

造血與淋巴系統疾病

Diseases of Hematopoietic and Lymphoid System

病理學科

陳志榮

造血與淋巴系統疾病

Diseases of Hematopoietic and Lymphoid System

- 紅血球疾病 (Red cell disorders)
- 白血球疾病 (White cell disorders)
- 出血病質 (Hemorrhagic diathesis)
- 脾臟疾病 (Diseases of spleen)

正常解剖與生理

- **髓組織 (Myeloid tissue)**
 - 骨髓 (Bone marrow)
 - 髓間質組織 (Marrow interstitial elements)
- **淋巴組織 (Lymphoid tissue)**
 - 淋巴腺 (Lymph node)
 - 脾臟 (Spleen)
 - 胸腺 (Thymus)

骨髓幹細胞

- 髓幹細胞

- 紅血球 (Red blood cells, RBC)
- 顆粒球 (Granulocytes)
 - 嗜中性白血球 (Neutrophils)
 - 嗜伊紅性白血球 (Eosinophils)
 - 嗜鹼性白血球 (Basophils)
- 單核球 (Monocytes) → 巨噬細胞 (Macrophages)
- 巨核細胞 (Megakaryocytes) → 血小板

- 淋巴幹細胞

- T淋巴細胞 (T lymphocytes)
- B淋巴細胞 (B lymphocytes) → 漿細胞 (Plasma cells)

紅血球增多症 (Polycythemia)

- 血液中紅血球數目過多
- 間接
 - 脫水
- 直接
 - 原發性—幹細胞不正常(腫瘤性)增生
 - 次發性—紅血球生成素濃度增加
 - 生理性—運動員、高山居民
 - 病理性—發紺性先天性心臟病、腎臟腫瘤

貧血 (Anemia)

- 紅血球數目↓，血紅素↓
- 原因
 - 出血
 - 紅血球破壞過多 (溶血性貧血)
 - 紅血球生成不夠或不良 (**Impaired red cell production**)
- 分類
 - 依紅血球形狀與血色素量
 - 小球性、正球性、大球性
 - 低血色素性、正血色素性、高血色素性
 - 依原因

貧血 (Anemia)

- 出血 (Hemorrhage) 造成的貧血
 - 急性 – 低血量性休克
 - 慢性 – 缺鐵性貧血 (Iron deficiency anemia)
- 原因
 - 創傷，胃腸道出血，婦科疾病

溶血性貧血 (Hemolytic Anemia)

- 紅血球破壞速率增加 (血管內或血管外)
- 血鐵質沉著症 (Hemosiderosis)，血中網狀血球 (Reticulocyte) 增加
 - 遺傳性球狀紅血球症
 - 葡萄糖-6-磷酸去氫酶缺乏症
 - 地中海型 (海洋性) 貧血
 - 鐮狀血球貧血
 - 陣發性血紅蛋白夜尿症
 - 胎兒母紅血球病
 - 免疫溶血性貧血
 - 機械性創傷

遺傳性球狀紅血球症

Hereditary Spherocytosis

- Spectrin基因突變
- 中度貧血，血管外溶血，脾臟腫大，全身性血鐵質沉著症，膽結石
- 治療方法—脾臟切除

葡萄糖-6-磷酸去氫酶缺乏症

Glucose-6-phosphate Dehydrogenase Deficiency

- 性聯遺傳，男性多，客家人多
- 紅血球細胞膜上葡萄糖-6-磷酸去氫酶缺乏，紅血球容易破壞
- 氧化劑藥物或毒素（樟腦，磺胺劑，阿斯匹靈，蠶豆）
- 蠶豆症 (Flavism)

地中海型 (海洋性) 貧血

Thalassemia

- 血紅素球蛋白基因缺陷 → 合成減少或缺乏
- 正常紅血球結構
 - 96% HbA ($\alpha_2\beta_2$)
 - 3% HbA2 ($\alpha_2\delta_2$)
 - 1% fetal Hb (HbF, $\alpha_2\gamma_2$)
- 甲型地中海型貧血： α 鏈球蛋白合成有問題
- 乙型地中海型貧血： β 鏈球蛋白合成有問題
- 小血球性淺色性貧血，靶狀紅血球，血管外溶血，肝脾腫大，血鐵質沉著症

