHL, mind az EHL-készítmények adagolása az egyéni farmakokinetika szerint történik. A FVIII/FIX clearance egyénenként és faktorkészítményenként változik. Ugyancsak eltérő az egyes betegek faktorigénye, pl. alacsonyabb faktorszintet igényel egy ülő életmódot folytató, mint egy aktívan sportoló ember, illetve

magasabb faktorszinteket tehet szükségessé egy gyakran bevérző ízület. Az adott betegre és az adott készítményre vonatkozó faktorpótlást ezért mindig egyéni-  
leg kell megtervezni, faktor beadását követően néhány időpontban levett faktorszint  
mérések alapján kiszámolt farmakokinetikai paraméterek alapján. Ezek meghatá-  
rozásában, a profilaxis megtervezésében farmakokinetikai szoftverek segítenek.

*Efanesoctocog alfa*: speciálisan tervezett FVIII készítmény, melynek kifejleszté-  
se azon a felismerésen alapult, hogy a EHL-FVIII készítmények felezési idejének  
meghosszabbítását a FVIII von Willebrand faktorhoz kötődése, és annak 12 órás  
felezési ideje limitálja. A rekombináns FVIII fehérjéhez kovalensen hozzákapcsol-  
ták a VWF rekombináns technológiával előállított D'-D3 részét, ezáltal függetlenné  
tették az endogén VWF-tól.

#### *A faktorpótló kezelés szövődménye, az inhibitor képződés*

A faktorpótlás során a beadott FVIII/FIX készítmények ellen alloantitestek alakul-  
hatnak ki (inhibitoros haemophilia). Az antitestek megjelenése hatástalanná teszi  
a terápiát, a vérzések gyakorisága és súlyossága is fokozódik. FIX elleni inhibitor  
kialakulása súlyos allergiás reakciót is okozhat. Haemophilia A-ban kb. 30%-ban,  
haemophilia B-ben kb. 10%-ban alakul ki inhibitor, többnyire az első 50 expozíció  
során. Inhibitor kialakulásának esélyét növeli, ha a fehérje szerkezetét jelentősen  
módosító genetikai eltérés okozza a betegséget (pl. inverzió, deléció, nonsense  
mutáció), ha a kezdeti faktorpótlás valamilyen okból (vérzés, trauma, műtét szük-  
ségessége) miatt nagyon intenzíven történik, illetve, ha egyidejűleg az immun-  
rendszer nagyon aktív (pl. valamilyen fertőzés zajlik). Az inhibitor titerét Bethesda  
egységben (BE) adják meg. Az inhibitor kis titerűnek számít 5 BE alatt, e fölött nagy  
titerű. Gátlótest kialakulása súlyos szövődmény, törekedni kell immuntolerancia in-  
dukció alkalmazásával (naponta történő faktorpótlással) az alloantitest eradikálásá-  
ra. Amíg a gátlótest jelen van, FVIII/FIX készítmény vérzéscsillapításra csak kis in-  
hibitor titer esetén lehet hatékony, nagy dózisban alkalmazva. Nagy titerű inhibitor  
esetén csak a haemostasis közös útját direktben aktiváló, úgynevezett „bypass” ké-  
szítmények, a rekombináns aktivált FVII (rFVIIa – Novoseven) és az aktivált pro-  
thrombin komplex koncentrátum (aPCC – FEIBA) alkalmasak vérzéscsillapításra.

### **2. Nem faktorpótláson alapuló terápiák**

Nem a FVIII/FIX szintet emelik, hanem a thrombin generációt állítják helyre.

*Emicizumab*: A tenáz komplexben a FVIII-t helyettesítő, az aktivált FIX-hez és  
a FX-hez kötődő bispecifikus antitest. Haemophilia A-ban alkalmazható. Inhibitor

nélkül és annak jelenlétében is hatékony. Szubkután adandó. Felezési ideje hosszú, 4-5 hét. Négy hétig hetente egyszer kell adni (telítő dózis, 3 mg/kg) ezt követően hetente (1,5 mg/kg), kéthetente (3 mg/kg) vagy akár havonta egyszer (6 mg/kg) is adható. Csak profilaxisra alkalmas. Bevérvések vagy műtétek esetén kiegészítő faktorpótlás szükséges. APCC és emicizumab együttes alkalmazásakor trombotikus szövödmények előfordultak, ezért inhibitoros betegeknél szükség esetén rFVIIa adása ajánlott.

„Rebalancing” kezelések: *fitusiran* és *TFPI-elleni antitestek*

A természetes antikoagulánsok szintjének csökkentésével hozzájárul a haemostasis új egyensúlyát. Haemophilia A-ban és B-ben is alkalmazhatók, inhibitor jelenlétében és anélkül is hatékonyak. Szubkután adandók. A klinikai tanulmányokban kialakult trombotikus szövödmények elkerülése céljából hatásuk, illetve a gyógyszer szint ellenőrizendő.

*Fitusiran*: siRNS, mely a májban az antitrombin szintézisét gátolja. Havonta vagy kéthavonta adandó egy injekció, szubkután. Jelenleg fázis 3-as klinikai vizsgálatokban elérhető.

*TFPI-elleni antitestek (concizumab, marstacimab)*: a szöveti út inhibitor (TFPI) gátolják. Naponta adandók, szubkután. A concizumab inhibitoros, a marstacimab nem inhibitoros haemophiliában törzskönyvezett.

### 3. Génterápia

A haemophiliát már régen ideális betegségnek tartották a génterápiára, mert monogén öröklődésű, a kezelés hatása faktorszint méréssel könnyen monitorozható, és már néhány százalékos faktorszint emelkedés is jelentős klinikai javulást eredményez. Az elmúlt tíz évben óriási fejlődés volt a génterápiában és jelenleg már mind A, mind B haemophiliában van törzskönyvezett génterápiás eljárás, mely egyszeri, intravénás infúzió formájában alkalmazható. A jelenlegi készítmények évekre biztosíthatnak az enyhe vagy középsúlyos haemophiliának megfelelő (vagy akár normális) FVIII/FIX szinteket. Ezek a gyógyulás reményét jelentik a betegek számára, ugyanakkor még számos kérdés, megoldatlan probléma van a génterápiával kapcsolatban. Jelenleg csak felnőtt korban alkalmazható. A hatás rendkívül változó és kiszámíthatatlan. A FVIII génterápia hatása az évekkel fokozatosan csökken. Néhány betegben jelentős, szteroid kezelést igénylő májenzim emelkedés alakul ki. A mutagenitásról még nincs elég tapasztalat. Az AAV-5 vektor ellen kialakuló antitestek miatt a génterápia jelenlegi formájában nem ismételhető.

#### 4. Egyéb terápiás lehetőségek

*Desmopressin (DDAVP- Octostim inj.):* Az endothel raktárákból felszabadítja a VWF-t. A VWF szinttel együtt a FVIII is emelkedik, enyhe A-haemophiliában alkalmazható kisebb vérzések kezelésére, vagy minor beavatkozások (pl. foghúzás) előkészítésére. Hatásának lemerésére tesztinfúzió javasolt. Intravénás dózisa 0,3 µg/kg, 100 ml Salsolban 30 perc alatt.

*Fibrinolysis-gátlók:* Leggyakrabban a *tranexamsavat* (Exacyl) alkalmazzuk. Kiegészítő kezelésként nyálkahártya vérzéseknél (pl. foghúzás utáni vérzés megelőzése, carrierek menorrhagiája). Vesevérzésben ellenjavallt a véralvadék okozta ureter elzáródás veszélye miatt. Dózisa szájon át: 2-4 g, 2-3 részre elosztva.

### Prognózis

Míg száz évvel ezelőtt a betegek gyermekkorban vagy fiatal felnőttkorban meghaltak valamilyen súlyos vérzés következtében, a jelenlegi kezelésekkel a betegek várható élettartama közel azonos, mint az azonos korú férfiaké. Életminőségüket azonban nagyban ronthatja a haemophiliás arthropathia kialakulása. Nagyon fontos a profilaxis betartása az ízületi károsodás kialakulásának megelőzésére.

Egy súlyos haemophiliás betegben trauma esetén gyorsan kialakulhat életveszélyes vérzés, késlekedés a faktorpótlásban a beteg életét veszélyezteti. Ezért, ha egy ismertén vérzékeny beteg traumát szenved, az első teendő a faktorszint 100%-ra történő korrekciója a lehető leghamarabb, lehetőleg még a helyszínen! Minden diagnosztikus eljárás csak ezután következik.

### Követés

A vérzékeny betegek gondozása haemophilia gondozó centrumokban történik. A jelenlegi magyarországi rendelkezések szerint egyszerre 9 hétre való faktorkészítmény adható ki, így a profilaxison levő betegek kb. 2 havonta kapják a készítményeket haematológus, transzfúziológus által felírt recept alapján, térítésmentesen.

A haemophiliás arthropathia kialakulásának megelőzése érdekében a rendszeres profilaxis betartásának ellenőrzése fontos. Az ízületek állapota fizikális vizsgálattal és ultrahanggal követendő. Szükség esetén gyógytornász, reumatológus, előrehaladott arthropathia esetén ortopéd sebész bevonása szükséges.

A betegek 1992 előtt kaptak nem vírusinaktivált készítményeket. A vérkészítményekkel átvihető fertőzések jelenlétének (Hepatitis C, B, HIV) kizárása, infekció

esetén kezelése szükséges. A hepatitis C-ből gyógyult betegek élethosszig tartó követése javasolt hepatocellularis carcinoma irányában.

A haemophilia nem véd a cardiovascularis betegségek kialakulásától. Az élettartam növekedésével az atherosclerosis talaján kialakuló szív- és érrendszeri betegségek, a pitvarfibrilláció is megjelennek haemophiliás betegeknél. Ezen állapotok kezelését megnehezíti az egyidejű vérzékenység. Fontos a megelőzés, a rizikótényezők (hypertonia, túlsúly, cukorbetegség, hyperlipidaemia) időben történő felmérése és kezelése.



**Akut ízületi bevérzés a jobb térdben veleszületett haemophiliás betegben (saját kép)**



**Ízületi deformitás és kontraktúra haemophiliás arthropathiában (saját kép)**



Szerzett haemophiliás beteg jellemző vézéstípusa: kiterjedt, bőr alatti vérzés (saját kép)

Elérendő faktorszintek különböző vézéstípusokban, illetve indikációkban, valamint az alkalmazás időtartama a Haemophilia Világszövetség ajánlása alapján. (saját táblázat)

A vérzés helye	Elérendő FVIII/FIX aktivitás (%)	A kezelés időtartama (napok)
Ízületi vérzés	40–60	1–2
Izom vérzés	40–60	2–3
Gyomor-bélrendszeri	80–100 (kezdeti) 50 (fenntartó)	7–14
Iliopsoas	80–100 (kezdeti) 30–60 (fenntartó)	1–2 3–5
Torok és nyak	80–100 (kezdeti) 50 (fenntartó)	1–7 8–14
Vese	50	3–5
Központi idegrendszeri	80–100 (kezdeti) 50 (fenntartó)	1–7 8–21
Műtét (nagy) preoperatív posztoperatív	80–100 60–80 40–60 30–50	1–3 4–6 7–14
Műtét (kis) preoperatív posztoperatív	50–80 30–80	1–5

# 33. Von Willebrand betegség

SCHLAMMADINGER ÁGOTA

## A betegség lényege

A von Willebrand betegség (VWB) a von Willebrand faktor (VWF) csökkent mennyisége vagy károsodott funkciója által okozott vérzékenység. Az esetek túlnyomó többségében örökletes, de szerzett formája is előfordul.

## Előfordulása

A VWB az örökletes vérzékenységek közül a leggyakoribb. Prevalenciáját szűrővizsgálatok során 1% körülnek találták, valóban kezelést azonban ennél kevesebben igényelnek, ez az arány kb. 1/1000-re tehető. A VWF génje a 12-es kromoszóma rövid karján található. A betegség autoszomális öröklődik, férfiakat és nőket egyaránt érint, de a menorrhagia, illetve a szülést követően kialakuló vérzés miatt nőkben gyakrabban felismerik, diagnosztizálják.

## A betegség pathomechanizmusa

A VWF egy multimer szerkezetű glikoprotein, melynek molekulatömege 500 kDa-tól (dimer) akár 20000 kDa-ig is terjedhet. Minél nagyobbak a multimerok, annál hatékonyabban töltik be szerepüket a haemostasisban. A VWF-t az endothel sejtek és a megakaryocyták termelik. Megtalálható a plazmában, a subendotheliális térben, valamint tárolódik a vérlemezkék  $\alpha$ -granulumaiban és az endothel sejtek Weibel-Palade testjeiben. A keringésben két alapvető funkciója van: az egyik, hogy megköti és stabilizálja a VIII-as véralvadási faktort (FVIII). Ha ez a kötődés nem jön létre, a FVIII felezési ideje 8–12 órától 2 órára rövidül. A másik, nagyon fontos funkciója, hogy nagy nyíróerejű áramlási viszonyok között (pl. az arteriolákban, a mikrocirkulációban) biztosítja a vérlemezkék kötődését a sérült érfalhoz. Normál

körülmények között a VWF és a vérlemezkék nem lépnek kapcsolatba egymással a keringésben. Ha azonban endothel sérülés következik be, a VWF hozzákapcsolódik a subendotheliális kollagénnel. A kötődés, illetve a nagy nyíróerő hatására a nyugvó állapotra jellemző globularis szerkezet helyett egy kinyitott, lineáris struktúrát vesz fel. Ebben a konformációban egy erős és gyors kinetikájú kötés jön létre a vérlemezkéken levő receptorral, a GPIb/IX/V-tel. A vérlemezkék az érfal-sérülés helyéhez kapcsolódnak és egyre lassulva gördülnek végig a sérülés helyén, közben aktiválódnak és a kollagén receptorok segítségével stabil adhézió alakul ki. A vérlemezke aktiváció következtében aggregáció is létrejön a VWF és a fibrinogén közvetítésével (ez utóbbi receptora a thrombocytá felszínén a GPIIb/IIIa). Nagy nyíróerejű áramlási viszonyok között a primer haemostasis elindulásához tehát alapvetően fontos a VWF jelenléte. A VWF-t az ADAMTS13 („a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin repeats”) hasítja, ez felelős azért, hogy ne legyenek a keringésben ultranagy multimerek.

## A betegség osztályozása

A betegséget a VWF mennyiségének csökkenése vagy funkcionális károsodása okozza. Ennek alapján megkülönböztetünk mennyiségi (1-es és 3-as típus), illetve minőségi defektusokat (2-es típus).

*1-es típus:* a leggyakrabban előforduló típus, a betegek 60–80%-a ide tartozik. A VWF részleges hiányát jelenti. Öröklődése autoszomális domináns, de a csökkent penetrancia és a tünetek változó megjelenése miatt az öröklődés sok családban nem egyértelmű.

*3-as típus:* a VWF teljes hiányát jelenti. Többnyire súlyos vérzékenységgel jár. Öröklődése autoszomális recesszív. A fehérje szerkezetét jelentősen megváltoztató mutációk (deléciók, frameshiftet okozó insertiók/deléciók, stop kodon kialakulását okozó pontmutációk) okozzák.

