



Ahol a hematológia és reumatológia-immunológia találkozik...

Dr Modok Szabolcs, PhD

SZTE, SZAKK, Belgyógyászati Klinika, Haematológia Centrum

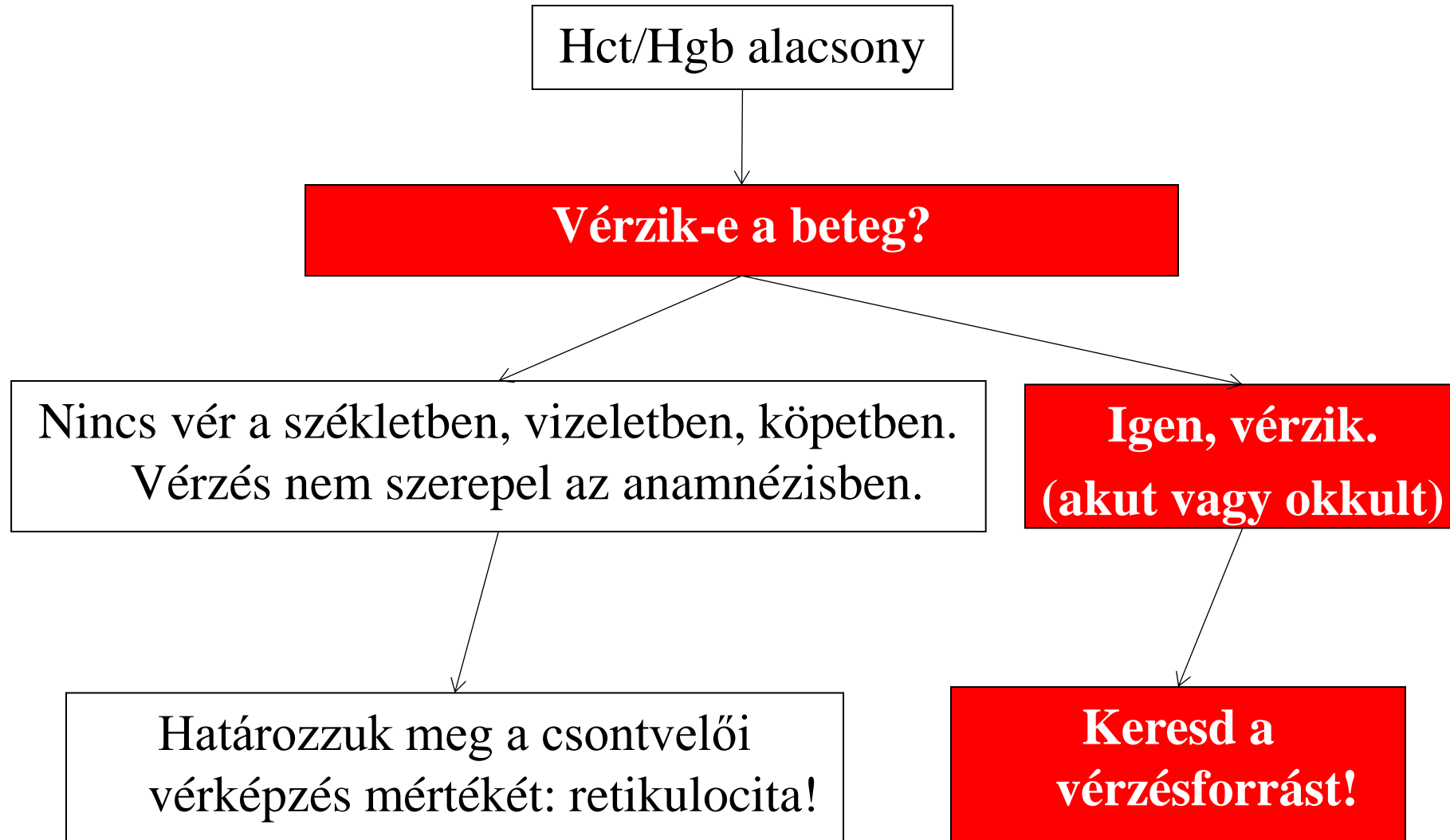
„Újdonságok a reumatológia és a klinikai immunológia területén”

Kötelező szinten tartó, ill. szabadon választható tanfolyam

Banga Ilona Egészségtudományi Központ, Szeged, 2025. január 15-18.

Vázlat

- Citopéniák (anémia, thrombocytopenia, leukopenia)
- Adenomegalia differenciáldiagnosztikája (mononukleosis)
- Mozgásszervi problémák myelomában
- Új terápiás lehetőségek a hematológiában



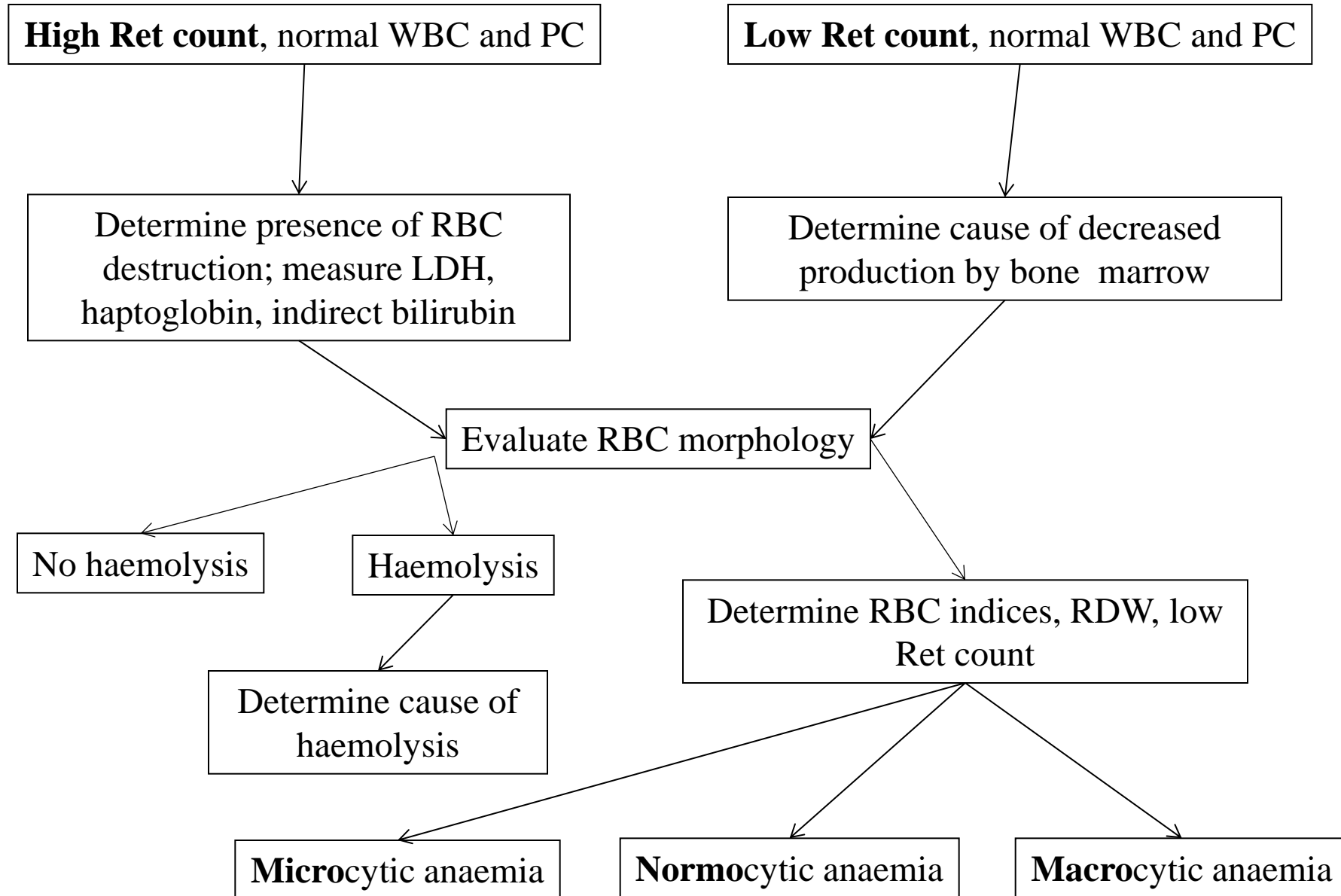
A retikulocita számot a vérszegénységgel kapcsolatban két kérdés megválaszolására használjuk

1. Csökkent termelődés vagy fokozott fogyás/pusztulás?
2. Fokozott fogyás/pusztulás esetén a csontvelő reakció megfelelő-e?

A retikulocita

NCCN		Wintrobe 2014	
Hct	RMT	Hct	RMT
0,4 – 0,45	1	> 0,4	1
0,35 – 0,39	1,5	0,3 – 0,4	1,5
0,25 – 0,34	2	0,2 – 0,3	2
0,15 – 0,24	2,5	< 0,2	2,5
< 0,15	3		
Normál 1 – 2 %		Normál 0,5 – 1,5 %	

- Naponta kb a vvt-k 1 % lecserélődik
- Vvt képzés 6-8 szorosára képes gyorsulni
- Manuális: Szupravitalis festés (metilén kék, stb) – hálózat, vagy legalább 2 granulum
 - 0,5-1,5% - újszülöttek 2,5-6,5%, második hétre „felnőtt szintre” csökken
 - CV 10-20% - manuális meghatározás esetén
- Autómaták – RNS kötő festék (Oxazine 750, CD4K 530, New Methylene Blue, Auramine O, Thiazole Orange (TO) – CV 5-8%
 - Közepes és magas fluoreszcenciájú csoportok összege = abszolút retikulocita szám(ARC)
- Reticulocyte count (%) – számolt paraméter, abszolút retikulocita szám/vvt szám
- Corrected RC (Wintrobe) = Reticulocyte index (NCCN): $\text{Retic (\%)} \times \text{hct}/0,45$
 - Anaemia esetén ugyanakkora abszolút retikulocita szám magasabb %-ot ad (kisebb nevező)
- Reticulocyte Production Index = $\text{CRC}/\text{Reticulocyte Maturation Time (RMT, nap)}$
 - Normál helyzetben a retikulociták élettartama a keringésben kb 24 óra, tehát egy nap alatt vvt-ké érnek
 - Az anaemia fokozódásával egyre korábban engedi ki a csv a retikulocitákat a keringésbe, így a keringésben töltött idejük nő
- „While all of these methods have value, the absolute reticulocyte count is traditionally the easiest to estimate.”
- Abszolút retikulocita szám – mért paraméter
 - Normál tartomány (labor által definiált 32,8 – 97,7 SZTE, SZAKK): 25-75000/ μl (40-80/50-100/30-110)
 - anaemia esetén 100000/ μl alatt elégtelen a csontvelő válasz
 - AA (20000/ μl) és PRCA (10000/ μl) definíciójában is az abszolút retikulocita szám szerepel



Az anaemia tünetei nem specifikusak, kivéve...

- Sápadt bőr, tenyér, nyálkahártyák...
- **Fullad, tachycard, hypotonia – sürgős teendők!**
- Pika, törékeny haj, koilonychia, retikulocita krízis 10-14 nap múlva (vashiányos anaemia)
- Óriás pálcák, makro-ovalocytosis, hyperszegmentált neutrophilok, Hunter glossitis, retikulocita krízis 3-7 napon, citromsárga bőrszín, funicularis myelosis (anaemia perniciosa)
- Halvány rózsaszín bőr és haemoglobinuria (hemolitikus anaemia)
- Pancitopenia és trombózis (PNH)
- Kerek makrociták, céltábla sejtek, akantociták (májbetegség)

Alapvető diagnosztikus eszközök

- Teljes vérkép vvt indexekkel (pl MCV)
- Vérkenet
- Abszolút retikulocita szám
- Vasanyagcsere: transferrin szaturáció, szérum ferritin, CRP (szérum vas, transferrin, szolubilis transferrin receptor)
- Szérum B12 vitamin (szérum fólsav – nagyon változó)
- Coombs teszt
- Csontvelő citológia, hisztológia

➤ **Vashiány gyanúja esetén: Vasanyagcsere panel!**

➤ **Hemolízis gyanúja esetén: LDH, reticulocyta, haptoglobin, bilirubin**

Serum soluble transferrin receptor

High transferrin receptor= high Erythroid mass.

Causes for **low transferrin receptor**: erythroid **hypoplasia**.

- Aplastic anemia
- CRF

Causes for **raised transferrin receptor**: erythroid hyperplasia.

- Chronic hemolysis
- Thalassemia
- Iron deficiency (absence of erythroid hyperplasia)

- **Not elevated** in anemia of chronic disease.

