

MIKITA JÁNOS DR.¹, TÓTH JUDIT DR.², KACSKA SÁNDOR DR.¹, SZARVAS MARIANN¹Debreceni Egyetem OEC, ¹Belgyógyászati Intézet, II. Belgyógyászati Klinika Haemostasis Tanszék,²Gyermekgyógyászati Klinika, Debrecen

A HIPERVISZKOZITÁS SZINDRÓMA

A VÉR ÁRAMLÁSÁT AZ ANATÓMIAI ÉS ÉLETTANI FELTÉTELEK MELLETT JELENTŐSEN BEFOLYÁSOLJÁK A HEMOREOLÓGIAI PARAMÉTEREK IS. EZEN TÉNYEZŐK PATOLÓGIÁSSÁ VÁLÁSA KLINIKAILAG JÓL DEFINIÁLHATÓ TUNETEGYÜTTEST, A HIPERVISZKOZITÁS SZINDRÓMA KIALAKULÁSÁT EREDMÉNYEZHETI. AZ ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYBEN A SZERZŐK RÖVIDEN ÁTTEKINTIK A LEGFONTOSABB ELMÉLETI TÉTELEKET, MAJD BEMUTATJÁK A HIPERVISZKOZITÁS FŐ MEGJELENÉSI FORMÁIT. ELEMZIK A BIZONYOS BETEGSÉGEKBEN, SPECIÁLIS ÁLLAPOTOKBAN ELŐFORDULÓ ILYEN HÁTTÉRŰ ÁRAMLÁSI ZAVAROKAT, S RÉSZLETEZIK A LEGGYAKORIBB KLINIKAI TUNETEKET. AZ ESETENKÉNT SÚLYOS KLINIKAI TUNETCSOPORT GYÓGYKEZELÉSE KAPCSÁN A CÉL A NORMOREOLÓGIA HELYREÁLLÍTÁSA, BIZTOSÍTÁSA. A MA GYAKORLATA ENNEK ÉRDEKÉBEN JÓL MEGHATÁROZHATÓ FELADATOKAT ÉS TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEKET AJÁNL AZ ORVOSLÁS SZÁMÁRA.

Kulcsszavak: hemoreológia, hiperviszkozitás, polycythaemia, hemodilúció, aferezis

THE HYPERVISCOSITY SYNDROME. BLOOD FLOW IS UNDER NOT ONLY ANATOMICAL AND PHYSIOLOGICAL CONTROL BUT ALSO AFFECTED BY HAEMORHEOLOGICAL FACTORS. ANY CHANGE OF THESE CONDITIONS RESULTS IN A CLINICALLY WELL DEFINED PICTURE, THE HYPERVISCOSITY SYNDROME. IN THIS REVIEW THE AUTHORS SUMMARIZE BRIEFLY THE MOST IMPORTANT BASICS AS WELL AS DESCRIBE THE MAIN FORMS OF HYPERVISCOSITY SYNDROME. ANALYSIS OF RHEOLOGICAL DISTURBANCES OF DIFFERENT CLINICAL CASES, SPECIAL CLINICAL FORMS AND THE MOST OFTEN OCCURRING SYMPTOMS ARE DISCUSSED, TOO. THE AIM OF THERAPY IS TO RECOVER AND MAINTAIN THE NORMORHEOLOGY. CLINICAL RELEVANCE OF THESE STATUS IS DEFINED BY WELL ESTABLISHED TASKS AND TREATMENT MODALITIES FOR THE CLINICAL PRACTICE.

Keywords: haemorheology, hyperviscosity, polycythaemia, haemodilution, apheresis

A mennyiben a szív- és az érrendszer anatómiailag és funkcionálisan egyaránt jól ellátja feladatát, akut elzáródáson kívüli keringési zavar forrása már csak az áramló közeg, a nem-newtoni karakterű vér reológiai tulajdonságainak kedvezőtlen megváltozása, a több tényezőtől függő viszkozitás (reciproka a fluiditás) növekedése jöhet szóba.

Természetesen a fluiditás csökkenése hemodinamikai következményekkel jár(hat), hisz a keringéssel szembeni ellenállás fokozódása jelentősen terheli a szívet és a vaszkulatúrát is. Az alapvetően hemoreológiai okokra visszavezethető keringésromlás sokszínű, s esetenként igen súlyos – sokszor az életet közvetlenül veszélyeztető – tüneteket, panaszokat okoz a betegnél. A klinikai tapasztalat, a pontos és

körültekintő megfigyelés szolgáltatja a vér hiperviszkozitásával összefüggő, jellemző, bár nem specifikus klinikai jelek, tünetek, sőt tünetegyüttes megismerését, amelynek változatossága, súlyossága humorális, sőt szövettanilag is kimutatható eltéréseken alapszik (1). A hemoreológiai tényezők patológiássá válásával alakulhat ki a hiperviszkozitás szindróma, így eredendően nem része a problémának bármilyen kardiológiai vagy angiológiai ok adta háttér, jóllehet megszüntetésében ezen faktorok javítása is kedvező hatású lehet.

A dolgozat elsősorban klinikusi megközelítéssel foglalkozik a kérdéssel, de a szerzőt talán „hemoreológiai előélete” predesztinálja arra, hogy a gyakorlati részletek pontosabb megvilágítása érdekében bemutassa a legszük-

ségesebb elméleti információkat, összefüggéseket (2, 3).

