

A FINOMSZERKEZETI VIZSGÁLATOK LEHETŐSÉGEI A VÉRKÉPZŐSZERVI BETEGSÉGEK DIAGNÓZISÁNAK FELÁLLÍTÁSÁBAN

SUBA ZSUZSANNA; LAPIS KÁROLY, az MTA levelező tagja;
és GRÁF FERENC, az orvostudományok kandidátusa

Közlésre érkezett: 1977. XI. 14.

Az elmúlt évtizedben az elektronmikroszkópos módszerek (fixálás, beágyazás) tökéletesítésével a haematológia területén is tért hódítottak a finomszerkezeti vizsgálatok (Anderson 1966; Ackerman 1968; Bessis és Breton-Gorius 1969; Watanabe és mtsai 1967). A pathológus számára megfelelő vizsgálati anyag a sternum punctatum néhány darabkája, a perifériás vér pedig bármikor könnyen hozzáférhető, így nincs szükség további beavatkozásokra (tübiopsia, laparoscopia), melyek a parenchymás szervek morfológiai vizsgálatához nélkülözhetetlenek.

Ma már kevés olyan haematológiai atlasz és kézikönyv jelenik meg, amely figyelmen kívül hagyja a normál és kóros haemopoeticus elemek finomszerkezetét, sőt a hetvenes években számos olyan kiadvánnyal találkozunk, amelyek gazdag haematológiai anyaguk ismertetését elsősorban az ultrastrukturális elváltozások bemutatására összpontosítják (Bessis 1973; Cawley és Hayhoe 1973; Ruzicka 1976; Tanaka és Goodman 1972).

Az elektronmikroszkópos vizsgálatok igen tág perspektívát nyitottak meg a fejlődő és érett vérsejtek tanulmányozása terén. A nagy felbontás tette lehetővé a fejlődő erythroblastok vasforgalmának tanulmányozását (Bessis és Breton-Gorius 1962a; Tanaka és Brecher 1971), valamint a reticulocyták képzés folyamatának megismerését (Williams és mtsai 1972). Sikerült fényt deríteni a myeloid elemek granulopoesisének (Ackerman 1968; Bainton és mtsai 1971) és phagocytosisának folyamatára (Hirsch és Cohn 1960; Zucker-Franklin és Hirsch 1964), valamint ezek defektusaira is. A vérlemezkék zonális strukturájának funkcionális és pathológiai értékelése (White és Gerrard 1976) a különböző véralvadási zavarok megértésében nyújtott felbecsülhetetlen segítséget.

Kevésbé differenciált sejtek elkülönítésében a nagy felbontás önmagában is nagy előnyt jelent. Lehetőség nyílik az organellumok kóros elváltozásainak értékelésére (Golgi-készülék, mitochondriumok, nucleolusok), ezenkívül olyan finomabb elváltozások észlelésére is módunk van, amelyeket korábban sejteni sem lehetett (chromatin hidak, cytoplasma vesiculák, pseudonucleolusok a sejtmagban, fibrillum-kötegek, microtubulusok a cytoplasmában) (Ahearn és

mtsai 1974; Bessis és Breton-Gorius 1969; Bouteille és mtsai 1967; Clausen és Von Haam 1969; McDuffie 1967; Smetana és mtsai 1969).

Ha a finomszerkezeti vizsgálatokat más módszerekkel kombináljuk (enzimcytokémia, immunológia), további értékes információkat nyerhetünk. Nem ritka, hogy egy fénymikroszkópos vizsgálattal teljesen differenciálatlan-nak tűnő blast-sejtben enyhe myeloperoxidáz pozitivitást lehet kimutatni a perinuclearis cysternában, vagy mikro-Auer-testecskék találhatók a cytoplasmában, ami a myeloid eredet mellett szól (Bessis és Maigné 1970; Breton-Gorius 1974).

Differenciáltabb sejtek vizsgálata esetén finomabb ultrastrukturális és enzimcytokémiai defektusokat tárhatunk fel (Ullyot és Bainton 1974). Immun-cytokémiai módszerekkel detektálhatjuk az egyes lymphoid (Dickler és mtsai 1973) és plasmasejt-vonalak (Blom és mtsai. 1976; Leduc és mtsai 1968; dePetrís és Karlsbad 1965) immunglobulin szintetizáló képességét.

Jelen tanulmányunkban 50 esetből származó anyag elektronmikroszkópos vizsgálata alapján azt mérlegeljük, hogy az ultrastrukturális vizsgálatok mennyiben tudnak hozzájárulni a haematológiai kórképek pontos diagnózisának felállításához, és milyen segítséget nyújthatnak a folyamat progressiójának, illetve a thérapia hatásosságának megítélésében.

Anyag és módszer

Vizsgálatainkat 50 vérképzőszervi betegségben szenvedő egyén perifériás véréből és csontvelő punctatumából nyert mintákon végeztük el (I. táblázat). A betegek többségétől az első kórházi felvétel alkalmával nyertünk anyagot. Néhány esetben a klinikai kezelés után, a remissio, illetve relapsus periódusában is végeztünk vizsgálatokat.

I. táblázat

A vizsgált betegek megoszlása diagnózis szerint

Diagnózis	Esetek száma		
	Friss kezeletlen	Remissio	Relapsus
Chr. myeloid leukaemia	5	3	1
Acut myeloid leukaemia	6	2	1
Acut promyelocyt leukaemia	2		
Monoblast leukaemia	2		
Acut lymphoid leukaemia	6		
Chr. lymphoid leukaemia	5		
Szörös sejt leukaemia	5	3	
Myeloma	4	1	
Megaloblastos anaemia	4	2	
Sideroblastos anaemia	4		
Polycythaemia vera	2		
Erythraemia-erythroleukaemia	5		

Tíz ml heparinozott vénás vérből a feltételezett diagnózisnak megfelelően előzetesen szeparáltuk a vörösvértesteket és fehérvérsejteket. A vörösvértesteket 37°C-os thermostatban ülepítéssel, a fehérvérsejteket Ficoll-Uromiro-oldat segítségével, fajsúly gradiens centrifugálással izoláltuk (Perper és mtsai 1968). Az így nyert sejttömeget és a csontvelő darabkákat 2,5%-os, cacodylat pufferrel pH 7,4-re beállított glutáraldehydben, majd 2%-os, veronal acetáttal pH 7,4-re puffertelt OsO_4 -ban fixáltuk 1—1 órán keresztül. Az anyagokat felszálló alkohol-soron víztelenítettük, majd Durcupan ACM-be (Fluka) ágyaztuk. Az ultravékony metszeteket LKB ultramicrotommal készítettük és uranyl-acetáttal, majd ólomeitráttal festettük (Reynolds 1963). A felvételeket Jeol 100 B elektronmikroszkóppal készítettük 60 kV gyorsítófeszültség mellett.