Vasanyagcsere - konyhanyelven

- Naponta 0,5 dl vvt-t termelünk
- Gyakorlatilag nincs vaskiválasztás, vérvesztéssel távozik
- Vasfelszívódás: Hem-hez kötött vagy elementáris – más-más mechanizmus és effektivitás
- *Top 10 hem-vas tartalmú étel: homár, máj, kagyló, marhahús, szardínia, bárány*
- *Magas elemi vas források: (szója)bab, lencse, spenót, borsó*
- Vashiány esetén cél a napi 200 mg elemi vas bevitele
- OTC vaskészítmények max 14-20 mg vas
- Neo-ferro-folgamma
 - 114 mg vas(II)szulfát (37 mg Fe), 0,8 mg folsav
 - C-vitamin, gyomornedv-ellenálló tablettában
 - 3x1-2 tbl naponta
- Maltofer Fol
 - 375 mg vas(III)hidroxid-polimaltóz komplex (100 mg Fe), 0,35 mg folsav
 - 2-3x1 tabl naponta
- Vénás vas: speciális esetek (vékonybél betegségek, eritropetin kezelés mellé, stb)
 - Ferrlecit 50mg vas(III)glukonát, 5 ml
 - Ferinject 500 mg vas(III)karboximaltóz, 10 ml

Vasfelszívódás - duodenum

HEM

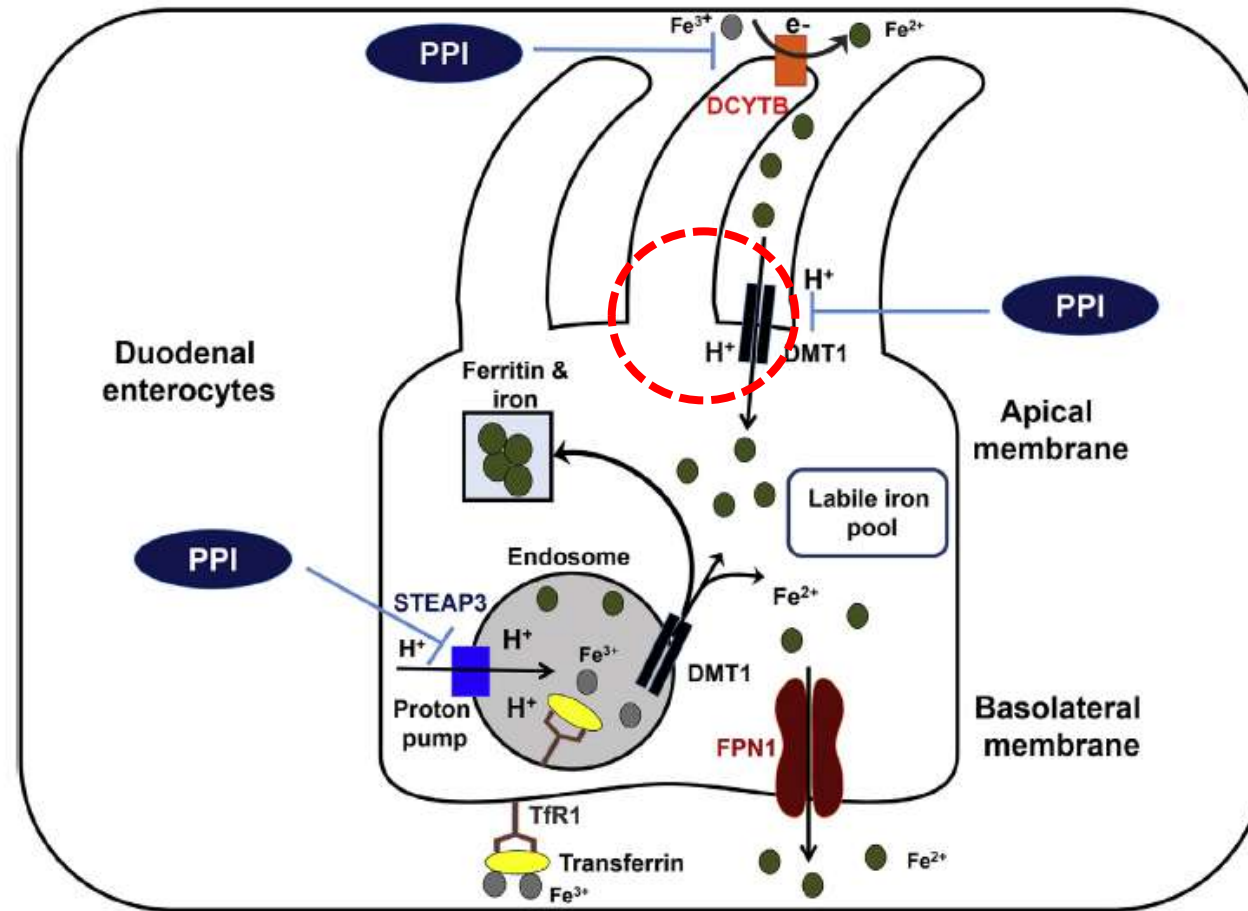
- Nyugati diétában található vas 10-15%
- Felszívott vas 66%!
- Heme carrier protein 1 (HCP1)
- Hem oxigenáz
- Ferroportin
- FLVCR – hem export
- hemopexin

Elemi vas

- Elősegíti: ascorbinsav, állati fehérjék, keto cukrok, szerves savak és amino savak
- Gátolja: kalcium, phytátok, polyphenolok
- 10x variabilitás
- DMT1: vasszint függő expresszió
 - Proton coupled symporter
- DCYTB: ferrireductase ($\text{Fe}^{3+} \rightarrow \text{Fe}^{2+}$)

Elemi vas felszívódás a duodenumból

$\text{Fe}^{2+}/\text{H}^+$ szimporter



A C-vitamin szerepe

A = aszkorbát

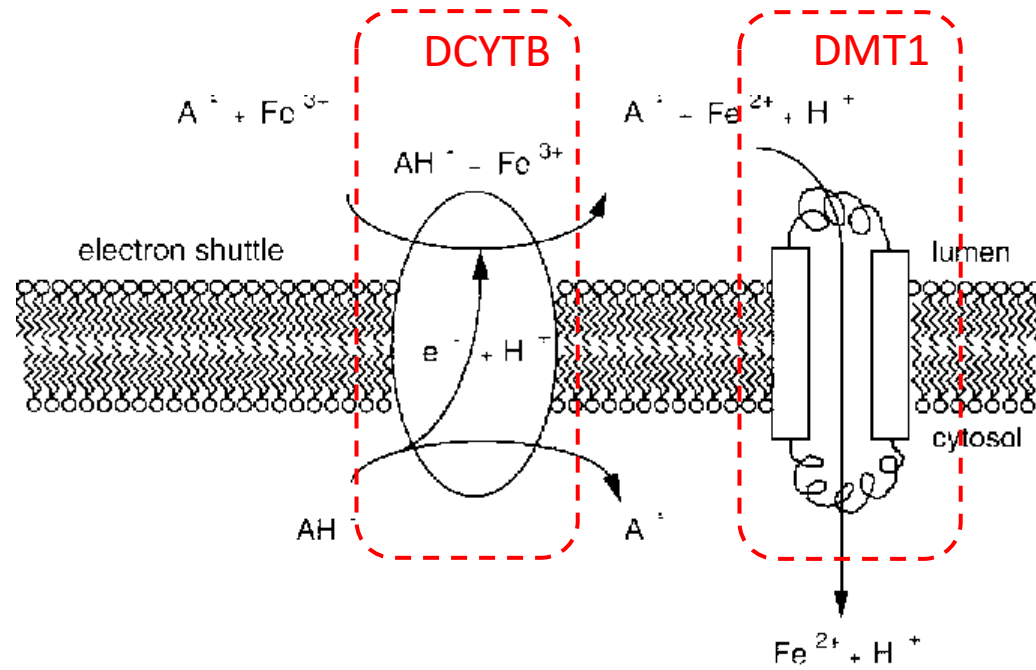
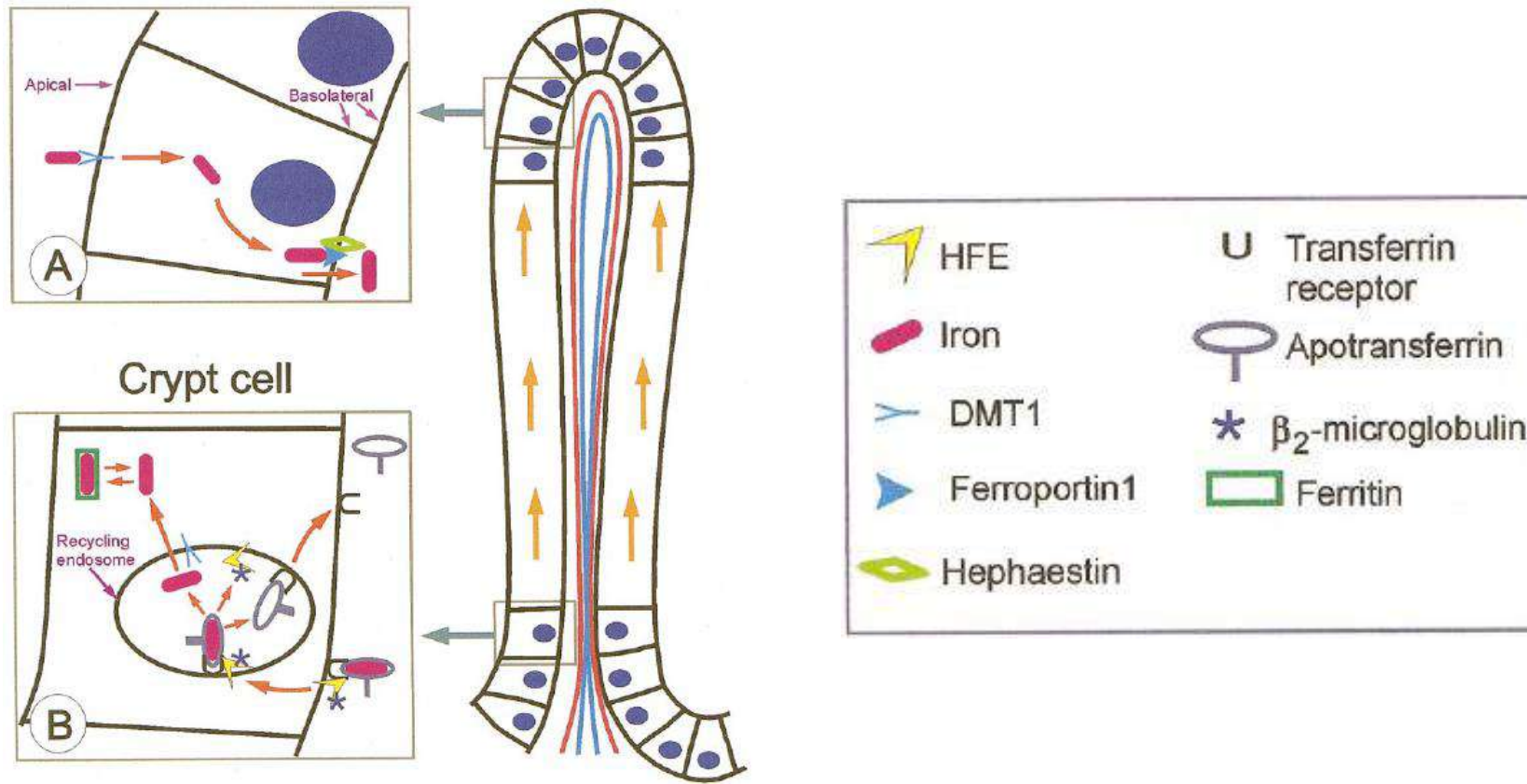
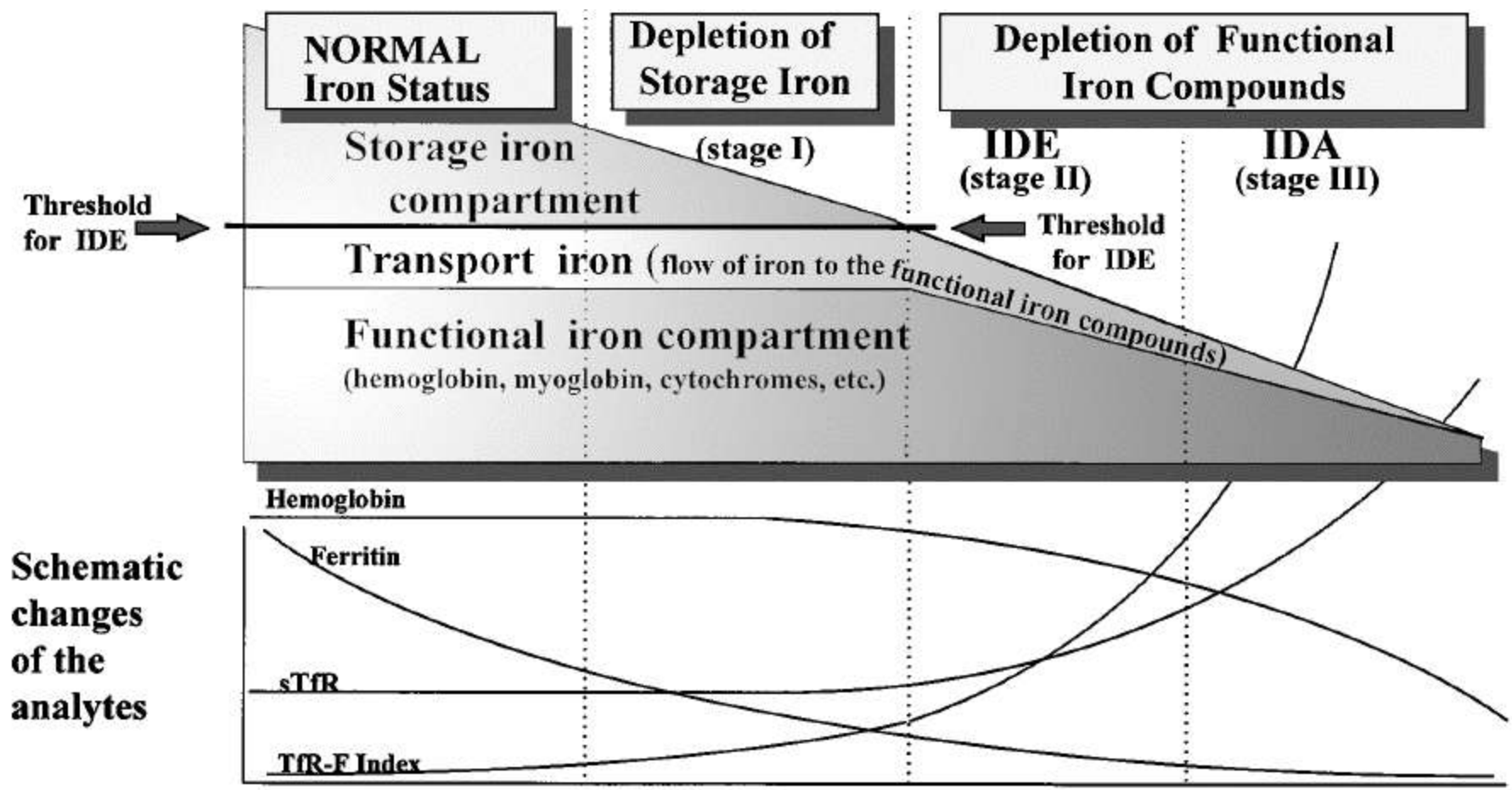


