

Megoldatlan terápia – komplex kezelés Buerger-kór esetén

Szomják Edit, Dér Henrietta, Kerekes György, Veres Katalin,
Dezső Balázs, Takács István, Tóth Judit, Péter Mózés, Soltész Pál

UNSOLVED THERAPY – COMPLEX TREATMENT OF BUERGER'S DISEASE

BEVEZETÉS – A Buerger-kór nem atheroscleroticus eredetű, szegmentális, gyulladós, progresszív obliteratív érbetegség. Dominálón az alsó végtag kis- és középnyag artériáit, valamint a vénákat is érinti. Szoros összefüggést mutat a dohányzással.

ESETISMERTETÉS – A 37 éves erdei munkás, erős dohányos betegnél a Buerger-kór felső végtagi manifesztációjaként a kéz ujjain súlyos, acralis amputációt igénylő gangraenosus elváltozások jelentek meg. Komplex gyógyszeres, valamint bal oldali kémiai, jobb oldali sebészeti sympathectomia és mindkét oldali takarékos necrectomia, a dohányzás elhagyása és két ciklus cyclophosphamid adása után a beteg állapotja jelentősen javult, fájdalmai szűntek, és – bár korlátozott mértékben – mindkét kezét használni tudta.

KÖVETKEZTETÉSEK – A Buerger-kór tisztázatlan etiológiájú betegség, nem könnyű diagnosztizálni. A jó prognózis ellenére az oki terápia napjainkban sem megoldott, így kezelésében bevetésre kerül minden olyan antithromboticum, haemorheológiai, vasodilatator és immunszuppresszív szer, amelyekkel az eddigiekben kedvező eredményeket értek el.

INTRODUCTION – Buerger's disease is a non-atherosclerotic, segmental, inflammatory, progressive obliterative disease of the blood vessels that most commonly affects the small and medium-sized arteries and also the veins of the lower limb. It is strongly associated with tobacco use.

CASE REPORT – A 37-year-old heavy smoker forest worker presented with severe gangrenous changes on the fingers as the upper limb manifestations of Buerger's disease, which required acral amputation. After complex medical treatment, pharmacological sympathectomy on the left side and surgical sympathectomy on the right side, bilateral conserving necrectomy, cessation of smoking and 2 cycles of cyclophosphamid, the patient's status significantly improved, his pain diminished and, although to a limited extent, he could use both hands.

CONCLUSIONS – Buerger's disease is a disorder with unclear aetiology and is difficult to diagnose. Despite of a good prognosis, a causal treatment is not yet possible, so any antithrombotic, haemorheological, vasodilator or immunosuppressive therapy that have been reported to have beneficial effect should be considered for treatment.

Buerger-kór, perifériás érbetegség, atherosclerosis, rizikófaktorok

Buerger's disease, peripheral arterial disease, atherosclerosis, risk factors

dr. Szomják Edit (levelező szerző/correspondent), dr. Kerekes György, dr. Veres Katalin,
dr. Soltész Pál: Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum,
III. Belgyógyászati Klinika/3rd Department of Medicine, Institute for Internal Medicine,
University of Debrecen Medical and Health Science Center;
4004 Debrecen, Móricz Zsigmond krt. 22. E-mail: bodza78@freemail.hu
dr. Dér Henrietta: Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum,
Családorvostani Tanszék/University of Debrecen, Medical and Health Science Center; Debrecen
dr. Dezső Balázs: Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum,
Patológiai Intézet/Institute for Pathology, University of Debrecen Medical and Health Science Center;
Debrecen
dr. Takács István: Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum,
Sebészeti Intézet/Institute for Surgery, University of Debrecen Medical and Health Science Center;
Debrecen
dr. Tóth Judit, ifj. dr. Péter Mózés: Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum,
Radiológiai Klinika; Department of Radiology, University of Debrecen, Medical and Health Science
Center; Debrecen

Érkezett: 2007. november 30. Elfogadva: 2008. március 4.

A fiatal személyeket érintő okkluzív artériás érbetegségek jellege igen ellentmondásos. Elsőként *Felix von Winiwater* ismertetett olyan – végtag-amputációhoz vezető – eseteket, amelyek az artériák és vénák intimájának gyulladásos folyamata kapcsán alakultak ki, ezeket az elváltozásokat endarteritis obliteransként említette (1). A tünetegyüttest különálló betegséggént először *Leo Buerger* amputált lábák vizsgálata alapján írta le 1908-ban, és thromb-angitis obliteransnak nevezte el (2).

A Buerger-kór világszerte előfordul, de előfordulási gyakorisága igen egyenlőtlen. A legnagyobb prevalencia a mediterrán területeken, Közép-Keleten és Ázsiában jellemző (3, 4). Főleg a fiatal, 25–35 éves, dohányzó férfiakon fordul elő a nem atheroscleroticus, szegmentális, gyulladásos, progresszív obliteratív érbetegség; dominálón az alsó végtag kis- és középnyag artériái betegednek meg, de az esetek nagy részében a vénák is involválódnak (3, 5). A végtagokat érintő formáján kívül zsigeri vagy cerebrális manifesztációja is ismert. Kialakulásában számos etiológiai faktor felvethető, úgymint genetikai predispozíció, hormonális okok, immunológiai mechanizmusok, endotheldiszfunkció, valamint véralvadási rendellenességek (6, 7).

A legtöbb kutató véleménye megegyezik abban, hogy immunmediált endarteritistről van szó, ezt immunológiai és szövettani vizsgálatok egyaránt alátámasztják. A definitív diagnózis felállítása sokszor késik, mivel a leggyakrabban fennálló tünet legtöbbször csak a lábfejekre terjedő claudicatio, valamint az acralisan megjelenő, hyperaemiás bőrrel körbevett igen ér-

zékeny és fájdalmas hólyag, amely megnagyobbodva az egész körömágyat érintő fekélyé alakulhat. Az esetek mintegy kétharmadában a kórkép migráló thrombophlebitissel társul, azonban mélyvénás thrombosis előfordulása nem jellemző. Vizsgálatok igazolták, hogy a dohányzás elhagyása javulást, folytatása további progressziót eredményez.

Prognózisát tekintve a 10 éves túlélési ráta 93,5%, lefolyása során akut események mellett hosszú, tünetmentes periódusok jellemzőek (7).

Esetismertetés

A 37 éves erdei munkás, erős dohányos férfi beteg anamnézisében korábbi nagyobb betegség nem szerepelt. 2005 novemberében a jobb kéz I-es ujj körömpercének szúrt sérülése után gangraena alakult ki, emiatt végpercét amputálták. Két héttel később a bal kéz II-es ujján is – traumától függetlenül – gangraena keletkezett. Ekkor a megyei kórház angiológiai szakrendelésén Buerger-kórt véleményeztek, belgyógyászati kezelése során pentoxifillintartalmú infúziókat, acetilszalicilsavat és acenokumarolt kapott. Ezt követően otthonában mindkét kézen (a bal I-II-III-IV., valamint a jobb I-II-IV. ujjon) kiterjedt trophicus zavar alakult ki, kezeit nem tudta használni, és intenzív fájdalomtól szenvedett.