ALAPVETŐ ÁRAMLÁSTANI FOGALMAK

A reológia általában az anyagok áramlási (deformálódási) törvényszerűségeivel foglalkozó tudomány, ahol a vizsgált médium természete szerint newtoni, vagy nem-newtoni folyadék. Egy folyékony közeg newtoni mivolta azt jelenti, hogy benne víz, krisztalloidok, más anorganikus és/vagy organikus molekulák mellett nincsenek szuszpendálva méretüket, alakjukat változtatni képes – s korántsem csak élő! – elemek, részecskék. A bioreológia territórium a nem-newtoni áramlás tanulmányozása, amely ezért elsődlegesen a hemoreológiát foglalja

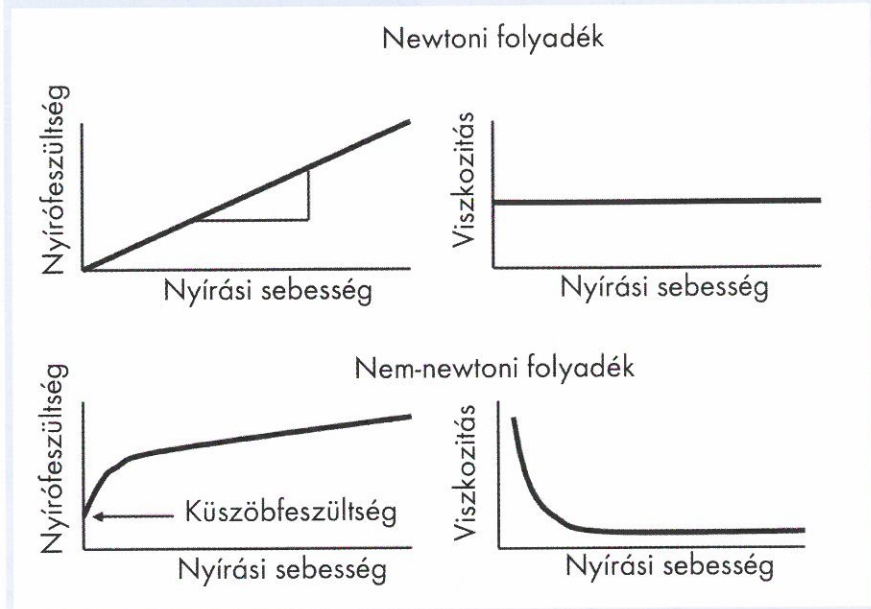
magába. Bármilyen folyadékáramlási tulajdonságait deformációs jellemzői szabják meg. Az akadály nélküli, ideális folyást a laminaritás jellemzi, ilyenkor a „csőben” a folyadékrétegek a fallal és egymással párhuzamosak. A viszkozitás a két szomszédos áram belső ellenállásának, a súrlódásnak a mértéke. Ez a paraméter jellemző a folyadékokra, s a nyírófeszültség (shear stress) és a nyírási sebesség/sebességgradiens (shear rate) arányaként definiálható. A newtoni és nem-newtoni karakter közti különbséget, a meghatározó összefüggések értelmezését az 1. ábra mutatja be. Az elméleti probléma bővebb áttekintésére a vonatkozó irodalom ad lehetőséget (2, 3).

A KERINGÉSI TÉNYEZŐI, A VÉR REOFIZIKAI JELLEMZÉSE

A keringési rendszer adekvát funkciója minden élő szervezet működésének alappilléreként szolgál. Amennyiben a születéskor ép a kardiális és az angiológiai anatómia, a hasonló funkcióval párosuló szervrendszer az egyed életképességének legfőbb biztosítója.

Az áramló vér fizikokémiai tulajdonságai szintén lényeges elemeként, hemoreológiai tényezőkként fontos paraméterei a cirkulációnak. A törzsféjlődés során a legspeciálisabban módosult kötőszövet a vér. Sokrétű feladata ellátásában „conditio sine qua non” a folyékonyság. Az anomálitás mellett igen jellemző tulajdonsága a vérnek – mint minden folyadéknak – a hőmérsékletfüggőség, amennyiben annak növekedése javítja, csökkenése rontja a folyékonyságát, vagyis nő a viszkozitása. Különleges – benne a víz mellett anorganikus és organikus molekulák/ionok mellett élő sejtek is vannak – összetételénél fogva a nyomás- és nyírásvizonyok módosulása a viszkozitás változását is eredményezi, s így módon hallatlan adaptációs képességgel rendelkezik. Mindezek mellett a vért a viszkoelaszticitás is jellemzi, miután folyadék és szilárdtest jelegű tulajdonságokat egyaránt hordoz (2). Általános reológiai alapreakciókat fogalmaz meg a Hagen–Poiseuille-törvény. Értelmezésekor azt kell hangsúlyozni, hogy adott hosszúságú érszakasz (l) áramlását (Q) jól jellemezhetjük a nyomásgradienssel ($p_1 - p_2$), az

1. ÁBRA: A NYÍRÓFESZÜLTÉG-NYÍRÁSI SEBESSÉG ÉS A VISZKOZITÁS-NYÍRÁSI SEBESSÉG VISZONY ALAKULÁSA NEWTONI ÉS NEM-NEWTONI FOLYADÉKOKNÁL



angiológiai paraméterekkel, s világos az áramló közeg viszkozitásának (η) szerepe is.

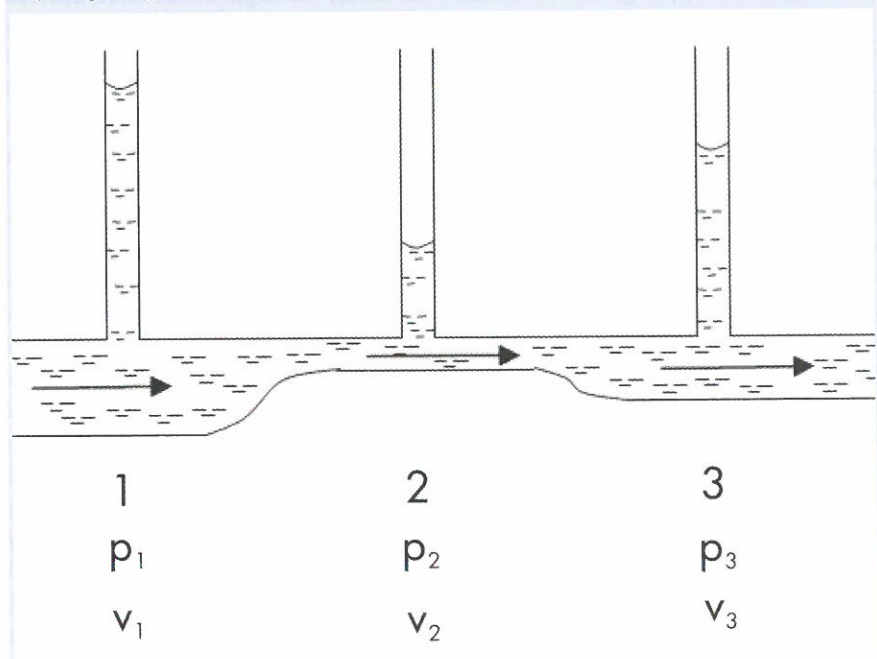
$$Q = \frac{(p_1 - p_2) \times r^4 \times \pi}{8 \times l \times \eta}$$