*2-es típus:* a VWF funkcionális károsodása. A betegek 10–30%-a tartozik ide. A vérzékenység súlyossága változó, gyakran kifejezett. A VWF különböző doménjeit érintő pontmutációk okozzák. 4 altípusba sorolják a genetikai háttér és az ennek következtében kialakuló eltérő laboratóriumi leletek alapján:

2A: A funkcionálisan legaktívabb nagy VWF multimerek hiánya miatt csökken a VWF-függő thrombocytá funkció. Leggyakrabban az ADAMTS13 hasítási helyén bekövetkező mutációk okozzák, melyek következtében a hasítási hely exponálttá válik, és a nagy multimerek gyorsan lebom-

tódnak. 2A típusú VWB-t okozhat a dimerizáció és a multimerizáció zavara is. Öröklődése autoszomális domináns.

2B: A VWF funkciónyerő mutációi okozzák, melyek következtében a VWF affinitása a GPIIb<sub>a</sub>-hoz fokozódik. A nagy VWF multimerok hozzákötődnek a thrombocytákhoz, VWF-thrombocyták mikroaggregátumok képződnek. A VWF és a thrombocyták clearance fokozottá válik, a nagy multimerok eltűnnek a keringésből és sok esetben thrombocytopenia is kialakul.

2M: Olyan mutációk okozzák, melyek a VWF-függő thrombocyták funkció csökkenéséhez vezetnek, de a multimer szerkezetet nem érintik („multimer normal”).

2N (*Normandy*): A VWF FVIII kötő helyének mutációi okozzák. A FVIII nem tud a VWF-hoz kötődni, ezért felezési ideje lerövidül. A FVIII szint alacsony, ezért ezekben a betegeken haemophiliához hasonló izom és ízületi bevérvések is megjelenhetnek. Öröklődése autoszomális recesszív. A haemophilia és a 2N típusú VWB elkülönítése speciális laborvizsgálattal (VWF-FVIII kötés) és genetikai vizsgálattal lehetséges.

## Tünetek

Von Willebrand betegségben a primer haemostasis zavarára jellemző *bőr- és nyálkahártya vérzések* jelentkeznek leggyakrabban. Gyakori az orrvérzés, a fogínyvérzés, a foghúzást követő vérzés. A betegséget nem egyszer gyermekkori mandulaműtét után fellépő vérzés kapcsán diagnosztizálják. Nagyon gyakori a menorrhagia. Nőgyógyászati okkal nem magyarázható erős menstruációs vérzés esetén mindig gondolni kell VWB lehetőségére, és ezirányú vizsgálatokat kell kezdeményezni. Terhesség alatt a VWF szintek 1-es típusú VWB-ben nőnek, gyakran teljesen normalizálódnak. Szülést követően azonban gyorsan csökken a VWF mennyisége a keringésben, és súlyos postpartum vérzés jelentkezhet, akár hetekkel a szülés után. Ritkább, de néhány beteg életét nagyon megnehezíti a corpus luteumból származó, visszatérő hasúri vérzés. Előfordul haematuria, de gyakoribb a gastrointestinalis vérzés, mely leginkább 2-es típusban jellemző és sokszor teleangiectasiákból származik. A bőrön trauma nélkül is véraláfutások jelennek meg. Sérüléseket követően a vérzés elhúzódó lehet. A bőr- és nyálkahártya vérzések mellett 3-as és 2N típusban, ahol a FVIII aktivitás is csökkent, megjelenhetnek a haemophiliához hasonló *izületi és izomvérzések*.

## Diagnózis

A betegség lehetőségére felhívhatják a figyelmet egyes laborvizsgálatok, melyeket ezért szűrőteszteknek nevezünk, de a definitív diagnózist a VWF mennyiségét és aktivitását mérő specifikus tesztek biztosítják. Az egyes altípusok elkülönítésében megkülönböztető tesztek segítenek.

A **szűrőtesztek** közé tartozik az *aktivált parciális thromboplastin idő (APTI)*. Ha a FVIII aktivitás csökken, az APTI is megnyúlhat. A *vérképet*, mint minden vérzékeny betegnél, vizsgálni kell. 2B altípusban találhatunk thrombocytopeniát. Az ismételt vérzések miatt vashiányos vérszegénység kialakulhat. A *vérzés idő* és a *PFA-100* záródási idő megnyúlhat.

### A specifikus tesztek

*VWF antigén (VWF:Ag)*: a VWF mennyiségét adja meg. Meghatározása többnyire immunturbidimetriás módszerrel történik.

A *VWF aktivitását* jellemző vizsgálatok közé tartoznak a VWF-nak a GPIb-hez való kötődését vizsgáló tesztek, a VWF kollagén kötésének vizsgálata és FVIII aktivitás meghatározása.

A *VWF-GIb-hez való kötődését leíró aktivitási tesztek*: hagyományosan a vizsgálat a *risztocetin kofaktor aktivitás (VWF:RCo)* mérésével történt. A risztocetint antibiotikumként fejlesztették ki, de thrombocytopeniát okozott, ezért eredeti célját nem tölthette be. Hasznos lett viszont diagnosztikumként. Thrombocytopeniát okozó hatása azzal magyarázható, hogy a VWF-hoz kötődik, azt aktiválja és hatására thrombocytá agglutináció jön létre. A VWF:RCo mérés során diagnosztikára használt, standard, liophilizált thrombocyták és 1 mg/ml koncentrációjú risztocetin jelenlétében vizsgálják, hogy a beteg plazmája milyen mértékű agglutinációt hoz létre. A teszt azonban rosszul standardizálható, ezért jelenleg a legtöbb helyen a VWF-GPIb függő funkcióját új típusú, risztocetint tartalmazó (VWF:GPIbR) vagy nem tartalmazó (VWF:GPIbM) aktivitási tesztekkel mérik.

*VWF kollagénhez való kötődési képességét (VWF:CBA)* ELISA módszerrel vagy kemiluminescens immuoassay-vel vizsgálják.

*FVIII aktivitás (FVIII:C)* alvadási vagy kromogén teszttel történő meghatározása szintén hozzátartozik a VWF funkciójának vizsgálatához.

A VWF mennyiségének és aktivitásának vizsgálatával többnyire meg tudjuk állapítani, hogy a betegnek van-e von Willebrand betegsége. Tudni kell azonban, hogy a VWF szintjét számos tényező befolyásolja. A VWF akut fázis fehérje, ezért

minden gyulladásoos betegségben nő a VWF szint. Ugyancsak emelkedik trauma, de akár fizikai aktivitás hatására, valamint daganatos betegségben, májbetegségben, vesebetegségben, atherosclerosisban. Csökkenti a hypothyreosis. Fogamzástgátló szedés hatására és terhesség alatt is emelkedik a VWF szint, ezért, ha egy betegnek postpartum vérzése volt, nem szabad várni a vérzékenység irányú kivizsgálással a következő terhességig. A 0-s vércsoportú emberek VWF szintje kb. 25%-kal alacsonyabb. Mindezeket a tényezőket figyelembe kell venni az eredmények értékelésekor. A diagnózist mindig legalább két külön alkalommal levett mintából meghatározott eredményre kell alapozni.

A legsúlyosabb, 3-as típusú VWB-ben a VWF:Ag és az aktivitás is mérhetetlenül alacsony. Ilyenkor a FVIII:C is jelentősen csökkent.

Ha a VWF mennyisége és aktivitás egyforma mértékben csökkent, akkor 1-es típusú betegségről van szó. A 30 NE/ml alatti VWF értékeknél a diagnózis egyértelmű. A 30-50 NE/ml közötti értékeknél nem mindig találunk a háttérben genetikai eltérést a VWF génjében. VWB-nek kell tekinteni akkor, ha vérzékenységi tünetekkel társul, vagy ha van a családban von Willebrand beteg.

Ha a VWF aktivitása jobban csökken, mint a mennyisége, akkor 2-es típusú VWB valószínű. Ezt úgy lehet objektívizálni, hogy meghatározzuk a VWF aktivitásának és mennyiségének arányát. Amennyiben a VWF aktivitás/VWF:Ag < 0,7, a betegnek valószínűleg 2-es típusú VWB-e van. A 2-es altípusok között megkülönböztető tesztekkel lehet különbséget tenni.

### **Megkülönböztető tesztek**

*A risztocetin aggregáció vizsgálata (RIPA):* A beteg saját thrombocytadús plazmájával végeznek aggregációs vizsgálatot alacsony koncentrációjú (0,5–0,6 mg/ml), illetve nagy koncentrációjú (1,2 mg/ml) risztocetinnel. Normális körülmények között alacsony koncentrációnál nem észlelhető aggregáció. Ha van, az 2B típusú von Willebrand betegséget vagy thrombocyta típusú („platelet type”) von Willebrand betegséget igazol. Ez utóbbi esetben a genetikai eltérés a GPIb receptort érinti. A kettő között keveréses vizsgálatokkal vagy genetikai vizsgálattal lehet különbséget tenni.

*A VWF multimer analízise:* a VWF multimer struktúrájának vizsgálata SDS-agaróz gél elektroforézissel. 2A és 2B típusban a nagy multimerek hiányoznak. 2M típusban a multimer szerkezet normális.

*FVIII-VWF kötés (VWF:FVIII):* A VWF-nak azt a képességét vizsgálja, hogy hogyan tudja megkötni a FVIII-t. 2N típusú VWB-ben csökkent.

*Genetikai vizsgálatok:* 2-es típusban a genetikai vizsgálatok is segítenek az egyes altípusok elkülönítésében.

## Differenciális diagnózis

*Thrombocytopathiák:* a von Willebrand faktor defektusa a vérlemezkék adhéziójának károsodását, vagyis thrombocytá funkciós zavart okoz. Ezért a VWB a klinikai tüneteket tekintve nem különíthető el a thrombocytopathiáktól. Az elkülönítés a VWF mennyiségének és aktivitásának meghatározásával, illetve thrombocytá aggregációs vizsgálattal történik.

*Haemophilia:* A klinikai tünetek általában különböznek, de 3-as típusú, illetve 2N típusú VWB-ben a haemophiliára jellemző ízületi- és izomvérzések is megjelenhetnek. Az elkülönítés 3-as típus esetén a VWF:Ag és aktivitás mérésével történik, 2N típusú VWB esetén a VWF:FVIII B teszt vagy genetikai vizsgálat segíthet az elkülönítésben. A 2N VWB és az enyhe/középsúlyos haemophilia A elkülönítése fontos az eltérő öröklődés és a genetikai tanácsadás szükségessége, valamint az eltérő terápia miatt.

*Szerzett von Willebrand betegség:* a VWB szerzett formájára kell gondolni akkor, ha a Willebrand betegségre jellemző tünetek felnőtt korban jelentkeznek és a családi anamnézis negatív. A klinikai vérzékenység lehet súlyos. A laboreredmények a VWB-re jellemzőek, gyakran 2A típusnak megfelelő eltéréseket találunk a nagy multimerek hiányával. Szerzett VWB számos betegségben kialakulhat, különböző mechanizmussal. Monoclonalis gammopathiában, myeloma multiplexben, Waldenström macroglobulinaemiában, egyéb lymphoproliferatív betegségekben anti-VWF antitestek és a tumorsejtekhez való kötődés, autoimmun betegségekben (pl. SLE) a VWF-elleni antitestek gátolják a VWF-t, illetve fokozzák a clearance-t. Myeloproliferatív kórképekben, leginkább essentialis thrombocythaemiában a tumorsejtekhez, thrombocytákhoz való kötődés miatt tűnik el a VWF a keringésből, így minél magasabb a thrombocytaszám, paradox módon annál kifejezettebb lehet a vérzékenység. Hypothyreosisban a VWF szintézise csökkent. A szív- és érrendszeri betegségek közül leggyakrabban aorta stenosishoz társul szerzett VWB. A szűkült aorta billentyűn átáramló vérben a nagy nyíróerő miatt a VWF lineáris konformációt vesz fel, ezáltal hozzáférhetőbbé válik az ADAMTS13 számára, ami a nagy multimerek elvesztéséhez vezet. Az aorta stenosis talaján kialakult szerzett VWB-ben gyakran jelentkezik teleangiectasiákból származó gastrointestinalis vérzés, ezt az asszociációt az első leíró orvos neve alapján „Heyde- szindrómának” ne-

vezzük. A szerzett VWB terápiájában elsődleges az alapbetegség kezelése. Immunmechanizmus esetén immunglobulin adása, nagy mennyiségű M protein esetén plazmaferezis jön szóba. A vérzések kezelése a VWB-nek megfelelően történik, de a VWF gyors clearance miatt a faktorpótlás gyakran kevésbé hatékony. Súlyos vérzés esetén rekombináns FVIIa adása is szükségessé válhat.

## Kezelés

### Általános szempontok

Minden vérzékeny beteg ellátása olyan központban történjen, ahol a betegséggel kapcsolatos szakmai ismeretek, labor diagnosztikai eljárások rendelkezésre állnak és elérhetők a vérzéscsillapításhoz szükséges készítmények. Vérzékeny betegnél vérzésveszéllyel járó beavatkozás csak hematológiai konzultációt követően, megfelelő előkészítéssel történhet. Fájdalomcsillapításra aszpirin és COX1-gátló nem szteroid gyulladáscsökkentő – azok thrombocyta működést rontó hatása miatt – nem adható. Metamizol (Algyopyrin), paracetamol, tramadol alkalmazható.

### A VWF/FVIII szintet emelő készítmények

#### 1. Desmopressin (DDAVP – Octostim inj.)

A desmopressin a vasopressin szintetikus analógja. A haemostasisban való alkalmazása azon alapul, hogy kiszabadítja az endotheliális raktárakból a Weibel-Palade testekben tárolt ultranagy VWF multimereket, ezáltal néhány órára megemeli a VWF/FVIII szintet. Kisebb beavatkozások (pl. foghúzás) előkészítésére, nem súlyos vérzések kezelésére alkalmas. Hatása 6–10 óráig tart, alkalmazása 12–24 óránként 2–4 alkalommal ismételhető. Ezt követően azonban az endothel raktárak kiürülnek, és hatástalanná válik (ezt hívjuk tachyphylaxisnak). Nagyobb vérzések és műtétek esetén, ahol több napig kell megfelelő faktorszintet biztosítani, a DDAVP nem kellően hatékony. Leggyakrabban intravénásan alkalmazzuk, dózisa 0,3 µg/kg 50–100 ml 0,9%-os fizioiogiás sóoldatban, 30 perc alatt beadva. Subcutan is adható. A DDAVP fő indikációja az 1-es típusú VWB. 3-as típusú VWB-ben az endotheliális VWF raktárak üresek, ezért adása értelmetlen. 2-es típusban a VWF funkciójának károsodása miatt az endotheliális raktárakból felszabadított saját VWF nem biztos, hogy kellő hatékonyságú, de 2A, 2M és 2N típusú VWB-ben a DDAVP megpróbálható. 2B altípusban kontraindikált, mert fokozza a thrombocyta mikroaggre-

gátumok képződését és súlyosbíthatja a thrombocytopeniát. Az egyes betegeknel a DDAVP-re adott válasz mértéke és tartóssága eltérő, ezért a diagnózis felállításakor próbainfúzió végzése javasolt. A próbainfúzió kivitelezése: a fenti dózisban és módon adott Octostim infúziót követően 1 és 4 órával veszünk vért VWF:Ag és aktivitás, valamint FVIII:C meghatározásra. Az 1 órás érték a hatás mértékéről, a 4 órás érték a clearance gyorsaságáról tájékoztat. A DDAVP előnye, hogy nem vérkészítmény és relatíve olcsó. Vízvisszatartó hatása miatt hyponatraemiát okozhat, ezért 2 éves kor alatt ellenjavallt. Idős korban, ismert artériás érbetegség esetén adása meggondolandó, mert artériás thromboembóliára hajlamosít.