FIG. 5-15-11-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-100

HFE szerepe a vasfelszívódásban

(hemokromatózis patomechanizmusa)





Typical laboratory profile

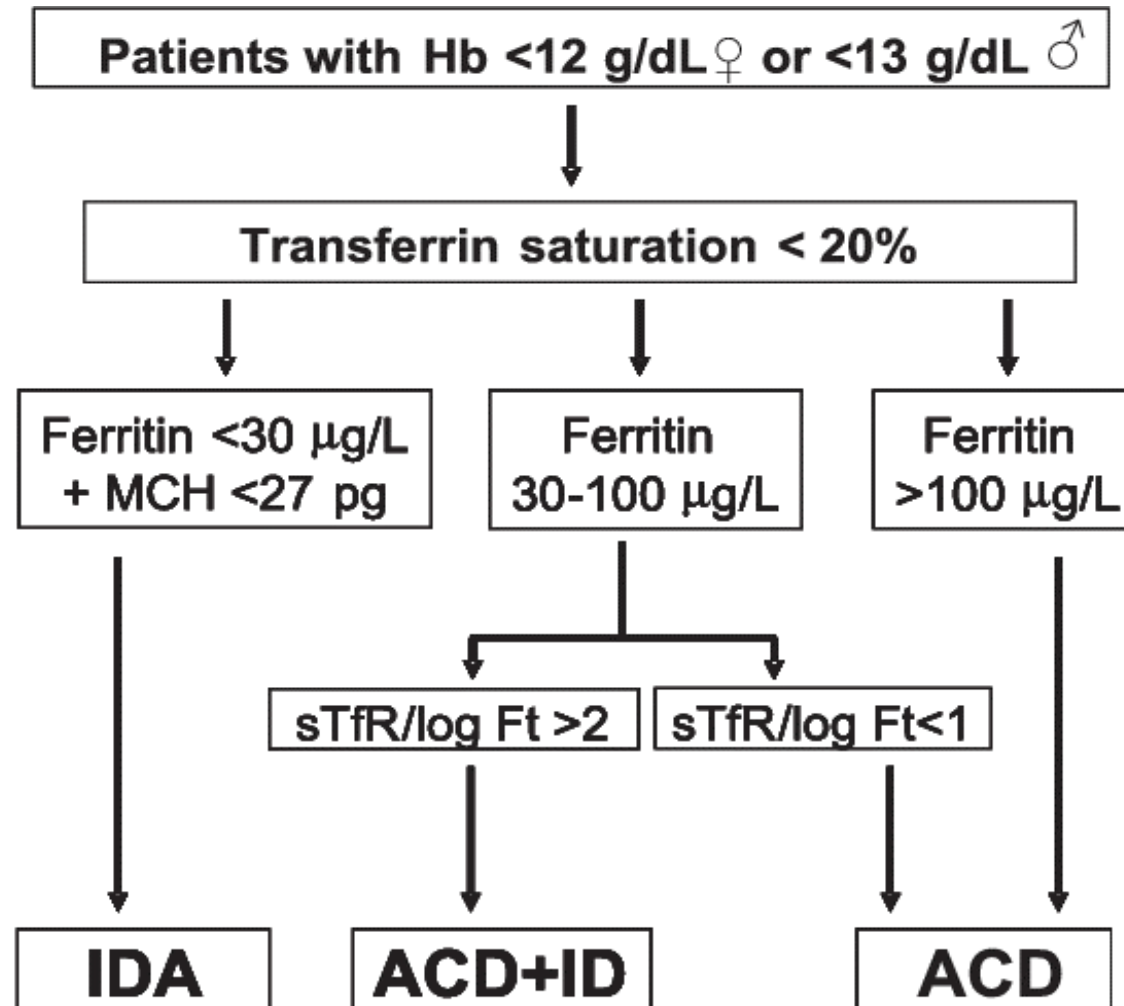
Ferritin 22-203 $\mu\text{g/L}$
 sTfR 1.15 - 2.75 mg/L
 TfR-F Index 0.63 - 1.8
 Hb (women) 117-153 g/L
 Hb (men) 128-168 g/L

Ferritin <22 $\mu\text{g/L}$
 TfR-F Index >1.8
 sTfR <2.75 mg/L
 Hb (women) >117 g/L
 Hb (men) >128 g/L

sTfR > 2.75 mg/L
Ferritin < 22 $\mu\text{g/L}$
 TfR-F Index > 2.2
 Hb (women) > 117 g/L
 Hb (men) > 128 g/L

sTfR > 3.6 mg/L
Ferritin < 22 $\mu\text{g/L}$
Hb (women) < 117 g/L
Hb (men) < 128 g/L
 TfR-F Index > 2.8

IDA és ACD elkülönítése



„Jó anamnézis – fél diagnózis”

- 29 éves nőbeteg
- 2002-ben és 2008-ban MVT zajlott
- Lupus antikoaguláns, protein S hiány
- Tartós antikoaguláns kezelés (acenocoumarol)
- Korábbi betegségei
 - appendectomia (jelentős vérzés nem volt)
- 2011. február: arthroscopia előtt LMWH
- térdműtét után bőrén purpurák jelentkeztek

Bőrvérzések leírása

Petechia: Tűszúrásnyi (< 2 mm) vér extravazáció

Purpura: 2 – 10 mm átmérőjű vérzés, ami a szubkutiszt is érinti, lehet tapintható és nem tapintható

Ecchymosis: vérzés a bőrbe és a szubkutiszba, átmérője > 1 cm, sötét lila, sötét fekete (gangréna, Syncumar nekrosis), vörös (szteroid, szenilis „purpura”)

Telangiectasia: nyomásra elhalványodó, változó méretű bőrelváltozások, melyek a vöröstől sötét liláig sokféle színűek lehetnek

Vérzékenység jellemző tünetei

	Thrombocyta vagy vascularis	Alvadási rendszer zavara
Nyálkahártya vérzés	Gyakori	Ritka
Petechiák	Gyakori	Ritka
Mély haematomák	Ritka	Jellemző
Vérzés bőrsérülésből	Elhúzódó	Minimális

(Adapted from Hoffbrand, Moss: Essential Haematology, 6th Edition)

Thrombocytopenia okai

➤ **Pszedo (EDTA)**

➤ **Megváltozott eloszlás**

- Hypersplenia

➤ **Dilutio**

- Masszív transzfúzió, vércsere

➤ **Csökkent termelés**

- Veleszületett: Fanconi, May-Hegglin (MYH9), TAR , Wiskott-Aldrich

- Szerzett:

- Myeloszuppresszió: aplasia, daganat, B12 hiány, chloramphenicol, radio- és chemoterápia, rubeola, CMV, HIV, PNH, uraemia, Gaucher kór

- Megakaryocita gátlás: ethanol, co-trimoxazol, penicillamin, HIV

➤ **Fokozott pusztulás (kompenzált vagy sem)**

- Veleszületett: NAIT, Bernard-Soulier sy.

- Szerzett:

- Immunológiai: ITP, HIV, malaria, HP, CLL, SLE, gyógyszerek (heparin, arany, chinin, chinidin, digoxin, penicillin), post-transfusios purpura, CVID, Graves kór, Hashimoto thyreoiditis, vakcinálás (MMR)

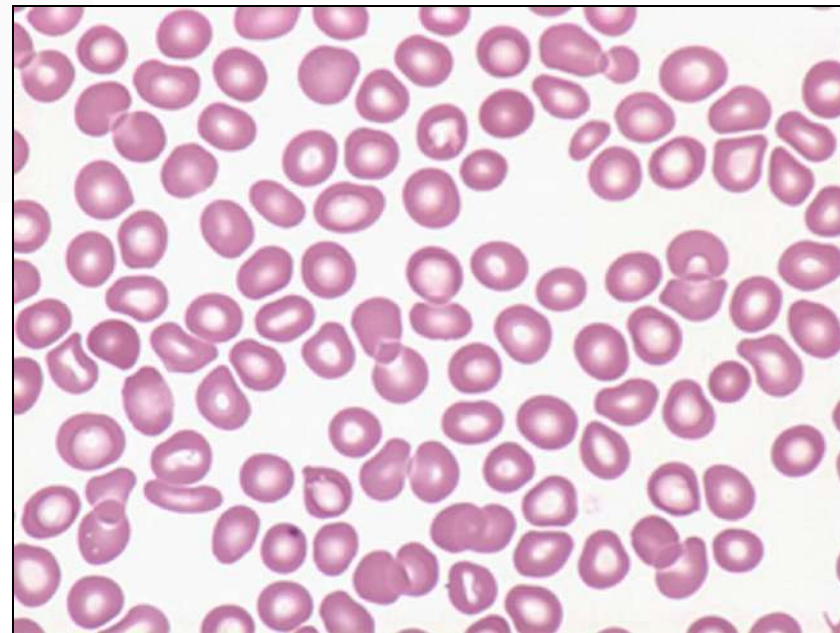
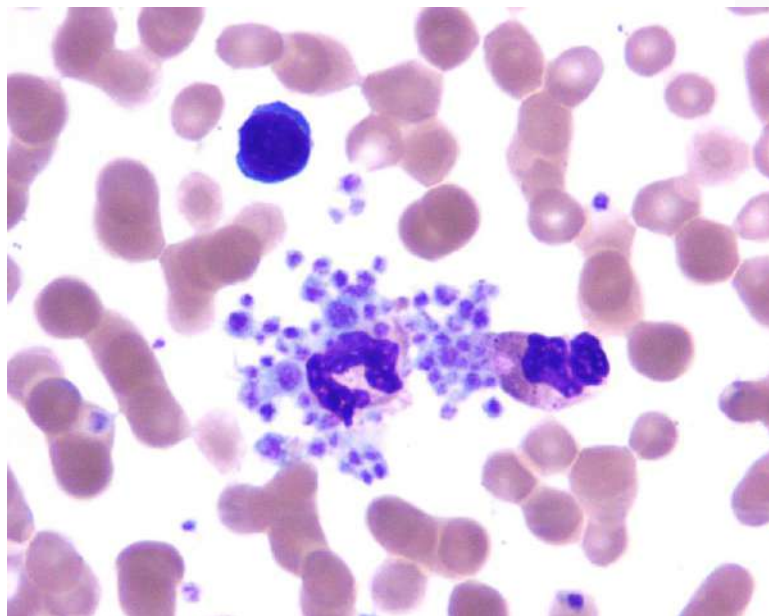
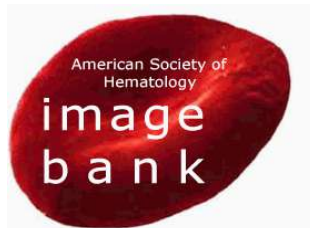
- Nem immunológiai: DIC, TTP/HUS, Kasabach-Merritt sy., billentyű betegség, cardiopulmonaris bypass műtét

