

Dr. Nagy György orvos alezredes, az orvostudományok doktora, dr. Lelkes György, dr. Lelkes Gábor, dr. Vér Piroska

Elektronmikroszkópos vizsgálatok polycythaemia rubra verában

PRV-s betegek csontveléjében talált ultrastrukturális elváltozások: élénk mikropinocytosis a vvs praecursorokban, néhány esetben ferritin tartalommal, a vvs praecursorok cytoplasmájának karéjózottá válása, esetenként cytoplasmarészleteknek az erythroblastokról való lefűződése; a fehérvérsejtek érésénél több esetben mag-plasma asynchronia, a neutrophil granulocytákban a glikogen felszaporodása; a reticulumsejtekben finoman diszpergált ferritin.

A polycythemia rubra vera (PRV) a myeloproliferatív betegségcsoport tagja (1, 2, 3, 4). Jellemzi a vérképzés minden elemének a burjánzása. A kórkép klinikuma és lefolyása jól ismert. 16 éve foglalkozunk rendszeresen a PRV klinikumával, pathológiájával és terapiájával (4, 5). A betegségre jellemző csontvelőképet, ill. a betegség lefolyása, valamint az eredményes therápia alkalmazása kapcsán a csontvelőkép változását rendszeres cytologiai és histologiai vizsgálatokkal követtük nyomon (6, 7). Érdemesnek látszott a jellemzőnek tartható csontvelő változásokat ultrastrukturális szinten is megvizsgálni, hogy megállapíthassuk, mennyire lehet a laboratóriumi és fénymikroszkópos vizsgálatokkal nyert adatokat a polycythemias betegek csontvelőjének ultrastrukturájával összhangba hozni, ill., hogy található-e olyan szubmikroszkópos cytologiai elváltozás, amely polycythemára jellemző és esetleg a differenciáldiagnózisban felhasználható.

Anyag és módszer

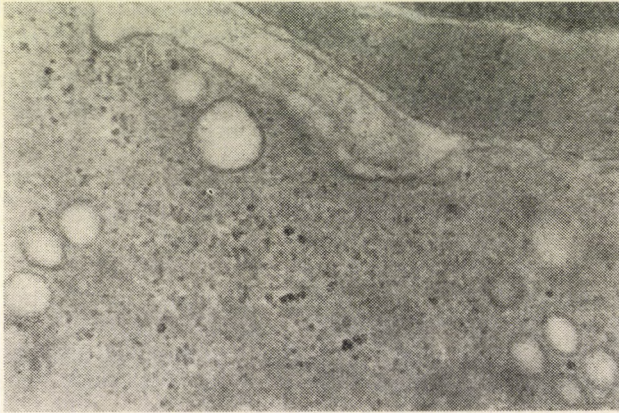
Vizsgálatainkat 19 PRV-s betegen végeztük. A betegek megoszlása a következő volt: férfi 14, nő 5, az életkor átlaga 54,4 év (a legfiatalabb 34, a legidősebb 76 éves volt). 5 évnél régebben beteg 10, 3—5 éve 4, 1—3 éve 5. 1 friss eset kivételével valamennyi beteg megelőzően kezelésben részesült, éspedig P32 kezelésben 5, cytotatikus kezelésben 6, kombinált kezelésben 7 beteg. A vizsgálat időpontjában valamennyien exacerbatiós stádiumban voltak. A betegek legfontosabb hematologiai adatait táblázatban közöljük (1. táblázat). Elektronmikroszkópos vizsgálat céljára a sternumpunctioval nyert csontvelőt 6,5%-os glutaraldehydben fixáltuk (pH 7,2-es Millonig pufferben) szobahőn 4 óráig. 12 órás kimosás után utánfixálás 1%-os osmiumtetroxydiban (pH 7,2-es s-collidin pufferben) szobahőn 3 óra. Rövid

pufferes kimosás után az anyagot alkoholsorozatban víztelenítettük és propylenoxydon keresztül Durcupan ACM-be ágyasztuk. A metszeteket üvegkéssel Porter-Blum MT—1 ultramikrotommal készítettük, uranylacetáttal és Reynolds-féle ólomcitráttal festettük. A vizsgálatokat Philips EM 300 elektronmikroszkóppal végeztük, 80 kV gyorsítófeszültséggel. A felvételek Agfa-Gevaert Scientia 23 D 50 lemezekre készültek.