### *2, Faktorkoncentrátumok*

Magyarországon VWF/FVIII tartalmú, vírusinaktivált, plazma eredetű faktorkoncentrátumok érhetők el a VWB kezelésére. Nagy VWF tartalmú koncentrátumok a Haemate P és a Wilate. A két koncentrátum között a különbség, hogy a Haemate P-ben nagyobb a VWF arány a FVIII-hoz képest (2,4:1), míg a Wilate-ben 1:1 arányban vannak jelen. A rekombináns VWF jelenleg Magyarországon nem elérhető. Mindig faktorkoncentrátum adása indokolt 3-as típusú betegségben és a 2-es típusú betegek többségénél. 1-es típusban akkor, ha a DDAVP nem kellően hatékony, vagy ha tartósan szükséges megfelelő VWF/FVIII szint fenntartása. Az egyes indikációkat, a javasolt dózisokat táblázatban foglaltuk össze. VWB-ben a faktorkoncentrátumok adása – szemben a súlyos haemophiliával – többnyire szükség szerint, vérzés, műtétek kapcsán történik. Tartós vagy átmenti profilaxis VWB-ben is szükségessé válhat súlyos klinikai vérzékenység (ízületi vérzések, gastrointestinalis vérzés, memnorrhagia) esetén.

## **Kiegészítő kezelések**

### *1. Fibrinolízis-gátlók*

A lizin szintetikus analógjai, a plazminogénhez kötődve annak fibrinhez kapcsolódását és a plazminogén-plazmin átalakulást gátolják. Jó hatásúak nyálkahártya vérzésekben. Hatékonyan alkalmazhatók menorrhagiában a menstruációs vérzés csökkentésére, illetve kiegészítő kezelésként fogászati beavatkozások után, valamint gastrointestinalis vérzésben. Ellenjavallat a húgyutak felső részéről származó vérzés, mert a képződött véralvadék ureter elzáródást okozhat. Leggyakrabban a tranexamsavat (Exacyl) alkalmazzuk. Az Exacyl szájon át szedendő dózisa 15–25 mg/kg 8–12 óránként. Alternatívakén az  $\epsilon$ -aminokapronsav (Acepramin) is adható 50–60 mg/kg dózisban, 4–6 óránként.

## 2. Fogamzásgátlók

Nőbetegekben nagyon gyakori az erős menstruációs vérzés. Ennek csökkentésére kihasználhatjuk a kombinált fogamzásgátló készítmények ismert vérzéscsökkentő hatását. Ugyancsak hasznos lehet progeszteron tartalmú intrauterin eszköz felhelyezése.

## 3. Thrombocyta koncentrátum

Súlyos vérzés esetén a faktorkoncentrátumok által biztosított plazmatikus VWF mellett a celluláris VWF is segíthet a vérzés megállításában. A transzfundált vérelemek α-granulumaiból a sérülés helyén, a thrombocyta aktiváció során nagy VWF multimerek szabadulnak ki és lokálisan hozzájárulnak a vérzéscsillapításhoz.

## 4. Rekombináns FVIIa

Súlyos vérzésben, a VWF koncentrátumokra adott súlyos allergiás reakció, valamint 3-as típusú betegben a VWF-ellen kialakult alloantitest esetén lehet indokolt a rFVIIa (NovoSeven) alkalmazása. A rFVIIa nincs törzskönyveztve VWB-ben, ilyenkor alkalmazása „off label” történik.

# Prognózis

A Willebrand betegség a várható élettartamot alapvetően nem befolyásolja, de egyes betegekben felléphetnek súlyos vérzéses komplikációk (pl. agyvérzés), ami az élettartamot lerövidíti. Ezért is fontos a gondozás, súlyos esetekben profilaxis indítása.

Jelentősen ronthatja az életminőséget a menorrhagia. Fontos, hogy erős menstruációs vérzéssel jelentkező nőbetegeknél időben diagnosztizáljuk a VWB-t, mert a fel nem ismert, és nem megfelelően kezelt kórkép a vashiányos vérszegénységen túlmenően indokolatlan műtétekhez, hysterectomiához vezethet és a fertilitás elvesztésével járhat.

A VWF szint az életkor előrehaladtával (a 3-as típusú betegek kivételével) fokozatosan nő, akár teljesen normalizálódhat is. A rendeződött faktorszintek ellenére is lehetnek tünetek, még 1-es típusú betegekben is. Az, hogy normalizálódott faktorszinteknél hogyan készítsük elő a beteget egy esetleges műtetre, egyéni mérlegelést igényel, figyelembe véve a klinikai vérzékenységet, a műtét típusát, a velejáró vérzésveszélyt és a trombózis rizikót.

## Követés

Vérzékeny betegeknél, aktuálisan tünetmentes esetekben is fontos a legalább évenkénti kontroll, hogy a megfelelő diagnosztikus eredmények rendelkezésre álljanak, és meg legyen a kapcsolat a beteg és a gondozó orvos között. Rendszeresen ellenőrizni kell a vérképet és a vasparamétereket. Fontos a betegek edukációja, hogy vérzésveszéllyel járó beavatkozás előtt mindig kérjék ki hematológus véleményét a beavatkozáshoz szükséges előkészítéssel kapcsolatban. A betegeket el kell látni a diagnózisukat, valamint a javasolt és az eddigi terápiát tartalmazó gondozási könyvvel, betegkártyával.

A VWB típusainak összefoglalása (saját táblázat)

Név	Jellemzők
<b>MENNYISÉGI defektus</b>	
<b>1-es típus</b> (autoszomális domináns, inkomplett penetrancia)	A VWF mennyisége csökkent
<b>3-as típus</b> (autoszomális recesszív)	A VWF teljes hiánya
<b>2-es típus: MINŐSÉGI defektus</b>	
<b>2A</b> (autoszomális domináns)	A nagy molekulatömegű VWF multimerek hiánya miatt csökkent thrombocyta adhézió
<b>2B</b> (autoszomális domináns)	Fokozott a VWF affinitása a GPIb receptorhoz. VWF-thrombocyta mikroaggregátumok keletkezése, a nagy VWF multimerek eltűnése, thrombocytopenia
<b>2M</b> (autoszomális domináns)	Csökkent VWF mediálta thrombocyta adhézió, mely nem jár a nagy multimerek hiányával
<b>2N</b> (autoszomális recesszív)	Csökkent FVIII-kötő képesség

A VWB egyes típusainak elkülönítése a VWF mennyisége (VWF:Ag) és a VWF funkcióját vizsgáló módszerek segítségével. (VWF:RCo/VWF:GIbR/GPIbM: a VWF-nek a GPIb thrombocytá felszíni receptorhoz való kötődését mérő tesztek. VWF:CBA: a VWF-nak a kollagénhez való kötődési képességét mérő teszt. FVIII:C: FVIII aktivitás. Ac/Ag: a funkciót és a mennyiséget mérő tesztek eredményének aránya) (saját táblázat)

<b>1-es típus</b> Ac/Ag $\geq$ 0,7	VWF:Ag $\downarrow$	VWF:RCo/VWF:GPIb:R/VWF:GPIb:M $\downarrow$ VWF:CBA $\downarrow$ FVIII:C normál vagy $\downarrow$
<b>2-es típus</b> Ac/Ag < 0,7	VWF:Ag normál vagy $\downarrow$	VWF:RCo/VWF:GPIb:R/VWF:GPIb:M $\downarrow\downarrow$ VWF:CBA $\downarrow\downarrow$ FVIII C normál vagy $\downarrow$
<b>3-as típus</b>	VWF:Ag nem mérhető	VWF:RCo/VWF:GPIb:R/VWF:GPIb:M valamint a VWF:CBA nem mérhető FVIII:C $\downarrow\downarrow\downarrow$ (1-5%)

**VWF tartalmú faktorkoncentrátumok alkalmazása VWB-ben vérzés, illetve invazív beavatkozások esetén. (saját táblázat)**

Indikáció	Dózis (NE/tskg)	Infúziók gyakorisága	Elérendő cél
Nagy műtét <ul style="list-style-type: none"> <li>• telítő dózis</li> <li>• fenntartó dózis</li> </ul>	40–60 20–40	8–24 óránként	FVIII:C > 50% a teljes sebgyógyulásig (7–14 nap)
Kis műtét <ul style="list-style-type: none"> <li>• telítő dózis</li> <li>• fenntartó dózis</li> </ul>	30–60 20–40	12–48 óránként	FVIII:C > 50% a teljes sebgyógyulásig (1–5 nap)
Foghúzás	20–40	Egyszeri infúzió	FVIII:C > 50% a beavatkozást követő 12 órán keresztül
Spontán vérzés	20–30	naponta	FVIII:C > 50% a vérzés megszűnéséig

## 34. Veleszületett (familiáris) trombofiliák

BODA ZOLTÁN

A veleszületett trombofilia örökletes trombózishajlam, a coagulatio pontosan meghatározott genetikai hibája és vénás tromboembóliák családi halmozódása jellemzi. A veleszületett trombózishajlam lehet enyhe és egyben gyakori (pl.: FV-Leiden mutáció- vagy prothrombin G20210A mutáció heterozygota formái). A familiáris trombofiliák másik csoportja ritka és általában súlyos trombózishajlam jellemzi (pl.: antithrombin-III-, protein-C- vagy protein-S deficit, FV-Leiden mutáció- vagy FII-G20210A mutáció homozygota formái, ritkán kettős génhiba: kombinált defektus).

**Familiáris trombofiliák, első leírók és a felfedezés éve (saját táblázat)**

Trombofilia típusa	Első leíró	Év
Antithrombin-III deficit	Egeberg	1965
Protein-C deficit	Griffin	1981
Protein-S deficit	Comp	1984
APC-rezisztencia	Dahlback	1993
FV-Leiden mutáció	Bertina	1994
FII-G20210A mutáció	Poort	1996

A következő táblázatban a familiáris trombofiliák prevalenciáját és az általuk indukált trombózisrizikó-növekedést mutatjuk be.

**A familiáris trombofiliák prevalenciája (%) és a relatív trombózisrizikó (saját táblázat)**

Trombofilia típusa	Prevalencia (%)	Trombózis-rizikó (x-os)
FV-Leiden mutáció		
• heterozygota	5-7	5-6
• homozygota	0,1	20-40

Trombofilia típusa	Prevalencia (%)	Trombózis-rizikó (x-os)
FII-G20210A		
• heterozygota	2–3	2–3
• homozygota	0,03	5–10
Antithrombin-III def.	0,02–0,2	10–40
Protein-C def.	0,2–0,4	5–10
Protein-S def.	0,7–2,0	5

## FV-Leiden mutáció

Észak-Amerikában és Európában, így hazánkban is a leggyakoribb génhiba. Ugyanakkor Ázsiában és Afrikában ritka. Az első felismerés az volt, hogy a betegek vérében rezisztenciát észleltek a protein-C-vel szemben (alacsony APC-ráta). Ezt követően a FV génjében egy pontmutációt találtak, amely a vénás tromboembóliás családok 40–50%-ában megfigyelhető, így a familiáris trombofilia leggyakoribb oka. Szűrővizsgálata trombózis hajlamú családokban vagy gravidákban elengedhetetlen.

## Prothrombin-G20210A mutáció

A prothrombint a májsejtek szintetizálják. Génje a 11-es kromoszómán helyezkedik el. Pontmutáció következtében a beteg vérében a prothrombin szint 115% fölé emelkedik, amely enyhe trombózis-hajlamot teremt. Hasonlóan a FV-Leiden mutációhoz Európában és Észak-Amerikában gyakori, Ázsiában és Afrikában ritka. Kimutatása molekuláris biológiai úton lehetséges (PCR-technika). Trombofilia szűrés során vizsgálata indokolt.

## Antithrombin-III deficit

Vérünkben keringő természetes antikoaguláns, a thrombin (FIIa) inhibitora. E mellett gátolja a Xa-, IXa és XIa faktorokat is. Az antithrombin-III fehérvérsejt a májsejtek szintetizálják. Hatását a heparinok többeszeresre képesek fokozni. Csökkent az antithrombin mennyisége az I-es típusban, kóros az antithrombin-funkció a II-es típusban. Homozygota I-es típus életképtelenséggel jár (intrauterin

elhalás). Az első kóros antithrombin-III molekulát magyar kutató, Sas Géza ismertette. Az antithrombin deficitesek betegek rezisztensek lehetnek a heparin kezelésre. Fontos ilyenkor az anti-FXa laboratóriumi vizsgálata. Emberi vérplazmából antithrombin faktorkoncentrátum készíthető (pl.: Atenatív inj.). Alacsony anti-FXa mérése esetén az LMWH mellé antithrombin koncentrátum adása indokolt, pl. AT-III deficitesek terheseknek. Az Atenatív inj.-t iv. kell adni, hetente 2-3-szor, vagy másnaponta (pl.: antithrombin-III deficitesek terheseknek). Az ajánlott dózis 50 NE/tskg.

## Protein-C deficit

A protein-C-t is a májsejtek szintetizálják. Thrombin hatására aktiválódik (aktivált protein-C=APC). Az APC a FVa és a FVIIIa gátlását végzi. Homozygota formája az újszülöttkori purpura fulminans oka, amely súlyos, sokszor fatális gyermekgyógyászati betegség (szerencsére a Protein-C homozygota állapota ritka). A kumarin-necrosis hátterében is protein-C deficit áll. A kumarin-terápiát kis dózissal és LMWH védelemben kell indítani, az egyébként ritka kumarin-necrosis így megelőzhető.

## Protein-S deficit

A protein-S (PS) az APC plazmatikus kofaktora. Májsejtek, endothelsejtek, megakaryocyták és agysejtek szintetizálják. Veleszületett hiánya autoszom dominans öröklődésű betegség. A veleszületett trombózishajlam mellett szerzett PS-deficittel járó betegségek is jól ismertek.

**Az antithrombin-III, a protein-C és a protein-S szerzett hiányának gyakoribb okai (saját táblázat)**

Antithrombin-III	Protein-C	Protein-S
Cirrhosis hepatis	Cirrhosis hepatis	Cirrhosis hep.
Nephrosis sy.	Újszülöttkor	Nephrosis sy.
DIC	DIC	DIC
Sepsis	Sepsis	Sepsis
Terhesség	Akut trombózis	Terhesség

<b>Antithrombin-III</b>	<b>Protein-C</b>	<b>Protein-S</b>
Újszülöttkor	Újszülöttkor	Újszülöttkor
		HIV-fertőzés
Heparin	Kumarin	Kumarin
Ösztrogén	Ösztrogén	Ösztrogén

## **A familiaris trombofilia klinikai vonatkozásai**

Gyakran már fiatal életkorban (<40 év) bekövetkezik az első akut mélyvéna trombózis vagy akut pulmonális embólia. Gyakori a recidiváló VTE is. Egy család több tagjában is VTE fordulhat elő. A haemostasis enyhe terhelése (orális kontraceptív szer szedése, terhesség, 6 órát meghaladó repülőút) vénás trombózist okozhat. Antithrombin-III deficit heparin rezisztenciát okozhat, protein-C vagy protein-S deficit állhat a kumarin-necrosis háttérében. Homozygota protein-C és protein-S deficit okozza a fatális neonatalis purpura fulminans-t. Szokatlan lokalizációjú trombózisok is jellemzőek lehetnek (felső végtag vénái, hasi vénák, agyi sinus trombózisok). Antithrombin-III deficit is állhat a habitualis abortus háttérében.