Klinikánkon először 2005 decemberében vizsgáltuk (1. ábra); vizsgálati eredményeiből hiperszedimentáció, rizikófaktorként dohányzás említendő. A vírus- és immunszerológia, az egyéb hagyományos atherosclerosis-rizikófaktorok, az antifoszfolipid-antitestek, a veleszületett és szerzett thrombophil tényezők vizsgálata negatív eredményt adott.

Az elvégzett angiográfia (2. ábra), majd digitalizált szubtrakciós angiográfia (DSA) bal oldalon az arcus palmaris superficialis okklúzióját, a digitális artériák szakaszos telődését, jobb oldalon az arteria radialis és arcus palmaris superficialis, valamint az arcus palmaris profundus ulnarishoz közel eső szakaszának okklúzióját igazolta (3. ábra). Kapillármikroszkópos vizsgálata során a jobb kéz IV. ujján gyakorlatilag avascularitást igazolt.

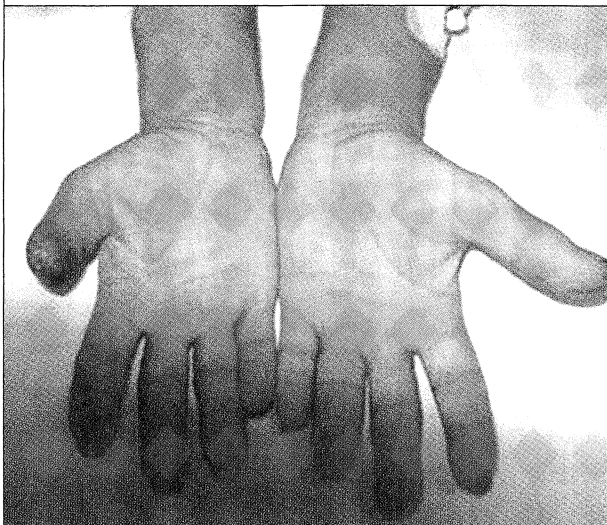
A tünetegyüttes háttérben vibrációs ártalom lehetőségét kizártuk, mivel a beteg munkája során ilyen eszközzel nem dolgozott. A vibrációs ártalom etiológiai szerepe a szövettani vizsgálat alapján is kizárható volt, hiszen ez esetben polyneuritis szövettani képe lett volna látható, betegünkönél azonban csak a gyulladásos érképletek környezetében volt észlelhető idegkárosodás, ami Buerger-kór esetén nem más, mint az arteritishoz, venulitishoz asszociált perineuritis.

A kézfélvétel osteomyelitis lehetőségét nem igazolta, a mellkas- és a nyaki gerinc-röntgenfelvétel TOS-t (thoracic outlet syndrome) okozó csontos képlet jelenlétét kizárta, funkcionális tesztekkel kizártuk a szindróma egyéb megjelenési formáit is (scalenus anticus, costoclavicularis vagy hiperabdukciós szindróma).

A perifériás artériás betegségben szenvedő betegek 3-5%-a Buerger-kóros, de lényegesen ritkábban ismerik fel; az esetek egy része belevész az obliteratív érbetegségek csoportjába.

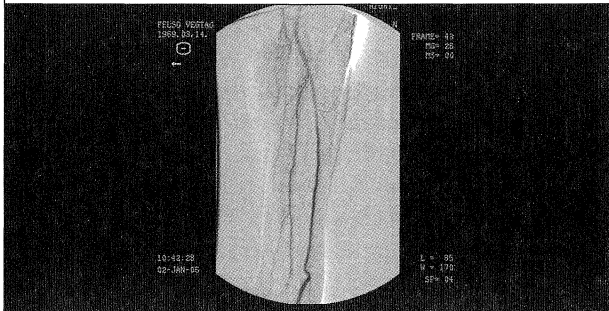
1. ÁBRA

A beteg kezéről készült felvételeken látható a súlyos, acralis amputációt szükségessé tevő gangraenosus elváltozás



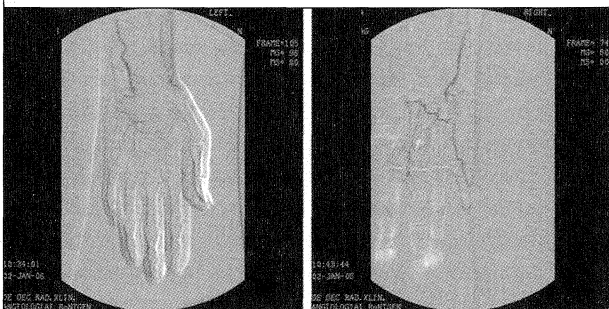
2. ÁBRA

Angiográfiás felvétel. A jobb alkarról készült felvételen a már eredésétől gracilis arteria radialis okklúziója látható, míg az arteria ulnaris megtartott



3. ÁBRA

Digitalizált szubtraktív angiográfia. A bal kézen az arcus palmaris superficialis okklúziója, valamint a digitális artériák szakaszos telődése látható, a jobb kézen az arteria radialis és arcus palmaris superficialis elzáródása, valamint az arcus palmaris profundusnak az a. ulnaris-hoz közel eső szakaszának okklúziója igazolódott



A hasi ultrahangvizsgálat és a carotis-Doppler-vizsgálat lényegi eltérést nem mutatott. Echokardiográfia során normálisan tág szívüregek, jó balkamra-funkció mellett mitralis prolapsust verifikáltunk. A nyugalmi EKG-n normofrekvenciás sinusrhythmus látszott, a cardialis emboliaforrás lehetőségét elvetettük.

A szövettani revízió megerősítette a Buerger-kór diagnózisát (4. ábra).

Kombinált kezelés – alprostadil, clopidogrel, acetil-szalicilsav, enoxaparin nesodium, methylprednisolon, carbamazepin, tramadol, pentoxifillin, atorvastatin, ramipril – mellett állapota nem javult, emiatt 2006 februárjában, Budapesten, az Országos Onkológiai Intézetben a nyaki epiduralis térbe kanült implantáltak szövődménymentesen. A kanülon keresztül naponta hat-, majd négyóránként 1%-os lidocaint, illetve 0,25%-os bupivacaint fecskendeztünk az epiduralis térbe, intenzív osztályos monitorizálás mellett, e terápia hatására fájdalma jelentősen csökkent, ujjai kimelegedtek, a bal I. és IV. ujj kivételével a necroticus terület demarkálódott, a pörk alatt a hámosodás megindult. Tekintettel arra, hogy a bal kéz I. és IV. ujj állapota a fenti kezelés mellett nem javult, rehabilitációs sebész javaslatára a distalis percek amputációja mellett döntöttünk.

