

Ahol a haematológia és a reumatológia-
immunológia találkozik

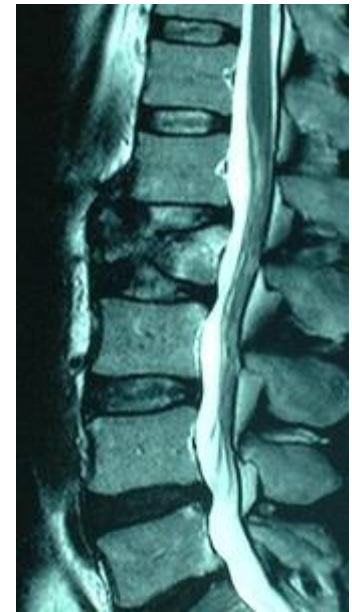
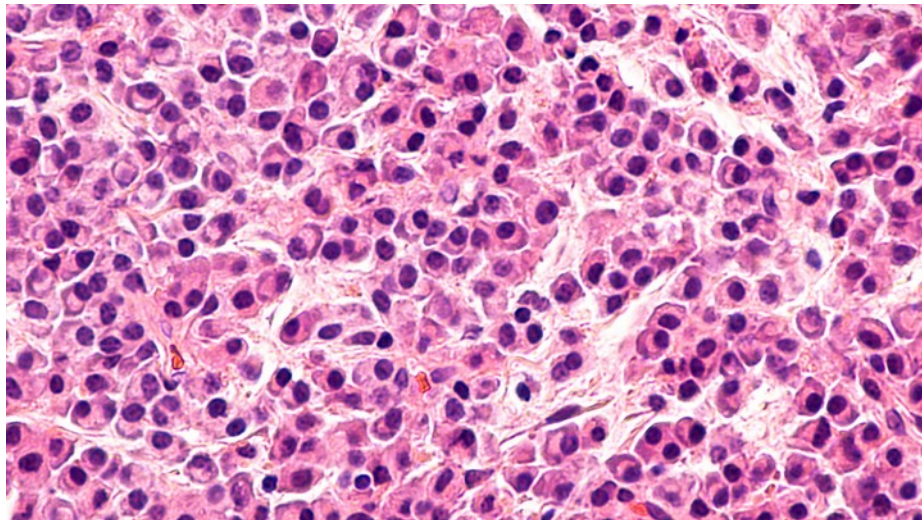
Dr. Mikala Gábor
Dél-pesti Centrumkórház, OHII

Miről szeretnék ma beszélni?

- Myeloma multiplex
- Autoimmun betegségek hematológiai következményei
 - Különös tekintettel a vasforgalom és vérszegénység kapcsolatának új eredményei
- Autoimmun betegségek kezelésének hematológiai szövődményei

Myeloma multiplex: a második leggyakoribb haematológiai malignoma

- Évente 400 új beteg az országban
- Kezelés nélkül várható átlagos túlélés kb 18 hónap
- Hagyományos kezeléssel túlélés 5-8 évre nőhet, jelentősen jobb életminőség mellett
- Óssejt-transzplantáció plusz 2-3 évet adhat, a betegek 4-5%-a meggyógyulhat



A betegség diagnózisa gyakran nehéz

Tünet	Betegek aránya
Gyorsult süllyedés	90%
Anaemia	73%
Csontfájdalom	66%
Csonteltérés rtg-n	79%
M-protein	97%
Fáradtság	32%
Vesefunkciós zavar	19%
Fertőzések, coagulopathiák	15%
Hypercalcaemia	13%
Fogyás	12%

Mikor gondoljunk myelomára?

- Csontfájdalom (hátfájás!), törések
- Szokatlanul súlyos osteoporosis
- Anaemia és következményes tünetek
- Veseelégtelenség (progresszív)
- Ismétlődő fertőzések
- Gyorsult süllyedés
- Kóros vérzékenység
- És számos ritka, speciális tünet

Myeloma multiplex diagnózisának sarokpontjai

- Min 10% (30%) csontvelői plasmasejtszám és/vagy plasmocytoma
- M protein a szérumban és/vagy a vizeletben
- Osteolyticus laesio(k), nem magyarázható osteoporosis
- Anaemia, melynek oka nem világos
- Indokolatlan fehérjevizelet, romló vesefunkció
- Hypercalcaemia (ok nélkül, főleg ha P is magas)

MGUS szervkárosodással?

- Szenilis osteoporosis?
- Veseműködési zavar más okból?
- Hypercalcaemia más okból?
- Anaemia más okból?

– ÉS társuló MGUS

- Autoimmun betegségekhez társuló fakultatív monoklonális gammopathia

Mikor kérjünk haematológiai konzíliumot?

- M-protein kimutatása esetén
- Myelomával magyarázható szervkárosodások esetén
- Szokatlanul súlyos osteoporosis esetén (fiatal, férfi stb.)
- Hypercalcaemia esetén sürgősséggel is!
- Rapidan progresszív veseelégtelenség esetén sürgősséggel is!
- Harántlaesiot okozó vagy ezzel fenyegető gerincelváltozás esetén sürgősséggel is!
- Csak gyorsult süllyedés és anaemia esetén még ne!

AUTOIMMUN MEGBETEGEDÉSEK HEMATOLÓGIAI SZÖVŐDMÉNYEI

Leggyakoribb szövődmények - tünetek

- Anaemia
 - Krónikus betegséghez társuló anaemia
 - Hemolyticus anaemia
 - MAHA (TTP/HUS)
 - Haemophagocytosis
- Leukopenia, neutropenia
 - SLE, Felty szindróma
- Thrombocytopenia
 - Autoimmun
 - Nem autoimmun
- Thrombocytosis
 - RA, gyulladáscélbetegek
- Eosinophilia

Krónikus betegséghez társuló anaemia (KBA)

- Hospitalizált betegek leggyakoribb vérszegénység-formája
- Enyhe-közepes, **normocyter-**/normochrom
- Sejtes immunitás aktiválódása esetén fejlődik ki
- Anaemia mértéke arányos az immunrendszeri aktivációval

KBA kialakulásához vezető betegségek

I. Fertőzések (akut és krónikus)

- A. Vírusfertőzések
- B. Bacteriális fertőzések
- C. Parazitózisok
- D. Gombafertőzések
- E. Helminthiasis

II. Daganatok

- F. Haematológiai
- G. Szolid tumor

III. Autoimmun betegségek

- H. Rheumatoid arthritis
- I. Szisztémás lupus erythematosus és más kötőszöveti betegségek
- J. Vasculitis
- K. Gyulladásos bélbetegségek