### **A familiáris trombofiliák klinikai jellemzői (saját táblázat)**

- vénás tromboembólia (VTE) fiatal életkorban (<40 év),
- recidiváló vénás trombózisok,
- családi halmozódás,
- VTE enyhe provokációra (fogamzásgátló tbl., terhesség, 6 órát meghaladó repülőút),
- szokatlan lokalizációjú trombózis (felső végtag, hasi vénák, agyi sinusok),
- heparin rezisztencia (AT-III deficit),
- kumarin-necrosis (PC- és PS deficit),
- neonatalis purpura fulminans (homozygota PC és PS deficit),
- habitualis abortus (AT-III deficit)

# 35. Szerzett trombofiliák

BODA ZOLTÁN

A familiáris trombofiliákra egyetlen gén hibája, mutációja jellemző. Ezzel szemben a szerzett trombofiliás állapotok a betegségek heterogén csoportját foglalják magukban, melyek közös jellemzője a fokozott készség vénás tromboembólia kialakulására. Ide sorolható minden immobilis állapotú idős beteg, minden terhes nő, minden nagy műtéten vagy traumán átesett beteg, minden daganatos betegségben szenvedő egyén. A belgyógyászati kórképek közül a nephrosis szindróma, az ischaemiás bélgyulladások aktív stádiumában szenvedők, a szívelégtelenség súlyos formái (NYHA III-IV), a szerzett trombofiliák közül kiemelt jelentőségű az antifoszfolipid szindróma. Az idős kor (befolyásolhatatlan rizikófaktor) önmagában is hajlamosít akut VTE kialakulására.

## Néhány fontosabb szerzett trombofiliás állapot (saját táblázat)

- idős kor,
- immobilis állapot,
- műtét, trauma,
- terhesség vagy oestrogén terápia,
- malignus betegségek,
- nephrosis szindróma,
- ischaemiás bélgyulladások aktív stádiumai,
- szívelégtelenség súlyos formái (NYHA III-IV),
- antifoszfolipid szindróma
- egyéb gyógyszerek
- kemoterápia

## Antifoszfolipid szindróma (AFLS)

Az AFLS olyan autoimmun megbetegedés, melyet antifoszfolipid antitestek (AFA) következtében kialakult vénás vagy artériás trombózisok vagy habituális abortusz jellemeznek. Primer AFLS-ről beszélünk, ha az említett klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések mellett SLE vagy egyéb autoimmun megbetegedés nem mu-

tatható ki, szekundér az AFLS ha SLE-hez társul. A primer AFLS nőkben kétszer gyakoribb.

Az AFLS osztályozása klinikai és laboratóriumi adatokon alapszik, s ezek közül legalább 1-1 jelenléte szükséges az AFLS diagnózisának kimondásához.

Klinikai kritériumok:

1. Vénás vagy artériás trombózis.
2. Patológiás terhesség:
  - a) habituális abortusz: legalább 3 terhesség elvesztése a 10. terhességi hét előtt.
  - b) egy vagy több koraszülés a 34. terhességi hét előtt (súlyos praeeclampsia placenta insufficientia következtében).
  - c) váratlan magzati halál a 10. terhességi hét után.

Laboratóriumi kritériumok:

- a) Lupus antikoagulans igazolása.
- b) Anticardiolipin antitestek (IgG vagy IgM) közepes vagy nagy titerben.
- c) B2GP1 ellenes IgG vagy IgM antitest jelenléte nagy titerben.

A klinikai képet kiegészítheti thrombocytopenia, vasculitis, arthralgia, livedo reticularis, pulmonális hypertensio. Fiatalkori (15–45 év között) stroke/TIA esetek 20%-ában igazolódott AFA-k jelenléte. Fiatalkori myocardialis infarctus eseteiben is mindig gondolni kell AFLS-ra. AZ AFLS neurológiai manifesztációja a Sneddon szindróma: progresszív dementia és livedo reticularis társulása.

Pontosan ma sem ismert, hogy az AFA-k hogyan, milyen mechanizmussal okoznak trombózist. Néhány példa a nagyszámú elképzelés közül: gátolják az endothel sejtek prostacyclin szintézisét, bénítják az aktivált protein C-t és protein S-t. Aktiválják a prothrombint és a szöveti faktort. Gátolják a placenta antikoaguláns hatású annexin-V-jét.

Az AFLS terápiája: ha bármilyen trombózis hátterében AFLS igazolódott, a beteget tartósan antikoaguláns terápiában kell részesíteni. Cerebrovascularis trombózis esetén az antikoaguláns mellé napi 100 mg aszpirin vagy 75 mg clopidogrel adása is indokolt. Retinatrombózist követően clopidogrel adását ajánlják. Nagy titerű AFA jelenléte esetén az új típusú direkt antikoagulánsok helyett inkább kumarinok alkalmazása jön szóba.

Az összes magzatvesztés 60%-ában AFLS áll! AFLS-s terhesnek napi  $2 \times 0,6-0,8$  ml LMWH-t sc. és napi  $1 \times 100$  mg aszpirint adunk a terhesség teljes időszakában és a szülés után további hat hétig. Az LMWH hatását anti-FXa méréssel ellenőrizzük (optimálisan legyen  $0,5-1,0$  NE/ml között). Steroid adásának egyetlen indikációja lehet AFLS-ban: a súlyos immunthrombocytopenia. A steroid és LMWH együttes alkalmazása súlyos osteoporosist okozhat.

# 36. Disszeminált intravascularis coagulatio – DIC

RÁZSÓ KATALIN

A DIC szerzett szindróma, mely a véralvadási rendszer érpályán belüli különböző tényezők által kiváltott kóros, kiterjedt, folyamatos, kontrollját vesztett aktivációjának következménye, mely microthrombusok kialakulásához vezet. A folyamat a közepes és kisméretű erekben zajlik diffúz intravascularis fibrinképződéssel, mely endothelkárosodáshoz, szervdiszfunkcióhoz, thrombocyta és véralvadási faktorok felhasználódásához, vérzéses komplikációk megjelenéséhez vezet a fokozott fibrinolysis következtében.

**A DIC nem önálló kórkép, a háttérben mindig keresni kell a koaguláció aktivációját kiváltó okot!**

## Gyakoribb okok

- Sepsis (baktérium, gomba, vírus és parazita)
- Malignitás: APL, mucinosus tumorok (pancreas, gyomor, petefészek) és agytumorok
- Trauma (különösen a központi idegrendszer)
- Patológiás terhesség: preeclampsia, eclampsia, HELLP, szeptikus abortusz, akut terhességi zsírmáj

Intravascularis hemolysis: akut hemolyticus transzfúziós reakció (AHTR) ABO inkompatibilis transzfúzió miatt, de egyéb hemolysisben is (pl. súlyos malária)

## Ritka okok

- Hóguta
- Zúzódásos sérülés
- Paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria (PNH)
- Amphetamin túladagolás
- Peritovenosus shuntbeültetés
- Zsírembólia

- Vascularis rendellenességek: pl. aorta aneurysma és Kaposiform hemangio-endothelioma
- Csörgőkígyó vagy más viperamarás
- Veleszületett protein C deficit
- Akut solid szervtranszplantációs rejekció
- Catastrophic antiphospholipid szindróma (CAPS)

## Epidemiológia

A DIC gyakorisága attól függ, milyen populációban vizsgálják. Egy japán felmérés szerint a kórházba felvett összes beteg – 1%-nál volt DIC észlelhető,

- daganatos betegségben szenvedő kórházi betegek – 6–7%-nál,
- trauma miatt kezelték 30%-nál,
- súlyos sepsis miatt hospitalizált betegek 80%-nál észlelhető DIC.

## Pathogenesis

Normál körülmények között a véralvadási rendszer aktivációja, thrombusképződés az érpályán belül csak lokálisan, valamilyen sérülés helyén jön létre. A rendszerbe számos visszacsatolási (feedback) mechanizmus van beépítve, mely megakadályozza a koaguláció aktivációját, ha nincs sérülés, illetve korlátozza a thrombusképződést a sérülés helyére. DIC esetén ez az egyensúly sérül, melynek következtében mind a koagulációs, mind a fibrinolytikus rendszer fokozott aktivációja következik be.

Fázisai: 1. hypercoaguláció, 2. consumptio, 3. hyperfibrinolysis, a fázisok gyakran nem különíthetők el.

A koaguláció aktivációját számos prokoaguláns előidézheti, melyek közül az egyik legfontosabb a szöveti faktor (TF), dominálónan endotoxin indukálta monocyta és endothel TF expressió. A TF az extrinsic út aktivációját idézi elő. Egyre több bizonyíték szól amellett, hogy DIC pathogenesisében fontos szerepet játszanak az immun sejttes által infekció vagy szöveti sérülés hatására secretált cell.free DNA-k, neutrofil extracellularis csapdák, melyek az elhaló sejtekből szabadulnak ki.

A DIC dinamikus, folyamatosan változó folyamat. A koaguláció és a fibrinolysis egymáshoz viszonyított aránya alapján 3 féle DIC típust lehet elkülöníteni:

1. *thrombotikus DIC* – elsősorban sepsishez társul, jelentős koaguláció aktiváció, hypofibrinolysis microthrombusok okozta szervelegtelenység jellemzi,
2. *hyperfibrinolysis* *járó DIC* – pl. kiterjedt metastázisokkal járó prostata tumor, magzatvíz embolia, inkább vérzésem tüneteket okoz,
3. *consumptios DIC* – szolid tumorok és a másik két DIC típus tartós fennállása esetén (elhasználódnak az alvadási faktorok), szintén inkább vérzésem tüneteket okoz.

Egy másik megközelítés, a véralvadási (koagulációs és fibrinolytikus) rendszer aktiválódásának gyorsasága és nagyságrendje szerint **akut és krónikus DIC**-et különíthetünk el.

**Akut:** súlyos, életet veszélyeztető, azonnali beavatkozást igényel, a véralvadási rendszer aktivációja hirtelen, robbanásszerűen történik nagy mennyiségű TF v. más procoaguláns anyag keringésbe jutásával, a véralvadási fehérjék és thrombocyták rapidan felhasználódnak, szintézisük nem tud lépést tartani a felhasználódás mértékével. PI, APTI, TI – jelentősen megnyúltak, plazma D-dimer-, FDP – emelkedett, fibrinogen- csökkent. Vérzésem jelenségek dominálnak.

**Krónikus:** szubklinikus folyamat, a procoaguláns anyagok túlsúlya folyamatos, a máj és a csontvelő képes pótolni az elhasználódott véralvadási faktorokat, vérelemezket – leginkább thrombotikus események jellemzik (háttér – leginkább malignus tumor).

### DIC diagnóza elsősorban laboratóriumi vizsgálatokon alapul:

- koaguláció aktiváció miatt emelkedett fibrin monomer szintet,
- consumptio következményeként megnyúlt alvadási időket, thrombocytopeániát és hypofibrinogenaemiát
- fokozott fibrinolysis miatt pedig magas FDP és D-dimer szintek észlelhetőek.

#### Coagulációs paraméterek akut és krónikus DIC-ben (saját táblázat Forrás UptoDate)

Paraméter	Acut (decompenzált) DIC	Krónikus (kompenzált) DIC
Thr szám	csökkent	változó
Prothrombin idő (PT)	megnyúlt	normál
Activált partialis thromboplastin idő (aPTT)	megnyúlt	normál

Paraméter	Acut (decompenzált) DIC	Krónikus (kompenzált) DIC
Thrombin time	megnyúlt	normál / kissé megnyúlt
Plasma fibrinogen	csökkent	normál / emelkedett
Plasma factor V	csökkent	normál
Plasma factor VIII	csökkent	normál
Fibrin degradációs termékek	emelkedett	emelkedett
D-dimer	emelkedett	emelkedett

## DIC-TMA differenciáldiagnosztika

- **DIC:** microvascularis thrombusok fibrint és thrombocytát is tartalmaznak.
- **TMA (TTP, HUS):**
  - thrombocyta-dús microthrombusok, szignifikáns mennyiségű fibrin és consumptiós coagulopathia *nélkül*
  - thrombocytopenia és normális koagulációs paraméterek
  - DIC-el szemben TTP és más TMA súlyosabb microangiopathiás változásokat okoz a perifériás kenetben, ill. a TMA típusára specifikus laboratóriumi eltérések mutathatók ki (TTP: ADAMTS13 <10% TTP; complement rendellenesség a complement-mediált HUS-ban, poz. széketvizsg. Shiga toxin-mediált HUS-ban)
- **Súlyos májbetegség:**
  - coagulopathia, thrombocytopenia, előfordulhat vérzés és thrombosis is, mint DIC-ben
  - A DIC-el ellentétben ismert májbetegség (alkoholos májbetegség, akut hepatitis), kóros májfunkció
- **Heparin-indukálta thrombocytopenia (HIT/HITT):**
  - PF4-heparin kompl. ellenes antitest + heparin expozíció, thrombosis előfordulhat és vérzés is
  - HIT betegeknél nincs globális koagulációs rendellenesség (kiv: magasabb D-dimer thrombotikus események esetén)

## DIC kezelése

Nagyszámú beteget magukban foglaló randomizált klinikai tanulmányok eredményei nem állnak rendelkezésre.

A DIC szinte minden esete különbözik, így nagyon fontos az általános ajánlások mellett az adott helyzet megítélése, személyre szabott terápia alkalmazása.

**A kezelés sarokköve – a kiváltó ok, alapbetegség azonnali kezelése, megszüntetése!**

Az alapbetegség megoldásáig szupportív kezelést kell alkalmazni az adott állapotnak megfelelően. Néhány példa a teljesség igénye nélkül

- 1. DIC vérzés v. thrombózis nélkül (nem nyilvánvaló), kezelhető alapbetegséggel**
  - APL: thr transzfúzió, thr>20 G/L
  - Súlyos sepsis: profilaktikus LMWH+thr transzfúzió, thr>20 G/L
  - Terhességi komplikáció: prof. LMWH+thr transzfúzió, thr>20 G/L
- 2. Nyilvánvaló DIC minor vérzéssel, kezelhetetlen alapbetegség**
  - Haemostatikus transzfúziós szupportáció vérkészítményekkel
  - Vérzés megszűnéséig thr transzfúzió, thr>20 G/L
- 3. Nyilvánvaló DIC-ben a thrombocytaszám**
  - Aktív major vérzés: thr>50 G/L
  - Vérzés nélkül: thr<20–30 G/L thr. transzfúzió
- 4. VTE profilaxis időtartama nyilvánvaló DIC-ben**
  - Gyógyszeres VTE profilaxis leállítása
    - vérzés esetén vagy
    - thr<30 G/L és/vagy
    - Prothrombin ráta >1,5 és/vagy
    - APTI ráta >1,5 és /vagy
    - Fibrinogén <1 g/L
- 5. Akut MVT/PE nyilvánvaló DIC-ben vérzéssel**
  - Eltávolítható VCI filter
  - Vérzés megszűnte után naponta rizikófelmérés, szoros ellenőrzés mellett sz. sz. antikoaguláns elindítása

## Heparin indukálta thrombocytopenia (HIT) és thrombosis (HITT)

A heparin indukálta thrombocytopeniának két formája ismert.