2006 februárjában az Országos Orvosi Rehabilitációs Intézetben a bal kéz ujjain (I-től IV-ig) takarékos

4. ÁBRA

Szövettani felvétel. Egyszerre látható az érintett artériában zajló gyulladás, a thrombussal kitöltött artéria; a bal sarokban az involvált kis vénák venulitise és az érintett perifériás ideg gyulladásos infiltrációja is nyomon követhető (HE, 10×)



amputációt végeztek, ezt követően az epiduralis kanült eltávolították. Az amputáció utáni kontroll során fájdalomcsillapítóra sem szorult, a kéz funkciója részlegesen visszatért.

2006 márciusában a jobb kéz II. ujján – a végpercek sérüléseit követően kialakult gangraena miatt – takarékos necrectomiára került sor a területileg illetékes sebészen.

2006 áprilisában a jobb kéz II. és IV. ujjának körömpercén kialakult trophicus zavar, fokozódó analgetikumigény miatt kezeltük ismét klinikánkon. Ismételten alprostadil adtunk, ez fájdalmát ideig-óráig csökkentette ugyan, azonban állapota a jobb alkaron kialakult phlebitis miatt átmenetileg romlott. Tekintettel az alprostadil ideiglenes hatására, 600 mg cyclophosphamid adása mellett döntöttünk, amelyet szövődménymentesen megkapott. Otthonába az alábbi terápias ajánlással bocsátottuk: a következő kontrollvizsgálatig pentoxifillin, acidum acetylsalicylicum, carbamazepin, meprobamat, simvastatin, ramipril, felodipin, clopidogrel.

2006 májusában azonban a beteg ismételten jelentkezett a jobb kéz elviselhetetlen, kábító fájdalomcsillapítót igénylő fájdalma miatt. Tekintettel arra, hogy a kémiai sympathectomia személyi, technikai feltételei ekkor nem voltak adottak, sebészi sympathectomia mellett döntöttünk, amely a fájdalmat jelentősen csökkentette. Jelenleg a bal oldali kémiai, jobb oldali sebészi sympathectomia és mindkét oldali takarékos necrectomia, a dohányzás elhagyása és két ciklus cyclophosphamid adása után a beteg állapota jelentősen javult, fájdalmai szűntek és mindkét kezét – igaz korlátozott mértékben – használja.

Megbeszélés

A Buerger-kór – eltérő prevalenciával – világszerte előforduló gyulladásos érbetegség. Észak-Amerikában

a perifériás érbetegek kevesebb mint 1%-a szenved Buerger-kórban, Nyugat-Európában ez az arány 0,5–5,6%, Koreában és Japánban 16–66%, Indiában 45–63%; Izraelben az askenázi zsidók között a legmagasabb, mintegy 80% a perifériás érbetegek között e betegségben szenvedők aránya (3, 4).

Az etiológia nem teljesen tisztázott, számos faktor szerepet játszhat kialakulásában, úgymint genetikai predispozíció, hormonális okok, immunológiai mechanizmusok, endotheldiszfunkció, valamint véralvadási rendellenességek (6).

A kialakulásáért felelős gént ez idáig nem sikerült azonosítani, azonban megfigyelték a betegség manifesztálódásának bizonyos HLA-alcsoportokkal (HLA-9, -1 és HLA-B5, HLA-B8, HLA-DR4) való szoros asszociációját. Azonban míg az előzőekben felsorolt HLA-alcsoportba tartozó személyek genetikailag predisponáltak a betegség kialakulását tekintve, addig a HLA-B12 antigén fenotípust a betegség elleni rezisztenciával hozzák kapcsolatba (8–10).

A betegség kialakulásában hormonális okok is szerepet játszhatnak. Ezt támasztja alá – a betegek nemi arányát vizsgálva – a jellemző férfi dominancia. Férfiak körében közel nyolcszor gyakrabban fordul elő, de a nők dohányzási szokásának megváltozásával náluk is emelkedett a prevalencia, így ez a kérdés nem egyértelmű.

A megfigyelések tovább erősítik a betegség dohányzással való szoros asszociációját. A dohányzás perifériás vasospasmust, hiperkoagulabilitást, hiperszenzitivitást okoz, a betegség kialakulásában és lefolyásában egyaránt elsődleges szerepet tulajdonítanak e szokásnak (6). *Olin* és munkacsoportja azt találta, hogy a dohányzást elhagyó betegek 94%-a megmenekül a végtagi amputációtól, ugyanakkor a továbbra is dohányzók mintegy 43%-a legalább egy amputációt elszenved (3). *Ates* és munkatársai 344, Buerger-kórban szenvedő beteg esetét áttekintve pozitív összefüggést találtak a dohányzás folytatása és a végtag amputációjával végződő lefolyás között. Azon betegek kétharmadánál, akik továbbra sem mondtak le a dohányzásról, a későbbiekben amputációra került sor (6). Mindamellert még mindig tisztázatlan, hogy a nagyszámú dohányosnak miért csupán kis részét érinti e betegség.

A betegség döntően a fiatal, 25–35 éves, dohányzó férfiakat érinti. Jellemző tünet a végtagokban fizikai terhelést követően fellépő fájdalom (claudicatio intermittens, dyspraxia intermittens), valamint a migráló thrombophlebitis jelenléte, amelyet szinte soha nem kísér mélyvénás thrombosis. Gyakran súlyos, amputációt igénylő acralis trophicus zavar alakul ki, ez a beteg mentkéképtelenné teszi, és a súlyos fájdalom nagymértékben rontja életminőségét.

A körkép nem könnyű diagnosztizálni, a diagnózis felállítása során alapvető szempont az ischaemia egyéb lehetséges okainak kizárása, ehhez arteriográfia végzése is javasolt. Nincs jellemző arteriográfiai kép, azon-

ban az arteriogramon gyakran látható, hogy a szűkület vagy az elzáródás éles határral különül el a nem érintett sima felszínű érszakaszoktól, valamint a hiányzó vagy elégtelen kollaterális-érhálózat gyakran dugóhúzóformára emlékeztet (11, 12). A perifériás artériás betegségben szenvedő betegek 3-5%-a Buerger-kórban szenved, ehhez képest lényegesen kevesebb esetet ismernek fel, így feltételezhető, hogy a betegek egy része belevész az obliteratív érbetegek csoportjába.

A szövettan döntő lehet, ugyanis jellemző az érintett artériák és vénák gyulladással infiltrációja, a lamina elastica interna felrostozódása; az artériák lumenét thrombus zárja el. A legtöbb kutató egyetért abban, hogy a Buerger-kór immunmediált endarteritis. Immunológiai vizsgálatokkal immunglobulinok és komplementfaktorok lineáris depozíciója mutatható ki az érintett érfalak lamina elastica rétege mentén (6). Szövettani vizsgálattal a kis- és középnyag artériák, valamint a vénák szegmentális okklúziója és gyulladással elváltozása látható (3, 12).