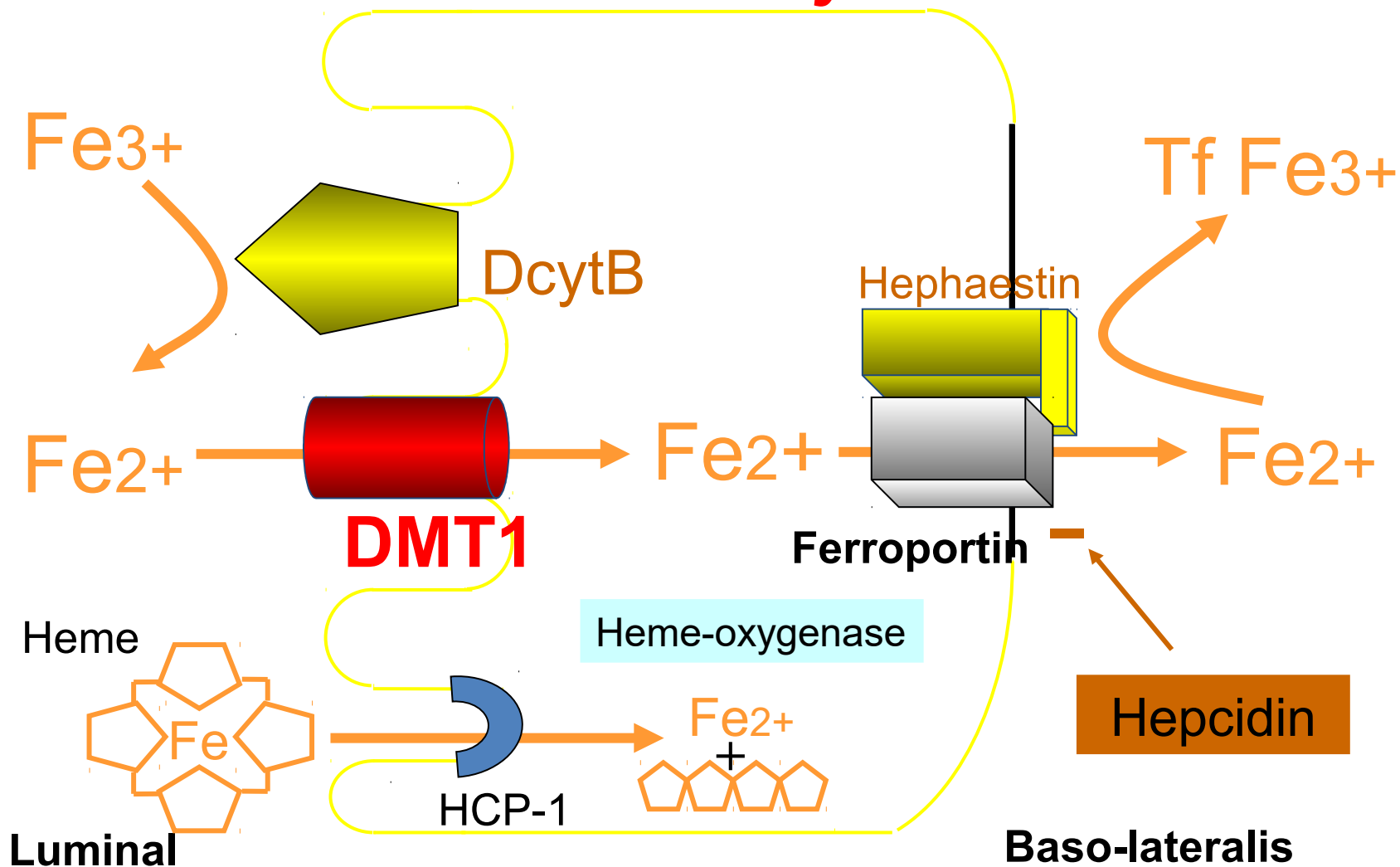
IV. Krónikus vesegyulladások és veseelégtelenség

Kórélettani sarokpontok

- Vas-retenció a retikulo-endotheliális rendszerben
- Erythrocyta progenitorok képződésének gátlása
- Erythropoetin nem megfelelő képződése és aktivitása