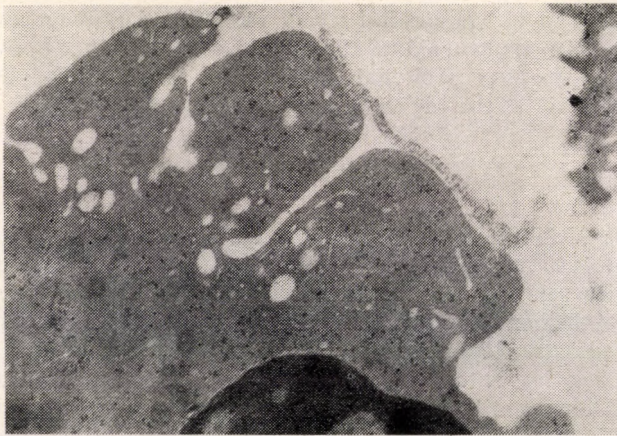
Megfigyelések

A Prv-s csontvelőkben elektronmikroszkóppal is megállapítható volt a vérképzés mindhárom elemének hyperplasiája.

Az erythroblastokban élénk mikropinocytosis észlelhető (1. ábra). A vacuolákban, valamint az erythroblastok membránjára tapadva gyakran lát-



1. ábra. Igen élénk mikropinocytosis polychromatophil erythroblastban. Sem a sejtfelületre tapadva, sem a vacuolumokban nem található ferritin. Nagyítás 44 000 \times

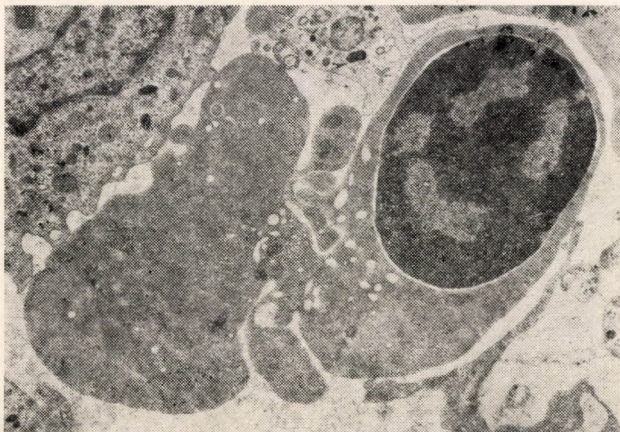


2. ábra. Polychromatophil erythroblast, a felszínén mély invaginációkkal. A cytoplasmában élénk mikropinocytosis látható ferritin nélkül. Nagyítás 24 000 \times

hatók ferritin szemcsék. Az erythroblastok cytoplasmájában aránylag gyakran található dispergált ferritin, néha siderosomák láthatók.

Az erythroblastok felszínén igen sokszor mély invaginatumok vannak, melyek a cytoplasmát karéjzottá teszik (2. ábra). Az invaginatiookban néha reticularis rostok helyezkednek el. Máskor az erythroblastok felszíne a különböző számú és mértékű invaginatio következtében teljesen szabálytalan.