A körkép terápiája nem megoldott. A dohányzás elhagyásán, a traumák kerülésén túl számos gyógyszer, valamint sebészeti megoldás szóba jön, azonban ezek eredményei ellentmondóak. A vasospasmus fontos szerepet játszik az ischaemiás állapotok létrejöttében, így gyakran alkalmaznak sebészi vagy kémiai sympathectomiát. Az *Olin* Intézetben 23 betegen végezték el, azonban az amputációs rátát tekintve nem találtak jelentős különbséget a sympathectomián átesett és abban nem részesült betegek csoportja között, bár *Mishima* szerint ez a terápiás eljárás elősegíti a sebgyógyulást, valamint szerepe lehet abban is, hogy amennyiben elkerülhetetlen az amputáció, azt minél distalisabban végezzék (3, 13).

A Buerger-kór kezelésében szóba jön még Ca^{2+} -antagonisták adása, igaz, az ezen szerekekkel kapcsolatos eredmények sem egyértelműek. Akut szakban az immunválasz csökkentésére nem szteroid gyulladáscsökkentők, a perfúzió javítására hypervolaemiás haemodilúció alkalmazható. Ezenkívül fájdalomcsillapításra – és részben vasodilatatoroként – epidurális anaesthesia, valamint az esetleges thromboticus szövődmények kivédésére antitrombotikumok is adhatók (7). Intraarterialis sztreptokinázkezeléssel (14), thrombolysissel kombinált angioplasticával kapcsolatosan is publikáltak igen jó eredményeket, bár a mindennapi gyakorlatban e terápiás módszerek egyelőre nem terjedtek el (15).

Az utóbbi évtizedben három, viszonylag új terápiás lehetőség merült fel a betegség kezelésében:

- spinális stimulátor implantációja,
- intravénás prosztaciklinanalógok alkalmazása (16, 17),
- a vascularis endothelialis növekedési faktor génjének intramuscularis bevitelére (18).

Az implantáció meglehetősen drága eljárás, azonban több prospektív tanulmány számolt be hatékonyságáról az ischaemiás végtagi laesiók gyógyításában (19, 20). Igen ígéretes a prosztaciklinanalógok intravénás alkalmazása, amelyek erőlyes vasodilatatorok, gátolják a thrombocytáaggregációt és csökkentik a fehérvérsejt-

Az artériás okklúzió diffúz volta nagymértékben csökkenti a revascularisatio lehetőségét és hatékonyságát.

aktivitást. 1990-ben *Fiessinger és Schafer* (17) randomizált, prospektív, kettős vak tanulmányuk során Buerger-kóros, kritikus végtagi ischaemiás betegeknek 28 napon át intravénás proztaciklinanalógot (Iloprost) és orális placebót alkalmaztak, orális acetilszalicilsavval és intravénás placebóval szemben. Az ischaemiás laesiók gyógyulása és a fájdalom mérséklődése szignifikánsan nagyobb mértékű volt a proztaciklinanalógot kapók csoportjában, bár a betegek nagy százaléka esetén itt sem sikerült jelentős javulást elérni, és a nagy dózisban alkalmazott proztaciklinanalóg, valamint a dózis további emelése sem járt a terápiás hatékonyság fokozásával.

Sebészeti rekonstrukciós érműtét a betegek mintegy 10%-ánál jön szóba. A distalis bypassműtét ritkán valószínűsíthető meg thromboangitis obliteransban, mivel leggyakrabban a distalis erek szegmentális okkluzív érintettsége jellemző. *Sayın* és munkatársai 216 beteg közül 21 esetében artériás revascularizációt végeztek el. A betegek közül öt esetében thromboendarterectomia és patch angioplastica, a többi 16 esetében bypassgraftbeültetés történt. A hétéves utánkövetési periódus során a kumulatív hatékonysági ráta az első csoportban 20%, míg a bypassgraft-kezeltek esetén 62,5% volt (21). A legnagyobb revascularizációs vizsgálatok egyikének eredményeit a közelmúltban publikálták. Japánban 61 beteg esetében végeztek infrainguinalis bypassműtétet a mintegy 18 éves követési periódus alatt (22). Az elsődleges hatékonysági ráta az első öt évben 49% volt, bár e betegek 41%-ánál vezető tünetként mindössze claudicatio jelentkezett. Az *Ates* és munkatársai által publikált tanulmányban a betegek 15%-ánál, azaz 47 esetben történt bypassműtét. A műtétet követő korai szakaszban 17 esetben további thrombectomia volt

szükséges graftthrombosis miatt, és esetükben végül major vagy minor amputációra került sor. A primer hatékonysági ráta az első öt évben 37% volt. Így, bár a sebészi rekonstrukció drámaian csökkenti az ischaemiás szövődeményeket, mégsem alkalmazható gyakran Buerger-kórban. A betegségre jellemző artériás okklúzió diffúz volta nagymértékben csökkenti a revascularizatio lehetőségét és hatékonyságát (6). Összességében a rekonstrukciós sebészi megoldás a betegek csak mintegy 10%-ánál eredményes és alkalmazható (22).

Összegzés

Az esetet azért tartottuk érdemesnek a bemutatásra, mert a Buerger-kór tisztázatlan etiológiájú obliteratív érbetegség, felismerése nem könnyű. A klinikai tünetek ugyan segítenek a diagnózis felállításában, de nem elég specifikusak, döntő a szövettani diagnózis.

Prognózisa jó, lefolyását tekintve akut exacerbatiók mellett hosszú, tünetmentes remissziók jellemzik. A dohányzás elhagyása mindenképpen javasolt az esetleges javulás érdekében. Mivel az oki terápia nem megoldott, és valójában egyik terápiával kapcsolatban sincsenek tényeken alapuló adatok, a kezelés során bevetésre kerül minden antithromboticum, haemorrheologiai, vasodilatator és immunszuppresszív szer, amelyekkel az eddigiek során kedvező eredményeket értek el. Az alkalmazott kezelés során mindezeket szem előtt tartva igyekeztünk minden olyan terápiás eljárást alkalmazni, amelyekkel – még ha nem is nagyszámú betegcsoporton – kedvező eredményt értek el.

Az esetismertetést a beteg hozzájárulásával közöltük.