A Bernoulli-összefüggés az intralumináris nyomási és áramlási sebességi viszonyok alakulását hangsúlyozza, amennyiben a változó keresztmetszettel azok is módosulnak, így a dinamikai és statikai komponens aránya fordítottan változik (2. ábra).

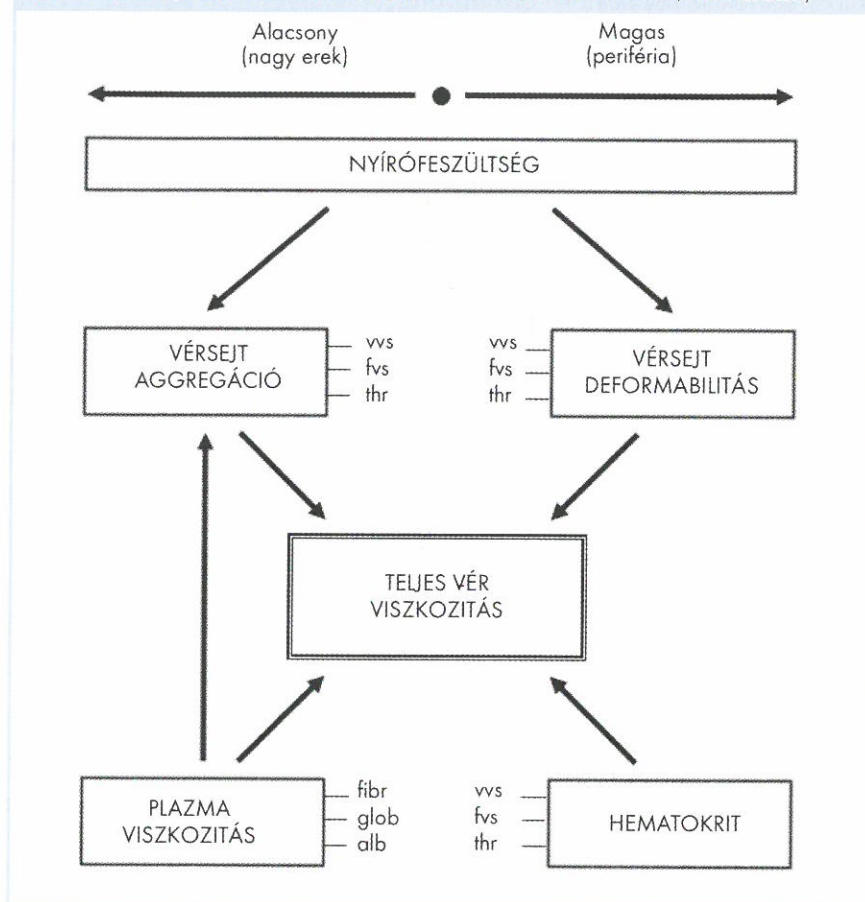
A TELJES VÉR VISZKOZITÁSÁT MEGHA- TÁROZÓ FAKTOROK

A legfontosabb összefüggéseket a 3. ábrán mutatjuk be. Azt különösképpen hangsúlyozzuk, hogy a teljes vér nem-newtoni karakterű, ami azt jelenti, hogy a különböző érszakaszokon más és más a viszkozitása. A nagyerek régiójában magasabb, a periféria felé haladva egyre csökken. Ezen jelenség azzal kapcsolatos, hogy a mikrocirku-

2. ÁBRA: A NYOMÁSI VISZONYOK ALAKULÁSA KÜLÖNBÖZŐ KERESZTMETSZETŰ (1-2-3) CSÖVEKBEN (BERNOULLI-TÖRVÉNY); (P =INTRALUMINÁLIS NYOMÁS, V =ÁRAMLÁSI SEBESSÉG, $V_1 < V_3 < V_2$, $P_1 > P_3 > P_2$)



3. ÁBRA: A VÉR VISZKOZITÁSÁT MEGHATÁROZÓ TÉNYEZŐK (VVS VÖRÖSVÉRSEJT; FVS FEHÉRVÉRSEJT, THR THROMBOCYTA, FIBR FIBRINOGEN, GLOB GLOBULIN, ALB ALBUMIN)



lációban igen nagy a nyírófeszültség, megnő a plazma volumenaránya, s érvényre juthat az egyes sejtek alakváltoztató (deformációs) képessége.

A plazma tulajdonságai a kiserekben meghatározóvá válhatnak, különösen bonyolíthatja a helyzetet, ha a proteinek mennyiségi növekedése mellett patológiás fehérjék is megjelennek a vérben.

A vörösvérsejt aggregációjának alacsonyabb nyírófeszültségi tartományokban (centrálisan) van jelentősége – komoly szerepet játszhat a folyamat a keringési ellenállás milyenségében –, és persze döntő körülmény a hematokrit alakulása.

Az érrendszer és a vörösvérsejt fizikai paraméterei ismeretében könnyen érthető, hogy a kapilláris szűrőkön csak alakjuk, méretük változtatásával juthatnak át. A deformabilitás sui generis tulajdonságai egyike, amelyek hátterében passzív és aktív folyamatok egyaránt érvényesülnek.

