

MICROANGIOPATHIÁS HAEMOLYSIS ÉS LEUKOERYTHROBLASTOSIS GYOMOR-EREDETŰ CARCINOMATOSISBAN

Esetleírás, irodalmi áttekintés, orvostörténet

Dr. Szende László¹, Dr. Radó János²

(1) Misszió Egészségügyi Központ Veresegyház

(2) Uzsoki Kórház, III. Belgyógyászati Osztály, Budapest

A szerzők munkahelye a beteg észlelésének idejében: Szent János Kórház, V. Belgyógyászat, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: Egy 54 évvel ezelőtt észlelt, (de nem közölt) gyomorcarcinoma által okozott thrombotikus microangiopathiás esetet elevenítenek fel és írnak le a szerzők. Szakirodalmi adatok segítségével elemzik a teljes kórkép fél évszázad alatti összeállását és a lehetséges kezelésmódokat. Az áttekintésnek orvostörténeti és kortörténeti vonzata is van. A 47 éves, duodenalis ulcus miatt 4 évvel korábban Billroth II műtéten átesett betegükönél fragmentocytosis, leukoerythroblastosis és thrombocytopenia állt fenn. Gyors lefolyással (13 nap) a kórkép halálhoz vezetett. A klinikai kép arra a hét esetre hasonlított, akiket a társszerző 1955-től észlelt, s akiknek kórtörténetét az 1963-as pécsi hematológiai napokon mutatta be. Klinikai diagnózisként a gyomorcarcinoma lehetőségére merült fel, de sem ezt, sem egyéb daganatot nem sikerült kimutatni. Mégis a hét eset tapasztalata alapján gyomorból kiinduló generalizált carcinomatosis diagnózissal írták ki. A szövettan gyomor eredetű carcinosis igazolt is, noha a boncolásnál nem volt daganat kimutatható. A fragmentocytosis, a haemolyticus anaemia és a leukoerythroblastosis összefüggése a (gyomor) carcinomával az egyik fontos tanulság. A másik az, hogy ebben és a korábbi hét esetben a „nagy haemolysis” létrejöttében tüdőérrendszeri daganat, thrombotikus elváltozások játszhattak szerepet. A microangiopathiás haemolysis, fragmentocytosis és leukoerythroblastosis hátterében rejlő carcinosis kórképének ismerete (beleértve a perifériás vérkenet eltéréseinek felismerését) segítség a sokféle eredetű thromboticus microangiopathia daganatos okának felderítéséhez és a jelenleg már reménykeltő kemoterápia elkezdéséhez.

Kulcsszavak: rák, metastasis, thromboticus microangiopathia, haemolyticus anaemia, leukoerythroblastosis, thrombopenia, Dacie-szindróma

Szende L, Radó J: MICROANGIOPATHIC HAEMOLYSIS AND LEUKOERYTHROBLASTOSIS IN CARCINOMATOSIS OF GASTRIC ORIGIN. CASE REPORT, REVIEW OF THE LITERATURE, MEDICAL HISTORY

SUMMARY: Authors refresh and describe a patient suffering from thrombotic microangiopathy induced by gastric cancer who was observed under their care 54 years ago. With the help of literature review they analyze the development of clinical studies and available treatment options during the past half century. This review contains also medical historical issues of the age. The 47-year-old patient who underwent four years earlier a Billroth II. gastric surgery because of a duodenal ulcer disease, presented with the symptoms of a hematological disorder, hemolytic anaemia, fragmentocytosis, leukoerythroblastosis and thrombopenia. The clinical picture resembled to that of the seven patients who were observed by the coauthor from 1955 till 1962 and who were presented in 1963 at a Hematological Conference held in Pécs, Hungary. The author's tentative clinical diagnosis was metastatic gastric cancer, though there was no conclusive evidence to confirm it. The illness became fatal with an unusually rapid progress. Histology proved the presence of metastatic gastric cancer, though macroscopically no tumor could be found at necropsy. Conclusion is the importance of the hematologic alterations in the detection of hidden metastatic (gastric) cancer. The knowledge of the syndrome of microangiopathic hemolysis, fragmentocytosis, leukoerythroblastosis, thrombopenia associated with metastatic cancer is helping to recognize the cause of the disease among the numerous origin of thrombotic microangiopathy. It is suggested that there is a strong relationship between the „big hemolysis” and the tumorous obstruction of the pulmonary arterial tree.

Keywords: cancer, metastasis, thrombotic microangiopathy, hemolytic anaemia, leukoerythroblastosis, thrombopenia, Dacie's syndrome

Magy Belorv Arch 2021; 74: xx–xx.

A microangiopathiás haemolysis tömeges vértetszétézés, amelynél a keletkező anaemia a vérpótlással fokozódik. Sokszor heveny, viharos lefolyású, rossz kimenetelű kórkép, ami megrettentí nemcsak a beteget és hozzátartozóit, hanem olykor az orvosokat is. A vérketben a vörösvértest-fragmentáció dominál, amit – ha leukoerythroblastosisal szövődik – myelocyták és promyelocyták, valamint különböző korú fiatal normoblastok egészítenek ki. Ezt a szindrómát Brain és Dacie foglalta össze és magyarázta 1962-ben,¹ kimutatva, hogy sokszor rejtett carcinosis okozza. A következő évben Radó és munkatársai már hét saját gyomorcarcinomás esetről számoltak be az 1963-as Pécsi Hematológiai Napokon, az első esetet 1955-ben észlelte: „Ún. microangiopathiás nagy haemolysisek carcinomatosisban. Saját esetek prezentálása diagnosztikai és gyakorlati problémák kiemelésével és Dacie felfogásának ismertetésével”.² A pécsi előadást nem követte cikk, de egy korabeli angol nyelvű olasz lap³ hivatkozott ezekre az esetekre (magyar nyelven idézett címmel), és Kelemen Endre angol kiadású könyvében⁴ szereplő 12 esetre is. A ritka kórképpel egyéb magyar közlemények is foglalkoznak 1966-ban, 1970-ben és 2010-ben.^{5, 6, 7}

Ebben a közleményben, a sorrendben 8. eset szerepel, amelyet 1966-ban észleltünk. A felidézett esettel kapcsolatos friss irodalmi adatok áttekintése azt mutatja, hogy az 54 évvel ezelőtti eset ismertetése még mindig tanulságokkal szolgálhat. A közlemény megszületése nem szokványos. Az eset ismertetéséről már lemondó 90 éves társszerzőt az irodalmi adatgyűjtések eredményei arra ösztönözték, hogy végül is tevékenyen közreműködjön a cikk megszületésében. A régi, de ez ideig nem közölt eset felidézésével a szerzőtárs (SzL) tanítóját kívánta köszönteni annak 90. születésnapja alkalmából.