**I. típusú HIT** a heparin kezelés első napjaiban alakult ki a heparin közvetlen hatásaként a thrombocytákra, mely nem immun mechanizmusú thrombocytá aggregációt eredményez. A thrombocytopenia enyhe, thrombocytá szám 100 G/l feletti. A heparin kezelés felfüggesztése nem szükséges, spontán gyógyul.

**II. típusú HIT** a heparin kezelés egyik ritka, legsúlyosabb, életet veszélyeztető szövődménye. A jelenség hátterében immunológiai mechanizmus áll. A heparin kezelés során kialakuló PF4/heparin komplexek ellen IgG típusú thrombocytá-aktivációt kiváltani képes autoantitestek termelődhetnek, ezáltal hypercoagulabilis állapot alakul ki. A consumptio eredményeként thrombocytopenia jön létre. A thrombocytopenia típusos megjelenési forma esetén a kezelés 5–14. napja között alakul ki.

Thrombocytopenia alatt a thrombocytaszám 100 G/l alá történő, de legalább 30%-os esését, vagy – az aktuális thrombocytaszámtól függetlenül – a kiindulási értékhez képest legalább 50%-os csökkenését értjük. Típusos esetben a thrombocytopenia nem súlyos (50–80 G/l), de – amennyiben a heparinkezelést ekkor nem függesztik fel – 50 G/l alatti értékek is előfordulhatnak. Az esetek közel 50%-ában észlelhető döntően vénás, ritkábban artériás thromboembolia, a halálozási arány 8–20%. A thrombocytopenia kialakulása általában megelőzi a thromboticus eseményt, de az esetek harmadában csak a thrombosis kialakulása után, vagy azzal egyidőben válik nyilvánvalóvá.

Az IgG típusú HIT antitestek kimutatása a keringésben szükséges a HIT diagnózisához, illetve szükséges a thrombocytopenia egyéb okainak kizárása is.

### A HIT fázisai:

- **Akut HIT** – heparin kezelés során tipikus időben jelentkező thrombocytopenia és HIT antitestek jelenléte thrombózissal vagy anélkül.
- **Subakut HIT** – HIT epizódból történt felgyógyulást követően, de a HIT autoantitestek persistálnak.
- **Késleltetett-kezdetű HIT** – öt vagy több nappal a heparin kezelés befejezését követően jelentkező thrombocytopenia és/vagy thrombózis

- **Refrakter( persistáló) HIT** – a heparin kezelés abbahagyását követően hetekig tartó thrombocytopenia és /vagy thrombózis. A HIT antitestek jelenléte önmagában nem bizonyítja ezt az állapotot
- **Spontán HIT**- megelőző heparin kezelés nem azonosítható. Viszont a legtöbb beteg korábban infekción, illetve major sebészeti beavatkozáson (leginkább ortopédiai) esett át a közelmúltban,
  - thrombocytopenia és/v. thrombózis jelenléte,
  - IgG típusú anti-PF4 antitestek kimutatása, melyek in vitro thrombocytaktivációt idéznek elő heparin nélkül.

A HIT/T diagnosztikáját pontrendszerek segítik a klinikusok számára. Jelenleg a HIT/T fennállásának valószínűsége a 4T score segítségével becsülhető meg a legpontosabban.

**4 T score (saját táblázat Adam Cuker et al: Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systemic review and meta-analysis Blood,2012 Sep 18; 120(20):4160-4167 alapján)**

	2 pont	1 pont	0 pont
<b>Thrombocytopenia mértéke</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Csökkenés &gt;50 % és thr &gt;20 G/l</li> <li>• Műtét nem volt 3 napon belül</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Csökkenés 30-50 % vagy thr 10-20 G/l vagy</li> <li>• Csökkenés &gt; 50% + műtét 3 napon belül</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Csökkenés &lt;30% vagy thr &lt;10 G/l</li> </ul>
<b>Thrombocytopenia időbeni megjelenése</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-10 nap</li> <li>• 24 órán belül (ha 30 napon belül heparint kapott)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 10 nap vagy ismeretlen ideje vagy 24 órán belül (ha 30-100 napja heparint kapott)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 5 nap (előzőleg heparint nem kapott 100 napon belül)</li> </ul>
<b>Thrombosis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Igazolt új thrombosis</li> <li>• Bőrnecrosis</li> <li>• Szisztémás reakció iv. heparin után</li> <li>• Mellékvese vérzés</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Progrediáló, vagy recidiváló thrombosis</li> <li>• Erythematosus bőrlaesio</li> <li>• Valószínűsített, de nem alátámasztott thrombosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nincs</li> </ul>
<b>Thrombocytopenia egyéb oka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nem igazolható</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lehetséges</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Igazolható</li> </ul>

Ha a „score” 6-8: a HIT valószínűsége nagy

Ha a „score” 4-5: a HIT valószínűsége közepes

Ha a „score” 0.3: a HIT valószínűsége *kicsi*

Ha a klinikai kép és a teszt eredménye alapján reális esélye van a HIT/T fennállásának, akkor el kell végezni az anti-PF4/heparin antitestek kimutatására szolgáló

ELISA tesztet. Ha a teszt negatív, akkor a HIT/T diagnózisa nagy valószínűséggel kizárható. Lehetőség szerint funkcionális teszt elvégzése is javasolt, mely az antitestek thrombocytaaktiváló képességét bizonyíthatja.

A kórkép kimenetelét alapvetően meghatározza az időben történő felismerés. A HIT/T kórisméjét követően azonnal fel kell függeszteni mindenféle heparin készítmény alkalmazását, s alternatív antikoaguláns készítménnyel kell folytatni a terápiát, ami lehet direkt trombin inhibitor ((lepirudin, bivalirudin, argatroban), direkt orális antikoaguláns készítmények ( rivaroxaban, apixaban, edoxaban, dabigatran) vagy indirekt faktor Xa gátló készítmény (danaparoid, fondaparinux). Mivel a thrombotikus szövődmények kialakulásának fokozott valószínűsége az akut szak lezajlását követően is fennáll, HIT esetén legalább négy hétig, HITT-ben pedig legalább három-hat hónapig ajánlott folytatni az antikoaguláns kezelést. Erre a célra korábban a kumarin készítményeket használták, de a DOAC-ok megjelenésével alkalmazásuk háttérbe szorult. Ha mégis alkalmazzuk, akkor a kumarin készítmények alkalmazása csak a thrombocytaszám helyreállása után, kis dózisban kezdhető el valamely alternatív antikoaguláns szer használatának védelmében. Az alternatív parenterális antikoaguláns készítmény akkor hagyható el, ha az INR értéke két egymást követő napon eléri a terápiás tartományt. Vannak azonban vannak olyan esetek is, amikor a helyes terápiavezetés ellenére sem tudjuk kivédeni a kumarin necrosis kialakulását.

A HIT/T diagnosztikájának fejlődése sokat segíthet a gyakorló orvosnak, ha a klinikai kép alapján bizonytalan a HIT/T kórisméjét illetően. Nagyon fontos, hogy a szükséges diagnosztikus vizsgálatok időben megtörténjenek, s ha a gyanú igazolódik, azonnal megkezdődjön az akár életmentő kezelés. Számos készítmény létezik, mely alkalmas a HIT/T kezelésére, mégis nagy szakértelmet kíván a helyes terápia kiválasztása.

### **HIT(T) kezelése**

- a heparin kezelés azonnali felfüggesztése
- Argatroban (Exembol)
- Bivalirudin (Angiox)
- Fondaparinux (Arixtra)
- NOAC: rivaroxaban, dabigatran, edoxaban, apixaban
- v. orális antikoaguláns kezelés beállítása
- Thrombocytopenia rendeződése után indítva

# 37. TTP–HUS

RÁZSÓ KATALIN

A thrombotikus microangiopathiák közé sorolható, sok hasonlóságot mutató klinikai szindróma a thrombotikus thrombocytopeniás purpura (TTP) és a haemolytikus uraemiás szindróma (HUS). Mindkét szindróma pathomechanizmusában közös a microvasculáris thrombocytá aggregáció, lényegesen különböző azonban ezen folyamat lokalizációja, kiterjedtsége, melynek következtében hasonló, de mégis eltérő a klinikum. Mindkét szindróma thrombotikus krízisállapotnak tekinthető. Korábban a hasonló klinikai és laboratóriumi tünetek miatt nem különítették el a két szindrómát, TTP/HUS komplexnek nevezték a kórképet. Ma azonban már törekednünk kell a pontos diagnózisra, mivel nemcsak a pathomechanizmus, de a terápia is különböző. A kezelés fontos elemei: a plazmacsere, a specifikus antitest terápia, a szupportív kezelés mellett.

A thrombotikus thrombocytopeniás purpura ritka, életet veszélyeztető thrombotikus microangiopathia, mely a kis erek thrombocytá-dús thrombosisával jellemezhető, melynek következtében microangiopathiás haemolytikus anaemia (MAHA), súlyos thrombocytopenia, szöveti hypoxiára, szervkárosodásra (központi idegrendszeri, visceralis ischaemia vagy szív érintettség, stb) jellemző tünetek alakulnak ki. TTP-ben a thrombusképződésben a von Willebrand faktor (VWF) játsza a döntő szerepet. A VWF multimer szerkezetű glycoprotein, melynek hasításáért az ADAMTS13 – metalloproteáz felelős. TTP-ben jelentősen csökkent az ADAMTS13 aktivitás, a VWF hasítása elmarad, így a legadhezívebb nagy VWF multimerek vannak jelen a keringésben, melyek nyíróerő hatására a thrombocyták direkt aggregációját indítják el a kis erekben. Az ADAMTS13 enzimaktivitás csökkenését inhibitoriként viselkedő IgG izotípusú autoantitest (szerzett TTP) vagy az enzim genetikai okból bekövetkező hiánya egyaránt okozhatja (Upshaw-Schulman szindróma) (1). Szerzett TTP-re a 10% alatti ADAMTS 13 aktivitás jellemző, autoantitestek jelenlétével. Meg kell jegyezni, hogy az ADAMTS 13 enzimaktivitás hiánya önmagában nem okoz TTP-t, csak a betegség kialakulásának kockázatát növeli. A folyamat elindításához diffúz endothel aktiváció vagy egyéb trigger mechanizmus szükséges, „második csapás elmélet”, mely infekció, akut gyulladás vagy

más prothrombotikus folyamat lehet. A TTP ritka kórkép. 3-5 eset/1 millió fő/év fordul elő. A betegség leggyakrabban fiatal felnőttkorban jelentkezik, átlagéletkor 41 év, de minden életkorban előfordulhat. Nők és afroamerikaiak körében gyakoribb, a betegek  $\frac{2}{3}$ -a nő.

A jellegzetes pentád (haemolytikus anaemia fragmentocytákkal, thrombocytopenia, fluktuáló neurológiai tünetek, veseérintettség és láz), melyet a magyar származású Eli Moschcowitz 1924-ben írt le, csak az esetek 40%-ban van jelen. Az első három tünet (triád) viszont a betegek 70–80%-nál észlelhető. Napjainkban a diagnózis felállításához elegendő a más okkal nem magyarázható thrombocytopenia és microangiopathiás hemolitikus anaemia (diád) igazolása. A diagnózis felállítását követően azonnal el kell kezdeni a kezelést, mivel a kezelés késleltetése/elmaradása a beteg halálához vezethet (2). Újabb klinikai adatok alapján az ADAMTS 13 enzimnek fontos szerepe van az artériás thrombosis elleni általános védelemben is: nem TTP-s betegcsoportban a legalsó quartilisbe eső ADAMTS 13 aktivitási érték már növelheti az akut ischaemiás stroke kockázatát. A diagnózist a tünetek és a jellemző laboratóriumi eltérések (Coombs negatív haemolytikus anaemia, thrombocytopenia, emelkedett Bi, LDH, a perifériás kenetben sok a fragmentocyta) eltérések alapján mondható ki. A súlyosan csökkent ADAMTS13 aktivitás (<10%) nem szükséges a diagnózishoz, de megerősíti azt. Nagyon fontos a kezelés előtt levett mintából meghatározni az ADAMTS 13-t, de a kezeléssel nem várhatunk az eredmény elkészültéig.

A plazmacsere (PEX) bevezetésével a TTP korábbi 90%-os halálozása közel 90%-os túlélésre változott. A túlélők 10–84%-nál relapsusra számíthatunk, leggyakrabban a betegség megjelenését követő 1-2 éven belül. Az akut esemény kezelésében továbbra is a plazmacseréé a vezető szerep, az immunszuppresszív és szupportív kezelés mellett. A PEX-et 1,5 plazmavolumen/nap intenzitással kell kezdeni, majd 1 plazmavolumen/nap-ra csökkenthető az állapot stabilizálódásakor. Ha a beteg állapota az alkalmazott kezelés mellett nem javul vagy romlik, a PEX naponta kétszer ismételhető, vagy a PEX-ek között nagyon lassan adott közel folyamatos FFP infúzió adható. FFP infúzió adandó addig is, amíg a plazmacsere nem elérhető. Dózis: 20–30 ml/kg/nap.

**Plazmacsere:** legalább 3 napig (v. amíg a tünetek nem regrediálnak)  $1,5 \times PV$ , azt követően  $1 \times PV$  (40–60 ml/kg/nap), amíg Thr  $\geq 150$  G/l + 2 nap)

- FFP infúzió, amíg a plazmacsere nem elérhető: 20–30 ml/kg/nap

**Immunszuppresszív kezelés:** (cél- az anti-ADAMTS13 antitest termelés csökkentése):

- steroid: 1 mg/kg/nap – 1 g/nap (3 napon keresztül) lökéskezelésig
- rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup> hetente 1×, 4 héten keresztül (a kezelés előtt a HBV, HCV státusz tisztázandó)
- Vincristin, azathioprin, cyclophosphamid, cyclosporin?
- iv. immunoglobulin: 2 g/ttkg 2–5 napon át?

Újabb, ma már hazánkban is elérhető lehetőség a caplacizumab (Cablivi) alkalmazása. A caplacizumab anti-vWF nanobody, mely a vWF A1 doménjához kapcsolódva megakadályozza a trombocyták A1 doménhez történő kitapadását, a microthrombus képződést. Ezáltal kevesebb szöveti ischaemia, kevesebb szervkárosodás keletkezik, a vérlemezke szám hamarabb normalizálódik. Kevesebb PEX-re, kevesebb plazmamennyiségre van szükség. Az első 10 mg i.v. telítő dózist követően, melyet az első PEX előtt kell beadni, a továbbiakban s.c. adagolandó napi 10 mg dózisban, közvetlenül a PEX után beadva. Az utolsó PEX után még 30 napig javasolt adni. Újabb klinikai adatok alapján a betegeknél a vWF és ADAMTS13 aktivitás monitorizálásával a terápia egyénre szabható jelentős költségmegtakarítás mellett. A stabilan 10% feletti ADAMTS13 elérését követően 30 napnál korábban is elhagyható biztonságosan. A legújabb adatok alapján a caplacizumab plazmacsere nélkül is hatékony terápia lehet, ha a plazmacsere bármely ok miatt nem adható (Jehova tanúi pl.)

Nagyon fontos a szupportív kezelés is. Ha Thr>50 G/l napi 1×100 mg Aspirin protect adható a relapsus kivédésére, illetve LMWH thrombosisprofilaxis céljából. Thrombocyta koncentrációjának adása kontraindikált, kivéve az életveszélyes vérzést.