IRODALOM

1. *Winiwater FW*. Über eine eigenthumliche form von endarteritis und endophlephitis mit gangran des fusses. *Arch Klin Chir* 1879; 23:202-26.
2. *Buerger L*. Thromboangiitis obliterans: A study of the vascular lesion leading to presenile spontaneous gangraene. *Am J Med Sci* 1908;136:567-80.
3. *Olin JW*. Thromboangiitis obliterans. *N Engl J Med* 2000;343: 864-9.
4. *Cooper LT, Henderson SS, Ballman KV, Offord KP, Tse TS, Holmes DR, et al.* Hurt RD. A prospective, case-control study of tobacco dependence in thromboangiitis obliterans Buerger's Disease. *Angiology* 2006;57:73-8.
5. *Goiriz VR, Fernandez HJ*. Buerger's disease (thromboangiitis obliterans). *Actas Dermosifiliogr* 2005;96:553-62.
6. *Ates A, Yekeler I, Ceviz M, Erkut B, Pac M, Basoglu A, et al.* One of the most frequently vascular diseases in northeastern of Turkey: Thromboangiitis obliterans or Buerger's disease (experience with 344 cases). *Int Journal Cardiol* 2006;111:147-53.
7. *Tavakoli H, Rezaei J, Esfandiari K, Salimi J, Rashidi A*. Buerger's disease: a 10-year experience in Tehran, Iran. *Clin Rheumatol* 2008;3:369-71.
8. *Czarnacki M, Zdrojowy K, Adamiec R*. Review of current etiopathogenic data of Buerger disease. *Pol Merkur Lekarski* 2002; 13:263-5.
9. *Mehra NK, Jaini R*. Immunogenetics of peripheral arteriopathies. *Clin Hemorheol Microcirc* 2000;23:225-32.
10. *Chen Z, Takahashi M, Naruse T, Nakajima T, Chen YW, Inoue Y, et al.* Synergistic contribution of CD14 and HLA loci in the susceptibility to Buerger disease. *Hum Genet* 2007;122:367-72.
11. *Faizer R, Forbes TL*. Buerger's disease. *J Vasc Surg* 2007;46:812.
12. *Joseph L, Mills S*. Buerger's disease in the 21st century: diagnosis, clinical features, and therapy. *Semin Vasc Surg* 2003;16:179-89.
13. *Mishima Y*. Thromboangiitis obliterans. *Int J Cardiol* 1996;54: 185-7.
14. *Hussein EA, Dorri A*. Intra-arterial streptokinase as adjuvant therapy for complicated Buerger's disease: early trials. *Int Surg* 1993;78:54-8.
15. *Hodgson TJ, Gaines PA, Beard JD*. Thrombolysis and angioplasty for acute lower limb ischemia in Buerger's disease. *Cardiovasc Interv Radiol* 1994;17:333-5.
16. *Manfredini R, Boari B, Gallerani M, la Cecilia O, Salmi R, de Toma D, et al.* Thromboangiitis obliterans (Buerger disease) in a female mild smoker treated with spinal cord stimulation. *Am J Med Sci* 2004;327:365-8.
17. *Fiessinger JN, Schafer M*. Trial of iloprost versus aspirin treatment for critical limb ischemia of thromboangiitis obliterans: the TAO study. *Lancet* 1990;335:555-7.
18. *Isner JM, Baumgartner I, Rauh G*. Treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) by intramuscular gene transfer for vascular endothelial growth factor: preliminary clinical results. *J Vasc Surg* 1998;28:964-73.
19. *Donas KP, Schulte S, Ktenidis K, Horsch S*. The role of epidural spinal cord stimulation in the treatment of Buerger's disease. *J Vasc Surg* 2005;41:830-36.
20. *Horsch S, Schulte S, Hess S*. Spinal cord stimulation in the treatment of peripheral vascular disease results of a single-center study of 258 patients. *Angiology* 2004;55:111-8.
21. *Sayın A, Bozkurt AK, Tüzün H*. Surgical treatment of Buerger's disease: experience with 216 patients. *Cardiovasc Surg* 1993; 1:377-80.
22. *Tada Y*. Surgical treatment of intractable vasculitis syndromes with special reference to Buerger's disease, Takayasu arteritis, and so-called inflammatory abdominal aortic aneurysm. *Nippon Rinsho* 1994;52:2192-202.

Spontán lépruptura idiopathiás pulmonalis fibrosisban

Szolnoki Erzsébet, Dezső Balázs, Szilasi Mária

BEVEZETÉS – A lép peliosis patológiai entitás, az irodalomban esettanulmányok számolnak be róla.

ESETISMERTETÉS – A 61 éves hypertoniás, diabetes mellitusban szenvedő férfi betegnél effort dyspnoe háttérében szövettani mintavétellel idiopathiás pulmonalis fibrosis igazolódott. A szteroidterápia folytatása során spontán lépruptura alakult ki, amelyet a beteg szerencsésen túlélte. Nem került sor splenectomiára, azonban a kórlefolyás peliosisra utalt.

KÖVETKEZTETÉS – Betegünkben az idiopathiás pulmonalis fibrosis alapbetegséghez társulva alakult ki lépruptura, illetve eddig az irodalomban nem írtak le. Izolált léprupturáról volt szó, más parenchymás szerv hasonló haemorrhagiás elváltozása nem társult hozzá. Áttekintve az irodalmi adatokat, az alapbetegség mellett a komorbid betegség (diabetes mellitus), valamint az alkalmazott szteroidkezelés is szerepet játszott a spontán lépruptura kialakulásában.

SPONTANEOUS RUPTURE OF THE SPLEEN IN PULMONARY FIBROSIS

INTRODUCTION – Splenic peliosis is a pathological entity; it is only mentioned in case reports in the literature.

CASE REPORT – A 61-year-old man with hypertension and diabetes mellitus presented with effort dyspnoe that was subsequently found to be due to idiopathic pulmonary fibrosis by histological examination. During steroid therapy, a spontaneous splenic rupture developed, which the patient fortunately survived. There was no need for splenectomy, but the clinical course suggested splenic peliosis.

CONCLUSION – In this case, splenic rupture was associated with idiopathic pulmonary fibrosis, a constellation that has not yet been reported. Nevertheless, it was an isolated rupture, with no similar haemorrhagic lesion of other parenchymal organs. In view of the literature data, beside primary disease steroid therapy and the coexisting diabetes may also have played a role in the development of the spontaneous splenic rupture.

lépruptura, peliosis, idiopathiás pulmonalis fibrosis

rupture of the spleen, splenic peliosis, idiopathic pulmonary fibrosis

dr. Szolnoki Erzsébet (levelező szerző/correspondent), dr. Szilasi Mária: Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Tüdőgyógyászati Klinika/Debrecen University, Health and Medical Science Centre, Pulmonology Department Clinic; H-4032 Debrecen, Tessedik S. u. 95. E-mail: eszolnoki@freemail.hu

dr. Dezső Balázs: Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Patológiai Intézet/Debrecen University, Health and Medical Science Centre, Institute of Pathology; Debrecen

Érkezett: 2007. szeptember 11.

Elfogadva: 2008. február 19.

A peliosis patológiai entitás: a különböző parenchymás szervekben többszörös, cisztaszerű, vérrrel telt üregek jellemzik. Korábban úgy gondolták, hogy csak a mononukleáris phagocytá rendszerhez tartozó szervekben (máj, lép, nyirokcsomók, csontvelő) alakul ki (1, 2). Ma már azonban tudjuk, hogy más szerveken is létrejöhet (tüdő, vese, mellékpajzsmirigy) (2–4). Az általában klinikailag tünetmentes betegség életveszélyes spontán rupturát okozhat az adott szervben.