Előzmények

Az 1963-as pécsi „Hematológiai napokon” Radó, Takó, Bán, Kelemen gyomoreredetű diffúz carcinosisos eseteket ismertettek, akikben szokatlan hematológiai eltéréseket találtak. A haemolyticus anaemiára utaló eltérések mellett fragmentocytosis és leukoerythroblastosis is mutatkozott. A haemolysist az erekben is jelenlévő daganatsejtek mechanikus károsító hatásának tulajdonítva Brain és Dacie felfogása alapján használták a microangiopathiás haemolysis kifejezést, és hangsúlyozták a fragmentocyták jelenlétének fontosságát a diffúz carcinomatosis felismerésében. Az azóta eltelt bő fél évszázad alatt számos, nem daganatos ok-

ból is észlelték ezeket a hematológiai elváltozásokat. A sokféle okból létrejövő hematológiai szindróma *jelölésére jelenleg a thromboticus microangiopathia kifejezést használják (TMA)*, mivel közös alapjuk a microcirculatio sérülése fibrin-, hialin-, thrombocytás thrombusok vagy/és daganatsejtembolusok által, következményes endothel-károsodással.

A thromboticus microangiopathia fő hematológiai elváltozásai a microangiopathiás haemolyticus (Coombs-negatív) anaemia, a fragmentocyták (schistocyták) jelenléte, thrombocytopenia következményes (egyes kórképekben eltérő) ischaemiás szervkárosodással és klinikai tünetekkel.

Az elmúlt fél évszázad alatt kiderült, hogy igen nagyszámú, de nem daganatos tényező is okozhatja a thromboticus microangiopathia kórképét. Formáinak részletes ismertetése kívül esik a jelen témaválasztás körén, említésük mellett utalunk az e tárgyra vonatkozó összefoglaló közleményekre.⁸⁻¹³ Esetünkkel kapcsolatban *a daganatos eredetűeket tárgyaljuk*, foglalozva a kórképhez társuló egyéb paraneoplasztikus hematológiai eltérésekkel, különösen a fragmentocytosisal és leukoerythroblastosisal.

A régi eset felidézését az indokolja, hogy a kórkép ritkasága, diagnosztikus buktatói és a már nem reménytelen kezelési lehetőségének nehézségei miatt egészen friss közlemények is foglalkoznak vele.¹⁴⁻¹⁶ Vizsgáljuk annak okát, hogy az említett pécsi esetekben mi lehetett a szembetűnően „nagy haemolysis” oka, s végül hazai orvostörténeti áttekintést adunk a kórképpel kapcsolatban.

Esetleírás

A 49 éves férfibeteget 1966. X. 12-én vették fel a János Kórház V. Belgyógyászati Osztályára. Előzmények: 27 éven át duodenalis ulcusban szenvedett, jelen felvétele előtt 4 évvel Billroth II gyomorreszekció történt. A duodenalis ulcus nagy kiterjedésű volt, a pancreasba penetrált. Eseménytelen posztoperatív szakot követően 4 éven át jól volt. Jelen panaszai: 2 hónapja hányingere van, zsíros étkezéskor epegőresszerű fájdalmakkal. Három héttel ezelőtt dereka és mindkét lába fájni kezdett, háta különösen fájt. Két héttel ezelőtt ittas állapotban elesve fejét beütötte, azóta feje fájdogál. Koponyaröntgen törést nem mutatott. Egy héttel ezelőtt felébredve, jobb arcfelét zsidbadtnak érezte. Széklete kemény, állítólag fekete. Laboratóriumi vizsgálatok: süllyedés 10 mm/1. óra, vörösvértestszám: 3,0 T/l, haemoglobin: 8,4 g/l, fehérvérsejtszám: 6,2 G/l, kvalitatív kép: 6 myelocyta, 9 metamyelocyta, 19 pálcaala-

Rövidítések: MAHA: microangiopathiás haemolyticus anaemia, TP: thrombocytopenia. LAB: leukoerythroblastosis, DIC: diszeminált intravasculáris coagulatio, aHUS: atipikus haemolyticus uraemiás szindróma, HUS: haemolyticus uraemiás szindróma, TAB: teljes androgén bloká, Fr: fragmentocyta, TMA: thromboticus microangiopathia

kú, 21 szegment, 4 eosinophil, 1 basophil, 4 monocyta, 36 lymphocyta fehérvérsejt. *100 fehérvérsejtre 13 normoblast, fragmentált erythrocyták.* A keneteket Hammer Sarolta főorvos, a kiváló hematológus vizsgálta. Hasonló betegek mintáin szerzett sokéves tapasztalat alapján a fragmentocytosis miatt már a bennfekvés 3. napján daganatkeresés indult. Mellkasi röntgenfelvételen nem volt eltérés, csontfelvételek részben felritkulást, részben tömörülést mutattak. Gyomorröntgen is készült, daganat lehetőségére célzottan felhívva a figyelmet. Ezt Liszka György dr., a kiváló röntgenes végezte. Lelete: Billroth II reszekció utáni gyomorcsonk, kontúrjai épek. Az anastomosis felett a hátsó fal kontúrja egyenetlen. Elsődleges gyomordaganat nem látható, de a gyomorcsonk hátsó falának egyenetlensége talán valamilyen retrogastricus folyamattal (pancreas?) magyarázható. A kórlefolyást a haemorrhagiás diathesis képe uralta, haematemesis, melaena, haemoptoe, epistaxis, bőrvérzések formájában. A thrombocytaszám alacsony, de a számszerűség nem ismert. A transzfúziók hatástalanok voltak. *Biztos daganatot nem tudtunk kimutatni.* Hyperpyrexia, veseelégtelenség, hypotensio kíséretében 13 napos észlelés után mély comában meghalt. Bár daganatra utaló eltérést nem találtunk, gyomorból kiinduló generalizált carcinomatosis diagnózissal írtuk ki.