Az oszló erythroblastok száma nem látszik többnek, mint egészséges csontvelőben. A szabályos mitotikus oszlások mellett azonban található



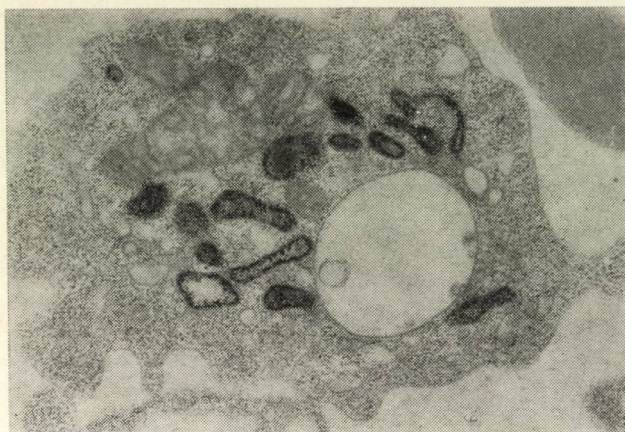
3. ábra. Erythroblast magtartalmú részéből kb. azonos nagyságú cytoplasmareszlet válik le. Nagyítás 14 200 \times



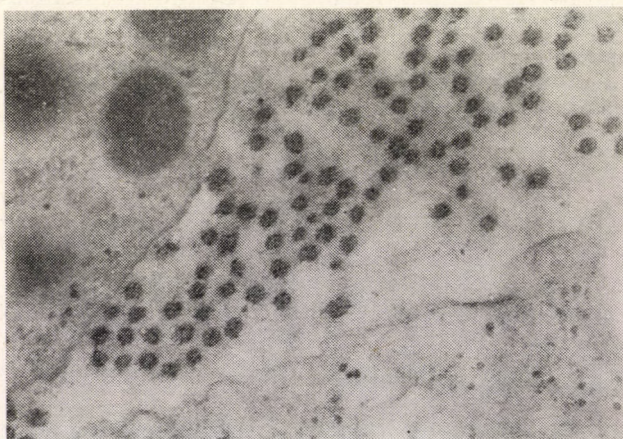
4. ábra. A cytoplasmareész lefűződése után visszamaradó erythroblast. Nagyítás 16 200 \times

erythroblastok, melyeknél a magtartalmú részről azzal kb. egyenlő nagyságú, vagy kisebb magnélküli cytoplasma-rész fűződik le (3. ábra). A lefűződés invaginációk képződése, ill. pinocytotikus vesiculák összeolvadása által következik be. A lefűződés után visszamaradó erythroblast látható a 4. ábrán. Észlelhetők szabályosan denucleálódo erythroblastok is.

A reticulumsejtekben, bár észlelhető erythrophagocytosis, ritkán láthatók nagyobb haemosiderin rögök. Ezzel szemben a reticulumsejtek cyto-



5. ábra. Reticulumsejt egyenletesen dispergált ferritinnel. Nagyítás 29 000X



6. ábra. Kezdődő myelofibrosis. Az intercelluláris térben a reticularis rostok felszaporodása. Nagyítás 57 000X

plasmája főleg egyenletesen dispergált ferritin molekulákkal volt kitöltve (5. ábra).

A neutrophil granulocytákban megfigyelhető volt a specifikus szemcsék számának csökkenése mellett a glykogen felszaporodása. A glykogentartalom azonban ugyanazon beteg neutrophil granulocytái között is nagyfokú

mennyiségi ingadozást mutat. A neutrophil precursorokban néha észleltük a mag és cytoplasma aszinkron fejlődését. A basophil és eosinophil granulocytáknál morfológiai eltéréseket nem találtunk.

A megakaryocytákra vonatkozóan megemlítjük, hogy normális szerkezetű sejtek mellett észleltük néha a cytoplasma vacuolás átalakulását a granuláció egyidejű csökkenése mellett. A megakaryocyták gyakran csoportokban voltak találhatóak.

A csontvelőben a reticuláris rostok felszaporodása korán megkezdődik. A betegség 8—10 éves fennállása után myelofibrosis kezdetére utaló jelek láthatók (6. ábra).

Megbeszélés

A PRV panmyelopathia. Ezt igazolják az ultrastrukturális elváltozások is.