A haemopoiesis elemeinek elektronmikroszkópos patológiája

A vörös csontvelőben az egyes sejttípusok érése meghatározott ütemben és a mindenkori szükségletnek megfelelő mértékben folyik egészséges egyénnél. Az erythropoiesis morfológiailag jól körülhatárolt egységekben, úgynevezett erythroblast szigetekben történik, a myeloid, a lymphoid és a thrombocyta praecursorok elszórtan, a többi sejtjes elemmel keveredve fejlődnek a sinusoidok közötti térben. A praecursor sejtek fény- és elektronmikroszkóppal jól követhető változásokon mennek keresztül, magjuk és cytoplasmájuk párhuzamosan jut el az érettség fokára (Bessis 1973; Tanaka és Goodman 1972; Williams és mtsai 1972). Az érési folyamat sejttípusonként különbözően alakul, az erythroblastoknál a pyknoticus sejtmag kiküszöbölésével, a granulocyta praecursoroknál pedig a különböző granulum populációk képzésével fejeződik be.

Különböző ártalmak, haematológiai vagy egyéb betegségek igen könnyen megzavarhatják a haemopoiesis sokoldalúan kontrollált, bonyolult folyamatát. Ez tükröződik a sejtmag és a cytoplasmaticus organellumok finomszerkezeti elváltozásaiban is.

A sejtmag patológiája

Malignus kórképek kapcsán rendkívül szembetűnő a sejtmagok alakjának szabálytalansága. Elektronmikroszkópos vizsgálattal jellegzetesen többlebe-nyű, szegmentált, illetve fissurákkal szétszabdalt sejtmagokat figyelhetünk meg (Anderson 1966; Bessis és Breton-Gorius 1969; Zucker-Franklin 1975) (1. ábra). Leukaemiás sejteknél igen gyakoriak a sejtmag finomabb alakváltozásai. Előfordulhatnak benne cytoplasmával kitöltött, vékony chromatin szegéllyel határolt vesiculák (nuclear blebek) (12. ábra), illetve hasadékok (Huhn és Schmalzl 1974; Maldonado és mtsai 1976; McDuffie 1967). Elektronmikroszkópos morfometriai vizsgálatokkal kimutatták, hogy acut myeloid leukaemiás esetekben a beteg klinikai állapotának súlyossága és ezen „nuclear bleb”-ek

gyakorisága között szoros összefüggés van (Ahearn és mtsai 1974). Ezt az összefüggést saját vizsgálataink alapján is megállapítottuk.

Malignus sejtekben szabálytalan magfüggelékek is gyakran megjelennek, melyek vékony chromatin híddal csatlakoznak a sejtmaghoz (Bessis és Breton-Gorius 1969). A praecursor sejtek oszlásának zavarát jelzi a többmagvú sejtek megjelenése (2. ábra) (Søndergaard-Petersen 1975).

Az éretlen sejtek magjában mindig dominál a kevésbé elektrondenz euchromatin. Denz heterochromatin csak a magmembrán mentén és a nucleolusok szomszédságában figyelhető meg (8., 9., 10. ábra).

A normál érési folyamat során az egyes sejtvonalakban jellegzetesen alakul a sejtmag chromatin szerkezete. Az erythroblastok magjában a heterochromatin kerékküllő-szerűen rendeződik (16. ábra), majd a mag pyknosis előrehaladásával kitölti az egész karyoplasmát. Bizonyos kóros állapotok a DNS szintézis zavarát okozzák (pl. anaemia perniciosa). Ilyenkor a fejlődő erythroblastok magjában elmarad a heterochromatin kondenzáció (19. ábra), a nucleolusok persistálnak, miközben a cytoplasmában már megjelenik az elektrondenz haemoglobin (Ito és mtsai 1964). A megfelelő therápia a megaloblastoid sejtmagokban megindítja a heterochromatin kondenzációt, a persistáló hypertrophiás nucleolusok involutiót szenvednek és helyreáll a normoblastos vérképzés (Schnitzer és mtsai. 1972).

Igen nagy jelentősége van annak, hogy a sejtmagban a chromatin kondenzálódása mennyire halad párhuzamosan a cytoplasma organellumainakérésével. Malignus folyamatok, myeloproliferatív syndromák kapcsán gyakran megfigyelhető, hogy a sejtmag fejlődése túlságosan előrehalad (13. ábra), vagy lemarad a cytoplasmához viszonyítva (2., 6., 10., 17. ábra) (Bessis 1973; Bessis és Breton-Gorius 1969). Ezen intracellularis asynchronia mértéke gyakran a klinikai kép súlyosságával állítható párhuzamba (Graham és Brenier 1975).

Normál és tumorsejtekben gyakran fordulnak elő nuklearis testek (nuclear body-k) (Ghadially 1975). Ezeket általában világos udvar határolja el a környező karyoplasmától. Különböző típusaikat ismerjük, ezek közül leggyakoribbak az egyszerű formák, melyek circularis lefutású fibrillumokból épülnek fel (6., 8. ábra). A komplexebb formák centralisan elektrondenz, granularis szerkezetű anyagot tartalmaznak, ezt fogja körül a fibrillaris protein burok (Bouteille és mtsai 1967). Ezen utóbbi típust ezidáig csak kóros körülmények között figyelték meg, elsősorban vírusfertőzésekhez és malignus sejtproliferációhoz társulnak (Dupuy-Coin és Bouteille 1972; Schaff és mtsai 1977).

A sejtmag heterochromatin régiójában megjelenhetnek elektrondenz, világos udvarral határolt perichromaticus granulumok. Az interchromaticus granulumok a hetero- és euchromatin regio határán fordulnak elő, RNS tartalmúak, és elektronmikroszkópos cytokémiai reakciók elvégzése után jól tanulmányozhatók. Tumorsejtekben a két granulum-féleség jelentősen felszaporodik (Ghadially 1975).

A nucleolusok a vérsejtek fejlődése során jellegzetes változásokon mennek keresztül. Éretlen sejtekben hypertrophiások, reticularis szerkezetűek, majd funkcionális jelentőségük visszaszorulásával tömörebbé válnak, és az érett sejtekben teljes involutiót szenvednek (Bessis 1973).

Malignus folyamatok esetén gyakori, hogy a nucleolusok hypertrophiások (3a., 8. ábra), a sejt érése során persistálnak, illetve alakváltozásokat szenvednek (3c. ábra) (Smetana és mtsai 1969; Smetana 1970). Proliferáló daganatsejtekben gyakori a nucleolus marginisatiója (3a. ábra) (Burns és mtsai 1971), és megjelenhetnek magi csatornák, vesiculák (3d. ábra), melyek a nucleolus és a cytoplasma közti felgyorsult anyagforgalmat szolgálják (Ghadially 1975).