A boncolás érdekesnek ígérkezett, így az érintett osztályokról úgyszólván mindenki jelen volt. A teljes belosztály, az osztályt is vezető kórházi főigazgató (dr. Takó József), a proszekktúra osztályvezetője, dr. Kálló Antal és orvosai. A boncolás akadozva indult, ugyanis a koponya megnyitásakor mindkét oldali subduralis vérzés volt látható, kb. 50 ml mennyiségben, amelynek nagy része folyékony volt. Így felmerült hatósági boncolás szükségessége is, majd az agyburki vérzést az általános vérzékenységgel magyarázva ezt elvetették. A boncolás folytatódott, de daganatot sehol nem találtak. A csigolyák szivacsos csontállományában foltosan fehér tömörülések voltak láthatók. A femur csontvelője sárga és bevérzett volt. A szürkésfehér tömörüléseket osteomyelosclerosisnak vélték.

A gyomorban a gyomor-bél anastomosis képe volt látható. A reszekciós vonal felső részében mintegy „aszalt fügényi” területen óriásredő képződése volt észlelhető, a redők között sejthető fekélyekkel. Az egész gyomornyálkahártya sötétvörösen elszíneződött. *A makroszkópos kép daganatot egyáltalán nem mutatott, mégis szövettani vizsgálatokat kértünk (R.J).* A boncolást végző patológus először ezt határozottan elutasította (mondván, hogy daganat sehol nem látható), majd a vita után a kórházigazgató felszólítására anyagvételek történtek a szövettani vizsgálatokra. A hisztológia eredményeképp a „rejtett generalizált angiosis cancerosa” diagnózist állították fel, és ugyanezen címmel klinikopatológiai megbeszélésre került sor. Több szerv ereiben apró daganatsejt-embolusokat találtak („oncocythaemia forgott fenn”), így a tüdőerekben is („lymphangiosis cancerosa pulmonum”), és igen nagy

tömegben a gyomorműtét hegén talált óriásredőben. Az osteomyelosclerosisnak látszó elváltozás is csontvelő-cancerosis volt. Ez is annyira előtérben volt, hogy a kórboncoló orvos a vérzékenységet és az anaemiát „kiszorítási-térfoglalási” csontvelői elégtelenség következményének tartotta. Fenti adatok a kórházi tudományos közlönyből származnak, amelyet dr. Kálló Antal állított össze.¹⁷ A kórkép akkor még újszerű volt, a kísérő véralvadási zavar pontos mechanizmusa még nem volt ismert.

Megbeszélés

A felidézett eset megerősíti, hogy az új kórképek megismerése és elfogadása olykor elég hosszú időbe telik. (Kicsit ez volt a helyzet az antiarrhythmiaszerek pararrhythmias hatásának felismerésében is.) *Jelen esetben a diagnózis csak a klinikus határozottsága miatt született meg, amelyet az előzőleg hét betegben felismert és a pécsi kongresszuson előadott tünetek okának egyértelmű bizonyossága alapozott meg.* A másik tanulság az eset közlésének elmaradása. Vélhetően azért, mert a betegség lényegét a Brain-Dacie közlemény már összefoglalta. Nem volt publikációs motiváció az sem, hogy a megismert esetek kezelése akkor reménytelen volt. Egy további lehetséges tényezőt az „Orvostörténeti visszatekintés” című részben említünk. Ma már azonban azt mondhatjuk, hogy azok az észlelők jártak el helyesen, akik ismertették eseteiket, és lehetővé tették a kórkép részletes elemzésének az összefoglaló közleményekben való ismertetését.^{18–23}

Az eltelt évtizedek alatt a thromboticus microangiopathia sok részletében teljesen tisztázódott, és kezelése daganatos eredet esetén is lehetővé vált. Az elmúlt fél évszázad alatt kiderült, hogy igen nagyszámú, de nem daganatos tényező is előidézheti, megnehezítve a kiváltó ok tisztázását.

A thromboticus microangiopathia klasszikus formája a thrombocytopeniás thromboticus purpura (TTP) és a haemolyticus-uraemiás szindróma (HUS), a közös alap miatt TTP/HUS-ként rövidítve. A TTP klasszikusan pentad tünetekkel jelentkezik (microangiopathiás haemolyticus anaemia, fragmentocytosis, thrombocytopenia, láz és központi idegrendszeri tünetek). Az alapelváltozás az ADAMST13 szint jelentős csökkenése veleszületett vagy szerzett okból. Kezelése azonnali plazmaferezis. *A haemolyticus-uraemiás szindróma* jobbra gyerekkorhoz kötött, toxikus endothelkárosodás okozta microangiopathiás haemolysis, thrombocytopenia és veseelégtelenség. Leggyakrabban a hasmenést is okozó Shiga-toxint (verotoxint) termelő *E. coli* fertőzés okozza. A plazmaferezis itt nem elsődleges kezelési forma. *Az atipusos haemolyticus-uraemiás szindrómát* nem Shiga-toxin okozza. Háttérben a genetikai mutációknak és a komplementaktivációnak fontos szerepe van. Előidézői: infekciók (vírus, baktérium, gomba), szepszis, súlyos hypertonia (eclampsia, HELP szindróma), autoimmun betegségek (lupus anti-

foszfolipid szindróma), daganatellenes, immunszuppresszív és thrombocyta-aggregáció-gátló szerek, terhesség, műtét.⁸⁻¹³

Az alábbiakban az egyes hematológiai eltéréseket tekintjük át, *daganatos eredet esetén*.