鐮狀血球貧血

Sickle Cell Anemia

- 自體顯性遺傳，黑人多
- 血紅素的 β 球蛋白第六個胺基酸改變 (麩胺酸 \rightarrow 纈胺酸，HbS)
- 氧濃度降低時紅血球變成鐮刀狀，紅血球破壞，阻塞性缺血 (脾、腎、腦)

胎兒紅血球母細胞增多症

Erythroblastosis Fetalis

- 胎兒與母體血型不合 (ABO或Rh血型)
- 胎性水腫 (Hydrops fetalis)，黃疸，核黃疸 (Kernicterus)

免疫溶血性貧血

Immunoheolytic Anemia

- 原因不明，血清內抗紅血球抗體，Coombs氏試驗陽性
- 暖抗體免疫溶血性貧血 (IgG)，冷抗體免疫溶血性貧血 (IgM)

紅血球生成不良性貧血

- 骨髓內造血幹細胞受抑制，紅血球生成所需物質缺乏
 - 巨母細胞貧血症
 - 缺鐵性貧血
 - 骨髓消耗性貧血
 - 再生不良性貧血

巨母細胞性貧血症

Megaloblastic Anemia

- 葉酸缺乏 (Folate deficiency anemia)，維生素B₁₂缺乏 (惡性貧血，Pernicious anemia)
- 骨髓中出現巨紅母血球，巨紅血球，巨髓芽細胞，過多分葉的嗜中性白血球
- 核質發育不同步，無效的血球製造，溶血
- 萎縮性胃炎，萎縮性舌炎
- 亞急性聯合退化 (Subacute combined degeneration)
 - 神經系統的髓鞘脫失病變
 - 手腳麻木，刺痛，灼熱感，步態不穩，位置感喪失

缺鐵性貧血

Iron Deficiency Anemia

- 最常見的貧血
- 鐵質攝取不足或流失過多
- 小血球性淺色素性貧血，湯匙樣指甲，萎縮性舌炎

骨髓消耗性貧血

Myelophthisic Anemia

- 骨髓被纖維組織或轉移性癌 (如乳房，肺，前列腺，甲狀腺) 所取代
- 貧血，血小板減少，白母紅血球病
(**Leukoerythroblastosis**)

再生不良性貧血

Aplastic Anemia

- 原因不明，放射線，藥物(氯黴素)，化學物質，病毒感染
- 骨髓造血幹細胞功能受抑制或嚴重異常
- 貧血，血小板減少，顆粒性白血球減少

白血球疾病

- 白血球減少 (Leukopenia)
 - 骨髓製造減少 (骨髓消耗性或再生不良性貧血)，末梢破壞太快 (脾臟機能亢進)
- 白血球增多症 (Leukocytosis)
 - 感染，發炎，過敏，腫瘤
- 白血球的惡性增生疾病
 - 惡性淋巴瘤 (包含何杰金氏淋巴瘤)
 - 白血病和骨髓增生性疾病
 - 漿細胞惡病質及其相關疾病

惡性淋巴瘤

Malignant Lymphoma

- 淋巴組織的癌症 (淋巴細胞發生的惡性腫瘤)
- 非何杰金氏淋巴瘤 (Non-Hodgkin's lymphoma, NHL)
 - 65%源自淋巴腺，35%來自實質器官內之淋巴組織
 - 分類—REAL，WHO分類
 - Low grade—小淋巴球性淋巴瘤，濾泡性淋巴瘤
 - High grade—廣泛性大細胞性淋巴瘤，淋巴母細胞性淋巴瘤，Burkitt氏淋巴瘤
 - 五年存活率—Low grade: 50%-70%; High grade: 23%-32%
- 何杰金氏淋巴瘤 (Hodgkin's lymphoma, HL)

小淋巴球性淋巴瘤 慢性淋巴球性白血病

- **Small Lymphocytic Lymphoma/Chronic Lymphocytic Leukemia**
- B細胞表現型，腫瘤細胞類似小淋巴細胞，核圓色深，不見核仁
- 侵犯淋巴腺，骨髓，末梢血液
- 多在50歲以上，臨床症狀輕微，預後較好