A gyorsan proliferáló sejteknél nem ritka, hogy a mag és a cytoplasma morfológiája alapján éretlennek tekinthető, aktív anyagcserét folytató sejtben a nucleolus morfológiailag inaktívnak tűnik (3b., 3c. ábra). Ennek ellentéte az az eset, amikor a pathológiás, morfológiailag érettnak tekinthető sejtmagban a funkciójukat veszített nucleolusok persistálnak, sőt, a hozzájuk vezető magi csatornácskák is fennmaradnak (2. ábra).

A cytoplasma és a sejtorganellumok pathológiája

A sejtmembrán morfológiája jellegzetesen alakul a különböző sejttypusok fejlődése során. A fiatal erythroblastok felszínéről jellegzetes, vastartalmú rhopheocytoticus vesiculák fűződnek le (16. ábra), így kerül be a cytoplasmába a vérplasma ferritinje (Tanaka és Brecher 1971). A monocyta praecursorok sejtfelszínének aktivitása általában fokozott (15. ábra), micropinoocytoticus vesiculák és microprojectiók gyakran figyelhetők meg (Glick és Horn 1974). A granulocyta sejtfelszíni aktivitása funkciójukkal kapcsolatos. A diapedesis és a phagocytosis során pseudopodiumokat képeznek. Ezen cytoplasma nyúlványok organellumokat nem tartalmaznak (Hirsch és Cohn 1960; Bessis 1973). Plasmasejteknél gyakran megfigyelhető durvafelszínű endoplasmás reticulum cystemákat tartalmazó kisebb cytoplasma részletek lefűződése (6. ábra), ezt a jelenséget clasmacytosisnak nevezzük (Bessis 1973).

A különböző vérsejtek mitochondriumainak száma és elektronmikroszkópos morfológiája normál körülmények között is rendkívül változatos. A granulopoesis elemei közül mitochondriumok nagyobb számban csak a myeloblastban figyelhetők meg (8., 10. ábra), az érési sor további tagjaiban legfeljebb elvétve találhatók. Az erythroid praecursorok cytoplasmájában az éréssel csökken a mitochondriumok száma (16. ábra), de néha a fiatal reticulocyták is tartalmazhatnak néhány organellumot. A lymphoid sejtek érése során mindvégig uralkodó organellum a mitochondrium (14., 21. ábra).

Különböző kóros állapotok érinthetik a sejtlegzés folyamatát, és ezáltal a mitochondriumok finomszerkezete súlyos károsodást szenved. Megjelenhetnek

óriás mitochondriumok, és bekövetkezhetnek alaki változások is (elágazások, lefűződés, elongált, illetve gyűrű formák) (4b. ábra) (Ghadially 1975). Acut leukaemiák esetén jellegzetesnek tartják a mitochondrialis cristák desintegrálódását, feltöredezését (Schumacher és mtsai 1973; Schumacher és mtsai 1975). A crista károsodás eredményeként lokális dilatációk, elektronáteresztő, világos területek jelennek meg a mitochondrialis matrixban (4c. ábra). Számos pathológiás mitochondrium tartalmaz zárványtesteket, gyakoriak például a protein természetű mitochondrialis kristályok (4d. ábra) (Ghadially 1975). Ha az erythroblastokban a haem biosynthesis zavart szenved, a vas nem képes beépülni a haem vázba, és elektrondenz, amorf vasrögök jelennek meg a mitochondrialis matrixban (4a., 17. ábra), ami a cristák, majd az egész organellum pusztulásához vezet (Bessis 1973; Bessis és Breton-Gorius 1962b; Williams és mtsai 1972). Az ilyen kóros vastartalmú erythroblastokat pathológiás sideroblastoknak nevezzük (Bessis és Breton-Gorius 1962b; Bessis és Jensen 1965).

A durvafelszínű endoplasmás reticulum és a ribosomák megoszlása az egyes sejttípusokban jellegzetesen alakul. A granulopoesis elemeiben az érés korai stádiumában dominálnak az elongált endoplasmás reticulum cysternák (8. ábra). Később, az érés előrehaladásával háttérbe szorulnak (11. ábra), és az érett granulocyta-kban egyáltalán nem fordulnak elő (12. ábra). Lymphoid sejtekben előfordulásuk igen ritka. Az erythroblastokra a polyribosomák jellemzők (16. ábra), ezekhez kötött a haemoglobin fehérje komponensének szintézise (Bessis 1973; Williams és mtsai 1972). Kóros állapotok esetén a polyribosomák desintegrálódnak, a monosomák dominálnak (Ito és mtsai 1964), vagy a durva felszínű endoplasmás reticulum cysternák kerülnek túlsúlyba (18. ábra). Az érett plasmasejtek cytoplasmáját csaknem teljesen kitöltik a durva felszínű endoplasmás reticulum cysternák (Tanaka és Goodman 1972). Pathológiás körülmények között gyakori, hogy kitágulnak, sacculusokká alakulnak, pelyhes, mérsékelten elektrondenz anyaggal kitöltve (5a. ábra) (Tanaka és Goodman 1972). A cysternákon belül olykor kerekded Russel-testek képződését lehet megfigyelni (5c. ábra) (Blom és mtsai 1976; Tanaka és Goodman 1972). Bizonyos kóros állapotok kapcsán a lymphoid sejtek durvafelszínű endoplasmás reticulum cysternáin belül sajátos tubuloreticularis struktúrák jelennek meg (5b. ábra). Ezek természete jelenleg még vitatott, feltételezik, hogy vírus fertőzéssel hozhatók kapcsolatba (Grimley és Schaff 1976; Schaff és mtsai 1975).

A centriolumok a vérsejtekben általában jól felismerhetők még az érett, oszlásra nem képes alakokban is. A centriolum elváltozások a lymphoid sejtek malignus burjánzása esetén gyakoriak, megjelenhet több centriolum pár, illetve óriás centriolumok (Bessis 1973).

A Golgi-készülék morfológiájának és pathológiájának tanulmányozása a granulocyta praecursorok esetében nagy jelentőségű. A Golgi-készülék különböző pólusain képződnek ugyanis a granulocyta-k funkciójához szükséges granulum populációk, melyek lysosomal enzimeket tartalmaznak (Ackerman 1968;

Bainton és mtsai 1971). Kóros állapotok, malignus folyamatok megzavarhatják a granulomok érését, előfordul, hogy belső kristály struktúrájuk károsodást szenved (11. ábra) (Bessis és Breton-Gorius 1969). A granulom képzés zavara egyúttal funkció defektussal jár, ami klinikailag súlyos betegség formájában manifesztálódhat.

A granulocytá praecursorok azur granulumainak fusiójával jönnek létre a bizarr formájú Auer-testecskék (10. ábra) (Freeman 1960; Freeman 1966). Elektronmikroszkópos vizsgálattal jól megfigyelhető, hogy ezen sajátos képződmények változó periodicitású kristály struktúrát tartalmaznak (Kondo és mtsai 1966). Citokémiailag kimutatható, hogy az Auer-testecskék peroxidase és savanyú phosphatase pozitívak (Breton-Gorius és Houssay 1973; Goldberg 1964). Megjelenésük diagnosztikus értékű, mert csak a myeloid leukaemiákra jellemzőek (Bessis és Breton-Gorius 1969).