Microangiopathiás haemolysis carcinomatosisban

A korábbi pécsi és a jelen esetben is a legfontosabb eltérés a microangiopathiás haemolyticus anaemia (MAHA), a fragmentocytosis, a thrombocytopenia és a leukoerythroblastosis jelenléte volt. Sokan említik még a haemolyticus anaemiával kapcsolatos reticulocytosis is. *A microangiopathiás haemolysis és a fragmentocytosis a legfontosabb figyelmeztető jel a thromboticus microangiopathia jelenlétére*. Ezt mutatja a témára vonatkozó közlemények címe is: például „microangiopathiás haemolysis és thrombocytopenia daganatos eredettel”; vagy „MAHA és carcinoma”, vagy „TTP-ként félrediagnosztizált disszeminált carcinomatosis stb. A mostani automata vérkép-meghatározási gyakorlat során olykor csak az RDW emelkedése hívhatja fel a figyelmet a fragmentocytosisra.²⁴ Fragmentocytosis anaemia nélkül is előfordulhat.²¹⁻²⁵ Nem ritkán a kórkép súlyosságát a haemolysis foka és a transzfúziók hatástalansága jelzi, ez szerepel a jelen esetben is, valamint a pécsi esetekben is; ott már az előadás címében is jelezve: „nagy haemolysis”. (Emiatt is sok közleményben igyekeztek kizárni a transzfúziós inkompatibilitást, mint magunk is a legelső esetünkben 1955-ben, lásd „Orvostörténeti visszatekintés”.) Találtunk olyan súlyosságfokozati beosztást (bár a szerző elsődlegesen a kemoterápia során kialakuló aHUS-sal foglalkozik), hogy az 1. súlyossági fokot csak a *fragmentocyták megjelenése* (ötnél kevesebb erős nagyítású látóterenként) jelenti, a 2. fokozatot a *fragmentocytaszám növekedése* mellett a szérumkreatinin emelkedése, a 3. fokot a haemolysis és *fragmentocytosis további fokozódása*, vérzékenységgel (thrombocytopenia miatt), a 4. stádiumban a súlyos fokú szérumkreatinin-emelkedés már mindenképp dialízis kezelést igényel (transzfúzió és plazmaferezis mellett), 5. a végstádium.²⁶

A laktát-dehidrogenáz (LDH) enzim vérszintemelkedése is jellegzetes, de változó mértékű. TTP-nél 5000 IU alatt van, daganatos eredetnél magasabb is lehet. E különbségtétel korlátozott diagnosztikus értéket mutatja, hogy egyikünk (SzL) egy anaemia perniciosus esetében 10 000 IU LDH-értéket észlelt.

Thrombocytopenia

Jelenléte (150 000 alatti érték) kötelező a thromboticus microangiopathia felismerésében.^{6, 23} Megjelenése az endothel sérüléséhez kapcsolódik, ezért a csupán helyi érelváltozáshoz kapcsolódó haemangiómáknál (Kasabach–Merritt-szindrómában) is jelen van.²⁷ A szívbe, illetve az aortába ültetett, csak a vörösvértestek szét-

esését előidéző szervesen eszközök (*műbillentyűk*) esetében viszont thrombocytopeniát nem jeleznek, még akkor sem, ha az okozott haemolysis nagy fokú.²⁸

Leukoerythroblastosis

Az ismertetett esetben a leukoerythroblastosis kifejezett volt. Ez az eltérés a csontvelő beszűrődéses károsodását jelzi. A kórkép Vaughan leírása óta ismert.²⁹ Daganatos eredetű TMA-nál leginkább microangiopathiás haemolysises anaemiával és thrombocytopeniával együtt jelentkezik.³⁰⁻³³ Ilyenkor az anaemia változó mértékű, néha akár hiányozhat is.³⁴ *Mivel szabályos fehérvérsejtszám mellett is észlelhető (így esetünkben is), az automata vérkép-meghatározás nem fedi fel*.

Csontvelővizsgálat

Sok esetben a csontvelő vizsgálata biztosítja a diagnózist. Így pl. Lynch³⁵ a betegünkhöz klinikai szempontokból nagyon hasonló esetében (eredet, előzmény, jelentkezési év, lezajlás) a daganatos megbetegedés bizonyított volt a 4 évvel korábbi gyomorreszekátumban a fekély szélén talált mucintermelő adenocarcinomás kiscső alapján. (Hasonlóság az is, hogy a boncolásnál szintén nem találtak semmiféle kiindulási daganatot.) Újrafelvételkor azonban, noha újabb daganatjellegű eltéréseket kerestek, de nem találtak, az elvégzett csontvelőbiopszia még élőben biztosította a rák diagnózist. *Fontos a csontvelő vizsgálata daganatos betegség gyanúja esetén,² sőt kezelése folyamán³⁶ tisztázatlan eredetű anaemia és thrombocytopenia okának felderítésére is*.

Vérzékenység

Daganatos eredetű thromboticus microangiopathiánál a vérzékenységet részben az alacsony thrombocytaszám, részben a társuló DIC magyarázza. DIC önmagában is jelentkezhet daganatoknál, gondolni kell rá. A purpurás vérzékenység (a klasszikus TTP klinikai jellemzője) microangiopathiás haemolysises anaemia esetében sokszor alacsony thrombocytaszámnál sem észlelhető.

Tüdőerek érintettsége

Saját esetünkben is a pulmonalis érintettség kifejezett volt, és felmerült bennünk, hogy ennek a „nagy haemolysisekben” fontos szerepe lehet. Ugyanis az egyéb szervek a pulzustérfogatnak csak töredékét fogadják be, míg a tüdőereken minden egyes pulzustérfogat teljes egészében áthalad. A TMA-ban a legfeltűnőbb az erek általános rendellenessége, de leginkább a tüdőben. A daganatos TMA a pulmonalis ereket gyakran érinti. Ezekben az erekben a daganatembolusok, a thrombosis és az intimalis proliferáció annyira megemeli a pulmonalis artériás nyomást, hogy megsokszo-

rozsa a „nyűvő erőt” a vörösvértestekre, s ez fokozza a haemolysist („nagy hemolysis”). A rák okozta thromboticus microangiopathia dominálón pulmonalis kórkép formáját is öltheti (pulmonalis infiltratum, tüdőembólia klinikai képe³⁷ pulmonalis hypertonia), esetleg paradox tumorsejt-embolizációnak tulajdonítható hemiparesissel.³⁸ Egy törvényszéki boncolásra került esetben csak a szövettan mutatta ki az akut jobbszívfél-elégtelenség carcinosis eredetét.³⁹ (*Ezen szerző saját esetünk bonctermi vitája után 54 évvel figyelmezteti munkatársait, hogy ilyen esetekben szövettant kell készíteni akkor is, ha makroszkóposan nem látszik semmi.*)