Az elváltozást 1916-ban Schoenland (5) írta le

először a májban. Azóta több esettanulmány foglalkozott a betegséggel. A legtöbb alkalommal a máj és a lép egyidejű elváltozását találták. Az izolált léppeliosis extrém ritka, eddig 36 esetet közöltek az irodalomban, ebből kilenc esetben találtak spontán rupturát (6). Néhéz az incidencia megállapítása, tekintettel a tünetmentes megjelenésre (7). Az 1. táblázatban tüntettük fel, hogy mely kórképekben, kórállapotokban találtak spontán rupturával járó peliosis lienist (8–22).

A peliosis makroszkóposan képpalkotó módszerek (hasi ultrahang, CT) segítségével diagnosztizálható,

vagy a patológiai vizsgálat során (hisztológia) derül ki. A patológiai vizsgálat során egyenlőtlen megoszlásban, elszórtan vagy csoportokban elhelyezkedő laesiók ismerhetők fel. Az üregek kerek vagy ovális alakúak, gyakran jól margináltak, sinusoidokból származó endothellel bélelték vagy nincs egyáltalán sejtborításuk, a vörös pulpa területében helyezkednek el a parafollicularis területen.

A patomechanizmus pontosan ma sem ismert, patomorfológiai megközelítéssel congenitalis érma-formáció játszhat szerepet benne, amely a megváltozott intravascularis nyomásváltozások következtében manifesztálódik. Másodsorban toxikus behatásra létrejött érfalkárosodás, harmadrészen a tumoros vascularis laesiókban észlelt aktív proliferáció lehet etiológiai tényező. Az irodalmi közlések a kóros immunfunkció és a peliosis kapcsolatát hangsúlyozzák. Egyes szerzők a lép peliosisát immunkomplex mediálta betegségnek tartják (23).

A haemorrhagiával szövődött peliosis lienis azonnali sebészi beavatkozást igényel (24). Az accidentalis peliosis kezelésével kapcsolatban azonban nincs egységes vélemény az irodalomban. A profilaktikus laparoszkópos splenectomia izolált lépsarcoidosisban elfogadott (25). Elektív splenectomia peliosis lienis esetében nem ismert. A klinikus számára fontos, hogy peliosis lienis, illetve hepatitis észlelésekor más parenchymás szervekben is keresse az elváltozást a megfelelő diagnosztikus eszközök segítségével.

Jelen munkánkban szövettanilag igazolt idiopathiás pulmonalis fibrosisban szenvedő (IPF) betegünket mutatjuk be, akinél izoláltan fordult elő peliosis lienis.

Esetismertetés

A 61 éves férfi beteg korábban 22 évig erős dohányos volt (két doboz/nap); betegségei között hypertonia, 2-es típusú diabetes mellitus, ulcus ventriculi miatt gyógyszeres kezelés szerepel. Effort dyspnoe okának kivizsgálása céljából vettük fel. Hőemelkedése, láza nem volt. Az elvégzett mellkas-röntgenfelvételen közepes fokú fibrosisnak megfelelő elváltozás látszott. A felvételi vérgázparaméterek enyhe fokú hypoxiát mutattak. Hasi ultrahangvizsgálata során mérsékelten nagyobb hepar, hepatopathiának véleményezhető parenchyma-laesio látszott, fokális eltérés nélkül. Az elvégzett bronchoszkópia során mindkét oldalon gyulladt nyálkahártyát láttunk, a levett bronchusváladék citológiai, KOCH-vizsgálata negatív. A testpletizmográfia során közepes fokú restriktív ventilációzavart, kisfokú centrális légúti obstrukciót találtunk; diffúzióvizsgálat is történt (DLCO-teszt: a diffúzió megítélésére szén-monoxid-kilégzési teszt), ez mérsékelt csökkenést igazolt (68%). A mellkas nagy felbontású CT- (HRCT-) vizsgálata során mindkét oldalon subpleuralis elhelyezkedésű, jobb oldali túlsúlyú fibrosis, az interszegmentális septumok megvastagodása, centrálisan – ugyancsak jobb oldali túlsúllyal – peribronchialis kötőszövet-

1. TÁBLÁZAT

Spontán rupturával járó peliosis lienis előfordulása különböző kórképekben (8–22)

Hematológiai, malignus kórképek (8–11).

AIDS: *Bartonella henselae*, *Rochalimaea henselae* okozta bacillaris haemangiomas és parenchymapelirosis (5, 12, 13). Egyéb infektív betegségek: hepatitis B-, hepatitis C-fertőzés (1), Epstein–Barr-vírus-fertőzés: mononucleosis inféctiosa (14). *Mycobacterium tuberculosis* (15). *Staphylococcus aureus*-fertőzés (5, 8, 9).

Gyógyszerek: orális antikoncipiens, tamoxifen, azathioprin, danazol (16), kortikoszteroid alkalmazása.

Krónikus alkoholizmus.

Vese- és májtranszplantáció után kialakuló immundeficiens állapot (8, 17).

Magas szérums-VEGF-szint (18).

Diabetes mellitus (8).

Végállapotú vesebetegség (8, 19).

Autoimmun betegségek: szisztémás lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, periarteritis nodosa (20, 21).

Primer amyloidosis (22).

VEGF: vascularis endothelialis növekedési faktor

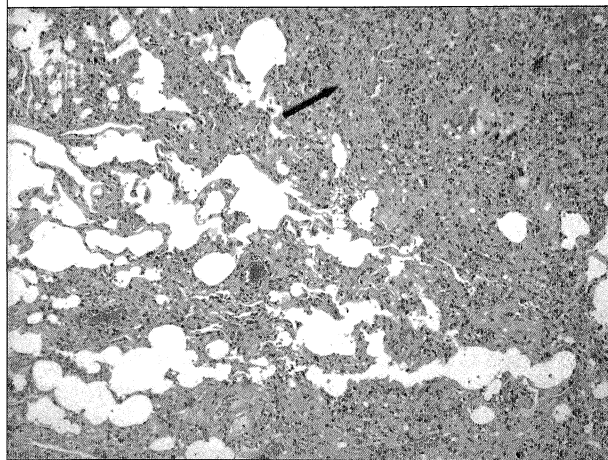
szaporulat látszott. Ennek alapján idiopathiás interstitialis pneumonia (IIP) lehetősége vetődött fel.

A pontos szövettani diagnózis tisztázása céljából a sebészeti osztályon videovezérelt torakoszkópia (VATS) segítségével vettek mintát a lingulacsúcs területéről. Laborparamétereiben ekkor enyhe leukocytosist, emelkedett CRP-értéket (35,3 mg/l) regisztráltunk.