Pszeudothrombocytopenia

- Ismétlés citrátos vérből
- Vérkenet vizsgálata



Vérkenet vizsgálata



Thrombocytopenia – (gyógy)szerek

Csontvelő szupresszió

- Várható
 - Ionizáló sugárzás
 - Citotoxikus szerek
 - Ethanol
- Idiosyncrasiás
 - Chloramphenicol
 - Co-trimoxazol
 - Idoxuridin
 - Penicillamin
 - Szerves arzén
 - Benzol
 - Ticlodipin

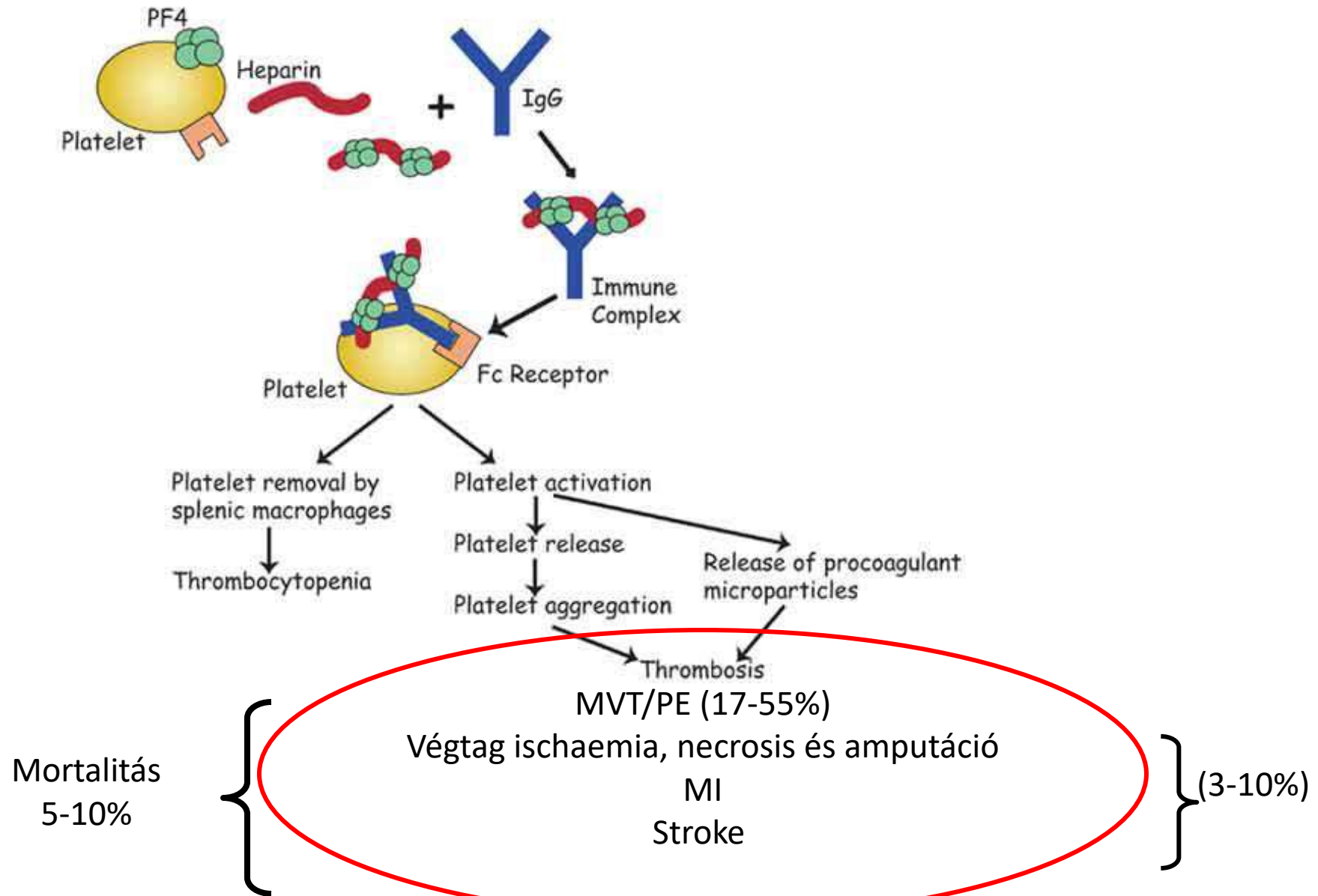
Immun mechanizmus

- Arany sók, Phenacetin
- Penicillin, Rifampicin, Sulfonamid, Trimetoprim, Cefalosporin, PAS
- Diazepam, Valproát, carbamazepin
- Acetazolamid, Tiazidok, Furosemid
- Chorpropamid, Tolbutamid
- Digitoxin, Methyldopa, Heparin, Chinin, Chinidin, Ranitidin

ITP - definíció

- **Primer ITP (80%)**
 - Izolált trombopénia, < 100 G/L
 - Nincs más, a trombocitopéniával kapcsolatba hozható betegség
 - „*legjobb diagnosztikus teszt a sikeres terápiás próbálkozás*”
 - **Szekunder ITP**
 - Minden egyén immun trombocitopénia (HCV, HIV, HP, SLE*, APS*, WAS, CVID, CLL, stb)
 - Nevezéktan – pl. *szekunder ITP (lupuszhoz társuló)*
- * ANA, aPL klinikai tünetek nélkül nem jelent szekunder ITP-t

Heparin Indukálta Thrombocytopenia



Warkentin & Haddle „4T”	2 pont	1 pont	0 pont
<u>T</u>hrombocytopenia mértéke	50 %-os csökkenés és >20 G/l, nem volt műtét az utóbbi 3 napban	30-50 %-os csökkenés, 10-20 G/l	30 %-nál kisebb csökkenés vagy <10 G/l
<u>T</u>hrombocytopenia időbeni megjelenése	5-10 nap között, vagy 24 órán belül (ha 30 napon belül heparint kapott)	10 napon túl, vagy ismeretlen ideje, vagy 24 órán belül (ha 30-100 napja heparint kapott)	4 napon belül (előzőleg heparint nem kapott)
<u>T</u>hrombosis <div data-bbox="397 936 907 1186" style="background-color: #f4a460; padding: 5px; margin-top: 10px;"> 6-8 pont: nagy 4-5 pont: közepes 0-3 pont: kicsi </div>	Igazolt új thrombosis; bőrnecrosis; szisztémás reakció iv. heparin adása után	Progrediáló, vagy recurráló thrombosis; erythematosus bőrlaesio; valószínűsített, de nem alátámasztott thrombosis	Nincs
Thrombocytopenia egyéb (o<u>T</u>her) oka	Nem igazolható	Lehetséges	Igazolható

Leukopénia differenciáldiagnosztikája

- Gyógyszer/virus – aplastikus anémia – MDS/AL
 - Anamnézis (gyógyszerek!)
 - Vérkenet
 - Csontvelő

Infectious Mononucleosis

(EBV or CMV)

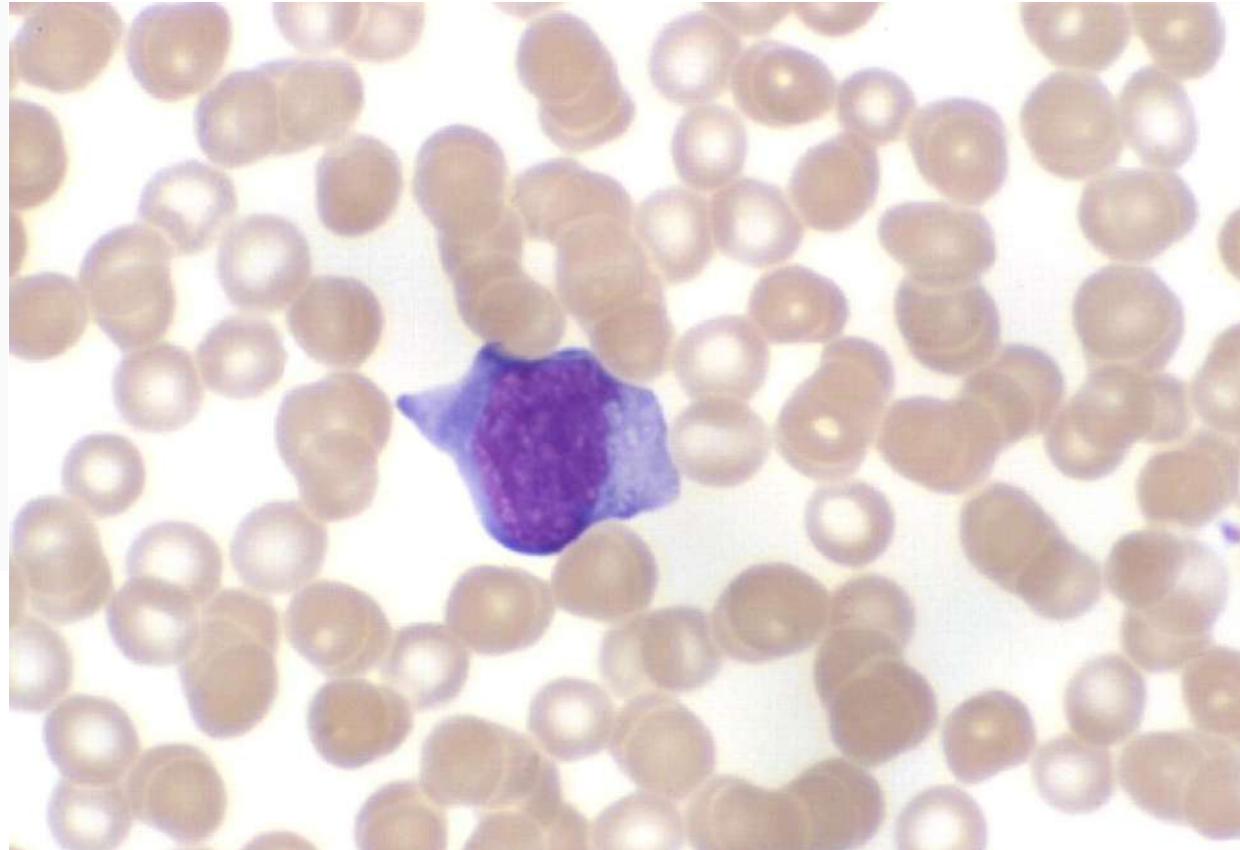
Symptoms

- Young
- Upper airway
- Tonsillitis
- Cervical adenomegaly
- Mild hepatitis
- Lymphomononucleosis (>5G/L)
- Cytopenias (RBC, PLT, ANC)
- Long clinical course

Diagnostics

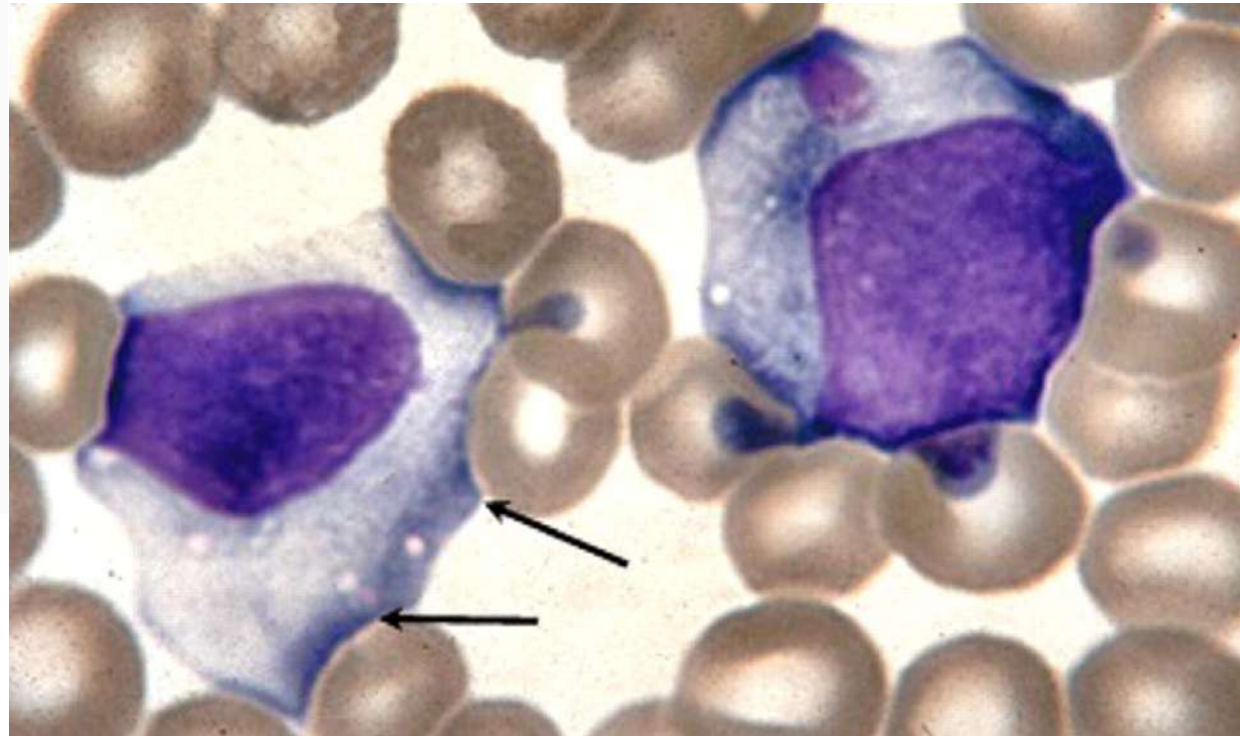
- Blood smear
- Serology
- Flow cytometry