Kezelés

A pécsi Hematológiai Napokon bemutatott betegek közül a legelső esetünkben 1955-ben (Dacie 1 közleménye előtt 7 évvel) nyilvánvaló volt a kilátástalan prognóza.² Egy nagy statisztika alapján – Lechner és Obermeier¹⁹ 168 esete közül – sokkal jobb volt a metasztatikus gyomorcarcinómában a prognózis, ha nem csatlakozott hozzá MAHA, mint amikor MAHA is jelen volt. A kezeléshez a tünetegyüttest okozó daganat, illetve fajtájának felismerése is fontos. Ugyanis csak a célzott kemoterápiától várható több-kevesebb javulás. A daganatelőfordulás gyakorisági sorrendjével (gyomor- emlő- prosztata) nő a kezelési lehetőség. Erdemes kiemelni a prosztatarákot. Ez egyrészt igen gyakori, a többi daganathoz képest gyakrabban társul hozzá aHUS és DIC, és kezelhetősége is a legjobb.¹⁹ A hatásos kezelés egyes esetekben szakrendelői szinten is elkezdhető. Ezt példázza a nemzetközi irodalomban is idézett magyar eset.⁷ (Észlelésük különlegessége, hogy a TMA okozta szervkárosodás a lábon is jelentkezett, amit nagyon ritka jelenségnek tartanak.¹⁴⁰) Olyan megfigyelés is található, hogy prosztatadaganatnál az onkológiai kezelés önmagában megszüntette a thromboticus microangiopathiát.⁴¹ Azt is érdemes idézni, hogy milyen vérzékenységi tünetek háttérben igazolódott rejtett prosztatarák, így önállóan DIC,⁴² visszatérő orrvérzés, foghúzás utáni halálos vérzés,⁴³ basaliomaeltávolítás utáni vérzés⁴⁴ eseteiben. A carcinosis eredetű TMA kezelési lehetőségének elvi alapjait egy régebbi, a daganatsejtes tüdőembolizációval foglalkozó közlemény is megvilágítja, megemlítve, hogy ezek a tumorsejtek az érlumenben tönkre mennek anélkül, hogy parenchymalis inváziót mutatnának. Így a kemoterápia egyrészt a szervezetet segíti ebben a bomlásban, másrészt az újabb embolizációt akadályozza meg.⁴⁵

A célzott kezelés mielőbbi elkezdésének érdekében érdemes áttekinteni, hogy milyen jelek utalnak a TMA daganatos eredetére. 1. A plazmaferézis hatástalansága (TTP esetén egy-két napon belül javulás észlelhető). 2. Daganatos előzmény, akkor is, ha gyógyultnak gondolták. 3. DIC jelenléte (a klasszikus TTP-re nem jellemző). 4. 5000 feletti LDH 5. Leukoerythroblastosis fennállása. 6. Pulmonalis tünetek (TTP-re ez sem jellem-

ző). 7. A TTP gyorsan kialakuló kórkép, daganatos eredetnél az előzetes fogyás, fáradtság, *hátfájdalmak* (utóbbi sok közleményben a klinikai jelek között szerepel) hosszabb tartamúak. 8. Az Adams¹³ csak a klasszikus TTP-ben csökken 10% alá.^{20, 46}

A TMA felismerésében a klasszikus vérkenetnek fontos szerepe van. Az automata vérkép-meghatározások korában ez esetleg csak akkor készül, ha a klinikus kéri. A daganat okozta TMA kórképének ismerete teszi lehetővé, hogy a célzott kezelés mielőbb elkezdődhessen. A rövidebb-hosszabb remissziót eredményező kemoterápiás kezelésre immár találhatóak eseteírások, gyomor-, prosztata-, emlő-, illetve tisztázatlan eredetű carcinosishoz társuló TMA esetén. Tanulságos az egyik emlőcarcinomához társuló eset, amelyik példázza mind a diagnózis, mind a kezelés nehézségeit, bemutatja a magyar szakmai irányelvekben is szereplő progresszív kórházi elhelyezéseket,⁹ és olyan fokú haemolysis esetén is sikerült többhónapos remissziót elérni (doxorubicin, paclitaxel), ahol a kenetben látott vörösvértetek fele fragmentocytá volt.¹⁵ Az onkológiai kezelés hatékonyságát a daganat okozta thromboticus microangiopathiában, Tang és Goldstein⁴⁷ irodalmi közlésekből összeállított 1. táblázatának 25 gyomorcarcinomás esete példázza. Átlagos túlélésük 3 hónap volt csak, de a statisztikában 26 hónapos remisszió is szerepel. Ezzel vetjük össze a saját 1. táblázatunkat, amelyet nem gyomor, hanem egyéb carcinomás eredetű thromboticus microangiopathiában szenvedő, szakirodalomban közölt 9 betegről állítottunk össze.^{7, 15, 16, 30, 42, 43, 48, 49, 50} Az átlagos túlélés 7,85 hónap volt. Meg kell jegyeznünk azonban, hogy ez egy alábecsült számítás, mert 4 beteg valamivel tovább élt, mint amennyi minimumot megadtak, és egy sok hónapot túlélte beteg ki kellett hagyni a statisztikából, mert nem volt konkrét adat. Két beteg több mint egy évet volt remisszióban. Ezek ugyan nem nagyon sikeres kemoterápiai eredmények egyik betegcsoportban sem, de az 54 évvel ezelőtti helyzethez képest talán mégis kimozdulás.

Orvostörténeti visszatekintés (RJ)

A jelen munkában közölt esetet 1966-ben észleltük. Ez a közlemény már legalább 50 évvel ezelőtt megíródhatott volna, időközben pedig meg kellett volna írni. Nem így történt. Most már – a szerzők kora miatt – jutott idő a megírásra. Különös, hogy szakmailag még mindig idősebb. Tanulságos lehet a fiatalabb orvosnemekedékeknek, és orvostörténeti érdekessége is van.