濾泡性淋巴瘤

Follicular Lymphoma

- 源自濾泡中心細胞 (B細胞)，*bcl-2*基因突變
- 腫瘤細胞—小裂核細胞，大細胞
- 中年人，無痛性淋巴腺腫大
- 早期侵犯骨髓，化學治療效果不佳

瀰漫性大型B細胞淋巴瘤

Diffuse Large B Cell Lymphoma

- 源自成熟的不同階段B淋巴細胞
- 大型細胞具有規則或不規則細胞核，有絲分裂多
- 中老年人，淋巴腺腫大，預後不好

淋巴母細胞性淋巴瘤

Lymphoblastic Lymphoma

- 腫瘤細胞類似未成熟的淋巴母細胞，細染色質
- 兒童 (B細胞) 或年輕男性 (T細胞)
- 縱膈腔腫塊 (胸腺腫大)
- 臨床過程似急性淋巴母細胞白血病，病程快，侵犯骨髓和腦膜

Burkitt氏淋巴瘤

Burkitt's Lymphoma

- 源自生發中心成熟階段B細胞
- 大腫瘤細胞，卵圓形核，2-5個核仁，嗜鹼性細胞質
- 小孩及年輕人多
- **Epstein-Barr病毒 (Endemic: 100%; Sporadic: 25%)**
- 分類
 - 流行型 (Endemic) – 上頷骨，下頷骨
 - 散發型 (Sporadic) – 腹部，腸，卵巢，後腹腔

何杰金氏淋巴瘤

Hodgkin's Lymphoma

- 年輕人多，致病機轉不明，平均五年存活率80%
- **Reed-Sternberg細胞 (RS細胞)** 由濾泡中心細胞轉形而來，EB病毒感染有關
- 大多只侵犯淋巴腺，而且是有次序性的侵犯
- 何杰金氏淋巴瘤的臨床分期 (Clinical stage) 對預後很重要

何杰金氏淋巴瘤的分類^{1/2}

- **結節性淋巴細胞豐富型 (Nodular lymphocyte predominant)**
 - 腫瘤細胞表現B細胞抗原
- **富含淋巴球型 (Lymphocyte-rich classical type)**
 - 成熟淋巴細胞多，RS細胞很少
 - 35歲以下男性多，預後好
- **混合細胞型 (Mixed cellularity type)**
 - 成熟淋巴細胞，RS細胞，嗜伊紅白血球，漿細胞，組織球，壞死，纖維化
 - 男性多

何杰金氏淋巴瘤的分類^{2/2}

- **少量淋巴球型 (Lymphocyte-depletion)**
 - 成熟淋巴細胞少，RS細胞很多，壞死，纖維化
 - 年紀大者多，預後最差
- **硬化結節型 (Nodular sclerosis)**
 - 腔細胞 (Lacunar cells)，纖維組織多
 - 年輕女性為多，預後很好

白血病和骨髓增生性疾病

Leukemia and Myeloproliferative Disorders

- 源自造血幹細胞的惡性腫瘤，致病機轉不明
- 分類
 - 急性：病變細胞不成熟無法分化成正常細胞，病程快而嚴重
 - 慢性：病變細胞分化較好，病程緩和
- 症狀—發燒，容易疲倦，易出血，肝脾腫大，
胸腺變大，骨頭壓痛
- 組織學上—不正常血球浸潤器官和組織，如骨髓，脾，
淋巴腺，肝臟

急性白血病

Acute Leukemia

- 出現芽細胞 (Blasts)
- 芽細胞佔骨髓內細胞總數的20%以上
- 成熟血球的數目減少
- 病程快，預後差
- 種類
 - 急性骨髓細胞性白血病 (Acute myeloid leukemia, AML)
分為八型 (M0-M7)，30%為M2
 - 急性淋巴細胞性白血病 (Acute lymphocytic leukemia, ALL)
分為三型 (L1, L2, L3)，85%為L1

慢性白血病

Chronic Leukemia

- **慢性骨髓細胞性白血病 (Chronic myeloid leukemia, CML)**
 - 費城染色體 (Ph chromosome)，脾腫大，白血球數目很高，LAP score下降
- **慢性淋巴細胞性白血病 (Chronic lymphocytic leukemia, CLL)**
 - 無功能的B淋巴細胞增多