Vas abszorpciója a táplálékból

Enterocyta

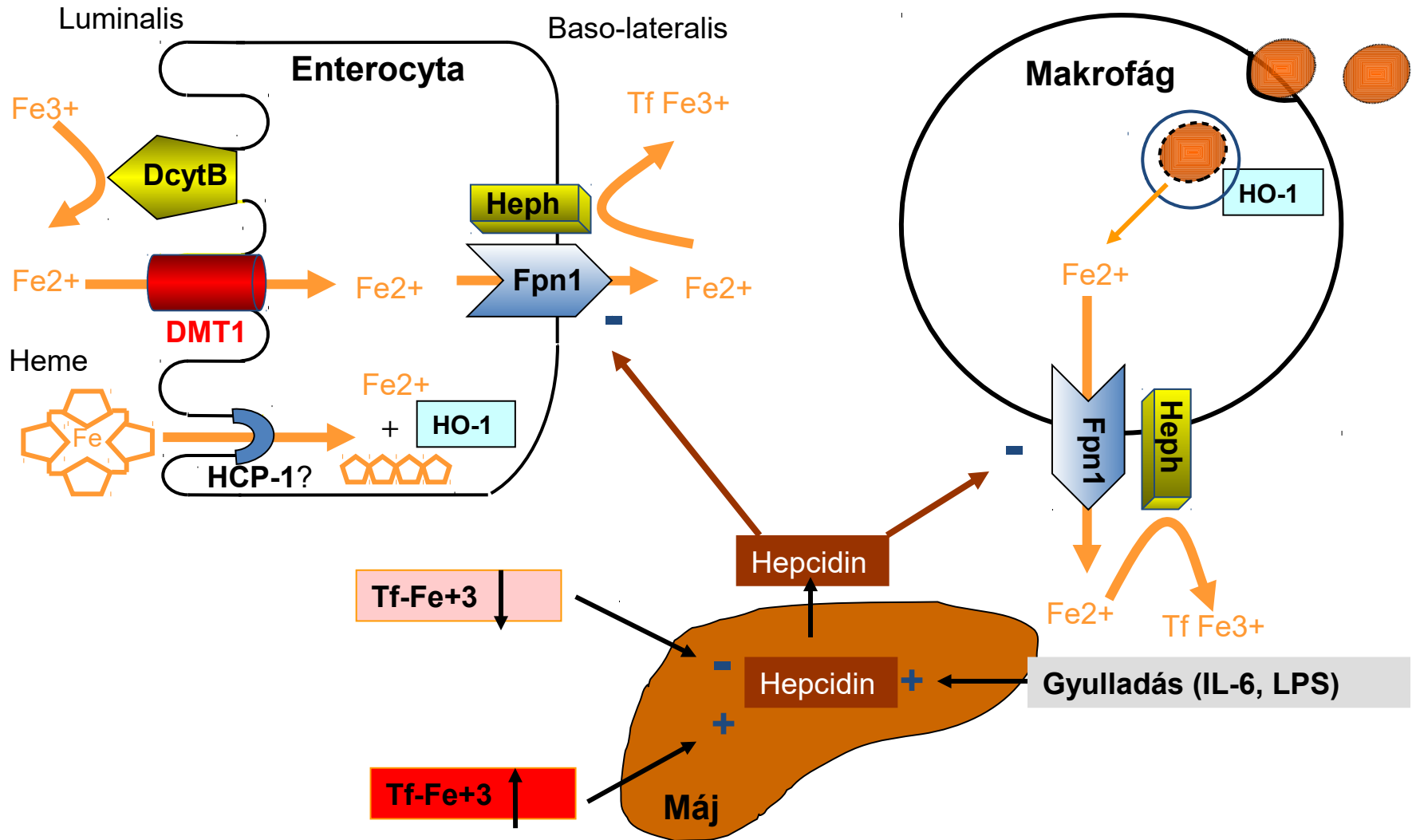


Hepcidin

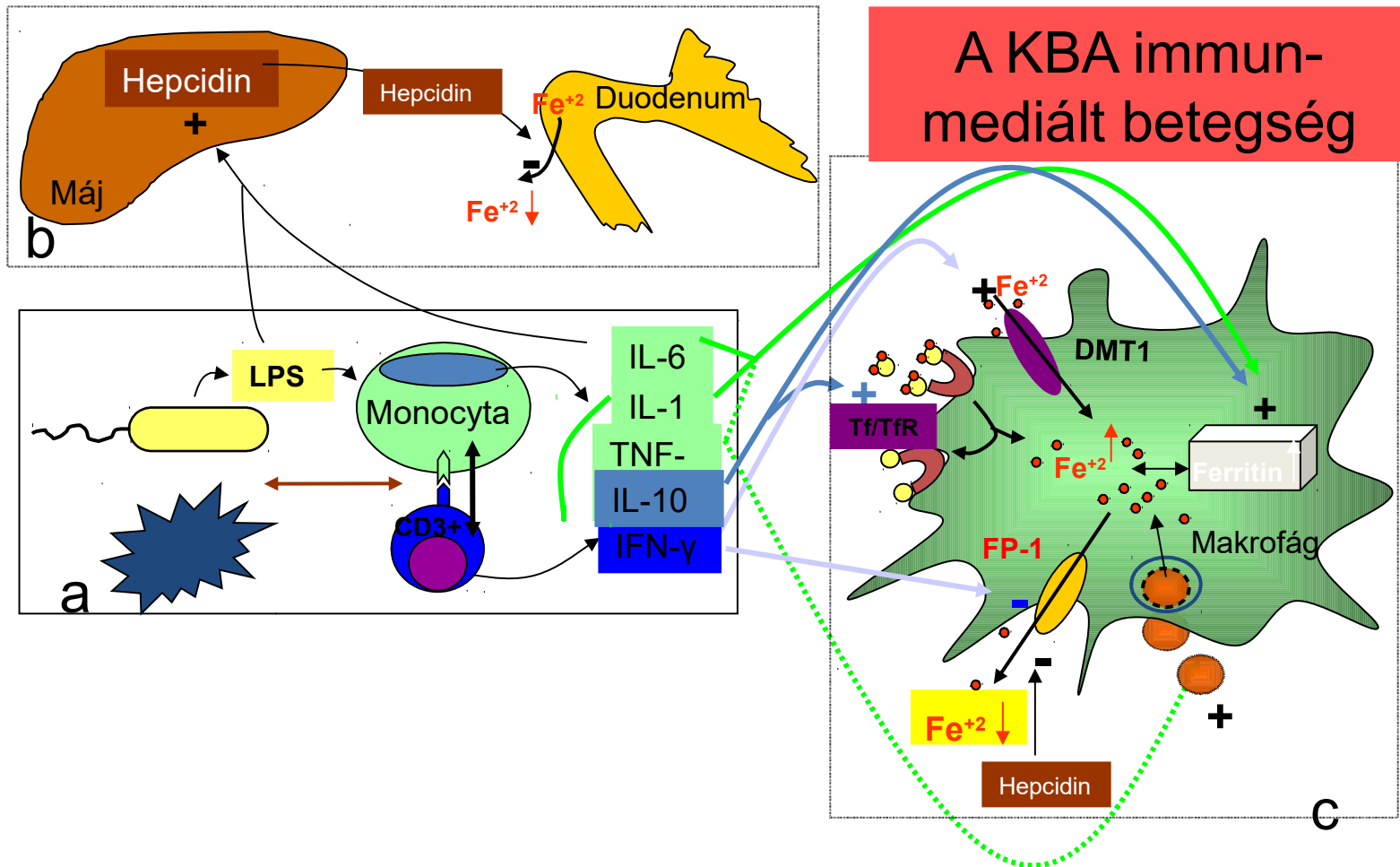
A vasháztartás mester-szabályozója

- 20-,22-,25- AA antimikrobiális hatású peptid
- Vas hatására a májban termelődik
- LPS és IL-6 hatására vasháztartástól függetlenül termelődik
- Hepcidin magas expressziója vashiányos anaemiához, kiütése pedig vastúlterheléshez vezet
- A hepcidin gátolja a duodenumból történő vasfelszívódást és a makrofágokból történő vas-felszabadulást
- **Hatásmechanizmus:** ferroportin működés zavart hoz létre, a ferroportin degradálódásához és a vasexport blokádjához vezet

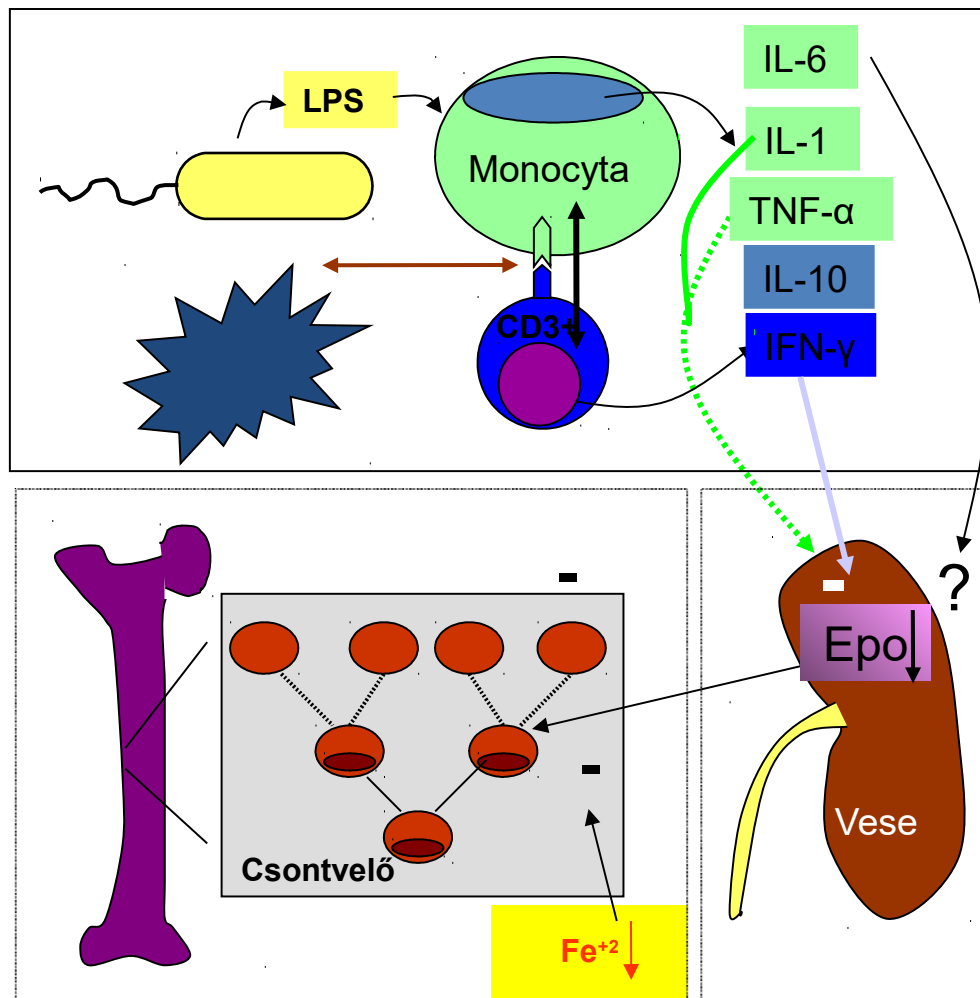
A vas-homeosztázis hepcidin-vezérelt kontrollója