Rendkívül fontos – laboratóriumi mérési eredményekkel és a klinikai megfigyelési adatokkal egyaránt jól alátámasztható – tétel, hogy a bármilyen

okból bekövetkezett vérviszkozitás-emelkedésnek hemodinamikai következményei lesznek, s a perifériás ellenállás növekedése akár súlyos többlet terhet ró(hat) az érrendszerre és a szívre egyaránt. Igen jelentős körülmény, hogy a légzőrendszer (döntően a tüdő), az agy és az érzékszervek szenzibilitása kiemelkedő még viszonylag kisebb fokú viszkozitás növekedés esetén is (2, 4).

A KÓROS HEMOREOLÓGIA KLINIKAI MEGNYILVÁNULÁSA – HIPERVISZKOZITÁS SZINDRÓMA

A patológiás véráramlástani eltérések speciális laboratóriumi vizsgálatokkal objektívizálhatók, sőt tartoznak hozzájuk szövettani elváltozások is. A következőképpen kialakuló klinikai tünetegyüttes is meglehetősen jellemző, jóllehet – főleg eleve sem ép keringésű betegeknél – kardiológiai és/vagy angiológiai okokra visszavezethetően igen komplex lehet a kép, a betegek panasza. Szükségesnek látszik azonban annak hangsúlyozása, hogy a kó-

ros hemoreológia nem feltétlenül jár hiperviszkozitással, különösen annak markáns formáival. Még a laboratóriumi paraméterek szerint szélsőséges eseteknek is csak egy kisebb részében tapasztalunk a betegeknél számottevő panaszokat. Ez a tény önmagában is felhívja a figyelmet a rendszerben meglévő hallatlan tartálékokra, alkalmazkodási képességre.

A HIPERVISZKOZITÁS SZINDRÓMA FORMÁI

POLYCYTHAEMIÁS VÁLTOZAT

A polycythaemiás változatnál a vörösvérsejt számának és térfogatarányának (hematokrit) növekedése a vezető eltérés. Mindhárom sejtvonalat, tehát a vörösvérsejteket, a fehérvérsejteket és a vérlemezkéket is érintheti számuk jelentős megemelkedése (4, 5, 6, 7).

A relatív erythrocythaemia különböző szervrendszereken keresztül dehidrációhoz kapcsolódik, s ez a végeredménye a kapilláris régióbeli (capillary leak) folyadékvesztésnek is.

Az abszolút erythrocythaemia lehet primer, ahogy ezt a myeloproliferatív kórképek közé tartozó malignomában, az erythron kontrollálatlan működésének tulajdonítható polycythaemia rubra veraban látjuk. A mindennapok során azonban lényegesen gyakoribb a több betegségben észlelt, számos okra visszavezethető szekunder manifestáció (1. táblázat).

Bármilyen okból is következik be a vörösvérsejt számbeli növekedése, a teljes vér viszkozitása megnő, s közvetlenül jelentős mértékben terhel(het)i a beteg keringését.

A leukocythaemia/leukocytosis a fehérvérsejt számának abnormis emelkedése a különböző típusú leukémiákban gyakori, s főképpen a nemlimfoid csoportokban társulhat hozzá hiperviszkozitással. Igazán komoly klinikai jelentősége a krónikus granulocita leukémiának van, annak is főleg az úgynevezett blastos átalakulásában. Ilyenkor a nagyszámú, s meglehetősen rigid, nagyobb adhezivitást mutató leukémiás sejtek súlyos perifériás áramlási zavarok előidézőivé válnak. A legrettegettebb kép a priapismus, amely a szerencsétlen betegnek szánivalóan súlyos panaszokat okoz. Érdekes gyakorlati tapasztalás, de az akut leukózisokban is inkább a

1. TÁBLÁZAT: POLYCYTHAEMIÁS HIPERVISZKOZITÁS – MAGAS HEMATOKRITTA JÁRÓ KÓRKÉPEK (EP ERYTHROPOETIN)

POLYCYTHAEMIA	
ABSZOLÚT	RELATÍV
PRIMER	DEHIDRÁCIÓ
POLYCYTHAEMIA VERA	CAPILLARY LEAK
SZEKUNDER	GAISBÖCK-SZINDRÓMA
KRÓNIKUS HYPOXIA	
VESE MALIGNOMÁK	
MELLÉKVESE MALIGNOMA	
HEPATOCELLULARIS KARCINÓMA	
CEREBELLARIS HEMANGIOBLASTOMA	
LEIOMYOMA UTERI	
ABNORMÁLIS HEMOGLOBIN (CARBOXY)	
GYÓGYSZERINDUKCIÓ (EP, ANDROGÉN)	
ÚJSZÜLÖTTKORI POLYCYTHAEMIA	

myeloid megbetegedésre jellemző a klinikailag is jelentős hiperviszkozitáció. A legmagasabb sejtszámokkal a krónikus limfocitás leukémiában találkozunk, de csak szerény áramlási zavarra utaló tünetekkel. Az ok a kicsi limfocitákban keresendő, amelyek könnyen átjutnak a perifériás szűrőn (4, 6).

Esszenciális thrombocythaemiában a thrombocytarendszer szélsőséges túlburjánzása eredményezte igen magas (mikroliterenként millió feletti) vérlemezkeszám sem forrása lényeges hiperviszkozitásnak, bár a fokozott aggregációs készség keringészavarhoz vezethet.