Figure 3. Atypical peripheral blood lymphocyte in patient with infectious mononucleosis



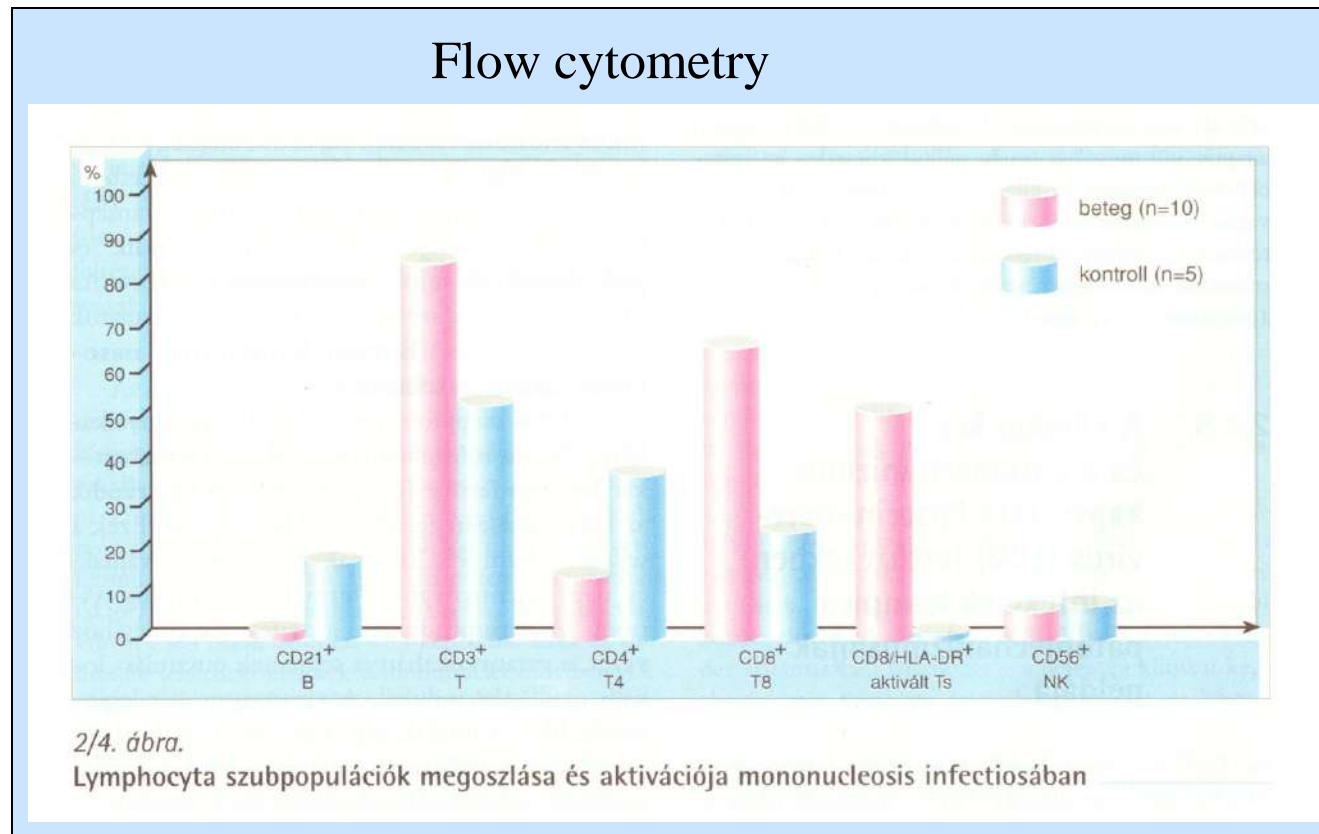
Kadin, M. ASH Image Bank 2005;2005:101332

Figure 1. Large irregular atypical lymphocytes seen in the peripheral blood of a patient with infectious mononucleosis



Maslak, P. et al. ASH Image Bank 2002;2002:100541

Infectios Mononucleosis

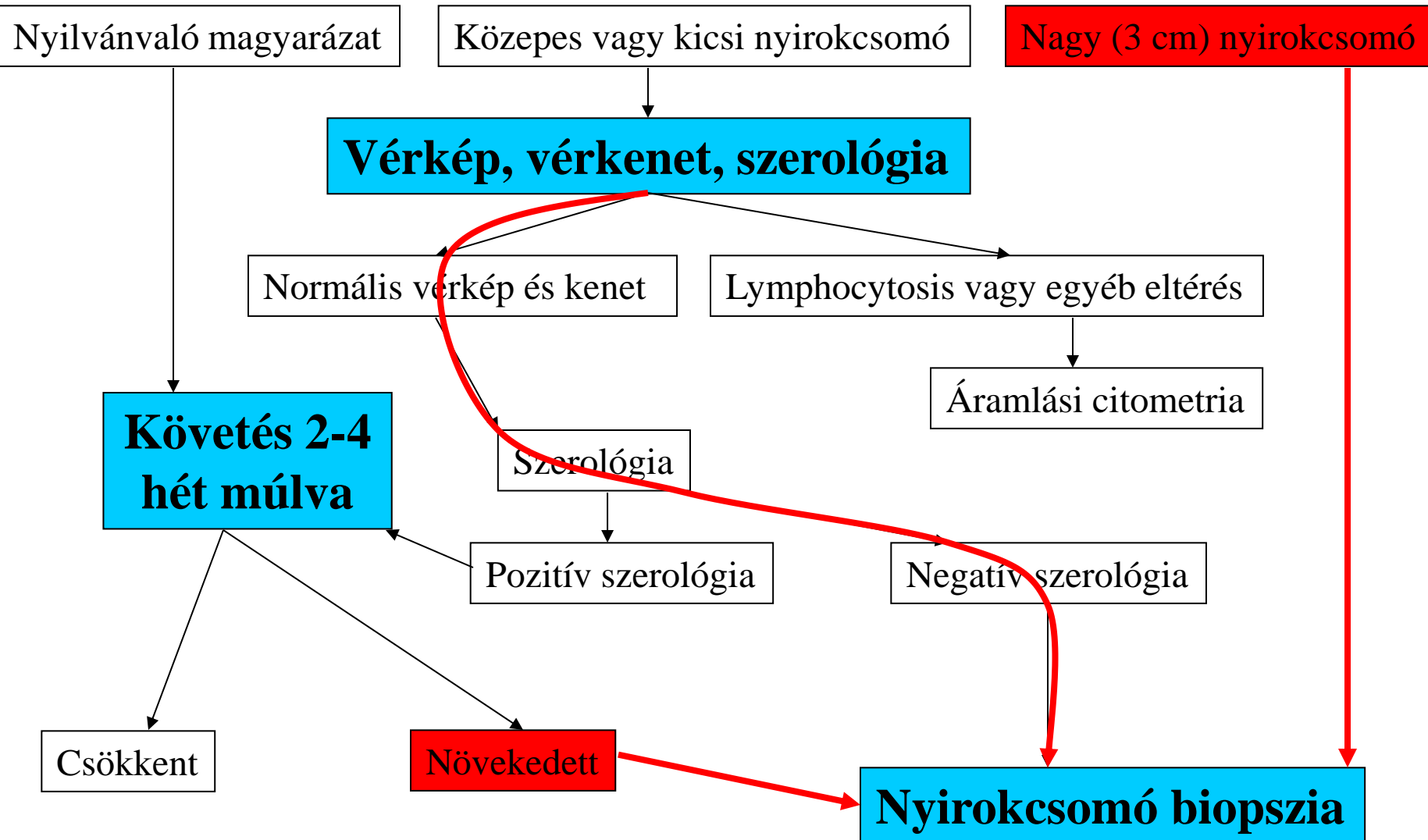


(Szalka, Timár, Ludwig, Mészner: Infektológia, 2005)

- Mainly T cells in the peripheral blood
- CD4/CD8 ratio is reversed favouring CD8+ cells

Anamnézis és fizikális vizsgálat

(lokalizált/generalizált, hepatosplenomegalia, hő/fájdalom/szín, kemény/puha, fixált, méret)



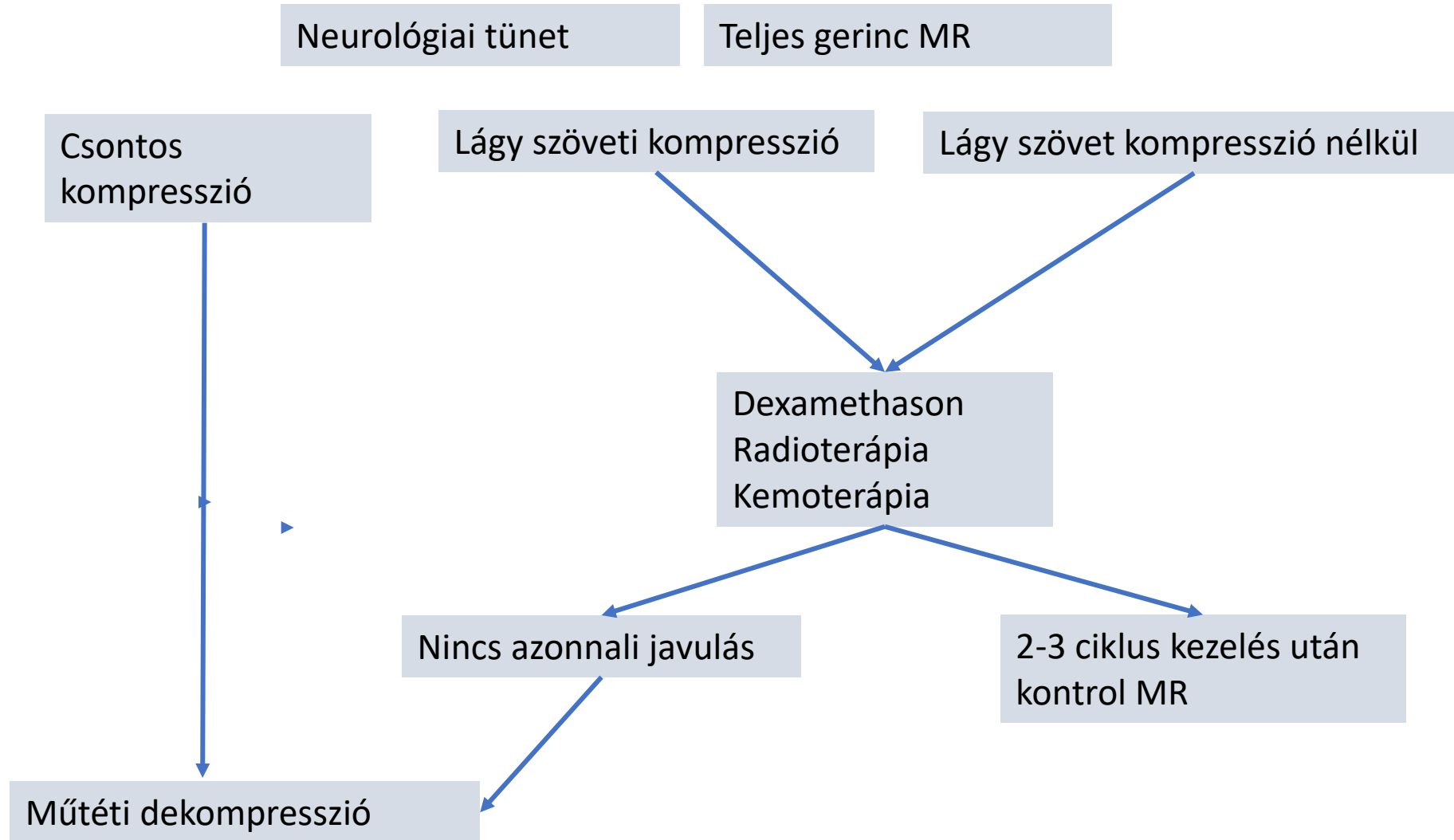
Myelomás gerincbetegség népegészségügyi jelentősége