Vasretenció útvonalai KBA-ban *Akut fázis fehérvérhék (Hepcidin) és más cytokinek „kollaborációja”*



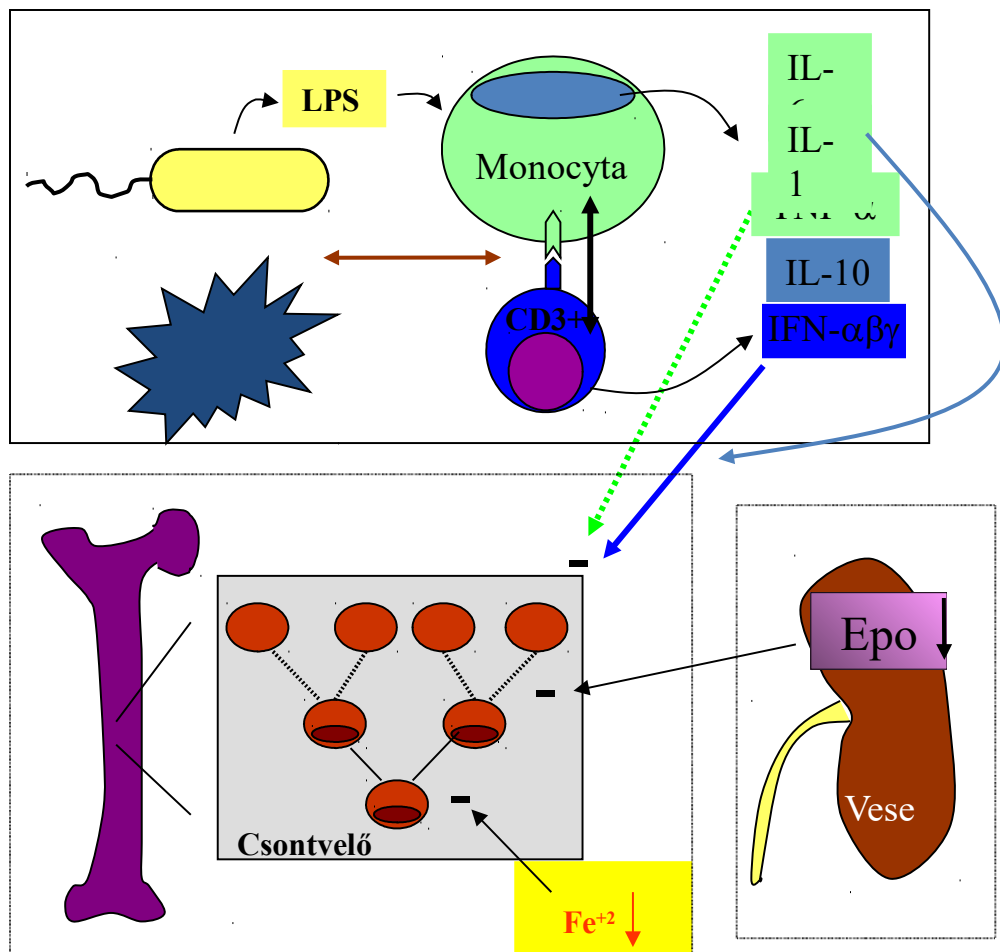
Epo-termelődés cytokin-szabályozása



Molekuláris mechanizmusok:

- TNF- α /IL-1 indukálja a NF- κ B/GATA-2 az Epo-gén promoterének gátlásával
- Cytokin-függő ROS-termelődés károsítja az Epo-termelő vesesejteket
- Az Epo/EpoR jelátvitel (JAK2/STAT5/MAPK/PKC) módosítása
- Az EpoR kifejeződésének csökkenése az CFU-e elemeken
- Csökkent Epo funkció a vas rossz hozzáférhetősége miatt
- Csökkent Epo funkció a csökkent erythroid progenitor oszlás miatt

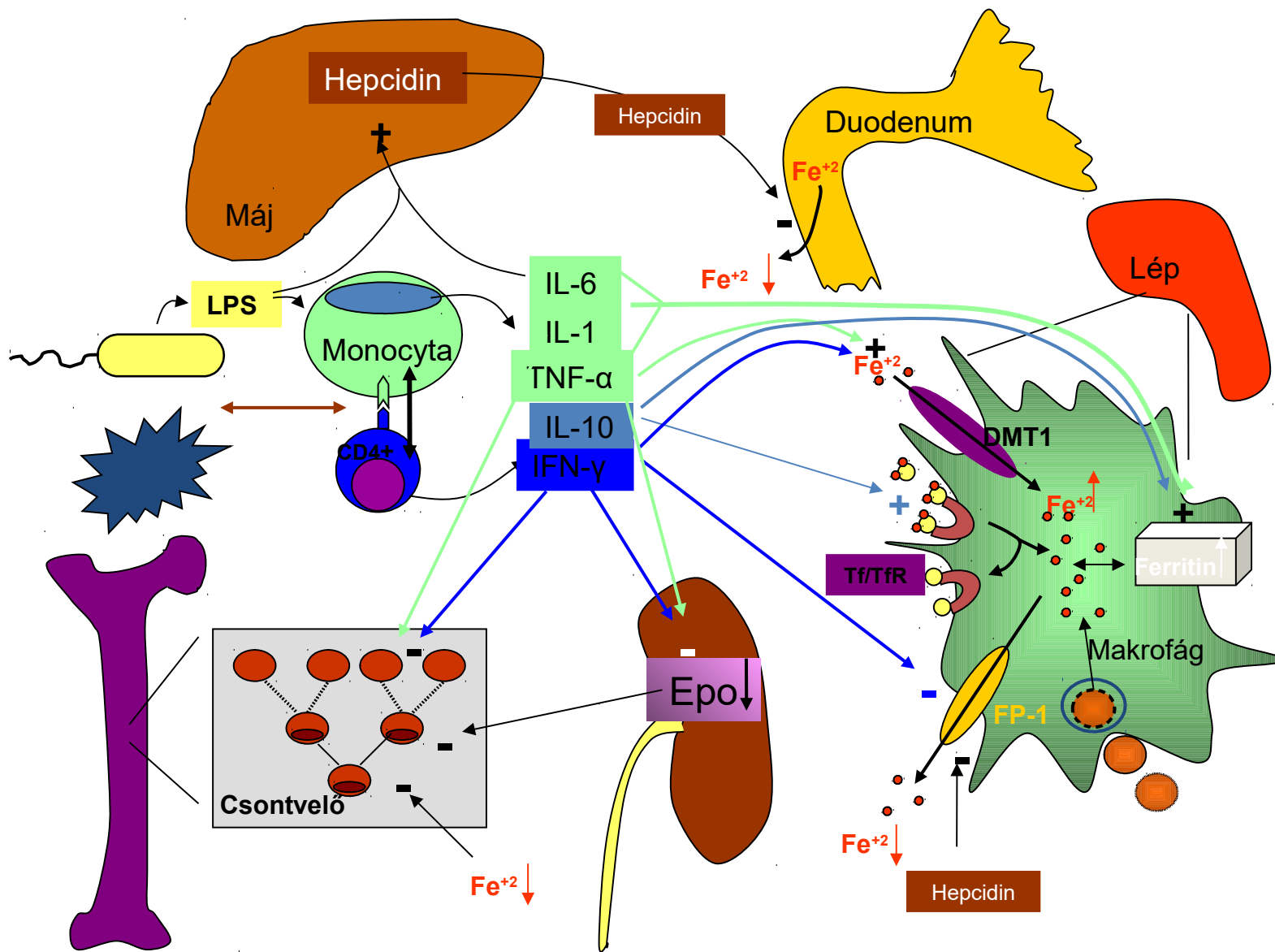
Az erythroid kolóniaképződés csökkenése



Molekuláris mechanizmusok:

- TNF- α –gátlás a strómasejteken keresztül
- IL-1 elsősorban IFN- γ indukción áthat
- IFN- γ a CFU-e elemek apoptózisát okozza
- IFN- γ : ceramid útvonalon apoptózis
- IFN- γ NO képződését váltja ki; hem-szintézis gátlása
- Cytokinek (IFN- γ) gátolják az Epo hatását elődsejt-szinten is
- Vas-restrikció hepcidin jelenlétében

A KBA immunrendszer-eredetű betegség



Vannak a KBA-nak pozitív hatásai?

- **Fertőző organizmusokat elzárja a vastól**
ésígy gátolja szaporodásukat
 - Egyek mikróbák szaporodóképességéhez a vas elengedhetetlen?
- **Csökkenti a gyorsan szaporodó szövetek oxigénellátását**
- **Erősíti az immunválaszt?**

KBA diagnóza

Parameter

KBA

IDA

Szérum vas

Csökkentől normális **Csökkent**

Transzferrin

Csökkentől normális **Növekedett**

Transzferrin szaturáció

Csökkentől normális **Csökkent**

Ferritin

Normálistól emelkedett **Csökkent**

Szérum transferrin receptor

Normális

Magas

sTfR/log ferritin

Alacsony (<1)

Magas (>2)

Zinc protoporphyrin IX

Magas

Alacsony

Hypochrom RBC arány

N/A

Magas

Cytokinek (TNF, IL-1, IL-6)

Magas

Normális

Cytokinszint az anaemia mértékével fordítottan arányos

Szérum vasszint meghatározása klinikai szemmel haszontalan

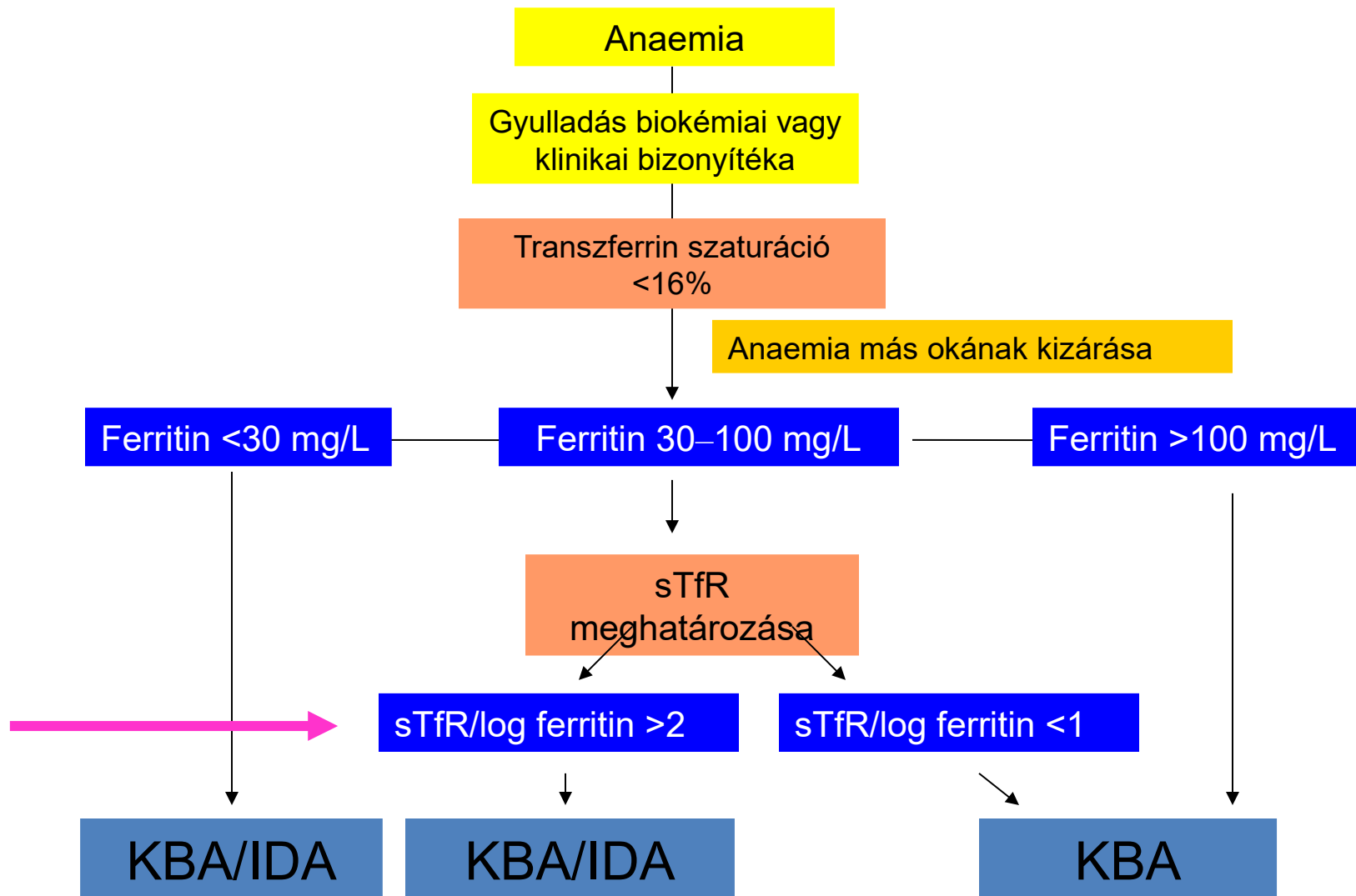
Betegeink egy részénél IDA és KBA egyszerre áll fenn

Paraméter	ACD	Kevert (KBA + IDA)
Szérum vas	Csökkent	Csökkent
Transzferrin	Csökkent vagy normális	Csökkent
Tf szaturáció	Csökkent	Csökkent
Ferritin	Normális vagy emelkedett	Csökkent vagy normális
sTfR	Normális	Normális vagy emelkedett
sTfR/log ferritin	Alacsony (<1)	Magas (>2) ?
Cytokinek szintje	Emelkedett	Emelkedett

Miért lényeges KBA és KBA + IDA
differenciáldiagnózisa?

Mert ezek a betegek eltérő
terápiát igényelnek!

KBA és KBA Plusz IDA Differenciáldiagnózisa



Hogyan kerülhetjük meg a sTfR/log Ferritin arány meghatározását?