SCLEROCYTHAEMIÁS FORMA

A sclerocythaemiás forma is érintheti az erythropoesist és a fehérvérsejt-képző rendszert egyaránt. Lényege abban összegezhető, hogy a vérsejtek deformabilitása csökken, azaz patológiássá válik, amely előfordul genetikai háttérű veleszületett kórképekben, hematológiai malignomákban, de kapcsolódhat exogén, vagy endogén intoxikációhoz, immunológiai kórképekhez, anyagcserezavarokhoz is. A vörösvérsejteknek jelentősen – sok okra visszavezethetően – csökkenhet azok flexibilitása, s a rigidebb sejtek képtelenek kellően alkalmazkodni a kapillárisok méretéhez, kritikus állapotot előidézve ezzel az ilyen helyzetekben. A legtipikusabb kórkép a mediterrán-régióban endémiás sarlósejtes anémia, amelyben a sarló alakú, súlyosan rigid vörösvérsejtek felelősek a hiperviszkozitástért, s az ún. krízises állapotokban

életveszély alakul(hat) ki. Földrajzi viszonyaink között ennek a kórképnek nincs jelentősége, de nálunk is előfordul, bár kevésbé súlyos reológiai probléma a spherocytosis, a thalassaemia, vagy más genetikailag meghatározott, rendszerint enzimműködési zavarral kapcsolatos betegség (5, 6). A malignus vérképzőszervi elváltozások egy-egy képviselőjénél, az akut myelosisban, vagy a krónikus változat előrehaladott formájában (CGL blastos fázisa) a számbeli növekedés mellett lehet különösen fontos a fehérvérsejtek rigiditásának fokozódása is. A közelmúlt klinikai tapasztalatai szerint a probléma része a retinoin sav (ATRA) kezeléshez kapcsolódó hiperviszkozitációs tünetcsoport, amellyel a promyelocytás leukémiában találkozunk. A készítmény indukálta hyperleukocytosis csak az egyik tényező lehet, a másik valószínűleg az új sejtpopuláció megnövekedett adhéziós képessége az endotheliumhoz, ami még fokális folyadékvesztést is eredményezhet (4).

A PLAZMATIKUS CSOPORT

A plazmatikus csoportban a plazma, és ezért a teljes vér viszkozitása is megnő. Fő képviselői a myeloma multiplex és a Waldenström-féle macroglobulinaemia. Ezen rosszindulatú kórképekben a hiperviszkozózis állapotot a paraproteinek idézik elő. Súlyos tünetek kapcsolódnak hozzájuk, s főleg a kapilláris keringés akár kritikus zavarra is lehet a tüdőben és az érrendszerben. Az immunológiai/autoimmunológiai kórképek közül itt kaphat

helyet a humorális hiperviszkozitást okozó rheumatoid arthritis és a cryoglobulinaemia. A materiális faktort a fehérjetermészetű antitestek és az immunkomplexek képezik (8, 9, 10, 11, 12).

Mint már korábban bemutattuk, a teljes vér viszkozitás alakulását a celluláris mennyiségi és minőségi viszonyok mellett a plazma fizikokémiája is befolyásolja. Igen fontos momentum, hogy a sejtes elemek egymással kapcsolatosan kölcsönhatásban vannak, fehérjéknek tulajdoníthatóan átmenetileg, vagy véglegesen összeapzódhatnak, aggregálódnak. A folyamat elindulásában és irányában meghatározó a fizikai erőhatások, a shear stress alakulása is.

Hemoreológiai szempontból kiemelkedő jelentősége van a vörösvérsejtek ezen reakciójának. Amennyiben a fehérvérkép patológiássá válik, vagy egyéb celluláris okok is kedveznek, a fokozott aggregációs hajlam a véráramlást nehezítő tényezővé válik. Több betegségben, kóros állapotban találkozunk a feltételrendszer ilyen módosulásával (2. táblázat).

BIZONYOS BETEGSÉGEKHEZ, ÁLLAPOTOKHOZ KAPCSOLÓDÓ HIPERVISZKOZITÁS

Kiemelt gyakorlati jelentősége lehet a hiperviszkozitásnak bizonyos kórképekben, helyzetekben, amikor nem sui generis a probléma, de kialakulván határozottan ronthatja az alapvetően is súlyos betegséget, klinikai képet.

SZÍV-ÉRRENDSZERI BETEGSÉGEKHEZ TÁRSULÓ

A szív-érrendszeri betegségekhez társuló hiperviszkozitációs szindróma több szempontból is különleges. Mint korábban már jeleztük, akár a szív teljesítményének romlásával, akár bármilyen érrendszeri reakcióval kapcsolatos az áramlási zavar, az nem önmagában hiperviszkozitást indukáló körülmény.

Az viszont kétségtelen tény, hogy a szív-érrendszeri betegségekben növekedett a vörösvérsejtek – és a thrombocyták – aggregációs készsége, emelkedett a fibrinogénszint, s ebből adódóan is fokozott a tromboembólia mind intracardialis, mind a perifériás erekben (13).

2. TÁBLÁZAT: KÓROSAN FOKOZOTT VÖRÖSVÉRSEJT-AGGREGÁCIÓVAL JÁRÓ BETEGSÉGEK, ÁLLAPOTOK

PLAZMATIKUS ABNORMALITÁSOK	VÖRÖSVÉRSEJT-BETEGSÉGEK
RHEUMATOID ARTHRITIS	IMMUNOLÓGIAI OKOK
DIABETES MELLITUS	BÉTA-THALASSAEMIA
MACROGLOBULINAEMIA	SARLÓSEJTES ANÉMIA
MYELOMA MULTIPLEX	SPHEROCYTOSIS
CRYOGLOBULINAEMIA	ELLIPTOCYTOSIS
HYPERFIBRINOGENAEMIA	INFEKCIÓK
HYPERLIPOPROTEINAEMIA	N-ACETIL NEURAMINSAV-HIÁNY
HYPERCHOLESTERINAEMIA	
NEPHROSIS SZINDRÓMA	
HIPERTENZIO	
ANTIBIOTIKUM-HATÁS	
INTRAVÉNÁS RADIOLÓGIAI KONTRASZTANYAG	
LÉGEMBÓLIA	

HEMATOLÓGIAI STRESSZ SZINDRÓMA

Az úgynevezett hematológiai stressz szindrómában infekciók alkalmával, akut vaszkuláris eseményeknél, traumát követően nem specifikus reakcióként – ami a haemocytosis és a proteinaemia (akutfázis-fehérjék) révén – a hiperviszkozitáció felé tolódik el a hemoreológiai egyensúly, amelynek önmagában klinikai következményei lehetnek.