- 2. leggyakoribb hematológiai malignitás
- Leggyakoribb csontot érintő malignus betegség
- Leggyakrabban érintett csont a gerinc
 - Diagnóziskor 60%
 - Később +15-30%
 - Kompressziós csigolyatörés 24%
 - Gerincvelő vagy cauda kompresszió 11-24%

Sürgősségi ellátás gerincvelő vagy cauda kompresszió gyanúja miatt

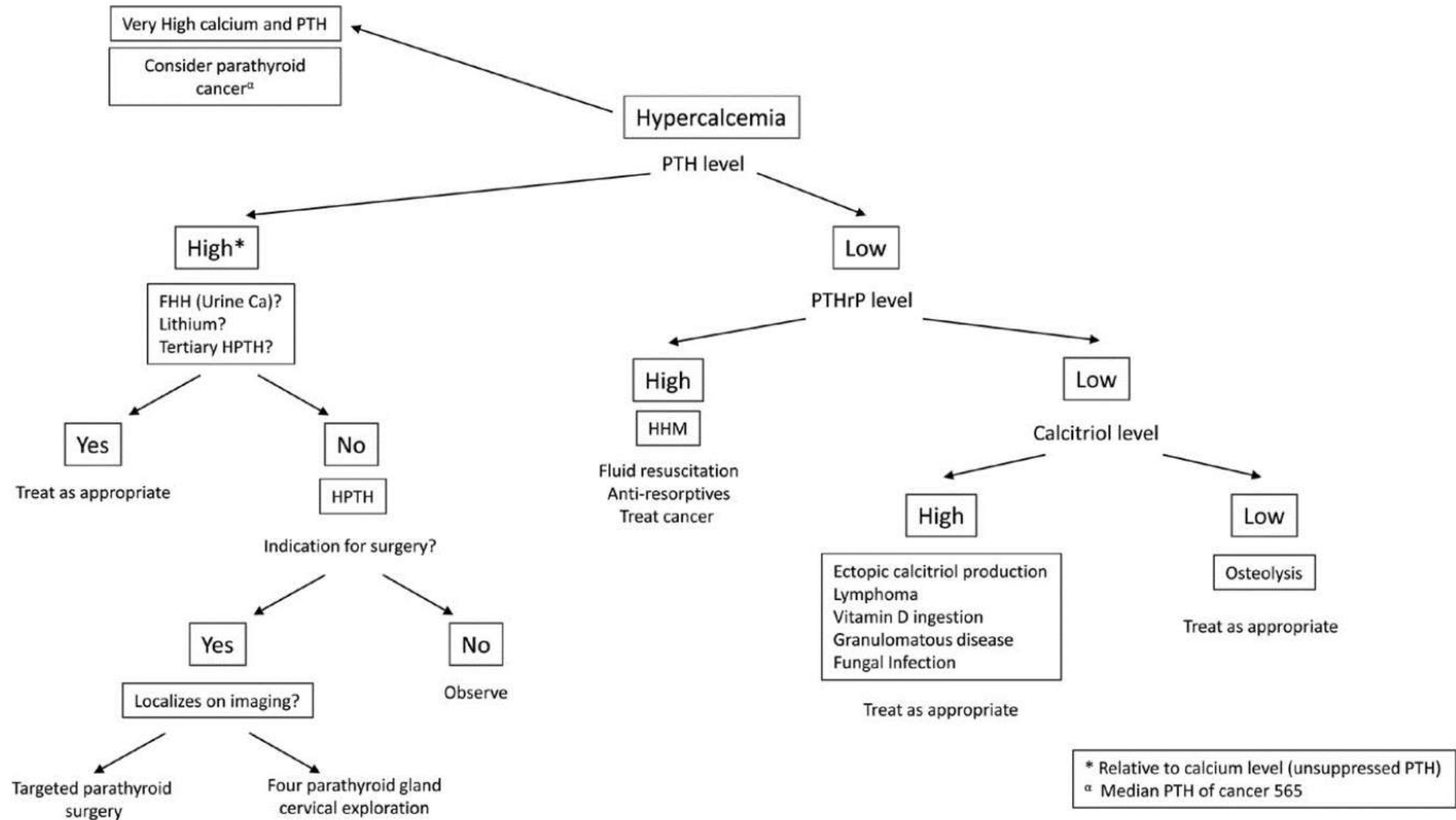
- Mikor?
 - Erős gerinc fájdalom
 - Erőlködés, hasprés fokozza a fájdalmat
 - Fájdalomtól nem tud aludni
 - Neurológiai jelek
 - Gyöki fájdalom
 - Érzéketlen, zsibbadt végtag
 - Végtagi gyengeség
 - Járásnehezítettség
 - Incontinentia

Myelomás beteg gerinc panaszokkal



(adaptálva Molloy *et al*, BJH, 2015, 171, 332-343)

Hypercalcaemia – diagnosztikus algoritmus



Diagnosztikus kritériumok (IMWG 2003)

Table V. Diagnostic criteria for MGUS, asymptomatic myeloma and symptomatic myeloma (The International Myeloma Working Group, 2003).

MGUS	Asymptomatic myeloma	Symptomatic myeloma*
M-protein in serum <30 g/l Bone marrow clonal plasma cells <10% and low level of plasma cell infiltration in a trephine biopsy (if done) No myeloma-related organ or tissue impairment (including bone lesions) or symptoms No evidence of other B-cell proliferative disorders or light-chain associated amyloidosis or other light-chain, heavy-chain or immunoglobulin-associated tissue damage‡	M-protein in serum >30 g/l and/or Bone marrow clonal plasma cells >10% No myeloma-related organ or tissue impairment (including bone lesions) or symptoms	M-protein in serum and/or urine† Bone marrow (clonal) plasma cells or biopsy proven plasmacytoma Any myeloma-related organ or tissue impairment (including bone lesions) (see Table 6)



Table VI. Myeloma-related organ or tissue impairment (ROTI)* (The International Myeloma Working Group, 2003).

Clinical effects due to myeloma	
Increased calcium levels	Corrected serum calcium >0.25 mmol/l above the upper limit of normal or >2.75 mmol/l
Renal insufficiency	Attributable to myeloma (see Section 6.2)
Anaemia	Haemoglobin 2 g/dl below the lower limit of normal or haemoglobin <10 g/dl
Bone lesions	Lytic lesions or osteoporosis with compression fractures (MRI or CT may clarify)
Other	Symptomatic hyperviscosity, amyloidosis, recurrent bacterial infections (more than two episodes in 12 months)

*Where there is uncertainty as to whether or not organ or tissue impairment is attributable to myeloma the percentage bone marrow plasma cells should be >30%.

Új diagnosztikus kritériumok - 2014

Aktív vagy tünetes myeloma multiplex

- $\geq 10\%$ klonális plasmasejt a csv-ben vagy extramedulláris plasmacytoma és az alábbiak egyike:
- CRAB
- $\geq 60\%$ klonális plasmasejt a csv-ben
- Szérum szabad könnyű lánc arány ≥ 100
- >1 5 mm-es góc az MRI vizsgálattal

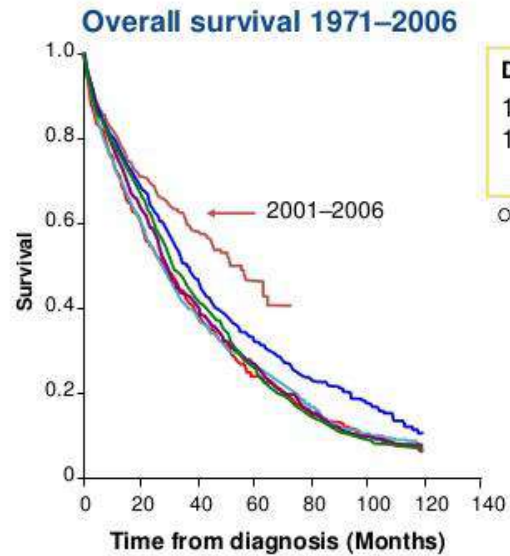
(Rajkumar et al. IMWG updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15:e538-48.)

Monoklonális Paraprotein kimutatás indikációja (BCSH ajánlás)

- Vvt süllyedés > 30 mm/ó vagy plazma viszkozitás magas
- Ismeretlen eredetű anaemia, hypercalcaemia, veselézió
- Magas öfeh, globulin vagy immunglobulin \pm IgG/A/M szint csökkenés
 - poliklonális immunglobulin szint emelkedés: májbetegség, infekció, reumás és autoimmun betegségek
- Ig (G/A/M) szint csökkenés

Javuló túlélési esélyek myelomában

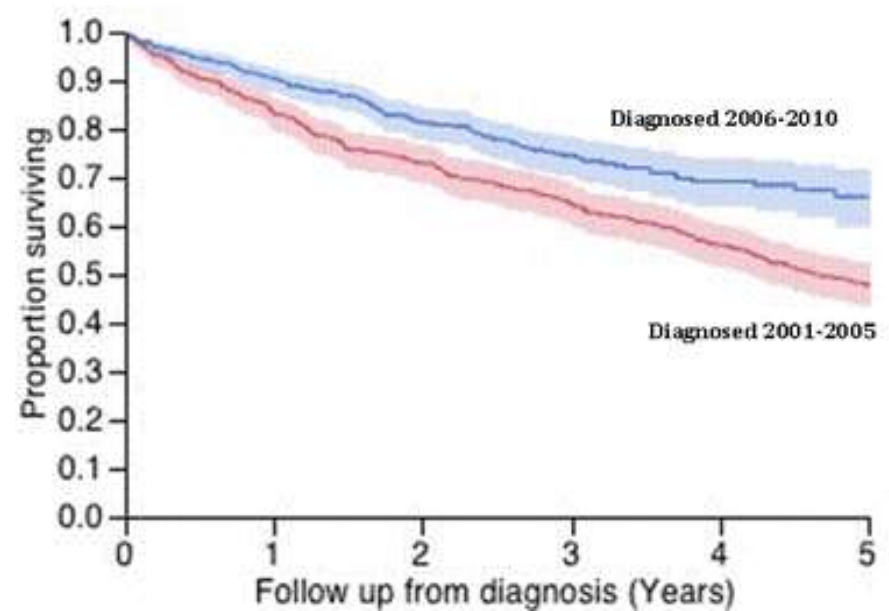
Trends in Overall Survival of MM ^M



Diagnosis period	Median OS
1996–2006	45 months
1971–1996	30 months ($P < 0.001$)

OS, overall survival.

1971–1976	1989–1994
1977–1982	1995–2000
1983–1988	2001–2006



Súlyos deformitások



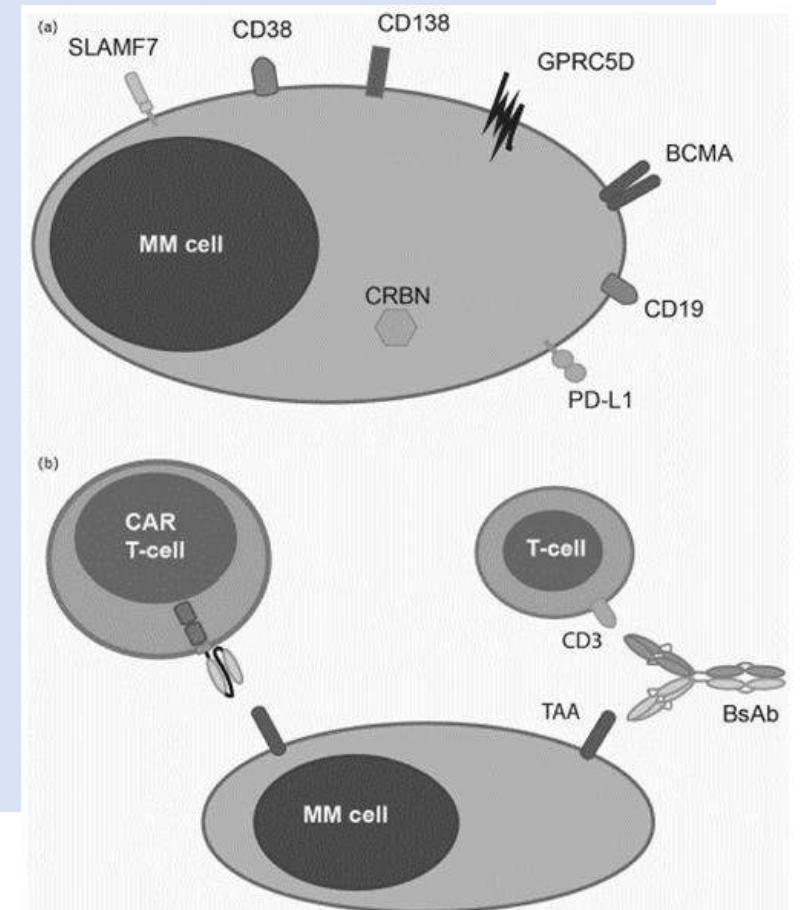
A myeloma kezelésének aktuális meghatározó szerelei



Immunterápia plasmasejtes myelomában

- Csupasz antitestek
- Toxinnal konjugált antitestek
- Bispecifikus antitestek, BiTE-ok
- CART-sejt és hasonló terápiák

- SLAMF7
- CD38
- BCMA
- CD46
- CD48
- CD56
- CD71



Mit lehet elérni myelomában CART kezeléssel?