Egyes PRV esetekben igen kifejezett ferritin-mikropinocytosis észlelhető, az erythroblastok plazmájában pedig nagyszámú diszpergált ferritin szemcse látható. Vita tárgya, hogy a ferritinnek van-e szerepe a Hb szintézisben. Bessis és Breton — Gorius (8) úgy vélik, hogy a reticulumsejtekből kerül ferritin az erythroblastok felszínére, s onnan az általuk rhopheocytosisnak nevezett folyamat kapcsán az erythroblastok cytoplazmájába, ahol a Hb szintézishez felhasználódik. Ellene szól e feltevésnek, hogy sejtfelszínre tapadt, ill. mikropinocytotikus vacuolumokban levő ferritint eddig csak embernél és tengerimalacnál írtak le (9). Tanaka és Brecher (9) szerint a sejtfelszínen és a mikropinocytotikus vacuolumokban található ferritint az erythroblastok szintetizálják, és úgy vélik, hogy a stromában diszpergált ferritin eredetében különbözik a mikropinocytotikus ferritintől. Míg fenti szerzők véleménye szerint a diszpergált ferritin direkte vagy indirekte részt vehet a Hb szintézisben, addig a mikropinocytotikus ferritin gyorsan eliminálódhat az erythroid sejtekből, így a mikropinocytotikus ferritin-transzport kétirányú. Matioli és Eylar (10) szerint a Hb szintézis mesterséges visszacsorítása a ferritin szintézis fokozódására vezet. Lelkes és munkatársai (11) szerint az erythroid sejtekben a Hb szintézishez fel nem használt vas apoferritin képződést indukál, ami a feleslegben jelenlevő vassal kapcsolódva ferritiné alakul, s mint ilyen inert raktárvas formájában van jelen a vvs praecursorokban. A ferritinnek a vvs praecursorokban való jelenléte PRV egyes eseteiben úgy magyarázható, hogy a Hb képzéshez szükséges vasnál több vas kerül a sejtekbe, és ott apoferritinnel kapcsolódva ferritin formájában tárolódik, esetleg exocytosis kapcsán a sejtekből eliminálódik.

A ferritin nélküli mikropinocytotikus vacuolumok transferrin, ill. egyéb, a Hb szintézishez és a vörösvérsejt éréshez szükséges anyagok felvételét jelenthetik (12). Ugyanakkor bevezető fázisát képezhetik a vvs praecursorok lebonyozottá válásának, s annak a sajátos jelenségnek, hogy denucleálódás helyett néha cytoplasma részletek leválásával képződnek reticulocyták. Feltételezhető, hogy ez a folyamat ugyanannál a sejtnél ismétlődik. A jelenség okát nem tudjuk. Minthogy csak néhány betegnél észleltük, nem tarthatjuk általában jellemzőnek a PRV-ra, bár megmagyarázhatná a PRV-ás betegek nagyfokú aniso-poikilocytosisát. Meg kell említenünk, hogy Böstrom (13), ill. Plum (14) már 1947-ben fénymikroszkópos vizsgálatok alapján arra a következtetésre jutottak, hogy az erythroblastok

I. TÁBLÁZAT

Sor- szám	Név	Kor év	Nem	Vvt szám millió	Hb g ⁰ / ₀	Htkrit ⁰ / ₀	Se vas ⁰ / ₀	TVK ⁰ / ₀	Fv 1 000	Thr. cyta 1 000
1.	G. F.	76	ffi	6,2	18	65	52	268	18,6	420
2.	K. J.	67	ffi	6,8	17,8	63	51,2	210	9,6	450
3.	E. Gy.	52	ffi	7,5	18,1	72	39	242,5	10,2	570
4.	B. B.	35	ffi	5,7	18	54	37,5	182,5	14	480
5.	K. J.	57	nő	6,8	19,5	71	53,5	213,5	8,8	350
6.	D. J.	63	nő	5,3	17,6	50	62,7	220	14,8	600
7.	S. B.	47	nő	6,8	18	58	51	307	11,2	390
8.	M. G.	62	ffi	5,6	16,8	52	—	—	12	520
9.	K. P.	62	nő	6	18,3	57	52	268	17	450
10.	K. S.	45	ffi	6,1	17,6	60	—	—	16,8	560
11.	V. D.	74	ffi	5,6	17,9	54	38	243	14,8	455
12.	G. Gy.	41	ffi	6,3	18,6	58	45	270	10	430
13.	Sz. J.	34	ffi	5,2	16,5	53	70	280	9,8	330
14.	Sz. G.	34	ffi	5,4	16,5	52	52	250	12,2	570
15.	G. S.	60	nő	6	18,5	54	57	280	16	500
16.	Sz. K.	64	ffi	6,2	17,8	65	20	265	11	380
17.	J. S.	64	ffi	5,6	18,5	66	35	230	13	370
18.	N. B.	51	ffi	5,5	17,6	65	55	290	16,8	400
19.	K. Gy.	47	ffi	5,7	18	60	46	300	10	500