Paraméter	KBA sTfR/log Ferritin <1	KBA+IDA sTfR/log Ferritin >2
Haemoglobin	Csökkent	Csökkent
Hepcidin	Emelkedett	Alacsonyabb, mint KBA-ban
Mean cellular haemoglobin (MCH)	Normális	Normális alatt
Reticulocyták alacsony reticulocyta haemoglobin tartalommal (CHr) <29-32pg	?	Emelkedett

Anemia legjobb kezelése

Az alapbetegség hatékony
terápiája!

Miért lényeges KBA és KBA + IDA
differenciáldiagnózisa?

Mert ezek a betegek eltérő terápiát
igényelnek!!!

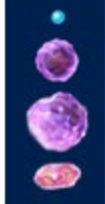
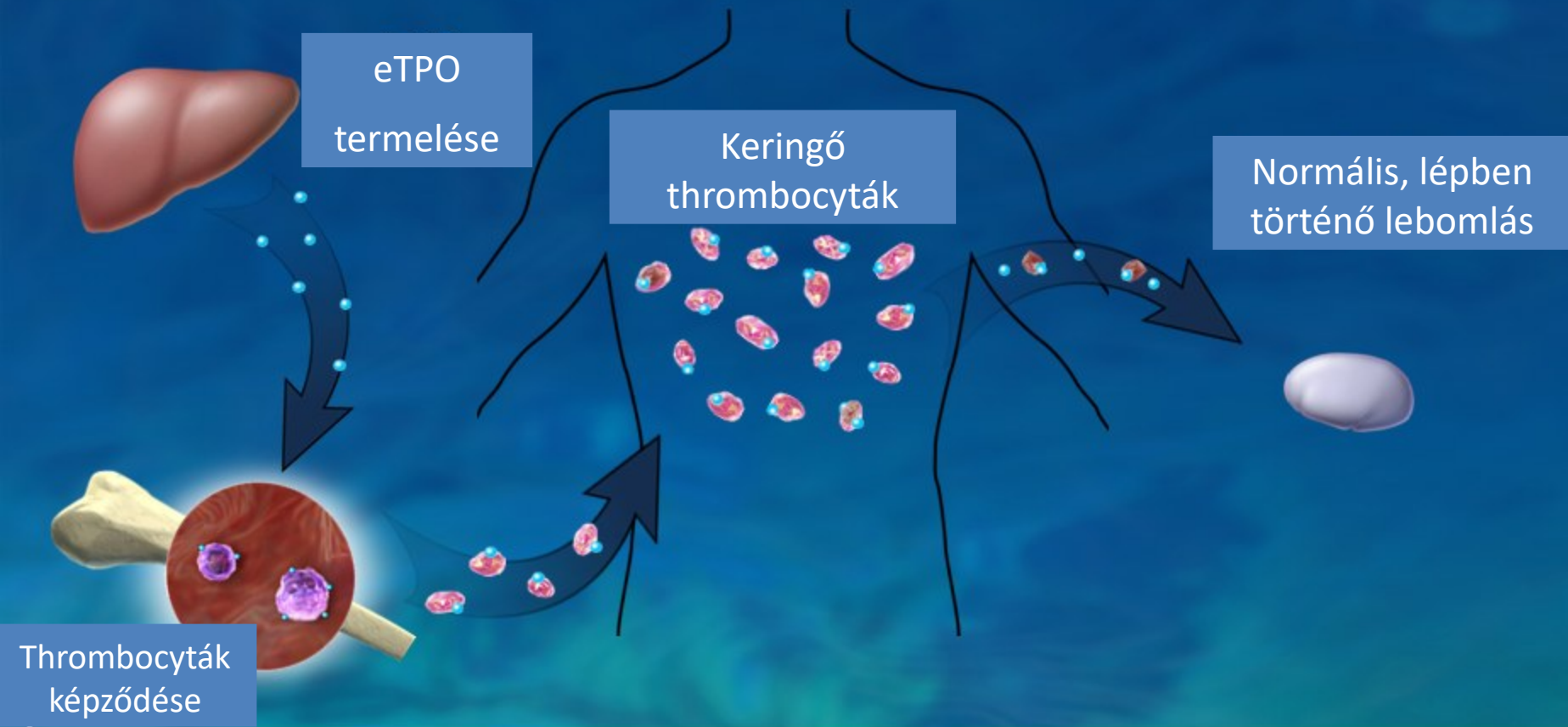
KBA-ban a vaspótlás eredménytelen
KBA/IDA esetén a vénás vaspótlás
eredményes

Terápia—

Erythropoézist Serkentő Anyagok (ESA)

- KBA esetén eredményesen emeli a HGB értékét: tumoros, autoimmun és krónikus infekcióben szenvedő betegeknél
- A válasz mértéke függ az alapbetegségtől, stádiumtól, vasháztartástól
- ESA kezelés kapcsán emelkedő HGB jobb életminőséget eredményez, csökkent a transfúziók száma
- Bizonytalan a mortalitásra gyakorolt hatás, esetleg növekedhet; a tumorsejtek EpoR expressziójának jelentősége felderítés alatt áll

A thrombocyta homeostasis



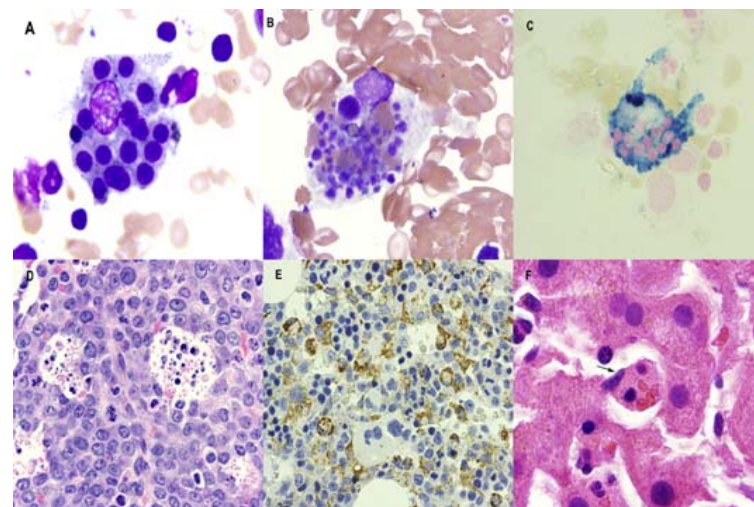
Endogén thrombopoetin (eTPO)
Megakaryocytá prekurzor
Megakaryocytá
Thrombocytá