A monocyták cytoplasmája kevesebb granulomot tartalmaz. Ezek mérete kisebb, és morfológiailag is elkülöníthetők a granulocytá granulumoktól (15. ábra) (Glick és Horn 1974; Freeman és Journey 1971).

Myeloproliferatív syndromák kapcsán a thrombocytá granulomok finomszerkezete jellegzetesen megváltozik, bizarr formájú és méretű granulomok jelennek meg (7. ábra) (Maldonado 1975; Maldonado és Pierre 1975). Feltételezik, hogy ezen kóros morfológiájú thrombocytá granulomok praeleukaemiás állapotok indikátorai lehetnek (Maldonado és Pierre 1975).

Daganatsejtek cytoplasmájában gyakran megfigyelhetők vaskos microfibrillum kötegek, így malignus haematológiai kórképek esetén a vérsejtekben is megfigyelhetők (Bessis és Breton-Gorius 1969; Bessis 1973; Ghadially 1975). Előfordul, hogy circularis lefutású fibrillaris testecskék keletkeznek (Freeman és Samuels 1958).

*Az elektronmikroszkópos vizsgálatok értéke
az acut blastsejtes leukaemiák elkülönítésében*

Az acut blastsejtes leukaemiák prognózisa általában igen rossz. Diagnosztikus problémát okozhat, hogy a sejtek olykor annyira elvesztik az adott sejt-típusra jellemző tulajdonságaikat, hogy fénymikroszkóposan teljesen differenciálatlanak tűnnek. Az sem ritka, hogy a kiéretlen sejthalakok megtévesztően emlékeztetnek egy másik sejtvonal elemeire. Ilyen esetekben jelentős segítséget nyújtanak a célzott citokémiai és ultrastrukturális vizsgálatok.

Az acut blastsejtes leukaemiák elkülönítő diagnózisa napjainkban már nem csupán theoretikus értékű, mivel ezen kórképek prognózisa, kezelési sémája és várható szövődményei meglehetősen eltérően alakulnak (Brincner és Jensen 1972; Henderson 1968).

Acut myeloid leukaemia

Az acut myeloid leukaemia az egyik legrosszabb prognózisú kórkép. Diagnosztikus problémát főleg akkor okoz, ha a csontvelőt igen éretlen sejtek árasztják el, így fénymikroszkópos vizsgálattal myeloid eredetük nem szembetűnő.

A leukaemiás myeloblast finomszerkezete rokon vonásokat mutat a normál myeloblastéval (8. ábra) (Bessis és Breton-Gorius 1969; Anderson 1966; Bessis 1973). A sejtmag laza chromatin szerkezetű, jellegzetesen éretlen. Általában több nucleolus figyelhető meg, ezek hypertrophiásak, reticularis szerkezetűek (Smetana és mtsai 1969). Gyakoriak a mag finomabb alakváltozásai (magfüggelékek, fissurák, „nuclear bleb”-ek) (1., 12. ábra) (Ahearn és mtsai 1974; Anderson 1966; Bessis és Breton-Gorius 1969). A többi blastsejttel összevetve jellegzetes, hogy cytoplasmájában viszonylag kevés a mitochondrium, dominálnak a durvafelszínű endoplasmás reticulum cysternák (8. ábra). Az éretlen sejtekben már igen korán megfigyelhető az azur granulumok képzése (9. ábra). Megkönnyíti a vizsgáló helyzetét az Auer-testecskék megjelenése (10. ábra), melyek olyan méretűek lehetnek, hogy fénymikroszkópos vizsgálattal is észlelhetők. Ezek megjelenése kizárólag a malignus myeloid elemekre jellemző.

Mindezen felül, a leukaemiás myeloid elemek legszembetűnőbb jellemzője az organellumok fejlődésének zavara, intracellularis asynchronia, illetve anarchia lép fel. Nem ritka, hogy a laza chromatin szerkezetű, éretlen mag mellett már intenzív granulumképzés folyik a cytoplasmában (10., 11. ábra), vagy a granulumképzés marad el a sejtmag érettségéhez viszonyítva (13. ábra) (Bessis és Breton-Gorius 1969).

Az intracellularis érési asynchroniának nemcsak morfológiai megnyilvánulásai vannak. A normál myeloblast nem phagocytál, ez a képesség csak a metamyelocyta stádiumban jelenik meg. Bizonyos esetekben a leukaemiás myeloblast képes bacteriumokat, illetve sejteket phagocytálni és megemészteni azokat granulumainak tartalmával (9. ábra). Ilyen esetekben a cytológiai vizsgálat során a sejt megtévesztően monoblastra emlékeztet (Bessis 1973; Bessis és Breton-Gorius 1969).

Vizsgálataink során egy esetben sikerült korai granulumképzés jeleit megfigyelni a fénymikroszkóposan differenciálatlannak tűnő blast-sejtekben.

Acut myeloid leukaemiás eseteinknél a csontvelő elektronmikroszkópos képe és a betegek klinikai állapota között szoros kapcsolatot figyeltünk meg. Két rendkívül fulminans klinikai lefolyású esetünkben a myelopoesis elemeinek intracellularis fejlődési asynchroniája igen szembetűnő volt (9., 10., 11., 13. ábra). Ezen két esetben a sejtmagok alaki rendellenességei (fissurák, magfüggelékek, „nuclear bleb”-ek) is feltűnően gyakoriak voltak (1. ábra).

Az acut myeloid leukaemia egy szokatlanul hosszú remissióval járó esetében a sejtek intracellularis fejlődési anarchiája megszűnt, és az érett sejtmag mellett normál granulum populációkat figyeltünk meg (12. ábra).

Acut promyelocyt leukaemia

A myeloid sor klinikai és cytológiai szempontból egyaránt kiemelendő malignus folyamata az acut promyelocyt leukaemia. Sajátos vonása, hogy gyakran halálos kimenetelű haemorrhagiás szövődményei vannak, ezért a pontos diagnózis ismeretében a klinikus jobban felkészülhet a fatális szövődmények megelőzésére, illetve kivédésére (Quigley 1967).