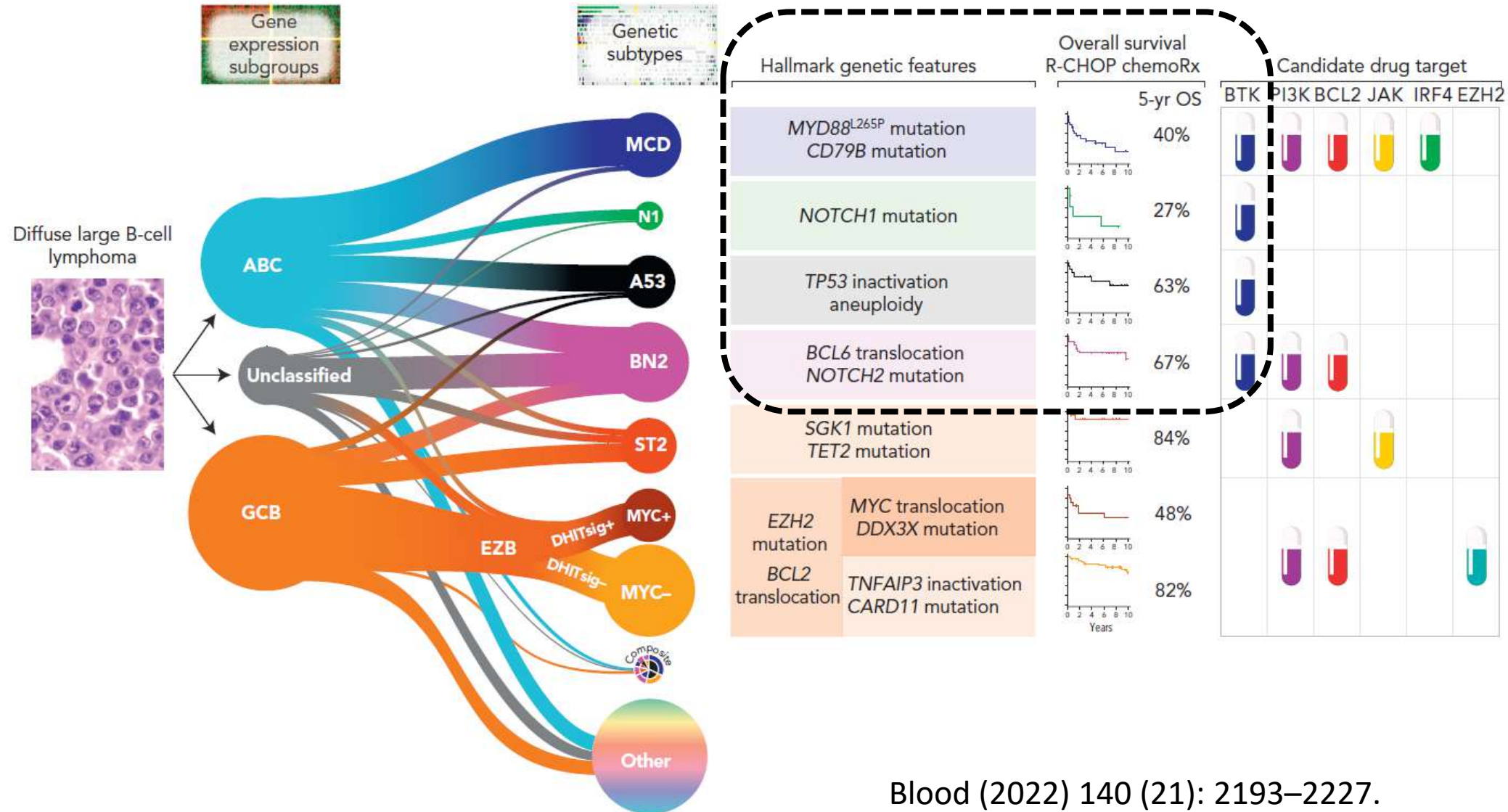
Kiragadott szubjektív példa alapján

- Kinai tanulmány, high-risk NDMM betegeken (NCT 03455972)
- ASCT utáni anti-CD19 és anti-BCMA CART konszolidáció és len fenntartó
- n = 43, „as per protocol treated” 37 beteg – feasible
- Medián FU 63,4 hónap
- VGPR 100%, MRD neg (10^{-5}) 94,6%, sustained for 3 years 59,5%
- Medián PFS és OS: nem érték még el
- 5 éves PFS 59,2 % és OS 85,3 %
- ≥ 2 HRCA 5 éves PFS 59,7% - ua mint teljes csoport, vö MASTER trial

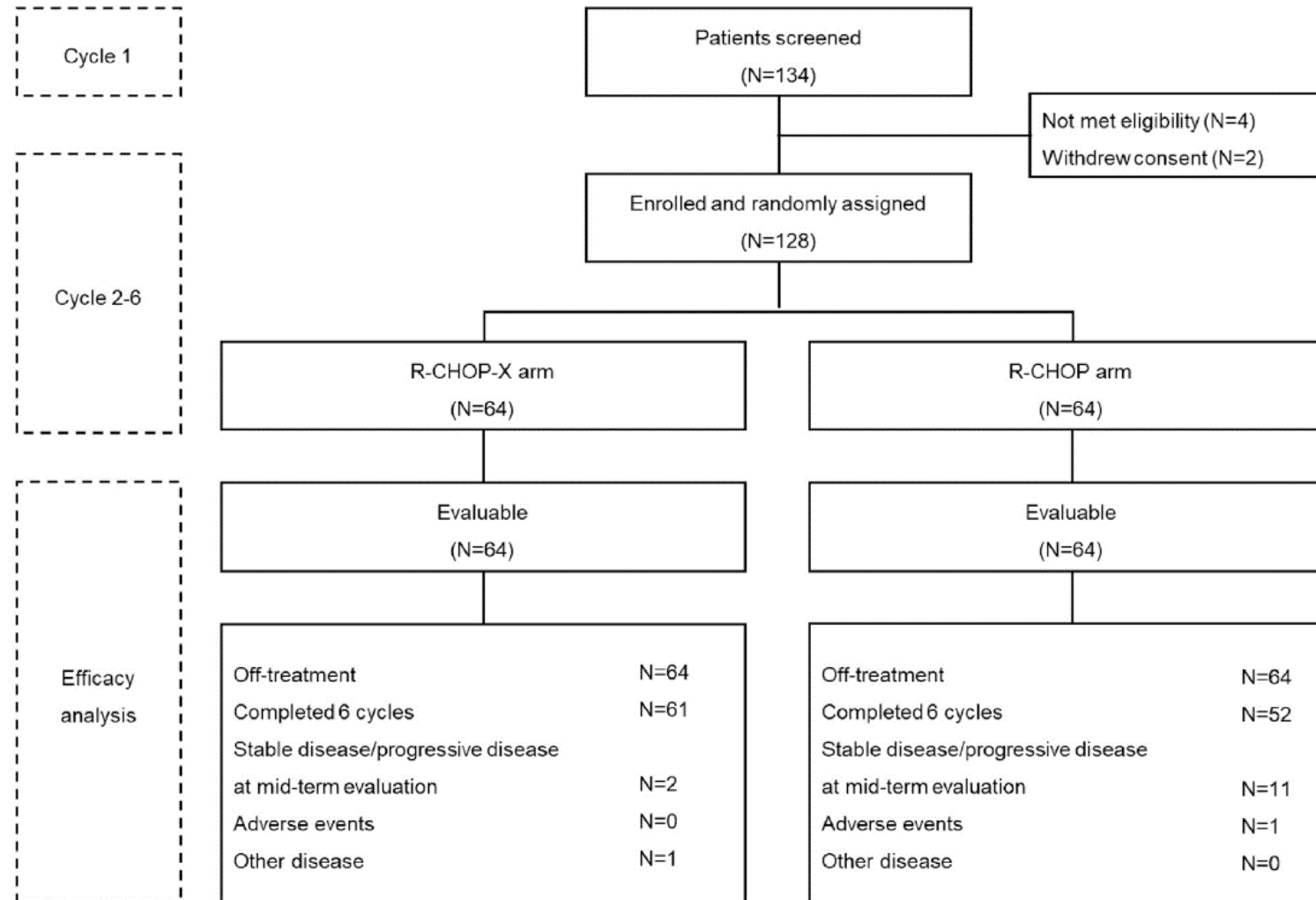
Mit lehet elérni myelomában bispecifikus AT kezeléssel?

- RWE, RR MM, teclistamab (anti-BCMA), n = 223
- USA, Canada, UK, Görögország, Spanyolország
- A betegek $\frac{3}{4}$ -e nem fért volna be a MajesTEC-1 vizsgálatba
- > VGPR 33,5%
- **mFU 14, mPFS 8,8, mDOR 17 hónap**
- 70% *IVI*G pótlás/profilaxis

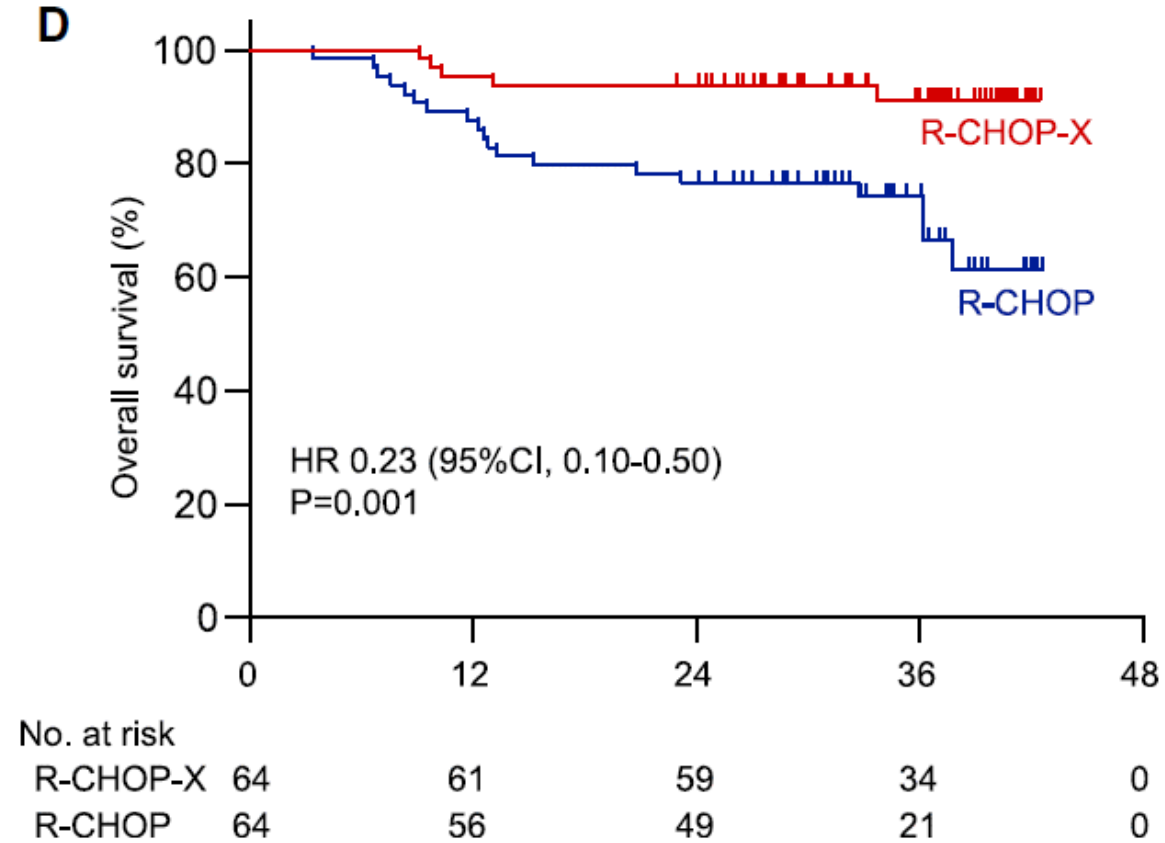
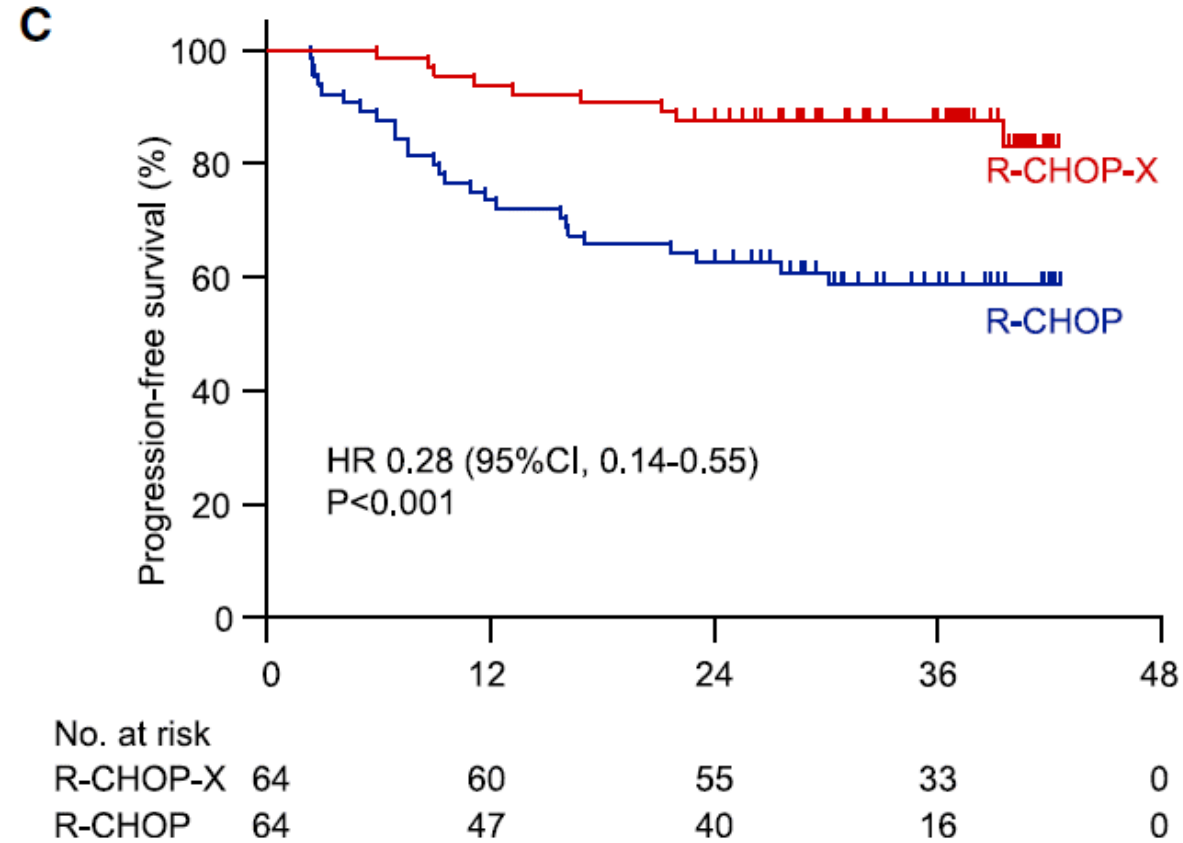
Genetic subgroups of DLBCL and treatment options