Az 1963-as Pécsi Hematológiai Napokon ismertett esetekből idézzük a *legelső esetet*, amellyel a szerző 1955-ben – mindössze fél évvel orvosi működésének elkezdése után – találkozott. *Nagyon szokatlan tapasztalat volt, hogy minden vérátömlesztés után kevesebb volt a vörösvértetszáma, mint előzőleg.* Valamilyen inkompatibilitásra gondoltunk, számtalan potenciális donort berendeltünk a családból és azon kívül is *in vitro* tesztekre, és megkíséreltük felderíteni a leg-

1. táblázat. Az onkológiai kezelés hatékonysága daganat okozta thromboticus microangiopathiában

Szerző	Referátum száma	Daganatos betegség	Hematológiai eltérés	Csontvelő-biopszia	Daganatellenes szer	Hatás
Samie	48	tisztázatlan	MAHA, TP Fr	pozitív	cisplatin epirubicin 5-fluorouracil	9 hónap
Lin	49	tisztázatlan	MAHA, TP Fr, LAB	pozitív	5-fluorouracil mitomycin C cisplatin	csak összefoglaló drámai javulás
Mahdi	30	emlő	TP, LAB	pozitív	letrozol denosumab	több hónap havonta trafó
Imam	43	prostata	TP, aHUS enyhe MAHA	tapintás poz. PSA magas	bicalutamid leuprolid docetaxel	>6 hónap
Kim	16	emlő	MAHA+TP Fr		capecitabin	1 év
Lee	15	emlő	MAHA+TP Fr		doxorubicin paclitaxel	6 hét
Fan	50	emlő	TP+DIC (nincs MAHA)	pozitív	tamoxifen	> 6 hónap
Duran	42	prostata	TP, DIC	pozitív	bicalutamid leuprolid	> 3 hónap
Deme	7	prostata	aHUS, DIC		TAB	> 3 hónap

Rövidítések: MAHA: microangiopathiás haemolyticus anaemia, TP: thrombocytopenia, LAB: leukoerythroblastosis, DIC: disszeminált intravasculáris coagulatio, aHUS: atipikus haemolyticus uraemiás szindróma, TAB: teljes androgén blokádnak, Fr: fragmentocyták

jobb egyezést, de sikertelenül. A zenepedagógus foglalkozású beteg tanárával, Kodály Zoltán zeneszerzővel bensőséges baráti kapcsolatban volt, aki segített a donorok összegyűjtésében. Kodály konzíliumba kérte fel Rusznyák Istvánt, az I. Belklinika akkori professzorát, a Magyar Tudományos Akadémia akkori elnökét. Rusznyák professzor számára is rejtély maradt betegünk kórképe. Hammer Sarolta a csontvelőben rengeteg myeloblastot, promyleocytát és myelocytát, valamint számos korai normoblastot talált. Wintrobe Clinical Hematology-jában ezeket a Vaughan-féle leukoerythroblastosisként említi.² Hammer Sarolta a csontvelőben daganatsejteket is látott és ezeket be is mutatta. Ez az – akkoriban feltételelesen ideiglenesen – *carcinomatosis*szerű *fragmentocytás haemolysis*nek nevezett tünetcsoport további életében sem hagyott nyugodni. 1955-től 1963-ig a pécsi előadásunk idejéig további 6 esetben ismerhettem fel fragmentocytosist és leukoerythroblastosist „nagy haemolysissel.”² A klinikum hátterében az első eset alapján minden esetben carcinomatosis gyanítottam. Nem emlékszem pontosan, hogy melyik esetünkhöz hívtuk először Kelemen Endrét konzíliumba. Kelemen Endréhez (1921–2000) egyébként baráti szálak fűztek, és így volt ez Kelemen Endre és a főnököm, Takó József között is, akik koráb-

ban Szegeden a Purjesz-klinikán együtt dolgoztak. Kelemen Endrét is izgatták ezek a rejtélyes „nagy haemolysises” esetek, ahol végül is jó esetben a boncasztalon a generalizált carcinomatosis derült ki, vagy mint a jelen esetünkben, ott sem (!), csak utólag a szövettani vizsgálatok során. Kelemen Endre tanítványa, Rák Kálmán, (1929–2005), a kiváló hematológus professzor gyakran emlegette nekünk, hogy ezt a hematológiai szindrómát rajtunk keresztül ismerte meg. Mindenesetre Rák Kálmán is gyűjtött eseteket a mi feldolgozásunk számára és ezek magyarázzák, hogy Kelemen Endre angol kiadású könyvében,⁴ a nagy hematológiai monográfiában már 12 saját esetről tesz említést Radó és mtsai-ra hivatkozással. Végül is annak ellenére, hogy az 1963-as pécsi „Hematológiai napokon” Radó, Takó, Bán, Kelemen előadása elhangzott,² és Kelemen angol nyelvű könyvében is szólt a témáról,⁴ meglepő, hogy Kelemen Endre microangiopathás haemolysisre vonatkozó munkássága nincs megemlítve sem Lehoczky Dezső 2017-es „Visszatekintés, áttekintésében”,⁵¹ sem a Magyar Belorvosi Archivum 2018-as „Emlékezés Kelemen Endrére” című különszámában „Kelemen Endre köszöntése”-ben,⁵² sem a Magyar Tudományos Akadémia 2019. május 16.-i ünnepi méltatásában, „Kelemen Endre, a legendás orvostudós”.⁵³

Kötelességünknek éreztük, hogy kiegészítsük Kelemen Endre fenti méltatásait, amelyek bár nagyon is jól tükrözik munkásságát és zsenialitását, de nem említik Kelemen Endre egyik kedvenc témáját, amelyet oly részletesen taglal hatalmas monográfiájában.

Kálló Antal professzor részletező leírása a carcinomatosis által érintett tüdőerekről morfológiailag alátámasztja a megváltozott pulmonalis keringés szerepét a fragmentocytosis létrejöttében. Meglátása megelőzte korát. A klinikopatológiai konferencia teljes jegyzőkönyvét Kálló professzor tette közzé a János Kórházi Tudományos Szemle 1967. május-júniusi számában.¹⁷ Kálló professzor (1898–1977) a magyar patológia nagy egyénisége volt. Az orvostudományok doktora címet a disszertáció elkészítése nélkül az elsők között kapta meg. Gégecarcinomájának szövettani leletét saját maga készítette, a laryngectomia után a hasbeszédet jól elsajátította, tudományos szereplésre is vállalkozott. Soha nem említette, de tudható volt róla, hogy testvére volt Kálló esperes, akiről a XII. kerületben utca van elnevezve. 1944-ben zsidó üldözöttek mentéséért a nyilasok megölték.