Ultrastructuralis szinten a sejtek éretlen promyelocytákra emlékeztetnek (Ogawa 1968). A sejtmag chromatin állománya denzebb, mint a myeloblast esetében, és a magmembrán mentén megfigyelhető a heterochromatin kondenzálódása. A cytoplasma bőséges, és igen gazdag endoplasmás reticulum cisternákban és azurophil granulomokban. Ezen granulomok ultrastruktúrája és enzimaktivitása igen nagy érdeklődést keltett fel az utóbbi években, mivel feltételezik, hogy a burjánzó sejtek granulumai thromboplasticus anyagokat tartalmaznak, és szerepet játszanak a diffúz intravascularis coagulatio kialakulásában (Quigley 1967; Matsuoka és mtsai 1969). Breton-Gorius és Houssay (1973), valamint Tan és mtsai (1972) vizsgálták a granulomok finomszerkezetét. Kitűnt, hogy ezek elektronmikroszkópos pathológiája (alak, mennyiség és pleiomorphia) párhuzamosan változik a betegség klinikai progressiójával. A granulomok bizarr alakja, heterogenitása általában a súlyos szövődmények kapcsán figyelhető meg, a klinikai remissióhoz pedig mindig kisebb, uniformisabb méretű és formájú granulomok társulnak (Tan és mtsai 1972). A granulomok pathológiája tehát igen fontos információt nyújt a therápia hatásosságára és a prognózisra vonatkozóan.

Acut monoblastos leukaemia

Az utóbbi években az acut non-lymphoid leukaemiák elektronmikroszkópos vizsgálata és a monoblastok morfológiai identifikálása hangsúlyozott szerepet kapott. Kitűnt, hogy a finomszerkezeti vizsgálatok segítségével nagyobb biztonsággal lehet azonosítani az éretlen monocyt praecursorokat (Anderson 1966; Freeman és Journey 1971; Glick és Horn 1974; McKenna és mtsai 1975). Bár a kórkép prognózisa meglehetősen rossz, a monocyt eredet identifikálása után olykor átmeneti javulás érhető el célzott VP 16-213 kezeléssel (McKenna és mtsai 1975). Figyelemre méltó továbbá, hogy a monoblastos leukaemiára jellemző a diffúz intravascularis coagulatio fellépése közvetlenül a therápia megkezdése után. A kórkép pontos ismeretében a therápia halálos kimenetelű acut szövődményei megelőzhetők (McKenna és mtsai 1975).

Elektronmikroszkópos vizsgálattal a monocyt praecursorok könnyebben elkülöníthetők az atípusos myeloid elemektől (Freeman és Journey 1971; Glick és Horn 1974). A monocyt praecursorokra jellemző a nagy, indentált nucleus.

A nucleolusok hypertrophiásak, kifejezett nucleolonemájuk van, ellentétben a myeloid sejtekkel. A cytoplasmában az endoplasmás reticulum segmentumok rövidebbek, szabálytalanabb lefutásúak. Igen jellegzetes, hogy perinuclearisan vastos microfibrillum kötegek találhatók. A granulumok igen denzek, kisméretűek. Auer-pálcára emlékeztető képződmények nem fordulnak elő. A cytoplasma a sejtfelszíni aktivitás számos jelét mutatja (pseudopodiumok, pinocytotikus vesiculák).

Egy fénymikroszkóposan meglehetősen atípusosnak tűnő esetben a fenti jellegzetességek felismerése után sikerült megállapítanunk a monocyta eredetet (15. ábra).

Acut lymphoid leukaemia

Az acut lymphoid leukaemia identifikálása jelentős, mivel therápiás érzékenysége, prognózisa és az átlagos túlélés sokkal kedvezőbb, mint a myeloid leukaemiás esetekben (Brincner és Jensen 1972). A pontos diagnózis birtokában esetenként elkerülhető a masszív, kombinált cytostatikus kezelés, ami a myeloblastos leukaemiáknál gyakran szükséges.

A leukaemiás lymphoblast finomszerkezete a normál lymphoblastéra emlékeztet (Bessis és Thiery 1962; Schumacher és mtsai 1973). A sejtmag relative nagy, laza chromatin szerkezetű. Gyakran hosszú, keskeny fissurák szabdalják fel a sejtmagot. A nucleolus reticularis jellegű, bőséges kondenzált chromatin veszi körül (Smetana 1970). A cytoplasmában számos mitochondrium, polyribosomák és glikogen részecskék figyelhetők meg. Az endoplasmás reticulum igen gyengén fejlett, ellentétben a myeloid elemekkel (Bessis 1973). A cytoplasmát uraló mitochondriumokban gyakran lokális crista károsodások és egyéb degeneratív jelenségek figyelhetők meg (14. ábra) (Schumacher és mtsai 1975). Az azur granulumok pathológiája nem jellegzetes, Auer-pálcákat soha nem képeznek.

Acut erythraemiás myelosis (DiGuglielmo-syndroma)

Az acut erythraemiás myelosis a pathogenesis és a prognózis tekintetében rokon vonásokat mutat az acut myelosisokkal (DiGuglielmo 1946). Nem ritka, hogy a kórkép erythroleukaemiává, majd terminalisan acut myeloid leukaemiává transzformálódik. Ennek ellenére indokolt különálló entitásként kezelni, mivel a vele kapcsolatos differenciál-diagnosztikai problémák más természetűek, mint a többi acut myelosis esetében. A burjánzó erythroid elemek a folsav, illetve B₁₂ vitamin-hiány kapcsán megfigyelhető megaloblastokra emlékeztetnek, ezenkívül pathológiás sideroblastok is előfordulhatnak, így a különböző enaemiák kizárása igen fontos (Søndergaard-Petero-en 1975).

A kóros erythroblastok elektronmikroszkópos vizsgálata során feltűnő a sejtmag és a cytoplasma organellumok érési asynchroniája. A cytoplasmában már megjelenik a mérsékelten elektrondenz haemoglobin, az organellumok visszaszorulnak, miközben a sejtmagban a chromatin kondenzáció késik (2., 17. ábra). Előfordul, hogy az éretlennek tűnő normoblast nucleolusa az inaktiválódás jeleit mutatja (3b., 3c. ábra), vagy a cytoplasma érettsége mellett a funkciójukat veszített nucleolusok persistálnak. Több szerző jellegzetesnek tartja a mitochondrialis vas felhalmozódását (17. ábra) a fejlődő erythroblastokban (Huhn és Schmalzl 1974; Spremolla és Saba 1973; Tanaka és Goodman 1972). Ezek a súlyosan károsodott sejtek azonban nem kórjelző értékűek, mivel megfigyelhetők refracter sideroblastos anaemiák, thalassaemiák, chlorocid kezelés és acut alkoholizmus kapcsán, sőt az sem ritka, hogy más sejtvonalakat érintő malignus kórfolyamatok kísérőjelenségei (leukaemia, myeloma) (Bessis 1973; Bowman 1961).

Három, klinikailag rendkívül rossz prognózisú esetünkben dominált a megaloblastoid vérképzés (2., 17. ábra). Egy esetben számos pathológiás sideroblastot figyeltünk meg a mitochondriumok súlyos károsodásával (17. ábra). Ennek ellenére, az organellumok fejlődésének súlyos anarchiája egyértelműen alátámasztotta a malignus erythraemia diagnózist (2., 3b., 3c., 17. ábra).

Egy klinikailag elhúzódó esetünkben a vérképzés megőrizte normoblastos jellegét, és az organellumok intracellularis fejlődési anarchiája kevésbé volt szembetűnő.