骨髓增生性疾病

Myeloproliferative Disorders

- 慢性骨髓細胞性白血病 (Chronic myeloid leukemia, CML)
- 真性紅血球增多症 (Polycythemia vera, PV)
- 原發性血小板增多症 (Essential thrombocythemia, ET)
- 骨髓化生和骨髓纖維化 (Myeloid metaplasia with myelofibrosis)

多發性骨髓瘤

Multiple Myeloma

- 骨髓內同源系的**漿細胞**增生
- 全身骨頭有溶骨性病變，容易骨折
- X光片可見黑色斑點 (Punch-out lesion)
- 60%病例的惡性漿細胞製造IgG
- 尿中出現Bence-Jones蛋白質 (Bence-Jones protein)
- 腎病變是重要臨床特徵—Myeloma nephrosis

出血病質

Hemorrhagic Diathesis

- 血管較脆弱，血小板缺乏或功能異常，凝血機制異常
- 包括
 - 散播性血管內凝血 (**Disseminated intravascular coagulopathy, DIC**)
 - 血小板減少症 (**Thrombocytopenia**)
 - 凝血疾病 (**Coagulation disorders**)

散播性血管內凝血 (DIC)

- 敗血症，產科併發症 (羊水栓塞)，惡性腫瘤，大創傷
- 纖維蛋白凝塊沉積於全身微循環血管，消耗血小板和凝血因子
- 急性 (出血)，慢性 (血栓併發症)
- 機轉
 - 組織因子 (Tissue factor) 釋放於血液內
 - 胎盤組織，急性前骨髓性白血病，分泌黏液蛋白的腺癌細胞
 - 血管內皮細胞受到廣泛性傷害
 - 免疫複合體，血管炎，微生物感染

血小板減少症

Thrombocytopenia

- 製造減少
 - 再生不良性貧血，藥物，骨髓破壞
- 過量破壞
 - 抗血小板抗體，血小板被消耗

凝血疾病

Coagulation Disorders

- 後天性
 - 維生素K缺乏，肝實質病變
- 先天性
 - 第八因子複合體缺乏
 - Von Willebrand氏病 (von Willebrand's disease)
 - 體染色體顯性遺傳
 - 第八因子缺乏—A型血友病 (Hemophilia A)
 - 性聯遺傳
 - 第九因子缺乏—B型血友病 (Hemophilia B)

感染性單核球症

Infectious Mononucleosis

- 急性，Epstein-Barr病毒感染，自限性
- 青少年及年輕人
- 發燒，喉嚨痛，全身性淋巴腺炎
- 血中淋巴細胞增多，出現非典型淋巴細胞 (T細胞)

組織細胞增生症

Langerhans Histiocytosis X

- 源自 Langerhans 氏細胞 (表現 CD1a 和 S-100)
- Letterer-Siwe 病 (Letterer-Siwe disease)
 - 兩歲以下，廣泛性皮膚病變，肝脾腫大，淋巴腺腫大，肺病變，破壞性蝕骨病變
- Hand-Schuller-Christian 氏病 (Hand-Schuller-Christian disease)
 - 20-60 歲，蝕骨病變，尿崩症，凸眼
- 嗜伊紅性肉芽腫 (Eosinophilic granuloma)
 - 單獨的病灶 (骨骼系統最多)

脾腫大 (Splénomegaly)

- 常伴隨脾機能亢進 (Hypersplenism)
- 依腫大程度分
 - 重度 (>1000克)
 - 慢性骨髓增生疾病，慢性淋巴細胞性白血病，淋巴瘤，瘧疾，Gaucher氏病 (Gaucher's disease)，原發性腫瘤...等
 - 中度 (500-1000克)
 - 充血性脾腫大，急性白血病，遺傳性球形紅血球症，重型地中海型貧血，自體免疫性溶血性貧血，Niemann-Pick氏病...等
 - 輕度 (<500克)
 - 急性胰臟炎，感染性單核球症，菌血症，腹腔感染，SLE...等

脾臟破裂 (Rupture)

- 原因
 - 外傷或鈍挫傷
 - 自發性