ROSSZINDULATÚ DAGANATOS MEGBETEGEDÉSEKHEZ KAPCSOLÓDÓ

Fontos kérdés a rosszindulatú daganatos megbetegedésekhez kapcsolódó hiperviszkozitáció. Ebben a reakcióban is kimutathatók humorális és celluláris okok egyaránt. A szolid tumorokban és a rendszerproblémákban is magasabb a plazma fibrinogén szintje, ami a fluiditást csökkentő paraméter. Karcinómákban, melanoma malignumban kórosakká vál(hat)nak esetleg a makro-, s főleg a mikroangiológiai viszonyok. Ez az anatómiai körülmény, valamint a keringő tumorsejtek fokozott rigiditása feltétlen kedvező helyzetet teremt azok elakadására, megtapadására, végső soron életképes metasztatizáció képződésére. Jelentősen hozzájárul mindehhez a tumorbiológiai eseménysorozathoz a több faktoral kapcsolatban lévő fokozott tromboembóliás hajlam is (14, 15).

ANTITUMOR-TERÁPIA

Tulajdonképpen szorosan a daganatos hiperviszkozitációhoz tartozik az antitumor-terápia ilyen hatása. A kezelés során a beavatkozás céljaként a sejtpusztulás önmagában is kedvezőtlen következményként nem feltétlenül kiszámítható reakciók triggere lehet. A kémiai és radiológiai ténykedések természetes hatásaként károsodik a haemopoiesis valamennyi eleme, de éri az effektus az endotheliumot és más testi sejteket is. Főleg a vörösvérsejt deformabilitása csökken(het), s az alacsonyabb antitrombin-szinttel együtt hemosztázisológiai egyensúlyzavarhoz is hozzájárulhat (14).

A HIPERVISZKOZITÁSI SZINDRÓMA KLINIKAI TÜNETEI

➡ Általános tünetek: gyengeség, étvágytalanság, fáradékonyság, testsúlyvesztés.

Magyarázatként az elsődlegesen mikrocirkulációs zavarok, a gázcsere és a tápanyagok felszívódásának romlása, vagy nagyon rossz határfokával kapcsolatos következmények oki szerepe vetődik fel. Mivel a belső szervek, úgy a mozgásokért felelős végtagok működése is romlik, csökken az izomerő, s mindezeket a fenti tünetekként, panaszként éli meg a beteg.

➡ Hematológiai tünetek: vérzéses jelenségek, tromboembóliás szövődmények. A rendkívül kényes egyensúlyú hemosztatikus-funkció romlásával összefüggő zavarai mindkét szélsőségben megnyilvánulhatnak. A vérzések lehetnek kisebbek, nagyobbak, de inkább a nyálkahártyákat, szövetközi tereket érintő jelentéktelenebbek a gyakoribbak.

➡ Neuropszichiátriai zavarok: levertség, érthetetlen beszéd, egyensúlyzavar, bizonytalan járás, hallászavar, fülzúgás, fejfájás, szédülés, hányinger, perifériás neuropathia, aluszékonyság, koncentrációképtelenség, kóma, stroke. Miként bármilyen eredetű központi idegrendszeri keringéscsökkentés, a hiperviszkozitáció állapota okozta is rendkívül gyorsan klinikai tüneteket eredményez. Az idegszövet oxigén- és tápanyagellátási érzékenysége kiemelkedő, már az enyhébb formák is szubjektív tüneteket eredményeznek, a súlyosabbak komoly ideggyógyászati eltéréseket, akár organikus pozitívításokat is kiválthatnak.

➡ Légzőszervi tünetek: hypoxia, tachypnoe, dyspnoe. A tüdő hatalmas kapilláris hálózata már kis viszkozitáció növekedését is jól érzékeli, s a beteg számára előbb szubjektív, majd objektív légzészavart okoz. Az elégséges gázcsere érdekében növeli a frekvenciát, de nem képes a határfok lényeges emelésére.

➡ Szív-érrendszeri tünetek: angina pectoris, claudicatio intermittens, szívelégtelenség. A koszorúér-keringés romlása a szívizomsejtek hypoxiáját váltja ki, amely beindítja az alarmírozási mechanizmust. Hasonló okok vezetnek az alsó végtagok izomzatának hypoxiájához. Kis és/vagy nagyvérköri kardiális dekompenzáció is lehet a következmény a súlyos koronáriakeringési zavarnak, különösen egy eleve sem intakt szív esetében.

➡ Hasi tünetek: görcsök, puffadás, hasmenés, székrekedés, vese panaszok. A hasi zsigerek nem érzékenyek oly mértékben az oxigén és tápanyaghiányra, mint akár az idegrendszer, akár a szív, de a rossz-

szabb, vagy elégtelen felszívódás, a bél funkcionális renyhésege kellemetlen fájdalmakat eredményezhet. A vizeletkiválasztás mechanizmusa is sérülhet a glomerularis és/vagy tubularis hypoxia folyamánként.

- ➔ Szemészeti panaszok: homályos látás, kettős látás, súlyos szemfenéki pangás, retinavérzés, trombózis, exsudátumok, papillaödéma, új érformáció, vakság. Az érzékszervek közül a szemnél találkozunk leginkább a kóros hemoreológia következményeivel. A szemfenéki mikrocirkulációbeli eltérések közvetlenül is láthatók, elemezhetők. A plazmatikus eredetű hiperviszkozitás karakterisztikus elváltozást okoz makroglobulinaemiában.
- ➔ Bőrgyógyászati eltérések: purpura, livedo reticularis, Raynaud-fenomen, ulceráció, gangréna. A bőrben, a speciálisan módosult kultúrájánál is kiemelkedő a kérdés jelentősége, hisz – mint korábban is utaltunk rá – a viszkozitás hőmérséklet-függő, s így a klinikai hiperviszkozitás még fokozottabban manifestálódhat.
- ➔ Egyéb tünet: priapismus. A speciális érterület keringészavara leginkább a krónikus granulocita leukémia előrehaladott fázisában, a blastos átalakulás időszakában okozhat igen fájdalmas tüneteket. Elsősorban a sejtek rigiditásnövekedésének következménye a kisebekben lévő leukostasis.