Therapia-resistens megaloblastos anaemiák vizsgálata során a sejtmagban a heterochromatin kondenzáció késedelmét, és a nucleolusok persistálását figyeltük meg (19. ábra), az organellumok fejlődésének súlyosabb zavara soha nem fordult elő. Mindezek alapján a két kórkép morfológiailag jól elkülöníthető egymástól.

A chronicus leukaemiák elkülönítő diagnózisa

A chronicus leukaemiákra jellemző az érettebb sejtek megjelenése. Ebből adódik, hogy differenciál diagnosztikailag kevesebb problémát jelentenek, de előfordul, hogy ártalmatlanabb folyamatoktól, így például infectio, toxicosis következtében fellépő leukaemoid reactiótól, vagy post-haemorrhagiás reaktív sejtburjánzástól kell ezeket elkülöníteni. Agranulocytosis remissiója során szintén gyakori a leukaemoid vérkép.

Chronicus myeloid leukaemia

A kórképre jellemző, hogy a perifériás vérben a granulocyta fejlődési sor valamennyi tagja megtalálható.

Elektronmikroszkópos vizsgálattal az éretlen sejtekben mindig található pathológiás elváltozás, az érett neutrophil granulocyták viszont megtévesztően emlékeztetnek egészséges megfelelőikre (Anderson 1966). Az elektronmikroszkópos vizsgálatok enzimecytokémiai módszerekkel kombinálva felfedik, hogy a különböző granulum populációk enzimaktivitása rendellenes (Ullyot és Bainton 1974). A sejtek érési zavara következtében basophil és eosinophil granulumok szimultán fordulhatnak elő egy-egy sejtben (Poch és mtsai 1973). Ezek a finomabb elváltozások és cytokémiai eltérések jó támpontot nyújthatnak olyan atípusos esetekben, amikor például a Philadelphia kromoszómavizsgálat eredménye negatív (Ezdinli 1970).

Ha a gyógyszeres kezelés tartós remissiót eredményez, a malignitásra utaló finomszerkezeti elváltozások visszaszorulnak. Megfigyelték, hogy az akut blastos krízist megelőzően a finomszerkezeti és cytokémiai eltérések jóval megelőzik a klinikai tüneteket (Palakavongs és mtsai 1977).

Chronicus lymphoid leukaemia

A chronicus lymphoid leukaemia prognózisa általában jó, a betegeknel gyakori a tartós remissio. A diagnosis felállítása ritkán okoz problémát.

Elektronmikroszkópos vizsgálattal a burjánzó sejtek meglehetősen hasonlítanak a normál lymphocytákra (21. ábra). A sejtmagok heterochromatinban gazdagok. A cytoplasmában a mitochondriumok száma és mérete meghaladja a normál sejtekét. Gyakoriak a centriolum malformációk (Bessis 1973). A cytoplasmában ezenkívül jellegzetes, négyszögletes zárványtestek jelenhetnek meg, melyekben nagy nagyítással periodikus struktúra látható (Bessis és Thierry 1962).

A scanning elektronmikroszkópos vizsgálatok lehetővé tették a normál és kóros lymphoid elemek felszíni sajátosságainak vizsgálatát (Polliack és mtsai 1973) (20, 22. ábra). A sejtfelszín finomszerkezetének vizsgálata lehetőséget nyújt a normál és kóros sejtek megkülönböztetésére (Polliack és mtsai 1975).

Szőrös sejt leukaemia

Az utóbbi években igen nagy érdeklődést váltott ki egy ritka, sajátos leukaemia, melyre jellemző az ún. „hairy” vagy szőrös sejtek burjánzása. A betegség kezdete lappangó, lefolyása krónikus (Schnitzer és Kass 1974). Ezeket a sejteket évekig reticulum sejteknek tartották, de felmerült a monocyta eredet is. A későbbiekben kiderült, hogy immunglobulinokat szintetizálnak és hordoznak felszínükön, így szóba jött a B lymphocyta eredet is (Katayama és Finkel 1974; Catovsky és mtsai 1975).

Elektronmikroszkópos vizsgálattal szembetűnő a cytoplasma számos karcú nyúlványa, melyek organelumokat nem tartalmaznak (22., 23. ábra).

A sejtmag laza chromatin szerkezetű, gyakran indentált. A cytoplasma durva-felszínű endoplasmás reticulum cysternákban gazdag. Sajátos cytoplasma zárványok gyakran figyelhetők meg, melyek koncentrikus membrán struktúrákból, és ribosoma sorokból épülnek fel (Schnitzer és Kass 1974).

Öt esetünk közül háromnál pontos diagnózist lehetett felállítani a fény-mikroszkópos citokémiai reakciók elvégzése után. További két esetünkben csak elektronmikroszkópos vizsgálattal lehetett azonosítani a kórképet. Ez igen nagy jelentőségű, ha figyelembe vesszük, hogy a szőrös sejtes leukaemia kezelése és prognózisa sok tekintetben eltérő összevetve más malignus lymphomákkal és leukaemiákkal (Katayama és Schneider 1977).

Megbeszélés

Napjainkban a haematológiai kórképek többségének oki therápiája megoldatlan. Ennek ellenére klinikai szempontból is lényeges az egyes sejtípusok pontos azonosítása és korszerű osztályozása. A sejtek pontos identifikálása lehetővé teszi a kórfolyamat korai felismerését, várható progressiójának felmérését és a legmegfelelőbb therápia megválasztását. Epidemiológiailag sem közömbös, hogy milyen a kórképek kor, nem, vércsoport szerinti megoszlása, továbbá célszerű olyan összefüggéseket felfedni (predisponáló tényezők, praeleukaemiás állapotok, egyes kórformák együttes előfordulása), melyek irányíthatják az orvos prophylacticus tevékenységét is.

A pathológusok korábban arra törekedtek, hogy részletes morfológiai leírást nyújtsanak a kóros haemopoeticus elemek finomszerkezetéről (Anderson 1966; Bessis és Breton-Gorius 1962b; Freeman 1966; McDuffie 1967; Ross és Harnden 1969). A továbbiakban a finomszerkezeti vizsgálat túllépte a leíró morfológia kereteit, és bekapcsolódott a betegellátó munkába is, mivel hasznos információkat nyújtott olyan esetekben, amikor a fénymikroszkópos cytológiai vizsgálatok nem jártak kielégítő eredménnyel (Bessis és Maigné 1970; Breton-Gorius 1974; Freeman és Journey 1971; Glick és Horn 1974; Huhn és Schmalzl 1974; McKenna és mtsai 1975).

Saját vizsgálataink és az irodalmi adatok áttekintése alapján megállapíthatjuk, hogy elektronmikroszkópos vizsgálattal nagyobb biztonsággal különíthetők el azok a kórképek, amelyek a klinikai gyakorlatban olykor jelentős problémákat okoznak.