Thrombocytaszám élettani szabályozásának zavara

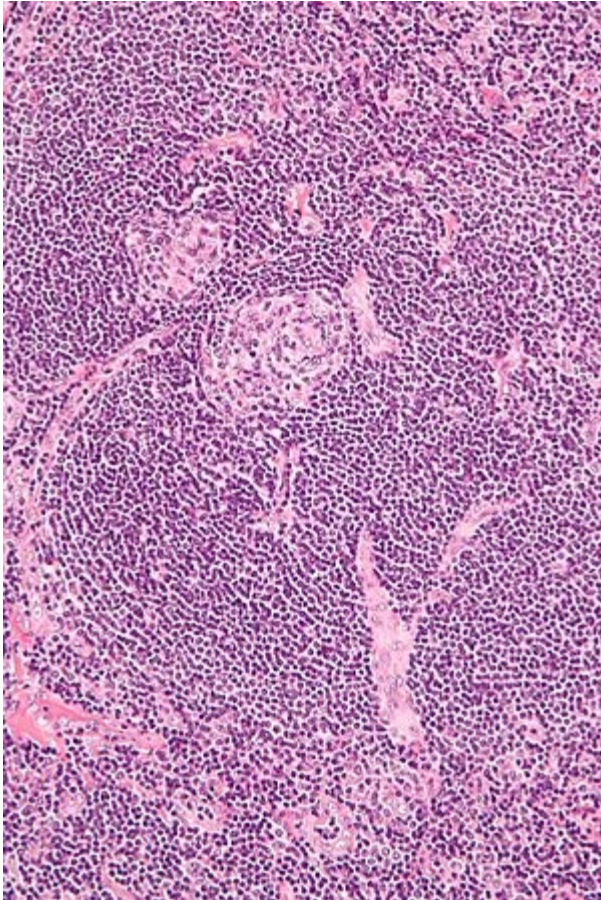
- Máj TPO-termelése viszonylag stabil
- Májbetegség (HCV!) esetén TPO-termelés csökken
- Amegakaryocytás thrombocytopeniát okoz a TPO ellenes antitest (ritka)
- Magas IL-6 szint esetén PLT-termelés mértéke fokozódik
- Nagy PLT-turnover esetén relatív TPO-hiány
- Nagy lép esetén fokozott PLT-metabolizmus (hypersplenia)

Makrofág hyperaktivációs szindróma-hemophagocytosis

- Elhúzódó láz
- Bőrtünetek
- Splenomegalia
- Két vonalat érintő cytopeniák
- Progresszívan romló májfunkciók
- Emelkedett triglicerid és/vagy csökkenő fibrinogén
- Extrém emelkedett ferritin-érték
- Alacsony NK-sejt aktivitás
- Magas szolubilis CD25
- Hemophagocytosis biopsziákon
 - SÜRGŐSSÉGI DIAGNÓZIS: ÉLETMENTŐ!!!