A leghelyesebb talán az lett volna, ha minden microangiopathiáról szóló publikációnkban társszerző lett volna dr. Hammer Sarolta, a János Kórház központi laboratóriumának vezető főorvosa. A hematológia nagy szakértője volt, ő volt, aki 1955-ben az első microangiopathiás betegünk vérkép- és csontvelő-eltávolítására felhívta figyelmünket. Korábbi munkahelyén, a Zsidó Kórházban több szakember is tőle sajátította el a hematológia alapvonalait. Egyikünk (RJ) társszerzőségben írt több hematológiai témában cikket vele, az egyik a Blood-ban jelent meg 1959-ben.⁵⁴ (Mivel ez a közlemény a myelofibroszról is szól, a leukoerythroblastosis révén kapcsolódik a jelen munkához is). Hammer Sarolta a microangiopathiás haemolysis új szindrómáját, illetve annak közlését 1955-ben (és később is) túl korainak („koraérettnek”) és laboratóriumosként „túl klinikusnak” tartotta, és érzékeltette velem, hogy nem szívesen venne részt a közlésben. Mint volt szerzőtársa és munkatársa tanúsíthatom, hogy hallatlan szerénysége és önzetlensége inkább gátolta a publikációs aktivitásban. Ki tudja, hogy az ő vonakodása milyen szerepet játszhatott a jelen eset közlésének elmaradásában. Mindenesetre Hammer Sarolta (1901–1990) nagy hatású, széles körű hematológiai tudása nagyon fontos tényező volt e körképpel való foglalkozásunkban, és szolgáljon ez a néhány sor a hála s köszönet kinyilvánításául.

Irodalom

1. **Brain MC, Dacie JV, Hourihane DO:** Microangiopathic hemolytic anemia: the possible role of vascular lesions in pathogenesis. *Br J Haematol* 1962; **8**: 358-374.
2. **Radó J, Takó J, Bán A, Kelemen E:** Un. Microangiopathiás nagyhaemolysisek. carcinomatosisban. II: Magyar Haematológiai Napok 1963. nov. 21-23. *Orv Hetil* 1963; **104**: 1962.
3. **Büchi G, Navone R:** Report of two cases of microangiopathic haemolytic anaemia associated with mucin-forming gastric adenocarcinoma. *Tumori* 1973; **59**: 181-191.
4. **Kelemen E:** Physiopathology and therapy of human blood disease. Pergamon Press, Oxford, 1969; **337**, 338, 352.
5. **Szalontay K, Horváth I:** A gyomorcarcinomát, ill. annak metastasisát követő haemolyticus anaemia. *Uzsoki u. kórház évkönyve* 1966. 1-15.
6. **Szöllősy Gy:** Microangiopathiás haemolyticus anaemia emlőcarcinomában. *Orv Hetil* 1970; **111**: 2163-2166.
7. **Deme D, Regán M, Kalmár K és mtsai:** TTP-HUS klinikai képét utánzó és heveny veseelégtelenséggel szövődő krónikus DIC háttérben álló metasztatikus prostatarák: patomechanizmus, differenciáldiagnózis és kezelés egy eset kapcsán. *Magy Onkol* 2010; **54**: 351-357.
8. **Prohászka Z, Szilágyi Á, Réti M és mtsai:** A haemolyticus uraemiás szindróma diagnosztikájának és terápiájának aktuális kérdései. 2. rész. A betegek hosszú távú kezelésének és gondozásának szempontjai. *Hypertonia és Nephrologia* 2011; **15**: 101-109.
9. **Egészségügyi szakmai irányelv – A thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP) és a haemolyticus uraemiás szindróma (HUS) kezeléséről.** *Orv Hetil* 2017; **158**: Supplementum 2.
10. **Arnold MD, Patriquin CJ, Nazy I:** Thrombotic microangiopathies: a general approach to diagnosis and management. *CMAJ* 2017; **189**: E153-E159.
11. **Granfortuna J:** The many faces of thrombotic microangiopathies. *J Blood Disord Transfus* 2019; **10**: 422.
12. **Palma LMP, Sethi S:** Thrombotic microangiopathy and their mimickers. *Nephrol Dial Transplant* 2020; doi: 10.1093/ndt/gfaa230.
13. **Blasco M, Guillén E, Quintana LF és mtsai:** Thrombotic microangiopathies assessment: mind the complement. *CKJ Review* 2020. 1-12.
14. **Francis KK, Kalyanam N, Terrell DR és mtsai:** Disseminated malignancy misdiagnosed as thrombotic thrombocytopenic purpura. A report of 10 patients and systemic review of public cases. *Oncologist* 2007; **2**: 11-19.
15. **Lee EH, Otoukesh S, Abdi pour A, Nagaraj G:** Hemolytic of malignancy: A case study involving signet ring cell metastatic breast cancer with severe microangiopathic anemia. *Case Rep Oncol* 2019; **12**: 104-108.
16. **Kim DD, Davidson S:** Cancer-related microangiopathic hemolytic. *Proceedings of UCLA Health* 2019, **23**: KÉREM SZÉPEN PONTOSÍTANI A SZERZŐI TÁJÉKOZTATÁS ALAPJÁN!!!
17. **Kálló A, Radó J:** Klinikopatológiai konferencia: Rejtett generalizált angiosis cancosa. *János Kórházi Tudományos Szemle* IV: évfolyam 1967. május-június: 43-48.
18. **Antman KH, Skarin AT, Mayer MD és mtsai:** Microangiopathic hemolytic anemia and cancer: a review. *Medicine* 1979; **58**: 377-384.
19. **Lechner K, Obermeier HL:** Cancer-related microangiopathic hemolytic anemia. Clinical and laboratory features in 168 reported cases. *Medicine* 2012; **91**: 195-205.
20. **Babu KG, Bhat GR:** Cancer-associated thrombotic microangiopathy. *Ecancermedalscience* 2016; **10**: 649-22.
21. **Morton J, George JN:** Microangiopathic hemolytic anemia