A szövettani vizsgálat során (1. ábra) a mintában – megtartott vagy emphysemás alveolaris struktúra mellett – interalveolarisan finom fibrosis látszott, gócos jel-

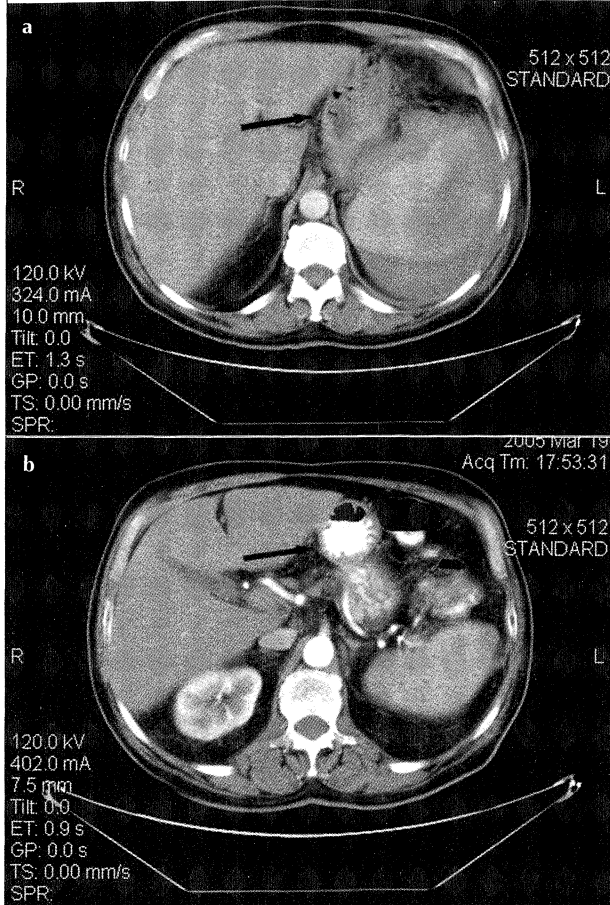
1. ÁBRA

A tüdő szövettani képe. Idiopathiás pulmonalis fibrosis. A nyíl a lobsejtes beszűrődésre, interstitialis fibrosisra mutat (hematoxilin-eozin festés, tízszeres nagyítás)



2. ÁBRA

Hasi CT-felvételek. a) Jól látszik a subcapsularis vérömleny (nyíl) a rekeszfelszín alatt bal oldalon, amely a kontrasztanyag beadása után láthatóan rekeszeket is tartalmaz, a lépet diszlokálja. b) Kontrollvizsgálat: a haematoma szervülőben (nyíl), mérete csökkent



leggel nagyobb atelectasiás területekkel, interstitialis fibrosissal kísért lobos beszűrődéssel, komprimált alveolusokkal, hemosziderintartalmú macrophagokkal. Exogén ágenst kimutatni nem tudtunk. Ennek alapján diszszeminált fibrotizáló alveolitis (IPF) vélemény született.

Ezt követően klinikánkon kezeltük tovább. Szubjektív panaszja továbbra is az effort dyspnoe volt. Parenterális szteroidterápiát kezdtünk (iv. 40 mg metilprednizolon/nap). Ekkor – a kezelés hetedik napján – jelentősen emelkedett a CRP- (204,43 mg/l), valamint LDH- (540 U/l) értéke; II. fokú (normocytás, normochrom) anaemia, leukocytosis lépett fel, véralvadási paraméter- és thrombocytaszám-eltérés nélkül. Gastrointestinalis vérzésre utaló jelet nem tapasztaltunk. A mellkas-röntgenfelvételen a bal sinusban (ultrahangvizsgálattal 2-3 cm rétegvastagságban) folyadékot látunk, fölötte kötegárnyékkal. Parenchymaárnyék nem ábrázolódott. Hasi ultrahangvizsgálat, majd az ezt követő hasi CT-vizsgálat során a lép inhomogén szerkezetű volt, laterális kontúrja elmosott; a léptok alatt magas denzitású folyadék látszott, amely rekeszeket tartalmazó haematomának megfelelt (2.a ábra). A máj

állapota nem változott, a hasnyálmirigy és a vesék szabályos szerkezetűek voltak. A subcapsularis haematoma háttérében az auto- és heteroanamnézis alapján traumát nem tudtunk verifikálni.

A beteg további observáció céljából ismét a sebészeti osztályra került. Konzervatív kezelés, transzfúzió adása mellett sikerült rendezni a vérképet, splenectomiára nem került sor. Hasi ultrahangvizsgálattal hetente követtük, majd otthonába engedték.

A további két hét során vérképe nem romlott, CRP-értéke jelentősen csökkent (25,73 mg/l). A kontrollmellkasröntgenvizsgálat már nem jelzett folyadékot a bal oldalon, és a hasi ultrahangvizsgálatnál is szervülőben lévő, közepesen echószegény, belső echókat tartalmazó rekeszes haematomát láttunk (a léptok alatt 1,5 cm szélességben, 7,5×4,5 cm). A beteg ekkor antibiotikumot is (clindamycin) kapott, valamint per os 8 mg metilprednizolont. Ezt követően a légzésfunkciós paraméterek javultak.

A két hónap múlva ambulánsan elvégzett DLCO-vizsgálat már élettani eredményeket adott, de a dinamikus tüdőszken alveolocapillaris membránlaesióra utalt. Így a kezelést tovább folytattuk, alternálva adott 16 mg-8 mg metilprednizolonnal.

A diagnózis felállításától és a subcapsularis lépruptura észlelésétől számított öt hónap múlva ismét a sebészeti osztályon observálták, bal felhási (bal hypochondrium) diszkomfort miatt. Ekkor sem került sor operatív beavatkozásra, a hasi ultrahang-, valamint a kontroll hasi CT-vizsgálat (2.b ábra) során további regresszió mutatkozott. Az eltelt időszakban a szteroid adagját ismételten csökkenteni tudtuk (napi 4 mg metilprednizolon).

Ezt követően, a diagnózis felállítása után tíz hónap múlva is panaszmentes volt. A lép mérete egy alkalommal sem haladta meg az élettani paramétereket (13×5 cm). A jó általános állapotú beteget további kontrollvizsgálatokra rendeltük vissza.

Megbeszélés

Betegünk esete az irodalmi adatok ismeretében több szempontból is tanulságos.

Ismeretes, hogy idiopathiás pulmonalis fibrosisban magas koncentrációban fordulnak elő angiogenetikus citokinek – interleukin-1 (IL-1), interleukin-8 (IL-8), vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) –, amelyek szintje a betegség progressziója során emelkedik, majd javulásakor csökken (26). Esetünkben a peliosis lienis kialakulásában az idiopathiás pulmonalis fibrosis alapbetegség mellett a diabetes mellitus mint komorbid betegség, valamint a szisztémás alkalmazott gyulladáscsökkentő (kortikoszteroid-) terápia alkalmazása egyaránt szerepet játszhatott.

A peliosis magában rejti a spontán lépruptura veszélyét, ezért a felfedezés pillanatától szoros observáció, követés szükséges. Esetünkben is ez történt, de splenectomiára nem került sor sem az első, sem a második sebészeti ellátás alkalmával; konzervatív terápia (transz-

fúzió adása) elegendőnek bizonyult. Így hisztológiai feldolgozás természetesen nem történt. A diagnózis felállításában a képalkotó diagnosztikai (hasi ultrahang-, majd hasi CT-) vizsgálat elvégzése alapvető jelentőségű volt. A klinikai lefolyás a spontán lépruptura hátterében álló peliosis lienisre utalt.