A HIPERVISZKOZITÁS SZINDRÓMA GYÓGYKEZELÉSE

A kérdés áttekintése előtt feltétlenül szükséges hangsúlyozni, hogy – miként az orvoslás más területein is – lehetőség szerint a primer probléma teljes eliminálására kell törekednünk, hisz a hiperviszkozitási klinikai jelek másodlagos következmények. A mai lehetőségek ugrásszerűen javulóak a korábbiakhoz képest, akár kardiovaszkuláris, akár daganatos, netán valamilyen speciális immunológiai, vagy hematológiai kórképről legyen szó. Amennyiben sikeresen kezeljük az etiológiát, a keringésre hátrányos reológiai következmények mérséklőd-

hatnak, megszűnhetnek. Az orvostudomány alapvető feladata és kötelessége mindenkor az aktuálisan elérhető módszerek igénybevételével a beteg gyógyítása, de legalább a befolyásolható kellemetlenségek, klinikai panaszok ellátása. Ez az axióma-szerű megállapítás jellemzi a medicina egész történetét, de a mostani időszakban is tökéletesen igaz. Ma már sok, s egyre több betegséget teljesen gyógyítani lehet, s javulóak a kilátások a káros következmények terápiájával kapcsolatban is. A kóros hemoreológia „javítása” nagyon fontos általános orvosi feladat, sikeres módszer alkalmazásával szerencsés esetben igen gyors és hatásos segítséget biztosíthatunk betegeinknek (4, 6). Összegző megállapításként az kiemelő, hogy a „normoreológia” helyreállítása érdekében az orvoslás számára ma már vannak adott általános belgyógyászati feladatok, s rendelkezésre állnak speciális hemoreológiai lehetőségek.

FELADATOK

A „kardiális” kezelés alatt ma lényegében a normotenzio fenntartását, a ritmuszavarok lehetőség szerinti eliminálását, csökkentését, de a normocardia okvetlen biztosítását, az isovolaemia elérését, szükség szerint (kóros) értégtörök adását, kardiális remodelling gátlást értünk.

A vaszkulátúra védelmét nagyban segíti a normotenzio, az adekvát étrend és életmód, a kedvező lipidprofil, s különösen a netán genetikusan terhelt-ségű és/vagy pozitív anamnézisű betegeknek a hemosztázis egyensúlyának gondos felügyelete, thrombocytá-aggregáció-gátló, reális feltételek meglétekor szükség szerint tartós vér-alvadásgátló kezelés beépítése.

A normocythaemia alapvető feltétele a kiegyensúlyozott keringésnek. Kifejezetten hemoreológiai szempontból a polycythaemia megszüntetése a kívánatos, de az anémiához társuló hypoxia kifejezetten káros hatásáról is beszéltünk már.

A sejtes elemek hiperaggregabilitása áramlástanilag főképp a vörösvérsejtekre vonatkozik, s meghatározóan függ a hematokritről és a plazmatikus tényezőktől, ebből következően ezen paraméterek változásával kontrollál-

ható. A plazma áramlási paramétereit főleg fehérjetartalma, s kisebb mértékben a lipidkoncentráció határozza meg, ezért törekedni kell ezek normalizálására.

LEHETŐSÉGEK

VÉRLEBOCSÁTÁS-PHLEBOTOMIA

A módszer évszázadok óta ismert és gyakorolt. Egyszerűsége révén csaknem bárhol és bármikor alkalmazható. A tolulások hypervolaemiás állapotokban akut haszna lehet, a szívet és a keringést gyorsan tehermentesítheti a teljes vér viszkozitás csökkentésével. A néhány deciliter vénás vér levétele rendkívül látványos javulást eredményezhet, de nehéz az isovolaemia elérése a metódussal, s a kívánatosnál több vér lebocsátásával árthatunk is betegünknek.

HEMODILÚCIÓ

A vérhígítás módoszatai közül a leg egyszerűbb a hypovolaemiás forma, az előbb bemutatott vérlebocsátás. Fiziológiailag a legkedvezőbb az isovolaemiás módszer, amelynek lényege adott vérvolumen eltávolításának pótlása vérplazmával, vagy mesterséges plazmapótszerrel. A volumen csökkentése nélküli hypervolaemiás változatnál a dextrán és a keményítő készítmények elérhetők, használatban is vannak, de a plazmaviszkózitás emelése nem kívánatos hatásuk, miként feltehetően rontják a vörösvérsejtek reakciókészségét is. Kétségtelen tény, hogy a plazma adása a legjobb választás, de a ma olyan meghatározóan fontos anyagi szempontok limitálják a lehetőséget.

AFEREZIS

Az elmúlt évtizedek igen jelentős módszerének kidolgozása szinte teljesen egybeesett a hemoreológia tudománnyá szerveződésével. Természetesen a kezdetekben az experimentumok adták a fejlesztés mozgató rugóit, de hamarosan a transzfúziológia és a klinikum is segítséget kapott, s jelenleg is élvezheti a vér különböző komponenseinek kontrollált eltávolításával nyert hasznot. Polycythaemiás állapotok, hematológiai betegségek (leukémiák) kezelésében, immunológiai problémák terápiajában ma már nél-

különbözhetetlen, s tüneti beavatkozásként gyorsan képes javítani a hiperviszkozitászindrómát. A patológiás sejtek koncentrációjának csökkentésével megkímélheti a szervezetet azok szét-eséséből fakadó nem kívánatos mellékhatásoktól. A rendszeres plazmaferézis alkalmas a fehérjeháztartás befolyásolására, így csökkenthető vele a kóros protein tartalom, amely myelómában és makroglobulinaemiában közvetlenül felelős a kedvezőtlen reológiai effektusokért. Segítségével eltávolíthatók lipidek, cryoglobulinok, vagy egyéb molekulák is (16, 17).