cytoplasmája pseudopodiumokat bocsát ki, melyek a sejtekről leválva reticulocytákká lesznek. Elektronmikroszkópos vizsgálataink ezt a feltételezést egyes esetekre vonatkozóan igazolni látszanak.

Vizsgálataink megerősítik Pexa (15) fénymikroszkópos észleléseit, melyek szerint PRV-nál a Berliini kék reakció a retikulumsejtekben negatív, vagy csak gyengén pozitív. Ferritint ugyan minden esetben láttunk a retikulumsejtekben, de főleg finoman dispergált formában, ami a fénymikroszkópos vizsgálat számára nem hozzáférhető.

Gahrton (16) kvantitatív cytochemiai vizsgálatokkal PAS pozitív anyag megszorodását észlelte PRV-s betegek neutrophil granulocytáiban. A PAS pozitív anyagot α -amylaseval való emészthetősége alapján glycogennek tartja. Vizsgálataink ezt megerősítik, valamint Gahrtonnak azt az észlelését is, hogy a glycocontentartalom ugyanazon beteg neutrophil granulocytái között is nagyfokú mennyiségi ingadozást mutat. Ennek oka nem ismeretes.

Eddigi vizsgálataink csak előzetes, és főleg leíró jellegűek. Hogy a kérdésbe mélyebben betekinthezzünk, további, elsősorban elektronmikroszkópos cytochemiai vizsgálatokat tervezünk.

I R O D A L O M

1. Abramov, M. G.: Ter. Arch. 40, 35, 1968.
2. Abramov, M. G., Demidova, A. V.: Prob. Gem. i Per. Krovi 9, 40, 1959.
3. Lawrence, J. H. U., Winchell, H. S., Donald, W. G.: Ann Int. Med. 70, 763, 1969.
4. Nagy Gy.: Klinikai vizsgálatok és arthropoetin aktivitás mérések polycythaemia vérás beteganyagon. Kandidátusi disszertáció, Debrecen, 1968.

5. *Nagy Gy.*: Polyclthaemia rubra vera; klinikai kép, pathológia és therápia. Az orvostudomány aktuális problémái. Medicina, Budapest, 1971.
6. *Krasznai, G., Nagy, G. and Rácz, M.*: Acta Med. Acad. Sci. Hung. 26, 309, 1969.
7. *Nagy Gy., Krasznai G. és Balázs Cs.*: Orvosi Hetilap 112, 1971.
8. *Bessis, M., and Breton-Gorius, J.*: Blood 19, 635, 1962.
9. *Tanaka, Y., and Brecher, G.* Blood 38, 431, 1971.
10. *Matioli, G. T., Eylar, E. H.*: Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.) 52, 508, 1964.
11. *Lelkes Gy., Berzy I., Faragó Zs.*: IV. Magyar Haematologiai Kongresszus, Debrecen, 1968.
12. *Sullivan, A. L., Grasso, J. A., Weintraub, L. R.*: Blood, 47, 133, 1976.
13. *Böstrom, L.*: Sang 18, 65, 1947.
14. *Plum, C. M.*: Blood, special issue, 1, 42, 1947.
15. *Pexa, H.*: Blut 13, 221, 1966.
16. *Gahrton, G.*: Scand. J. Haemet. 3, 106, 1966.