Ismereteink szerint spontán lépruptura előfordulását (társulását) eddig idiopathiás pulmonalis fibrosisban szenvedő betegen nem írták le.

A képalkotó eljárások (hasi-mellkasi CT-vizsgálat) a lép elváltozásán kívül esetünkben nem igazoltak más parenchymás szervben hasonló haemorrhagiás elváltozást. Így jelen betegünkönél izolált peliosis lienis véleményezhető; ez ritka, az irodalomban kazuisztikák számolnak be előfordulásáról.

Az irodalmi adatok szerint leggyakrabban a máj, majd a lép involvált, de a vese, tüdő, parathyreoideák is

hasonló elváltozást mutathatnak. A hematoonkológiai kórképek közül például az akut lymphoblastos leukæmia első manifesztációja lehet a lépruptura (27), de leírták lépsinusendothelből kiinduló diffúz haemangiomasban (a lép benignus daganata) is (11, 28).

Betegünkönél a kontroll-mellkas-HRCT a fibroticus folyamat javulását jelezte, a szteroid dózisének fokozatos csökkentésekor a subcapsularis haematoma is megkisebbedett. Mindez a fentiekben említett alapbetegség mellett a komorbid betegségek (esetünkben diabetes mellitus, hypertonia) jelentőségét hangsúlyozza a peliosis lienis kialakulásában.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetünket fejezzük ki dr. Dévényi Katalin egyetemi adjunktusnak (Debreceni Egyetem, Radiológiai Klinika) a közlemény megírásához nyújtott segítségéért.

IRODALOM

1. Tsokos M, Erbersdobler A. Pathology of peliosis. *Forensic Sci Int* 2005;149:25-33.
2. Kent G, Thompson JR. Peliosis hepatitis: involvement of reticuloendothelial system. *Arch Pathol* 1961;72:658-64.
3. Warfel KA, Ellis GH. Peliosis of the spleen: report of a case and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1982;106:99-100.
4. Ichijima K, Kobashi Y, Yamabe H, Fujii Y, Inoue Y. Peliosis hepatitis: an unusual case involving multiple organs. *Acta Pathol Jpn* 1980;30:109-20.
5. Gushiken FC. Peliosis hepatitis after treatment with 2-chloro-3'-deoxyadenosine. *South Med J* 2000;93:625-6.
6. Lashbrook DJ, James RV, Phillips AJ, Holbrook AG, Agombar AC. Splenic peliosis with spontaneous splenic rupture: report of two cases. *BMC Surg* 2006;6:9.
7. Gabor S, Back F, Csiffary D. Peliosis lienis: Uncommon cause of rupture of the spleen. *Path Res Pract* 1992;188(3):380-2.
8. Fidelman N, LaBerge JM, Kerlan RK. SCVIR 2002 Film Panel case 4: massive intraperitoneal haemorrhage caused by peliosis hepatitis. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13:542.
9. Celebrezze JP Jr, Cottrell DJ, Williams GB. Spontaneous splenic rupture due to isolated splenic peliosis. *South Med J* 1998;91(8):763-4.
10. Saritas U, Ustundag Y, Isitan G, Bastugrul S, Ereku S. Abdominal castleman disease with mixed histopathology in a patient with iron deficiency anemia, growth retardation and peliosis hepatitis. *Am J Med Sci* 2006;331(1):51-4.
11. Steininger H, Pfofe D, Marquardt L, Sauer H, Markwart R. Isolated diffuse haemangiomas of the spleen: case report and review of the literature. *Pat Res Pract* 2004;200:479-85.
12. Slater LN, Welch DF, Min KW. Rochalimaea henselae causes bacillary angiomatosis and peliosis hepatitis. *Arch Intern Med* 1992;152(3):602-6.
13. Bruno B, Chomel Henri-Jean Bouluois, Soichi Maruyama Edward B. Breitschwerdt Bartonella spp in pets and effect on human health. *Emerg Infect Dis* 2006;12(3):389-94.
14. Szokó M, Matolcsy A, Kovács G, Simon G. Spontaneous splenic rupture as a complication of symptom-free infectious mononucleosis. *Orv Hetil* 2007;22;148(29):1381-4.
15. Safioleas MC, Stamatakos MC, Diab AI, Agapitos FB. Co-existence of spontaneous splenic rupture and tuberculosis of the spleen. *Saudi Med J* 2006;27(10):1588-90.
16. Javier Pealver F, Somolinos N, Villanueva C, Sanchez J, Monagudo D, Gallego R. Splenic peliosis with spontaneous splenic rupture in a patient with immune thrombocytopenia treated with danazol. *Haematologica* 1998;83(7):666-7.
17. Raghavan R, Alley S, Tawfik O, Webb P, Forster J, Uhl M. Splenic peliosis: a rare complication following liver transplantation. *Dig Dis Sci* 1999;44(6):1128-31.
18. Joseph F, Younis N, Haydon G, Adams DH, Wynne S, Gillet MB. Peliosis of the spleen with massive recurrent haemorrhagic ascites, despite splenectomy, and associated with elevated levels of vascular endothelial growth factor. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1401-6.
19. Hakoda S, Shinya H, Kiuchi S. Spontaneous splenic rupture caused by splenic peliosis of a hemodialysis patient with chronic renal failure receiving erythropoietin. *Am J Emerg Med* 2008;26(1):109.e1-2.
20. Fishman D, Isenberg DA. Splenic involvement in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1997;27(3):141-55.
21. Stojanovic V, et al. Splenic peliosis in the course of IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2007;22:2137-40.
22. Fernández de Larrea C, Cibeira MT, Rovira M, Rosinol L, Esteve J, Bladé J. Spontaneous rupture of the spleen as immediate complication in autologous transplantation for primary systemic amyloidosis. *Eur J Haematol* 2008;80(2):182-4. Epub 2008 Jan 1.
23. Gugger M, Gebbers JO. Peliosis of the spleen: an immune-complex disease? *Histopathology* 1998;33(4):387-9.
24. Kohr RM, Haendiges M, Taube RR. Peliosis of the spleen: A rare cause of spontaneous splenic rupture with surgical implications. *Am Surg* 1993;59(3):197-9.
25. Zia H, Zemon H, Brody F. Laparoscopic splenectomy for isolated sarcoidosis of the spleen. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2005;15(2):160-2.
26. Simler NR, Brenchley PE, Horrocks AW, Greaves SM, Hasleton PS, Egan J. Angiogenic cytokines in patients with idiopathic interstitial pneumonia. *Thorax* 2004;59(7):581-5.
27. Bernat S, Garcia Boyero R, Guinot M, Lopez F. Pathologic rupture of the spleen as the initial manifestation in acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 1998;83(8):760-1.
28. Ruck P, Horny HP, Xiao JC, Bajinski R, Kaiserling E. Diffuse sinusoidal haemangiomas of the spleen. A case report with enzyme-histochemical, immunohistochemical and electron-microscopic findings. *Pathol Res Pract* 1994;190(7):708-14.