Guidance-01 – patients flow chart



GUIDANCE-01 – EFS & OS

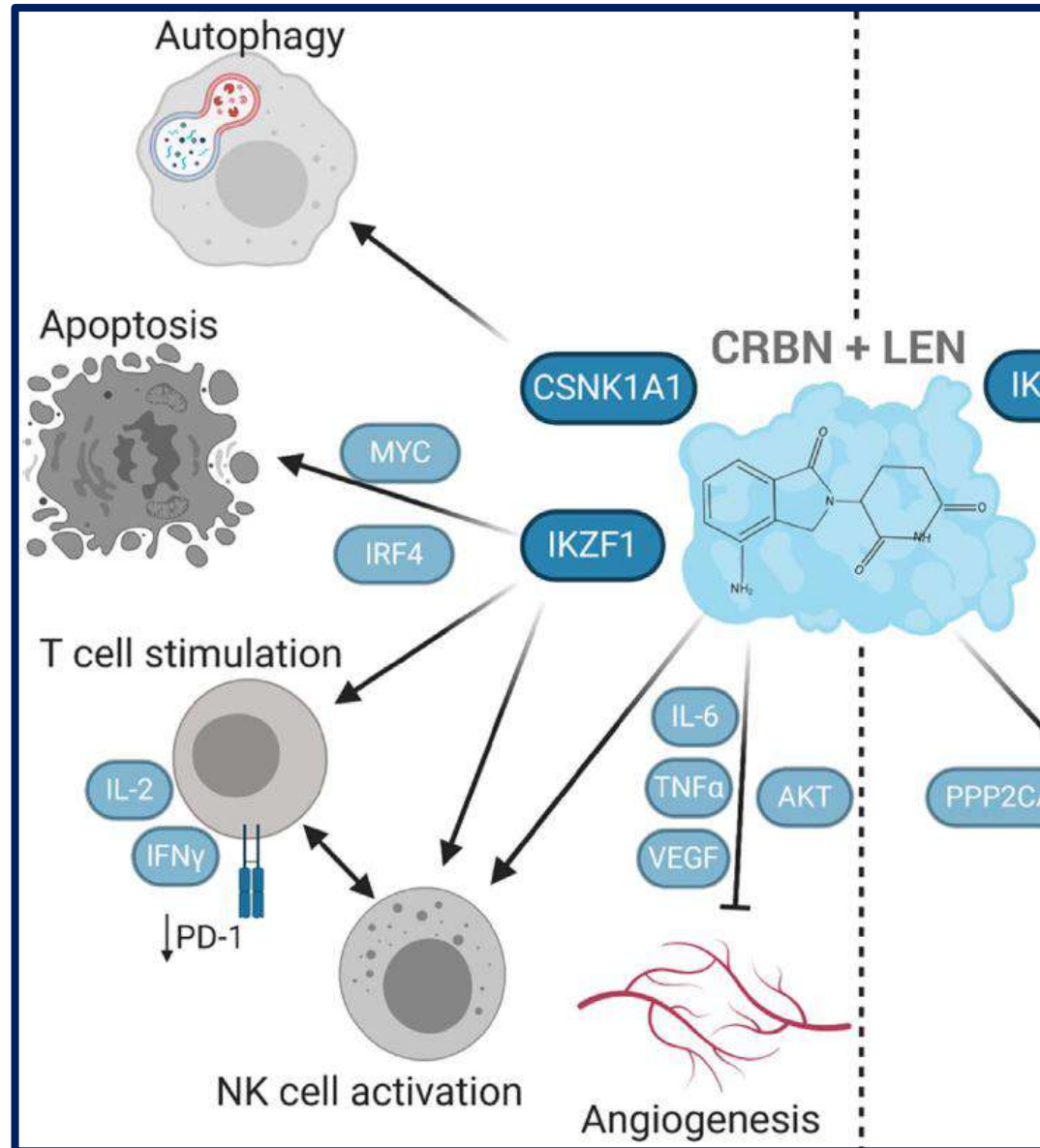


FDA and EMA labels for BTKi + NCCN

	ibrutinib		acalabrutinib		zanubrutinib		pirtobrutinib	
	FDA	EMA	FDA	EMA	FDA	EMA	FDA	EMA
CLL/SLL	+	+	+	+	+	+	3L	-
MCL	-	2L	2L	-	2L	-	3L	3L
MZL	2L -	-	2L -	-	2L	2L	2L -	-
WM	+	+	2L -	-	+	+	-	-
Foll	-	-	-	-	3L	3L	-	-

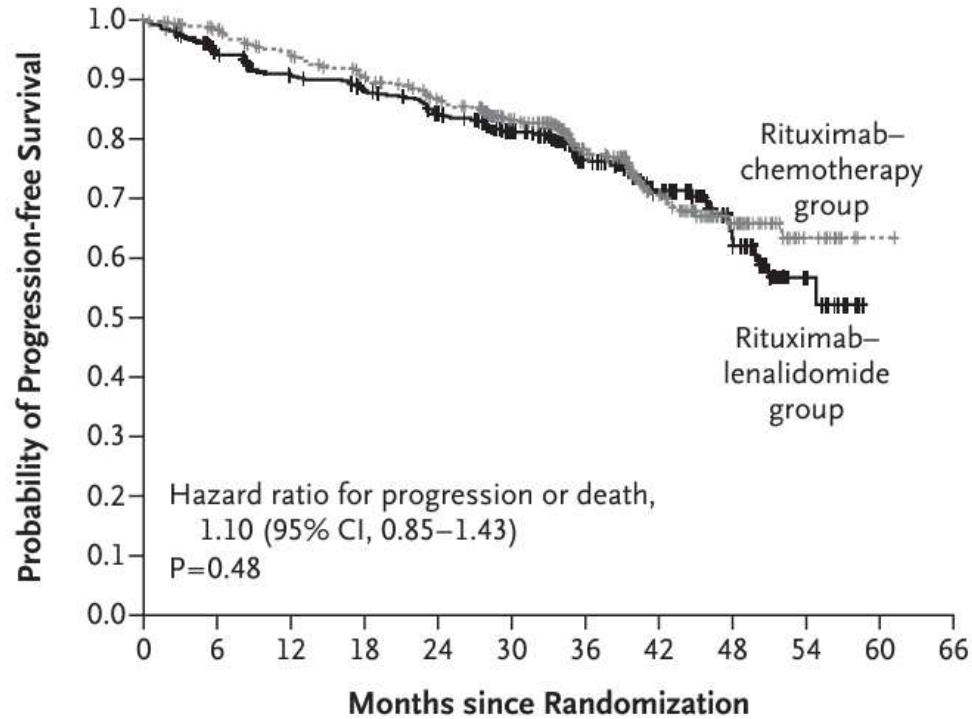
DLBCL 2L

A lenalidomid hatásmechanizmusa



Anti-CD20 monoklonális antitest és lenalidomid

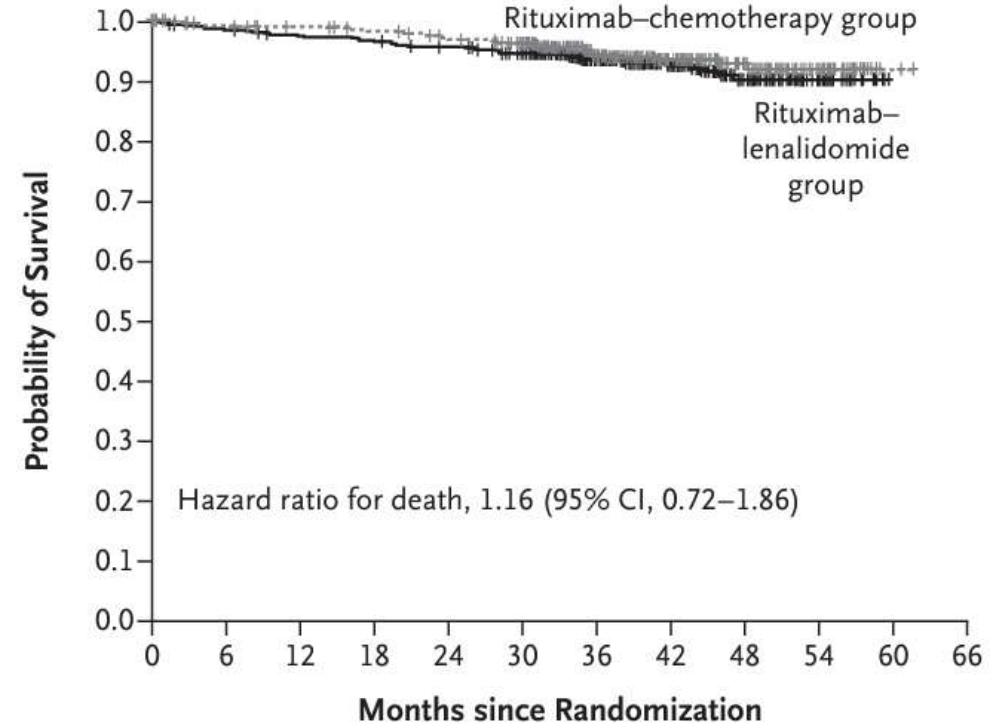
A Progression-free Survival



No. at Risk

Rituximab–lenalidomide group	513	435	409	393	364	282	174	107	49	13	0	
Rituximab–chemotherapy group	517	474	446	417	387	287	175	109	51	14	1	0

B Overall Survival



No. at Risk

Rituximab–lenalidomide group	513	499	491	486	479	459	312	194	105	24	0	
Rituximab–chemotherapy group	517	496	487	481	470	453	298	193	115	32	2	0

Köszönöm a megtisztelő figyelmet!