DEFIBRINOGENÁCIÓ

A plazmaviszkozitászó meghatározó tényezője az akutfázis-fehérjék közé sorolt fibrinogén. Teljesen logikusan még a hemoreológiai „hőskorban” ajánlották kezelésként a molekula koncentrációjának csökkentését enzimatisz késztménnyel. Ma ennek már kisebb a jelentősége, inkább más irányok keresése, erősítése van napirenden.

HIDRÁLÁS – FOKOZOTT FOLYADÉKFOGYASZTÁS

Áramlástanilag igen könnyen érthető a folyadékfogyasztás kedvező hatása. Persze gondolni kell arra, hogy a per os bevitt folyadék érmederbeli tartásához onkotikus nyomás megléte szük-

séges, s mellesleg jól funkcionáló kardiovaszkulátúra. Az intra- és extravaszkuláris terek közötti dinamikus egyensúly igen fontos tényező.

FIZIKAI AKTIVITÁS, MOZGÁS, TORNA

A folyadékterek megfelelő mozgatása, az izompumpa-keringést segítő hatása, az ideális vérmegoszlás biztosítása jelentősen javítható a rendszeres fizikai aktivitással, tréninggel, miként a szervezet adaptációs képessége is fejleszthető ily módon.

HEMOREOLOGIKUM ADÁSA

A hatásmód lényege, hogy eredményként a vörsejtek (meghatározóan a vörösvörsejt) deformabilitása változtatható kedvezően, s ennek tulajdonítható a vér viszkozitásának csökkenése (18).

Az elvi beavatkozási lehetőség – mint korábban is jeleztük – a hemoreológiai folyamatok végiggondolása után igazán adekvát következtetés volt a hiperviszkozitászó celluláris tényezőjének ilyen remélt befolyásolásával. A sejtmembrán igen bonyolult biokémiája, anyagcseréje még ma sem teljesen ismert azonban ahhoz, hogy exogén molekulával feltétlenül célirányosan módosítani tudjuk annak tulajdonságait, mozgását, reológiai a

sejt deformabilitását. A gondolat ma is forradalmi, s lehet, hogy az összes probléma mellett is sok tartalék van az ötletben, s egy szerencsés momentum, egy esetleg teljesen új molekula áttörést eredményezhet a kérdésben. Nem biztos egyáltalán, hogy az érmeder teljes szakaszának „kijavitása, megtisztítása” nem nehezebb feladat, mint az áramló közeg reológiájának javítása, kedvezőbbé tétele.

A gondolat sor közben nem lehet említés nélkül hagyni a sok év és sok vihart megért pentoxiphyllin molekula pályafutását. A korábbi „csodaszer” már régen nem az, s mára lényegében elvesztette a hemoreologikumként kivívott helyét, mert az adásával (iv. sokkal inkább, mint per os!) nem kapcsolható hozzá a remélt, sőt az elvárt effektus. Mai alkalmazását magam tehát nem javaslom, de a molekula történelmi szerepe és érdeme mégsem vitatható, s az orvoslásnak bíznia kell a hozzá kapcsolódó ötlet, gondolat realitásában, megvalósíthatóságában.

Záró megjegyzésként azt hangsúlyozzuk, hogy rendkívül kedvező, s a beteg számára is a legkényelmesebb kezelési eljárás lehet a jövőben az orális szedhető hemoreologikum, amivel a vörsejtek aggregabilitását, rigiditását csökkentjük, s a készítmény nem csak ilyen hatással „felruházott”.

IRODALOM

1. Kwaan HC. The hyperviscosity syndromes. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2003; 29 (5): 433.
2. Baskurt OK, Meiselman HJ. Blood rheology and hemodynamics. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2003; 29 (5): 435–450.
3. Mikita J, Tóth J. Reológia és hemosztázis. *Metabolizmus* 2005; 2: 102–107.
4. Rampling MW. Hyperviscosity as a complication in a variety of disorders. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2003; 29 (5): 459–466.
5. Kwaan HC, Wang J. Hyperviscosity in polycythemia and other red cell abnormalities. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2003; 29 (5): 451–458.
6. Accorsi P, Passeri C, Onofrillo D, et al. Hyperviscosity syndrome in hematological diseases and therapeutic apheresis. *The International Journal of Artificial Organs* 2005; 28: 1032–1038.
7. Rosenkrantz TS. Polycythemia and hyperviscosity in the newborn. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2003; 29 (5): 515–528.
8. Ghobrial IM, Gertz MA, Fonseca R. Waldenström macroglobulinaemia. *The Lancet Oncology* 2003; 4: 679–685.
9. Ghobrial IM, Witzig TE. Waldenström macroglobulinaemia. *Current Treatment Options in Oncology* 2004; 5: 239–247.
10. Mehta J, Singhal S. Hyperviscosity Syndrome in plasma cell dyscrasias. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2003; 29 (5): 467–472.
11. Dispenzieri A, Kyle RA. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. *Best Practice and Research Clinical Haematology* 2005; 18 (4): 689–707.
12. Della Rossa A, Tavani A, Bombardieri S. Hyperviscosity syndrome in cryoglobulinemia: clinical aspects and therapeutic considerations. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2003; 29 (5): 473–478.
13. Kwaan HC, Sakurai S, Wang J. Rheologic abnormalities and thromboembolic complications in heart disease: spontaneous echo contrast and red cell aggregation. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2003; 29 (5): 529–534.
14. von Tempelhoff GF, Heilmann L, Hommel G, et al. Impact of rheological variables in cancer. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2003; 29 (5): 499–514.
15. Baranzio G, Freitas I, Kwaan HC. Tumor microenvironment and hemorheological abnormalities. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2003; 29 (5): 489–498.
16. Pagnoux C, Korach JM, Guillevin L. Indications for plasma exchange in lupus erythematosus in 2005. *Lupus* 2005; 14: 871–877.
17. Zarkovic M, Kwaan HC. Correction of hyperviscosity by apheresis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2003; 29 (5): 535–542.
18. Mikita J. A perifériás artériás érbetegség. *Orvosi Hetilap* 2006; 146: 723–730.