A splenectomia, melyet korábban a gyakori relapsusok kivédésére alkalmaztak, napjainkban már háttérbe szorult, csak kivételes esetekben van rá szükség. Minden beteget gondozásba kell venni és rendszeresen ellenőrizni kell! A beteget részletesen tájékoztatni kell a betegség természetéről, a relapsus kockázatáról, tüneteiről, a terhesség és az orális fogamzásgátlás veszélyeiről. Fogamzásgátláshoz nem oestrogen tartalmú készítményt javasolt alkalmazni.

Hematológiai remisszió melletti ADAMTS13 deficiencia esetén preemptív adható rituximab (szokásos dózis v. 100 mg i.v. hetente 1× 4–6 héten át).

Újabb lehetőségek:

Recombinans ADAMTS 13 – nagyon ígéretes

Jian et al. 24 féle ADAMTS13 variánst állított elő, ebből 2 magasabb specifikus aktivitással rendelkezik a vWF73 irányában, ellenállóbb az ADAMTS13 autoantitestekkel szemben. Fázis III vizsgálat már zajlik.

- N-acetylcsteint: hasítja az ultra nagy vWF molekulákat, kevés adat
- Bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup> 1-4-8-12. napon) esetközlések
- az ADAMTS13 antitestet termelő plazmasejtet célozza, ezek ugyanis rezisztensek a hagyományos immunszuppresszív terápiára

Számos egyéb ígéretes készítmény.

## Összefoglalás

A TTP alapvető pathomechanizmusának megismerését célzó kutatások az elmúlt évtizedekben jelentős eredményeket hoztak. Ezen eredmények ismerete elengedhetetlen a helyes kezelési stratégia kialakításához.

A relapsus rizikójának jobb megértése profilaktikus „terápiás” lehetőséget (rituximab) biztosít. Új terápiás lehetőségek TTP-ben – caplacizumab (Cabliivi), későbbiekben recombinans ADAMTS13 Csökkenő függőség a plazma-alapú terápiától! (Allerg. reakció, TRALI, egyéb) Relapsusok kivédése, a hosszútávú szövődmények megelőzése (kognitív funkció zavar, hipertensió, depressió? egyéb).

Napjainkban is a legfontosabb a korai diagnózis, agresszív kezelés, utánkövetés, relapsus kivédése!

Késői diagnózis, megkésített kezelés ma is rossz prognózist jelez!

**HUS**-ra microangiopathiás haemolytikus anaemia, konzumpciós thrombocytopenia és igazolt akut vesekárosodás ( proteinuria és/vagy glomeruláris haematuria , és/vagy beszűkült vesefunkció ) jellemző. A HUS gyűjtőnév – a bevezető tünetek, az etiológia és a klinikai kórlefordulás alapján 2 nagy csoportja különböztethető meg. „Típusos HUS” esetén a tünetek heveny gastroenteritist (verotoxin/shiga-like toxint termelő enterohaemorrhagiás *E. coli* fertőzés) követően lépnek fel, szupportív kezelésre jól reagálnak. Súlyos krónikus vesekárosodás vagy halál csak nagyon ritkán fordul elő. Egyes trópusi régiókban *Shigella dysenteriae*, ritkán *Citrobacter freundii*, néha húgyúti fertőzéshez is társulhat. Kezelése a folyadék- és elektrolitegyensúly biztosítása, vérnyomás-beállítás, szükség szerint vesepótló kezelés, parenterális táplálás, transfúzió. Bélmotilitást gátló, antibiotikus kezelés kerülendő. Típusos HUS-ban a plazmacsere hatásossága nem bizonyított.

Atípusos HUS (aHUS) esetén rendszerint a komplementrendszer alternatív aktivációs útjának szabályozási zavara áll a háttérben. Klinikailag a lappangó kezdet, kifejezett hypertonia, fluktuáló klinikai tünetek és laboreltérések a jellemzőek. Általában nem reagálnak jól a szupportív és/vagy vesepótló kezelésre, klinikai kórfolyásuk relapszusokkal tarkított, családi halmozódást mutatnak. Gyakran progrediálnak, a veseműködés tartós hanyatlásához vezetnek. HUS-ban az ADAMTS13 aktivitás jellemzően normális, vagy csak kissé csökkent. Az aHUS diagnózisa esetén gyerekeknél első vonalú komplement gátló kezelést (eculizumab – anti-C5- Soliris) kezelést kell alkalmazni és ezt 24–48 órán belül kell elkezdeni. Ennek hiányában 24 órán belül plazmacsere kezelés javasolt. Felnőtt betegnél első vonalú kezelésként plazmacsere javasolt, azonban eculizumabra kell váltani, ha 5 PEX-et követően nincs legalább 25%-os javulás a szérum kreatinin szintben, függetlenül a haematológiai tünetek és paraméterek változásától. Az aHUS relapsusa esetén felnőtt betegnél is első vonalú eculizumab kezelés javasolt.

### Irodalom

- Volker LA et al ADAMTS13 and VWF activities guide individualized caplacizumab treatment in patient with aTTP. *Blood advances*. 2020; 4: 3093–101
- Volker LA et al Treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura without plasma exchange in selected patients. *JTH*, 2020;18: 3061–6

# 38. Antikoagulánsok

---

BODA ZOLTÁN

Az antithrombotikus hatású gyógyszerek egyik nagy csoportját az antikoagulánsok alkotják. Elkülönítünk természetes antikoagulánsokat, melyek a vérünkben keringő fehérjék (antithrombin-III (AT-III), protein-C (PC), protein-S (PS), szöveti faktor inhibitor (TFPI). Csökkent mennyiségük vagy kóros működésük esetén trombofiliáról beszélünk. Az antikoagulánsok másik fontos csoportját az orálisan alkalmazható **kumarinok** alkotják. Az antikoagulánsok következő csoportját a **heparinok** képezik, melyek injekciós készítmények. Elkülönítünk frakcionálatlan heparint (UFH), kis molekulatömegű heparint (LMWH) és szintetikus pentaszacharidot (fondaparinux). A heparinok az antithrombin hatását akár több ezerszeresére képesek növelni. Az antikoagulánsok legújabb csoportja az orálisan alkalmazható **direkt antikoagulánsok (DOAC)**, amelyek antithrombin nélkül is képesek a thrombin-képződést gátolni. Ide tartozik az anti-FXa hatású rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis), edoxaban (Lixiana) és az anti-FIIa tulajdonságu dabigatran (Pradaxa, Telexer).

## Kumarinok

A kumarinok, szemben a heparinokkal a bélből kitűnően felszívódnak, ezért orálisan jól alkalmazhatók. Hazánkban is elérhető a Syncumar mite-, a Marfarin- és a Warfarin Orion tbl. A kumarinok elterjedt, széles körben alkalmazott gyógyszerek. Hatásuk: a májsejtekben képződő K-vitamin kompetitív antagonistái. K-vitamin hiányában az alvadási faktorok közül a FII, FVII, FIX és FX továbbá a protein-C és protein-S szintézise károsodik. A májsejtekben képződő említett alvadási fehérjék szintézisekor az utolsó lépés a gamma-karboxilálás. Ehhez a folyamathoz K-vitaminra van szükség. K-vitamin hiányában az említett K-vitamin függő vér-alvadási fehérjék inaktív formái képződnek.

A kumarinok gyorsan (kb. 90 perc alatt felszívódnak a vékonybélből. A kumarinok kb. 97–99%-a albuminhoz kötődik a keringésben, s ezzel inaktiválódik. A ma-

radék kb. 1-3%-nyi kumarin eredményezi az antikoaguláns hatást. A kumarinok hatásukat a májsejtekben fejtik ki, s a szervezetből a vizelettel ürülnek. A kumarin kezelést kis dózissal és LMWH védelemben indítjuk. A protein-C deficit hajlamosít a kumarin-necrosisra. A kumarinok hatásában legfontosabb az anti-FIIa hatás.

A kumarinok mellett az utóbbi két évtizedben megjelentek a direkt orális antikoagulánsok (DOAC-k), melyek szintén orális gyógyszerkészítmények. Ma már lényegesen több beteg szed DOAC-t mint kumarint.

A kumarinterápia rendszeres laboratóriumi ellenőrzést igényel. A laboratóriumi kontroll alapja a prothrombin idő (PI) vizsgálata. A PI eredményéből és a laboratórium által használt thromboplastin ISI-jéből („International Sensitivity Index”) könnyen kiszámítható az INR („International Normalized Ratio”). Általános célként megfogalmazható, hogy a kumarinnal kezelt beteg INR-je legyen 2,0–3,0 közötti. Intenzív antikoagulálás (INR: 2,5–3,5) szükséges lehet mitrális műbillentyűvel élőkben, recidív pulmonális embólián átesett betegekben továbbá nagy titerű antitestekkel bíró antifoszfolipid szindrómásokban.

Vénás thromboembóliát (VTE) követően a kumarin terápia időtartama nem egységes. Egyszeri, distalis MVT (a trombózis csak a térdtől distalisán elhelyezkedő vénákat érinti) esetén ha sem örökletes sem szerzett trombozishajlam nem igazolódott, elegendő 6 hónapig alkalmazni az antikoaguláns terápiát. Amennyiben familiáris trombofília is ismert minimum 1 évig antikoagulálunk. Ismétlődő VTE, családi halmozódás vagy ismert súlyos trombofília eseteiben (pl.: antithrombin deficit, homozygota FV-Leiden mutáció) tartósan, akár a beteg élete végéig antikoaguláns terápia alkalmazása indokolt. Fontos megjegyezni, hogy ha lehetőség nyílik az antikoaguláns elhagyására, fel kell hívni a beteg figyelmét, hogy esetleges újabb VTE esetén tartósan antikoaguláns terápia válik szükségessé. Ismétlődő pulmonális embólia esetén mindig tartósan fenntartjuk az antikoaguláns terápiát. Az antikoaguláns terápia időtartama direkt orális antikoagulánsok (DOAC-ok) alkalmazása eseteire is ugyanígy vonatkozik.

Sebészeti beavatkozás esetén 5 nappal a műtét előtt elhagyjuk a kumarinok adását és áthidaló gyógyszerként LMWH-t alkalmazunk. Fogextractio esetén a kumarin dózisének csökkentése (INR: 1,5–2,5) is elegendő lehet.

## **A kumarinterápia szövődményei**

Leggyakoribb szövődménye a vérzés. A vérzés klinikailag lehet enyhe (leggyakrabban mikrohaematuria), lehet súlyos, amikor legalább 2E vvt koncentrátum

transzfúziójára is szükség van, s lehet életet veszélyeztető: intracerebralis, abdominalis, gastrointestinalis, retroperitonealis. Nagyobb vérzésrizikót okoznak az alábbi állapotok:

1. Idős kor (75 év felett),
2. Az anamnézisban gastrointestinalis vagy intracerebralis vérzés szerepel,
3. Veseelégtelenség,
4. Súlyos anaemia,
5. INR > 5.0.

Az életet veszélyeztető, súlyos vérzések több mint fele esetében az INR 5.0 feletti. Ugyanakkor fontos tudni azt is, hogy a kumarinokkal kezelt betegekben az agyvérzések közel fele terápiás szintű INR mellett (vagyis túlkezelés nélkül) következik be.

## **Kumarintúladagolás okozta vérzés kezelése**

A kumarin-indukálta vérzés kezelését a vérzés klinikai súlyossága és az INR érték határozza meg. Ha csak az INR érték utal túladagolásra, de klinikai vérzés nincs, elegendő a kumarint 1-2 napra kihagyni, majd az INR-t ismét ellenőrizni. Amennyiben az INR mérhetetlenül hosszú (INR > 9.0), de klinikai vérzés nincs, a kumarin átmeneti kihagyása mellett K-vitamin (Konakion inj. lehetőleg orálisan, kanálban beadva) alkalmazása szükséges. Kumarin túladagolás esetén az INR mérése naponta szükséges. Ha a jelentősen emelkedett INR mellett klinikailag súlyos vérzés jelentkezik, a Konakion inj. iv. mellett prothrombin komplex koncentrátum (PCC, Prothromplex Total inj.) adása szükséges: 40 NE/kg dózisban iv. Életet veszélyeztető vérzés esetén rFVIIa (NovoSeven inj.) 20–60 ug/kg dózisban adása is indokolt lehet, Konakion inj. mellett. Kumarin-indukálta súlyos vérzésekben 20–60 ug/kg NovoSeven inj. iv. adása után 10–20 perccel a PI normalizálódik, életet veszélyeztető vérzés esetén tehát a NovoSeven inj.-ót kell elsőként választani.

## **A kumarin terápia kontraindikációi**

Kontraindikált kumarint adni akut gastrointestinális vérzés, idegsebészeti vagy szemsebészeti beavatkozás a közeli anamnézisban (30 napon belül), súlyos máj-

vagy veseelégtelenség esetén. Alkalmazása megfontolandó az alábbi betegségekben: előrehaladott cerebrális atherosclerosis, mentális károsodás, krónikus alkoholizmus. Nem ajánlott azoknak a betegeknek sem akik a rendszeres laboratóriumi ellenőrzésre (INR meghatározás) alkalmatlanok (pl.: időős, mozgásképtelen betegek). S végül időről-időre gondoljuk át, hogy szükséges-e még folytatni a kumarin terápiát.

Nem alkalmazunk kumarint terhességben, mivel a kis molekulatömegű kumarin áthatol a placentán, s a magzatban súlyos foetopathiát okozhat. Különösen a terhesség korai szakasza (5–12. hét) veszélyes ebből a szempontból. A kumarin-terápia a terhességek első harmadában mindenképpen kontraindikált, de alkalmazása a terhesség későbbi szakában is megfontolandó.

## Gyógyszer-interakciók és a diéta szerepe

Tartósan kumarin kezelésben részesülő betegeknél gondot kell fordítani az egyéb gyógyszerekre is, mert nagyszámú gyógyszer befolyásolja a kumarinok hatását.

A kumarinok hatását fokozó gyógyszerek: aszpirin, heparin, nem steroid gyulladásgátlók, cordarone, cimetidin, továbbá máj- és veseelégtelenség, valamint hyperthyreosis.

A kumarinok hatását csökkentő gyógyszerek: barbiturátok, diuretikumok, cholestyramin, rifampicin, K-vitamin, zöldségekben gazdag étrend, hypothyreosis.

Lényeges lehet a diéta szerepe is. Átlagos táplálkozás esetén a szükséges mennyiségű K-vitamin bevitel megtörténik. Különösen a leveles zöldségfélék (spenót, saláta, káposzta), a gyümölcsök közül az avokádó tartalmaz nagy mennyiségben K-vitamint. A gyógynövények közül a zöld tea tartalmaz nagy mennyiségben K-vitamint, túlzott fogyasztása erőteljesen csökkenti a kumarinok hatását.

Alkohol fogyasztása nem tilos, fontos, hogy ilyen esetben is vegye be a kumarin gyógyszerét a beteg.

A kumarin terápia elhagyása: mindig lassan, fokozatosan történjen (a kumarin-rebound veszélye miatt). Két-három napig felező dózisokat alkalmazva, általában egy hét alatt maradhat ki a kumarin.

## Indandion

A kumarinokkal azonos hatásmechanizmusú, de strukturálisan és metabolizmusukban is különböznek az indandion származékok. Hazánkban is elérhető készítmény a Dindevan tbl. Alkalmazására nagyon ritkán kerül sor: kumarin-indukálta hepatitis vagy idiosyncrasia esetén.