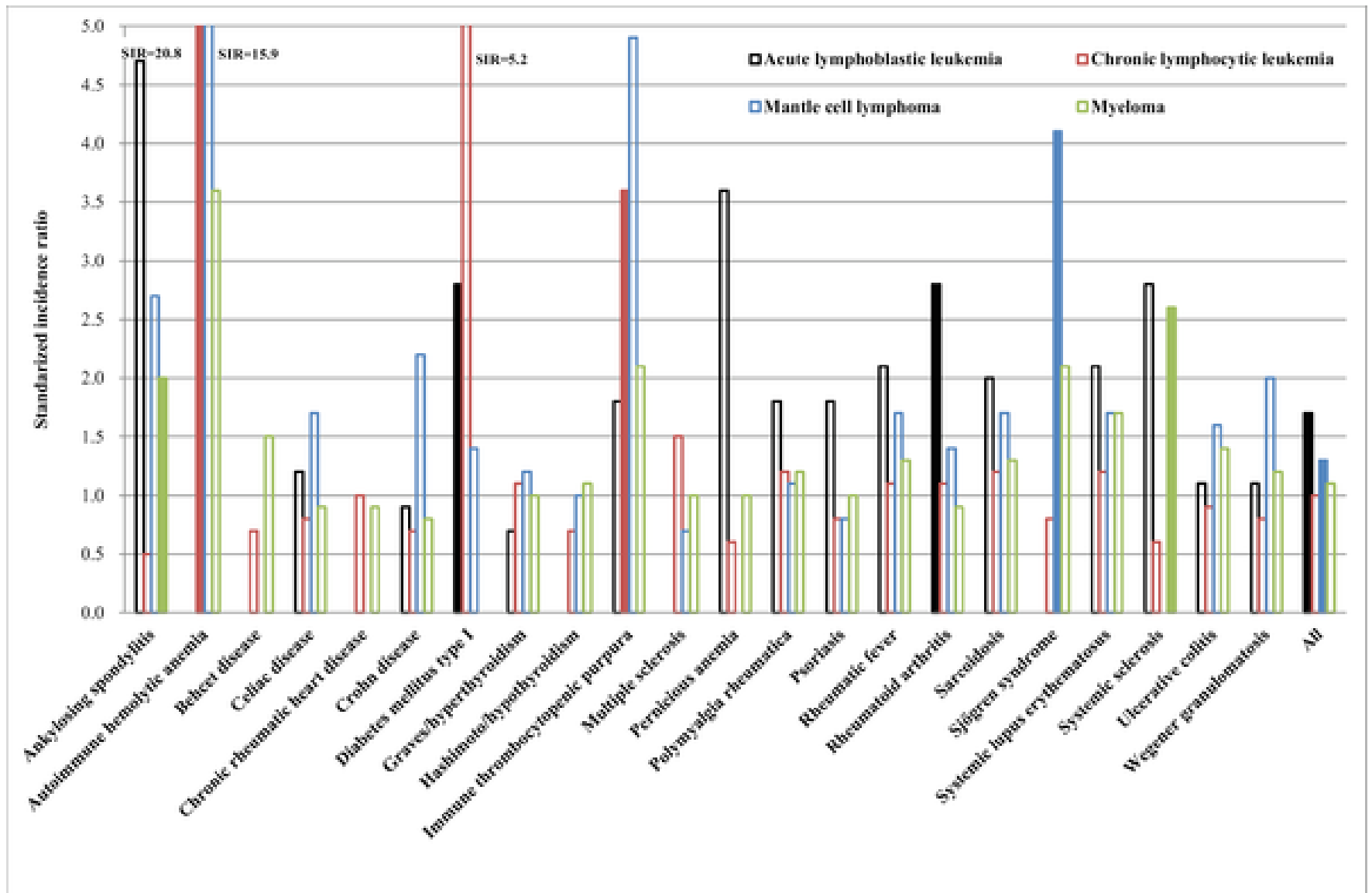
Castleman-betegség



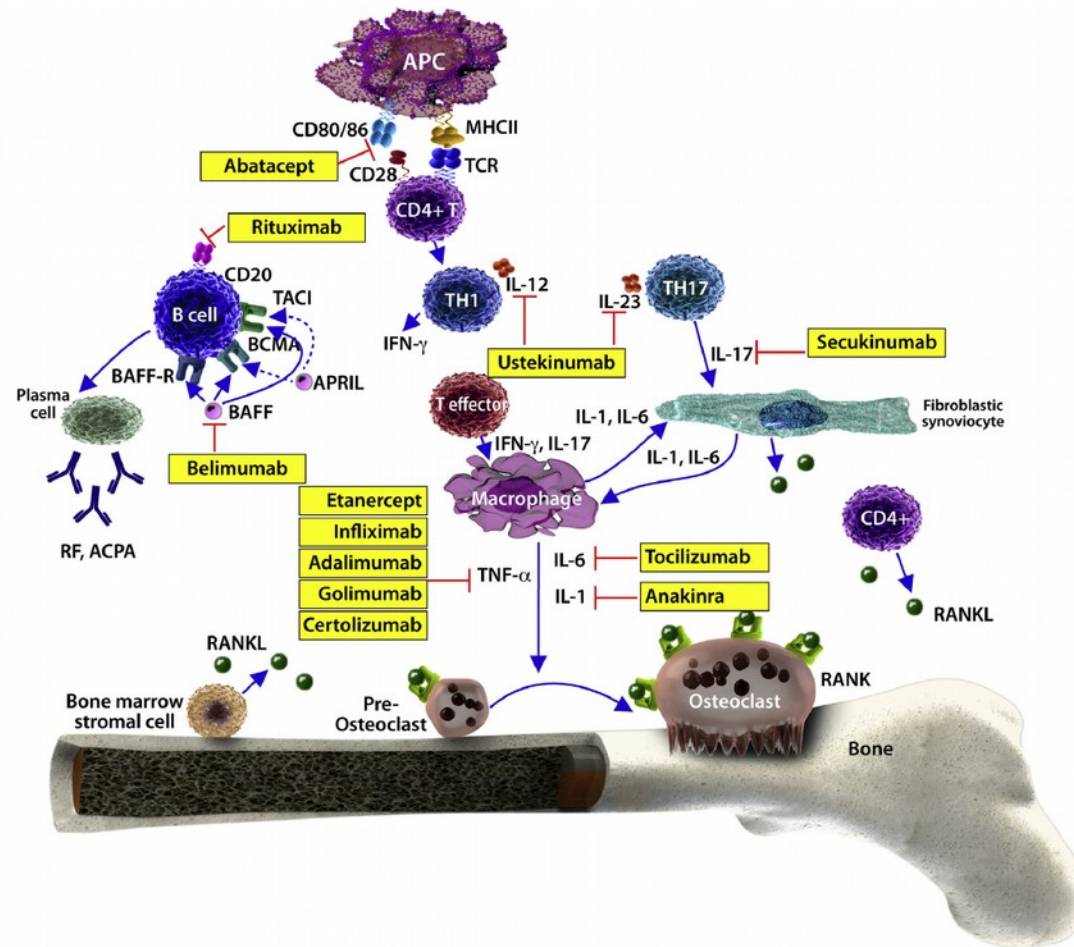
- Unicentrikus vagy multicentrikus
- B-tünetek
- Kiváltó extrém IL-6 szekréció
- Hypergammaglobulinaemia

Malignus lymphomák autoimmun betegségekben

- Diffúz nagy B-sejtes lymphoma (RA, SLE, Sjögren)
- Lymphoplasmocytás lymphoma (RA)
- Marginális zóna lymphoma (Sjögren)
- Follicularis lymphoma (Sjögren, cryoglobulinaemia)
- T-sejtes lymphomák (Crohn-betegség)
- Myeloma multiplex ritkán

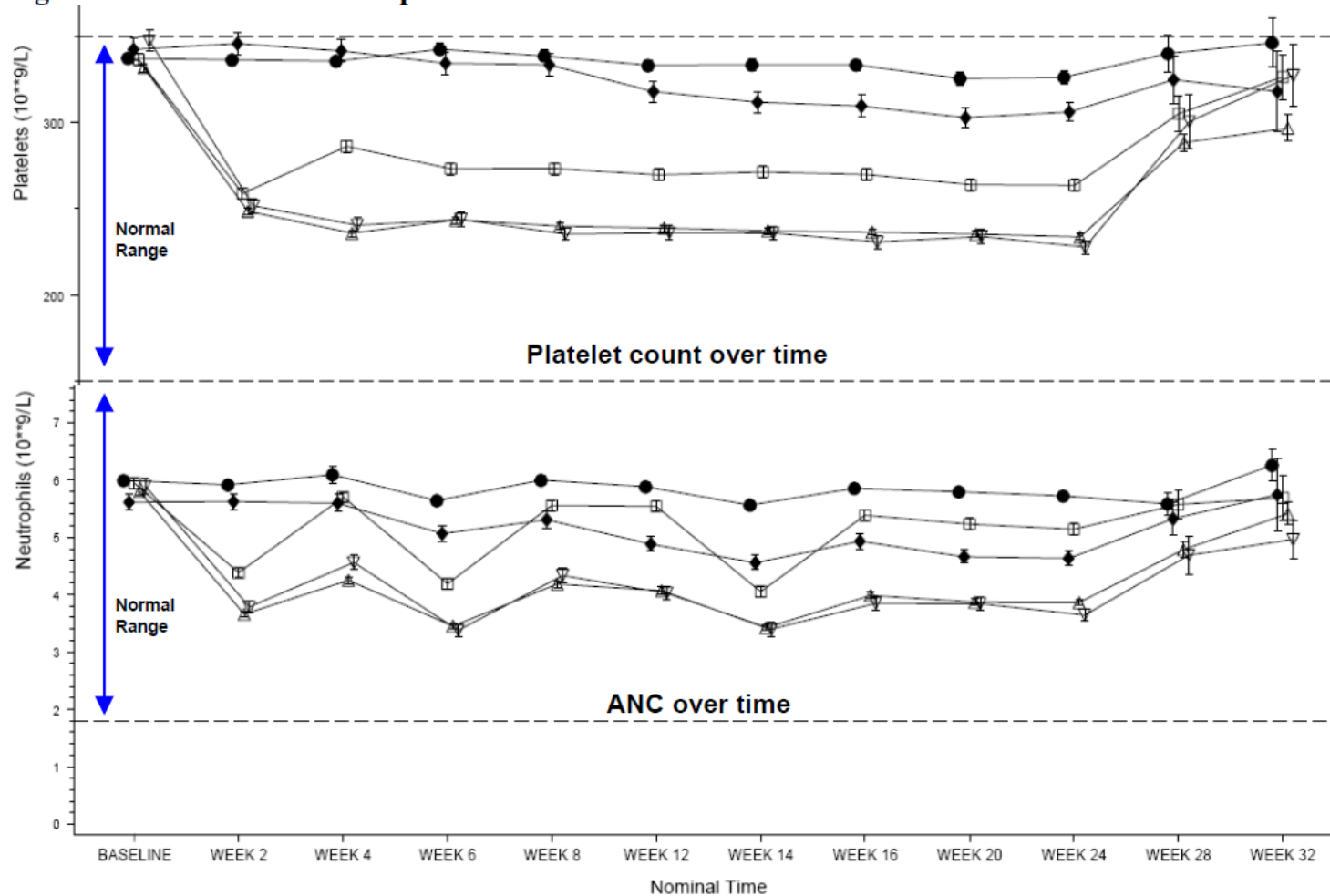


Autoimmun betegségek biológiai terápiája számos ponton beavatkozik a lymphoid sejtek életébe



A tocilizumab jellemzően a normál tartományon belül okoz sejtszám-csökkenést

Figure 1: Platelet and Neutrophil Counts Over Time



Treatment:

● Placebo + DMARD / N=1170

◆ MTX / N=284

□ MRA 4mg/kg + MTX / N=774

△ MRA 8mg/kg + DMARD / N=1582

▽ MRA 8mg/kg / N=288

Rituximab okozta „late onset” neutropenia

- Akár 3-6 hónappal a rituximab-kezelés után jelentkezik
- Befolyásolja az FCGR3 158 V/F polimorfizmus
- Lehetnek anti-neutrofil antitestek
- T-LGL csontvelői infiltráció
- Ismételt kezeléskor valószínűleg újból jelentkezik
- G-CSF-re reagál

Záró gondolatok

- A reumatológiai és immunológiai betegellátás számos ponton érinti a hematológiát
- Hematológussal jó együttműködés hasznos lehet
- Cytopeniák általában jól menedzselhetőek
- Lymphopenia és lymphocyta diszfunkció malignitásokra hajlamosít