- and thrombocytopenia in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2016; **12**: 523-530. PMID: 27288467.
22. **Scully M**: Cancer and thrombotic microangiopathy. *J Oncol Pract* 2016; **12**: 531-532.
 23. **Weitz IC**: Thrombotic microangiopathy in cancer. *Semin Thromb Hemost* 2019; **45**: 348-353.
 24. **Ozkalemkas F, Ali R, Ozkocaman V, Ozcelik T és mtsai**: The bone marrow aspirate and biopsy in the diagnosis of unsuspected nonhematologic malignancy: a clinical study of 19 cases. *BMC Cancer* 2005; **5**: 144.
 25. **DeMarinis A, Malik F, Matin T és mtsai**: A rare case of metastatic small cell neuroendocrine carcinoma of the lung presenting as isolated thrombocytopenia. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2019; **9**: 327-329.
 26. **Blake-Hasdkins JA, Lechleider JR, Kreitman RJ**: Thrombotic microangiopathy with targeted cancer agents. *Clin Cancer Res* 2011; **17**: 5858-5866.
 27. **Osman NM**: Kasabach-Merritt syndrome: a case report. *Sudan J Pediatr* 2019; **13**: 49-52.
 28. **Alkhouli M, Go RS, Balla S, Berzingi Ch**: Cardiac protheses-related hemolytic anemia. *Clin Cardiol* 2019; **42**: 692-700.
 29. **Vaughan JM, Oxon DM**: Leuco-erythroblastic anaemia. *J Pathol Bacteriol* 1936; **42**: 541-564.
 30. **Mahdi EJ, Mahdi AJ**: Leukoerythroblastosis and thrombocytopenia as clues to metastatic malignancy. *BMJ Case Rep* 2014. jan. Bcr2012202612. PMC3912367
 31. **Takayashu V, Goto EH, Casagrande MZ és mtsai**: Bicytopenia and leukoerythroblastosis: a rare initial presentation of signet ring cell gastric adenocarcinoma. *Autops Case Rep* 2017; **7**: 55-60.
 32. **Kotchetkov R, El-Maraghi R, Narsinghani L**: Leukoerythroblastosis with cytopenia as an initial presentation of lung adenocarcinoma. *Case Rep Oncol* 2018; **11**: 567-572.
 33. **Rauch MJ, Al Habeeb A, Chang H**: Microangiopathic hemolytic anemia and leukoerythroblastic blood film heralding bone marrow metastatic gastroesophageal adenocarcinoma. *Pathol Res Pract* 2011; **207**: 121-123.
 34. **Shamdas GJ, Ahmann FR, Matzner, MB, Ritchie JM**: Leukoerythroblastic anemia in metastatic prostate cancer. Clinical and prognostic significance in patients with hormone-refractory disease. *Cancer* 1993; **71**: 3594-3600.
 35. **Lynch EC, Bakken CL, Casey TH, Alfrey CP jr**: Microangiopathic hemolytic anemia in carcinoma of the stomach. *Gastroenterology* 1967; **52**: 88-93.
 36. **Ma S, Leckey BD Jr, Zhang W-L és mtsai**: Signet-ring cells in the bone marrow as an indication of cryptic metastasis of breast carcinoma: a case report. *Medicine* 2019; **98**: e14483.
 37. **Gainza E, Fernández S, Martínez D és mtsai**: Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. Report of 3 cases and review of the literature. *Medicine* 2014; **93**: 359-363.
 38. **Morin-Thibault L-V, Wiseman D, Fortin M és mtsai**: Pulmonary micro-tumor emboli resulting in paradoxical emboli: a case report. *Pulmonary Circulation* 2018; **8**: doi: 10.1177/2045893218754853.
 39. **Kirsch D, Scordi-Bello I**: Fatal microscopic pulmonary tumor thromboemboli: unusual presentation of occult cervical carcinoma. Two case reports and review of the literature. *Academic Forensic Pathology* 2019. doi:10.1177/1925362119851131
 40. **Bibbo C, Davis WH**: Foot manifestations of the thrombotic thrombocytopenic purpura hemolytic-uremic syndrome: a review and case report. *J Foot Ankl Surg* 2005; **44**: 301-306.
 41. **Imam, SZ, Zahid MF, Maqbool MA**: Rapid resolution of prostate cancer-related hemolytic uremic syndrome without plasma exchange – a case report. *Hematol Transfus Cell Ther* 2019; **41**: 275-277. doi: 10.1016/j.htct.2018.10.008.
 42. **Duran I, Tannock IF**: Disseminated intravascular coagulation as the presenting sign of metastatic prostate cancer. *J Gen Intern Med* 2006; **21**: C6-C8.
 43. **Mc Kechnie J**: Prostatic carcinoma presenting as a haemorrhagic diathesis after dental extraction. *Br Dental J* 1989; **166**: 295-296.
 44. **Guldbakke KK, Schanbacher CF**: Disseminated intravascular coagulation unmasked by Mohs micrographic surgery. *Dermatologic Surgery* 2006; **32**: 760-764.
 45. **Winterbauer, RH, Elfenbein B, Ball WC Jr**: Incidence and clinical significance of tumor embolisation to the lung. *Amer J Med* 1968; **45**: 271-290.
 46. **Wynick C, Britto J, Sawler D és mtsai**: Validation of the plasmin score for predicting ADAMST13 activity <10% in patients admitted to hospitals in Alberta with suspected thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2019; **134 (Suppl.1)**: 2379.
 47. **Tang, M, Goldstein D**: The role of chemotherapy in gastric cancer-related microangiopathic hemolytic anaemia. *J Gastrointest Oncol* 2017; **8**: E10-E15. Doi:10.21037/igo.2016.11.14.
 48. **Samie AA, Sandritter B, Theilmann L**: Schwere mikroangiopathische hämolytische Anämie als Erstmanifestation eines CUP-Syndroms. Rapid hematologic remission under polychemotherapy. *Medizinische Klinik* 2004; **99**: 148-153.
 49. **Lin YC, Chang HK, Sun CF, Shih LY**: Microangiopathic hemolytic anemia as an initial presentation of metastatic cancer of unknown primary origine. *South Med J*. 1995; **99**: 683-687.
 50. **Fan FS, Chung-Fan Y, Wang YF**: Diffuse bone marrow metastasis as the initial presentation of an occult breast cancer. *Case Rep Oncol Med*. 2018; 2946409.
 51. **Lehoczy D**: „Visszatekintés, áttekintés”. *Magy Onkol* 2017; **61**: 3-5.
 52. **Kelemen Endre köszöntése**. *Magy Belorv Arch* 2018; **71**: 328-351.
 53. **Mérföldkövek a hematológiában. Kelemen Endre, a legendás orvostudós. A Magyar Tudományos Akadémia tudományos ülése** 2019. 06.0656.
 54. **Radó JP, Hammer S**: Polycythemia vera turning into myelofibrosis in an individual with Pelger-Huet anomaly of the leukocytes. *Blood* 1959, **14**: 1143-1150.

Levelezési cím: Dr. Radó János
 1065 Budapest, Hajós utca 25.
 e-mail: janosrado@t-online.hu