## Heparinok

A heparint a huszadik század negyvenes éveinek elején kezdték alkalmazni vénás tromboembóliák kezelésére és megelőzésére. A heparint vágóhidaktól nyert sertésbélből vagy marhatüdőből állítják elő. Kémiailag glukózaminoglikánok, mol. tömegük 2-40.000 dalton közötti. Hatásmechanizmus: pentaszacharid oldalláncuk segítségével kötődnek az antithrombinhoz, s ennek eredményeként az antithrombin akár többzerszeres sebességgel képes közömbösíteni a thrombint (FIIa-t), továbbá a FXa-t, a FIXa-t és a FXIa-t. A heparin-korszak első időszakában a frakcionálatlan heparinok (UFH-ok) álltak rendelkezésre. Az UFH-oknak két limitáló tényezője is volt: 1. A thrombushoz vagy a subendothelialis matrixhoz kötött thrombint nem képesek közömbösíteni. 2. Hatásuk nem specifikus, biológiai hasznosulásuk csak 25–30%-os, miután nemcsak az antithrombinhoz hanem más plazmafehérjékhez, thrombocytákhoz, endothelsejtekhez is kötődnek. Az UFH-t intravénásan alkalmazták, hat óránként, naponta négy alkalommal. A kis molekulatömegű heparinok (LMWH-k) megjelenésével az UFH-k fokozatosan kiszorultak a klinikai gyakorlatból, miután az LMWH-k féléletideje lényegesen hosszabb volt, elegendő naponta kétszer alkalmazni, s subcutan adható készítmények. Az UFH-ok helye napjainkban azok a klinikai területek, ahol a heparinhatás gyors és pontos meghatározása szükséges, APTI-hez igazított heparin-hatás (pl.: szívsebészet, invazív cardiológiai beavatkozások).

Heparin adása indokolt vénás tromboembólia megelőzésére, akut mélyvéna trombózis és/vagy akut pulmonális embólia kezelésére, instabil angina pectoris és myocardialis infarctus akut szakában. Szívsebészeti és érsebészeti műtéteknél, coronaria angioplastica és stent alkalmazása esetén. Továbbá DIC válogatott eseteiben.

Az UFH alkalmazásának egyik előnye, hogy a Protaminszulfát inj.-val kiváló antidótum áll rendelkezésre. Heparin-indukálta vérzés esetén 1-2 ml Protaminszulfát inj. iv. adása ajánlott, sz.e. a dózis megismételhető. Tudnunk kell, hogy a Protaminszulfát erősen trombogén, ezért mindig kisebb adagokkal kezdjük al-

kalmazni. A Protaminszulfát az LMWH-k indukálta vérzések eseteiben is kiváló antidótum, de LMWH-indukálta vérzés esetén 30%-kal több Protaminszulfát inj. beadása szükséges.

## Heparin-rezisztencia

Amennyiben a napi heparin-igény meghaladja a 40 000 NE-t, heparinrezisztenciáról beszélünk. Ennek oka lehet akut fázis fehérjék (nagy fibrinogén, FVIII, thrombocytá 4-es faktor szint), okozhatja antithrombin deficit is. Heparinrezisztencia esetén APTI mérés helyett anti-FXa meghatározás indokolt. Heparin-rezisztencia mellett szól, ha az anti-FXa szint  $<0,3$  NE/ml. Leggyakrabban antithrombin deficitesekben észleljük, s ilyenkor a napi kétszer alkalmazott LMWH inj. sc. alkalmazása mellett antithrombin koncentrátum (Atenatív inj.) iv. adása indokolt, másnaponta vagy hetente 2-3 alkalommal 50 NE/tskg dózisban.

## Heparin-indukálta thrombocytopenia (HIT)

A heparin kezelés során thrombocytopenia alakulhat ki (heparin-indukálta thrombocytopenia=HIT). A heparin kezelés 1–5. napján kialakulhat enyhe thrombocytopenia, amikor a thrombocytá szám csökkenése nem haladja meg a kiindulási érték 30%-át. Ez a folyamat nem immun eredetű, kezelést nem igényel, a heparin terápia folytatható.

A klinikailag súlyos gondokat okozó HIT a heparin kezelés 4. napja után jelentkezik, leggyakrabban a kezelés 5–14. napja között. A thrombocytopenia kifejezett, 100 G/l alatti, vagy a kiindulási érték fele alá csökken a vérlemezke szám. A folyamat immun-thrombocytopenia, antitest (IgG) indukálta. A HIT legsúlyosabb formáiban újabb trombózis jelentkezik, ekkor **heparin-indukálta thrombocytopenia és trombózis (HITT)** az elnevezés. A HIT érdekessége, hogy a thrombocytopenia nem vérzéssel, hanem thrombotikus szövődémmel társul. A thrombotikus szövődemény lehet vénás és artériás is.

### A HITT klinikai jellegzetességei a következők:

1. A thrombocytopenia mértéke enyhe vagy közepes, a vérlemezke szám 30–100 G/l közötti.

2. Thrombocyta- és monocyta-aktiváció és vasculitis miatt újabb thrombózis alakul ki.
3. A heparin-kezelés folytatása ekkor szigorúan kontraindikált, LMWH-t sem kaphat a beteg.
4. Nem indulhat kumarin-terápia sem, csak akkor, ha a beteg thrombocytaszáma ismét 100 G/l feletti (végtag-gangraena veszélye!).
5. Hiányoznak a vérzések szövődmények, purpura sincs.

A HIT-HITT pathomechanizmusában a heparin kötődik a thrombocyták alfa-granulumaiban tárolt PF-4 nevű fehérjéhez, s az így létrejött komplex ellen antitest képződik, kialakul a heparin-PF-4-IgG immunkomplex. Az immunkomplex thrombocyta aktivációt okoz, ezzel nagyobb mennyiségű PF-4 kerül a keringésbe, a folyamat felgyorsul. A végeredmény újabb vénás és/vagy artériás trombózis (Oláh 2011). A heparin in vitro is thrombocyta aggregációt kelt (diagnosztika, aggregométer segítségével).

A HIT/HITT terápiájában az első lépés a heparin-kezelés azonnali felfüggesztése. A HITT kezelésében alkalmazható gyógyszerek: rekombinánt hirudin (Refludan inj.), pentaszacharid (Arixtra inj.), DOAC.

## **Kis molekulatömegű heparinok (LMWH-k)**

Az UFH-ból enzimatikusan vagy kémiai depolimerizálással állítják elő. Az LMWH-k molekulatömege: 4000–6500 dalton közötti. Elsősorban a FXa inaktiválására képesek. Nagy előnyük, hogy a foszfolipid membránokhoz kötött FXa-t is gátolják, erre az UFH nem képes. Szemben az UFH-nal a LMWH-k hatása specifikus, biológiai hatásosságuk 90–95%-os. További előny, hogy elegendő naponta kétszer alkalmazni, és a beadás módja subcutan! A humán placentán nem jut át, terhesség, szoptatás idején bármikor adható. Hazánkban elérhető LMWH-k: Clexane inj., Fraxiparine inj., Fragmin inj.

## **Az LMWH-k alkalmazásának klinikai előnyei**

Az LMWH alkalmazásának számos klinikai előnye van. Használata egyszerű, kényelmes, ugyanakkor alkalmazása biztonságos. Hatékony szer a vénás tromboembóliák megelőzésére. Effektív az akut vénás tromboembóliák és az instabil

angina kezelésekor. Nem igényel rendszeres laboratóriumi ellenőrzést, fix dózisban alkalmazható. Tartós alkalmazásakor időnként a thrombocyta szám ellenőrzése és az anti-FXa mérése ajánlható. Utóbbira a reggeli LMWH inj. beadását követően 3–4 órával kerülhet sor (ekkor mérhető az LMWH csúcshatás). Profilaxis esetén az anti-FXa legyen 0,3–0,7 NE/ml közötti, terápiás dózis alkalmazásakor az anti-FXa legyen 0,5–1,0 NE/ml között.

### **Az LMWH kezelés legfontosabb klinikai előnyei**

- egyszerű, kényelmes, biztonságos alkalmazás
- hatékony profilaktikus antikoaguláns
- jó biológiai hasznosulás (90–95%)
- effektív szer akut mélyvéna trombózis és/vagy akut pulmonális embólia kezelésekor
- rendszeres laboratóriumi monitorozást nem igényel
- artériás trombózisokban előnyösebb az UFH-nál

Az LMWH-k legfontosabb alkalmazási területei: vénás tromboembólia megelőzése sebészeti, ortopéd sebészeti, súlyos belgyógyászati betegekben. Thrombophiliás terhesek tromboembólia profilaxisa. Malignus betegségek aktív stádiumaiban hónapokon át. Tartósan kumarinnal kezeltékben műtét vagy invazív beavatkozás esetén áthidaló szerként. Instabil angina és myocardialis infarctus akut szakában, vértelmezke működést gátló gyógyszerrel együtt.

LMWH kezelés esetén a HIT/HITT negyvenszer ritkább, mint UFH alkalmazásakor.

### **Pentaszacharid (fondaparinux, Arixtra inj.)**

A heparinokban előforduló és az antithrombinhoz kötődő, azt aktiváló, de szintetikus előállított molekula. Specifikusan csak az antithrombinhoz kötődik. Eliminációját döntően a vese végzi. Ritkán alkalmazzák, specifikus antidótuma nincs. Felületes trombózisokban napi 2,5 mg fondaparinux inj. sc. kezelést ajánlanak 45 napig, de valamelyik LMWH jól helyettesítheti a fondaparinux-ot. Vérzéses szövődmény esetén (nagyon ritka) NovoSeven inj. iv. adása jön szóba.

## Danaparoid (Orgaran inj.)

Alkalmazására ritkán kerül sor. Első helyen kell említeni a terhességgel szövődött heparin-indukálta thrombocytopeniát (HIT). Ezekben az esetekben hirudin nem alkalmazható (mert kismolekula), az Orgaran inj. azonban nem hatol át a placéntán, s miután nem heparinkészítmény, jól hasznosítható várandósok HIT-je esetén.

## Hirudin (Refludan inj.)

A heparincsoport antikoagulánsaival szemben hatásához nem szükséges antithrombin, un. direkt antikoaguláns. Korábban piócák nyálmirigyéből állították elő, ma már szintetikus formáját használják (Refludan inj.). A hirudin fő alkalmazási területe a heparin-indukált thrombocytopenia (HIT). Kivételt képeznek a várandós nők. A hirudin kismolekula, áthatol a placéntán, s a magzatban súlyos vérzések szövődményeket okozhat. Subcutan alkalmazása esetén naponta  $2 \times 0,5$  ml inj. a dózisa. Laboratóriumi kontrolljaként az APTI meghatározása kiválóan megfelel.

## Új típusú, direkt orális antikoagulánsok (DOAC-ok)

A mindennapi klinikai gyakorlat már hosszú évek óta igényelt olyan új típusú antikoagulánsokat, amelyek alkalmazása effektív és biztonságos, orálisan fix dózisban adhatók, tartós alkalmazásuk esetén sem igényelnek rendszeres laboratóriumi kontrollt (szemben a kumarinokkal!), s vénás és artériás tromboembóliák megelőzésére és kezelésére egyaránt alkalmasak. Az új gyógyszercsoport elnevezésére két rövidítést is alkalmaznak: NOAC (nem K-vitamin függő orális antikoaguláns) vagy DOAC (direkt orális antikoaguláns).

A DOAC-ok az elmúlt évtizedben a figyelem középpontjába került új antikoaguláns csoport, melynek tagjai fix dózisban orálisan alkalmazhatók. Rendszeres laboratóriumi ellenőrzésükre nincs szükség, ami nagy előny a kumarinokkal szemben. Nagyszámú beteget magukban foglaló klinikai tanulmányok (több tízezer beteg!) igazolták, hogy az új direkt orális antikoagulánsok hatásos és biztonságos készítmények.

**PRADAXA, TELEXER** (dabigatran, anti-FIIa) tbl.

**XARELTO** (rivaroxaban, anti-FXa) tbl.

**ELIQUIS** (apixaban, anti-FXa) tbl.

**LIXIANA** (epixaban, anti-FXa) tbl.

Jelenleg hazánkban a DOAC-csoport négy tagja elérhető. Ezek közül anti-IIa tulajdonságu (direkt thrombin inhibitor) a dabigatran (Pradaxa, Telexer tbl.), anti-FXa hatású a rivaroxaban (Xarelto tbl.), az edoxaban (Lixiana tbl.) és az apixaban (Eliquis tbl.). Hatásmechanizmusuk lényege: a FIIa- vagy a FXa aktív centrumához kötődve bénítják a két coagulációs faktor valamelyikét, s ezzel a tromboembólia kialakulását gátolják.

Naponta 2× alkalmazzuk a Pradaxa- vagy az Eliquis tbl-t. Naponta 1× használjuk a Xarelto- vagy a Lixiana tbl-tákat. A Pradaxából 150- és 110 mg-s készítmény áll rendelkezésre. Az Eliquisből 2,5- és 5,0 mg-s készítmény érhető el, a Xareltóból 15- és 20 mg-s készítmény törzskönyvezett belgyógyászati indikációval, míg a Lixiana-ból 60- és 30 mg-s készítményeket alkalmazhatunk.

Nagyszámú beteget magukban foglaló klinikai tanulmányok (több tízezer beteg!) igazolták, hogy az új direkt orális antikoagulánsok biztonságos és hatásos készítmények, amelyek rendszeres laboratóriumi ellenőrzést nem igényelnek (INR meghatározás tilos!), napi fix dózisban alkalmazhatók.

### **A DOAC-ok legfontosabb előnyös tulajdonságai:**

1. Gyors hatás (1–4 órán belül teljes antikoaguláns hatást biztosítanak, szemben a kumarinokkal, amelyek hatásához 4–6 napra van szükség).
2. Fél-életidejük rövid, így a szervezetből 7–17 órán belül ürülnek.
3. Ételekkel nem lépnek interakcióba.
4. Gyakran alkalmazott gyógyszerekkel sincs interakciójuk.
5. Fix dózisban alkalmazhatók. Az INR vizsgálata nem informatív, megtévesztő, ezért mérése tilos. Vese- és májfunkciók ellenőrzése évente egyszer szükséges.

A közelmúltban megjelentek a DOAC-ok generikus készítményei, melyek olcsóbbak az eredeti gyógyszereknél (pl. a Pradaxa generikus készítménye a Telexer tbl.).

Ma már több beteg használ DOAC készítményt, mint az orális antikoagulánsok közül korábban egyeduralgó kumarin típusú gyógyszereket (Syncumar mite, Marfarin, Warfarin Orion).

### **A DOAC-ok legfontosabb klinikai indikációi:**

1. A vénás tromboembólia megelőzése ortopéd nagyműtét (térd- vagy csípő-protézis, femur törések) esetén.
2. Nem-valvuláris pitvarfibrillációban az embóliás stroke megelőzése.
3. Akut mélyvéna trombózis és/vagy akut pulmonális embólia kezelése, illetve szekundér megelőzése.
4. Aktív malignus betegségben szenvedők vénás tromboembólia védelme.

## **Vénás tromboembólia és DOAC**

Az akut mélyvéna trombózis és/vagy akut pulmonális embólia esetén számos klinikai vizsgálat bizonyította a DOAC-ok biztonságosságát és hatékonyságát. A rivaroxaban és az apixaban esetén nem szükséges LMWH-val kezdeni a kezelést, a másik két szer esetében 3–5 napig LMWH majd DOAC adása az ajánlat. A VTE szekundér profilaxisára a kisebb dózisú rivaroxaban vagy apixaban megfelelő. Az alkalmazás időtartama minimum egy év. Ennél hosszabban szükséges adni a szert poszttrombotikus sz., ismert thrombophilia vagy már ismétlődő VTE illetve családi halmozódás eseteiben.