Azt tapasztaltuk, hogy acut lefolyású kórképek esetén a kevésbé differenciált haemopoeticus elemek a finomszerkezeti sajátosságok alapján könnyebben azonosíthatók. A korai granulunképzés felismerése egy esetünkben leukaemiás myeloblastra utalt, más esetben a cytoplasma fibrillum-kötegei és az endoplasmás reticulum cysternák szabálytalansága a praecursorok monocyta eredetét fedte fel.

Megfigyeltük, hogy az erythropoiesis zavarai jól elkülöníthetők az organel-lumok intracellularis érési anarchiája alapján. Klinikailag fulmináns lefolyású erythraemiás eseteinkben a sejtmag, a nucleolus és a cytoplasma érése teljesen disszociált. Megaloblastos anaemiáknál viszont kizárólag a chromatin kondenzáció késedelmét figyeltük meg a sejtmagokban, más jellegű érési zavarok nem fordultak elő.

Több adat van arra vonatkozóan, hogy acut lefolyású kórképek kapcsán határozott kapcsolatot lehet megfigyelni a beteg klinikai állapota és az ultrastrukturalis pathológiai leletek között (Ahearn 1974; Graham és Bernier 1975; Zucker-Franklin 1975). Graham és Bernier szerint (1975) a myeloma sejtek érési asynchroniája, Ahearn (1974) vizsgálatai szerint a leukaemiás myeloblastok sejtmag alteratiói mutatnak összefüggést a beteg klinikai állapotával.

Vizsgálataink során az acut myeloid leukaemiás és az acut erythraemiás esetekben figyeltük meg, hogy a klinikailag rendkívül gyors progressiót mutató esetekben a malignus folyamatokra jellemző finomszerkezeti elváltozások (intracellularis érési anarchia, sejtmag és organellum pathológia) sokkal szembe-tűnőbbek voltak, mint a klinikailag elhúzódó esetekben.

A krónikus kórképek diagnosztikai problémákat ritkábban okoznak. Különleges figyelmet érdemel ezek közül a szőrös sejtes leukaemia, amely klinikailag és morfológiailag önálló entitás és kórismézése olykor nehézségeket okoz. Öt esetünkben kettőnél nem adtak kielégítő eredményt a fénymikroszkópos cytokémiai vizsgálatok, az ultrastrukturalis jellegzetességek alapján viszont a kórkép könnyen felismerhető volt.

Krónikus lefolyású betegségeknél nemcsak a diagnózis okozhat problémát, hanem a kórkép progressiójának és a therápia hatásosságának megítélése is.

A klinikai remissio periódusában a sejtek finomszerkezete is normalizálódik, eltekintve attól, hogy a cytostaticus kezelés a sejtmag finomabb alakváltozásait okozhatja. Bizonyos tapasztalatok arra utalnak, hogy a remissio folyamán a finomszerkezeti elváltozások megelőzhetik a klinikai tünetek fellángolását (Palakavongs és mtsai 1977; Tan és mtsai 1972). Ez a kérdés még nem teljesen tisztázott, de nagy segítséget nyújtaná, ha a krónikus folyamatok acut kríziseit nem a fatalis kimenetelű szövődmények jelentkezésekor észlelnénk. Mindezek alapján felmerül az a lehetőség, hogy a kezelési séma és a gyógyszer-dózisok megválasztásánál érdemes lenne figyelembe venni a burjánzó sejtek elektronmikroszkópos leleteit is.

Összefoglalás

A szerzők 50 haematológiai betegségben szenvedő egyén csontvelő- és vérmintáin végeztek elektronmikroszkópos vizsgálatokat. A mintavétel friss, kezeltlen esetekben, valamint a kezelést követő remissio, illetve relapsus periódusában történt.

A szerzők az irodalmi adatok áttekintése és saját tapasztalataik alapján megállapították, hogy acut lefolyású haematológiai kórképek esetén a finomszerkezeti vizsgálat jó támpontot nyújt mind a malignitás eldöntéséhez, mind az egyes sejtvonalak identifikálásához.

A haemopoeticus elemek ultrastrukturális patológiája és a beteg klinikai állapota között szoros összefüggés mutatkozik. A hatékony kezelés eredményeként a betegek klinikai állapota és az ultrastrukturális patológiai leletek egyaránt jelentős javulást mutatnak.

További vizsgálatokra van szükség annak eldöntéséhez, hogy a chronicus betegek gondozása során az elektronmikroszkópos vizsgálat milyen segítséget nyújthat.

IRODALOM

- Ahearn, M. J., Trujillo, J. M., Cork, A. és Hart, J. S.: *Cancer Res.* **34**, 2887 (1974).
 Ackerman, G. A.: *Lab. Invest.* **19**, 290 (1968).
 Anderson, D. R.: *J. Ultrastruct. Res. Suppl.* **9**, 5 (1966).
 Bainton, D. F., Ulyot, J. L. és Farquhar, M. G.: *J. Exp. Med.* **134**, 907 (1971).
 Bessis, M.: *Living Blood Cells and Their Ultrastructure*. Springer-Verlag, Berlin—Heidelberg—New York (1973).
 Bessis, M. és Breton-Gorius, J.: *Blood*, **19**, 635 (1962a).
 Bessis, M. és Breton-Gorius, J.: *Nouv. Rev. Fr. Hemat.* **2**, 629 (1962b).
 Bessis, M. és Breton-Gorius, J.: *Nouv. Rev. Fr. Hemat.* **9**, 245 (1969).
 Bessis, M. és Jensen, W. N.: *Brit. J. Hemat.* **11**, 49 (1965).
 Bessis, M. és Maigné, J.: *Rev. Europ. Et. Clin. Biol.* **15**, 691 (1970).
 Bessis, M. és Thiery, J. P.: *Nouv. Rev. Fr. Hemat.* **2**, 387 (1962).
 Blom, J., Mansa, B. és Wiik, A.: *Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. A.* **84**, 335 (1976).
 Bouteille, M., Kalifat, S. R. és Delarue, J.: *J. Ultrastruct. Res.* **19**, 474 (1967).
 Bowman, W. D.: *Blood*, **18**, 662 (1961).
 Breton-Gorius, J., Houssay, D.: *Lab. Invest.* **28**, 135 (1973).
 Breton-Gorius, J.: *Bull. Cancer (Paris)*, **61**, 367 (1974).
 Brincner, H. és Jensen, K. B.: *Dan. Med. Bull.* **19**, 215 (1972).
 Burns, R. E., Soloff, B. L., Hanna, C. és Buxton, D. T.: *Cancer Res.* **31**, 159 (1971).
 Catovsky, D., Frisch, B. és VanNoorden, S.: *Lancet*, 1/7904, 462 (1975).
 Cawley, J. C. és Hayhoe, F. G. J.: *Ultrastructure of haemic cells: A cytological atlas of normal and leukaemic blood and bone marrow*. W. B. Saunders Company Ltd. London—Philadelphia—Toronto (1973).
 Clausen, K. P. és Von Haam, E.: *Acta Cytol.* **13**, 435 (1969).
 Dickler, H. B., Siegal, F. P., Bentwich, Z. H. és Kunkel, H. G.: *Clin. Exp. Immunol.* **14**, 97 (1973).
 DiGuglielmo, G.: *Rev. Hémat.* **1**, 355 (1946).
 Dupuy-Coin, A. M., és Bouteille, M.: *J. Ultrastruct. Res.* **40**, 55 (1972).
 Ezdinli, E. Z., Sokal, J. E., Crosswhite, L., és Sandberg, A. A.: *Ann. Intern. Med.* **72**, 175 (1970).
 Freeman, J. A. és Samuels, M. S.: *Blood*, **13**, 725 (1958).
 Freeman, J. A.: *Blood*, **15**, 449 (1960).
 Freeman, J. A.: *Blood*, **27**, 499 (1966).
 Freeman, A. I. és Journey, L. J.: *Brit. J. Haematol.* **20**, 225 (1971).
 Ghadially, F. N.: *Ultrastructural pathology of the cell*. Butterworths, London and Boston (1975).
 Glick, A. D. és Horn, R. G.: *Brit. J. Haematol.* **26**, 395 (1974).
 Goldberg, A. F.: *Blood*, **24**, 305 (1964).
 Graham, R. C. és Bernier, G. M.: *Medicine*, **54**, 225 (1975).
 Grimley, P. M., és Schaff, Zs.: *Pathobiol. Annual. Ed.: H. L. Joachim*, 122, New York (1976).
 Henderson, E. S.: *Ann. Int. Med.* **69**, 628 (1968).
 Hirsch, J. G. és Cohn, Z. A.: *J. Exp. Med.* **112**, 1005 (1960).
 Huhn, D. és Schmalzl, F.: *Haematol. Bluttransfus.* **14**, 36 (1974).