Надь Д., подполковник м/с, Лелкеш Дь., Лелкеш Г., Вер П.:

ЭЛЕКТРОМИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ПОЛИЦИТЕМИИ КРАСНОЙ ИСТИННОЙ

Авторами выявлены следующие ультраструктуральные изменения в костном мозгу больных с полицитемией красной истинной: живой микросфероцитоз в предшественниках эритроцитов, в некоторых случаях с содержанием ферротина; полукругленность цитоплазмы эритроцитарных предшественников, случаями отщепление кусочек цитоплазмы от эритробластов; при созревании лейкоцитов часто наблюдается асинхрония ядра-плазмы, нарастание гликогена в нейтрофильных гранулоцитах; в ретикулярных клетках мелкокорсаеянный ферритин.

Банхальми Э., подполковник м/с, Фиаи Б., полковник м/с, Дьармати Л., Сепеши А.,

Dr. Gy. Nagy, Oberstltn. des Med. Dienstes, Doktor der Med. Wissenschaften,
Dr. Gy. Lelkes, Dr. G. Lelkes, Dr. Piroska Vér:

ELEKTRONMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN BEI POLYCYTHAEMIA RUBRA VERA

Im Knochenmark von Kranken an Polycythaemia rubra vera sind folgende ultrastrukturelle Veränderungen registriert worden: starke Mikropinozytose in Präkursoren der Erythrozyten, in einigen Fällen mit Ferritingehalt; das Zytoplasma der Erythrozytenpräkursoren wurde lappenförmig, fallweise schnürten sich Zytoplasmateile von Erythroblasten herab; bei Reife der Leukozyten zeigte sich in mehreren Fällen eine Kern-Plasma-Asynchronie; in den neutrophilen Granulozyten häufte sich Glykogen an; in Reikulumzellen fand man feindispersiertes Ferritin.



**R
G**

DECARIS

ÖSSZETÉTEL:

1 tabl. 50 mg, ill. 150 mg levomisolum-ot tartalmaz (sósavas só alakjában).

JAVALLATOK:

Ascariasis, horogféreg-fer-tőzések.

ADAGOLÁS:

A Decaris-kezelés a diagnosztikai székletvizsgálat utáni egyszeri orális adagból áll.

Felnőtteknek: 1 db 150 mg-os tableta adandó.

Gyermekeknek: Gyermekek adagja a testsúly alapján határozandó meg, az elvi adag 2,5 mg/testsúlyig.

Szokásos adag: 8–10 kg-os gyermekeknek 1/2 tableta (50 mg-os), 10–20 test-

súlykg-ig 1/2–3/4–1 tableta (50 mg-os) egy alkalommal. Célszerű a gyógyszert este bevenni. Hashajtó adása a Decaris-kezelés után nem szükséges! — Ha az ellenőrző székletvizsgálat indokoltá teszi, akkor az első kezelés után két héttel megismételhető a Decaris adása. Lypophil anyagoknak (széntetraklorid, tetrakloretilén, kenopodimolaj, kloroform éter stb.) Decarisszal együttl adása kerülendő. Alkalmazásakor és utána legalább 24 óráig szeszes ital nem fogyasztható.

MELLEKHATÁS:

A javasolt therapiás dózisban nem okoz panaszokat. Magasabb adagoknál kisfokú nausea vagy hányás, fejfájás, diarrhoea átmeneti jelleggel előfordulhat.

MEGJEGYZÉS:

+ „Csak vényre kiadható és az orvos rendelkezése szerint (legfeljebb három alkalommal) ismételhető”.

CSOMAGOLÁS:

2 db 50 mg-os tableta térítési díja 2,— Ft.

1 db 150 mg-os tableta térítési díja 2,— Ft.

GYÁRTJA:

KÖBÁNYAI GYÓGYSZER-ARUGYÁR, Budapest