## **Permanens pitvarfibrilláció és DOAC**

A pitvarfibrilláció a leggyakoribb aritmia. Hatvan év felett a lakosság 3-4%-ában, 70 év felett 10%-ában fordul elő, tehát gyakori betegség. A legnagyobb betegszámú klinikai vizsgálatok (study-k) pitvarfibrillációban történtek. Ezek a vizsgálatok egyértelműen bizonyították a DOAC-ok biztonságosságát és hatékonyságát pitvarfibrilláló betegekben. Lényegében mind a négy DOAC jól bevált ebben a betegségben, s ma már ritka kivételtől eltekintve kiszorították a kumarin-kezelést a permanens pitvarfibrilláló betegcsoportban. A DOAC-okat pitvarfibrilláció esetén természetesen a betegek élete végéig alkalmazni kell, s ezzel az új kezeléssel az embóliás stroke-k száma hazánkban is jelentősen csökkent.

## DOAC-ok és onkológiai betegek

Az onkológiai betegek közül az „aktív cancer” esetei igényelnek akár több hónapra át antikoaguláns terápiát. „Aktív cancer”-ről akkor beszélünk, ha a betegnek kimutatott metastasisa van, vagy nincs kimutatható metastasisa, de kemoterápiában vagy sugárkezelésben részesül. Az onkológiai betegek eseteiben sokáig egyeduralgó volt az LMWH. Az LMWH-k közül ma is gyakran alkalmazzák a Clexane Forte 120 mg/0,8 ml hatóanyagtartalmú injekciót naponta 1 × sc. Az LMWH kezelés helyett az utóbbi években már sikeresen alkalmazzák a DOAC-okat. A betegek számára sokkal kényelmesebb a napi 1 tbl DOAC bevétele, mint a naponta sc. inj. formájában alkalmazható LMWH. Kivételt képezhetnek a gastrointestinalis és az urogenitalis tumorok, ahol a DOAC-ok nagyobb számarányú vérzést okozhatnak. Elsősorban gyomorrákok és húgyhólyag rákok eseteiben célszerű a DOAC kerülése és LMWH alkalmazása. Kumarin alkalmazása csak mechanikus műbillentyűvel élő daganatos betegek esetén jön szóba.

### A DOAC-ok szedésének kontraindikációi:

1. Súlyos veseelégtelenség
2. Súlyos májelégtelenség (alkoholizmus, magas INR)
3. Súlyos mitralis stenosis
4. Mechanikus műbillentyű
5. Terhesség és szoptatás időszaka
6. Antifoszfolipid szindróma kifejezett laboratóriumi eltérések esetén
7. Transzplantációra várakozók

A fentiekben felsorolt kontraindikációk közül is kiemelendő a műbillentyűvel élő betegek, továbbá a terhesség, szoptatás időszaka, ilyenkor a legszigorúbban tilos DOAC alkalmazása.

## Mikor melyik DOAC-ot válasszuk?

### Gastrointestinalis panaszok, vérzés

A dabigatran borkősavas vívőanyaga gyomorbántalmakat okozhat, ekkor ezt ne válasszuk. Ebben az esetben az apixaban választása lehet a legjobb, alternatívaként az edoxaban jöhet szóba.

## Veseelégtelenség

A dabigatran 80%-ban a vesén ürül, ezért ezt ezekben az esetekben semmiképp ne válasszuk. A másik három szer dóziscsökkentéssel adható.

## Májelégtelenség

Magas INR esetén sem DOAC sem kumarin nem adható. LMWH alkalmazása jöhet szóba.

## Napi egyszeri vagy kétszeri alkalmazás

Lényeges különbség nem igazolódott a kétféle alkalmazási mód között, a betegek egy része szívesebben adja a napi egyszer adható DOAC-t (rivaroxaban vagy edoxaban).

## Stentelt beteg

Mind a négy DOAC adható „antiplatelet” szerrel együtt koronariastent implantációt követően.

## Stroke prevenció

Mind a négy DOAC alkalmazása bevált.

## „Aktív cancer” esetén

Apixaban vagy edoxaban tűnik a legjobbnak a klinikai vizsgálatok alapján.

## Idős kor

Az idős kor nem zárja ki egyik DOAC alkalmazását sem, talán az edoxaban vagy az apixaban tűnik a legjobbnak.

## Műtét

Kisműtét esetén egy napos DOAC szünet, nagy műtét előtt 2 napos DOAC kihagyás indokolt. LMWH áthidalás általában nem szükséges.

### **Mikor szükséges kumarint adni?**

Feltétlenül kumarin adása javasolt mechanikus műbillentyű, illetve súlyos mitralis stenosis esetén. Bal kamrai thrombus esetén kumarin a választandó szer. Antifoszfolipid szindrómában nagy antitest titer esetén szintén kumarin adása ajánlott.

### **Terhesség, szoptatás**

Ezen időszakban minden DOAC alkalmazása kontraindikált! Nem javasolt kumarin szedése sem. Ha szükség van antikoaguláns kezelésre LMWH adása indokolt.

### **Antikoagulánsok indukálta vérzések: gyakoriság, kezelés**

Az antikoaguláns terápia leggyakoribb szövődménye a vérzés. A vérzés lehet:

1. Fatális.
2. Súlyos (intracranialis, intraspinalis, intraocularis, retroperitonealis, pericardialis, intramuscularis, okozhat compartment szindrómát).
3. Enyhe.

### **Az intracranialis vérzés legfontosabb rizikótényezői-tartósan orális antikoagulánssal kezeltékben:**

- Életkor (>75 év)
- Túlkezelés kumarinnal (INR >4,5)
- Kombinált antitrombotikus kezelés (antikoaguláns + aszpirin/clopidogrel)
- Hypertensio
- Diabetes mellitus (retinopathia)
- Cerebrovascularis betegség (stroke az anamnézisben)
- Fejet ért trauma
- Veseelégtelenség
- Súlyos májbetegség (alkoholizmus)
- Súlyos anaemia
- Gastrointestinalis vérzés az anamnézisben

Tartósan kumarin-kezeltekben a vérzések szövődmények éves gyakorisága 7,6%, ebből 0,25% fatális, 1,1% súlyos és 6,25% enyhe vérzés. A DOAC-cal kezelték közül

legalacsonyabb a vérzés gyakorisága Eliquis alkalmazásakor, illetve a napi 30 mg Lixiana szedőkben.

## **Akut vérzések kezelése DOAC-okkal kezeltékben**

### **Néhány általános teendő:**

1. Azonnal tisztázni kell, hogy milyen típusú DOAC-ot használt a beteg, milyen dózisban, s mennyi ideje vette be az utolsó adagot.
2. Társbetegség miatt használt-e a vérzést tovább fokozó gyógyszert (ASA, clopidogrel, nem-steroid gyulladásgátló)
3. Vesefunkciók sürgős laboratóriumi vizsgálata
4. Vérték sürgős laboratóriumi vizsgálata
5. Haemostasis tesztek sürgős végzése (PI, APTI, TI, higított TI, anti-FXa)

## **Enyhe vérzés kezelése**

Vérzésforrás lokalizálása, következő DOAC dózis kihagyása. A diurézis fenntartása, diuretikum, infúziók, ionpótlás. Transzfúzió adása, ha szükséges. Tranexamsav (Exacyl tbl. 1 g) adása.

## **Súlyos vagy életet veszélyeztető vérzés kezelése**

### **Az előbbieken említett kezelés, továbbá:**

1. Prothrombin komplex koncentrátum (PCC, Prothromplex Total) adása 50 NE/kg dózisban iv., ha ismételni szükséges: 25 NE/kg dózisban. A leg-súlyosabb esetekben NovoSeven inj. (rFVIIa) 90 ug/kg dózisban iv.
2. Dabigatran szedésekor: idarucizumab (Praxbind inj.) 2.2.5 g 50 ml-s infúzióban, szükség esetén egy alkalommal megismételhető. Specifikus anti-dótum FIIa szedése esetén.
3. Ondexxya inj. adása rivaroxaban-, apixaban – vagy edoxaban-indukálta súlyos vérzés esetén.

**A DOAC-ok specifikus antidótumai:**

1. Idarucizumab (Praxbind inj., FIIa gátló közömbösítése).
2. Andexanet alfa (Ondexxa inj., FXa gátlók közömbösítése)
3. Ciraparantag inj. (FIIa- és FXa gátlók, UFH, LMWH és a fondaparinux közömbösítésére egyaránt alkalmas)

**Praxbind (idarucizumab)**

Nagy affinitással kötődik a dabigatranhoz, s hatását közömbösíti. Effektivitását és biztonságosságát több klinikai tanulmány igazolta. Intenzív osztályokon hazánkban is elérhető gyógyszer. Ajánlott dózisa:  $2 \times 2,5$  g iv. infúzióban. Adását követően a vérző betegek 98%-ában normalizálódott a thrombin idő, de beadását követően kb. 11 órával állt meg a vérzés a betegekben. Az FDA és az EMA egyaránt ajánlja az idarucizumab használatát felnőtt betegek kezelésére dabigatran etexilát indukálta súlyos vérzéses szövődmény kezelésére.

**Ondexxa (andexanet alfa)**

Humán rekombináns FXa készítmény, amely haemostatikusan inaktív. Ugyanakkor a direkt FXa inhibitorokat nagy affinitással megkötí, s ezzel hatásukat közömbösíti. Intravénásan alkalmazzák s ennek során teljesen közömbösíti a rivaroxaban, az apixaban vagy az edoxaban hatását. Féléletideje rövid, ezért infúzióban adják. Az Ondexxa inj. beadását követően percekkel az anti-FXa hatás megszűnik. A szer biztonságos és effektív. Alkalmazott dózis: 400 mg iv. bolus 30 mg/perc, vagy a 400 mg-t követően 120 percig percenként 4 mg andexanet alfát alkalmaztak.

**Ciraparantag**

Szintetikus, kis molekulatömegű szer. Képes a heparin, az LMWH, a fondaparinux és a DOAC-ok (anti-FIIa és anti-FXa) közömbösítésére. A ciraparantag a vénás beadást követően a maximális koncentrációt percekben belül eléri. Felezési ideje 12–19 per, metabolitjai a vesén keresztül ürülnek. A vérzéses sérülések után adott ciraparantag jelentősen csökkentette a vérveszteséget. Potenciálisan hasznos DOAC gátló készítmény, de ezzel a szerrel a klinikai vizsgálatok még folyamatban vannak.

## Vérlemezke működést gátló („antiplatelet”) terápia

A vérkeringés artériás oldalának betegségei (TIA/stroke, angina/myocardialis infarctus, perifériás artériás érszűkület) a fő indikációs területe az „antiplatelet” terápiának. Az artériás trombózisok pathomechanizmusa alapvetően különbözik a vénás trombózisokétól. Mások a rizikófaktorok, más a pathomechanizmus, s más a terápia is. Az artériás trombózisok pathomechanizmusában alapvető az atherosclerotikus plakk kialakulása (amely sok szöveti faktort (TF) is tartalmaz). Az atherosclerotikus plakk kialakulásával és lassú növekedésével az artériás lumen fokozatosan szűkül, majd a plakk rupturája következik be, s ennek során a TF a maradék lumenbe kerülve friss artériás trombózis kialakulását eredményezi. Ez a pathomechanizmus vezet pl. akut myocardialis infarctus kialakulásához. Fontos megjegyezni, hogy minden fejlett egészségüggyel rendelkező országban a vezető halálokok a cerebrovascularis és a cardiovascularis megbetegedések.

Az „antiplatelet” terápia két leggyakrabban alkalmazott gyógyszere az **aszpirin** és a **clopidogrel**. Korábban 50 év feletti férfiak esetén profilaktikus alkalmazást is ajánlottak. Ma már erre csak akkor kerül sor, ha az idősödő férfiak esetén az életkoron kívül további két rizikófaktor is jelen van. Rizikófaktorok lehetnek pl.: életkor, diabetes mellitus, magasvérnyomás betegség, hyperlipidaemia, hyperfibrinogenaemia, hyperuricaemia, dohányzás. Szűkebb indikációval és ritkábban alkalmazzák a Prasogrel tbl.-t.

### Aszpirin

A vérlemezkeké prosztaglandin anyagcseréjében kulcsszerepet játszó cyclooxygenase nevű enzim bénításával gátolja a thrombocyták működését.

Az ajánlható aszpirin dózis: napi egyszer 100–325 mg. Leggyakrabban napi 1 × 100 mg-s dózist alkalmazunk. Hazai készítmények: Aszpirin Protect tbl. (100 mg, vékonybélben oldódik), Astrix tbl. (100 mg, vékonybélben oldódik), Huma-ASA tbl. (325 mg, vékonybélben oldódik), Colfarit tbl. (500 mg, gyomorban oldódik).

### Clopidogrel

Kémiailag thienopyridin-származék. Az ADP-indukálta thrombocytá aggregáció erős bénítója. Hazai készítmények: Trombex-, Zylt-, Plavix tbl. Ajánlott dózisa: napi 1 × 75 mg. Gyomor-bél panaszok esetén alkalmazása előnyösebb, mint az aszpiriné.

## Prasugrel

A thrombocyták aggregációját erőteljesen gátló „antiplatelet” szer. Elsősorban a cardiológiai gyakorlatban alkalmazzák, myocardialis infarctus után, instabil anginában, percutan coronaria intervenciót követően, coronaria stentelést követően. Többnyire aszpirinnal együtt adják. A Prasugrel napi dózisa:  $1 \times 10$  mg. Idős betegeknek ( $>75$  év), vagy ha a beteg testsúlya  $<60$  kg, napi  $1 \times 5$  mg Prasugrel alkalmazása az ajánlat.

### Vérzés tartósan „antiplatelet” szerrel kezeltékben

A vérzéses komplikációk száma a tartósan aszpirinnal vagy clopidogrellel kezeltékben lényegesen kevesebb, mint tartós orális antikoaguláns kezelés esetén. Tartósan napi 100 mg aszpirint szedőkben a vérzések évi gyakorisága 0,7% volt, ebből az intracranialis vérzések gyakorisága 0,2%.

„Antiplatelet” gyógyszer indukálta vérzés esetén Exacyl tbl. napi  $3 \times 1$ , súlyos esetben thrombocytá koncentrátum adása jön szóba.

## Irodalom

1. Boda Z.: Vénás tromboembóliák – antikoaguláns terápia. Medicina Könyvkiadó, Bp. 2014.
2. Decousus H., Prandoni P., Mismetti P, Bauersachs RM, Boda Z, Brenner B: Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 363, 1222–32.
3. Oláh Zs., Boda Z.: Heparin-indukálta thrombocytopenia. *Magy. Belorv. Arch.*, 2009, 62, 241–46.
4. Olah Zs, Bereczki Zs, Szarvas M, Boda Z: Coagulation: cascade (case report). *Lancet*, 2011, 378, 740.
5. Boda Z.: Teendők súlyos vérzés vagy sürgős sebészeti beavatkozás esetén direkt orális antikoaguláns gyógyszerrel kezeltékben. *Orv. Hetil.*, 2016, 157, 443–50.
6. Ondexxya alkalmazási előírás.
7. Kiss RG: Direkt hatású orális antikoagulánsok. *Cardiologia Hungarica*, 2024, 54, 124–28.

ISBN 978-963-615-252-9



9 789636 152529