- Ito, K., Ito, N., Sato, S. és Katsunuma, H.: *Acta Haemat. Jap.* **27**, 436 (1964).
 Katayama, I. és Finkel, H. E.: *Amer. J. Med.* **57**, 115 (1974).
 Katayama, I. és Schneider, G. B.: *Am. J. Pathol.* **86**, 163 (1977).
 Kondo, K., Yoshitake, J. és Takemura, K.: *J. Electron Micr.* **15**, 237 (1966).
 Leduc, E. H., Avrameas, S. és Bouteille, M.: *J. Exp. Med.* **127**, 109 (1968).
 Maldonado, J. E.: *Blood Cells*, **1**, 129 (1975).
 Maldonado, J. E. és Pierre, R. V.: *Mayo Clin. Proc.* **50**, 573 (1975).
 Maldonado, J. E., Maigne, J. és Lecoq, D.: *Blood Cells*, **2**, 167 (1976).
 Matsuoka, M., Hattori, A., Mizushina, T. és Jinbo, C.: *Acta Med. Biol.* **17**, 49 (1969).
 McDuffie, N. G.: *Nature*, **214**, 1341 (1967).
 McKenna, R. W., Bloomfield, C. D., Dick, F., Nesbit, M. E. és Brunning, R. D.: *Blood*, **46**, 481 (1975).
 Ogawa, T.: *J. Electron Micr.* **17**, 260 (1968).
 Palakavongs, P., Teichberg, S., Vinciguerra, V., Degnan, T. J. és Sinlaratana, P.: *Blood*, **49**, 535 (1977).
 Perper, R. J., Zee, T. W. és Mickelson, M. M.: *J. Lab. Clin. Med.* **72**, 842 (1968).
 dePetris, S., Karlsbad, G.: *J. Cell Biol.* **26**, 759 (1965).
 Poch, T., Hermansky, F. és Lodrova, V.: *Neoplasma* **20**, 413 (1973).
 Polliack, A., Lampen, N., Clarkson, B. D. és DeHarven, E.: *J. Exp. Med.* **138**, 607 (1973).
 Polliack, A. és DeHarven, E.: *Clin. Immunol. Immunopathol.* **3**, 412 (1975).
 Quigley, H.: *Fed. Proc.* **26**, 648 (1967).
 Reynolds, E. S.: *J. Cell Biol.* **17**, 208 (1963).
 Ross, A. és Harnden, D.: *Europ. J. Cancer*, **5**, 349 (1969).
 Ruzicka, F.: *Elektronenmikroskopische Hämatologie*. Springer-Verlag, Berlin—Heidelberg—New York (1976).
 Schaff, Zs., Lapis, K. és Grimley, P. M.: *Morph. Ig. Orv. Szle.* **15**, 166 (1975).
 Schaff, Zs., Lapis, K., Keresztúry, S. és Kolláth, Z.: *Morph. Ig. Orv. Szle.* **17**, 33 (1977).
 Schnitzer, B., Aikawa, M. és Spencer, H. H.: *Amer. J. Clin. Path.* **58**, 1 (1972).
 Schnitzer, B. és Kass, L.: *Amer. J. Clin. Path.* **61**, 117 (1974).
 Schumacher, H. R., Székely, I. E., Park, S. A. és Fischer, D. R.: *Blut*, **27**, 396 (1973).
 Schumacher, H. R., Székely, I. E. és Fischer, B. S.: *Am. J. Pathol.* **78**, 49 (1975).
 Smetana, K., Györkey, P. és Busch, H.: *Exp. Cell Res.* **58**, 303 (1969).
 Smetana, K.: *Cancer Res.* **30**, 1149 (1970).
 Søndergaard-Petersen, H.: *Acta Med. Scand.* **198**, 165 (1975).
 Spremolla, G. és Saba, P.: *Scand. J. Haemat.* **10**, 69 (1973).
 Tan, H. K., Wages, B. és Gralnick, H. R.: *Blood*, **39**, 628 (1972).
 Tanaka, Y. és Brecher, G.: *Blood*, **38**, 431 (1971).
 Tanaka, Y. és Goodman, J. R.: *Electron microscopy of human blood cells*. Harper and Row, New York, Evanston, San Francisco, London (1972).
 Ulliot, J. L. és Bainton, D. F.: *Blood*, **44**, 469 (1974).
 Watanabe, I., Donohue, S. és Hogatt, N.: *J. Ultrastruct. Res.* **20**, 366 (1967).
 White, J. G. és Gerrard, J. M.: *Am. J. Pathol.* **83**, 590 (1976).
 Williams, W. J., Beutler, E., Erslev, A. J. és Bundles, R. W.: *Haematology*. McGraw-Hill, Blakiston publication (1972).
 Zucker-Franklin, D. és Hirsch, J. G.: *J. Exp. Med.* **120**, 569 (1964).
 Zucker-Franklin, D.: *Arch. Intern. Med.* **135**, 55 (1975).